



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115529826 A

(43) 申请公布日 2022. 12. 27

(21) 申请号 202180030714.5

(22) 申请日 2021.03.23

(30) 优先权数据

62/993,334 2020.03.23 US

63/146,567 2021.02.05 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.10.24

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CA2021/050383 2021.03.23

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/189139 EN 2021.09.30

(71) 申请人 醇活生物制药有限公司

地址 加拿大不列颠哥伦比亚省

(72) 发明人 R·布莱克勒 G·沃尔克斯

D·斗达

T·斯普雷特冯克罗伊登斯泰因

G·德斯贾丁斯 N·阿法坎

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

专利代理师 陈文平

(51) Int.Cl.

C07K 19/00 (2006.01)

A61K 47/68 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07K 14/54 (2006.01)

C07K 16/00 (2006.01)

C07K 7/06 (2006.01)

C12N 15/62 (2006.01)

C12P 21/02 (2006.01)

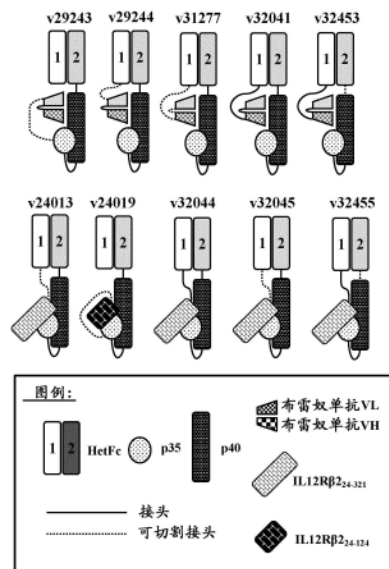
权利要求书5页 说明书330页 附图52页

(54) 发明名称

经掩蔽的IL12融合蛋白及其使用方法

(57) 摘要

本公开涉及经掩蔽的IL12融合蛋白、包含所述融合蛋白的组合物以及使用所述组合物治疗包括癌症在内的多种疾病的方法。



1. 一种经掩蔽的白细胞介素12 (IL12) 融合蛋白,其包含:

- a. Fc结构域,其包含第一Fc多肽和第二Fc多肽;
- b. 掩蔽部分 (MM); 和
- c. IL12多肽;

其中所述掩蔽部分通过第一接头融合至所述第一Fc多肽;并且任选地,其中所述掩蔽部分还包含第二接头;

其中所述IL12多肽通过第三接头融合至所述第二Fc多肽;

其中所述第一接头、第二接头或第三接头中的至少一者是蛋白酶可切割的;并且

其中所述经掩蔽的IL12融合蛋白的IL12活性如与在所述至少一种蛋白酶可切割接头被切割后释放的含IL12的多肽的所述IL12活性相比减弱。

2. 如权利要求1所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述第一接头是蛋白酶可切割的,并且任选地,所述第二接头是蛋白酶可切割的。

3. 如权利要求1所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述第三接头是蛋白酶可切割的,并且任选地,所述第一接头或第二接头是蛋白酶可切割的,或者二者都是蛋白酶可切割的。

4. 如权利要求1所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述第一接头包含选自由表3和表24中列出的切割位点组成的组的切割序列。

5. 如权利要求1所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述第一接头包含具有氨基酸序列MSGRSANA (SEQ ID NO:10) 的切割序列。

6. 如权利要求1所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述蛋白酶可切割接头是被选自由基质金属蛋白酶 (MMP)、蛋白裂解酶、组织蛋白酶、激肽释放酶、半胱天冬酶、丝氨酸蛋白酶和弹性蛋白酶组成的组的蛋白酶切割的。

7. 如权利要求1所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述第一接头、第二接头和第三接头是被相同的蛋白酶切割的。

8. 如权利要求1所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述掩蔽部分是单链Fv (scFv) 抗体片段、IL12受体 β 2亚基 (IL12R β 2) 或其IL12结合片段,或IL12受体 β 1亚基 (IL12R β 1) 或其IL12结合片段。

9. 如权利要求8所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述scFv包含具有分别在SEQ ID NO:13-15中所列出的氨基酸序列的VHCDR1-3和具有分别在SEQ ID NO:16-18中所列出的氨基酸序列的VLCDR1-3。

10. 如权利要求8所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述scFv包含:包含分别在SEQ ID NO:11和12中所列出的氨基酸序列的VH和VL;或者包含分别在SEQ ID NO:255和256中所列出的氨基酸序列的VH和VL。

11. 如权利要求8所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述scFv包含具有SEQ ID NO:11中所列出的氨基酸序列的VH的变体,其中所述变体选自由根据Kabat编号的H_Y32A、H_F27V、H_Y52AV、H_R52E、H_R52E_Y52AV、H_H95D、H_G96T和H_H98A组成的组;和具有SEQ IDNO:12中所列出的氨基酸序列的VL。

12. 如权利要求8所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述掩蔽部分选自人IL12R β 2的ECD、人IL12R β 2的氨基酸24-321 (IL12R β 224-321)、人IL12R β 2的氨基酸24-124 (IL12R β 24-124)、人IL12R β 1的氨基酸24-240 (IL12R β 124-240) 和IL23R ECD。

13. 如权利要求1所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述IL12多肽包含SEQ ID NO:22或23中所列出的氨基酸序列。

14. 如权利要求13所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述IL12多肽包含SEQ ID NO:22中所列出的p40多肽氨基酸序列,并且所述p35 IL12多肽非共价结合至所述p40多肽。

15. 如权利要求13所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述IL12多肽包含SEQ ID NO:23中所列出的p35多肽氨基酸序列,并且所述p40 IL12多肽非共价结合至所述p40多肽。

16. 如权利要求1所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述IL12多肽是单链IL12多肽,其选自具有p35-接头-p40或p40-接头-p35取向的单链IL12多肽。

17. 如权利要求16所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述融合蛋白选自变体29243、29244、31277、32039、32042、32045和32454。

18. 如权利要求16所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述单链IL12多肽是在所述p40多肽处融合至所述第二Fc多肽的p40-接头-p35多肽。

19. 如权利要求16所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述单链IL12多肽是在所述p35多肽处融合至所述第二Fc多肽的p35-接头-p40多肽。

20. 如权利要求18或权利要求19所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述单链IL12多肽融合至所述第二Fc多肽的c末端。

21. 如权利要求18或权利要求19所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述单链IL12多肽融合至所述第二Fc多肽的c末端,并且所述掩蔽部分融合至所述第一Fc多肽的c末端。

22. 如权利要求18或权利要求19所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述单链IL12多肽融合至所述第二Fc多肽,并且其中所述第三接头是蛋白酶可切割的。

23. 如权利要求18或权利要求19所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述IL12多肽的P40结构域已被修饰为如与未经修饰的P40结构域相比具有更强的蛋白水解切割抗性。

24. 如权利要求20所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述掩蔽部分是单链Fv (scFv) 抗体片段;并且其中所述IL12融合蛋白还包含第二掩蔽部分,所述第二掩蔽部分包含通过第四接头融合至所述IL12多肽的p35结构域的另外的scFv。

25. 如权利要求24所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述第一接头和第四接头是蛋白酶可切割的。

26. 如权利要求20所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述掩蔽部分包含通过第四接头融合至第二scFv的第一scFv。

27. 如权利要求26所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述第一接头和第四接头是蛋白酶可切割的。

28. 如权利要求27所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述掩蔽部分处于以下取向:第一Fc多肽-L1-VH-VL-L4-VH-VL;或第一Fc多肽-L1-VH-VL-L4-VL-VH。

29. 如权利要求28所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述第一接头和第四接头是蛋白酶可切割的。

30. 如权利要求1所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述掩蔽部分包含IL12受体 β 2亚基(IL12R β 2)或其IL12结合片段,以及通过所述第二接头融合的IL12受体 β 1亚基(IL12R β 1)或其IL12结合片段。

31. 如权利要求30所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述掩蔽部分包含融合至所述

第一Fc多肽的c末端的IL12Rβ2-Ig结构域以及通过所述第二接头融合至所述IL12Rβ2-Ig结构域的c末端的IL12Rβ1。

32. 如权利要求31所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述第一接头和所述第二接头是蛋白酶可切割的。

33. 如权利要求20所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述掩蔽部分是IL12Rβ1或其IL12结合片段;并且其中所述IL12融合蛋白还包含第二掩蔽部分,所述第二掩蔽部分包含通过第四接头融合至所述IL12多肽的p35结构域的IL12Rβ2或其IL12结合片段。

34. 如权利要求33所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述第一接头和所述第四接头是蛋白酶可切割的。

35. 如权利要求1所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其还包含靶向结构域。

36. 如权利要求35所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述靶向结构域特异性地结合肿瘤相关抗原。

37. 如权利要求1所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述第一Fc多肽包含第一CH3结构域,并且所述第二Fc多肽包含第二CH3结构域。

38. 如权利要求1所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述IL12活性是通过测量对IL12敏感的细胞或细胞系的相对细胞丰度或细胞因子产量来确定的。

39. 如权利要求38所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述细胞或细胞系选自PBMC、CD8+T细胞、CTL-2细胞系和NK细胞系。

40. 如权利要求38所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述IL12活性是通过测量CD8+T细胞的IFN γ 释放来确定的。

41. 如权利要求38所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述IL12活性是通过测量NK细胞的相对细胞丰度来确定的。

42. 如权利要求36所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述第一CH3结构域或所述第二CH3结构域或两者包含不对称氨基酸修饰,其中所述第一和第二CH3结构域优先配对从而形成异二聚体而不是同二聚体。

43. 一种经掩蔽的白细胞介素12 (IL12) 融合蛋白,其包含:

a. Fc结构域,其包含第一Fc多肽和第二Fc多肽;

b. 掩蔽部分 (MM); 和

c. IL12多肽;

其中所述掩蔽部分通过第一接头融合至所述第一Fc多肽;并且任选地,其中所述掩蔽部分还包含第二接头;

其中所述IL12多肽通过第三接头融合至所述第二Fc多肽;

任选地,其中所述第一接头、第二接头或第三接头中的至少一者是蛋白酶可切割的;并且

其中所述经掩蔽的IL12融合蛋白的IL12活性如与对照IL12多肽的所述IL12活性相比减弱。

44. 一种经掩蔽的IL12融合蛋白,其包含:

a. Fc结构域,其包含第一Fc多肽和第二Fc多肽;

b. 第一MM和第二MM; 和

c. IL12多肽;

其中所述IL12多肽包含p35多肽和p40多肽;其中所述第一MM通过第一接头融合至所述第一Fc多肽;其中所述p35多肽通过第二接头融合至所述第一MM;其中所述第二MM通过第三接头融合至所述第二Fc多肽;并且其中所述p40多肽非共价结合至所述p35多肽;并且

其中所述第一接头、第二接头或第三接头中的至少一者是蛋白酶可切割的;并且

其中所述经掩蔽的IL12融合蛋白的IL12活性如与在所述至少一种蛋白酶可切割接头被切割后释放的含IL12的多肽的所述IL12活性相比减弱。

45. 一种经掩蔽的IL12融合蛋白,其包含:

a. Fc结构域,其包含第一Fc多肽和第二Fc多肽;

b. 第一MM和第二MM;和

c. IL12多肽;

其中所述IL12多肽包含p35多肽和p40多肽;其中所述p35多肽通过第一接头融合至所述第一Fc多肽;其中所述第一MM通过第二接头融合至所述p35多肽;其中所述第二MM通过第三接头融合至所述第二Fc多肽;并且其中所述p40多肽非共价结合至所述p35多肽;并且

其中所述第一接头、第二接头或第三接头中的至少一者是蛋白酶可切割的;并且

其中所述经掩蔽的IL12融合蛋白的IL12活性如与在所述至少一种蛋白酶可切割接头被切割后释放的含IL12的多肽的所述IL12活性相比减弱。

46. 如权利要求43所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述第一MM融合至所述第一Fc多肽的C末端,并且其中所述第二MM融合至所述第二Fc多肽的C末端。

47. 如权利要求45所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述p35多肽融合至所述第一Fc多肽的N末端,并且其中所述第二MM融合至所述第二Fc多肽的N末端。

48. 一种组合物,其包含权利要求1至47中任一项所述的经掩蔽的IL12融合蛋白和药学上可接受的赋形剂。

49. 一种经分离的核酸,其编码权利要求1至47中任一项所述的经掩蔽的IL12融合蛋白。

50. 一种表达载体,其包含权利要求49所述的经分离的核酸。

51. 一种宿主细胞,其包含权利要求49所述的经分离的核酸或权利要求50所述的表达载体。

52. 一种制备经掩蔽的IL12融合蛋白的方法,其包括在适合于使所述经掩蔽的IL12融合蛋白表达的条件下培养权利要求51所述的宿主细胞,以及任选地,从所述宿主细胞培养基中回收所述经掩蔽的IL12融合蛋白。

53. 一种治疗受试者的癌症的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的权利要求48所述的组合物。

54. 一种经掩蔽的白细胞介素23(IL23)融合蛋白,其包含:

a. Fc结构域,其包含第一Fc多肽和第二Fc多肽;

b. 掩蔽部分;

c. 第一蛋白酶可切割接头;和

d. IL23多肽;

其中所述掩蔽部分通过所述第一蛋白酶可切割接头融合至所述第一Fc多肽;并且任选

地,其中所述掩蔽部分还包含第二蛋白酶可切割接头;

其中所述IL23多肽融合至所述第二Fc多肽;并且

其中所述经掩蔽的IL23融合蛋白的IL23活性如与在所述蛋白酶可切割接头被切割后释放的含IL23的多肽的所述IL23活性相比减弱。

55.如权利要求54所述的经掩蔽的IL23融合蛋白,其中所述IL23是单链IL23多肽,所述单链IL23多肽选自具有p19-接头-p40或p40-接头-p19取向的单链IL23多肽。

56.如权利要求54所述的经掩蔽的IL23融合蛋白,其中所述单链IL23多肽是在所述p40多肽处融合至所述第二Fc多肽的p40-接头-p19多肽。

57.如权利要求54所述的经掩蔽的IL23融合蛋白,其中所述单链IL23多肽是在所述p19多肽处融合至所述第二Fc多肽的p19-接头-p40多肽。

58.如权利要求56或权利要求57所述的经掩蔽的IL23融合蛋白,其中所述单链IL23多肽融合至所述第二Fc多肽的c末端。

59.如权利要求56或权利要求57所述的经掩蔽的IL23融合蛋白,其中所述单链IL23多肽融合至所述第二Fc多肽的c末端,并且所述掩蔽部分融合至所述第一Fc多肽的c末端。

60.一种包含蛋白酶可切割接头(PCL)的重组多肽,其中所述蛋白酶可切割接头包含氨基酸序列MSGRSANA (SEQ ID NO:10)。

61.如权利要求60所述的重组多肽,其包含两种异源多肽:位于所述PCL的氨基(N)末端的第一多肽和位于所述PCL的羧基(C)末端的第二多肽。

62.如权利要求61所述的重组多肽,其中所述两种异源多肽选自细胞因子多肽、抗体、抗体的抗原结合片段和Fc结构域。

63.如权利要求61所述的重组多肽,其中所述重组多肽包含细胞因子多肽、MM和Fc结构域。

64.如权利要求63所述的重组多肽,其中所述MM是结合至所述细胞因子或细胞因子受体多肽或其细胞因子结合片段的单链Fv(scFv)抗体片段。

65.如权利要求61所述的重组多肽,其中所述重组多肽包含结合靶标的抗体或其抗原结合片段,以及结合至所述抗体或其抗原结合片段并阻断所述抗体或其抗原结合片段结合至所述靶标的MM。

66.一种包含PCL的经分离的多肽,其中所述PCL包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列,其中所述PCL是用于蛋白酶的底物,其中所述经分离的多肽包含至少一个选自由以下组成的组的部分(M):位于所述PCL的氨基(N)末端的部分(MN)、位于所述PCL的羧基(C)末端的部分(MC)以及它们的组合,并且其中所述MN或MC选自由抗体或其抗原结合片段;细胞因子或其功能片段;MM;细胞因子受体或其功能片段;免疫调节受体或其功能片段;免疫检查点蛋白或其功能片段;肿瘤相关抗原;靶向结构域;治疗剂;抗肿瘤剂;毒剂;药物;以及可检测标记组成的组。

经掩蔽的IL12融合蛋白及其使用方法

技术领域

[0001] 本公开涉及经掩蔽的IL12融合蛋白、包含所述融合蛋白的组合物以及使用所述组合物治疗包括癌症在内的多种疾病的方法。

背景技术

[0002] 白细胞介素12 (IL12) 是异二聚体细胞因子家族的第一个公认成员,该家族包括IL12、IL23、IL27、IL35和IL39。IL12和IL23是对T辅助细胞1 (Th-1) 和T辅助细胞17 (Th-17) T细胞亚群的发育很重要的促炎细胞因子,而IL27和IL35是强效的抑制性细胞因子。IL39是调节先天性和/或适应性免疫反应的重要细胞因子。IL12可以直接增强效应CD4和CD8 T细胞以及自然杀伤(NK) 和NK T细胞的活性。

[0003] 白细胞介素-12 (IL12) 是一种异二聚体分子,其由通过二硫键桥共价连接从而形成具有生物活性的70kDa二聚体的一条 α 链 (p35亚基) 和一条 β 链 (p40亚基) 构成。IL23是IL12细胞因子家族的成员,并且也由两个亚基:它与IL12和p19共享的p40亚基构成。IL12受体或受体复合物由IL12R β 1和IL12R β 2构成。IL23受体复合物 (IL23R) 由与IL12R β 1亚基复合的IL23R亚基组成,IL12R β 1亚基是IL12受体的常见亚基并且与酪氨酸激酶2 (Tyk2) 相互作用。IL23R主要在免疫细胞,特别是T细胞 (例如, Th17和 γ δ T细胞)、巨噬细胞、树突细胞和NK细胞上表达 (Duvall et 等人, 2011)。最近已证明,未经激活的嗜中性粒细胞表达基础量的IL23R,并且细胞激活后IL23R表达增加 (Chen 等人, 2016)。

[0004] 在生物学上,IL12是包括吞噬细胞、B细胞和经激活的树突细胞在内的多种免疫系统细胞响应于感染而产生的炎性细胞因子 (Colombo和Trinchieri (2002), *Cytokine and Growth Factor Reviews*, 13:155-168和Hamza等人, "Interleukin-12 a Key Immunoregulatory Cytokine in Infection Applications" *Int. J. Mol. Sci.* 11:789-806 (2010)。IL12在介导免疫系统先天性臂和适应性臂的相互作用、作用于T细胞和自然杀伤(NK) 细胞、增强细胞毒性淋巴细胞的增殖和活性以及其他炎性细胞因子 (尤其是干扰素- γ (IFN- γ)) 的产生中发挥重要作用。

[0005] IL12已在人体临床试验中作为用于治疗多种癌症 (包括肾癌、结肠癌和卵巢癌、黑色素瘤和T细胞淋巴瘤) 的免疫治疗剂 (Atkins等人 (1997), *Clin. Cancer Res.*, 3:409-17; Gollob等人 (2000), *Clin. Cancer Res.*, 6:1678-92; Hurteau等人 (2001), *Gynecol. Oncol.*, 82:7-10; 以及Youssoufian, 等人 (2013) *Surgical Oncology Clinics of North America*, 22 (4) :885-901) 以及作为癌症疫苗的佐剂 (Lee等人 (2001), *J. Clin. Oncol.* 19:3836-47) 进行了测试。然而, IL12在作为重组蛋白全身施用时有毒的。Trinchieri, *Adv. Immunol.* 1998; 70:83-243。为了在最大限度地降低IL12的全身毒性的同时最大限度地提高IL12的抗肿瘤作用,已提出IL12基因疗法方法使肿瘤部位处产生细胞因子,从而在低血清浓度下实现IL12的高局部水平。Qian等人, *Cell Research* (2006) 16:182-188; US专利公开20130195800。

[0006] 由于IL12是由 α 链 (p35亚基) 和 β 链 (p40亚基) 组成的异二聚体分子,因此具有生物

活性的异二聚体的产生需要该两个亚基的同时表达。使用含有p40和p35亚基的双顺反子载体实现了重组IL12表达,该p40和p35亚基被IRES(内部核糖体进入位点)序列分隔从而允许从单个载体独立表达两个亚基。然而,IRES序列的使用可能会损害蛋白质表达。Mizuguchi等人,*Mol Ther*(2000);1:376-382.此外,p40和p35亚基的不等表达可导致同二聚体蛋白(例如p40-p40)形成,这些蛋白可能对IL12信号转导产生抑制作用。Gillissen等人*Eur.J.Immunol.*25(1):200-6(1995)。

[0007] 作为IL12亚基的双顺反子表达的替代,已通过将p40和p35亚基与(Gly4Ser)3或Gly6Ser接头联接产生功能性单链IL12融合蛋白。Lieschke等人,(1997),*Nature Biotechnology* 15,35-40;Lode等人,(1998),*PNAS* 95,2475-2480。(这些形式的p40-接头-p35或p35-接头-p40 IL12构型在本文中可称为“单链IL12(scIL12)”)。

[0008] 人IL12 p70(即p35和p40的二聚体)具有已报道的5-19小时的体内半衰期,在作为治疗性化合物施用时可导致显著的全身毒性。参见例如,Car等人“*The Toxicology of Interleukin-12:A Review*”*Toxicologic Path.*27:1,58-63(1999);Robertson等人“*Immunological Effects of Interleukin 12 Administered by Bolus Intravenous Injection to Patients with Cancer*”*Clin.Cancer Res.*5:9-16(1999);Atkins等人“*Phase I Evaluation of Intravenous Recombinant Human Interleukin 12 in Patients with Advance Malignancies*”*Clin.Cancer Res.*3:409-417(1997)。鼠类肿瘤治疗模型的临床前研究表明,全身施用IL12后具有强大的抗肿瘤作用。然而,在人中,尝试全身施用重组IL12则导致包括患者死亡在内的严重毒性和有限的功效。因此,本领域仍然需要改进对IL12的体内递送形式的治疗性控制。

发明内容

[0009] 本公开的一个方面提供了经掩蔽的白细胞介素12(IL12)融合蛋白,其包含:a)包含第一Fc多肽和第二Fc多肽的Fc结构域;b)掩蔽部分(MM);和c)IL12多肽;其中所述掩蔽部分通过第一接头融合至所述第一Fc多肽;并且任选地,其中所述掩蔽部分进一步包含第二接头;其中所述IL12多肽通过第三接头融合至所述第二Fc多肽;其中所述第一接头、第二接头或第三接头中的至少一者是蛋白酶可切割的;并且其中所述经掩蔽的IL12融合蛋白的IL12活性如与在所述至少一个蛋白酶可切割接头被切割后释放的含IL12的多肽的IL12活性相比减弱。在经掩蔽的IL12融合蛋白的一些实施方案中,所述第一接头是蛋白酶可切割的,并且任选地,所述第二接头是蛋白酶可切割的。在经掩蔽的IL12融合蛋白的一些实施方案中,所述第一接头任选地是蛋白酶可切割的,并且所述第二接头是蛋白酶可切割的。在经掩蔽的IL12融合蛋白的一些实施方案中,所述第三接头是蛋白酶可切割的,并且任选地,所述第一接头或第二接头是蛋白酶可切割的,或者两者都是蛋白酶可切割的。在经掩蔽的IL12融合蛋白的一些实施方案中,所述第一接头包含选自表3和表24中列出的切割位点组成的组的切割序列。在本文的经掩蔽的IL12融合蛋白的一些实施方案中,所述第一接头包含具有氨基酸序列MSGRSANA(SEQ ID NO:10)的切割序列。在一些实施方案中,所述蛋白酶可切割接头是被选自由基质金属蛋白酶(MMP)、蛋白裂解酶(matriptase)、组织蛋白酶、激肽释放酶、半胱天冬酶、丝氨酸蛋白酶、凝血酶、糜蛋白酶、羧肽酶A、类胰蛋白酶(trypsin)、组织蛋白酶G、组织蛋白酶L、ADAM金属蛋白酶和弹性蛋白酶组成的组的蛋白酶

切割。在一个实施方案中,所述第一接头、第二接头和第三接头是被相同的蛋白酶切割。

[0010] 在本文的经掩蔽的IL12融合蛋白的一些实施方案中,所述掩蔽部分是单链Fv(scFv)抗体片段、IL12受体 β 2亚基(IL12R β 2)或其IL12结合片段,或IL12受体 β 1亚基(IL12R β 1)或其IL12结合片段。在某些实施方案中,所述scFv包含:具有分别在SEQ ID No:13-15中列出的氨基酸序列的VHCDR1-3和具有分别在SEQ ID No:16-18中列出的氨基酸序列的VLCDR1-3。在一些实施方案中,所述scFv包含:包含分别在SEQ ID NO:11和12中列出的氨基酸序列的VH和VL;或包含分别在SEQ ID NO 255和256中列出的氨基酸序列的VH和VL。在一些实施方案中,所述scFv包含具有SEQ ID NO:11中所列出的氨基酸序列的VH的变体,其中所述变体选自由根据Kabat编号的H_Y32A、H_F27V、H_Y52AV、H_R52E、H_R52E_Y52AV、H_H95D、H_G96T和H_H98A组成的组;和具有SEQ ID NO:12中所列出的氨基酸序列的VL。在一些实施方案中,所述掩蔽部分选自人IL12R β 2的ECD、人IL12R β 2的氨基酸24-321(IL12R β 224-321)、人IL12R β 2的氨基酸24-124(IL12R β 24-124)、人IL12R β 1的氨基酸24-240(IL12R β 124-240)和IL23R ECD。

[0011] 在本文的经掩蔽的IL12融合蛋白的一些实施方案中,所述IL12多肽包含SEQ ID NO:22或23中所列出的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述IL12多肽包含SEQ ID NO:22中所列出的p40多肽氨基酸序列,并且所述p35 IL12多肽非共价结合至p40多肽。在一些实施方案中,所述IL12多肽包含SEQ ID NO:23中所列出的p35多肽氨基酸序列,并且所述p40 IL12多肽非共价结合至p40多肽。

[0012] 在本文的经掩蔽的IL12融合蛋白的一些实施方案中,所述IL12是单链IL12多肽,该单链IL12多肽选自具有p35-接头-p40或p40-接头-p35取向的单链IL12多肽。在一些实施方案中,所述融合蛋白选自变体29243、29244、31277、32039、32042、32045、33507、35425、32041、35436、35437、32862和32454。在一些实施方案中,所述单链IL12多肽是在p40多肽处融合至所述第二Fc多肽的p40-接头-p35多肽。在一些实施方案中,所述单链IL12多肽是在p35多肽处融合至所述第二Fc多肽的p35-接头-p40多肽。在一些实施方案中,所述单链IL12多肽融合至所述第二Fc多肽的C末端。在经掩蔽的IL12融合蛋白的一些实施方案中,所述单链IL12多肽融合至所述第二Fc多肽的C末端,并且所述掩蔽部分融合至所述第一Fc多肽的C末端。在一些实施方案中,所述单链IL12多肽融合至所述第二Fc多肽,并且所述第三接头是蛋白酶可切割的。在一些实施方案中,所述IL12多肽的P40结构域已被修饰为如与未经修饰的P40结构域相比具有更强的蛋白水解切割抗性。在一些实施方案中,所述掩蔽部分是单链Fv(scFv)抗体片段;并且所述IL12融合蛋白还包含第二掩蔽部分,所述第二掩蔽部分包含通过第四接头融合至所述IL12多肽的p35结构域的另外的scFv。在一些实施方案中,所述第一接头和第四接头是蛋白酶可切割的。在一些实施方案中,所述掩蔽部分包含通过第四接头融合至第二scFv的第一scFv。在一些实施方案中,所述第一接头和第四接头是蛋白酶可切割的。在一些实施方案中,所述掩蔽部分处于以下取向:第一Fc多肽-L1-VH-VL-L4-VH-VL;或第一Fc多肽-L1-VH-VL-L4-VL-VH。在一些实施方案中,所述第一接头和第四接头是蛋白酶可切割的。

[0013] 在经掩蔽的IL12融合蛋白的一些实施方案中,所述掩蔽部分包含IL12受体 β 2亚基(IL12R β 2)或其IL12结合片段,以及通过所述第二接头融合的IL12受体 β 1亚基(IL12R β 1)或其IL12结合片段。在一些实施方案中,所述掩蔽部分包含融合至所述第一Fc多肽的C末端的

IL12Rβ2-Ig结构域以及通过所述第二接头融合至所述IL12Rβ2-Ig结构域的C末端的IL12Rβ1。在一些实施方案中,所述第一和第二接头是蛋白酶可切割的。在一些实施方案中,所述掩蔽部分是IL12Rβ1或其IL12结合片段;并且其中所述IL12融合蛋白还包含第二掩蔽部分,所述第二掩蔽部分包含通过第四接头融合至所述IL12多肽的p35结构域的IL12Rβ2或其IL12结合片段。在一些实施方案中,所述第一接头和所述第四接头是蛋白酶可切割的。

[0014] 在本文的经掩蔽的IL12融合蛋白的一些实施方案中,所述融合蛋白还包含靶向结构域。在一些实施方案中,所述靶向结构域特异性地结合肿瘤相关抗原。

[0015] 在本文的经掩蔽的IL12融合蛋白的一些实施方案中,所述第一Fc多肽包含第一CH3结构域并且所述第二Fc多肽包含第二CH3结构域。

[0016] 在本文中经掩蔽的IL12融合蛋白的一些实施方案中,所述IL12活性是通过测量对IL12敏感的细胞或细胞系的相对细胞丰度或细胞因子产量来确定的。在一些实施方案中,所述细胞或细胞系选自PBMC、CD8⁺ T细胞、CTLL-2细胞系和NK细胞系。在一些实施方案中,所述IL12活性是通过测量CD8⁺ T细胞的IFN γ 释放来确定。在一些实施方案中,所述IL12活性是通过测量NK细胞的相对细胞丰度来确定。

[0017] 在经掩蔽的IL12融合蛋白的一些实施方案中,所述第一CH3结构域或所述第二CH3结构域或两者包含不对称氨基酸修饰,其中所述第一和第二CH3结构域优先配对从而形成异二聚体而不是同二聚体。

[0018] 本公开的一个方面提供了经掩蔽的白细胞介素12(IL12)融合蛋白,其包含:a) Fc结构域,其包含第一Fc多肽和第二Fc多肽;b) 掩蔽部分(MM);和c) IL12多肽;其中所述掩蔽部分通过第一接头融合至所述第一Fc多肽;并且任选地,其中所述掩蔽部分进一步包含第二接头;其中所述IL12多肽通过第三接头融合至所述第二Fc多肽;任选地,其中所述第一接头、第二接头或第三接头中的至少一者是蛋白酶可切割的;并且其中所述经掩蔽的IL12融合蛋白的IL12活性如与对照IL12多肽的IL12活性相比减弱。

[0019] 本公开的一个方面提供了经掩蔽的IL12融合蛋白,其包含:a) Fc结构域,其包含第一Fc多肽和第二Fc多肽;b) 第一MM和第二MM;和c) IL12多肽;其中所述IL12多肽包含p35多肽和p40多肽;其中所述第一MM通过第一接头融合至所述第一Fc多肽;其中所述p35多肽通过第二接头融合至所述第一MM;其中所述第二MM通过第三接头融合至所述第二Fc多肽;并且其中所述p40多肽非共价结合至所述p35多肽;并且其中所述第一接头、第二接头或第三接头中的至少一者是蛋白酶可切割的;并且其中所述经掩蔽的IL12融合蛋白的IL12活性与在所述至少一种蛋白酶可切割接头被切割后释放的含IL12的多肽的IL12活性相比减弱。

[0020] 本公开的一个方面提供了经掩蔽的IL12融合蛋白,其包含:a) Fc结构域,其包含第一Fc多肽和第二Fc多肽;b) 第一MM和第二MM;和c) IL12多肽;其中所述IL12多肽包含p35多肽和p40多肽;其中所述p35多肽通过第一接头融合至所述第一Fc多肽;其中所述第一MM通过第二接头融合至所述p35多肽;其中所述第二MM通过第三接头融合至所述第二Fc多肽;并且其中所述p40多肽非共价结合至所述p35多肽;并且其中所述第一接头、第二接头或第三接头中的至少一者是蛋白酶可切割的;并且其中所述经掩蔽的IL12融合蛋白的IL12活性与在所述至少一种蛋白酶可切割接头被切割后释放的含IL12的多肽的IL12活性相比减弱。在一些实施方案中,所述第一MM融合至所述第一Fc多肽的C末端,并且其中所述第二MM融合至所述第二Fc多肽的C末端。在一些实施方案中,所述p35多肽融合至所述第一Fc多肽的N末

端,并且其中所述第二MM融合至所述第二Fc多肽的N末端。

[0021] 本公开的一个方面提供了组合物,其包含本文描述的任何经掩蔽的IL12融合蛋白和药学上可接受的赋形剂。

[0022] 本公开的一个方面提供了治疗受试者的癌症的方法,其包括给所述受试者施用治疗有效量的组合物,所述组合物包含本文所述的任何经掩蔽的IL12融合蛋白和药学上可接受的赋形剂。

[0023] 本公开的一个方面提供了经分离的核酸,其编码如本文所述的经掩蔽的IL12融合蛋白。

[0024] 本公开的一个方面提供了表达载体,其包含编码如本文所述的经掩蔽的IL12融合蛋白的经分离的核酸。

[0025] 本公开的一个方面提供了经分离的宿主细胞,其包含编码如本文所述的经掩蔽的IL12融合蛋白的经分离的核酸或包含此种经分离的核酸的表达载体。

[0026] 本公开的一个方面提供了制备经掩蔽的IL12融合蛋白的方法,其包括在适合于使所述经掩蔽的IL12融合蛋白表达的条件下培养宿主细胞,所述宿主细胞包含编码如本文所述的经掩蔽的IL12融合蛋白的经分离的核酸或包含此类经分离的核酸的表达载体;以及任选地,从所述宿主细胞培养基中回收所述经掩蔽的IL12融合蛋白。

[0027] 本公开的一个方面提供了经掩蔽的白细胞介素23 (IL23) 融合蛋白,其包含:a) Fc结构域,其包含第一Fc多肽和第二Fc多肽;b) 掩蔽部分;c) 第一蛋白酶可切割接头;和d) IL23多肽;其中所述掩蔽部分通过所述第一蛋白酶可切割接头融合至所述第一Fc多肽;并且任选地,其中所述掩蔽部分还包含第二蛋白酶可切割接头;其中所述IL23多肽融合至所述第二Fc多肽;并且其中所述经掩蔽的IL23融合蛋白的IL23活性如与在所述蛋白酶可切割接头被切割后释放的含IL23的多肽的IL23活性相比减弱。在一些实施方案中,所述IL23是单链IL23多肽,其选自具有p19-接头-p40或p40-接头-p19取向的单链IL23多肽。在一些实施方案中,所述单链IL23多肽是在所述p40多肽处融合至所述第二Fc多肽的p40-接头-p19多肽。在一些实施方案中,所述单链IL23多肽是在所述p19多肽处融合至所述第二Fc多肽的p19-接头-p40多肽。在一些实施方案中,所述单链IL23多肽融合至所述第二Fc多肽的C末端。在一些实施方案中,所述单链IL23多肽融合至所述第二Fc多肽的C末端,并且所述掩蔽部分融合至所述第一Fc多肽的C末端。

[0028] 本公开的一个方面提供了包含蛋白酶可切割接头 (PCL) 的重组多肽,其中所述蛋白酶可切割接头包含氨基酸序列MSGRSANA (SEQ ID NO:10)。在一些实施方案中,所述重组多肽包含两种异源多肽:位于所述PCL的氨基 (N) 末端的第一多肽和位于PCL的羧基 (C) 末端的第二多肽。在一些实施方案中,所述两种异源多肽选自细胞因子多肽、抗体、抗体的抗原结合片段和Fc结构域。在一些实施方案中,所述重组多肽包含细胞因子多肽、MM和Fc结构域。在一些实施方案中,所述MM是结合至所述细胞因子或细胞因子受体多肽或其细胞因子结合片段的单链Fv (scFv) 抗体片段。在一些实施方案中,所述重组多肽包含结合靶标的抗体或其抗原结合片段,以及结合至所述抗体或其抗原结合片段并阻断所述抗体或其抗原结合片段结合至靶标的MM。

[0029] 本公开的一个方面提供了包含PCL的经分离的多肽,其中所述PCL包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列,其中所述PCL是用于蛋白酶的底物,其中所述经分离的多肽包含至少一个

选自由以下组成的组的部分(M):位于所述PCL的氨基(N)末端的部分(MN)、位于所述PCL的羧基(C)末端的部分(MC)以及它们的组合,并且其中所述MN或MC选自由抗体或其抗原结合片段;细胞因子或其功能片段;MM;细胞因子受体或其功能片段;免疫调节受体或其功能片段;免疫检查点蛋白或其功能片段;肿瘤相关抗原;靶向结构域;治疗剂;抗肿瘤剂;毒剂;药物;以及可检测标记组成的组。

附图说明

[0030] 图1:亲本未经掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白变体的示意图

[0031] 图2A至图2B:具有结合至催化位点的多肽的uPa(图2A,5HGG.pdb)和蛋白裂解酶(图2B,3BN9.pdb)的三维结构,其展现出以P1和P1'之间的可切割位点为中心的8个残基的潜在相互作用。

[0032] 图3A和图3B:用于开发蛋白酶特异性可切割位点的单臂抗体格式和变体的示意图,其中P4-P4'或X指示切割位点的位置。

[0033] 图4A至图4B:报告蛋白裂解酶(图4A)或uPa(图4B)随时间推移对单臂间皮素阻断变体的切割的动力学曲线。

[0034] 图5:衍生自亲本未经掩蔽的变体v22951的经掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白变体的示意图。

[0035] 图6:衍生自亲本未经掩蔽的变体v22945的经掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白变体的示意图。

[0036] 图7:衍生自亲本未经掩蔽的变体v22946的经掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白变体的示意图。

[0037] 图8:衍生自亲本未经掩蔽的变体v22948的经掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白变体的示意图。

[0038] 图9:衍生自亲本未经掩蔽的变体v23086的经掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白变体的示意图。

[0039] 图10A、10B和10C示出先导性未经处理或经蛋白裂解酶处理(+M)的亲本和抗体-掩蔽的IL12 HetFc融合体v31277对相关NK细胞丰度的影响。

[0040] 图11A至图11D示出未经处理或经蛋白裂解酶处理(+M)的可切割和不可切割的亲本和抗体掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白变体对相关NK细胞丰度的影响。

[0041] 图12A至图120示出未经处理或经蛋白裂解酶处理(+M)的亲本和抗体掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白变体对相关NK细胞丰度的影响。

[0042] 图13A至图13C示出最佳的未经处理或经蛋白裂解酶处理(+M)的亲本和受体掩蔽的IL12 HetFc融合体v32045对相关NK细胞丰度的影响。

[0043] 图14A和图14B示出未经处理或经蛋白裂解酶处理(+M)的可切割和不可切割的亲本和受体掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白变体对相关NK细胞丰度的影响。

[0044] 图15A至图15E示出未经处理或经蛋白裂解酶处理(+M)的亲本和受体掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白变体对相关NK细胞丰度的影响。

[0045] 图16A和图16B示出肝素结合突变体IL12 HetFc融合蛋白对相对NK细胞丰度的影响。

[0046] 图17A至图17E示出未经处理或经蛋白裂解酶处理(+M)的肝素结合突变体亲本和经掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白变体对相关NK细胞丰度的影响。

[0047] 图18A至图18F示出衍生自亲本变体22951的未经处理或经蛋白裂解酶处理(+M)的亲本、抗体掩蔽的和受体掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白变体对CD8+T细胞IFN γ 释放的影响。

[0048] 图19A至图19D示出亲本未经掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白变体对移植有人PBMC的小鼠存活率的影响。

[0049] 图20:移植有人PBMC的小鼠中亲本未经掩蔽的IL12 HetFc融合体的血清暴露。

[0050] 图21:经双重掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白变体的示意图。

[0051] 图22:示出实施例16中描述的某些融合蛋白的结构示意图。通过使PD-1(方格形)和PD-L1(条形)分别融合至重链和轻链的N末端,可以使Fab的互补位(灰色)被这两者之间形成的Ig超家族异二聚体从空间上阻断。通过在掩蔽结构域和Fab之间引入的接头之一的TME特异性蛋白水解切割(闪电形)去除该掩蔽体的一侧后,该掩蔽体的一部分可以释放出来并且与靶标的结合可以得以恢复。此外,该掩蔽体的仍然与Fab保持共价联接的部分通过结合至其免疫调节伴侣而增加功能性。

[0052] 图23:示出实施例16中描述的经修饰的双特异性CD3 x Her2 Fab x scFv Fc融合蛋白的示意图。抗体样分子的一个臂含有被PD-1/PD-L1掩蔽体阻断的抗CD3 Fab,而另一个臂含有抗Her2 scFv。

[0053] 图24:示出在uPa处理前(-uPa)和uPa处理后(+uPa)代表性变体的还原性Caliper谱。示出了去掩蔽(30421)、经掩蔽但不可切割(30423)和经掩蔽的可切割变体(30430、30436、31934)的谱。

[0054] 图25:示出如通过ELISA确定的CD3靶向的变体与Jurkat细胞的天然结合结果。示出了去掩蔽的变体(30421)、仅附接有PD-L1或PD-1部分的构建体(31929、31931)以及具有完整的不可切割的掩蔽体的变体(30423)或具有完整掩蔽体和可切割PD-L1或PD-1部分的变体(30430、30436)的结果。对于变体30423、30430、30436的样本,测试了未经uPa处理(-uPa)的样本和经uPa处理的样本(+uPa)。

[0055] 图26:示出在用经工程改造的变体交联T细胞和肿瘤细胞处理后,如在TDCC测定中所确定的泛T细胞(pan t cell)对JIMT-1肿瘤细胞的细胞杀伤。示出了去掩蔽的变体(30421)、仅具有附接至重链的PD-1部分的构建体(31929)以及具有完整的不可切割的掩蔽体的变体(30423)或具有完整掩蔽体和位于轻链上的可切割PD-L1部分的变体(30430)的结果。对于变体30430,测试了未经uPa处理的样本(-uPa)和经uPa处理的样本(+uPa)。用不相关的抗RSV抗体(22277)作为阴性对照。

[0056] 图27A和图27B:示出由未经处理的经双重抗体掩蔽的IL12HetFc融合蛋白在CD8+T细胞IFN γ 释放测定中诱导的与亲本变体30806相比降低的效力。经双重掩蔽的变体的蛋白裂解酶处理(+M)恢复了与30806相似的活性。

[0057] 图28A、28B和28C:示出一系列由具有IL-12p35和p40突变的未经掩蔽的和抗体-掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白变体在CD8+ T细胞IFN γ 释放测定中诱导的与亲本变体30806相比降低的效力。

[0058] 图29:显示改变未经处理的抗体-掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白变体的可切割接头长度对在CD8+ T细胞IFN γ 释放测定中的效力的影响极小。

[0059] 图30:示出来自由由于存在高免疫细胞浸润(CIBERSORT评分)和高蛋白酶水平(每百万转录本)而可能对用蛋白酶可切割的IL-12Fc融合体进行的治疗有反应的适应症的实体人肿瘤。

[0060] 图31:示出经掩蔽的和未经掩蔽的IL12 HetFc融合体在干细胞人源化小鼠中显示抗体样药代动力学特性。

[0061] 图32:经掩蔽的和未经掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白变体的示意图,其中p35和p40结构域可能含有或可能不含用于降低IL12效力的另外的突变。

[0062] 图33:示出实施例16中测试的变体的结构和序列组成(对应于表16)。

具体实施方式

[0063] 本公开涉及通过蛋白酶切割去掩蔽或激活的经掩蔽的细胞因子融合蛋白。具体而言,本公开涉及经掩蔽的IL12家族成员细胞因子,更具体地,涉及经掩蔽的IL12和IL23融合蛋白。本公开还提供了包含本文描述的经掩蔽的细胞因子的组合物和药盒以及使用所述组合物治疗多种疾病的方法。

[0064] IL12是能够驱动先天性和适应性免疫细胞的抗肿瘤反应的免疫刺激细胞因子。在包括小鼠黑色素瘤、肾细胞癌、乳腺癌和结肠癌模型的临床前癌症模型中已经广泛研究了IL12作为治疗剂的用途。即使在具有既定大肿瘤的晚期阶段给小鼠施用IL12时,IL12施用的抗肿瘤活性也被表现出来。IL12在临床前模型中的强效抗肿瘤作用导致了重组IL12的临床试验。不幸的是,包括两名患者的治疗相关死亡在内的毒性导致重组IL12的临床试验停止。还值得注意的是,重组细胞因子由于其体积小而具有较差的PK。本公开提供了这样的IL12融合蛋白,其通过利用阻断IL12结合和/或活性的掩蔽部分阻断该细胞因子活性来规避毒性。该IL12融合蛋白掩蔽部分被设计为在到达肿瘤微环境或其他被靶向的解剖位置后被释放。在该掩蔽部分在肿瘤微环境或其他被靶向的解剖位置中释放后,IL12融合蛋白恢复抗肿瘤活性。通过局部限制细胞因子的活性,例如,将细胞因子的活性限制在肿瘤微环境或体内其他特定位置(诸如肝、肾、淋巴结等)降低了与IL12施用相关的毒性。本公开还提供了IL12的通过融合至Fc结构域而改善的药代动力学。

[0065] 定义

[0066] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术术语和科学术语具有如本领域普通技术人员通常理解的含义。

[0067] 如本文所用,除非另有指示,否则术语“约”是指与给定值相差大约 $\pm 10\%$ 的变化。应当理解,无论是否特别提及,此类变化总是包括在本文提供的任何给定值中。

[0068] 当在本文中结合术语“包含”一起使用时,词语“一个/种(a或an)”可以意指“一个/种”,但在某些实施方案中它也与“一个/种或多个/种”、“至少一个/种”和“一个/种或多于一个/种”的含义一致。

[0069] 如本文所用,术语“包含”、“具有”、“包括”和“含有”及其语法变型是包括性的或开放式的,并且不排除附加的、未列举的要素和/或方法步骤。当在本文中结合组合物、用途或方法一起使用时,术语“基本上由……组成”表示可以存在附加的要素和/或方法步骤,但是这些附加不会实质性影响所列举的组合物、方法或用途起作用的方式。当在本文中结合组合物、用途或方法一起使用时,术语“由……组成”排除了附加的要素和/或方法步骤的存

在。本文描述为包含某些要素和/或步骤的组合物、用途或方法也可以在某些实施方案中基本上由那些要素和/或步骤组成,而在其它实施方案中由那些要素和/或步骤组成,无论是否特别提及了这些实施方案。

[0070] “融合”意指组分(例如细胞因子分子和Fc结构域多肽或掩蔽部分和Fc结构域多肽)通过肽键直接或经由一个或多个肽接头连接。

[0071] 如本文所用,术语“单链”是指包含通过肽键线性连接的氨基酸单体的分子。在某些实施方案中,细胞因子蛋白或结构域中的一者是单链细胞因子分子,即IL12分子,其中所述p35和p40结构域通过肽接头连接从而形成单个肽链;或IL23分子,其中所述p19和p40结构域通过肽接头连接从而形成单个肽链。

[0072] 预期本文讨论的任何实施方案可以按照本文公开的任何方法、用途或组合物来实施。

[0073] 结合本文公开的一个实施方案描述的特定特征、结构和/或特性可以与结合本文公开的另一个实施方案描述的特征、结构和/或特性以任何合适的方式组合以提供一个或多个其它实施方案。

[0074] 还应理解的是,在一个实施方案中对特征的肯定陈述是在另一个实施方案中排除该特征的基础。例如,在为给定实施方案或权利要求提出选项列表的情况下,应当理解,可以从该列表中删除一个或多个选项,并且缩短的列表可以形成替代实施方案,而不管是否特别提及此类替代实施方案。

[0075] 经掩蔽的IL12/蛋白酶可激活的IL12融合蛋白

[0076] 本公开提供了经掩蔽的细胞因子融合蛋白,并且特别地提供了经掩蔽的IL12和IL23融合蛋白,其在本文中也称为经掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白。本文描述的经掩蔽的IL12融合蛋白包含IL12多肽、包含第一Fc多肽和第二Fc多肽的Fc结构域;降低、抑制或阻断IL12活性的掩蔽部分(MM);以及在某些实施方案中,至少一种蛋白酶可切割接头;以及任选的另外的接头,该另外的接头可能是或可能不是蛋白酶可切割的。在某些实施方案中,所述经掩蔽的IL12融合蛋白可包含两个或更多个MM。通常,经掩蔽的IL12融合蛋白的功能是提供具有降低的毒性的具有生物活性的IL12蛋白。在某些实施方案中,本文中的经掩蔽的IL12融合蛋白在局部靶位点诸如肿瘤微环境(TME)具有治疗有效的活性,同时在外周具有实质性地减弱的活性。本文经掩蔽的IL12融合蛋白提供了具有更宽治疗窗的活性IL12蛋白。如本文所用,“治疗窗”是指可以有效治疗疾病而不产生毒性作用的剂量范围;例如,不良反应和所需反应之间的区域是治疗窗。IL12施用的毒性作用的实例包括但不限于:皮肤毒性、局部炎症、口腔炎、全身炎症、疲乏、体重减轻、呕吐、厌食、血液学毒性(诸如贫血、淋巴细胞减少症、中性粒细胞减少症、血小板减少症、低蛋白血症、低磷血症和低钙血症)、淋巴结肿大、脾肿大和骨髓增生、骨髓毒性、肌肉毒性、神经毒性、肝毒性(诸如肝功能障碍、氨基转移酶升高、天冬氨酸氨基转移酶(AST)升高、丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高、碱性磷酸酶升高、高胆红素血症和低白蛋白血症)、肌酐升高、腹泻、呼吸困难和胃肠道出血。在一些实施方案中,毒性作用是指剂量限制性毒性。IL12施用的其他毒性作用是本领域普通技术人员已知的。

[0077] 经掩蔽的IL12融合蛋白构型

[0078] 如本文所用的“经掩蔽的IL12融合蛋白”具体意在包括包含来自异二聚体细胞因

子IL12家族的任何细胞因子的本文所述的融合蛋白,并且因此具体意在包括IL12和IL23经掩蔽的融合蛋白。在某些地方,“经掩蔽的细胞因子融合蛋白”可被使用,并且类似地意在包括经掩蔽的IL12或IL23融合蛋白。另外地,经掩蔽的IL12融合蛋白在本文中可称为“经掩蔽的HetFc IL12融合蛋白”,因为所述融合蛋白在一些实施方案中是用本文描述的经修饰的Fc多肽制成的。术语“经掩蔽的IL12融合蛋白”和“经掩蔽的细胞因子融合蛋白”也意在包括任何经掩蔽的HetFc IL12融合蛋白。

[0079] 本公开的经掩蔽的IL12融合蛋白以多种结构构型(结构域结构)提供,所述多种结构构型如与其他构型相比显示提供了意想不到的益处,特别是改进的掩蔽、改进的可制造性、改进的蛋白酶可切割接头的切割和/或改进的切割后IL12活性。本公开的经掩蔽的IL12融合蛋白的示例性结构构型在图5至图9、图21和图32中提供,并在下表A中概述。本文描述的某些示例性经掩蔽的IL12融合蛋白和去掩蔽的亲本IL12融合蛋白提供在实施例,并且利用表25中的SEQ ID NO的具体标记来在表1、2、10、11、14、15、16和表24中给出。

[0080]

图	变体	链 1 (HetFc 1) (N 到 C)	链 2 (HetFc 2) (N 到 C)	链 3(其他) (N 到 C)
1	v22945	HetFc-p35	HetFc	p40
1	v22946	p35-L-HetFc	HetFc	p40
1	v22948	p40-L-HetFc	HetFc	p35
1	v22949	HetFc-p35	HetFc-p35	p40
1	v22951	HetFc-L1 ^a -p40-L2-p35	HetFc	NA
1	v23086	HetFc-L-p40	HetFc	p35
1	v23087	HetFc-L1-p40	HetFc-L2-p40	p35
	v23046	HetFc-p19	HetFc	p40
	v23048	p19-L-HetFc	HetFc	p40
	v23051	p40-L-HetFc	HetFc	p19
	v23088	HetFc-L-p40	HetFc	p19
	v23091	HetFc-L1-p40-L2-p19	HetFc	NA
5	v24013	HetFc-PCL1-IL12R β ₂₄₋₃₂₁	HetFc-L2-p40-L3-p35	NA
5	v24019	HetFc	HetFc-L1-p40-L2-p35-PCL3-IL12R β ₂₄₋₁₂₄	NA
5	v29243	HetFc-L1-p40-L2-p35-PCL3-Briak _{VL} -L4-Briak _{VH}	HetFc	NA
5	v29244	HetFc-PCL1-Briak _{VL} -L2-Briak _{VH}	HetFc-L3-p40-L4-p35	NA
5	v31277	HetFc-PCL1-Briak _{VH} -PCL2-Briak _{VL}	HetFc-L3-p40-L4-p35 _{ΔR}	NA
5	v32041	HetFc-L1-Briak _{VH} -L2-Briak _{VL}	HetFc-L3-p40-L4-p35 _{ΔR}	NA
5	v32044	HetFc-L1-IL12R β ₂₄₋₃₂₁	HetFc-L2-p40-L3-p35 _{ΔR}	NA

图	变体	链 1 (HetFc 1) (N 到 C)	链 2 (HetFc 2) (N 到 C)	链 3(其他) (N 到 C)
5	v32045	HetFc-PCL1-IL12R β ₂₄₋₃₂₁	HetFc-L2-p40-L3-p35 _{AR}	NA
5	v32453	HetFc-L1-Briak _{VH} -L2-Briak _{VL}	HetFc-PCL3-p40-L4-p35 _{AR}	NA
5	v32455	HetFc-L1-IL12R β ₂₄₋₃₂₁	HetFc-PCL2-p40-L3-p35 _{AR}	NA
6	v24015	HetFc-PCL-IL12R β ₂₄₋₃₂₁	HetFc-p35	p40
6	v29232	HetFc-p35-PCL1-Briak _{VL} -L2-Briak _{VH}	HetFc	p40
6	v29257	HetFc-p35	HetFc	Briak _{VH} -L1-Briak _{VL} -PCL2-p40
6	v29231	HetFc-p35	HetFc	p40-PCL1-Briak _{VL} -L2-Briak _{VH}
6	v29233	HetFc-PCL1-Briak _{VL} -L2-Briak _{VH}	HetFc-p35	p40
7	v24017	IL12R β ₂₄₋₃₂₁ -PCL1-HetFc	p35-L2-HetFc	p40
7	v24018	IL12R β ₂₄₋₁₂₄ -PCL1-p35-L2-HetFc	HetFc	p40
7	v29240	p35-L1-HetFc	HetFc	p40-PCL2-Briak _{VL} -L3-Briak _{VH}
7	v29259	p35-L1-HetFc	HetFc	Briak _{VH} -L2-Briak _{VL} -PCL3-p40
7	v29278	Briak _{VH} -L1-Briak _{VL} -PCL2-HetFc	p35-L3-HetFc	p40
7	v29279	Briak _{VH} -L1-Briak _{VL} -PCL2-p35-L3-HetFc	HetFc	p40
8	v24016	IL12R β ₂₄₋₃₂₁ -PCL1-HetFc	p40-L2-HetFc	p35
8	v29234	Briak _{VH} -L1-Briak _{VL} -PCL2-p40-L3-HetFc	HetFc	p35
8	v29235	p40-L1-HetFc	HetFc	p35-PCL2-Briak _{VL} -L3-Briak _{VH}
8	v29258	p40-L1-HetFc	HetFc	Briak _{VH} -L2-Briak _{VL} -PCL3-p35
8	v29277	Briak _{VH} -L1-Briak _{VL} -PCL2-HetFc	p40-L3-HetFc	p35
9	v24014	HetFc-PCL1-IL12R β ₂₄₋₃₂₁	HetFc-L2-p40	p35
9	v29237	HetFc-PCL1-Briak _{VL} -L2-Briak _{VH}	HetFc-L3-p40	p35
9	v29238	HetFc-L1-p40-PCL2-Briak _{VL} -L3-Briak _{VH}	HetFc	p35
9	v29239	HetFc-L1-p40	HetFc	p35-PCL2-Briak _{VL} -L3-Briak _{VH}
21	v32867	HetFc-PCL1-Briak _{VH} -PCL2-Briak _{VL}	HetFc-L3-p40-L4-p35 _{AR} -PCL5-h6F6 _{VL} -L6-h6F6 _{VH}	NA

[0081]

图	变体	链 1 (HetFc 1) (N 到 C)	链 2 (HetFc 2) (N 到 C)	链 3(其他) (N 到 C)
21	v32868	HetFc-PCL1-Briak _{VH} -PCL2-Briak _{VL} -PCL3-h6F6 _{VL} -L4-h6F6 _{VH}	HetFc-L5-p40-L6-p35 _{ΔR}	NA
21	v32869	HetFc-PCL1-Briak _{VH} -PCL2-Briak _{VL} -PCL3-h6F6 _{VH} -L4-h6F6 _{VL}	HetFc-L5-p40-L6-p35 _{ΔR}	NA
21	v32870	HetFc-PCL1-IL12Rβ1 ₂₄₋₂₄₀	HetFc-L2-p40-L3-p35 _{ΔR} -PC L4-IL12Rβ2 ₂₄₋₃₂₁	NA
21	v32871	HetFc-PCL1-IL12Rβ2 ₂₄₋₁₂₄ -PC L2-IL12Rβ1 ₂₄₋₂₄₀	HetFc-L3-p40-L4-p35 _{ΔR}	NA
21	v32873	IL12Rβ2 ₂₄₋₁₂₄ -PCL1-p35-L2-HetFc	IL12Rβ1 ₂₄₋₂₄₀ -PCL3-HetFc	p40
21	v32895	HetFc-PCL1-IL12Rβ1 ₂₄₋₂₄₀	HetFc-PCL2-IL12RB2 ₂₄₋₁₂₄ - PCL3-p35	p40
	Pv1 ^b	HetFc-PCL1-Briak _{VH} -PCL2-Briak _{VL}	HetFc-PCL3-p40-L4-p35 _{ΔR}	NA
332	v32862 ^c	HetFc-PCL1-Briak _{VH} -L2-Briak _{VL}	HetFc-L3-p40-L4-p35 _{ΔR}	NA
[0082]	v35425	HetFc-PCL1-Briak _{VH} -L2-Briak _{VL}	HetFc-L3-p40-L4-p35 _{ΔR} (F3 9S_Y40S_Y167S)	NA
332	v35456	HetFc-PCL1-Briak _{VH} -L2-Briak _{VL}	HetFc-L3-p40-L4-p35 _{ΔR} -PC L5-h6F6 _{VL} -L6-h6F6 _{VH}	NA
332	v36190	HetFc-PCL1-Briak _{VH} -L2-Briak _{VL}	HetFc-L3-p40(D41S_E45R _K58S_E59S_K195D)-L4- p35 _{ΔR}	NA
332	v35436	HetFc-L1-Briak _{VH} -L2-Briak _{VL}	HetFc-L3-p40-L4-p35 _{ΔR}	NA
332	v35437	HetFc-L1-Briak _{VH} -L2-Briak _{VL}	HetFc-L3-p40-L4-p35 _{ΔR} (F3 9S_Y40S_Y167S)	NA
332	v35457	HetFc-L1-Briak _{VH} -L2-Briak _{VL}	HetFc-L3-p40-L4-p35 _{ΔR} -L5 -h6F6 _{VL} -L6-h6F6 _{VH}	NA
332	v36193	HetFc-L1-Briak _{VH} -L2-Briak _{VL}	HetFc-L3-p40(D41S_E45R _K58S_E59S_K195D)-L4- p35 _{ΔR}	NA
332	v33507	HetFc-PCL1-Briak _{VH} -PCL2-Briak _{VL}	HetFc-L3-p40-L4-p35 _{ΔR} (F3 9S_Y40S_Y167S)	NA
332	v33510	HetFc-PCL1-Briak _{VH} -PCL2-Briak _{VL}	HetFc-L3-p40(D41S_E45R _K58S_E59S_K195D)-L4- p35 _{ΔR}	NA

[0083] ^a接头 (L、PCL) 的编号仅为清晰起见, 并且编号是可互换的。任何给定的L或PCL可具有不同的编号, 这取决于构型或几何结构。^b与v31277是同一的 (图5) 但添加了来自v32453的可切割接头。^cv32862是与v31277是同一的, 只是Briak_{VH}和Briak_{VL}之间的接头不是蛋白酶可切割的。

[0084] 本公开的一个方面提供了未经掩蔽的亲本IL12融合蛋白。此类未经掩蔽的亲本IL12融合蛋白含有上文针对经掩蔽的IL12融合蛋白描述的结构域但缺少MM, 并且在某些实施方案中, 缺少将所述MM附接至所述融合蛋白其余部分的接头。这些未经掩蔽的亲本IL12融合蛋白没有被MM修饰, 并且在某些实施方案中, 在适当的情况下被用作比较器融合蛋白。

[0085] 在一个实施方案中, 所述经掩蔽的IL12融合蛋白具有结构构型Fc1-L1-MM/Fc2-

L2-p40-L3-p35 (参见例如,图5,变体31277;其中Fc1通过二硫键连接至Fc2),其中L1、L2或L3中的至少一者是蛋白酶可切割接头。在一个实施方案中,L1是蛋白酶可切割接头。在进一步的实施方案中,所述MM还包含第四接头。在这方面,在某些实施方案中并且如本文别处所指出的,所述MM可以是具有结构构型VH-L-VL或VL-L-VH的scFv,并且在某些实施方案中,所述VH和VL之间的接头是任选的蛋白酶可切割接头(参见例如,图32,变体32862)。

[0086] 应该注意的是,所述接头的编号只是为了清楚起见,并且所述编号是可以互换的。任何给定的接头都可具有不同的编号,这取决于构型或几何结构。一个几何结构中的L1不一定与不同几何结构中的L1是相同的接头。在一些构型中,L1可以是蛋白酶可切割接头,并且在其他构型中,L1不是蛋白酶可切割接头。此外,相似的几何结构可对接头进行不同的编号。

[0087] 如本文所用,“含有IL12的多肽”或“释放的IL12多肽”是指包含在蛋白酶可切割接头被切割后从经掩蔽的IL12融合蛋白释放的IL12多肽的多肽。这是为了与野生型IL12或包含在本文的经掩蔽的融合蛋白中的IL12多肽(如权利要求中所述的“IL12多肽”)区分。在某些实施方案中,所述释放的IL12多肽与所述IL12多肽相同。在其他实施方案中,所述释放的IL12多肽可以含有对应于所述蛋白酶可切割接头的部分的氨基酸序列,并且还可以含有Fc多肽。作为非限制性实例,在一个实施方案中,所述经掩蔽的IL12融合蛋白具有结构构型Fc1-L1-MM/Fc2-L2-p40-L3-p35(参见例如,图5中的v31277或v32455;其中Fc1通过二硫键连接至Fc2),其中L1、L2或L3中的至少一者是蛋白酶可切割接头。在这种情况下,当L1是蛋白酶可切割接头时,释放的IL12多肽(在所述蛋白酶可切割接头被切割后释放)具有下面的结构构型:Fc1-L1'/Fc2-L2-p40-L3-p35,其中L1'是蛋白酶切割后保留的所述蛋白酶可切割接头的部分,并且Fc1通过一个或多个二硫键连接至Fc2。作为使用与前面所示的结构构型相同的结构构型的另一个实例,当L2是蛋白酶可切割接头(或L2和L1二者都是蛋白酶可切割接头时),所述释放的IL12多肽具有下面的结构构型:L2'-p40-L3-p35,其中L2'是蛋白酶切割后保留的所述蛋白酶可切割接头的部分。在这个实例中,所述释放的IL12多肽不再融合至Fc。如本文其他地方所述,所述释放的IL12多肽如与所述经掩蔽的IL12融合蛋白相比显示出恢复的IL12结合/活性。

[0088] 切割可以通过LabChip™ CE-SDS分析进行评估。在一种例示性测定中,将经掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白与蛋白裂解酶(R&D Systems)以摩尔比1:50(蛋白裂解酶:蛋白质)一起在中性pH的缓冲液中以37℃下温育约10小时至约24小时。进行非还原性和还原性LabChip™ CE-SDS分析以评估消化程度,并且进行LC/MS(参见例如,如实施例和实施例中描述的方案所描述)以鉴定切割位置。蛋白酶切割后IL12活性或IL12受体复合物结合的恢复可以使用本领域已知的SPR或基于细胞的测定,诸如本文所述的测定(NK相对丰度、CD8+ IFN γ 释放、CTLL-2测定)来测试。

[0089] 当所述经掩蔽的IL12融合蛋白是处于存在所述IL12受体复合物但不存在足以用于切割所述蛋白酶可切割接头的酶或酶活性的情况下时,所述经掩蔽的IL12融合蛋白与所述IL12受体复合物的特异性结合如与在存在所述IL12受体和足以用于切割所述蛋白酶可切割接头的酶或酶活性的情况下在所述蛋白酶可切割接头被切割后释放的IL12多肽相比减小或受到抑制。

[0090] 当所述经掩蔽的IL12融合蛋白是处于存在所述IL12受体复合物但不存在足以用

于切割所述蛋白酶可切割接头的酶或酶活性的情况下时,所述经掩蔽的IL12融合蛋白的功能性IL12活性如与在存在所述IL12受体和足以用于切割所述蛋白酶可切割接头的酶或酶活性的情况下在所述蛋白酶可切割接头被切割后释放的IL12多肽的功能性IL12活性相比减小或受到抑制。

[0091] 所谓结合或活性的降低或抑制意指结合或功能性IL12活性低于适当对照(诸如野生型IL12、释放的IL12多肽或相应的去掩蔽亲本融合蛋白)的结合或功能性IL12活性。结合或活性的降低或抑制可以表示为效力的降低。在某些实施方案中,经掩蔽的IL12融合蛋白在处于其经掩蔽状态下的效力如与适当对照(诸如亲本未经掩蔽的融合蛋白或在所述蛋白酶可切割接头被切割后从经掩蔽的IL12融合蛋白释放的IL12多肽)的IL12活性相比降低了约2倍至约2500倍。如本文所述的经掩蔽的IL12融合蛋白的效力在某些实施方案中降低了约5倍至约2000倍、约10倍至约1500倍、约15倍至约1000倍、约20倍至约800倍、约25倍至约600倍、约25倍至约100倍、约50倍至约100倍、约50倍至约2000倍、约100倍至约2000倍,或约500倍至约2000倍。在一些实施方案中,如本文所述的经掩蔽的IL12融合蛋白的效力降低了约100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975、1000、1100、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2500或3000倍。在某些实施方案中,效力降低了超过3500、4000、4500、5000、5500、6000、7000、8000、9000或10,000倍。

[0092] 当经掩蔽的IL12融合蛋白是处于存在IL12受体和足以用于切割蛋白酶可切割接头的酶或酶活性的情况下(例如,位于肿瘤微环境(TME)或其他相关的体内位置中)时,所述蛋白酶可切割接头被切割并且使功能性IL12多肽(本文也称为“释放的IL12多肽”)去掩蔽或释放。正如经掩蔽的IL12融合蛋白的特异性结合和功能性IL12活性(效力)如与在蛋白酶可切割接头被切割后释放的IL12多肽相比降低或受到抑制,在所述蛋白酶可切割接头被切割后释放的释放的IL12多肽的结合和功能性IL12活性如与处于经掩蔽、未被切割的状态的经掩蔽的IL12融合蛋白相比增加。

[0093] 蛋白酶切割后释放的IL12多肽的恢复的IL12活性或结合可以如与野生型IL12、未被切割的经掩蔽的IL12融合蛋白(例如,未用蛋白酶处理)、亲本未经掩蔽的IL12融合蛋白或其他合适的对照相比来确定。因此,在某些实施方案中,如与合适的对照相比,释放的IL12多肽具有2倍至5000倍的活性或结合。恢复的IL12活性也可以表示为如与适当对照相比增加x倍的效力。在某些实施方案中,释放的IL12多肽的效力或活性如与适当对照(诸如未被切割的经掩蔽的IL12融合蛋白)的IL12活性相比增加了约10倍至约2500倍。如本文所述的释放的IL12多肽的效力在某些实施方案中如与未经处理的未被切割的经掩蔽的对照融合蛋白或其他合适的对照相比增加了约5倍至约2000倍、约10倍至约1500倍、约15倍至约1000倍、约20倍至约800倍、约25倍至约600倍、约25倍至约100倍、约50倍至约100倍、约50倍至约2000倍、约100倍至约2000倍,或约500倍至约2000倍。在一些实施方案中,如本文所述的释放的IL12多肽的效力如与未经处理的未被切割的经掩蔽的对照融合蛋白或其他合适的对照相比增加了约100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975、1000、1100、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2500、3000、3500、4000、4500、5000、5500、6000、6500、7000、7500、8000、9000,或10,000倍。

[0094] 在某些实施方案中,如本文所述的经掩蔽的IL12融合蛋白显示出所述IL12多肽的效力完全降低,因为IL12活性未被例如NK或其他基于细胞的测定检测到。在这种情况下,“效力降低倍数”无法计算,因为活性低于检测限。释放的IL12多肽的IL12活性的恢复可以表示为在不同比较器的x倍以内(参见例如,v32454,图17C)。

[0095] 用于测量结合或功能性IL12活性的方法是本领域已知的并在本文中有描述。在某些实施方案中,结合活性可以使用表面等离子共振(SPR)测量。功能性IL12活性可以例如在NK细胞相对丰度或CD8⁺ T细胞IFN γ 释放测定中测量(参见例如,实施例9)。

[0096] 因此,在某些实施方案中,本文提供了经掩蔽的IL12融合蛋白,其在不存在蛋白酶的情况下表现出的如通过SPR、NK细胞、CD8⁺ T细胞IFN γ 释放或其他适当的测定所测量的结合活性、功能性IL12活性或效力如与合适的对照相比降低了至少5倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、100倍、200倍、300倍、400倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍、1000倍、1200倍、1500倍、2000倍、2500倍、3000倍或进一步的倍数。

[0097] 细胞因子的IL12家族

[0098] 本公开提供了经掩蔽的IL12融合蛋白。白细胞介素12(IL12)是异二聚体细胞因子家族的第一个公认成员,该家族包括IL12、IL23、IL27、IL35和IL39。IL12和IL23是对T辅助细胞1(Th-1)和T辅助细胞17(Th-17) T细胞亚群的发育很重要的促炎细胞因子,而IL27和IL35是强效的抑制性细胞因子。IL39是调节先天性和/或适应性免疫反应的重要细胞因子。IL12可以直接增强效应CD4和CD8T细胞以及自然杀伤(NK)和NK T细胞的活性。

[0099] 白细胞介素-12(IL12)是一种异二聚体分子,其由通过二硫键桥共价连接从而形成具有生物活性的70kDa二聚体的一条 α 链(p35亚基)和一条 β 链(p40亚基)构成。IL12的p35和p40亚基的示例性氨基酸序列在表24中提供。参见SEQ ID No:23和22及其变体,诸如,包含经修饰的肝素环(SEQ ID NO:22的氨基酸256-264)的p40亚基的变体。编码p35和p40的示例性多核苷酸序列分别提供于SEQ ID NO:103和102,以及它们的变体中。

[0100] IL23是IL12细胞因子家族的成员,并且也由两个亚基:它与IL12和p19共享的p40亚基构成。IL23的p19亚基的示例性多核苷酸和氨基酸序列提供于表24中。参见SEQ ID No:32和112。IL23的受体(IL23R)由与IL12R1亚基复合的IL23Ra亚基组成,IL12R1亚基是IL12受体的常见亚基并与酪氨酸激酶2(Tyk2)相互作用。IL23R主要在免疫细胞,特别是T细胞(例如,Th17和 γ δ T细胞)、巨噬细胞、树突细胞和NK细胞上表达(Duvallet等人,2011)。最近已证明,未经激活的嗜中性粒细胞表达基础量的IL23R,并且细胞激活后IL23R表达增加(Chen等人,2016)。

[0101] 术语“具有IL12功能的蛋白质”或“具有IL23功能的蛋白质”分别涵盖野生型IL12或IL23序列的突变体,其中所述野生型序列已通过氨基酸的添加、删除或取代中的一者或多者来改变。本文考虑的IL12和IL23序列包括来自任何动物,特别是任何哺乳动物(包括人、小鼠、狗、猫、猪和非人灵长类动物)的IL12和IL23序列。

[0102] IL12的生物活性是众所周知的,并且包括但不限于将幼稚T细胞分化为Th1细胞、刺激T细胞的生长和功能、由T细胞和自然杀伤(NK)细胞产生干扰素- γ (IFN- γ)以及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、减少IL4介导的IFN- γ 抑制、增强NK细胞和CD8⁺细胞毒性T淋巴细胞的细胞毒性、刺激IL12RB1和IL12RB2的表达、通过上调MHC I和II分子促进肿瘤抗原的呈递,以及抗血管生成活性。IL12主要由抗原呈递细胞产生,并通过结合至在T细胞或自然杀

伤(NK)细胞表面上表达的双链受体复合物来驱动细胞介导的免疫。IL12受体β-1(IL12RB1)链结合至IL12的p40亚基。第二条受体链IL12RB2的IL12p35连结赋予细胞内信号转导(例如STAT4磷酸化)和载受体细胞的激活(Presky等人,1996)。研究表明IL12对RB1和RB2的基于细胞的亲和力相等,并且对复合物的亲和力更高(J Immunol.1998年3月1日;160(5):2174-9)。IL12还作用于树突状细胞(DC),导致成熟和抗原呈递增加,这可以允许启动T细胞对肿瘤特异性抗原的反应。它还驱动DC分泌IL12,从而创建正反馈机制来放大该反应。

[0103] IL12、IL23和本文所述的经掩蔽的融合蛋白的示例性核酸和氨基酸序列在表24中提供。

[0104] 本文提供的任何核酸和氨基酸序列的变体也被考虑用于如本文标题为“多肽和多核苷酸”的部分中描述的经掩蔽的融合蛋白。在某些实施方案中,本文所述的IL12融合蛋白多肽包含如SEQ ID NO:23中所列出的p35氨基酸序列。在某些实施方案中,本文所述的IL12融合蛋白多肽包含如SEQ ID NO:22中所列出的p40氨基酸序列。在另一个实施方案中,本文所述的IL12融合多肽包含如SEQ ID NO:23中所列出的p35氨基酸序列和如SEQ ID NO:22中所列出的p40氨基酸序列。在一个实施方案中,本文所述的IL12融合蛋白包含具有p35-L-p40或p40-L-p35构型的scIL12。在其他实施方案中,本文所述的IL12多肽可以包含p35和/或p40序列的变体。在这个方面,该变体可包含编码p35或p40氨基酸序列的核酸序列的变体,其中该变体编码如与野生型IL12或其他适当的对照相比保留了IL12功能活性的蛋白质。变体核酸序列可包含与编码p35和/或p40的多核苷酸序列(诸如SEQ ID NO:103和102中所列出的多核苷酸序列)至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高%的同一性。所述IL12多核苷酸的例示性变体包括经密码子优化的多核苷酸序列。

[0105] 在某些实施方案中,变体可以包括变体p35和/或p40多肽,该变体p35和/或p40多肽包含与分别如SEQ ID NO:23和22中所列出的IL12p35和/或p40的氨基酸序列的至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高%的同一性,其中此类变体多肽如与包含野生型IL12的适当比较器分子相比保留了IL12功能活性。

[0106] 在其他实施方案中,本文所述的IL23多肽可包含所述p19和/或p40序列的变体。在这个方面,所述变体可包含编码p19或p40氨基酸序列的核酸序列的变体,其中所述变体编码如与野生型IL23相比保留了IL23功能活性的蛋白质。变体核酸序列可包含与编码分别如SEQ ID NO:112和102中所列出的p19和/或p40的多核苷酸序列的至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高%的同一性。所述IL23多核苷酸的例示性变体包括经密码子优化的多核苷酸序列。

[0107] 在某些实施方案中,变体可以包括变体p19和/或p40多肽,该变体p19和/或p40多肽包含与分别如SEQ ID NO:32和22中所列出的IL23p19和/或p40的氨基酸序列至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高%的同一性,其中此类变体多肽如与野生型IL23相比保留了IL23功能活性。

[0108] 在某些实施方案中,本文所述的IL12蛋白已被修饰成减少肝素结合和/或对蛋白

水解切割具有抗性。在这个方面,所述IL12蛋白被修饰成如与未经修饰的IL12蛋白相比减少肝素结合和/或对蛋白水解切割具有更强的抗性。在某些实施方案中,对所述IL12蛋白进行修饰以降低与肝素的结合亲和力。在某些实施方案中,进行这样的修饰,该修饰使得如与未经修饰的IL12蛋白相比降低与肝素的结合亲和力并导致对蛋白水解切割具有抗性。在一个实施方案中,对所述p40亚基进行用于赋予增加的蛋白水解切割抗性或减少的与肝素的结合的修饰。例示性修饰在实施例10和11中进行了描述,并在表12中提供。在另一个实施方案中,对所述p35亚基进行用于赋予增加的蛋白水解切割抗性和/或减少的与肝素的结合的修饰。在一个实施方案中,p35的N末端精氨酸被去除。

[0109] 在某些实施方案中,用于测量本文所述的变体和融合蛋白的增加的蛋白水解切割抗性的测定是本领域已知的,并且包括实施例中概述的测定。如本领域技术人员将理解的,可以根据特定的酶或要切割的蛋白质按需要来修饰和优化测定。在一个实施方案中,所述测定包括将测试蛋白质与蛋白酶以适当的比率一起在给定的pH和温度下温育一段时间。进行非还原性和还原性LabChip™ CE-SDS分析以评估消化程度,并且进行LC/MS以鉴定切割位置。在一个实施方案中,所述测定通常如下:将测试蛋白质与蛋白酶(例如,蛋白裂解酶(matriptase)(R&D Systems))以适当的摩尔比,例如以1:50(蛋白裂解酶:蛋白质)的摩尔比一起在37°C下在25μL PBS-T pH 7.4的总反应体积中温育18小时。进行非还原性和还原性LabChip™ CE-SDS分析以评估消化程度,并且进行LC/MS以鉴定切割位置。在某些实施方案中,本文所述的变体展现出如与野生型或比较器IL12或IL23多肽或包含此类蛋白质的经掩蔽的融合蛋白相比至少1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%的蛋白酶切割抗性增加(或相应的切割降低),同时保留了IL12或IL23功能活性。在某些实施方案中,变体对于与蛋白酶的24小时接触显示出至多完全的蛋白酶切割抗性。在其他实施方案中,变体在与蛋白酶接触1小时-36小时后显示出至多完全的蛋白酶切割抗性。在另一个实施方案中,变体在与蛋白酶接触0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、20、24、36、48或72小时后显示出至多完全的蛋白酶切割抗性。

[0110] 如本文所述的变体细胞因子多肽或包含它们的融合蛋白表现出的功能活性在适当对照(例如包含野生型细胞因子的相关比较器融合蛋白(例如,IL12或IL23))的功能活性(例如,IL12或IL23)的2至20倍范围内。在某些实施方案中,细胞因子变体多肽如与野生型对照相比表现出等效效力,例如,如通过NK细胞的相对丰度、CD8+ T细胞的IFN γ 释放,或受体接合后的细胞信号转导所测量。在其他实施方案中,细胞因子变体多肽表现出介于约2倍至约20倍之间的最大效力减弱。在某些实施方案中,细胞因子变体多肽或包含它们的融合蛋白表现出介于约2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、11倍、12倍、13倍、14倍、15倍、16倍、17倍、18倍、19倍或约20倍之间的效力减弱。如其他地方所述,IL12具有高毒性。因此,在某些实施方案中可能需要使用具有降低的效力的变体IL12多肽。在某些实施方案中,变体如与对照相比可表现出增加的功能活性或增加的效力,例如,如与适当对照相比增加介于约2倍和约100倍之间,或约2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或100倍的活性或效力。细胞因子功能活性可以使用本领域已知的和本文描述的测定,诸如NK或CTLL-2测定或CD8+ T细胞的IFN γ 释放来测量。

[0111] 测量IL12家族细胞因子的功能活性的方法是本领域已知的。此类方法包括本领域已知的测定,诸如用于确定细胞对IL12或IL23的反应性、测量响应于将适当的细胞与IL12

或IL23温育的细胞因子产生、测量受体结合和信号转导激活的测定。

[0112] 在某些实施方案中,IL12活性是通过测量对IL12敏感的细胞或细胞系的细胞增殖来确定的。可用于测试IL12活性的例示性细胞包括CTLL-2或NK细胞。此类增殖测定包括例如由Khatri A等人.2007.J Immunol Methods 326(1-2):41-53;PuskasJ,等人.2011.Immunology 133(2):206-220;Hodge DL.,等人.J Immunol.2002年6月15日;168(12):6090-8描述的测定。本领域已知的测定可根据需要被修饰成适合被测试的特定细胞因子,诸如IL12或IL23。

[0113] 简而言之,用于测量IL12功能活性的CTLL-2测定可包括按1:5连续稀释待测试的重组蛋白(例如,如本文所述的经掩蔽的融合蛋白)于50 μ L培养基中,然后向96孔板中每孔添加于100 μ L培养基中的 4×10^4 CTLL-2细胞,并在37 $^{\circ}$ C下在5%CO₂气氛下温育18-22小时。在此时间结束时,添加75 μ g/孔的噻唑蓝溴化四唑(MTT;Sigma-Aldrich)并将板在37 $^{\circ}$ C下在5%CO₂下温育8小时。用100 μ L/孔的加HCl酸化的10%SDS(Gibco)裂解细胞,在37 $^{\circ}$ C下在5%CO₂下温育过夜,并在570nm处读取吸光度。此类测定可以在已经与适当的蛋白酶一起温育和没有与适当的蛋白酶一起温育的经掩蔽的融合蛋白上运行。因此,此类测定可被用于在存在和不存在适当蛋白酶的情况下测试本文所述的经掩蔽的融合蛋白,所述蛋白酶切割蛋白酶可切割接头并且使所述掩蔽体释放,从而去除对IL12的阻断或去除对IL12的掩蔽。

[0114] 简而言之,用于测量IL12功能活性的NK测定可以如下进行:将NK细胞在不含IL2的生长培养基(测定培养基)中培养12小时,收获并离心以沉淀细胞。将细胞在测定培养基中重悬至4亿个细胞/毫升,并向测定板添加每孔10,000个细胞或25 μ L。直接在384孔黑色平底测定板中的25 μ L中按1:5稀释度按一式三份滴定变体测试样本。包括重组细胞因子(例如,人IL12(Peprotech,Rocky Hill,NJ))作为阳性对照。将板在37 $^{\circ}$ C和5%二氧化碳温育3天。温育后,将25 μ L/孔的上清液转移到非结合的384孔板(Greiner-Bio-One,Kremsmünster,Austria)并储存在-80 $^{\circ}$ C下。移除上清液后,将CellTiter-Glo®发光细胞活力试剂(Promega,Madison,WI)或等效试剂以25 μ L/孔添加到板中,并且在室温下避光温育30分钟。温育后,诸如在BioTek synergy H1读板器(BioTek,Winooski,VT)上扫描板发光。

[0115] 在一个实施方案中,可以通过测量由IL12与其受体相互作用(例如,IL12RB2和IL12RB1与IL12p35-p40异二聚体的相互作用)触发的细胞信号转导级联来确定IL12活性。在一个实施方案中,IL12活性是使用本领域已知并且例如从Abeomics,San Diego,CA USA可商购获得的测定法通过测量STAT4信号转导活性来确定的。

[0116] 掩蔽部分

[0117] 本文所述的经掩蔽的IL12或IL23融合蛋白包含阻断或减少IL12或IL23与其一种或多种天然受体结合以及/或者阻断或减少IL12或IL23的功能活性的掩蔽部分(MM)。在某些实施方案中,所述MM特异性地结合至IL12。“特异性地结合”、“特异性结合”或“选择性结合”意指该结合对所需抗原具有选择性(就本公开而言,所述MM特异性地结合IL12或IL23),并且可以与不需要的或非特异性的相互作用相区分。MM与IL12/IL23结合以及阻断或减少IL12/IL23活性的能力可以通过酶联免疫吸附测定(ELISA)或本领域技术人员熟悉的其他技术,例如,表面等离子体共振(SPR)技术(在BIAcore仪器上进行分析)(Liljebblad等人,GlycoJ17,323-329(2000))和传统结合测定(Heeley,Endocr Res 28,217-229(2002))进行测量。在一个实施方案中,MM与不相关蛋白结合的程度小于所述MM与IL12/IL23结合的约

10%，如例如通过SPR所测量。在某些实施方案中，结合至IL12/IL23或其生物活性片段的MM的解离常数(K_d)为 $<1\mu\text{M}$ 、 $<100\text{nM}$ 、 $<10\text{nM}$ 、 $<1\text{nM}$ 、 $<0.1\text{nM}$ 、 $<0.01\text{nM}$ 或 $<0.001\text{nM}$ (例如， 10^{-8}M 或更小，例如，为从 10^{-8}M 至 10^{-13}M ，例如，从 10^{-9}M 至 10^{-13}M)。

[0118] 本公开的MM一般是指这样的氨基酸序列，该氨基酸序列存在于经掩蔽的细胞因子融合蛋白中，并且被定位成使得它降低所述细胞因子在经掩蔽的细胞因子融合蛋白背景内特异性地结合其靶标和/或发挥作用的能力。在一些情况下，所述MM通过接头与经掩蔽的细胞因子融合蛋白偶联，并且在某些实施方案中，所述接头是蛋白酶可切割接头。

[0119] 在某些实施方案中，所述经掩蔽的细胞因子融合蛋白仅包含不可切割的接头。在这个方面，所述MM导致经掩蔽的细胞因子融合分子对其靶受体的有效亲和力减小，从而减小其毒性。在其他实施方案中，如本文进一步所描述，经掩蔽的细胞因子融合蛋白包含至少一种蛋白酶可切割接头。

[0120] 当本文所述的IL12融合蛋白包含MM并且处于存在靶标(例如，IL12受体)的情况下时，所述经掩蔽的IL12融合蛋白与IL12受体的特异性结合如与未经掩蔽的亲本IL12融合蛋白或所释放的IL12多肽的特异性结合相比减少或受到抑制。作为一个非限制性实例并且如别处所述，在某些实施方案中，所述经掩蔽的IL12融合蛋白是处于Fc1-L1-MM/Fc2-L2-p40-L3-p35结构构型(参见例如，图5)，其中L1、L2或L3中的至少一者是蛋白酶可切割接头。在这种情况下，当L1是可切割的接头时，在未被切割的融合蛋白中IL12与其受体的特异性结合如与在L1被蛋白酶切割后包含IL12的融合蛋白的特异性结合相比(例如，如与融合蛋白Fc1-L1'/Fc2-L2-p40-L3-p35相比)减少或受到抑制。类似地，经掩蔽的(可激活的)IL12融合蛋白与其受体的特异性结合如与未经掩蔽的亲本IL12融合蛋白(例如，Fc1/Fc2-L2-p40-L3-p35(参见例如，图1))相比减少或受到抑制。

[0121] 当本文所述的IL12融合蛋白包含MM并且处于存在靶标(例如，IL12受体)的情况下时，所述经掩蔽的IL12融合蛋白的效力如与未经掩蔽的亲本IL12融合蛋白或所释放的IL12多肽相比减少或受到抑制。因此，所述MM起到阻断IL12的功能活性的作用。作为一个非限制性实例并且如别处所述，在某些实施方案中，所述经掩蔽的IL12融合蛋白是处于Fc1-L1-MM/Fc2-L2-p40-L3-p35结构构型(参见例如，图5)，其中L1、L2或L3中的至少一者是蛋白酶可切割接头。在这种情况下，当L1是可切割的接头时，IL12在未被切割的融合蛋白中时的功能活性或效力如与在L1被蛋白酶切割后所释放的IL12的效力相比(例如，如与融合蛋白Fc1-L1'/Fc2-L2-p40-L3-p35相比)减小。类似地，经掩蔽的(可激活的)IL12融合蛋白的效力如与未经掩蔽的亲本IL12融合蛋白(例如，Fc1/Fc2-L2-p40-L3-p35(参见例如，图1、图5))相比减少或受到抑制。经掩蔽的融合蛋白效力的降低和切割后细胞因子活性的恢复在本文其他地方进行了描述(参见例如上文标题为经掩蔽的IL12/蛋白酶可激活的IL12融合蛋白部分)。

[0122] 在某些实施方案中，本文中经掩蔽的IL12融合蛋白(经掩蔽的或未经掩蔽的)与IL12受体的解离常数(K_d)通常大于不含MM的相同IL12融合蛋白的 K_d 。相反，所述经掩蔽的IL12融合蛋白对IL12受体的结合亲和力通常低于未用MM修饰的IL12融合蛋白的结合亲和力。

[0123] 在某些实施方案中，所述MM对IL12多肽的 K_d 通常大于IL12多肽对IL12受体的 K_d 。相反，在某些实施方案中，所述MM对IL12多肽的结合亲和力通常低于IL12多肽对IL12受体的

结合亲和力。

[0124] 应当注意的是,由于接近(即当所述MM通过接头融合至IL12融合蛋白时),所述MM对IL12多肽的表现“亲和力”大于当所述MM未融合至IL12融合蛋白时的表现“亲和力”。

[0125] 如与未被所述MM修饰的IL12多肽相比,所述MM可以抑制经掩蔽的IL12融合蛋白与IL12受体的结合,从而抑制融合蛋白的IL12功能活性。所述MM可以与IL12多肽结合并抑制该IL12多肽与其受体的结合。所述MM可以在空间上抑制经掩蔽的IL12融合蛋白与IL12受体的结合。所述MM可以在变构上抑制经掩蔽的IL12融合蛋白与IL12受体的结合。在那些实施方案中,当经掩蔽的IL12融合蛋白处于存在IL12受体的情况下时,当在体内或通过表面等离子体共振(SPR)测量(参见实施例部分中的方案12)时,在至少2、4、6、8、12、28、24、30、36、48、60、72、84、96小时或5、10、15、30、45、60、90、120、150、180天或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12个月或更长时间内不存在或实质上不存在经掩蔽的IL12融合蛋白与IL12受体的结合,或者存在如与去掩蔽的IL12融合蛋白的结合(即亲本IL12的结合)相比不超过0.001%、0.01%、0.1%、1%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%或50%的经掩蔽的IL12融合蛋白与靶标的结合。

[0126] 在某些实施方案中,所述MM不是IL12多肽的天然结合伴侣。所述MM可以是IL12多肽的经修饰的结合伴侣,其含有至少略微地降低与IL12多肽的亲合力和/或亲合力的氨基酸变化。在一些实施方案中,所述MM不含或实质上不含与IL12受体的同源性。在其他实施方案中,所述MM与IL12受体的相似性不超过5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%或80%。

[0127] 当所述IL12融合蛋白处于“经掩蔽的”状态时,即使在存在IL12受体的情况下,所述MM也会干扰或抑制经掩蔽的IL12融合蛋白与受体的结合。然而,在某些实施方案中,在IL12融合蛋白的去掩蔽或经切割状态下,所述MM对靶标与IL12受体结合的干扰降低,从而允许释放的IL12多肽更多地接近其受体并提供受体结合。

[0128] 例如,当经掩蔽的细胞因子融合蛋白包含蛋白酶可切割的接头(PCL,参见本文别处)时,经掩蔽的细胞因子融合蛋白可在酶(优选疾病特异性酶)的存在下在PCL切割后被去掩蔽。因此,所述MM是这样的掩蔽部分,其在经掩蔽的细胞因子融合蛋白未被切割时给细胞因子提供了对抗靶标结合的掩蔽,但并未实质性地或显著地干扰或竞争细胞因子受体与释放的细胞因子多肽(在经掩蔽的细胞因子融合蛋白被切割时释放)的结合。因此,所述MM和PCL的组合促进可切换的/可激活的表型,其中当细胞因子处于未被切割的状态时,所述MM减少细胞因子与其受体的结合,并且蛋白酶对PCL的切割提供了增加的靶标结合和细胞因子活性恢复。

[0129] 所述MM的结构特性将根据多种因素诸如干扰细胞因子结合和/或活性所需的最小氨基酸序列,感兴趣的细胞因子-细胞因子受体蛋白结合对,细胞因子和融合蛋白的大小,PCL的长度,PCL是否位于MM内、是否位于Fc和细胞因子之间、是否位于Fc和掩蔽体之间,是否存在另外的接头等而变化。

[0130] 所述MM可以以多种不同的形式提供。在某些实施方案中,所述MM可被选定作为细胞因子的已知结合伴侣。在某些实施方案中,所述MM是这样的掩蔽部分,其在经掩蔽的细胞因子融合蛋白未被切割时掩蔽细胞因子从而使其不与靶标结合,但并未实质性地或显著地干扰或竞争靶标与在切割后释放的细胞因子多肽的结合。在具体实施方案中,所述MM不包

含细胞因子的天然存在的结合伴侣的氨基酸序列。

[0131] 所述MM抑制细胞因子偶联时的结合或活性的效率可以通过SPR或如本文所述并在别处详细概述(参见例如NK、CTLL-2或CD8+T细胞IFN γ 释放测定)以及如本文在本公开的实施例部分中所述的基于细胞的测定来测量。MM的掩蔽效率可以通过至少以下两个参数确定:所述MM对细胞因子或包含所述细胞因子的融合蛋白的亲合力以及所述MM相对于细胞因子与其受体的结合界面的空间关系。

[0132] 关于亲和力,举例来说,一个MM可能具有高亲和力但仅部分地抑制细胞因子与其受体的结合,而另一个MM可能对细胞因子具有较低亲和力但完全地抑制靶标结合。对于短时间段,较低亲和力的MM可能会表现出足够的掩蔽;相反,随着时间的推移,相同的MM可能会被靶标取代(由于对细胞因子的亲和力不足)。

[0133] 以类似的方式,两种具有相同亲和力的MM根据它们促进对细胞因子与其受体结合的抑制的程度可能会表现出不同程度的掩蔽。在另一个实例中,一种具有高亲和力的MM可能会结合并改变细胞因子或包含该细胞因子的融合蛋白的结构,从而使得与其靶标的结合被完全抑制,而另一种具有高亲和力的MM可能仅部分地抑制结合。因此,有效MM的发现通常不仅仅基于亲和力,还可以包括如与适当对照相比对经掩蔽的细胞因子融合蛋白的效力的测量。同样,PCL切割和包含细胞因子的多肽释放的有效性可以通过测量切割后细胞因子活性的恢复来确定,并且是鉴定有效MM、PCL和经掩蔽的细胞因子融合蛋白构型的因素。

[0134] 在某些实施方案中,经掩蔽的细胞因子融合蛋白可以包含多于一种的MM(参见例如,图21、表15)。在这个方面,每个MM可以衍生自抗体或其抗原结合片段,或者可以衍生自细胞因子受体(例如,IL12R),或者可以是衍生自抗体的MM和衍生自受体的MM的组合,或合成多肽MM。在一个实施方案中,本文的经掩蔽细胞因子融合蛋白包含两个MM。在另一个实施方案中,本文的经掩蔽细胞因子融合蛋白包含两个MM,其中一个MM是经由PCL融合的。在另一个实施方案中,本文的细胞因子融合蛋白包含两个MM,其中这两个MM都是经由PCL融合的。在一个实施方案中,一个或两个MM包含另外的PCL(例如,在VH和VL之间包含PCL的scFv)。

[0135] 所述MM可以是单链Fv(scFv)抗体片段、IL12受体 β 2亚基(IL12R β 2)或其IL12结合片段、IL12受体 β 1亚基(IL12R β 1)或其IL12结合片段(例如,IL12R β 1的胞外结构域(ECD)),或IL23R或其IL23结合片段。例示性scFv MM包含在SEQ ID NO:11-12和255-256中提供的VH和VL氨基酸序列及其变体,例如如表8中所述(H_Y32A;H_F27V;H_Y52AV;H_R52E;H_R52E_Y52AV;H_H95D;H_G96T;H_H98A;根据SEQ ID NO:11中提供的布雷奴单抗(Briakinumab)VH的Kabat编号引用的突变)。在某些实施方案中,例示性MM包含SEQ ID NO:13-18中所列出的VHCDR和VLCDR或SEQ ID NO:257-262中所列出的VHCDR和VLCDR。在某些实施方案中,所述MM是IL12受体或其IL12结合片段,或其保留阻断IL12活性的能力的变体。在一个实施方案中,所述MM是人IL12R β 2的ECD,或其阻断IL12活性的变体。在一个具体的实施方案中,所述MM包含人IL12R β 2的氨基酸24-321(参见例如,SEQ ID NO:253的氨基酸24-321)。在另一个实施方案中,所述MM包含人IL12R β 2的氨基酸24-124(参见例如,SEQ ID NO:253的氨基酸24-124)。在一个实施方案中,所述MM包含人IL12R β 1的氨基酸24-240(参见例如,SEQ ID NO:252的氨基酸24-240),或其阻断IL12活性的变体。在一个实施方案中,MM包含IL23R ECD(例如,SEQ ID NO:263的氨基酸24-355;SEQ ID NO:263的氨基酸14-318;或SEQ ID NO:263的

氨基酸24-126。还参见SEQ ID NO:264-266),或其阻断IL23活性的变体。

[0136] 其他例示性MM在本文中进行了描述,并且在例如本文提供的表、实施例和序列中描述的变体和克隆中进行了阐述。

[0137] 抗体及其抗原结合片段

[0138] 在某些实施方案中,在本文的经掩蔽的融合蛋白中使用的掩蔽部分包含抗体或抗体的抗原结合片段。抗原结合片段包括但不限于抗体的轻链和/或重链的可变区或高变区(V_L 、 V_H)、可变片段(Fv)、Fab'片段、F(ab')₂片段、Fab片段、单链抗体(scAb)、单链可变区(scFv)、互补性决定区(CDR)、结构域抗体(dAb)、单结构域重链免疫球蛋白、单结构域轻链免疫球蛋白,或本领域已知的含有能够结合靶蛋白或靶蛋白上表位的抗原结合片段的其他多肽。

[0139] 例示性的抗原结合结构域衍生自结合IL12和/或IL23的抗体。

[0140] 在一个实施方案中,所述MM包含特异性地结合至IL12的抗体或其抗原结合片段。在一个实施方案中,所述MM包含特异性地结合至IL23的抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中,所述MM包含特异性地结合IL12或IL23的scFv。

[0141] 在一些实施方案中,所述MM可以通过筛选结合至IL12或IL23的抗体或其抗原结合片段来鉴定。所述候选MM可以以多种构型融合在细胞因子融合蛋白中(参见例如图1、图5至图9和图21以及本文的实施例),并且可对它们降低细胞因子结合、降低IL12效力的能力和/或使切割后细胞因子活性恢复的能力进行筛选。抗体可衍生自本领域已知的结合至IL12和/或IL23的抗体。此类抗体是已知的并且可从例如文献中获得或可在TABS治疗抗体数据库中(参见tabs(dot)craic(dot)com)找到。用于本文经掩蔽的IL12融合蛋白的例示性抗体包括布雷奴单抗(US6914128;US7504485;US8168760;US8629257;US9035030);乌司奴单抗(US6902734;US7279157;U8080247;US7736650;US8420081;US7887801;US8361474;US8084233;US9676848)、AK101、PMA204(参见例如,US8563697)、6F6(参见例如,US8563697;Clarke AW等人,2010MAbs 2:539-49)。所述h6F6抗体结合p40上的不同表位,而不是布雷奴单抗或乌司奴单抗。

[0142] 在一个实施方案中,所述MM衍生自包含结合至人IL12和人IL23的抗原结合结构域的抗体。在另一个实施方案中,所述抗体结合作为单体(人IL12p40)和作为同二聚体(人IL12p80)存在的人IL12p40,并且所述抗体抑制人IL12与人IL12R β 2的结合和人IL23与人IL23R的结合,但不抑制人IL12或人IL23或人IL12p40或人IL12p80与人IL12R β 1的结合。

[0143] 可以根据需要对结合至IL12和/或IL23的抗体或其抗原结合片段进行进一步修饰以增加或降低亲和力,然后进一步测试它们的如本文所述的掩蔽和降低效力的能力。

[0144] 在某些实施方案中,可以使用此类如例如W02010/081173和美国专利第10,118,961号中所述的方法,对候选肽进行筛选以鉴定能够结合IL12或IL23的MM肽。此类方法包括提供肽支架文库,其中每个肽支架均包含:跨膜蛋白(TM)和候选肽;使IL12或IL23与该文库接触;鉴定至少一种能够结合IL12或IL23多肽的候选肽;以及确定候选肽对IL12或IL23的解离常数(K_d)是否介于1-10nM之间。

[0145] 接头和蛋白酶可切割接头

[0146] 在本公开的融合蛋白的某些实施方案中,一种或多种不同的组分或结构域彼此直接融合而没有接头。例如,在某些实施方案中,Fc结构域可以直接融合至MM或直接融合至

p35或p40多肽。然而,在某些实施方案中,所述经掩蔽的细胞因子融合构建体包含一种或多种不同长度的接头。肽接头允许融合蛋白排列从而形成功能性掩蔽部分并且允许细胞因子在从较大/完整的融合蛋白上被切割时保留细胞因子活性。所述经掩蔽的细胞因子融合构建体包含含有蛋白酶切割位点的接头,并且还包含不含切割位点的接头。

[0147] “接头”是联接或连接其他肽或多肽的肽,例如约2至约150个氨基酸的接头。在本公开的经掩蔽的细胞因子融合蛋白中,接头可被用于将融合蛋白的任何组分(诸如Fc多肽)与MM融合,或者接头可将Fc多肽联接至细胞因子多肽,例如,IL12的p35或p40。在某些实施方案中,接头可存在于MM内,诸如在MM是scFV并且接头联接VH和VL的情况下。

[0148] 用于本文所述的融合蛋白的示例性接头包括属于(Gly_nSer)家族的接头,诸如(Gly₃Ser)_n(Gly₄Ser)₁、(Gly₃Ser)₁(Gly₄Ser)_n、(Gly₃Ser)_n(Gly₄Ser)_n或(Gly₄Ser)_n,其中n是1至5的整数。在某些实施方案中,适用于连接不同结构域的肽接头包括包含甘氨酸-丝氨酸接头的序列,例如但不限于,(G_mS)_n-GG、(SGn)_m、(SEGN)_m,其中m和n介于0-20之间。

[0149] 在某些实施方案中,接头可以是由以下获得、衍生或设计的氨基酸序列:抗体铰链区序列、将结合结构域连接至受体的序列,或将结合结构域连接至细胞表面跨膜区或膜锚着点的序列。在一些实施方案中,接头可以具有至少一个能够在生理条件或其他标准肽条件(例如,肽纯化条件、用于肽储存的条件)下参与至少一个二硫键的半胱氨酸。在某些实施方案中,与免疫球蛋白铰链肽相对应或相似的接头保留了与朝向该铰链的氨基末端布置的铰链半胱氨酸对应的半胱氨酸。在进一步的实施方案中,接头来自IgG1铰链并且已经被修饰成去除了任何半胱氨酸残基或者是具有对应于铰链半胱氨酸的一个半胱氨酸或两个半胱氨酸的IgG1铰链。

[0150] 除了提供间隔功能外,接头还可以提供适合于使本文经掩蔽的细胞因子融合蛋白的一个或多个结构域正确地定向在融合蛋白内以及在融合蛋白与其一个或多个靶标之间或当中的柔性或刚性。进一步地,接头可以在施用于有此需要的受试者(诸如人)后在体外和体内支持全长融合蛋白的表达和纯化蛋白的稳定性,并且优选地在这些受试者中是非免疫原性的或弱免疫原性的。在某些实施方案中,接头可包含人免疫球蛋白铰链、C型凝集素的茎区、II型膜蛋白家族的部分或全部。接头长度范围为约2个至约100个氨基酸,或约5个至约75个氨基酸,或约10个至约50个氨基酸,或约2个至约40个氨基酸,或约8个至约20个氨基酸、约10个至约60个氨基酸、约10个至约30个氨基酸或约15个至约25个氨基酸。

[0151] 在某些实施方案中,供本文使用的接头可包含“改变的野生型免疫球蛋白铰链区”或“改变的免疫球蛋白铰链区”。此类改变的铰链区是指(a)具有至多30%的氨基酸变化(例如,至多25%、20%、15%、10%或5%的氨基酸取代或删除)的野生型免疫球蛋白铰链区,(b)具有至多30%的氨基酸变化(例如,至多25%、20%、15%、10%或5%的氨基酸取代或删除)的长度为至少10个氨基酸(例如,至少12个、13个、14个或15个氨基酸)的野生型免疫球蛋白铰链区的一部分,或(c)包含核心铰链区的野生型免疫球蛋白铰链区的一部分(该部分可以是4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个,或至少4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个氨基酸长度)。在某些实施方案中,野生型免疫球蛋白铰链区(诸如包含上部区和核心区的IgG1铰链)中的一个或多个半胱氨酸残基可以被一个或多个其他氨基酸残基(例如,一个或多个丝氨酸残基)取代。改变的免疫球蛋白铰链区可替代地或附加地具有野生型免疫球蛋白铰链区(诸如包含上部和核心区的IgG1铰链)的脯氨酸残基被另一个氨基酸残基(例如,

丝氨酸残基)的取代。

[0152] 可被用作连接区域的替代铰链和接头序列可以由连接IgV样或IgC样结构域的细胞表面受体部分制成。细胞表面受体含有多个串联的IgV样结构域的IgV样结构域之间的区域和细胞表面受体含有多个串联的IgC样区域的IgC样结构域之间的区域也可以用作连接区域或接头肽。在某些实施方案中,铰链和接头序列具有5个至60个氨基酸的长度,并且可以主要是柔性的,但也可以提供更刚性的特性,可以主要包含具有最小 β 折叠结构的螺旋结构。

[0153] 某些例示性接头在SEQ ID No:240-242中提供。在如SEQ ID No:23-89中所列出(也参见表23)的本文各种经掩蔽的细胞因子和亲本未经掩蔽的融合蛋白的上下文中也提供了例示性接头。

[0154] 在需要的情况下,在某些实施方案中,本文的经掩蔽的细胞因子融合蛋白的接头包含蛋白酶切割位点。在使用的情况下,所述蛋白酶切割位点位于接头内,以便使期望的一种或多种蛋白酶的识别和切割最大化,并使其他蛋白酶的识别和非特异性切割最小化。此外,所述一个或多个蛋白酶切割位点可位于接头内(或换句话说,可被接头围绕)并作为整体位于融合蛋白内,以便实现切割后活性细胞因子的最佳期望掩蔽和释放。

[0155] 因此,在某些实施方案中,本文公开的经掩蔽的细胞因子融合蛋白在被掩蔽且未被激活时包含至少一种蛋白酶可切割接头(PCL)。

[0156] 如本文所用,本文所述的经掩蔽的细胞因子融合蛋白的PCL包括用作至少一种蛋白酶(通常为胞外蛋白酶)的底物的氨基酸序列,即所述PCL包含一个或多个切割位点(也称为切割序列)。通过所述PCL融合至经掩蔽的细胞因子融合蛋白融合并在所述PCL切割后从经掩蔽的细胞因子融合蛋白释放的多肽部分在本文中可称为可切割部分(CM)。在某些实施方案中,所述CM包含MM。在另一个实施方案中,所述CM包含细胞因子部分(例如,IL12或IL23多肽)。在某些实施方案中,如本文所述的经掩蔽的细胞因子融合蛋白可包含多于一种CM,例如,包含MM的CM和包含细胞因子多肽的CM,两者均在被蛋白酶切割后释放。在经掩蔽的细胞因子融合蛋白包含多于一个CM的某些实施方案中,它们可以通过相同的或不同的PCL(即具有相同的切割位点或不同的切割位点)融合至经掩蔽的细胞因子融合蛋白。在这个方面,所述PCL也可以有不同的接头。

[0157] 切割位点或切割序列可以基于共定位于需要去掩蔽(经激活)的细胞因子活性的组织中的蛋白酶来选择。切割位点可用作多种蛋白酶的底物,例如,丝氨酸蛋白酶和第二种蛋白酶(例如基质金属蛋白酶(MMP))的底物。在一些实施方案中,切割位点可用作多于一种丝氨酸蛋白酶(例如,蛋白裂解酶和uPA)的底物。在一些实施方案中,PCL可以用作多于一个MMP(例如,MMP9和MMP 14)的底物。

[0158] 已知多种不同的条件,其中感兴趣的靶标(诸如特定肿瘤类型、表达特定肿瘤相关抗原的特定肿瘤、被对IL12/23有反应的免疫细胞浸润的特定肿瘤类型)与蛋白酶共定位,其中所述蛋白酶的底物是本领域已知的。在癌症的实例中,所述靶组织可以是癌性组织,特别是实体瘤的癌性组织。文献中报道了在许多癌症(例如液体肿瘤或实体瘤)中蛋白酶水平升高以及存在能够对IL12/23作出反应的先天性和适应性免疫细胞。参见,例如,La Rocca等人,(2004)British J.of Cancer 90(7):1414-1421。

[0159] 待用本文的经掩蔽的细胞因子融合蛋白靶向的疾病的非限制性实例包括:所有类

型的癌症,诸如但不限于乳腺癌,包括非限制性实例三阴乳腺癌、ER/PR+乳腺癌和Her2+乳腺癌、肺癌(例如,非小细胞鳞状细胞癌和腺癌)、结肠直肠癌、胃癌、胶质母细胞瘤、卵巢癌、子宫内膜癌、肾癌、肉瘤、皮肤癌、宫颈癌、肝癌、膀胱癌、胆管癌、前列腺癌、黑色素瘤、头颈癌(例如,头颈鳞状细胞癌)、食道癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、胰腺癌、白血病(包括T细胞急性淋巴母细胞性白血病(T-ALL))、淋巴母细胞性白血病(包括多发性骨髓瘤)和实体瘤。适应症还包括骨病或癌症转移(无论原发性肿瘤起源如何)。其他例示性疾病包括类风湿性关节炎、克罗恩(Crohn)病、SLE、心血管损伤和缺血。在某些实施方案中,所述目标疾病选自由结肠直肠癌、胰腺癌、头颈癌、食道癌、膀胱癌、宫颈癌和肺癌(例如,非小细胞鳞状细胞癌和腺癌)组成的组。

[0160] 在某些实施方案中,所述PCL被酶以约 $0.001-1500 \times 10^4 \text{M}^{-1} \text{S}^{-1}$ 或至少0.001、0.005、0.01、0.05、0.1、0.5、1、2.5、5、7.5、10、15、20、25、50、75、100、125、150、200、250、500、750、1000、1250或 $1500 \times 10^4 \text{M}^{-1} \text{S}^{-1}$ 的速率特异性地切割。

[0161] 为了用酶进行特异性切割,使酶和PCL之间进行接触。在某些实施方案中,当所述经掩蔽的细胞因子(例如,IL12或IL23)融合蛋白包含至少第一PCL并且处于存在足够的酶活性的情况下时,所述PCL可以被切割。足够的酶活性可以是指所述酶与PCL接触并实现切割的能力。可以容易地设想,酶可能位于PCL附近,但由于其他细胞因子或酶的蛋白质修饰而不能切割。

[0162] 在一些实施方案中,所述PCL:具有至多15个氨基酸的长度、至多20个氨基酸的长度、至多25个氨基酸的长度、至多30个氨基酸的长度、至多35个氨基酸的长度、至多40个氨基酸的长度、至多45个氨基酸的长度、至多50个氨基酸的长度、至多60个氨基酸的长度、10-60个氨基酸范围内的长度、15-60个氨基酸范围内的长度、20-60个氨基酸范围内的长度、25-60个氨基酸范围内的长度、30-60个氨基酸范围内的长度、35-60个氨基酸范围内的长度、40-50个氨基酸范围内的长度、45-60个氨基酸范围内的长度、10-40个氨基酸范围内的长度、15-40个氨基酸范围内的长度、20-40个氨基酸范围内的长度、25-40个氨基酸范围内的长度、30-40个氨基酸范围内的长度、35-40个氨基酸范围内的长度、10-30个氨基酸范围内的长度、15-30个氨基酸范围内的长度、20-30个氨基酸范围内的长度、25-30个氨基酸范围内的长度、10-20个氨基酸范围内的长度,或10-15个氨基酸范围内的长度。

[0163] 在某些实施方案中,所述PCL包含长度为6-10个氨基酸或7-10个氨基酸或8-10个氨基酸的蛋白酶切割识别位点。在另一个实施方案中,所述PCL由长度为6-10个氨基酸或7-10个氨基酸或8-10个氨基酸的蛋白酶切割识别位点组成。在一个实施方案中,所述蛋白酶切割位点在N末端上前面接有介于约10-20个氨基酸、介于12-16个氨基酸或约15个氨基酸的接头序列。在另一个实施方案中,所述蛋白酶切割位点在C末端上后面有长度介于约6-20、8-15、8-10、10-18个氨基酸或在某些情况下约8个氨基酸的接头序列。在又一个实施方案中,所述蛋白酶切割位点的前面是位于N末端上的接头序列,后面是位于C末端上的接头序列。因此,在某些实施方案中,所述蛋白酶切割位点位于两个接头之间。位于所述蛋白酶切割位点的N末端或C末端上的接头可以具有不同的长度,例如,介于约5-20、6-20、8-15、8-10、10-18或12-16之间。在某些实施方案中,所述N末端或C末端接头序列的长度为约8个或约15个氨基酸。

[0164] 本公开的示例性PCL包含一个或多个被多种多样的蛋白酶中的任一种识别的切割

序列,该蛋白酶诸如但不限于丝氨酸蛋白酶、MMP (MMP1、MMP2、MMP3、MMP7、MMP8、MMP9、MMP10、MMP11、MMP12、MMP13、MMP14、MMP15、MMP16、MMP17、MMP18 (胶原酶4)、MMP19、MMP20、MMP21等)、去整合素金属蛋白酶 (adamalysin)、沙雷菌蛋白酶 (serralysin)、虾红素、半胱天冬酶 (例如,半胱天冬酶1、半胱天冬酶2、半胱天冬酶3、半胱天冬酶4、半胱天冬酶5、半胱天冬酶6、半胱天冬酶7、半胱天冬酶8、半胱天冬酶9、半胱天冬酶10、半胱天冬酶11、半胱天冬酶12、半胱天冬酶13、半胱天冬酶14)、组织蛋白酶 (例如,组织蛋白酶A、组织蛋白酶B、组织蛋白酶D、组织蛋白酶E、组织蛋白酶K、组织蛋白酶S)、FAB、granyme B、胍基苯甲酸酯 (GB)、丝氨酸蛋白酶 (hepsin)、弹性蛋白酶、豆荚蛋白 (legumain)、蛋白裂解酶2、meprin、神经肽蛋白 (neurosin)、MT-SP1、脑啡肽酶 (neprilysin)、纤溶酶 (plasmin)、PSA、PSMA、TACE、TMPRSS3/4、uPA和钙蛋白酶。

[0165] 在某些实施方案中,PCL可以包含被多于一种蛋白酶切割的切割序列。在这个方面,切割序列可以被1、2、3、4、5或更多种蛋白酶切割。在另一个实施方案中,PCL可以包含实质性地被一种酶切割但不被其他酶切割的切割序列。因此,在一些实施方案中,PCL包含具有高特异性的切割序列。“高特异性”意指观察到被特定蛋白酶切割>90%并且观察到被其他蛋白酶切割低于50%。在某些实施方案中,PCL包含展现出被一种蛋白酶切割>80%但被其他蛋白酶切割低于50%的切割序列。在某些实施方案中,PCL包含展现出被一种蛋白酶切割>70%、75%、76%、77%、78%或者79%但被其他蛋白酶切割低于65%、60%、55%、54%、53%、52%、51%、50%、49%、48%、47%、46%或45%的切割序列。例如,在一个实施方案中,所述切割序列可以被蛋白裂解酶切割>90%,并且被uPa和纤溶酶切割约75%。在另一个实施方案中,所述切割序列可以被uPa和蛋白裂解酶切割,但没有观察到纤溶酶的特异性切割。在另一个实施方案中,所述切割序列可以被uPa切割,并且不能被蛋白裂解酶或纤溶酶切割。在一个实施方案中,切割序列可以展现出某种程度的对非特异性蛋白酶切割 (例如,纤溶酶或其他非特异性蛋白酶的切割) 的抗性。在这个方面,蛋白酶切割序列可能具有“高非特异性蛋白酶抗性” (被纤溶酶或等效的非特异性蛋白酶切割<25%)、“中等非特异性蛋白酶抗性” (被纤溶酶或等效的非特异性蛋白酶切割约<75%),或“低非特异性蛋白酶抗性” (被纤溶酶或等效的非特异性蛋白酶切割至多约90%)。在某些实施方案中,高非特异性蛋白酶抗性为被纤溶酶或等效的非特异性蛋白酶切割约介于<25%至<35%之间。在一些实施方案中,中等非特异性蛋白酶抗性为被纤溶酶或等效的非特异性蛋白酶切割约介于<50%至<80%之间。此类切割活性可以使用本领域已知的测定来测量,所述测定诸如通过与适当的蛋白酶以相当的酶:所有酶的底物的比率一起孵育,然后执行SDS-PAGE或其他分析来进行。在某些实施方案中,蛋白酶切割序列对于与蛋白酶的24小时接触显示出至多完全的蛋白酶切割抗性。在其他实施方案中,蛋白酶切割序列在与蛋白酶接触0.5小时至36小时后可显示出至多完全的非特异性蛋白酶切割抗性。在另一个实施方案中,蛋白酶切割序列在与适当的蛋白酶接触0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、20、24、36、48或72小时后显示出至多完全的非特异性蛋白酶切割抗性。

[0166] 因此,在某些实施方案中,所述切割序列是基于对各种所需蛋白酶的偏好选择的。以这种方式,可以选择包含切割序列的特定PCL的期望切割谱 (desired cleavage profile) 用于所需目的 (例如,在特定肿瘤微环境或特定器官中的高特异性切割),其中特定蛋白酶或蛋白酶组可展现出对PCL内特定切割序列的高、特异性、升高的、有效的、中等

的、低的切割或无切割。用于确定切割的方法是本领域已知的,并且例如在本文的实施例2中进行了描述。

[0167] 在某些实施方案中,PCL可包含一个或多个串联排列的切割序列,其在每个切割位点之间有或没有另外的接头。在某些实施方案中,PCL包含第一切割序列和第二切割序列,其中所述第一切割序列是被第一蛋白酶切割的,并且所述第二切割序列是被第二蛋白酶切割的。作为非限制性实例,PCL可包含被蛋白裂解酶和uPa切割的第一切割序列以及被MMP切割的第二切割序列。在某些实施方案中,PCL包含第一切割序列、第二切割序列和第三切割序列,其中所述第一切割序列是被第一蛋白酶切割的,所述第二切割序列是被第二蛋白酶切割的,并且所述第三切割序列是被第三蛋白酶切割的。

[0168] 可用于本文的经掩蔽的IL12融合蛋白的例示性蛋白水解酶及其识别序列可以由本领域技术人员鉴定并且是本领域已知的,诸如MEROPS数据库(参见例如,Rawlings等人.Nucleic Acids Research,第46卷,第D1期,2018年1月4日,第D624-D632页)和其他地方(Hoadley等人,Cell,2018;GTEX Consortium,Nature,2017;Robinson等人,Nature,2017)中描述的那些。

[0169] 切割序列可以例如如实施例2中所述的那样鉴定和筛选。示例性切割序列包括但不限于本文实施例2和表3中标识出的那些序列。用于本文所述的经掩蔽的细胞因子融合蛋白的例示性切割序列在SEQ ID NO:2-10和170-239中列出。其他方法也可被用于鉴定供本文使用的切割序列,诸如美国专利号9,453,078、10,138,272、9,562,073和公布的国际申请号W0 2015/048329、W02015116933、W02016118629中所述。

[0170] 供本文使用的其他例示性切割序列描述于例如美国专利号9,453,078、10,138,272、9,562,073和公布的国际申请号W02015/048329、W02015116933、W02016118629中。此类切割序列包括,例如,LSGRSANP (SEQ ID NO:186)、TSGRSANP (SEQ ID NO:2) 和LSGRSDNH (SEQ ID NO:3)。

[0171] 供本文使用的其他例示性切割序列包括W02019075405和W02016118629中描述的在表24中示出以及在SEQ ID NO:180-239中提供的切割序列。

[0172] 本文所述的切割序列和包含所述切割序列的PCL可被用于多种需要从较大重组蛋白上切割掉特定部分的重组蛋白中的任何一种中。此类重组蛋白可包含两个或更多个结构域,诸如但不限于本文所述的各种组分或结构域,包括但不限于掩蔽部分、细胞因子(诸如IL12或IL23)、抗体或其抗原结合片段、一个或多个接头、Fc结构域和靶向结构域。

[0173] 因此,本公开的一个方面提供了包含蛋白酶可切割接头(PCL)的重组多肽,其中所述蛋白酶可切割接头包含一个或多个本文所列出的切割序列。在一个实施方案中,本公开提供了包含PCL的重组多肽,其中所述蛋白酶可切割接头包含氨基酸序列MSGRSANA (SEQ ID NO:10)。在某些实施方案中,包含本文所述的PCL的重组多肽包含两个异源多肽:位于所述PCL的氨基(N)末端的第一多肽和位于所述PCL的羧基(C)末端的第二多肽,所述两个异源多肽因此被所述PCL隔开。

[0174] 在一个实施方案中,所述两个异源多肽选自细胞因子多肽或其功能片段、抗体、抗体的抗原结合片段和Fc结构域。在另一个实施方案中,所述重组多肽包含细胞因子多肽或其功能片段、MM和Fc结构域。在某些其他实施方案中,所述MM是结合至所述细胞因子或细胞因子受体多肽或其细胞因子结合片段的单链Fv(scFv)抗体片段。在进一步的实施方案中,

所述重组多肽包含结合靶标的抗体或其抗原结合片段,以及结合至所述抗体或其抗原结合片段并阻断所述抗体或其抗原结合片段结合至靶标的MM。

[0175] 在一个实施方案中,本公开提供了包含PCL的经分离的重组多肽,其中所述PCL包含如SEQ ID NO:10中所列出的氨基酸序列MSGRSANA,其中所述PCL包含用于蛋白酶(蛋白酶切割位点)的底物,其中所述经分离的重组多肽包含至少一个选自由以下组成的组的部分(M):位于所述PCL的氨基(N)末端的部分(MN)、位于所述PCL的羧基(C)末端的部分(MC)以及它们的组合,并且其中所述MN或MC选自由抗体或其抗原结合片段;细胞因子或其功能片段;MM(如本文其他地方更详细地描述);细胞因子受体或其功能片段;免疫调节受体或其功能片段;免疫检查点蛋白或其功能片段;肿瘤相关抗原;靶向结构域;治疗剂;抗肿瘤剂;毒剂;药物和可检测标记组成的组。

[0176] Fc结构域

[0177] 在一些实施方案中,本文所述的经掩蔽的IL12融合蛋白包含Fc,并且在一些实施方案中,所述Fc是二聚体Fc。

[0178] 本文的术语“Fc结构域”或“Fc区”被用于定义至少含有所述恒定区的一部分的免疫球蛋白重链的C末端区域。该术语包括天然序列Fc区和变体Fc区。除非本文另有说明,否则Fc区或恒定区中的氨基酸残基的编号是根据EU编号系统(也称为EU索引,如Kabat, Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)中所述)。如本文所用的二聚体Fc的“Fc多肽”是指形成二聚体Fc结构域的两个多肽中的一个,即包含能够稳定地自我缔合的免疫球蛋白重链的C末端恒定区的多肽。例如,二聚体IgG Fc区的Fc多肽包含IgG CH2和IgG CH3恒定结构域序列。

[0179] Fc结构域包含CH3结构域或CH3结构域和CH2结构域。所述CH3结构域包含两个CH3序列,即来自所述二聚体Fc的两个Fc多肽中的每一个Fc多肽的CH3序列。所述CH2结构域包含两个CH2序列,即来自所述二聚体Fc的两个Fc多肽中的每一个Fc多肽的CH2序列。

[0180] 在一些方面,所述Fc包含至少一个或两个CH3序列。在一些方面,所述Fc在有或没有有一个或多个接头的情况下偶联至第一抗原结合多肽构建体和/或第二抗原结合多肽构建体。在一些方面,所述Fc是人Fc。在一些方面,所述Fc是人IgG或IgG1 Fc。在一些方面,所述Fc是异二聚体Fc。在一些方面,所述Fc包含至少一个或两个CH2序列。

[0181] 在一些方面,所述Fc在所述CH3序列中的至少一个CH3序列中包含一种或多种修饰。在一些方面,所述Fc在所述CH2序列中的至少一个CH2序列中包含一种或多种修饰。在一些方面,Fc是单一多肽。在一些方面,Fc是多个肽,例如,两个多肽。

[0182] 在一些方面,Fc是以下中描述的Fc:2011年11月4日提交的专利申请PCT/CA2011/001238(WO2012058768;美国专利第9,562,109号和第10,875,931号)或2012年11月2日提交的PCT/CA2012/050780(WO2013063702);美国专利第9,574,010号、第9,732,155号、第10,457,742号和美国专利申请第US2020008741号,其全部通过引用方式以其整体并入本文。

[0183] 经修饰的CH3结构域

[0184] 在一些方面,本文所述的经掩蔽的IL12融合蛋白包含异二聚体Fc(“HetFc”),其包含已被不对称修饰的经修饰的CH3结构域。异二聚体Fc可以包含两个重链恒定结构域多肽:第一Fc多肽和第二Fc多肽,该第一Fc多肽和第二Fc多肽可以互换使用,条件是所述Fc结构

域包含一个第一Fc多肽和一个第二Fc多肽。通常,所述第一Fc多肽包含第一CH3序列,并且所述第二Fc多肽包含第二CH3序列。在本文的某些图表和其他地方,第一Fc多肽和第二Fc多肽可以称为Fc多肽A和Fc多肽B(或简称为链A或链B),它们同样可以互换使用,条件是所述Fc结构域或区域包含一个Fc多肽A和一个Fc多肽B。在一些情况下,包含一个Fc多肽A和一个Fc多肽B的Fc结构域可以称为变体,并且该变体可以用特定变体编号指代以将该变体与其他Fc变体区分开。

[0185] 当包含一个或多个以不对称方式引入的氨基酸修饰的两个CH3序列二聚化时,该两个CH3序列通常产生异二聚体Fc而不是同二聚体。如本文所用,“不对称氨基酸修饰”是指任何这样的修饰,其中第一CH3序列上特定位置处的氨基酸与第二CH3序列上相同位置处的氨基酸不同,并且所述第一和第二CH3序列优先配对从而形成异二聚体而不是同二聚体。这种异二聚化可能是每个序列上相同的相应氨基酸位置处的两个氨基酸中仅一个氨基酸被修饰的结果,或者是每个所述第一和第二CH3序列的相同相应位置处的每个序列上的两个氨基酸都被修饰的结果。异二聚体Fc的所述第一和第二CH3序列均可包含一个或多个不对称氨基酸修饰。

[0186] 表C提供了对应于全长人IgG1重链的氨基酸231至447的人IgG1 Fc序列的氨基酸序列。所述CH3序列包含全长人IgG1重链的氨基酸341-447。

[0187] 通常,Fc可以包括两个能够二聚化的连续重链序列(A和B)。在一些方面,Fc的一个或两个序列在以下使用EU编号的位置处包含一个或多个突变或修饰:L351、F405、Y407、T366、K392、T394、T350、S400和/或N390。在一些方面,Fc包括表2中所示的变体序列。在一些方面,Fc包括变体1A-B的突变。在一些方面,Fc包括变体2A-B的突变。在一些方面,Fc包括变体3A-B的突变。在一些方面,Fc包括变体4A-B的突变。在一些方面,Fc包括变体5A-B的突变。

表 C: IgG1 Fc 序列

人 IgG1 Fc 序列 231-447(EU 编号)	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:254)	
变体 IgG1 Fc 序 列(231-447)	链	突变
1	A	L351Y_F405A_Y407V
1	B	T366L_K392M_T394W
2	A	L351Y_F405A_Y407V
2	B	T366L_K392L_T394W
3	A	T350V_L351Y_F405A_Y407V

[0188]

[0189]	3	B	T350V_T366L_K392L_T394W
	4	A	T350V_L351Y_F405A_Y407V
	4	B	T350V_T366L_K392M_T394W
	5	A	T350V_L351Y_S400E_F405A_Y407V
	5	B	T350V_T366L_N390R_K392M_T394W

[0190] 所述第一和第二CH3序列可以包含如本文参考全长人IgG1重链的氨基酸231至447描述的氨基酸突变。在一个实施方案中,所述异二聚体Fc包含经修饰的CH3结构域,其第一CH3序列在位置F405和Y407处具有氨基酸修饰,并且第二CH3序列在位置T394处具有氨基酸修饰。在一个实施方案中,所述异二聚体Fc包含经修饰的CH3结构域,其第一CH3序列具有一个或多个选自L351Y、F405A和Y407V的氨基酸修饰,并且所述第二CH3序列具有一个或多个选自T366L、T366I、K392L、K392M和T394W的氨基酸修饰。

[0191] 在一个实施方案中,异二聚体Fc包含经修饰的CH3结构域,其第一CH3序列在位置L351、F405和Y407处具有氨基酸修饰,并且第二CH3序列在位置T366、K392和T394处具有氨基酸修饰,并且所述第一或第二CH3序列中的一个CH3序列还在位置Q347处包含氨基酸修饰,并且另一个CH3序列还在位置K360处包含氨基酸修饰。在另一个实施方案中,异二聚体Fc包含经修饰的CH3结构域,其第一CH3序列在位置L351、F405和Y407处具有氨基酸修饰,并且第二CH3序列在位置T366、K392和T394处具有氨基酸修饰,所述第一或第二CH3序列中的一个CH3序列还在位置Q347处包含氨基酸修饰,并且另一个CH3序列还在位置K360处包含氨基酸修饰,并且所述CH3序列中的一者或二者还包含氨基酸修饰T350V。

[0192] 在一个实施方案中,异二聚体Fc包含经修饰的CH3结构域,其第一CH3序列在位置L351、F405和Y407处具有氨基酸修饰,并且第二CH3序列在位置T366、K392和T394处具有氨基酸修饰,并且所述第一和第二CH3序列中的一个CH3序列还包含D399R或D399K的氨基酸修饰,并且另一个CH3序列包含T411E、T411D、K409E、K409D、K392E和K392D中的一者或多者。在另一个实施方案中,异二聚体Fc包含经修饰的CH3结构域,其第一CH3序列在位置L351、F405和Y407处具有氨基酸修饰,并且第二CH3序列在位置T366、K392和T394处具有氨基酸修饰,所述第一或第二CH3序列中的一个CH3序列还包含D399R或D399K的氨基酸修饰,并且另一个CH3序列包含T411E、T411D、K409E、K409D、K392E和K392D中的一者或多者,并且所述CH3序列中的一者或二者还包含氨基酸修饰T350V。

[0193] 在一个实施方案中,异二聚体Fc包含经修饰的CH3结构域,其第一CH3序列在L351、F405和Y407处具有氨基酸修饰,并且第二CH3序列在位置T366、K392和T394处具有氨基酸修饰,其中所述CH3序列中一者或两者还包含T350V的氨基酸修饰。

[0194] 在一个实施方案中,异二聚体Fc包含经修饰的CH3结构域,所述经修饰的CH3结构域包含以下氨基酸修饰,其中“A”代表针对所述第一CH3序列的氨基酸修饰,并且“B”代表针对所述第二CH3序列的氨基酸修饰:A:L351Y_F405A_Y407V、B:T366L_K392M_T394W、A:L351Y_F405A_Y407V、B:T366L_K392L_T394W、A:T350V_L351Y_F405A_Y407V、B:T350V_T366L_K392L_T394W、A:T350V_L351Y_F405A_Y407V、B:T350V_T366L_K392M_T394W、A:T350V_L351Y_S400E_F405A_Y407V,和/或B:T350V_T366L_N390R_K392M_T394W。

[0195] 所述一个或多个不对称氨基酸修饰可以促进异二聚体Fc的形成,其中所述异二聚体CH3结构域具有与野生型同二聚体CH3结构域相当的稳定性。在一个实施方案中,所述一

个或多个不对称氨基酸修饰促进异二聚体Fc结构域的形成,其中所述异二聚体Fc结构域具有与野生型同二聚体Fc结构域相当的稳定性。在一个实施方案中,所述一个或多个不对称氨基酸修饰促进异二聚体Fc结构域形成,其中异二聚体Fc结构域具有在差示扫描量热法研究中经由熔融温度(T_m)所观测到的稳定性,并且其中所述熔融温度在由对相应的对称野生型同二聚体Fc结构域所观测到的熔融温度的4°C以内。在一些方面,所述Fc在至少一个CH3序列中包含一个或多个促进稳定性与野生型同二聚体Fc相当的异二聚体Fc形成的修饰。

[0196] 经修饰的CH2结构域

[0197] 在某些实施方案中,考虑用于本文的Fc结构域是具有经修饰的CH2结构域的Fc。在一些实施方案中,考虑用于本文的Fc结构域是具有经修饰的CH2结构域的IgG Fc,其中对所述CH2结构域的修饰导致与一个或多个Fc受体(FcR)(诸如Fc γ RI、Fc γ RII和Fc γ RIII亚类的受体)的结合发生改变。

[0198] 针对所述CH2结构域的选择性地改变Fc对不同Fc γ 受体的亲和力的许多氨基酸修饰是本领域已知的。导致结合增加的氨基酸修饰和导致结合减少的氨基酸修饰都可用于某些适应症。例如,增加Fc对Fc γ RIIIa(激活的受体)的结合亲和力导致抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)增加,这进而导致靶细胞裂解增加。在一些情况下,降低与Fc γ RIIb(抑制性受体)的结合同样可能是有益的。在某些适应症中,可能需要降低或消除ADCC和补体介导的细胞毒性(CDC)。在此类情况下,包含导致与Fc γ RIIb的结合增加的氨基酸修饰或者降低或消除Fc区与所有Fc γ 受体的结合的氨基酸修饰(“敲除”变体)的经修饰的CH2结构域可能是有用的。

[0199] 针对CH2结构域的改变Fc γ 受体对Fc的结合的氨基酸修饰的实例包括但不限于以下:S298A/E333A/K334A和S298A/E333A/K334A/K326A(增加对Fc γ RIIIa的亲和力)(Lu,等人,2011,J Immunol Methods,365(1-2):132-41);F243L/R292P/Y300L/V305I/P396L(增加对Fc γ RIIIa的亲和力)(Stavenhagen,等人,2007,Cancer Res,67(18):8882-90);F243L/R292P/Y300L/L235V/P396L(增加对Fc γ RIIIa的亲和力)(NordstromJL,等人,2011,BreastCancer Res,13(6):R12-3);F243L(增加对Fc γ RIIIa的亲和力)(Stewart,等人,2011,Protein Eng Des Sel.,24(9):671-8);S298A/E333A/K334A(增加对Fc γ RIIIa的亲和力)(Shields,等人,2001,J Biol Chem,276(9):6591-604);S239D/I332E/A330L and S239D/I332E(增加对Fc γ RIIIa的亲和力)(Lazar,等人,2006,Proc Natl Acad Sci USA,103(11):4005-10),以及S239D/S267E和S267E/L328F(增加对Fc γ RIIb的亲和力)(Chu,等人,2008,Mol Immunol,45(15):3926-33)。

[0200] 影响Fc与Fc γ 受体结合的另外的修饰描述于Therapeutic Antibody Engineering(Strohl&Strohl,Woodhead Publishing series in Biomedicine No 11,ISBN 1 907568 37 9,2012年10月,第283页)中。

[0201] 在某些实施方案中,经掩蔽的IL12融合蛋白包含基于具有经修饰的CH2结构域的IgG Fc的支架,其中所述经修饰的CH2结构域包含一个或多个导致Fc区与所有Fc γ 受体的结合降低或消除的氨基酸修饰(即“敲除”变体)。

[0202] 各种出版物描述了已被用于工程改造抗体以产生“敲除”变体的策略(参见,例如,Strohl,2009,Curr Opin Biotech 20:685-691,和Strohl&Strohl,“Antibody Fc engineering for optimal antibody performance”In Therapeutic Antibody

Engineering, Cambridge: Woodhead Publishing, 2012, 第225-249页)。这些策略包括通过糖基化修饰(以下更详细地描述)、使用IgG2/IgG4支架,或在Fc的铰链或CH2结构域中引入突变来降低效应子功能(还参见美国专利公布第2011/0212087号、国际公布第W0 2006/105338号、美国专利公布第2012/0225058号、美国专利公布第2012/0251531号和Strop等人, 2012, J. Mol. Biol., 420:204-219)。

[0203] 用于减少Fc γ R和/或补体与Fc的结合的已知氨基酸修饰的具体非限制性实例包括表D中标识出的那些。

[0204] 表D: 用于减少Fc γ 或补体与Fc的结合的修饰

	公司	突变
[0205]	GSK	N297A
	Ortho Biotech	L234A/L235A

	公司	突变
[0206]	Protein Design labs	IgG2 V234A/G237A
	Wellcome Labs	IgG4 L235A/G237A/E318A
	GSK	IgG4 S228P/L236E
	Merck	IgG2 H268Q/V309L/A330S/A331S
	Bristol-Myers	C220S/C226S/C229S/P238S
	Seattle Genetics	C226S/C229S/E3233P/L235V/L235A
	Medimmune	L234F/L235E/P331S

[0207] 另外的实例包括经工程改造为包括氨基酸修饰L234A/L235A/D265S的Fc区。此外, CH2结构域中的减少Fc与所有Fc γ 受体的结合的不对称氨基酸修饰描述于国际公布第2014/190441号中。

[0208] 在另外的实施方案中,某些氨基酸取代被引入到用于本公开Fc结构域的人IgG1 Fc中以消除免疫效应功能,诸如抗体依赖性细胞细胞毒性(ADCC)和补体依赖性细胞毒性(CDC)。抗体重链的CH2区的突变可包括以EU编号的位置234、235和265,以减少或消除免疫效应功能。

[0209] 靶向结构域

[0210] 在某些实施方案中,本文所述的经掩蔽的IL12融合蛋白可包含使所述融合蛋白靶向作用部位(例如炎症部位、特定解剖部位诸如器官,或靶向肿瘤)的“靶向结构域”。如本文所用,所述“被靶向的抗原”是被所述靶向结构域识别并特异性结合的抗原。

[0211] 在一些实施方案中,所述靶向结构域对在位于富含蛋白酶的环境(诸如肿瘤微环境)中的细胞上发现的抗原具有特异性(特异性地结合该抗原)。在一些实施方案中,所述编码的靶向结构域对调节性T细胞(Tregs)具有特异性(例如,特异性地结合或识别该调节性T细胞(Tregs)),例如靶向CCR4或CD39受体。其他合适的靶向结构域包括具有在发炎组织中过表达的同源配体(例如IL1受体或IL6受体)的那些结构域。在其他实施方案中,合适的靶向结构域是具有存在于诸如树突细胞(DC)、T细胞、NK细胞等免疫细胞上的同源配体的结构域。在其他实施方案中,所述合适的靶向结构域包括具有在肿瘤组织中过表达的同源配体(例

如肿瘤相关抗原(TAA)的那些结构域。

[0212] 本文考虑的用于肿瘤靶向的TAA包括但不限于EpCAM、EGFR、HER-2、HER-3、c-Met、FOLR1和CEA。在某些实施方案中,所述经掩蔽的融合蛋白包含两个靶向结构域,其结合至两个已知在患病细胞或组织上表达的不同靶抗原。示例性的抗原结合结构域对包括但不限于EGFR/CEA、EpCAM/CEA和HER-2/HER-3。

[0213] 合适的靶向结构域包括抗原结合结构域,诸如抗体及其片段,包括多克隆抗体、重组抗体、人抗体、人源化抗体、单链可变片段(scFv)、单结构域抗体(诸如重链可变结构域(VH)、轻链可变结构域(VL)和骆驼型纳米抗体可变结构域(VHH))、dAb等。其他合适的抗原结合结构域包括模拟抗体结合和/或结构的非免疫球蛋白蛋白质,如抗运载蛋白(anticalin)、affilin、亲和体分子、affimer、affitin、alphabody、avimer、DARPin、fynomer、kunitz结构域肽、单域抗体(monobodies)以及基于其他经工程改造支架(如SpA、GroEL、纤连蛋白、脂质运载蛋白和CTLA4支架)的结合结构域。抗原结合多肽的进一步的实例包括期望受体的配体、受体的配体结合部分、凝集素,以及结合至一种或多种靶抗原或与一种或多种靶抗原缔合的肽。

[0214] 在一些实施方案中,靶向结构域特异性地结合至细胞表面分子。在一些实施方案中,靶向结构域特异性地结合至肿瘤抗原。在一些实施方案中,所述靶向结构域特异性地且独立地结合至选自成纤维细胞激活蛋白 α (FAP α)、滋养细胞糖蛋白(5T4)、肿瘤相关钙信号转导蛋白2(Trop2)、纤连蛋白EDB(EDB-FN)、纤连蛋白F.IIIB结构域、CGS-2、EpCAM、EGFR、HER-2、HER-3、cMet、CEA和FOLR1中的至少一者的肿瘤抗原。在一些实施方案中,靶向多肽特异性且独立地结合至两种不同抗原,其中所述抗原中的至少一种是选自EpCAM、EGFR、HER-2、HER-3、cMet、CEA和FOLR1的肿瘤抗原。被靶向结构域靶向的TAA可以是在肿瘤细胞上表达的肿瘤抗原。肿瘤抗原是本领域熟知的,并且包括例如EpCAM、EGFR、HER-2、HER-3、c-Met、FOLR1、PSMA、CD38、BCMA和CEA、5T4、AFP、B7-H3、钙粘蛋白-6、CAIX、CD117、CD123、CD138、CD166、CD19、CD20、CD205、CD22、CD30、CD33、CD352、CD37、CD44、CD52、CD56、CD70、CD71、CD74、CD79b、DLL3、EphA2、FAP、FGFR2、FGFR3、GPC3、gpA33、FLT-3、gpNMB、HPV-16 E6、HPV-16 E7、ITGA2、ITGA3、SLC39A6、MAGE、间皮素、Muc1、Muc16、NaPi2b、结合素-4、P-钙粘蛋白、NY-ESO-1、PRLR、PSCA、PTK7、ROR1、SLC44A4、SLTRK5、SLTRK6、STEAP1、TIM1、Trop2、WT1。

[0215] 在一些实施方案中,所述被靶向的抗原是免疫检查点蛋白。免疫检查点蛋白的实例包括但不限于CD27、CD137、2B4、TIGIT、CD155、ICOS、HVEM、CD40L、LIGHT、TIM-1、OX40、DNAM-1、PD-L1、PD1、PD-L2、CTLA-4、CD80、CD40、CEACAM1、CD48、CD70、A2AR、CD39、CD73、B7-H3、B7-H4、BTLA、IDO1、IDO2、TDO、KIR、LAG-3、TIM-3或VISTA。在某些实施方案中,所述靶向结构域是特异性地结合至免疫检查点蛋白的抗体或其抗原结合片段,或者所述靶向结构域是结合至免疫检查点蛋白的配体或是其结合片段。

[0216] 所述靶向结构域可以特异性地结合至细胞表面分子,诸如蛋白质、脂质或多糖。在一些实施方案中,被靶向的抗原是在肿瘤细胞、病毒感染的细胞、细菌感染的细胞、受损的红细胞、动脉斑块细胞、发炎或纤维化组织细胞上表达的抗原。被靶向的抗原可以包含免疫反应调节剂。免疫反应调节剂的实例包括但不限于粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、白细胞介素2(IL2)、白细胞介素3(IL3)、白细胞介素12(IL12)、白细胞介素15(IL15)、B7-1(CD80)、B7-2(CD86)、

GITRL、CD3或GITR。

[0217] 在某些实施方案中,所述靶向结构域特异性地结合细胞因子受体。细胞因子受体的实例包括但不限于I型细胞因子受体,诸如GM-CSF受体、G-CSF受体、I型IL受体、Epo受体、LIF受体、CNTF受体、TPO受体;II型细胞因子受体,诸如IFN- α 受体(IFNAR1、IFNAR2)、IFB- β 受体、IFN- γ 受体(IFNGR1、IFNGR2)、II型IF受体;趋化因子受体,诸如CC趋化因子受体、CXC趋化因子受体、CX3C趋化因子受体、XC趋化因子受体;肿瘤坏死受体超家族受体,诸如TNFRSF5/CD40、TNFRSF8/CD30、TNFRSF7/CD27、TNFRSF1A/TNFR1/CD120a、TNFRSF1B/TNFR2/CD120b;TGF- β 受体,诸如TGF- β 受体1、TGF- β 受体2;Ig超家族受体,诸如IF-1受体、CSF-1R、PDGFR(PDGFR α 、PDGFR β)、SCFR。

[0218] 在一些实施方案中,所述靶向结构域经由接头或PCL融合至经掩蔽的IL12融合蛋白。在某些实施方案中,使所述靶向结构域融合至所述经掩蔽的IL12融合蛋白的接头是PCL,该PCL在作用位点处被切割(例如被炎症或癌症特异性蛋白酶切割)。在这个方面,所述PCL可以与所述经掩蔽的IL12融合蛋白中存在的任何其他PCL相同或不同,所述其他PCL为诸如将MM融合至Fc多肽的PCL、与MM一起存在的PCL或将IL12多肽连接至Fc多肽的PCL。在某些实施方案中,使所述靶向结构域融合的PCL与使所述MM融合至Fc多肽的PCL和/或使所述IL12融合至Fc多肽的PCL相同,由此所有切割位点在到达所述靶标后被切割。在一些实施方案中,所述靶向结构域经由在作用位点处被切割(例如被炎症或癌症特异性蛋白酶切割)的接头融合至所述经掩蔽的IL12融合蛋白。

[0219] 多肽和多核苷酸

[0220] 本文所述的经掩蔽的细胞因子(例如,IL12和IL12细胞因子家族的其他成员)融合蛋白包含至少一种多肽。还描述了编码本文所述多肽的多核苷酸。所述经掩蔽的细胞因子融合蛋白通常是分离的。

[0221] 如本文所用,“分离的”意指这样的剂(例如,多肽或多核苷酸),其已从其天然细胞培养环境的组分中被鉴定出且被分离和/或回收。其自然环境的污染组分是将会干扰经掩蔽的细胞因子融合蛋白的诊断性或治疗性用途的材料,并且可能包括酶、激素和其他蛋白质或非蛋白质性溶质。分离的也指已经合成产生,例如经由人工干预合成产生的剂。

[0222] 术语“多肽”、“肽”和“蛋白质”在本文中可互换用于指代氨基酸残基的聚合物。也就是说,针对多肽的描述同样适用于肽的描述和蛋白质的描述,反之亦然。该术语适用于天然存在的氨基酸聚合物以及其中一个或多个氨基酸残基是非天然编码的氨基酸的氨基酸聚合物。如本文所用,所述术语涵盖任何长度的氨基酸链,包括全长蛋白质,其中所述氨基酸残基是通过共价肽键连接的。

[0223] 术语“氨基酸”是指天然存在的和非天然存在的氨基酸,以及以类似于所述天然存在的氨基酸的方式起作用的氨基酸类似物和氨基酸模拟物。天然编码的氨基酸是20种常见的氨基酸(丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸和缬氨酸)和吡咯赖氨酸和硒代半胱氨酸。氨基酸类似物是指基本化学结构(即结合到氢的碳、羧基、氨基和R基团)与天然存在的氨基酸相同的化合物,诸如,高丝氨酸、正亮氨酸、甲硫氨酸亚砷、甲硫氨酸甲基硫。此类类似物具有经修饰的R基团(诸如,正亮氨酸)或经修饰的肽骨架,但保留了与天然存在的氨基酸相同的基本化学结构。对氨基酸的提及包括,例

如,天然存在的蛋白质性L-氨基酸;D-氨基酸,经化学修饰的氨基酸,诸如氨基酸变体和衍生物;天然存在的非蛋白质性氨基酸,诸如 β -丙氨酸、鸟氨酸等;以及具有本领域已知为氨基酸的特征的特性的化学合成化合物。非天然存在的氨基酸的实例包括但不限于 α -甲基氨基酸(例如 α -甲基丙氨酸)、D-氨基酸、组氨酸样氨基酸(例如,2-氨基-组氨酸、 β -羟基-组氨酸、高组氨酸)、在侧链中具有额外亚甲基的氨基酸(“高”氨基酸),以及其中侧链中的羧酸官能团被磺酸基团置换的氨基酸(例如,半胱氨酸)。将包括合成的非天然氨基酸、取代的氨基酸或一种或多种D-氨基酸在内的非天然氨基酸掺入到本文所述的蛋白质中可能在许多不同的方式下是有利的。与含L-氨基酸的对应物相比,含D-氨基酸的肽等在体外或体内表现出增加的稳定性。因此,当期望或需要更大的细胞内稳定性时,构建掺入有D-氨基酸的肽等可能特别有用。更具体地,D-肽等对内源性肽酶和蛋白酶具有抗性,由此在有需要时提供改进的分子生物利用度和延长的体内寿命。此外,D-肽等不能被有效地加工以用于向T辅助细胞进行II类主要组织相容性复合物限制的呈递,并且因此不太可能在整个生物体中诱导体液免疫反应。

[0224] 氨基酸在本文中可以由其通常已知的三字母符号或由IUPAC-IUB生物化学命名委员会推荐的单字母符号来表示。同样地,核苷酸可以由其普遍接受的单字母码表示。

[0225] 本文还提供了编码所述经掩蔽的细胞因子融合蛋白的多核苷酸。术语“多核苷酸”或“核苷酸序列”旨在表示两个或更多个核苷酸分子的连续片段。所述核苷酸序列可以是基因组、cDNA、RNA、半合成或合成来源的,或它们的任何组合。

[0226] 术语“核酸”是指单链或双链形式的脱氧核糖核苷酸、脱氧核糖核苷、核糖核苷,或核糖核苷酸以及它们的聚合物。除非特别限制,否则所述术语涵盖含有天然核苷酸的已知类似物的核酸,其具有与参考核酸相似的结合特性并且以与天然存在的核苷酸相似的方式代谢。除非另有特别限制,否则所述术语还指代寡核苷酸类似物,包括PNA(肽核酸),即反义技术中使用的DNA类似物(硫代磷酸酯、氨基磷酸酯等)。除非另有指示,特定的核酸序列还隐含地涵盖其经保守修饰的变体(包括但不限于简并密码子取代)和互补序列以及明确指示的序列。具体而言,简并密码子取代可通过生成其中一个或多个选定(或所有)密码子的第三个位置被混合碱基和/或脱氧肌苷残基取代的序列来实现(Batzer等人,Nucleic Acid Res.19:5081(1991);Ohtsuka等人,J.Biol.Chem.260:2605-2608(1985);Rossolini等人,Mol.Cell.Probes 8:91-98(1994))。

[0227] “经保守修饰的变体”适用于氨基酸和核酸序列二者。对于特定的核酸序列,“经保守修饰的变体”是指那些编码同一或基本上同一的氨基酸序列的核酸,或者在所述核酸不编码氨基酸序列的情况下,是指基本上同一的序列。由于遗传密码的简并性,大量功能同一的核酸编码任何给定的蛋白质。例如,所述密码子GCA、GCC、GCG和GCU都编码氨基酸丙氨酸。因此,在丙氨酸是由密码子指定的每个位置处,所述密码子可以在不改变所编码的多肽的情况下被改变为所述的任何相应密码子。此类核酸变异是“沉默变异”,其是一种经保守修饰的变异。本文中每个编码多肽的核酸序列还描述了所述核酸的每个可能的沉默变异。本领域普通技术人员将认识到,核酸中的每个密码子(AUG和TGG除外,AUG通常是甲硫氨酸的唯一密码子,TGG通常是色氨酸的唯一密码子)均可以被修饰为产生功能同一的分子。因此,编码多肽的核酸的每个沉默变异在每个描述的序列中是隐含的。

[0228] 对于氨基酸序列,本领域普通技术人员将认识到,核酸、肽、多肽或蛋白质序列的

各种取代、删除或添加(其改变、添加或删除所编码序列中的单一氨基酸或小百分比的氨基酸)是“经保守修饰的变体”,其中所述改变导致氨基酸删除、氨基酸添加或氨基酸被化学上相似的氨基酸取代。提供功能相似的氨基酸的保守取代表是本领域普通技术人员已知的。此类经保守修饰的变体是对本文所述的多态性变体、种间同源物和等位基因的补充并且不排除多态性变体、种间同源物和等位基因。

[0229] 提供功能相似的氨基酸的保守取代表是本领域普通技术人员已知的。以下八个组各自含有彼此为保守性取代的氨基酸:1) 丙氨酸(A)、甘氨酸(G);2) 天冬氨酸(D)、谷氨酸(E);3) 天冬酰胺(N)、谷氨酰胺(Q);4) 精氨酸(R)、赖氨酸(K);5) 异亮氨酸(I)、亮氨酸(L)、甲硫氨酸(M)、缬氨酸(V);6) 苯丙氨酸(F)、酪氨酸(Y)、色氨酸(W);7) 丝氨酸(S)、苏氨酸(T);以及[0139]8) 半胱氨酸(C)、甲硫氨酸(M)。

[0230] 在两个或更多个核酸或多肽序列的上下文中,术语“同一(的)”或“同一性”百分比是指两个或更多个相同的序列或子序列。当对序列进行比较和比对以在比较窗口或指定区域上获得如使用以下序列比较算法(或本领域普通技术人员可用的其他算法)之一或通过手动比对和目视检查所测量的最大一致性时,如果该序列具有一定百分比的相同的氨基酸残基或核苷酸(即,在指定区域上约60%同一性、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%或约99%同一性),则该序列是“实质上同一的”。该定义还涉及测试序列的补体。同一性可以存在于长度为至少约50个氨基酸或核苷酸的区域上,或存在于长度为75-100个氨基酸或核苷酸的区域上,或者在未指定的情况下,存在于多核苷酸或多肽的整个序列上。编码本文所述多肽的多核苷酸(包括来自除人以外的物种的同源物)可通过包括以下步骤的方法获得:在严格的杂交条件下用具有本文所述的多核苷酸序列或其片段的标记探针筛选文库,以及分离含有所述多核苷酸序列的全长cDNA和基因组克隆。此类杂交技术是本领域技术人员熟知的。

[0231] 对于序列比较,通常一个序列充当参考序列,测试序列与之进行比较。当使用序列比较算法时,将测试序列和参考序列输入计算机中,必要时指定子序列坐标,并指定序列算法程序参数。可以使用默认程序参数,或者可以指定可替代参数。然后序列比较算法基于程序参数计算测试序列相对于参考序列的序列同一性百分比。

[0232] 如本文所用的“比较窗口”包括对具有选自由20到600,通常约50到约200,更通常约100到约150组成的组的相邻位置数量中的任一者的区段的提及,在该区段中,一个序列在其与相同相邻位置数量的参考序列被最佳地比对后可与该参考序列进行比较。用于比较的序列比对方法是本领域普通技术人员已知的。用于比较的序列的最佳比对可通过包括但不限于以下的方式来进行:Smith和Waterman(1970) *Adv. Appl. Math.* 2:482c的局部同源算法;Needleman和Wunsch(1970) *J. Mol. Biol.* 48:443的同源比对算法;Pearson和Lipman(1988) *Proc. Nat' l. Acad. Sci. USA* 85:2444的相似性搜索方法;这些算法的计算机化实现形式(Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, Wis. 中的GAP、BESTFIT、FASTA和TFASTA);或手动比对和视觉检查(参见,例如,Ausubel等人, *Current Protocols in Molecular Biology* (1995增补版))。

[0233] 适用于确定序列同一性百分比和序列相似性的算法的一个实例是BLAST和BLAST 2.0算法,它们分别描述于Altschul等人(1997) *Nuc. Acids Res.* 25:3389-3402和Altschul等人.(1990) *J. Mol. Biol.* 215:403-410。用于执行BLAST分析的软件可通过国家生物技术信

息中心在万维网ncbi.nlm.nih.gov上公开获得。BLAST算法参数W、T和X确定比对的灵敏度和速度。BLASTN程序(用于核苷酸序列)默认使用11的字长(W)、期望值(E)或10, M=5, N=-4以及两条链的比较。对于氨基酸序列, BLASTP程序使用如下默认参数:字长为3且期望值(E)为10, 和BLOSUM62评分矩阵(参见Henikoff和Henikoff (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10915), 比对值(B)为50, 期望值(E)为10, M=5, N=-4, 以及比较两条链。BLAST算法通常在“低复杂性”过滤器关闭的情况下执行。

[0234] BLAST算法还执行两个序列之间相似性的统计分析(参见, 例如, Karlin和Altschul (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5787)。BLAST算法提供的一种相似性度量是最小和概率(P(N)), 其提供了两个核苷酸或氨基酸序列之间的匹配偶然发生的概率的指示。例如, 如果测试核酸与参考核酸比较中的最小总概率小于约0.2, 或小于约0.01, 或小于约0.001, 则认为核酸与参考序列相似。

[0235] 短语“选择性地(或特异地)杂交至”是指当特定核苷酸序列存在于复合物混合物(包括(但不限于)全细胞或者文库DNA或RNA)中时, 分子只与该序列在严格杂交条件下结合、形成双链体或杂交。

[0236] 短语“严格的杂交条件”是指DNA、RNA或其它核酸, 或它们的组合的序列在低离子强度和高温条件下的杂交, 如本领域中所已知。通常, 在严格杂交条件下, 探针将与它的在核酸的复合物混合物(包括但不限于, 总细胞或文库DNA或RNA)中的靶序列杂交, 但不与该复合物混合物中的其它序列杂交。严格的条件是序列依赖性的, 并且在不同的环境中将是不同的。较长的序列在较高温度下特异性地杂交。关于核酸杂交的广泛指南在Tijssen, Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology--Hybridization with Nucleic Probes, “Overview of principles of hybridization and the strategy of nucleic acid assays” (1993)中查阅。

[0237] 如本文所用, 术语“工程改造、经工程改造的、工程改造的”被认为包括对肽骨架的任何操作, 或天然存在的或重组的多肽或其片段的翻译后修饰。工程改造包括对氨基酸序列的修饰、对糖基化模式的的修饰, 或对单个氨基酸的侧链基团的修饰, 以及这些方法的组合。经工程改造的蛋白质是用标准分子生物学技术表达和生产。

[0238] “经分离的核酸分子或多核苷酸”意指已从其天然环境中分离的核酸分子、DNA或RNA。例如, 编码包含在载体中的多肽的重组多核苷酸被认为是分离的。分离的多核苷酸的进一步实例包括维持在异源宿主细胞中的重组多核苷酸, 或在溶液中的纯化的(部分或实质上纯化的)多核苷酸。分离的多核苷酸包括这样的细胞中所含有的多核苷酸分子, 该细胞通常含有所述多核苷酸分子, 但是所述多核苷酸分子存在于染色体外或存在于不同于其天然染色体位置的染色体位置处。分离的RNA分子包括体内或体外RNA转录物, 以及正链和负链形式, 以及双链形式。本文所述的经分离的多核苷酸或核酸还包括例如经由PCR或化学合成地产生的此类分子。此外, 在某些实施方案中, 多核苷酸或核酸包括调节元件, 诸如启动子、核糖体结合位点或转录终止子。

[0239] 术语“聚合酶链反应”或“PCR”通常是指用于体外扩增所需核苷酸序列的方法, 如例如美国专利第4,683,195号中所述。通常, 所述PCR方法涉及使用能够优先与模板核酸杂交的寡核苷酸引物进行引物延伸合成的重复循环。

[0240] 具有与本公开的参考核苷酸序列至少例如95%“同一”的核苷酸序列的核酸或多

核苷酸,意指除了所述多核苷酸序列可包含参考核苷酸序列的每100个核苷酸至多5个点突变外,所述多核苷酸的核苷酸序列与参考序列是同一的。换言之,为了获得具有与参考核苷酸序列至少95%同一的核苷酸序列的多核苷酸,参考序列中至多5%的核苷酸可以被删除或被另一个核苷酸取代,或参考序列中总核苷酸的至多5%的核苷酸数可被插入到参考序列中。参考序列的这些改变可以发生在参考核苷酸序列的5'或3'末端位置处或这些末端位置之间的任何位置处,单独散布在参考序列中的残基之间或参考序列内的一个或多个连续基团中。实际上,任何特定的多核苷酸序列是否与本公开的核苷酸序列为至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一可以常规地使用已知的计算机程序诸如上文针对多肽所讨论的程序(例如ALIGN-2)来确定。

[0241] 如果多肽的衍生物或变体的氨基酸序列与来自原始肽的100个氨基酸序列具有至少50%同一性,则称所述衍生物或变体与肽具有“同源性”或是“同源的”。在某些实施方案中,所述衍生物或变体与具有与所述衍生物相同数目的氨基酸残基的肽或肽片段至少75%相同。在某些实施方案中,所述衍生物或变体与具有与所述衍生物相同数目的氨基酸残基的肽或肽片段至少85%相同。在某些实施方案中,所述衍生物或变体与具有与所述衍生物相同数目的氨基酸残基的肽或肽片段至少90%相同。在某些实施方案中,所述衍生物或变体与具有与所述衍生物相同数目的氨基酸残基的肽或肽片段至少95%、96%、97%或98%相同。在某些实施方案中,所述衍生物或变体与具有与所述衍生物相同数目的氨基酸残基的肽或肽片段至少99%相同。

[0242] 如本文所用的术语“经修饰的”是指对给定多肽所做的任何改变,诸如对多肽的长度、氨基酸序列、化学结构、共翻译修饰,或多肽的翻译后修饰的改变。形式“(经修饰的)”术语意指所讨论的多肽是任选修饰的,即所讨论的多肽可以是经修饰的或未经修饰的。

[0243] 在一些方面,经掩蔽的细胞因子融合蛋白构建体包含与本文所公开的一个或多个表格或一个或多个登记号中所列出的相关氨基酸序列或其片段至少80、85、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99或100%同一的氨基酸序列。在一些方面,经掩蔽的细胞因子融合蛋白包含由与本文所公开的一个或多个表格或一个或多个登记号中所列出的相关核苷酸序列或其片段至少80、85、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99或100%同一的多核苷酸所编码的氨基酸序列。

[0244] 制备经掩蔽的IL12融合蛋白/重组蛋白的方法

[0245] 本文所述的经掩蔽的IL12融合蛋白或其他重组蛋白(例如,包含PCL的重组蛋白)可以使用本领域已知的(参见,例如,美国专利第4,816,567号和“Antibodies:A Laboratory Manual”,第2版,编著Greenfield,Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York,2014)并如本文进一步概述的标准重组方法生产。

[0246] 通常,为了重组产生经掩蔽的IL12融合蛋白或其他重组蛋白,将编码所述经掩蔽的IL12融合蛋白或其他重组蛋白的核酸分离并插入到一个或多个载体中,以用于在宿主细胞中进一步克隆和/或表达。此类核酸可使用常规程序(例如,通过使用能够特异性地结合至基因经掩蔽的IL12融合蛋白或其他重组蛋白的寡核苷酸探针)容易地分离和测序。

[0247] 适合于克隆或表达编码载体的经掩蔽的IL12融合蛋白或其他重组蛋白的宿主细胞包括本文所述的原核或真核细胞。

[0248] “重组宿主细胞”或“宿主细胞”是指包括外源多核苷酸的细胞,与用于插入的方法

(例如直接摄取、转导、f- 交配或本领域已知用于产生重组宿主细胞的其他方法) 无关。外源多核苷酸可以被保持为非整合载体, 例如质粒, 或者可替代地, 可以被整合到宿主基因组中。

[0249] 如本文所用, 术语“真核生物”是指属于系统发育域真核生物的生物体, 诸如动物(包括但不限于哺乳动物、昆虫、爬行动物和禽类)、纤毛虫、植物(包括但不限于单子叶植物、双子叶植物和藻类)、真菌、酵母、鞭毛虫、微孢子虫、原生生物等。

[0250] 如本文所用, 术语“原核生物”是指原核生物体。例如, 非真核生物体可以属于真细菌(包括但不限于大肠杆菌 (*Escherichia coli*)、嗜热栖热菌 (*Thermus thermophilus*)、嗜热脂肪芽孢杆菌 (*Bacillus stearothermophilus*)、荧光假单胞菌 (*Pseudomonas fluorescens*)、铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、恶臭假单胞菌 (*Pseudomonas putida*) 等) 系统发育域, 或古细菌(包括但不限于詹氏甲烷球菌 (*Methanococcus jannaschii*)、嗜热自养甲烷杆菌 (*Methanobacterium thermoautotrophicum*)、盐杆菌属 (*Halobacterium*) (诸如沃氏盐杆菌 (*Haloferax volcanii*) 和盐杆菌属物种 (*Halobacterium species*) NRC-1)、闪烁古球菌 (*Archaeoglobus fulgidus*)、激烈火球菌 (*Pyrococcus furiosus*)、霍氏火球菌 (*Pyrococcus horikoshii*)、嗜热泉生古细菌 (*Aeuryopyrum pernix*) 等) 系统发育域。

[0251] 例如, 经掩蔽的 IL12 融合蛋白构建体或其他包含本文所述的 PCL 构建体的重组蛋白可以在细菌中, 特别是在不需要糖基化和 Fc 效应功能时产生。对于多肽在细菌中的表达, 参见, 例如, 美国专利第 5,648,237 号、第 5,789,199 号和第 5,840,523 号。(还参见 Charlton, *Methods in Molecular Biology*, 第 248 卷 (BKC Lo, 编著, Humana Press, Totowa, NJ, 2003), 第 245-254 页, 其描述了抗体片段在大肠杆菌中的表达) 表达后, 如本文所述的经掩蔽的 IL12 融合蛋白或其他重组蛋白可以以可溶性级分形式从细菌细胞糊中分离并且可以进一步纯化。

[0252] 除了原核生物外, 真核微生物诸如丝状真菌或酵母是编码多特异性抗原结合构建体的载体的合适克隆或表达宿主, 包括其糖基化途径已经“人源化”从而导致产生具有部分或完全人糖基化样式的抗原结合构建体的真菌和酵母菌株。参见 Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004) 和 Li 等人, *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006)。

[0253] 适合于表达糖基化多肽的宿主细胞也衍生自多细胞生物体(无脊椎动物和脊椎动物)。无脊椎动物细胞的实例包括植物和昆虫细胞。已经鉴定出许多杆状病毒株, 其可以与昆虫细胞一起使用, 特别是用于转染草地夜蛾 (*Spodoptera frugiperda*) 细胞。

[0254] 也可以利用植物细胞培养物作为宿主。参见, 例如, 美国专利第 5,959,177 号、第 6,040,498 号、第 6,420,548 号、第 7,125,978 号和第 6,417,429 号(描述了用于在转基因植物中生产重组蛋白, 特别是抗原结合构建体的 PLANTIBODIES™ 技术)。

[0255] 也可以使用脊椎动物细胞作为宿主。例如, 适合于悬浮生长的哺乳动物细胞系可能是有用的。其他有用的哺乳动物宿主细胞系的实例是由 SV40 (COS-7) 转化的猴肾 CV1 系; 人胚胎肾系(如例如 Graham 等人, *J. Gen. Virol.*, 36:59 (1977) 中描述的 293 或 293 细胞); 小仓鼠肾细胞 (BHK); 小鼠塞尔托利细胞 (sertoli cell) (如例如 Mather, *Biol. Reprod.*, 23:243-251 (1980) 中描述的 TM4 细胞); 猴肾细胞 (CV1); 非洲绿猴肾细胞 (VERO-76); 人宫颈癌细胞 (HELA); 犬肾细胞 (MDCK); 水牛大鼠肝细胞 (BRL 3A); 人肺细胞 (W138); 人肝细胞 (Hep

G2);小鼠乳腺肿瘤(MMT 060562);TRI细胞,如例如Mather等人,Annals N.Y.Acad Sci, 383:44-68(1982)中所述;MRC 5细胞;以及FS4细胞。其他有用的哺乳动物宿主细胞系包括中国仓鼠卵巢(CHO)细胞,包括DHFR-CHO细胞(Urlaub等人,Proc Natl Acad Sci USA,77:4216(1980));和骨髓瘤细胞系,诸如Y0、NS0和Sp2/0。对于适用于抗原结合构建体生产的某些哺乳动物宿主细胞系的综述,参见,例如,Yazaki&Wu,Methods in Molecular Biology,第248卷(B.K.C.Lo,编著,Humana Press,Totowa,N.J.),第255-268页(2003)。

[0256] 在一些实施方案中,本文所述的经掩蔽的IL12融合蛋白或其他重组蛋白是通过包括以下的方法在稳定的哺乳动物细胞中生产:用编码本文所述的经掩蔽的IL12融合蛋白或其他重组蛋白的核酸以预定比率转染至少一种稳定的哺乳动物细胞,以及使该核酸在该至少一种哺乳动物细胞中表达。在一些实施方案中,核酸的预定比率是在瞬时转染实验中确定,以确定导致所表达产物中融合蛋白百分比最高的输入核酸的相对比率(也参见方案3和4的实施部分和实施例3)。

[0257] 在一些实施方案中,在稳定的哺乳动物细胞中生产本文所述的经掩蔽的IL12融合蛋白或其他重组蛋白的方法中,如与所述单体融合蛋白相比,所述稳定哺乳动物细胞的表达产物包含更大百分比的期望的经掩蔽的HetFc IL12融合蛋白。在某些实施方案中,本文的融合蛋白是糖基化的。

[0258] 在一些实施方案中,在稳定的哺乳动物细胞中生产融合蛋白的方法中,所述方法还包括鉴定和纯化期望的融合蛋白。在一些实施方案中,鉴定是通过液相层析法和质谱法中的一者或两者进行的(也参见本文的实施例)。

[0259] 如果需要,所述经掩蔽的IL12融合蛋白或其他重组蛋白可在表达后进行纯化或分离。蛋白质可以以本领域技术人员已知的多种方式分离或纯化。标准纯化方法包括在大气压或在高压下使用诸如FPLC和HPLC的系统进行的层析技术,包括离子交换、疏水相互作用、亲和、分子排阻或凝胶过滤以及反相层析法。纯化方法还包括电泳、免疫学、沉淀、透析和层析聚焦技术。超滤和渗滤技术,连同蛋白质浓缩,也是有用的。如本领域所熟知的,多种天然蛋白质结合Fc和抗体,并且这些蛋白质可被用于纯化抗原结合构建体。例如,所述细菌蛋白A和G结合至Fc区。同样,所述细菌蛋白L结合至一些抗体的Fab区。纯化通常可以由特定的融合伴侣来实现。例如,如果采用GST融合,可使用谷胱甘肽树脂纯化抗体,如果采用His标签,可以使用Ni²⁺亲和层析纯化,或者如果使用Flag标签,可以使用固定化抗Flag抗体纯化。对于合适的纯化技术的一般指导,参见,例如,Protein Purification:Principles and Practice,第3版,编著,Scopes,Springer-Verlag,NY(1994)。必要的纯化程度将根据所述抗原结合构建体的用途而变化。在一些情况下,可能不需要纯化。

[0260] 在某些实施方案中,所述经掩蔽的IL12融合蛋白或其他重组蛋白可以使用阴离子交换层析纯化,该阴离子交换层析包括但不限于在Q-琼脂糖、DEAE琼脂糖、poros HQ、poros DEAF、Toyopearl Q、Toyopearl QAE、Toyopearl DEAE、Resource/Source Q和DEAE、Fractogel Q或DEAE柱或它们的等效物或类似物上的层析。

[0261] 在一些实施方案中,所述经掩蔽的IL12融合蛋白或其他重组蛋白可以使用阳离子交换层析纯化,该阳离子交换层析包括但不限于在SP-琼脂糖、CM琼脂糖、poros HS、poros CM、Toyopearl SP、Toyopearl CM、Resource/Source S或CM,或Fractogel S或CM柱,或它们的等价物或类似物上的层析。

[0262] 在某些实施方案中,本文中的经掩蔽的IL12融合蛋白或其他重组蛋白是实质上纯的。术语“实质上纯的”(或“实质上纯化的”)是指这样的本文所述的构建体或其变体,该构建体或其变体可以实质上或本质上不含通常伴随在其天然存在的环境中发现的蛋白质或与所述蛋白质相互作用的组分(即天然细胞,或在重组产生的构建体的情况下的宿主细胞)。在某些实施方案中,实质上不含细胞材料的构建体包括具有少于约30%、小于约25%、小于约20%、小于约15%、小于约10%、小于约5%、小于约4%、小于约3%、小于约2%,或小于约1%(以干重计)污染蛋白质的蛋白质制品。当所述构建体是由宿主细胞重组产生时,在某些实施方案中,所述蛋白质以该细胞的干重的约30%、约25%、约20%、约15%、约10%、约5%、约4%、约3%、约2%或约1%或更低百分比存在。当所述构建体是由宿主细胞重组产生时,在某些实施方案中,所述蛋白质在培养基中以约5g/L、约4g/L、约3g/L、约2g/L、约1g/L、约750mg/L、约500mg/L、约250mg/L、约100mg/L、约50mg/L、约10mg/L或约1mg/L或更少存在。

[0263] 在某些实施方案中,术语“实质上纯化的”如应用于包含如本文所述异二聚体Fc的经掩蔽的HetFc IL12融合蛋白,意指如通过适当的方法诸如SDS/PAGE分析、RP-HPLC、分子排阻层析法(SEC)和毛细管电泳所确定,所述异二聚体Fc具有至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%的纯度水平,具体地说,至少约75%、80%、85%的纯度水平,并且更具体地说,至少约90%的纯度水平、至少约95%的纯度水平、至少约99%或更高的纯度水平。

[0264] 所述经掩蔽的IL12融合蛋白和其他重组蛋白也可以使用本领域已知的技术来化学合成(参见,例如,Creighton, *Proteins: Structures and Molecular Principles*, WH Freeman & Co., NY (1983) 和 Hunkapiller 等人, *Nature*, 310:105-111 (1984))。例如,对应于多肽片段的多肽可以使用肽合成仪来合成。此外,如果需要,可以将非经典氨基酸或化学氨基酸类似物作为取代或添加引入到所述多肽序列中。非经典氨基酸包括但不限于常见氨基酸的D-异构体、2,4-二氨基丁酸、 α -氨基异丁酸、4-氨基丁酸、Abu、2-氨基丁酸、g-Abu、e-Ahx、6-氨基己酸、Aib、2-氨基异丁酸、3-氨基丙酸、鸟氨酸、正亮氨酸、正缬氨酸、羟脯氨酸、肌氨酸、瓜氨酸、高瓜氨酸、半胱氨酸、叔丁基甘氨酸、叔丁基丙氨酸、苯基甘氨酸、环己基丙氨酸、 β -丙氨酸、氟氨基酸、设计氨基酸诸如 α -甲基氨基酸、Ca-甲基氨基酸、Na-甲基氨基酸和一般氨基酸类似物。此外,所述氨基酸可以是D(右旋的)或L(左旋的)。

[0265] 本公开的某些实施方案涉及编码本文所述的经掩蔽的HetFc IL12融合蛋白或其他重组蛋白的经分离的核酸。此类核酸可以编码包含所述MM的VL的氨基酸序列和/或包含所述MM的VH的氨基酸序列,或者经修饰的IL12多肽等。

[0266] 某些实施方案涉及包含编码本文所述的经掩蔽的HetFc IL12融合蛋白或其他重组蛋白的核酸的载体(例如表达载体)。所述核酸可以包含在单一载体中,或者它可以包含在多于一种载体中。在一些实施方案中,所述核酸包含在多顺反子载体中。

[0267] 某些实施方案涉及包含此类核酸的宿主细胞或一种或多种包含所述核酸的载体。在一些实施方案中,宿主细胞包含载体(例如已经用载体转化),所述载体包含编码包含如本文所述的第一融合蛋白(例如,融合至MM的第一Fc多肽等)的氨基酸序列和包含如本文所述的第二融合蛋白(例如,融合至IL12或IL23多肽的第二Fc多肽)的氨基酸序列的核酸。在一些实施方案中,宿主细胞包含第一载体和第二载体(例如已经用第一载体和第二载体转

化),所述第一载体包含编码包含如本文所述的第一融合蛋白(例如,融合至MM的第一Fc多肽)的氨基酸序列的核酸,并且所述第二载体包含编码包含如本文所述的第二融合蛋白(例如,融合至IL12或IL23多肽的第二Fc多肽)的氨基酸序列的核酸。在一些实施方案中,所述宿主细胞是真核的,例如中国仓鼠卵巢(CHO)细胞或人胚肾(HEK)细胞或淋巴样细胞(例如,Y0、NS0、Sp20细胞)。

[0268] 某些实施方案涉及制备经掩蔽的IL12融合蛋白的方法,所述方法通过在适合于使所述经掩蔽的IL12融合蛋白表达的条件下培养已引入有编码所述融合蛋白的核酸的宿主细胞,以及任选地从所述宿主细胞(或宿主细胞培养基)回收所述经掩蔽的IL12融合蛋白来实现。

[0269] 翻译后修饰

[0270] 在某些实施方案中,本文所述的经掩蔽的IL12融合蛋白可以在翻译期间或翻译之后进行差异修饰。

[0271] 如本文所用,术语“经修饰的”是指对给定多肽所做的任何改变,诸如对多肽的长度、氨基酸序列、化学结构、共翻译修饰或多肽的翻译后修饰的改变。

[0272] 术语“翻译后修饰”是指天然或非天然氨基酸的任何这样的修饰,该修饰是在天然或非天然氨基酸已被掺入到多肽链中后发生于此种氨基酸上的。仅举例来说,该术语涵盖共翻译体内修饰、共翻译体外修饰(诸如在无细胞翻译系统中)、翻译后体内修饰和翻译后体外修饰。

[0273] 在一些实施方案中,所述经掩蔽的IL12融合蛋白可包含修饰,诸如糖基化、乙酰化、磷酸化、酰胺化、通过已知的保护基/阻断基进行的衍生化、蛋白水解切割或与抗体分子或抗原结合构建体或其他细胞配体的连接,或这些修饰的组合。在一些实施方案中,所述经掩蔽的IL12融合蛋白可以通过已知技术进行化学修饰,所述已知技术包括但不限于用溴化氰、胰蛋白酶、糜蛋白酶、木瓜蛋白酶、V8蛋白酶或NaBH₄进行的特异性化学切割;乙酰化;甲酰化;氧化;还原或在衣霉素存在下的代谢合成。

[0274] 经掩蔽的IL12融合蛋白或其部分的另外的任选翻译后修饰包括末端修饰、化学部分与氨基酸主链的附接、N-连接或O-连接碳水化合物链的化学修饰,以及由原核宿主细胞表达引起的N末端甲硫氨酸残基的添加或缺失。本文所述的经掩蔽的IL12融合蛋白可任选地用可检测标记诸如酶、荧光、同位素或亲和标记进行修饰,以允许检测和分离蛋白质。合适的酶标记的实例包括辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶、β-半乳糖苷酶或乙酰胆碱酯酶;合适的辅基复合物的实例包括抗生蛋白链菌素/生物素和抗生物素蛋白/生物素;合适的荧光材料的实例包括伞形酮、荧光素、异硫氰酸荧光素、罗丹明、二氯三嗪胺荧光素、丹磺酰氯或藻红蛋白;发光材料的实例包括鲁米诺;生物发光材料的实例包括萤光素酶、萤光素或水母素;并且合适的放射性材料的实例包括碘、碳、硫、氘、铟、镓、铊、钨、铀或氟。

[0275] 在一些实施方案中,本文所述的经掩蔽的IL12融合蛋白可以附连至与放射性金属离子缔合的大环螯合剂。

[0276] 在那些通过自然过程(诸如翻译后加工)或通过化学修饰技术对经掩蔽的IL12融合蛋白进行修饰的那些实施方案中,相同类型的修饰可以任选地以相同或不同程度存在于给定多肽中的数个位点处。修饰包括乙酰化、酰化、ADP-核糖基化、酰胺化、黄素的共价附接、血红素部分的共价附接、核苷酸或核苷酸衍生物的共价附接、脂质或脂质衍生物的共价

附接、磷脂酰肌醇的共价附接、交联、环化、二硫键形成、去甲基化、共价交联体的形成、半胱氨酸的形成、焦谷氨酸的形成、甲酰化、 γ -羧基化、糖基化、GPI锚形成、羟基化、碘化、甲基化、十四烷基化、氧化、聚乙二醇化、蛋白水解加工、磷酸化、异戊烯化、外消旋化、硒酰化(selenoylation)、硫酸化、转移-RNA介导的向蛋白质添加氨基酸诸如精氨酸化和泛素化(参见,例如,Proteins-Structure and Molecular Properties,第2版,T.E.Creighton,W.H.Freeman and Company,New York(1993);Post-Translational Covalent Modification of Proteins,B.C.Johnson,编著,Academic Press,New York,第1-12级(1983);Seifter等人,Meth.Enzymol.182:626-646(1990);Rattan等人,Ann.N.Y.Acad.Sci.663:48-62(1992))。

[0277] 在某些实施方案中,所述经掩蔽的IL12融合蛋白可附接至固体支持物,所述固体支持物特别可用于免疫测定或被本文所述的蛋白质结合或结合至本文所述的蛋白质或与本文所述的蛋白质缔合的多肽的纯化。此类固体支持物包括但不限于玻璃、纤维素、聚丙烯酰胺、尼龙、聚苯乙烯、聚氯乙烯或聚丙烯。

[0278] 药物组合物

[0279] 本文还提供了包含本文所述的经掩蔽的IL12融合蛋白的药物组合物。药物组合物包含所述经掩蔽的IL12融合蛋白和药学上可接受的载体。

[0280] 术语“药学上可接受的”意指由联邦监管机构或州政府批准或者在美国药典或其它通常认可的药典中列出用于动物并且更具体地用于人。术语“载体”是指使用其来施用治疗剂的稀释剂、佐剂、赋形剂或媒介物。这类药物载体可以是无菌液体如水和油,包括石油、动物、植物或合成来源的那些,如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。在一些方面,所述载体是自然界中未发现的人造载体。当所述药物组合物为静脉内施用时,可以用水作为载体。盐水溶液和右旋糖水溶液以及甘油水溶液也可被用作液体载体,特别是用于可注射溶液。合适的药物赋形剂包括淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙烯、二醇、水、乙醇等。如果需要,该组合物还可以含有少量的润湿剂或乳化剂,或pH缓冲剂。这些组合物可以采取溶液剂、悬浮剂、乳剂、片剂、丸剂、胶囊、粉末、缓释制剂等形式。该组合物可与传统的粘合剂和载体(诸如甘油三酯)一起被配制成栓剂。口服制剂可以包括标准载体,诸如药物级的甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素、碳酸镁等。合适的药物载体的实例描述于E.W.Martin的“Remington's Pharmaceutical Sciences”中。此类组合物将含有治疗有效量的双特异性抗HER2抗原结合构建体(优选地为经纯化的形式)以及合适的量的载体,以提供适当施用于患者的形式。所述制剂应适合施用方式。

[0281] 在某些实施方案中,包含经掩蔽的IL12融合蛋白的组合物是根据常规程序配制为适于静脉内施用于人的药物组合物。通常,用于静脉内施用的组合物是在无菌等渗水性缓冲液中的溶液。必要时,所述组合物还可以包含增溶剂和局部麻醉剂,诸如利多卡因,以减轻注射部位的疼痛。一般来说,所述成分是单独或混合在一起以单位剂型(例如作为干燥冻干粉或无水浓缩物)提供于指示活性剂的量的密闭容器(如安瓿或药囊)中。当该组合物需通过输注施用时,它可以用含有无菌药物级水或盐水的输液瓶分配。当通过注射施用组合物时,可以提供一安瓿的无菌注射用水或盐水,以便可以在施用之前将成分混合。

[0282] 在某些实施方案中,本文所述的组合物被配制成中性或盐形式。药学上可接受的

盐包括与阴离子(诸如源自盐酸、磷酸、乙酸、草酸、酒石酸等的阴离子)形成的盐和与阳离子(诸如源自钠、钾、铵、钙、氢氧化铁、异丙胺、三乙胺、2-乙氨基乙醇、组氨酸、普鲁卡因等的阳离子)形成的盐。

[0283] 使用方法

[0284] 本公开提供了使用经掩蔽的IL12融合蛋白和包含本文所述PCL的其他重组融合蛋白的方法。

[0285] 特别地,本文进一步提供了治疗患有癌症、自身免疫性疾病、炎性病症或感染性疾病或者有罹患癌症、自身免疫性疾病、炎性病症或感染性疾病的风险的受试者的方法。本文进一步提供了治疗患有选自以下组成的组的疾病或有罹患选自以下组成的组的疾病的风险的受试者的方法:所有类型的癌症,诸如但不限于乳腺癌,包括非限制性实例三阴乳腺癌、ER/PR+乳腺癌和Her2+乳腺癌、肺癌(例如,非小细胞鳞状细胞癌和腺癌)、结肠直肠癌、胃癌、胶质母细胞瘤、卵巢癌、子宫内膜癌、肾癌、肉瘤、皮肤癌、宫颈癌、肝癌、膀胱癌、胆管癌、前列腺癌、黑色素瘤、头颈癌(例如,头颈鳞状细胞癌)、食道癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、胰腺癌、白血病(包括T细胞急性淋巴母细胞性白血病(T-ALL))、淋巴母细胞性疾病(包括多发性骨髓瘤)、实体瘤、骨病或癌症转移(不管原发肿瘤起源如何)。进一步提供了治疗患有类风湿性关节炎、克罗恩病、SLE、心血管损伤或缺血或者有罹患类风湿性关节炎、克罗恩病、SLE、心血管损伤或缺血风险的受试者的方法。

[0286] 在某些实施方案中,本公开提供通过向受试者施用治疗有效量的本文公开的经掩蔽的细胞因子融合蛋白来治疗所述受试者的疾病的方法,其中所述疾病选自以下组成的组:结肠直肠癌、胰腺癌、头颈癌、食道癌、膀胱癌、宫颈癌和肺癌(例如,非小细胞鳞状细胞癌和腺癌)。

[0287] 所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的如本文所公开的经掩蔽的IL12融合蛋白或其他如本文所述(例如,包含PCL)的重组融合蛋白(融合蛋白),其通常作为药物组合物施用。在一些实施方案中,所述方法还包括选择患有癌症或有罹患癌症风险的受试者。在一些实施方案中,所述药物组合物包含经掩蔽的IL12融合蛋白或它的在肿瘤部位处被激活的片段。在一个实施方案中,所述肿瘤是实体瘤。

[0288] 在某些实施方案中,提供了治疗癌症的方法,其包括以有效治疗、预防或改善所述癌症的量向需要此类治疗、预防或改善的受试者施用本文所述的经掩蔽的IL12融合蛋白。在其他实施方案中,提供了使用本文所述的经掩蔽的IL12融合蛋白制备用于治疗、预防或改善受试者的癌症的药物的方法。

[0289] 术语“受试者”是指动物,在一些实施方案中是指哺乳动物,其是治疗、观察或实验的对象。动物可以是人、非人灵长类动物、伴侣动物(例如,狗、猫等)、农场动物(例如,母牛、绵羊、猪、马等)或实验室动物(例如,大鼠、小鼠、豚鼠等)。

[0290] 如本文所用的术语“哺乳动物”包括但不限于人、非人灵长类动物、犬科动物、猫科动物、鼠科动物、牛科动物、马科动物和猪科动物。

[0291] “治疗”是指尝试改变被治疗的个体或细胞的自然进程的临床干预,并且可以为了防治或在临床病理学过程期间进行。理想的治疗效果包括预防疾病的发生或复发、缓和症状、削减疾病的任何直接或间接的病理学后果、预防转移、降低疾病进展的速率、改善或延缓疾病状态以及缓解或改善预后。在一些实施方案中,本文所述的经掩蔽的IL12融合蛋白

被用于延迟疾病或病症的发展。在一个实施方案中,本文所述的经掩蔽的IL12融合蛋白和本文所述的方法实现肿瘤消退。在一个实施方案中,本文所述的经掩蔽的IL12融合蛋白和本文所述的方法实现生长肿瘤/癌症生长的抑制。

[0292] 理想的治疗效果包括但不限于:预防疾病的发生或复发、缓和症状、削减疾病的任何直接或间接的病理学后果、预防转移、降低疾病进展的速率、改善或缓减疾病状态、改进的存活率以及缓解或改善预后中的一种或多种。在一些实施方案中,本文所述的经掩蔽的IL12融合蛋白被用于延迟疾病的发展或减缓疾病的进展。

[0293] 如本文所用的术语“有效量”是指所施用的将实现所述方法的目标,例如,一定程度上减轻正在治疗的疾病、病状或病症的一种或多种症状的本文所述的经掩蔽的IL12融合蛋白或包含本文所述的经掩蔽的IL12融合蛋白的组合物的量。将有效治疗、抑制和预防与治疗性蛋白异常表达和/或活性相关的疾病或病症的本文所述组合物的量可以通过标准临床技术来确定。另外,可任选地采用体外测定法来帮助鉴定最佳剂量范围。制剂中使用的精确剂量还取决于施用途径和所述疾病或病症的严重性,并应根据从业者的判断和每个患者的情况来决定。有效的剂量是从源自体外或动物模型测试系统的剂量-反应曲线来外推的。

[0294] 将本文所述的经掩蔽的IL12融合蛋白施用于受试者。各种递送系统是已知的并且可以被用于施用本文所述的经掩蔽的IL12融合蛋白制剂,例如,封装在脂质体、微粒、微囊、能够表达该化合物的重组细胞中,受体介导的内吞作用(参见,例如,Wu和Wu, J. Biol. Chem. 262:4429-4432 (1987)),构建核酸作为逆转录病毒或其他载体等的一部分,等等。引入方法包括但不限于皮内、肌内、腹膜内、静脉内、皮下、肿瘤内、鼻内、硬膜外和口服途径。所述化合物或组合物可以通过任何方便的途径,例如通过输注或团注(bolus injection),通过经上皮或粘膜皮肤内层(例如,口腔粘膜、直肠和肠粘膜等)吸收施用并且可以与其他生物活性剂一起施用。施用可以是全身的或局部的。此外,在某些实施方案中,希望通过包括心室内和鞘内注射在内的任何合适的途径将本文所述的经掩蔽的IL12融合蛋白组合物引入到中枢神经系统;心室内注射可以通过例如附接到贮器(诸如Ommaya贮器)的心室内导管来促进。也可以例如通过使用吸入器或雾化器以及含雾化剂的制剂来采用肺部施用。

[0295] 在具体实施方案中,期望将本文所述的经掩蔽的IL12融合蛋白或本文所述的组合物局部施用于需要治疗的区域;这可以通过例如但不限于手术期间的局部输注、局部施用(例如,与手术后的伤口敷料结合)、通过注射、通过导管、通过栓剂或通过植入物来实现,所述植入物是多孔、无孔或凝胶状材料,包括膜(诸如硅橡胶膜(sialastic membrane))或纤维。优选地,当施用包括本文所述的经掩蔽的IL12融合蛋白在内的蛋白时,必须注意使用蛋白质不吸收的材料。

[0296] 在另一个实施方案中,本文所述的经掩蔽的IL12融合蛋白或包含所述经掩蔽的IL12融合蛋白的组合物可以在囊泡中,特别是脂质体递送(参见Langer, Science 249: 1527-1533 (1990); Treat等人,见Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestein和Fidler(编著), Liss, New York, 第353-365页(1989); Lopez-Berestein, 同上, 第317-327页;一般见同上)。

[0297] 在又一个实施方案中,本文所述的经掩蔽的IL12融合蛋白或组合物可以在控释系统中递送。在一个实施方案中,可以使用泵(参见Langer, 同上; Sefton, CRC

Crit.Ref.Biomed.Eng.14:201(1987);Buchwald等人,Surgery 88:507(1980);Saudek等人,N.Engl.J.Med.321:574(1989)。在另一个实施方案中,可以使用聚合物材料(参见Medical Applications of Controlled Release,Langer和Wise(编著),CRC Pres.,Boca Raton,Fla.(1974);Controlled Drug Bioavailability,Drug Product Design and Performance,Smolen和Ball(编著),Wiley,New York(1984);Ranger和Peppas,J.,Macromol.Sci.Rev.Macromol.Chem.23:61(1983);也参见Levy等人,Science 228:190(1985);During等人,Ann.Neurol.25:351(1989);Howard等人,J.Neurosurg.71:105(1989))。在又一个实施方案中,控释系统可以被放置在治疗靶标例如脑的附近,从而只需要全身剂量的一小部分(参见,例如,Goodson,于Medical Applications of Controlled Release,第2卷,第115-138页(1984))。

[0298] 在包含编码本文所述的经掩蔽的IL12融合蛋白的核酸的具体实施方案中,所述核酸可以体内施用以促进其所编码的蛋白质的表达,这通过构建所述核酸为适当的核酸表达载体的一部分,并施用所述核酸以使得它变为细胞内的(例如通过利用逆转录病毒载体(参见美国专利第4,980,286号),或通过直接注射,或通过利用微粒轰击(例如,基因枪;Biolistic,Dupont),或用脂质体或细胞表面受体或转染剂包被来进行),或者通过将所述核酸与已知进入细胞核的同源框样肽(参见例如,Joliot等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 88:1864-1868(1991))连接施用等来进行。替代地,核酸可以通过同源重组而从细胞内引入并且并入在宿主细胞DNA中用于表达。

[0299] 本文所述的经掩蔽的IL12融合蛋白可以单独施用或与其他类型的治疗(例如,放射疗法、化学疗法、激素疗法、免疫疗法、免疫检查点抑制剂和抗肿瘤剂)组合施用。通常,优选施用与患者相同物种的物种来源或物种反应性(在抗体的情况下)的产品。

[0300] 本文所述的经掩蔽的IL12融合蛋白可被用于治疗癌症。在一些实施方案中,本文所述的经掩蔽的IL12融合蛋白可被用于治疗已接受一种或多种替代形式的抗癌疗法的患者。在一些实施方案中,所述患者已复发或对一种或多种替代形式的抗癌疗法没有反应。在其他实施方案中,将经掩蔽的IL12融合蛋白与一种或多种替代形式的抗癌疗法组合施用于患者。在其他实施方案中,将所述经掩蔽的IL12融合蛋白施用于已经变为用一种或多种替代形式的抗癌疗法难以治疗的患者。

[0301] 药盒和制品

[0302] 本文还描述了药盒,其包含一种或多种本文所述的经掩蔽的IL12融合蛋白或其他重组蛋白。药盒的各个组分将被包装在单独的容器中,并且此类容器可以随附有监管药品或生物制品的制造、使用或销售的政府机构规定的形式的通知,该通知反映了该机构对制造、使用或销售的批准。所述药盒可任选地含有概述所述经掩蔽的IL12融合蛋白的使用方法或施用方案的说明或指南。

[0303] 当药盒的一种或多种组分以溶液(例如水溶液或无菌水溶液)的形式提供时,容器装置本身可以是所述溶液可从中被施用于受试者或施加于药盒的其他组分中并与药盒的其他组分混合的吸入器、注射器、移液管、滴眼管或其他此类类似的器具。

[0304] 所述药盒的组分还可以以干燥的或冻干的形式提供,并且所述药盒可以另外地含有用于重构冻干组分的合适溶剂。不管容器的数量或类型如何,本文所述的药盒还可以包括用于帮助将组合物施用于患者的器械。此类器械可以是吸入器、鼻喷雾装置、注射器、移

液管、镊子、量匙、滴眼管或类似的医学上批准的递送媒介物。

[0305] 某些实施方案涉及含有可用于治疗如本文所述的患者的材料的制品。所述制品包括容器和位于所述容器上或所述容器随附的标签或包装说明书。合适的容器包括例如瓶子、小瓶、注射器、静脉溶液袋等。该容器可以由多种材料(诸如玻璃或塑料)形成。该容器装有自身或与另一种组合物组合可有效治疗患者的包含经掩蔽的IL12融合蛋白的组合物,并且可以具有无菌接入端口(access port)(例如,该容器可以是具有用皮下注射针头可刺穿的塞子的静脉溶液袋或小瓶)。标签或包装说明书指示该组合物用于治疗所选的病状。在一些实施方案中,所述制品可以包含(a)第一容器和其中所装的组合物,其中所述组合物包含本文所述的经掩蔽的IL12融合蛋白;和(b)第二容器和其中所装的组合物,其中所述第二容器中的组合物包含进一步的细胞毒性剂或另外的治疗剂。在此类实施方案中,所述制品还可以包括指示所述组合物可以用于治疗特定病状的包装说明书。替代地,或另外地,所述制品还可以包括第二(或第三)容器,其包含药学上可接受的缓冲液,诸如抑菌注射用水(BWFI)、磷酸盐缓冲盐水、林格氏(Ringer's)溶液或葡萄糖溶液。所述制品还可以任选地包括在商业和使用者看来所需的其它材料,包括其它缓冲液、稀释剂、过滤器、针头和注射器。

[0306] 示例性实施方案

[0307] 本公开的进一步特定实施方案描述如下。

[0308] 这些实施方案旨在说明本公开中描述的组合物和方法,并非意图限制本公开的范围。

[0309] 1.一种经掩蔽的白细胞介素12(IL12)融合蛋白,其包含:包含第一Fc多肽和第二Fc多肽的Fc结构域;掩蔽部分(MM);和IL12多肽;其中所述掩蔽部分通过第一接头融合至所述第一Fc多肽;并且任选地,其中所述掩蔽部分进一步包含第二接头;其中所述IL12多肽通过第三接头融合至所述第二Fc多肽;其中所述第一接头、第二接头或第三接头中的至少一个是蛋白酶可切割的;并且其中所述经掩蔽的IL12融合蛋白的IL12活性如与在所述至少一个蛋白酶可切割接头被切割后释放的含IL12的多肽的IL12活性相比减弱。

[0310] 2.如实施方案1所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述第一接头是蛋白酶可切割的,并且任选地,所述第二接头是蛋白酶可切割的。3.如实施方案1所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述第三接头是蛋白酶可切割的,并且任选地,所述第一接头或第二接头是蛋白酶可切割的,或两者都是蛋白酶可切割的。4.如实施方式1所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述第一接头包含选自表3和表24中列出的切割位点组成的组的切割序列。5.如实施方案1所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述第一接头包含具有氨基酸序列MSGRSANA(SEQ ID NO:10)的切割序列。6.如实施方案1所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述蛋白酶可切割接头是被选自基质金属蛋白酶(MMP)、蛋白裂解酶、组织蛋白酶、激肽释放酶、半胱天冬酶、丝氨酸蛋白酶和弹性蛋白酶组成的组的蛋白酶切割的。7.如实施方案1所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述第一接头、第二接头和第三接头是被相同的蛋白酶切割的。

[0311] 8.如实施方案1所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述掩蔽部分是单链Fv(scFv)抗体片段、IL12受体β2亚基(IL12Rβ2)或其IL12结合片段,或IL12受体β1亚基(IL12Rβ1)或其IL12结合片段。9.如实施方案8所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述scFv包含:具有分别在SEQ ID NO:13-15中所列出的氨基酸序列的VHCDR1-3和具有分别在SEQ ID NO:

16-18中所列出的氨基酸序列的VLCDR1-3。10. 如实施方案8所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述scFv包含:包含分别在SEQ ID NO:11和12中列出的氨基酸序列的VH和VL;或者包含分别在SEQ ID NO:255和256中列出的氨基酸序列的VH和VL。11. 如实施方案8所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述scFv包含具有SEQ ID NO:11中所列出的氨基酸序列的VH的变体,其中所述变体选自由根据Kabat编号的H_Y32A、H_F27V、H_Y52AV、H_R52E、H_R52E_Y52AV、H_H95D、H_G96T和H_H98A组成的组;和具有SEQ ID NO:12中所列出的氨基酸序列的VL。12. 如实施方案8所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述掩蔽部分选自人IL12R β 2的ECD、人IL12R β 2的氨基酸24-321(IL12R β 224-321)、人IL12R β 2的氨基酸24-124(IL12R β 24-124)、人IL12R β 1的氨基酸24-240(IL12R β 124-240)和IL23R ECD。

[0312] 13. 如实施方案1所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述IL12多肽包含SEQ ID NO:22或23中所列出的氨基酸序列。14. 如实施方案13所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述IL12多肽包含SEQ ID NO:22中所列出的p40多肽氨基酸序列,并且所述p35 IL12多肽非共价结合至所述p40多肽。15. 如实施方案13所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述IL12多肽包含SEQ ID NO:23中所列出的p35多肽氨基酸序列,并且所述p40 IL12多肽非共价结合至所述p40多肽。

[0313] 16. 如实施方案1所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述IL12多肽是单链IL12多肽,其选自具有p35-接头-p40或p40-接头-p35取向的单链IL12多肽。17. 如实施方案16所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述融合蛋白选自变体29243、29244、31277、32039、32042、32045和32454。18. 如实施方式16所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述单链IL12多肽是在所述p40多肽处融合至所述第二Fc多肽的p40-接头-p35多肽。19. 如实施方式16所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述单链IL12多肽是在所述p35多肽处融合至所述第二Fc多肽的p35-接头-p40多肽。20. 如实施方案18或实施方案19所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述单链IL12多肽融合至所述第二Fc多肽的c末端。21. 如实施方案18或实施方案19所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述单链IL12多肽融合至所述第二Fc多肽的c末端,并且所述掩蔽部分融合至所述第一Fc多肽的c末端。22. 如实施方案18或实施方案19所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述单链IL12多肽融合至所述第二Fc多肽,并且其中所述第三接头是蛋白酶可切割的。23. 如实施方案18或实施方案19所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述IL12多肽的P40结构域已被修饰为如与未经修饰的P40结构域相比具有更强的蛋白水解切割抗性。24. 如实施方案20所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述掩蔽部分是单链Fv(scFv)抗体片段;并且其中所述IL12融合蛋白还包含第二掩蔽部分,所述第二掩蔽部分包含通过第四接头融合至所述IL12多肽的p35结构域的另外的scFv。25. 如实施方案24所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述第一接头和第四接头是蛋白酶可切割的。26. 如实施方案20所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述掩蔽部分包含通过第四接头融合至第二scFv的第一scFv。27. 如实施方案26所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述第一接头和第四接头是蛋白酶可切割的。28. 如实施方案27所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述掩蔽部分处于以下取向:第一Fc多肽-L1-VH-VL-L4-VH-VL;或第一Fc多肽-L1-VH-VL-L4-VL-VH。29. 如实施方案28所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述第一接头和第四接头是蛋白酶可切割的。

[0314] 30. 如实施方案1所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述掩蔽部分包含IL12受体

β 2亚基 (IL12R β 2) 或其IL12结合片段,以及通过所述第二接头融合的IL12受体 β 1亚基 (IL12R β 1) 或其IL12结合片段。31. 如实施方案30所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述掩蔽部分包含融合至所述第一Fc多肽的c末端的IL12R β 2-Ig结构域以及通过所述第二接头融合至所述IL12R β 2-Ig结构域的c末端的IL12R β 1。32. 如实施方案31所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述第一和所述第二接头是蛋白酶可切割的。

[0315] 33. 如实施方案20所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述掩蔽部分是IL12R β 1或其IL12结合片段;并且其中所述IL12融合蛋白还包含第二掩蔽部分,所述第二掩蔽部分包含通过第四接头融合至所述IL12多肽的p35结构域的IL12R β 2或其IL12结合片段。34. 如实施方案33所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述第一和所述第四接头是蛋白酶可切割的。35. 如实施方案1所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其还包含靶向结构域。36. 如实施方案35所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述靶向结构域特异性地结合肿瘤相关抗原。

[0316] 37. 如实施方案1所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述第一Fc多肽包含第一CH3结构域,并且所述第二Fc多肽包含第二CH3结构域。38. 如实施方案1所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述IL12活性是通过测量对IL12敏感的细胞或细胞系的相对细胞丰度或细胞因子产量来确定的。39. 如实施方案38所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述细胞或细胞系选自PBMC、CD8⁺ T细胞、CTLL-2细胞系和NK细胞系。40. 如实施方案38所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述IL12活性是通过测量CD8⁺ T细胞的IFN γ 释放来确定的。41. 如实施方案38所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述IL12活性是通过测量NK细胞的相对细胞丰度来确定的。42. 如实施方案36所述的经掩蔽的IL12融合蛋白,其中所述第一CH3结构域或所述第二CH3结构域或两者包含不对称氨基酸修饰,其中所述第一和第二CH3结构域优先配对从而形成异二聚体而不是同二聚体。

[0317] 43. 一种经掩蔽的白细胞介素12 (IL12) 融合蛋白,其包含:Fc结构域,其包含第一Fc多肽和第二Fc多肽;掩蔽部分 (MM); 和IL12多肽;其中所述掩蔽部分通过第一接头融合至所述第一Fc多肽;并且任选地,其中所述掩蔽部分进一步包含第二接头;其中所述IL12多肽通过第三接头融合至所述第二Fc多肽;任选地,其中所述第一接头、第二接头或第三接头中的至少一者是蛋白酶可切割的;并且其中所述经掩蔽的IL12融合蛋白的IL12活性如与对照IL12多肽的IL12活性相比减弱。

[0318] 44. 一种经掩蔽的IL12融合蛋白,其包含:Fc结构域,其包含第一Fc多肽和第二Fc多肽;第一MM和第二MM; 和IL12多肽;其中所述IL12多肽包含p35多肽和p40多肽;其中所述第一MM通过第一接头融合至所述第一Fc多肽;其中所述p35多肽通过第二接头融合至所述第一MM;其中所述第二MM通过第三接头融合至所述第二Fc多肽;并且其中所述p40多肽非共价结合至所述p35多肽;并且其中所述第一接头、第二接头或第三接头中的至少一者是蛋白酶可切割的;并且其中所述经掩蔽的IL12融合蛋白的IL12活性与在所述至少一种蛋白酶可切割接头被切割后释放的含IL12的多肽的IL12活性相比减弱。

[0319] 45. 一种经掩蔽的IL12融合蛋白,其包含:Fc结构域,其包含第一Fc多肽和第二Fc多肽;第一MM和第二MM; 和IL12多肽;其中所述IL12多肽包含p35多肽和p40多肽;其中所述p35多肽通过第一接头融合至所述第一Fc多肽;其中所述第一MM通过第二接头融合至所述p35多肽;其中所述第二MM通过第三接头融合至所述第二Fc多肽;并且其中所述p40多肽非共价结合至所述p35多肽;并且其中所述第一接头、第二接头或第三接头中的至少一者是蛋

白酶可切割的；并且其中所述经掩蔽的IL12融合蛋白的IL12活性与所述至少一种蛋白酶可切割接头被切割后释放的含IL12的多肽的IL12活性相比减弱。

[0320] 46. 如实施方案43所述的经掩蔽的IL12融合蛋白，其中所述第一MM融合至所述第一Fc多肽的C末端，并且其中所述第二MM融合至所述第二Fc多肽的C末端。47. 如实施方案45所述的经掩蔽的IL12融合蛋白，其中所述p35多肽融合至所述第一Fc多肽的N末端，并且其中所述第二MM融合至所述第二Fc多肽的N末端。48. 一种组合物，其包含实施方案1至47中任一项所述的经掩蔽的IL12融合蛋白和药学上可接受的赋形剂。49. 一种经分离的核酸，其编码实施方案1至47中任一项所述的经掩蔽的IL12融合蛋白。50. 一种表达载体，其包含实施方案49所述的经分离的核酸。51. 一种宿主细胞，其包含实施方案49所述的经分离的核酸或实施方案50所述的表达载体。52. 一种制备经掩蔽的IL12融合蛋白的方法，其包括在适合于使所述经掩蔽的IL12融合蛋白表达的条件下培养实施方案51所述的宿主细胞，以及任选地，从所述宿主细胞培养基中回收所述经掩蔽的IL12融合蛋白。53. 一种治疗受试者的癌症的方法，其包括向所述受试者施用治疗有效量的实施方案48所述的组合物。

[0321] 54. 一种经掩蔽的白细胞介素23 (IL23) 融合蛋白，其包含：Fc结构域，其包含第一Fc多肽和第二Fc多肽；掩蔽部分；第一蛋白酶可切割接头；和IL23多肽；其中所述掩蔽部分通过所述第一蛋白酶可切割接头融合至所述第一Fc多肽；并且任选地，其中所述掩蔽部分还包含第二蛋白酶可切割接头；其中所述IL23多肽融合至所述第二Fc多肽；并且其中所述经掩蔽的IL23融合蛋白的IL23活性如与在所述蛋白酶可切割接头被切割后释放的含IL23的多肽的IL23活性相比减弱。55. 如实施方案54所述的经掩蔽的IL23融合蛋白，其中所述IL23是单链IL23多肽，所述单链IL23多肽选自具有p19-接头-p40或p40-接头-p19取向的单链IL23多肽。

[0322] 56. 如实施方案54所述的经掩蔽的IL23融合蛋白，其中所述单链IL23多肽是在所述p40多肽处融合至所述第二Fc多肽的p40-接头-p19多肽。57. 如实施方案54所述的经掩蔽的IL23融合蛋白，其中所述单链IL23多肽是在所述p19多肽处融合至所述第二Fc多肽的p19-接头-p40多肽。58. 如实施方案56或实施方案57所述的经掩蔽的IL23融合蛋白，其中所述单链IL23多肽融合至所述第二Fc多肽的c末端。59. 如实施方案56或实施方案57所述的经掩蔽的IL23融合蛋白，其中所述单链IL23多肽融合至所述第二Fc多肽的c末端，并且所述掩蔽部分融合至所述第一Fc多肽的c末端。

[0323] 60. 一种包含蛋白酶可切割接头 (PCL) 的重组多肽，其中所述蛋白酶可切割接头包含氨基酸序列MSGRSANA (SEQ ID NO:10)。61. 如实施方案60所述的重组多肽，其包含两种异源多肽：位于所述PCL的氨基 (N) 末端的第一多肽和位于所述PCL的羧基 (C) 末端的第二多肽。62. 如实施方案61所述的重组多肽，其中所述两种异源多肽选自细胞因子多肽、抗体、抗体的抗原结合片段和Fc结构域。63. 如实施方案61所述的重组多肽，其中所述重组多肽包含细胞因子多肽、MM和Fc结构域。64. 如实施方案63所述的重组多肽，其中所述MM是与所述细胞因子或细胞因子受体多肽或其细胞因子结合片段结合的单链Fv (scFv) 抗体片段。65. 如实施方案61所述的重组多肽，其中所述重组多肽包含结合靶标的抗体或其抗原结合片段，以及结合至所述抗体或其抗原结合片段并阻断所述抗体或其抗原结合片段结合至靶标的MM。

[0324] 66. 一种包含PCL的经分离的多肽，其中所述PCL包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列，

其中所述PCL是用于蛋白酶的底物,其中所述经分离的多肽包含至少一个选自由以下组成的组的部分(M):位于所述PCL的氨基(N)末端的部分(MN)、位于所述PCL的羧基(C)末端的部分(MC)以及它们的组合,并且其中所述MN或MC选自由抗体或其抗原结合片段;细胞因子或其功能片段;MM;细胞因子受体或其功能片段;免疫调节受体或其功能片段;免疫检查点蛋白或其功能片段;肿瘤相关抗原;靶向结构域;治疗剂;抗肿瘤剂;毒剂;药物;以及可检测标记组成的组。

[0325] 除非另外定义,否则本文所用的所有技术性和科学性术语具有与所要求保护的主体所属领域中的技术人员通常所理解的相同的含义。如果本文中的术语存在多个定义,则以此章节的定义为准。在提及URL或其他此类标识符或地址的情况下,应理解此类标识符可能会更改,并且因特网上的特定信息可能会来来去去,但等效的信息可以通过搜索因特网来找到。对此的引用证明了此类信息的可用性和公开传播。抗体技术领域的技术人员所理解的术语各自被赋予在本领域中获得的含义,除非在本文中明确定义不同。

[0326] 应理解的是,一般描述和下面的详细描述都只是示例性和说明性的,并不限制所要求保护的主体。

[0327] 在本申请中,除非另有具体说明,否则单数的使用包括复数。

[0328] 在本说明书中,除非另有指示,任何浓度范围、百分比范围、比率范围或整数范围应理解为包括在所列举范围内的任何整数的值,并且在适当时,包括其分数(诸如,整数的十分之一和百分之一)。如本文所用,除非另有指示,否则“约”意指所指示范围、值、序列或结构的 $\pm 10\%$ 。应当理解,除非另有指示或上下文另有指示,否则如本文所用的术语“一个/种(a)”和“一个/种(an)”是指所列举组分中的“一个或多个”。替代方案(例如,“或”)的使用应理解为意指替代方案中的一个、两者或其任意组合。如本文所用,术语“包括(include)”和“包含(comprise)”是同义使用的。此外,应当理解,衍生自本文所述结构和取代基的各种组合的各单链多肽或免疫球蛋白构建体是由本申请公开,其程度如同每个单链多肽或异二聚体被单独阐述一样。因此,选择特定组分以形成单个单链多肽或异二聚体在本公开的范围之内。

[0329] 本文所使用的小节标题仅出于组织性目的并且不被解读为限制所描述的主题。

[0330] 应当理解,本文所述的方法和组合物不限于本文所述的特定方法、方案、细胞系、构建体和试剂,并且因此可以变化。还应理解,本文中使用的术语仅为了描述特定实施方案的目的,并非旨在限制本文所述的方法和组合物的范围,本文所述的方法和组合物的范围只受所附权利要求书限定。

[0331] 实施例

[0332] 实验方案

[0333] 克隆

[0334] 方案1:克隆

[0335] 以下实施例中呈现的克隆的多肽序列被反向翻译为DNA,经密码子优化用于哺乳动物细胞表达,并被基因合成。所有序列的前面都是序列MRPTWAWWLFLVLLLALWAPARG (SEQ ID NO:1)的人工设计的信号肽(Barash S等人,Biochem and Biophys Res.Comm.2002; 294,835-842)。对于所有序列,将由5'-EcoR1限制性位点、上述信号肽、对应于以下实施例中呈现的克隆的经密码子优化的DNA序列、TGA或TAA终止密码子和BamH1限制性位点-3'组

成的载体插入物连结到pTT5载体中以产生表达载体 (Durocher Y等人, Nucl. Acids Res. 2002; 30, No. 2e9)。对所得表达载体进行测序以确认编码DNA的正确阅读框和序列。

[0336] 哺乳动物细胞瞬时转染和蛋白表达

[0337] 方案2: Expi293™表达

[0338] 将Expi293™细胞在37℃下在Expi293™表达培养基 (Thermo Fisher, Waltham, MA) 中在以125rpm转动的定轨振荡器上在8%CO₂的增湿气氛中培养。每1mL密度为 3×10^6 个细胞/毫升的细胞用总共1μg DNA转染。在转染之前, 将DNA稀释在60μL Opti-MEM™ I还原血清培养基 (Thermo Fisher, Waltham, MA) 中。在体积为56.8μL的Opti-MEM™ I还原血清培养基中稀释3.2μL ExpiFectamine™ 293试剂 (Thermo Fisher, Waltham, MA), 并在温育5分钟后, 将其与DNA转染混合物混合至总体积120μL。20分钟后, 将DNA-ExpiFectamine™ 293试剂混合物添加到细胞培养物中。在37℃下温育16-18小时后, 将6μL ExpiFectamine 293转染增强剂1 (Thermo Fisher, Waltham, MA) 和60μL ExpiFectamine 293转染增强剂2 (Thermo Fisher, Waltham, MA) 添加到培养物中。将细胞温育5至7天, 并通过非还原SDS-PAGE分析上清液。

[0339] 方案3: ExpiCHO™表达

[0340] 将ExpiCHO™细胞在37℃下在ExpiCHO™表达培养基 (Thermo Fisher, Waltham, MA) 中在以125rpm转动的定轨振荡器上在8%CO₂的增湿气氛中培养。每1ml密度约为 6×10^6 个细胞/毫升的细胞用总共0.8μg DNA转染。在转染之前, 将DNA在40μL OptiPRO™ SFM (Thermo Fisher, Waltham, MA) 中稀释。在体积为36.8μL的OptiMEM™ SFM中稀释3.2μL ExpiFectamine™ CHO试剂 (Thermo Fisher, Waltham, MA), 并在温育1至5分钟后, 将其与DNA转染混合物混合至总体积80μL。在1至5分钟后, 将DNA-ExpiFectamine™ CHO试剂混合物添加到细胞培养物中。在37℃下温育18-22小时后, 将6μL ExpiCHO™增强剂和240μL ExpiCHO™饲料 (Thermo Fisher, Waltham, MA) 添加到每种培养物中。将细胞培养7天并收获上清液用于蛋白质纯化。

[0341] 方案4: CHO-3E7表达

[0342] 将密度为 $1.7-2 \times 10^6$ 个细胞/毫升的CHO-3E7细胞在37℃下在补充有4mM谷氨酰胺 (GE Life Sciences, Marlborough, MA) 和0.1% Pluronic F-68 (Gibco, Life Technologies) 的FreeStyle™ F17培养基 (Thermo Fisher, Waltham, MA) 中培养。以1:4 (w/w) 的DNA:PEI比率使用PEI-max (Polyscience, Philadelphia, PA) 按每1mL细胞1μg DNA (由1:1w/w比率的变体表达载体DNA混合物和GFP/AKT/stuffer DNA组成的DNA) 转染细胞。在添加DNA-PEI混合物后24小时, 向细胞中添加0.5mM丙戊酸 (终浓度)、1%w/v胰蛋白胨 (终浓度) 和1x抗生素/抗真菌剂 (GE Life Sciences, Marlborough, MA), 然后将该细胞转移到32℃并在收获前温育7天。

[0343] 方案5: HEK293-6E表达

[0344] 将密度为 $1.5-2.2 \times 10^6$ 个细胞/毫升的HEK293-6E细胞在37℃下在补充有G418 (Wisent生物制品目录号400-130-IG)、4mM谷氨酰胺和0.1% Pluronic F-68 (Gibco目录号24040-032) 的FreeStyle™ F17培养基 (GIBCO目录号A13835-01) 中培养。以1:2.5 (w/w) 的DNA:PEI比率使用PEI-max (Polyscience, Philadelphia, PA) 按每1mL细胞1μg DNA (由1:1w/w比率的变体表达载体DNA混合物和GFP/AKT/stuffer DNA组成的DNA) 转染细胞。在添加DNA-PEI混合物后24小时, 向细胞中添加0.5 mM丙戊酸 (终浓度) 和0.5%w/v胰蛋白胨N1 (终

浓度),然后将该细胞转移到37℃并在收获前温育7天。

[0345] 蛋白质纯化

[0346] 方案6:蛋白A亲和纯化1

[0347] 将来自瞬时转染的上清液施加到含有50% mAb Select SuRe™树脂(GE Healthcare, Chicago, IL)的浆液中,并在150rpm的定轨振荡器上在2-8℃下温育过夜。将浆液转移到层析柱中并收集流过物。然后用5个床体积(BV)的树脂平衡缓冲液(PBS)洗涤树脂。为了洗脱被靶向的蛋白质,将5.5BV的酸性洗脱缓冲液(100mM柠檬酸钠缓冲液pH 3.5)添加到柱中并收集级分。然后通过添加10% (v/v) 1M Tris pH 9中和洗脱级分以达到6-7的最终pH值。通过使用Nanodrop™或用相对比色蛋白质测定通过280nm吸光度测量来确定每个洗脱级分的蛋白质含量。汇集最浓缩的级分,其对应于总洗脱蛋白质的至少80%。

[0348] 方案7:蛋白A亲和纯化2

[0349] 使用分批结合,然后使用Amicon® Pro纯化系统(Millipore-Sigma, 目录号ACS503012)从澄清化的上清液中纯化抗体。在装置的超滤部分使用10kDa MW滤膜截止值。将数量为200μl的50% (v/v) mAb Select SuRe树脂™(GE Healthcare, 目录号17543802)浆液添加到澄清化的上清液样本中,并将样本在定轨振荡器中温育过夜。第二天,将样本离心,并将大部分用过的上清液从每个试管中手动取出。将mAb Select SuRe™树脂重新悬浮在剩余的液体中,并添加到Amicon® Pro纯化装置中。然后将Amicon Pro纯化装置离心以去除剩余的用过的培养物上清液。然后将每个样本用1.5mL (15个床体积)的dPBS (HyClone-Ca, -Mg[GE Healthcare, 目录号SH30028.02])洗涤,然后通过离心收集洗涤液。将0.5mL (5个床体积)的洗脱缓冲液(100mM柠檬酸钠pH 3)添加到Amicon® Pro纯化装置中并离心该单元。收集洗脱的蛋白质,并通过添加10% (v/v) 1M HEPES碱调节pH值。使用Nanodrop 2000™仪器(Thermo-Fisher Scientific, 目录号ND-2000),用280nm吸光度确定蛋白质浓度。将经纯化的抗体无菌过滤(0.2μm)并在2-8℃下储存于聚丙烯管中。

[0350] 方案8:尺寸排阻层析(SEC)纯化

[0351] 将样本在PBS中以0.8mL/min的流速加载到Akta pure 25层析系统(GE Healthcare Life Sciences, Marlborough, MA)上的Superdex 200 Increase 10/300柱(#28-9909-44, GE Healthcare Life Sciences, Marlborough, MA)上。基于A280nm收集洗脱蛋白质的级分,并利用LabChip™GXII Touch(Perkin Elmer, Waltham, MA)通过非还原CE-SDS分析它们的纯度。汇集高纯度的含蛋白质级分,并基于SEC后的A280nm(Nanodrop™)对最终汇集物中的蛋白质进行定量。

[0352] 蛋白质分析

[0353] 方案9:使用LabChip™进行毛细管电泳(CE)

[0354] 在蛋白A亲和纯化后,通过非还原和还原性LabChip™CE-SDS评估样本纯度。LabChip™GXII Touch(Perkin Elmer, Waltham, MA)分析是根据Protein Express Assay用户指南(PerkinElmer, Waltham, MA)进行的,并进行了以下修改。将浓度范围为5-2000ng/μl的样本连同7μl HT Protein Express样本缓冲液(#CLS920003, Perkin Elmer)添加到96孔板(#MSP9631, BioRad, Hercules, CA)的单独孔中,并在90℃下变性5分钟。LabChip™仪器是使用LabChip™HT Protein Express芯片(Perkin Elmer#760528)以HT Protein Express

200测定设置运行。

[0355] 方案10:UPLC-SEC

[0356] 通过UPLC-SEC评估经掩蔽的和去掩蔽的细胞因子融合蛋白变体,以确定它们的高分子量物质的百分比。UPLC-SEC使用设置为30℃并安装在带有PDA检测器的Agilent Technologies 1260 infinity II系统上的Waters Acquity BEH200 SEC柱(2.5mL,4.6×150mm,不锈钢,1.7μm颗粒)(Waters LTD, Mississauga, ON)进行。运行时间为7分钟,每次进样的总体积为2.8mL,运行缓冲液为150mM磷酸钠pH 6.95、DPBS+0.02%吐温20或200mM KP04、200mM KCl、pH7,流速为0.4mL/min。通过210-500nm范围内的UV吸光度监测洗脱,并在280nm处提取层析图谱。峰积分是使用OpenLAB™CDS ChemStation™软件进行。

[0357] 方案11:差示扫描量热法(DSC)

[0358] 变体的热稳定性和T_m是通过DSC来评估。将950μL在PBS中的浓度介于0.24和1.9mg/mL之间的纯化样本用于使用Nano DSC(TA instruments, New Castle, DE)的DSC分析。在每次运行开始时,进行缓冲液空白进样以稳定基线。使用60psi氮气压力,将每个样本以60℃/hr速率从25℃扫描至95℃。参考所得热分析图并使用NanoAnalyze软件对该热分析图并进行分析以确定作为热稳定性指标的熔融温度(T_m)。

[0359] 蛋白质结合实验

[0360] 方案12:通过表面等离子共振(SPR)确定IL12结合

[0361] 测试融合蛋白变体与重组IL12的结合,并通过表面等离子共振(SPR)确定亲和力(KD)。实验是在Biacore™T200仪器(GE LifeSciences)上在25℃下在PBS pH 7.4+0.05%(v/v)吐温20(PBS-T)运行缓冲液中进行。将变体捕获到抗人Fc特异性多克隆抗体表面上,然后进样五种浓度的重组IL12。如制造商(GE LifeSciences)所述的那样通过标准胺偶联在CM5 Series S传感器芯片(GE LifeSciences)上制备抗人Fc表面。简而言之,在EDC/NHS激活后立即以5μL/min的流速进样25μg/mL的抗人IgG Fc(Jackson Immuno Research)在10mM NaOAc pH 4.5中的溶液360秒。剩余的活性基团通过以10μL/min进样420秒的1M盐酸乙醇胺-NaOH pH 8.5来淬灭。接下来,通过以10μL/min的流速进样5μg/mL溶液30秒来将用于分析的变体间接捕获到抗Fc表面上。使用多循环动力学,将从2.5nM开始的5个浓度的2倍稀释系列的重组IL12(Peprotech)与空白缓冲液对照以50μL/min依次进样180秒,解离阶段为1800秒,产生一组带有缓冲液空白参考的传感图。还在固定有抗人Fc且未捕获变体的参考细胞上进行相同的样本滴定。通过以30μL/min进行一个10mM甘氨酸/HCl pH 1.5脉冲60秒,对抗人Fc表面进行再生以准备下一个进样循环。使用Biacore™T200评估软件v3.0分析双参考传感图,并将该传感图拟合至1:1朗缪尔结合模型。

[0362] 质谱法

[0363] 方案13:LTQ-Orbitrap完整质谱

[0364] 对具有蛋白酶可切割接头的融合蛋白变体进行LC/MS,以鉴定切割位置和所切割物质的表观丰度。将样本在56℃下用20mM DTT处理30分钟,然后在37℃下用PNGase F、神经氨酸酶、β-半乳糖苷酶和N-乙酰氨基葡萄糖苷酶的混合物过夜去糖基化,并使用经由Ion-Max电喷雾源耦合至LTQ-Orbitrap-XL质谱仪的Agilent HP1100毛细管LC(二元泵,自动进样器)对该样本进行完整质量LCMS分析。2.1×30mm POROS R2柱被用于脱盐和分离蛋白质。HPLC柱被安置在Sidewinder LC柱温箱中,并且流动相在Isotemp烘箱中在柱前被加热。烘

箱和柱温箱均设置为82.5-90°C。LC流动相为0.1%甲酸(溶剂A)和乙腈(溶剂B)。质谱仪被调整用于高质量分析,HCD碰撞气体被设置为“关闭”,“检测延迟”被设置为“低”,并且FTMS检测器分辨率被设置为“7500”。“喷雾电压”被设置为3.8kV,“鞘气”流速和“辅助气体”流速分别被设置为40和20。液相层析仪的流速被设置为3mL/min。柱后分流器将100 μ L/min的流量引导至MS电喷雾。在LC运行的前1.5分钟,将流量从电喷雾源转移以避免污染电喷雾源。3分钟后,梯度在3分钟内从20%溶剂B斜坡式上升到90%溶剂B(线性梯度)。线性梯度后,系统在20%溶剂B下重新平衡3分钟。使用DataBridge将原始蛋白质质谱转换为与MassLynx兼容的文件格式,然后使用MaxEnt将其解卷积为分子量谱。

[0365] 方案14:Synapt Q-TOF完整质谱

[0366] 对具有蛋白酶可切割接头的融合蛋白变体进行LC/MS以鉴定切割位置。在37°C下使用PNGaseF、神经氨酸酶、 β -半乳糖苷酶和N-乙酰氨基葡萄糖苷酶将样本过夜去糖基化,并使用经由高流量电喷雾离子源耦合至Synapt G2-Si四极杆时间质谱仪的Agilent HP1100毛细管LC(二元泵,自动进样器)对该样本进行完整质量LCMS分析。2.1 \times 30mm POROS R2柱被用于脱盐和分离蛋白质。HPLC柱被安置在Sidewinder LC柱温箱中,并且流动相在Isotemp烘箱中在柱前被加热。烘箱和柱温箱均被设置为82.5-90°C。LC流动相为0.1%甲酸(溶剂A)和乙腈(溶剂B)。质谱仪使用Glu1-纤维蛋白肽b进行调整以确保最佳灵敏度和分辨率:以1 μ L/min流动的500fmol/ μ L溶液应在20,000的分辨率下对双质子化分子离子产生1e6的最小信号。电喷雾和锥体电压分别被设置为3kV和150V。陷阱碰撞能量和转移碰撞能量均被设置为4V。去溶剂化气体流量为600L/min。LockSpray选项已关闭,因为这干扰蛋白质质谱的采集。然而,蛋白质多电荷离子的质量准确度并未因此而降低。液相层析仪的流速被设置为3mL/min。柱后分流器将100 μ L/min的流量引导至MS电喷雾。在LC运行的前1.5分钟,将流量从电喷雾源转移以避免污染电喷雾源。3分钟后,梯度在3分钟内从20%溶剂B斜坡式上升到90%溶剂B(线性梯度)。线性梯度后,系统在20%溶剂B下重新平衡3分钟。使用MaxEnt对原始蛋白质质谱进行解卷积以生成分子量谱。

[0367] 实施例1:亲本未经掩蔽的IL12和IL23 HETFC融合为蛋白的设计

[0368] 使用以下三种不同的方法设计了针对异二聚体Fc('HetFc')的未经掩蔽的亲本IL12融合蛋白:

[0369] A) 用肽接头使p40亚基融合至HetFc链之一的N末端或C末端,并且使p35亚基共表达

[0370] B) 用肽接头使p35亚基融合至HetFc链之一的N末端或C末端,并且使p40亚基共表达

[0371] C) 使p35亚基通过肽接头融合至p40亚基的C末端以产生单链IL12('scIL12'),并且使用肽接头使scIL12融合至HetFc链之一的C末端

[0372] 特定的未经掩蔽的亲本IL12 HetFc融合构建体总结在表1中并图示在图1中。

[0373] 表1:未经掩蔽的亲本IL12 HetFc融合蛋白变体

[0374]

变体ID	HetFc 1克隆ID	HetFc 2克隆ID	其他克隆ID
v22945	CL_#17875 ^a	CL_#12153	CL_#17871
v22946	CL_#17877	CL_#12153	CL_#17871
v22948	CL_#17879	CL_#12153	CL_#17872

v22949	CL_#17875	CL_#17881	CL_#17871
v22951	CL_#17876	CL_#12153	NA
v23086	CL_#17942	CL_#12153	CL_#17872
v23087	CL_#17942	CL_#17880	CL_#17872

[0375] ^a所有克隆的结构总结和SEQ ID在表23中给出

[0376] 针对HetFc的未经掩蔽的亲本IL23融合蛋白是如上文针对IL12所述的那样进行设计,但使用p19亚基代替p35亚基。表2总结了特定的构建体。

[0377] 表2: 未经掩蔽的亲本IL23 HetFc融合蛋白变体

[0378]

变体ID	HetFc 1克隆ID	HetFc 2克隆ID	其他克隆ID
v23046	CL_#17906	CL_#12153	CL_#17871
v23048	CL_#17907	CL_#12153	CL_#17871
v23051	CL_#17879	CL_#12153	CL_#17908
v23088	CL_#17942	CL_#12153	CL_#17908
v23091	CL_#17945	CL_#12153	NA

[0379] 实施例2: 蛋白酶切割位点的设计、选择和表征

[0380] 以下实施例描述了由丝氨酸蛋白酶或其他肿瘤微环境特异性蛋白酶(诸如尿激酶纤溶酶原激活剂(uPA)和蛋白裂解酶)特异性切割的一个或多个切割位点的设计、鉴定和表征。

[0381] 通过文献以及健康个体和患有各种原发性肿瘤或转移的患者之间的全基因组mRNA分析将uPA和蛋白裂解酶鉴定为TME特异性蛋白酶(Hoadley等人,Ce11,2018;GTEX Consortium,Nature,2017;Robinson等人,Nature,2017)。

[0382] 被TME特异性蛋白酶特异性切割的切割位点文库被设计为从融合蛋白(例如,从经掩蔽的细胞因子或抗体)释放一个或多个可切割部分。此类经掩蔽的分子可包括抗体、抗体药物缀合物、抗体融合蛋白或本领域已知和本文描述的其他相关分子。8个氨基酸残基长的切割位点(P4-P4')的选择是基于以前的出版物和结构观察,其指示该范围内的残基影响uPA和蛋白裂解酶的特异性和催化活性(图2A和2B)。

[0383] TSGRSANP(SEQ ID NO:2)和LSGRSDNH(SEQ ID NO:3)已分别被鉴定为uPA和蛋白裂解酶特异性序列,并被用作所有活性测定的基准。SGR(S>R,K,A,)X,其中X代表多种氨基酸残基,但最常见的是丙氨酸、甘氨酸、丝氨酸、缬氨酸或精氨酸,已被鉴定为uPA的共有序列(Ke等人,JBC,1997,272(33),20456)并且被用作比较器。

[0384] 所述文库是以单臂抗体形式设计和测试,其中由间皮素(uniprot条目Q13421)片段组成的可切割部分是由柔性可切割接头通过重链连接到抗间皮素Fab-Fc的N末端(图3A和图3B)。

[0385] uPa/蛋白裂解酶切割位点的设计

[0386] 先前关于被uPA切割的肽序列的出版物和技术被用于鉴定可以影响切割活性的位置。然而,在肽或蛋白质背景下的切割在动力学(K_{cat} 、 K_m 和 V_{max})方面将显著不同。蛋白情况下位点的暴露和环境的柔性/刚性影响所述位点被切割的速率,因为采用活性构象所需的构象可能在能量上不太有利。因此,不能容易地预测具有高特异性活性的肽向更大的治疗分子的可转移性。

[0387] 作为起点,已知可被uPA切割的序列选自文献(Ke等人,JBC,1997,272(33),20456; Coomb等人,JBC,1998,273(8),4323;Bergstrom等人,Biochemistry,2003,43,5395)。然后,我们通过不同的策略探索了P4-P4'的所有位置处的多个氨基酸取代:

[0388] 策略#1:

[0389] • 已知在肽噬菌体展示文库中被uPA切割并符合以下标准的来自SGR共有序列的替代序列:

[0390] • P4处没有大的疏水残基,诸如Y、F、W或H,

[0391] • P3处没有Y、F或R残基,

[0392] • 该序列中没有半胱氨酸

[0393] • 并且在P1'处没有R。

[0394] 在切割位点不跨越8个残基的情况下,在N末端和C末端处添加另外的残基以完成基序。

[0395] 策略#2:

[0396] 将uPA的共有序列(SGRS)与已知可诱导uPA特异性的位置P2'-P4'处的氨基酸(Ke等人,JBC,1997,272(33),20456。)组合。基于晶体结构(图2A和图2B),P3和P4对于uPA和蛋白裂解酶特异性很重要,因此分别单独地对P3和P4的残基T、I、G、H、K、V和K、S、T、A、R、M进行修饰。

[0397] 策略#3:

[0398] 将在文献中和在我们上面生成的实验数据中显示出对uPA的高特异性或活性的序列片段进行组合,以生成具有改进特性的序列。评估的特性包括对选定的丝氨酸蛋白酶诸如uPA和蛋白裂解酶的高特异性和活性。

[0399] 在体外融合蛋白的上下文中,在如下所述的生理相关条件下评估uPA、蛋白裂解酶和纤溶酶对如上所讨论的那样生成的35种序列的切割活性。一些切割序列的表现与uPA、蛋白裂解酶和纤溶酶切割的基准切割序列相当。一些序列没有显示出特异性uPA切割,但是显示出如与基准相比相当或更高的蛋白裂解酶和/或纤溶酶切割。其他序列没有显示出特异性uPA切割,但是显示出如与基准相比更低的蛋白裂解酶和/或纤溶酶切割。代表性结果报告于表3(SEQ ID NO:2-10)。纤溶酶切割测定被用作一般丝氨酸蛋白酶抗性的代表。样本生产作为方案4和方案7描述于一般方法中。

[0400] 酶消化

[0401] 对于初始蛋白酶消化筛选,使用PD MultiTrap G-25脱盐板(GE Healthcare目录号28-9180-06)将纯化抗体的等分试样缓冲液交换到DPBS+0.01% [v/v] PS-20中。所有变体均以1:50 (w/w) 的比率用人uPA (Cedarlane目录号1310-SE-010)、纤溶酶(Cedarlane目录号MD-14-0070P)或蛋白裂解酶(Cedarlane目录号3946-SE-010)消化。将96孔微量滴定板(BioRad Laboratories,目录号HSP9601)中的消化样本在室温(22°C)下温育48小时。对于进行的每个消化实验,都包括平行温育的未被切割的变体对照。通过非还原SDS-PAGE分析每个消化或对照样本。

[0402] 非还原SDS-PAGE

[0403] 使用NuPAGE XCell MiniCell(目录号EI001)或具有NuPAGE Bis-Tris凝胶(Life Technologies,Thermo-Fisher Scientific)的Midi Cell(目录号WR0100),通过非还原

SDS-PAGE分析蛋白质消化物。在LDS样本缓冲液(Life Technologies, Thermo-Fisher Scientific, 目录号NP007)中制备样本,并将其在70°C下加热10分钟。使用SYPRO Ruby蛋白凝胶染料(Life Technologies, Thermo Fisher Scientific, 目录号S-12000)对凝胶进行染色。

[0404]

变体*	切割位点序列	SEQ ID NO**	尿激酶型纤溶酶原激活剂	蛋白裂解酶	纤溶酶
22775 - 基准 (是 CV1)	LSGRSDNH	3	+++	++++	+++
22776 - 基准 (是 CV2)	TSGRSANP	2	++++	++++	+++
22780 - uPA 共有序列 (是 CV3)	GSGRSAQV	4	++	++	++++
22781 (是 CV4)	GSSRNADV	5	-	++	++++
22783 (是 CV5)	GTARSDNV	6	-	+++	++++
22787 (是 CV6)	GGRVNNV	7	-	++	+
22789 (是 CV7)	MSARILQV	8	-	++++	++++
CV8	GKGRSANA	9	-	++	++++
22804 (是 CV9)	MSGRSANA	10	++++	++++	++
22793	GTGRSANA	346	++++	++++	+++
22802	ASGRSANA	347	+++	++	+++
22777	GSGKSANA	348	++	++++	++++

变体*	切割位点序列	SEQ ID NO**	尿激酶型纤溶酶原激活剂	蛋白裂解酶	纤溶酶
22778	GSGRNAQV	349	++	++++	++++
22779	GSGKNAQV	350	++	+++	++++
22782	GTARLRGV	351	+	++++	++++
22784	GTSRMGTV	352	+	++++	++++
22785	GTSRQAQV	353	++	++++	++++
22786	AIKRSAQV	354	++	++++	++++
22788	STARMLQV	355	+	++++	++++
22790	GTQRSTGV	356	+++	+++	++++
22791	GTRRDRIV	357	++	++++	++++
22792	GVARNYKV	358	-	++++	+++
22794	GGGRSANA	359	++	++++	+++
22795	GVGRSANA	360	+++	+++	++++
22796	GIGRSANA	361	++	++++	+++
22797	GHGRSANA	452	++	++++	+++
CV27	KSGRSANA	453	-	++++	+++
CV28	TSGRSANA		+++	+++	++++
22801	SSGRSANA	365	+++	+++	+++
22803	RSGRSANA	366	+++	+++	++

[0405]

[0406] *每个变体含有通过含有所指示的可切割序列的接头融合至含有HetFc1突变的抗结构域抗体重链的抗原ECD片段,其结构域结构为:抗原ECD片段-PQGQGGGSGGGNSP-可切割序列-QGQSQGG-抗结构域VH-CH1-HetFc。每个变体还包括克隆_#12155 HetFc2和抗结构域抗体轻链。

[0407] **切割序列SEQ ID NO.对于克隆结构域结构,请参见表23。

[0408] +++++:观察到>90%切割;+++ :观察到75%切割;++ :观察到50%切割;+ :观察到<25%切割;- :未观察到特异性切割

[0409] uPa的共有切割位点以粗体突出显示。

[0410] 肽噬菌体展示文库中显示被uPA切割的变体v22781、v22783和v22789中的切割位点不可转移到抗体融合蛋白上。这些结果从灵活性、位点可及性和局部结构方面强调周围环境对切割位点活性的影响。

[0411] 蛋白裂解酶和纤溶酶对所设计的切割序列的可切割性以前尚未被报道,并且跨越了基于不同序列的一系列可切割性。

[0412] 合适的切割序列是基于具有不同蛋白酶的位点的正负选择来选择的。所有序列都聚集在以下类别中,其中纤溶酶的切割被用作蛋白酶抗性的代表:

[0413] 1) 升高的蛋白酶抗性 (<25%被纤溶酶切割)

[0414] 2) 仅高效的蛋白裂解酶切割活性 (>90%被蛋白裂解酶切割)

[0415] 3) 高效的uPA和蛋白裂解酶活性及高蛋白酶抗性 (>90%被蛋白裂解酶切割,<50%被纤溶酶切割)

[0416] 4) 高效的uPA和蛋白裂解酶活性及中等的蛋白酶抗性 (>90%被蛋白裂解酶和uPa切割,<75%被纤溶酶切割)

[0417] 5) 中等uPA和蛋白裂解酶活性及中等蛋白酶抗性 (>50%被蛋白裂解酶切割,<75%被纤溶酶切割)

[0418] 6) 中等uPA和蛋白裂解酶活性及低蛋白酶抗性 (>50%被蛋白裂解酶和uPA切割,约90%被纤溶酶切割)

[0419] 在用于模拟可能的肿瘤微环境条件的不同条件下利用uPA和蛋白裂解酶通过酶促测定作进一步表征具有多样化特性的代表性序列。由于肿瘤微环境经常受到缺氧以及促进肿瘤生长和诱导较低局部pH值的各种抗性机制的影响 (Tannock和Rotin, 1989, Cancer Research, 49, 4373), 因此在范围从pH 6.0至7.4的不同pH条件下评估了代表性序列的切割活性。

[0420] 在融合蛋白的背景下在pH 6.0和7.4下评估uPA和蛋白裂解酶对如上所讨论的具有多样化特性的7种代表性序列的切割活性。鉴定出一些在这两个pH值下的表现与uPA和蛋白裂解酶的基准相当的切割序列。一些序列显示出如与基准相比相当的特异性蛋白裂解酶切割和更高的uPA切割。如与基准相比,在这两个pH值下其他序列没有显示出特异性uPA切割,但是显示出较低或相当的蛋白裂解酶切割。代表性结果报告在表4中。

[0421] 酶消化

[0422] 将样本在pH 6 (使用Zebaspin 75 μ L脱盐柱 (Thermo-Fisher Scientific, 目录号89877) 在用HCl调节pH值的DPBS+0.01% [v/v] PS-20中进行缓冲液交换) 或pH 7.4 (DPBS+0.01% [v/v] PS-20) 下在含有用于使样本蒸发最小化的插入物的加盖小瓶 (Chromatographic Specialties Inc., 目录号CQ2026) 中含有蛋白裂解酶 (Cedarlane, 目录号3946-SE-010) 或uPA (Cedarlane, 目录号1310-SE-010) 的消化物中以1:50 (w/w) 的比率温育。将样本在37 $^{\circ}$ C下温育48小时。将含有变体的对照样本和不含酶的缓冲液平行温育48小时。如上所讨论的那样通过非还原SDS-PAGE分析所有样本。

表 4: uPA 和蛋白裂解酶在代表肿瘤环境的 pH 范围下对代表性序列的切割水平

变体	uPa 切割 pH 6.0	uPa 切割 pH 7.4	蛋白裂解酶切割 pH 6.0	蛋白裂解酶切割 pH 7.4
v22776 - 基准	++	++++	++++	++++
v22780 - uPa 共有序列	++	++++	++++	++++
v22787	-	-	+	++
v22789	-	-	+++	++++
v22793	++++	++++	++++	++++
v22802	++	++++	++++	++++
v22804	++	++++	++++	++++

[0423]

[0424] +++++: 观察到>90%切割; ++++: 观察到75%切割; ++: 观察到50%切割; +: 观察到<25%切割; -: 未观察到特异性切割。

[0425] 测试的序列对uPA和蛋白裂解酶具有不同的pH依赖性。所有序列在低pH值下具有降低的uPA活性,但v22804保留了与基准相似的活性水平。对于大多数变体,蛋白水解酶切割也在较低的pH值下减少。V22804在此测定中的表现与基准和共有序列相同,因为样本在48小时内很容易被切割。

[0426] 在体外融合蛋白的背景下在生理相关条件下进一步表征uPA和蛋白水解酶对上文鉴定的7种序列的切割活性。我们鉴定了与uPA和蛋白水解酶切割的基准切割序列相比表现得相当或更好的切割序列。其他序列没有显示出特异性uPA切割,并且显示出如与基准相比更低的蛋白裂解酶切割。代表性的结果报告在图4A和图4B中。

[0427] 动力学研究

[0428] 对于选定抗体的动力学切割研究,使用0.5mL Zebaspin脱盐柱(Thermofisher目录号89882)将样本缓冲液交换到DPBS+0.01% [v/v] PS-20中。使用人蛋白裂解酶(Cedarlane,目录号3946-SE-010)或uPA(Cedarlane,目录号1310-SE-010),以1:50(w/w)的比率用任一酶消化。将消化反应物设置在含有用于最大限度地减少样本蒸发的插入物的加盖小瓶(Chromatographic Specialties Inc.,目录号CQ2026)中,并在37°C下温育1小时、2小时、4小时、6小时、24小时、48小时或5天。用在相同条件下温育的没有添加酶的抗体样本作为对照。如上所述,通过非还原SDS-PAGE分析每个时间点的无酶对照样本和包括酶的消化物。

[0429] v22804内的切割位点(MSGRSANA;SEQ ID NO:10)被鉴定为对uPA和蛋白裂解酶具有高特异性切割活性,同时对其他丝氨酸蛋白酶诸如纤溶酶具有抗性的合适的先导切割序列。变体v22804显示出uPA和蛋白裂解酶的高特异性切割活性,并且与共有序列和基准序列相比具有相当或改进的特性(表3、表4和图4A至图4B)。

[0430] 实施例3:抗-IL12/23 SCFV掩蔽体的制备

[0431] 此实施例描述了将抗-IL12/23抗体重新格式化为一种或多种单链可变片段scFv,其在融合至IL12/23 HetFc融合蛋白时用作掩蔽部分。

[0432] 为了产生其中IL12活性与实施例1中描述的亲本未经掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白相比降低的经掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白,降低IL12与其受体的任一者或两者结合的对IL12具有亲和力的多肽结构域可以通过蛋白酶可切割接头附接至所述亲本IL12 HetFc融合蛋白。所述多肽可以是抗体,特别是对IL12具有亲和力的Fab或scFv。用于IL12的现有结合剂是例如抗体布雷奴单抗和乌司奴单抗。

[0433] 使scFv掩蔽体而不是Fab掩蔽体融合至亲本IL12 HetFc融合蛋白可能更好,因为可以应用更短的接头长度并且该轻链不需要被共表达。此外,scFv掩蔽体融合将与Fab靶向臂向所述经掩蔽的IL12 HetFc中的添加兼容,而Fab掩蔽体将需要采用另外的工程改造来防止所述掩蔽和靶向性Fab的重链和轻链之间错误配对。

[0434] 布雷奴单抗的ScFv构建体(表5)以两种不同的取向产生,其中所述VH通过(G4S)₃接头融合至所述VL的N末端,或者所述VL通过(G4S)₃接头融合至所述VH的N末端。然后通过使scFv融合至所述两个HetFc重链之一的N末端或C末端来设计ScFv-HetFc融合体。通过使所述布雷奴单抗VH-CH1结构域融合至所述两个HetFc链之一并且共表达所述轻链VL-CL来构建对照Fab-HetFc融合体。具体构建体总结在表6中。为了比较布雷奴单抗scFv与布雷奴单抗Fab相比是否保持对IL12的亲和力,生产了scFv-HetFc和Fab-HetFc蛋白并通过SPR测

试它们与重组IL12的结合。

[0435] 表5: 布雷奴单抗可变结构域序列

名称	序列	SEQ ID NO:
[0436] VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSY GHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADS VKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCKTHGSHDNWGQGTMTVSS	11
VL	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSR SNIGSNT VKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFS GSKSGTSALAITGLQAEDEADYYCQSYDRYT HPALLFGTGTKVTVL	12

[0437] VHCDR1	SYGMH	13
VHCDR2	FIRYDGSNKYYADSVKG	14
VHCDR3	HGSHDN	15
VLCDR1	SGSR SNIGSNTVK	16
VLCDR2	YNDQRPS	17
VLCDR3	QSYDRYTHPALL	18

[0438] 表6: 布雷奴单抗scFv-HetFc和Fab-HetFc变体

变体ID	HetFc 1克隆ID	HetFc 2克隆ID	其他克隆ID
[0439] v23976	CL_#18939	CL_#12155	CL_#18940
v23977	CL_#18942	CL_#12155	NA
v23978	CL_#18943	CL_#12155	NA
v31807	CL_#21417	CL_#12155	NA
v31854	CL_#23360	CL_#12155	NA
v31855	CL_#23361	CL_#12155	NA
v31857	CL_#23363	CL_#12155	NA

[0440] 如方案3和方案4中所述的那样使变体在ExpiCHO™或CHO-3E7细胞中表达。最初,使用具有不同摩尔比率的包含的变体表达载体的多种变体表达载体DNA混合物进行小规模表达测试。执行此操作是为了说明多种表达载体的表达效率差异,从而使完整变体的生产最大化,并且使不完整变体或不正确形成的物质的产生最小化。通过目视评估培养上清液的SDS-PAGE中对应于期望和非期望物质的条带来确定变体表达载体DNA的最佳摩尔比率。

[0441] 通过如方案6中所述的蛋白A亲和纯化来纯化来自使用最佳变体表达载体DNA比率的表达样本的澄清化的上清液。在蛋白A亲和纯化后,通过如方案9中所述的非还原和还原性LabChip™CE-SDS评估样本的纯度。通过如方案8中所述的SEC进一步纯化样本。

[0442] 测试变体与重组IL12的结合,并且通过如方案12中所述的表面等离子体共振(SPR)确定亲和力(KD)。

[0443] SPR结果显示,所述布雷奴单抗的VL-(G4S)3-VH和VH-(G4S)3-VL scFv-HetFc变体以比对照Fab-HetFc v23976分别高1.8倍和3.1倍的亲和力结合重组IL12(表7)。此外,所述scFv对IL12的亲和力与对照Fab-HetFc v23976相比受以下的影响不超过2.4倍:a)如

v31807中经由肽接头和蛋白酶可切割序列融合至HetFc C末端,而不是经由经修饰的Fc铰链融合至N末端;b)如v31854中使用较长的GGS-(G3S)4-G接头;c)如v31855中添加二硫键(VH_G44C;VL_T100C);d)或在所述VH和VL结构域之间(诸如在v31857中)添加蛋白酶可切割接头(表7)。

[0444] 表7:与重组IL12的SPR结合。

变体ID	ka (1/MS)	kd (1/s)	KD (M)
v23976	3.50E+06	8.12E-05	2.32E-11
v23977	3.88E+06	2.86E-05	7.38E-12
v23978	2.17E+06	2.75E-05	1.27E-11
v31807	1.85E+06	6.81E-05	3.68E-11
v31854	1.69E+06	7.22E-05	4.30E-11
v31855	2.48E+06	1.38E-04	5.59E-11
v31857	3.25E+06	6.84E-05	2.11E-11

[0446] 实施例4:对IL12具有经修饰的亲力的布雷奴单抗突变体

[0447] 抗体-掩蔽的IL12 Fc融合蛋白可能需要对IL12具有更高或更低亲和力的scFv,这取决于所述经掩蔽的分子的期望效力降低和蛋白水解切割后活性的恢复。为了调节布雷奴单抗的亲合力,我们将单点和双点突变引入到CDR中。通过对与IL23复合的布雷奴单抗Fab的晶体结构的目视和ZymeCAD™分析合理设计了CDR突变(Bloch等人,2018,Immunity 48, 45-58;Protein Data Bank条目5NJD)。布雷奴单抗的根据Kabat编号的突变列于表8中。

[0448] 表8:布雷奴单抗scFv-HetFc经修饰的亲合力变体

变体 ID	突变(Kabat)	HetFc 1 克隆 ID	HetFc 2 克隆 ID
v23977	NA	CL_#18942	CL_#12155
[0449] v30684	H_Y32A	CL_#22203	CL_#12155
v30686	H_F27V	CL_#22206	CL_#12155
v30687	H_Y52AV	CL_#22207	CL_#12155
v30688	H_R52E	CL_#22208	CL_#12155
v30689	H_R52E_Y52AV	CL_#22209	CL_#12155
[0450] v30690	H_H95D	CL_#22211	CL_#12155
v30691	H_G96T	CL_#22212	CL_#12155
v30693	H_H98A	CL_#22214	CL_#12155

[0451] 方法

[0452] 将变体设计为scFv-HetFc形式,使该变体在ExpiCHO™中表达并如实施例3所述的那样对该变体进行纯化。通过如实施例3中所述的SPR确定变体对重组IL12的亲合力。通过如方案11中所述的DSC评估变体的热稳定性。

[0453] 结果:

[0454] 变体对IL12显示出一系列亲合力(KD),该亲合力与对照scFv-HetFc v23977相比降低了约8.5至145.8倍(表9)。虽然缔合速率略微增大(至多约2.6倍),但解离速率(k-off)

增加了多达约267.9倍,导致总体上KD下降。

[0455] 突变变体的热稳定性得以维持,与WT对照变体v23977相比,T_m降低不超过0.7℃。含有H_R52E突变的变体与v23977相比稳定性提高2-3℃。

[0456] 表9:布雷奴单抗scFv-HetFc经修饰的亲合力变体的结合动力学和热稳定性

[0457]

变体ID	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	T _m (°C)
v23977	4.98E+06	6.27E-05	1.20E-11	63.7
v30684	9.56E+06	1.68E-02	1.75E-09	63.0
v30686	8.48E+06	2.12E-03	2.15E-10	63.5
v30687	1.04E+07	2.01E-03	1.88E-10	63.2
v30688	5.37E+06	7.78E-04	1.40E-10	66.7
v30689	9.14E+06	8.36E-03	9.25E-10	65.7
v30690	6.82E+06	3.77E-03	6.00E-10	65.1
v30691	1.28E+07	6.14E-03	4.66E-10	65.8
v30693	7.90E+06	8.14E-04	1.02E-10	63.1

[0458] 实施例5:抗体-掩蔽的IL12 HETFC融合蛋白的设计

[0459] 将实施例3和4中描述的布雷奴单抗scFv用作掩蔽体,并与实施例1中描述的亲本未经掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白组合以设计抗体-掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白。

[0460] 简而言之,使呈VH-VL或VL-VH取向的scFv通过肽接头融合至亲本未经掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白的可用末端。将如实施例2中鉴定的蛋白酶切割序列掺入到IL12 HetFc融合蛋白和掩蔽体之间的接头中以使得所述掩蔽体将通过蛋白酶切割而释放,或者掺入在经掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白和IL12之间以使得所述IL12部分将通过蛋白酶切割而释放。在一些情况下,将另外的蛋白酶切割序列掺入到所述scFv的VH和VL结构域之间的接头中,这可通过使scFv在蛋白酶切割后变得不稳定并加速scFv释放来帮助恢复IL12活性。接头长度是通过测量布雷奴单抗/IL23复合体的晶体结构中潜在的N末端和C末端融合位点之间的距离来确定(PDB代码5NJD,Bloch等人.(2018) Immunity 48:45-58)。具体构建体总结在表10中并图示在图5至图9和图32中。

[0461] 因为布雷奴单抗结合至IL12和IL23的共有p40亚基,可以理解,具有与表10中所描述的变体的架构相同的架构的抗体-掩蔽的IL23构建体可以通过将IL12 p35亚基用IL23 p19亚基置换来创建。

[0462] 表10:布雷奴单抗scFv抗体-掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白

[0463]

变体 ID	HetFc 1 克隆 ID	HetFc 2 克隆 ID	其他克隆 ID
衍生自亲本 v22946 的布雷奴单抗-掩蔽的 IL12 HetFc 融合蛋白			
v29278	CL_#21451	CL_#17877	CL_#17871
v29240	CL_#17877	CL_#12153	CL_#21415
v29259	CL_#17877	CL_#12153	CL_#21446
v29279	CL_#21452	CL_#12153	CL_#17871
衍生自亲本 v22948 的布雷奴单抗-掩蔽的 IL12 HetFc 融合蛋白			
v29277	CL_#21451	CL_#17879	CL_#17872
v29235	CL_#17879	CL_#12153	CL_#21419

[0464]

变体 ID	HetFc 1 克隆 ID	HetFc 2 克隆 ID	其他克隆 ID
v29258	CL_#17879	CL_#12153	CL_#21447
v29234	CL_#21418	CL_#12153	CL_#17872
衍生自亲本 v22945 的布雷奴单抗-掩蔽的 IL12 HetFc 融合蛋白			
v29231	CL_#17875	CL_#12153	CL_#21415
v29232	CL_#21416	CL_#12153	CL_#17871
v29233	CL_#21417	CL_#17875	CL_#17871
v29257	CL_#17875	CL_#12153	CL_#21446
衍生自亲本 v23086 的布雷奴单抗-掩蔽的 IL12 HetFc 融合蛋白			
v29237	CL_#21417	CL_#17942	CL_#17872
v29238	CL_#21421	CL_#12153	CL_#17872
v29239	CL_#17942	CL_#12153	CL_#21419
衍生自亲本 v22951 的布雷奴单抗-掩蔽的 IL12 HetFc 融合蛋白			
v29243	CL_#21423	CL_#12153	NA
v29244	CL_#21417	CL_#17876	NA
v31277	CL_#22735	CL_#22279	NA
v32041	CL_#23512	CL_#22279	NA
v32299 ^a	CL_#23364	CL_#22279	NA
v32453	CL_#23512	CL_#23710	NA
v32862 ^b	CL_#24224	CL_#22279	NA
v35426 ^c	CL_#26498	CL_#22279	NA
v35436 ^d	CL_#26503	CL_#22279	NA

[0465] ^a衍生自v31277(参见图2A至图2B),但含有H_Y32A突变以降低掩蔽体亲和力。^b衍生自v31277(参见图2A至图2B),但在所述scFv VH和VL结构域之间具有替代的不可切割接头。^c衍生自v31277(参见图2A至图2B),但在所述scFv VH和VL结构域之间具有替代的不可切割接头,并且含有H_F27V突变以降低掩蔽体亲和力。^d衍生自v32862,但在所述HetFc和scFv

VH结构域之间具有替代的不可切割接头。

[0466] 实施例6:受体-掩蔽的IL12 HETFC融合蛋白的设计

[0467] 除了如实施例3中描述的结合IL12的抗体之外,所述同源IL12受体IL12Rβ1或IL12Rβ2的片段还可以在融合至亲本未经掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白时用作掩蔽部分。通过将人IL12Rβ2的ECD的一部分的多肽链连接至实施例1中所述的亲本未经掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白来设计受体-掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白,其中将如实施例2中鉴定的蛋白酶切割序列掺入到IL12 HetFc融合蛋白和掩蔽体之间的接头中以使得所述掩蔽体通过蛋白酶切割而释放,或者掺入在经掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白和IL12之间以使得所述IL12部分通过蛋白酶切割而释放。具体构建体总结在表11中并图示在图5至图9中。

[0468] 可以理解,具有与如表11中描述的变体的架构相同的架构的受体-掩蔽的IL23变体可以通过将IL12 p35亚基用IL23 p19亚基置换并且将IL12Rβ2 ECD的用作掩蔽体的部分用所述IL23R ECD的相应部分置换来创建。

[0469] 表11:IL12Rβ2受体-掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白:

变体 ID	HetFc 1 克隆 ID	HetFc 2 克隆 ID	其他克隆 ID
衍生自亲本 v22951 的 IL12Rβ2-掩蔽的 IL12 HetFc 融合蛋白			
v24013	CL_#18953	CL_#17876	NA
v24019	CL_#12153	CL_#18957	NA
v32044	CL_#23513	CL_#22279	NA
v32045*	CL_#22672	CL_#22279	NA
v32455	CL_#23513	CL_#23710	NA
衍生自亲本 v23086 的 IL12Rβ2-掩蔽的 IL12 HetFc 融合蛋白			
v24014	CL_#18953	CL_#17942	CL_#17872
衍生自亲本 v22945 的 IL12Rβ2-掩蔽的 IL12 HetFc 融合蛋白			
v24015	CL_#18953	CL_#17875	CL_#17871
衍生自亲本 v22948 的 IL12Rβ2-掩蔽的 IL12 HetFc 融合蛋白			
v24016	CL_#18954	CL_#17879	CL_#17872
衍生自亲本 v22946 的 IL12Rβ2-掩蔽的 IL12 HetFc 融合蛋白			
v24017	CL_#18954	CL_#17877	CL_#17871
v24018	CL_#18956	CL_#12153	CL_#17871

[0471] *与v24013同一,但去除了p35的N末端R。为了防止Gly-Ser接头和p35 N末端之间的切割,将p35的N末端精氨酸去除,以使得p35序列从Asn2开始(也参见实施例8)。

[0472] 实施例7:IL12 HETFC融合蛋白的生产和表征

[0473] 本实施例描述了亲本和经掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白的表达和纯化,以及通过UPLC-SEC对它们的单分散性的表征。

[0474] 方法

[0475] 使用具有不同摩尔比率的包含的变体表达载体的多种变体表达载体DNA混合物如实施例3中所述的那样在Expi293™、CHO-3E7或HEK293-6E细胞中进行小规模表达测试。然

后,如方案2、4和5中所述的那样将每个变体的变体表达载体DNA的经优化的摩尔比率用于更大的Expi293™、CHO-3E7或HEK-293表达,并且通过如方案6和8中所述的pA和SEC纯化蛋白质。如方案10中所述的那样执行pA后和SEC后的UPLC-SEC。

[0476] 结果

[0477] 每升转染培养物的蛋白A纯化后产量对于亲本IL12 HetFc融合蛋白在141-248mg范围内,对于受体-掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白变体在72-182mg范围内,并且对于抗体-掩蔽的IL12 HetFc融合变体在约70-418mg范围内。例外情况是亲本变体v23087以及经掩蔽的变体v24016和v24019(其在小规模上根据SDS-PAGE具有很少至不可见的蛋白质表达,并且未被放大)以及经掩蔽的变体v32862和v35426(其在此组中未表达)。对蛋白A纯化材料的UPLC-SEC分析表明,其中IL12融合至Fc的N末端的变体(衍生自亲本变体v22946和v22948)与其中IL12融合至Fc的C末端的变体(衍生自亲本变体v22945、v23086和v22951)相比,一般显示出更高水平的高分子量物质。v29258的UPLC-SEC谱非常不均匀,并且此变体未经SEC纯化。在SEC纯化后,变体显示出>85%的根据UPLC-SEC的单分散性,亲本变体v22949除外,该亲本变体v22949是以较差的回收率从SEC纯化的,并且显示出约53%的根据UPLC-SEC的单分散性。由于它们的表达或生物物理行为不良,因此亲本变体v23087和v22949未被用于设计经掩蔽的变体。

[0478] 具有掺入在所述scFv VH和VL结构域之间的第二蛋白酶切割位点的抗体-掩蔽的变体,例如v31277和v32299,在还原性LabChip™CE-SDS分析中显示出对应于所述VH和VL之间的切割的另外的条带。该预切割在从CHO培养物表达的样本中被观察到,但在从HEK培养物表达的样本中未被观察到,并且相当于介于总HetFc-掩蔽蛋白链的1.6%和7.5%之间。根据还原性LabChip™CE-SDS分析显示出3.9%预切割的v31277的一个样本也根据方案13通过完整LC-MS进行评估,并显示出6%的预切割物质表观丰度,并且预切割的位置被确认为在scFv VH和VL之间的蛋白裂解酶切割基序内。

[0479] 实施例8:IL12 HETFC融合蛋白的蛋白裂解酶切割

[0480] 为了测试蛋白酶处理是否会在各种几何结构的经掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白内的设计裂解序列处有效切割,用蛋白裂解酶消化经掩蔽的变体。通过LabChip™CE-SDS分析评估切割。还用蛋白裂解酶消化亲本未经掩蔽的变体,以评估在IL12或HetFc中是否发生任何非特异性切割事件。

[0481] 方法

[0482] 将经掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白与蛋白裂解酶(R&D Systems)以1:50(蛋白裂解酶:蛋白质)的摩尔比一起在25μL PBS-T pH 7.4的总反应体积中在37℃下温育24小时。进行非还原性和还原性LabChip™CE-SDS分析以评估消化程度,并且如方案14中所述的那样进行LC/MS以鉴定切割位置。

[0483] 结果

[0484] 对于测试的所有变体,通过还原性LabChip™CE-SDS分析观察到完全切割,如通过与不存在蛋白裂解酶消化的相同变体相比对应于含所设计切割序列的全尺寸蛋白链的条带消失以及在MW上大约对应于切割后预期物质的条带出现所评估。通过CE-SDS还观察到所设计蛋白酶切割序列之外的IL12切割,并且通过LCMS确定所述切割位点。IL12是在也称为肝素结合环的序列……QGKSK/REKK……(SEQ ID NO:19;SEQ ID NO:22的残基256-264)(切

割位置以“/”指示)的环中的p40结构域中(Hasan等人.J Immunology 1999;162:1064-1070),以及其中p35通过甘氨酸-丝氨酸型接头融合至HetFc或p40亚基的变体中(诸如在v22951(……GGSR/NLPV……)中的)p35结构域的N末端处被切割的(参见SEQ ID NO:25中所列出的克隆17876)。

[0485] 实施例9:IL12 HETFC融合蛋白+/-蛋白裂解酶对体外NK细胞相对丰度的影响。

[0486] 为了确定经掩蔽的和未经掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白的细胞因子活性,在存在或不存在蛋白裂解酶预处理的情况下用纯化变体刺激NK细胞,并如下所述的那样测量相对细胞丰度。

[0487] 方法

[0488] NK细胞培养:补充有0.1mM 2-巯基乙醇(ThermoFisher,Waltham,MA)、100U/mL重组IL2(Peprotech,Rocky Hill,NJ)、12.5%人AB非凝块血清(Zen-Bio Inc.,Research Triangle Park,NC)和12.5%胎牛血清(ThermoFisher,Waltham,MA)的最低必需培养基 α (ThermoFisher,Waltham,MA)。将细胞维持在位于37°C和5%二氧化碳下的培养箱中的垂直T75烧瓶(VWR,Radnor,PA)内。每3天向细胞补充含有IL2的新鲜培养基。

[0489] 样本制备:在测定前一天,从-80°C储存中解冻每个变体样本的两个等分试样。将重组人蛋白裂解酶以50:1的样本:酶比率添加到每个样本(R&D Systems,Minneapolis,MN)的单个等分试样中,涡旋以混合,并在37°C下温育过夜以进行如实施例8中所述的切割。

[0490] NK细胞测定:将NK细胞按照如上那样在不含IL2的生长培养基(测定培养基)中培养12小时,在50mL falcon管中收获并以400×G离心3分钟以沉淀细胞。将细胞在测定培养基中重新悬浮至4亿个细胞/毫升,并向测定板添加每孔10,000个细胞或25uL。直接在384孔黑色平底测定板(ThermoFisher,Watham,MA)中的25uL中按1:5稀释度按一式三份滴定变体样本。包括重组细胞人IL12(Peprotech,Rocky Hill,NJ)作为阳性对照。将板在37°C和5%二氧化碳下温育3天。温育后,将25uL/孔的上清液转移到非结合的384孔板(Greiner-Bio-One,Kremsmünster,Austria)并储存在-80°C下。

[0491] 相对细胞丰度确定:去除上清液后,将CellTiter-Glo®发光细胞活力试剂(Promega,Madison,WI)以25uL/孔添加到板中,并将板在室温避光温育30分钟。温育后,在BioTek synergy H1读板器(BioTek,Winooski,VT)上扫描板发光。使用用于Mac OS X的GraphPad Prism 7.0d版(GraphPad Software,La Jolla California USA)生成图表。

[0492] 结果

[0493] 在用或未用(+/-)蛋白裂解酶处理的经掩蔽和亲本IL12 HetFc融合蛋白存在下温育后NK细胞的相对丰度示于图10A至图15E中,并总结在表AA中。

[0494] 亲本未经掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白对相对NK细胞丰度的效力在重组IL12的10倍范围内<或者>为重组IL12的10倍。亲本变体的蛋白裂解酶处理使它们的效力与重组IL12相比降低了不超过6倍。抗体掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白和受体掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白表现出与其相应的未经掩蔽的亲本变体相比降低的对相对NK细胞丰度的活性(图10A至图15E)。

[0495] 在抗体-掩蔽的变体v31277和v32453情况下观察到对相对细胞丰度的效力与它们的常见亲本变体v22951相比降低最大。变体v31277具有介于HetFc和scFv掩蔽体之间的第一切割位点和介于scFv VH和VL之间的第二切割位点。在使用从Expi293™培养物产生的

v31277的第一个实验中,样本与亲本变体v22951相比显示出效力几乎完全降低,并且在蛋白裂解酶处理后效力恢复到v22951的4倍以内(图10A至图10C)。在使用从CHO-3E7培养物产生的v31277的第二个实验中,样本与v22951相比显示出效力降低743倍,并且在蛋白裂解酶处理后效力恢复到v22951的4倍以内(图11A)。如实施例7中所述,这些样本之间的掩蔽效率差异可能归因于所述scFv VH和VL结构域之间这种变体的预切割,该预切割在生产过程中在CHO产生的样本中被观察到,但在HEK产生的样本中未被观察到。相比之下,变体v32453仅在所述HetFc和scIL12之间具有切割位点,其在CHO培养物中产生时未显示出任何预切割,并且显示出效力与v22951相比降低了147倍,并且在蛋白裂解酶处理后恢复到与22951等效的效力(图11B)。变体v32299与v31277是同一的,但包括H_Y32A突变,该突变使scFv掩蔽体对IL12的亲合力(KD)减弱了约146倍,如实施例4中所述。当在CHO-3E7中产生时,v32299显示出与v31277相似的介于所述scFv VH和VL之间的预切割,并且显示出对相对NK细胞丰度的效力与v22951相比降低53倍,并且在蛋白裂解酶处理后恢复到与22951相当的效力(图11C)。与v31277同一但缺乏蛋白酶切割基序的对照变体v32041展现出效力与v22951相比降低1238倍,并且正如所料,当用蛋白裂解酶预处理时效力变化最小(图11D)。衍生自除v22951之外的亲本未经掩蔽的变体的抗体-掩蔽的变体的效力最大降低为衍生自亲本v22946的v29279的317倍。在蛋白裂解酶处理后,IL12活性效力恢复到蛋白裂解酶处理的v22946的18倍以内(错误!参考源未找到.12H)。

[0496] 在受体-掩蔽的变体中,对于变体v32045和v32455观察到与它们的亲本变体v22951相比,对相对细胞丰度的效力降低最大。这些变体的不同之处在于蛋白裂解酶切割位点的位置,v32045的蛋白裂解酶切割位点在HetFc和受体掩蔽体之间,v32455的蛋白裂解酶切割位点则位于HetFc和scIL12之间。在一个实验中,v32045显示出与v22951相比效力降低133倍(图13A至图13C),而在第二个实验中,v32455显示出与v32045相比效力降低3倍(图14A)。这两种变体在蛋白裂解酶处理后效力恢复至与v22951相当。在这种情况下,这两种变体均未显示出可观察到的预切割,因此与v32045相比,改进的v32455掩蔽可能是由于其介于HetFc和scIL12之间的更长的接头允许更稳定地形成经掩蔽的复合体。与v32045同一但缺乏蛋白酶切割基序的对照变体v32044展现出效力与v22951相比降低295倍,并且正如所料,当用蛋白裂解酶预处理时效力变化最小(图14B)。衍生自除v22951之外的亲本未经掩蔽的变体的受体-掩蔽的变体的效力最大降低为对于衍生自亲本v23806的v24014的24倍。在蛋白裂解酶处理后,效力恢复到经蛋白裂解酶处理的v23806的约4倍以上(图15E)。

[0497] 对仅在融合构型上不同的变体(例如,不包括调节掩蔽亲和力、细胞因子效力等的突变)观察到的掩蔽效率范围证明了几何结构在构建经掩蔽的细胞因子融合蛋白中的重要性。虽然本领域已知融合蛋白的构型可能影响生产效率和稳定性,但无法预测构型如何影响这些特征,也不能保证它们与纯化产物的所需功能相关。尽管这项工作中的所有融合都是基于结构分析使用设计用于充分桥接组分结构域末端之间的距离的接头构建的,但即使具有相似生物物理特征的变体之间也存在掩蔽效率差异。很明显,掩蔽体、细胞因子和HetFc之间的融合序列可能会对功能产生意想不到或不可预测的影响,这可能是由于更复杂的构象动力学导致组分蛋白结构域或接头之间的应变或非特异性相互作用。

[0498]

变体	表 AA: 效力倍数降低和 IL12 活性恢复 - NK 细胞的相对丰度				变体 EC50/亲本变体 EC50 与亲本变体相比效力的倍数变化	变体 + MEC50/亲本变体 +MEC50 与亲本变体相比切割后 IL12 活性恢复的倍数变化	图
	去掩蔽的亲本	掩蔽类型	切割位点位置(-/)	肝素结合突变			
29232	22945	ScFv	HetFc-p35-/-掩蔽体		222	62	12B
29257	22945	ScFv	掩蔽体-/-p40		194	31	12D
29231	22945	ScFv	p40-/-掩蔽体		168	14	12A
29233	22945	ScFv	HetFc-/-掩蔽体		76	32	12C
24015	22945	受体	HetFc-/-掩蔽体		7	0.35	15A
29279	22946	ScFv	掩蔽体-/-p35-HetFc		317	18	12H
29259	22946	ScFv	掩蔽体-/-p40		184	29	12F
29240	22946	ScFv	p40-/-掩蔽体		125	2	12E
29278	22946	ScFv	掩蔽体-/-HetFc		113	21	12G
24018	22946	受体	掩蔽体-/-p35-HetFc		22	0.14	15C
24017	22946	受体	掩蔽体-/-HetFc		6	0.05	15B
29234	22948	ScFv	掩蔽体-/-p40-HetFc		56	5	12M
29235	22948	ScFv	p35-/-掩蔽体		31	7	12N
29277	22948	ScFv	掩蔽体-/-HetFc		1	4	12O
32039	22951	ScFv	HetFc-/-掩蔽体,掩蔽体 (VH-/-VL)	(+)	<10000	8	17A
32040	22951	ScFv	无切割	(+)	<10000	NC	17B

[0499]

变体	表 AA: 效力倍数降低和 IL12 活性恢复 - NK 细胞的相对丰度				变体 EC50/亲本变体 EC50 与亲本变体相比效力的倍数变化	变体 + MEC50/亲本变体 +MEC50 与亲本变体相比切割后 IL12 活性恢复的倍数变化	图
	去掩蔽的亲本	掩蔽类型	切割位点位置(-/-)	肝素结合突变			
32454	22951	ScFv	HetFc/-scIL12	(+)	<10000	6	17C
31277	22951	ScFv	HetFc/-掩蔽体,掩蔽体 (VH-/-VL)		<10000	4	10
32042	22951	受体	HetFc/-掩蔽体	(+)	1595	1.81	17D
32043	22951	受体	无切割	(+)	1583	127	17E
32041	22951	ScFv	无切割		1238	77	11D
29244	22951	ScFv	HetFc/-掩蔽体		1022	3	12J
29243	22951	ScFv	HetFc-scIL12/-掩蔽体		867	3	12I
31277	22951	ScFv	HetFc/-掩蔽体,掩蔽体 (VH-/-VL)		743	4	11A
32044	22951	受体	无切割		295	91	14B
32453	22951	ScFv	HetFc/-scIL12		147	1	11B
32045	22951	受体	HetFc/-掩蔽体		133	1	13
24013	22951	受体	HetFc/-掩蔽体		94	0.78	15D
32299	22951	ScFv	HetFc/-掩蔽体,掩蔽体 (VH-/-VL)		53	1	11C
32455	22951	受体	HetFc/-scIL12		18	1	14A

[0500]

变体	表 AA: 效力倍数降低和 IL12 活性恢复 - NK 细胞的相对丰度				变体 EC50/亲本变体 EC50 与亲本变体相比效力的倍数变化	变体 + MEC50/亲本变体 +MEC50 与亲本变体相比切割后 IL12 活性恢复的倍数变化	图
	去掩蔽的亲本	掩蔽类型	切割位点位置(-/-)	肝素结合突变			
30812	30806	无掩蔽体	无切割	(+)	11		16A
30811	30806	无掩蔽体	无切割	(+)	9		16A
30816	30806	无掩蔽体	无切割	(+)	7		16B
30818	30806	无掩蔽体	无切割	(+)	6		16A
32045	22951	受体	HetFc-/-掩蔽体		6	1	14A
30815	30806	无掩蔽体	无切割	(+)	5		16B
30814	30806	无掩蔽体	无切割	(+)	3		16B
30813	30806	无掩蔽体	无切割	(+)	2		16B
30806	22951	无掩蔽体	无切割		1		16A
29239	23806	ScFv	p35-/-掩蔽体		236	3	12L
29237	23806	ScFv	HetFc-/-掩蔽体		67	1	12K
24014	23806	受体	HetFc-/-掩蔽体		24	1	15E

[0501] 这些结果表明亲本未经掩蔽的IL12 HetFc融合体的活性在与重组IL12相似的效力范围内,并且ScFv-或受体-掩蔽的IL12 HetFc融合体:1)减弱或阻断IL12活性;2)在被蛋

白酶切割时恢复IL12活性,以及3)可以被修饰以改变掩蔽体的效率和IL12活性的恢复。

[0502] 实施例10:对肝素的亲和力降低的IL12的序列

[0503] IL12可以通过肝素亲和层析法纯化(Jayanthi等人.Protein Ex Purif 2014; 102:76-84),并且肝素(带负电荷的糖聚合物)的存在增强了IL12的体外活性(Jayanthi等人.Scientific Reports 2017)。所述IL12 p40亚基中的序列QGKSKREKK的带正电荷环可能负责结合肝素(参见SEQ ID NO:19和SEQ ID NO:22的氨基酸256-264)。在此实施例中,该环内的残基突变或被替换为较短长度和各种净电荷的环,以降低IL12与肝素的结合亲和力并减弱IL12的效力。此外,该突变体可以提供对蛋白裂解酶切割的抗性,这在如实施例8中所述的这个环内观察到,并且可以由于减少的非特异性膜结合而改善药代动力学。

[0504] 表12:IL12 p40的肝素结合环序列

变体 ID	HetFc 1 克隆 ID	HetFc 2 克隆 ID	p40 肝素结合环序列	SEQ ID NO:
v30806	CL_#22279	CL_#12153	QGKSKREKK	19
v30811	CL_#22296	CL_#12153	QGSEK	244
v30812	CL_#22295	CL_#12153	KDQTE	245
[0505] v30813	CL_#22294	CL_#12153	QDDSE	246
v30814	CL_#22293	CL_#12153	QDQTD	247
v30815	CL_#22292	CL_#12153	QGEKK	248
v30816	CL_#22289	CL_#12153	RDDSE	249
v30817	CL_#22290	CL_#12153	QGSQEKK	250
v30818	CL_#22291	CL_#12153	QGESKQEKK	251

[0506] 方法

[0507] 未经掩蔽的IL12 HetFc融合体是基于在如方案2中所述的Expi293TM中产生并通过如方案7和方案8中所述的pA和SEC纯化的在肝素结合环中具有突变的亲本变体v22951(表12)设计的。

[0508] 用于含有环移植物的scIL12序列的p35序列被去除了N末端精氨酸并从Asn2开始,以防止如实施例8中所述的Gly-Ser接头和p35N末端之间的切割。变体v30806如与亲本变体v22951相比仅含有这种修饰,并且含有野生型肝素结合环。

[0509] 通过如方案10中所述的pA后UPLC-SEC评估变体的高分子量物质百分比,并通过如方案11中所述的DSC确定熔融温度(T_m)。

[0510] 如实施例8中所述的那样测试变体对蛋白裂解酶裂解的敏感性,并在1小时和6小时通过还原性LabChipTMCE-SDS评估另外的消化时间点。

[0511] 变体的肝素结合是通过以下步骤来评估:用运行缓冲液10mM磷酸钠,pH 7.4在1mL肝素HiTrap柱(GE Healthcare)上进样0.2mg样本,然后进行5个柱体积(CV)的洗涤步骤并经30 CV在补充有0至1M NaCl的线性梯度的运行缓冲液中洗脱。通过基于A280测量洗脱峰中蛋白质的百分比与流过物中蛋白质的百分比以及通过比较洗脱柱体积来比较变体对肝素的亲和力。

[0512] 如实施例9中所述的那样评估用含有突变的肝素结合环的变体处理的NK细胞的相对丰度。

[0513] 结果

[0514] 表13示出了每升细胞培养物的pA产量的结果、生物物理特性和具有突变的肝素结合环的变体的肝素柱结合特性。所有变体与v30806相比均表现出WT稳定性和pA后产量。所有变体都表现出下降的对肝素柱的结合亲和力,这可以从该变体的洗脱CV与在25.5mL CV处洗脱的WT v30806相比更早或从该变体的未与柱结合并保留在流过物中的蛋白质的百分比中看出。例如,v30812在17.2mL CV处洗脱,并且只有58.5%的所负载蛋白质在盐梯度过程中从柱上被洗脱,41.5%的蛋白质未结合并保留在流过物中,因此没有与肝素结合。该变体显示出不同的蛋白裂解酶消化抗性,对于与蛋白裂解酶的24小时温育显示出至多完全的抗性。变体v30806在1小时时显示出完全切割,变体v30811至v30816直到24小时都没有显示出切割,并且变体v30817和v30818显示出不断增加的切割,该切割开始于1小时并继续进行至在24小时接近完成。变体没有显示出对应于确实具有p35的Arg 1的变体的如实施例8中所述的位于p35的N末端处的切割的条带。

[0515] 在肝素结合突变体IL12 HetFc融合蛋白存在下温育后NK细胞的相对丰度示于图16A至图16B,并总结在表AA中。变体22951和30806对NK细胞的相对丰度具有同等效力,指示从变体22951去除N末端精氨酸以产生变体30806不影响活性(图16A)。肝素结合突变的引入导致变体30812的效力与30806相比的减弱最大(11倍),而其他变体显示出介于2至9倍之间的效力减弱(图16)。因此,虽然通过在肝素结合位点引入突变观察到IL12活性有所降低,但鉴于IL12的高效力和毒性,该降低可能被认为是可接受的,以进一步降低经掩蔽的IL12融合体的效力。

[0516] 表13:突变体的产量、生物物理特性和肝素柱结合

变体 ID	每升培养物的 pA 产量(mg)	pA 后的 UPLC-SEC HMW (%)	温度(°C)	肝素洗脱 CV (mL)	A280 洗脱 /FT (%)
v30806	384.4	9.4	64.9	25.5	96.4
v30811	478.4	19.4	64.8	18.4	90.9
v30812	416.4	7.4	65.7	17.2	58.5
v30813	450.0	28.2	65.0	16.3	10.0
v30814	420.4	19.3	65.2	17.4	41.2
v30815	398.8	25.2	63.1	19.8	89.7
v30816	368.4	29.8	64.6	17.1	18.4
v30817	371.6	18.8	65.2	19.5	98.3
v30818	449.6	7.3	65.4	19.5	96.2

[0518] 实施例11:对肝素具有降低的亲力的经掩蔽的IL12 HETFC融合蛋白的设计、生产和测试

[0519] 为了确定突变的肝素环和相关的IL12减弱对经掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白效力的影响,将来自v30818(表12)的突变肝素环序列用于选择经掩蔽的变体,并生产蛋白质并

测试它们对NK细胞相对丰度的影响。

[0520] 抗体掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白和受体掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白是如实施例5和6中所述的那样设计的,其中下面的变体v32039、v32040、v32454、v32042和v32043(表14)分别等同于变体v31277、v32041、v32453、v32045和v32044,但具有如v30818中所修饰的p40肝素结合环。

[0521] 表14:具有肝素环突变的经掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白

变体 ID	HetFc 1 克隆 ID	HetFc 2 克隆 ID
衍生自亲本 v22951 的布雷奴单抗-掩蔽的 IL12 HetFc 融合蛋白		
v32039	CL_#22735	CL_#22291
v32040	CL_#23512	CL_#22291
v32454	CL_#23512	CL_#23711
衍生自亲本 v22951 的 IL12Rβ2-掩蔽的 IL12 HetFc 融合蛋白		
v32042	CL_#22672	CL_#22291
v32043	CL_#23513	CL_#22291

[0522] 方法

[0523] 如实施例7中所述的那样生产和表征蛋白质,如实施例8中所述的那样测试该蛋白质的蛋白裂解酶切割,并如实施例9中所述的那样测试该蛋白质的NK细胞活性。

[0524] 结果

[0525] 含有肝素环突变的经掩蔽的变体的产量和UPLC-SEC纯度与如实施例7中所述的具有野生型肝素结合环的相应变体相当。与v31277一样在所述scFv VH和VL之间含有第二蛋白裂解酶切割基序的变体v32039,如通过还原性LabChipTM CE-SDS分析所示,也显示出了少量的预切割,其对应于1.3%的总HetFc-掩蔽蛋白链。所有变体均通过如实施例8中所述的那样用蛋白裂解酶过夜处理而被完全切割。

[0526] 在用或不同(+/-)蛋白裂解酶处理的具有肝素环突变的经掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白存在下温育后NK细胞的相对丰度总结于图17A至图17E和表AA中。一般而言,具有肝素环突变的变体显示出与具有野生型肝素环的相应变体相似的掩蔽和去掩蔽的行为,但具有总体降低的效力,正如基于具有突变肝素环的未经掩蔽的变体v30818与具有野生型环的v30806相比具有降低的效力所预料的(图16A至图16B)。

[0527] 与v31277同一但含有肝素环置换的变体v32039展现出与具有野生型肝素结合环的相应未经掩蔽的亲本变体v22951相比效力接近完全降低,并且当用蛋白裂解酶预处理时恢复至v22951效力的8倍范围内(图17A)。

[0528] 与v32041同一(缺乏蛋白酶切割位点)但含有肝素环置换的变体v32040展现出与v22951相比效力接近完全降低,并且正如所料,当用蛋白裂解酶预处理时效力变化最小(图17B)。

[0529] 与v32453同一(切割位点仅介于HetFc和scIL12之间)但含有肝素环置换的变体v32454展现出效力完全降低,并且当用蛋白裂解酶预处理时恢复至v22951效力的6倍范围内(图17C)。

[0530] 与v32045同一但含有肝素环置换的变体v32042展现出与v22951相比效力降低

1595倍,并且当用蛋白裂解酶预处理时恢复至v22951效力的2倍范围内(图17D)。

[0532] 与v32044同一(缺乏蛋白酶切割位点)但含有肝素环置换的变体v32043展现出与v22951相比效力降低1583倍,并且正如所料,当用蛋白裂解酶预处理时效力变化最小(图17E)。

[0533] 这些数据表明,肝素结合环突变在经掩蔽的形式下使经掩蔽的IL12 HetFc变体的效力与其具有野生型肝素结合环的相应变体相比降低的量大于该肝素结合环突变在切割后未经掩蔽的形式下使经掩蔽的IL12 HetFc变体的效力与其具有野生型肝素结合环的相应变体相比降低的量。因此,在IL12 HetFc融合蛋白的情况下,抗体掩蔽体和受体掩蔽体与IL12减弱协同作用,从而扩大在通过蛋白酶切割去除掩蔽体前后的效力的变化。

[0534] 实施例12:与IL12 HETFC融合蛋白+/-蛋白裂解酶温育后CD8+ T细胞IFN γ 的释放

[0535] 除了NK细胞之外,CD8+T细胞也是IL12的重要靶标群体。通过IFN γ 释放评估衍生自亲本变体v22951的选定变体对CD8+T细胞的效力。

[0536] 方法

[0537] CD8+T细胞测定:将CD8+T细胞解冻,用抗-CD3/CD28免疫磁珠(ThermoFisher, Waltham, MA)以10:1的细胞:磁珠比率进行刺激,并在30uL RPMI1640(Gibco)+10%FBS(ThermoFisher)+1%Pen-Strep(Gibco)中以30,000个细胞/孔铺板于384孔黑色平底测定板(ThermoFisher, Waltham, MA)中。将板在37°C和5%二氧化碳下温育过夜。第二天,制备如下样本,并添加30uL到CD8+T细胞中。将板在37°C和5%二氧化碳下温育3天。温育后,将15uL/孔的上清液转移到非结合的384孔板(Greiner-Bio-One, Kremsmünster, Austria)中并储存在-80°C下。

[0538] 样本制备:在测定前一天,将变体或对照样本的2个等分试样从-80°C储存中解冻。将重组人蛋白裂解酶以50:1的样本:酶比率添加到每个样本(R&D Systems, Minneapolis, MN)的单个等分试样中并涡旋以混合。在非结合384孔板(Greiner-Bio-One, Kremsmünster, Austria)中的100uL中按1:20稀释度按一式三份滴定样本。包括重组人IL12(PeproTech, Rocky Hill, NJ)作为阳性对照。然后将30uL经滴定的变体转移到如上经刺激的CD8+T细胞中。

[0539] IFN γ 量化:使用MSD(Mesoscale Discovery, Piscataway, NJ)对IFN γ 进行量化。在细胞因子量化前一天晚上,将MSD板封闭并根据制造商的说明在捕获抗体中包被。第二天,将板在PBS-T中洗涤,并向每个板中添加5uL测定稀释剂。将提供的IFN γ 标准品从1000 ng/mL向下滴度至1pg/mL。将上清液在室温下解冻,并将5uL样本或标准品转移到MSD板。以适当的稀释度制备检测抗体,并向MSD板的每个样本孔和标准品孔添加10uL。将板用铝箔密封并在室温下避光温育两小时。将板在PBS-T中洗涤3次,并向每个孔中添加40uL MSD Gold读取缓冲液T。在MESO SECTOR 6000上读取板并使用MSD软件确定细胞因子浓度。来自标准曲线和样本的数据被用于利用x插值执行非线性曲线拟合以获得IFN γ 浓度(pg/mL)。进行了四次独立实验,并在非线性混合效应模型中分析了每个实验的数据,以生成曲线拟合和95%置信区间。

[0540] 结果

[0541] 在未经掩蔽的IL12 HetFc融合变体v30806(相当于亲本v22951,但p35的N末端Arg被去除)和用或未用(+/-)蛋白裂解酶处理的衍生自v22951的经掩蔽的变体存在下温育后

的CD8+T细胞IFN γ 释放总结于图18A至图18F以及表10和BB中。

[0542] 在四个独立实验中,抗体掩蔽的变体和受体掩蔽的变体与未经掩蔽的IL12 HetFc 变体v30806相比诱导出显著较少的IFN γ 释放。抗体-掩蔽的变体v31277和受体-掩蔽的变体v32045的效力与v30806相比分别降低69倍 ($p=0.00051$) 和41倍 ($p<10^{-6}$) (图18A和图18D)。用蛋白裂解酶预处理经掩蔽的变体导致变体v31277的IFN γ 释放恢复了35倍 ($p<10^{-6}$),且导致变体v32045的IFN γ 释放恢复了21倍 ($p<10^{-6}$) (图18B和图18E)。经蛋白裂解酶处理的抗体-掩蔽的变体和受体-掩蔽的变体的效力与经蛋白裂解酶处理的亲本变体没有显著不同 (图18C和图18F)。衍生自v31277但在布雷奴单抗scFv VH和VL结构域之间具有替代的不可切割接头的v32862与未经掩蔽的v30806相比显示效力降低了52倍 (图18G)。

[0543]

表BB: 效力降低倍数和 IL12 活性恢复 - CD8T 细胞的 IFN γ 产量					
变体	去掩蔽的亲本	掩蔽类型	切割位点位置	肝素结合突变	图
31277	30806	ScFv	HetFc-/-掩蔽体, 掩蔽体(VH-/-VL)	69	18A-C
32045	30806	受体	HetFc-/-掩蔽体	41	18D-F
				变体 + MEC50/亲本变体 + MEC50 与亲本变体相比切割后 IL12 活性恢复的倍数变化	
				变体 EC50/亲本体 EC50 与亲本变体相比效力倍数变化	

[0544] 实施例13:亲本IL12融合蛋白的体内活性

[0545] 重组IL12在被全身施用时在人和小鼠中具有严重毒性。我们利用移植了人PBMC的严重免疫受损的NOG小鼠开发了体内模型来评估IL12 HetFc融合蛋白的耐受性。

[0546] 方法:

[0547] 给两个队列的4-5周龄NOG小鼠静脉内注射来自两个供体的 1×10^7 个人PBMC (从冷

冻中解冻)。植入后一天,以1mg/kg或5mg/kg给小鼠腹膜内施用亲本未经掩蔽的IL12 HetFc融合变体v30806和v30818。在第8天施用第二剂的变体。每天监测体重和临床健康体征。当小鼠体重减轻达到>20%和/或表现出不可逆的临床健康评分恶化时将其安乐死。在首次给药后1、3、7和9天给选定的小鼠取血。从所有时间点采集的血液中分离血清并在-80℃下冷冻用于随后的变体药代动力学分析。使用抗IL12 p35抗体捕获和抗人Fc γ HRP检测夹心ELISA评估IL12 HetFc变体的存在。使用Graph Pad Prism分析结果。使用Graph Pad Prism分析存活期结果。

[0548] 结果:

[0549] 亲本未经掩蔽的IL12 HetFc变体对移植了人PBMC的小鼠的存活率的影响示出在图19A至图19D中。在这两个队列中,在第二次施用v30806或v30818 IL12 HetFc融合体后2天内(实验第11天)观察到存活率显著降低(图19A至图19D)。在用1mg/kg与5mg/kg的任一变体处理的小鼠间未观察到存活率差异。在任一队列中的任一剂量下,在亲本未经掩蔽的变体v30806或其含有突变肝素结合环的对应物(变体v30818)之间未观察到存活率差异(图19A与图19B和图19C与图19D)。PK分析显示v30806和v30818的血清水平在5mg/kg和1mg/kg剂量下在所有时间点都是相似的,表明肝素结合环的突变没有如预期的那样影响PK(图20)。总血清暴露量保持较高直至3天,表明IL12 HetFc融合体的终末清除慢,基于文献中其他IL12融合蛋白的血清暴露量这也是意料之外的。这些结果指示,亲本未经掩蔽的IL12 HetFc变体具有正常血清暴露量,并且在高于1mg/kg的剂量下在移植有PBMC的免疫受损的小鼠中不耐受。它们表明掩蔽变体可能增加IL12 HetFc融合体的耐受性。

[0550] 实施例14:经掩蔽的IL12融合蛋白的体内活性

[0551] IFN γ 是人和小鼠中IL12依赖性毒性的关键介体。由于经掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白在体外诱导明显更少的IFN γ 产生,因此它们应在小鼠中诱导更少的血清IFN γ ,从而导致更低的毒性。

[0552] 方法:给三个队列的4-5周龄NOG小鼠静脉内注射来自三个供体的 1×10^7 个人PBMC(从冷冻中解冻)。移植后一天,以范围从0.0039-1mg/kg的剂量给小鼠腹膜内施用亲本未经掩蔽的IL12 HetFc或经掩蔽的IL12 HetFc变体。在第8天施用第二剂的变体。每天监测体重和临床健康体征。在首次给药后1、3、7和9天给选定的小鼠取血。在实验终点从所有小鼠采集血液。从所有时间点采集的血液中分离血清并在-80℃下冷冻用于随后的变体的细胞因子和药代动力学分析。

[0553] 结果:预计在移植人PBMC的NOG小鼠中,施用亲本未经掩蔽的IL12 HetFc变体将导致体重显著下降和/或临床健康体征恶化以及施用1次或2次变体后血清IFN γ 增加。预计这些耐受性量度的严重程度会以剂量依赖性方式降低。预计经掩蔽的IL12 HetFc变体的最大耐受剂量将显著大于亲本未经掩蔽的变体。

[0554] 实施例15:经双重掩蔽的IL12 HETFC融合蛋白的设计、生产和测试

[0555] 为了使经掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白的IL12活性降低到超过用单个掩蔽部分所达到的活性,掺入了多个掩蔽部分。

[0556] 方法:

[0557] 为了设计经双重掩蔽的IL12 HetFc融合体,将两个相容的掩蔽部分(即两个非竞争性IL12结合蛋白)通过肽接头融合至亲本未经掩蔽的IL12 HetFc融合体的一个或多个可

用末端,其中所述IL12 HetFc融合体与所述一个或多个掩蔽体之间以及/或者所述IL12 HetFc融合体与所述IL12之间的一个或多个肽接头是蛋白酶可切割的。使用布雷奴单抗scFv掩蔽体与衍生自抗体h6F6的scFv掩蔽体(参考:US 8563697 B2)的组合或使用IL12Rβ1 ECD的一部分与IL12Rβ2 ECD的一部分的组的经双重掩蔽的变体的实例列于表15中并图示在图21中。

[0558] 如实施例7中所述的那样生产蛋白质并对该蛋白质进行生物物理表征,如实施例8中所述的那样用蛋白裂解酶对该蛋白质进行切割,并如实施例9和实施例12中所述的那样测试该蛋白质的NK或CD8+T细胞活性以评估经掩蔽的分子的效力降低以及它们的效力在切割后的恢复。

[0559] 表15:经双重掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白实例

变体ID	HetFc 1克隆ID	HetFc 2克隆ID	其他克隆ID
v32867	CL_#22735	CL_#24228	
v32868	CL_#24229	CL_#22279	
v32869	CL_#24230	CL_#22279	
v32870	CL_#24232	CL_#24231	
v32871	CL_#24233	CL_#22279	
v32873	CL_#24235	CL_#24236	CL_#17871
v32895	CL_#24232	CL_#24246	CL_#17871
v35456 ^a	CL_#24224	CL_#24228	
v35457 ^b	CL_#26503	CL_#26320	

[0561] ^a衍生自v32867但具有介于布雷奴单抗scFv VH与VL结构域之间的替代的不可切割接头。^b衍生自v35456但具有介于HetFc与布雷奴单抗scFv VH结构域之间以及介于p35结构域与h6F6 scFv VL结构域之间的替代的不可切割接头

[0562] 结果:

[0563] 在蛋白A纯化后,仅以与未经掩蔽的或单掩蔽的对照变体v30806和31277相当的产量回收了经双重掩蔽的变体v32867,产量分别为55、62和45mg/L,而其他经双重掩蔽的变体的产量低于10mg/L(不包括v35456和v35457,其在该组中未表示)。PA纯化的v32867的UPLC-SEC分析显示22.4%高分子量物质、25.3%正确的异二聚体物质以及52.3%的过量单链和同二聚体物质。在此情况下,大量的过量单链和同二聚体物质是由用于放大的非优化DNA比率引起的。然而,所需的异二聚体物质随后通过SEC纯化至94.6%同质性。

[0564] 在经双重掩蔽的变体v32867存在下温育后的CD8+T细胞IFN γ 释放示于图27A至图27B中。在3个实验中,v32867与相应的未经掩蔽的变体v30806相比显示效力降低14,967倍,并且在用蛋白裂解酶处理后效力增加17,158倍(图27A)。衍生自v32867但具有介于布雷奴单抗scFv VH与VL结构域之间的替代的不可切割接头的v35456与未经掩蔽的v30806相比显示效力降低25,288倍(图27B)。

[0565] 实施例16:以替代的经掩蔽的融合蛋白格式测试的MSGRSANAUPA/蛋白裂解酶蛋白酶切割位点

[0566] v22804内的切割位点(MSGRSANA;SEQ ID NO:10)如实施例2中所述被鉴定为对uPA和蛋白裂解酶具有高特异性切割活性,同时对其他丝氨酸蛋白酶诸如纤溶酶具有抗性的合

适的先导切割序列。如以上实施例中所述的那样将该序列用于许多经掩蔽的IL12融合蛋白中。此实施例描述了包含MSGRSANA蛋白酶切割位点的经掩蔽的抗CD3X抗Her2 T细胞接合器 (cell engager) 融合蛋白的设计和构建。

[0567] 通过将配体-受体对PD-1-PDL-1中的一者连接到Fab轻链的N末端,并将另一者连接到重链的N末端来使抗CD3 Fabx抗-Her2 scFv Fc与抗CD3 Fab上的掩蔽体附连。融合蛋白构建体设计如下。

[0568] 方法

[0569] 该融合蛋白处于经修饰的双特异性Fab x scFv Fc格式,该双特异性Fab x scFv Fc格式具有包含抗CD3重链和轻链的半抗体,该抗CD3重链和轻链与融合至Fc的抗Her2 scFv形成异二聚体。抗CD3互补位描述于US20150232557A1 (VL SEQ ID NO:271;VH SEQ ID NO:272 (SEQ 1和2))。抗Her2互补位处于scFv格式,该scFv格式基于曲妥珠单抗VL和VH (Carter,P.等人Humanization of an anti-p185HER2 antibody for human cancer therapy.Proc Natl Acad Sci USA 89,4285-4289,doi:10.1073/pnas.89.10.4285 (1992)),该曲妥珠单抗VL和VH通过如US10000576B1中所述的甘氨酸丝氨酸接头 (SEQ ID NO:273) 连接。为了允许选择性异二聚体配对,如先前所述的那样在抗CD3 CH3以及抗Her2 scFv-Fc CH3链中引入突变 (Von Kreudenstein,T.S.等人Improving biophysical properties of a bispecific antibody scaffold to aid developability:quality by molecular design.MAb 5,646-654,doi:10.4161/mabs.25632 (2013); (A链CH3结构域,SEQ ID NO:274,B链CH3结构域SEQ ID NO:275)。还在这两个CH2结构域中引入了突变 (L234A_L235A_D265S,如与野生型人IgG1 CH2相比),以减少与Fc γ 受体 (SEQ ID NO:276) 的结合。此外,使用由可变数量的预测形成螺旋角度的序列的重复序列构成的接头 ((EAAK)_n, Chen,X.,Zaro,J.L.&Shen,W.C.Fusion protein linkers:property,design and functionality.Adv Drug Deliv Rev 65,1357-1369,doi:10.1016/j.addr.2012.09.039 (2013)) 将基于人PD-1 (SEQ ID NO:277) 和/或PD-L1 (SEQ ID NO:278) 的IgV结构域的经修饰蛋白序列的多肽 (West,S.M.&Deng,X.A.Considering B7-CD28 as a family through sequence and structure.Exp Biol Med (Maywood),1535370219855970,doi:10.1177/1535370219855970 (2019)) 分别融合至抗-CD3可变结构域的重链 (VH-CH1-铰链-CH2-CH3) 和 κ 轻链 (VL-CL) 的N末端。预计这些PD-1和PD-L1部分会二聚化并在空间上阻断表位结合。在所有变体中,用作掩蔽体一半的PD-1或PD-L1序列均含有突变以如先前所述的那样增加PD-1:PD-L1复合体的亲和力 (Maute,R.L.等人Engineering high-affinity PD-1variants for optimized immunotherapy and immuno-PET imaging.Proc Natl Acad Sci U S A 112,E6506-6514,doi:10.1073/pnas.1519623112 (2015); SEQ ID NO:279;Liang,Z.等人High-affinity human PD-L1 variants attenuate the suppression of T cell activation.Oncotarget8,88360-88375,doi:10.18632/oncotarget.21729 (2017); SEQ ID NO:344。此外,在所有WT PD-1部分中,未配对的半胱氨酸突变为丝氨酸,从而消除暴露的还原基团 (SEQ ID NO:345) 的不稳定性 (liability)。一些变体还含有与肿瘤微环境 (TME) 相关的蛋白酶uPa的切割序列 (MSGRSANA SEQ ID NO:10),以允许通过将融合蛋白暴露于蛋白酶来去除部分或全部掩蔽体。经掩蔽的Fab的构建体设计示意图以及预期的作用机制示于表16中。最终设计是双特异性Fab x scFv Fc分子,其含有经掩蔽的抗CD3 Fab以及抗Her2

scFv。示意图示于表16中,并且所使用的克隆列在下表16中。序列提供在表24中。

[0570]

表 16: 所测试变体的序列组成
示意图示于图 33 中。

[0571]

变体编号	描述	克隆 H1	克隆 L1	克隆 H2
30421	无掩蔽体的 CD3 x Her2 Fab x scFv Fc	12989	12985	21490
30423	具有不可切割的接头的 HA PD-1:WT PD-L1 掩蔽的 CD3 x Her2 Fab x scFv Fc	22080	22091	21490
30426	具有不可切割接头的 WT PD-1:HA PD-L1 掩蔽的 CD3 x Her2 Fab x scFv Fc	22082	22092	21490
30430	HA PD-1:WT PD-L1 掩蔽的 CD3 x Her2 Fab x scFv Fc, 具有可切割接头的 PD-L1	22080	22096	21490
30436	WT PD-1:HA PD-L1 掩蔽的 CD3 x Her2 Fab x scFv Fc, 可切割的 PD-1	22086	22092	21490
31934	WT PD-1:HA PD-L1 掩蔽的 CD3 x Her2 Fab x scFv Fc, 可切割的 PD-1 和 PD-L1	22083	22094	21490
31929	经半掩蔽的 CD3 x Her2 Fab x scFv Fc, 附接至 HC 的 HA PD-1	22080	12985	21490
31931	经半掩蔽的 CD3 x Her2 Fab x scFv Fc, 附接至 LC 的 HA PD-L1	12989	22092	21490

[0572] 然后将经修饰的CD3 x Her2 Fab x scFv变体的序列导入到表达载体中,并大体上如方案1、2和6中所述进行表达和纯化。

[0573] 在蛋白质A纯化后,如通过UPLC-SEC所确定,样本含有大量较高分子量的物质(未示出),并且使用制备型SEC以获得高纯度的样本。制备型SEC后的产量范围为每个变体1.5-5mg。样本纯度和稳定性大体上如方案中所述进行评估。

[0574] 经掩蔽的抗CD3变体的纯度和同质性评估

[0575] 如下所述通过非还原性/还原性Caliper UPLC-SEC评估纯化变体的纯度和样本同质性。

[0576] 方法

[0577] 纯化后,使用Caliper**LabChip**[®]GXII (Perkin Elmer, Waltham, MA) 通过非还原性和还原性高通量蛋白表达测定法评估样本纯度。根据HT Protein Express**LabChip**[®]用户指南第2版执行程序,并进行了以下修改。向96孔板 (BioRad, Hercules, CA) 中的单独孔中添加2ul或5ul (浓度范围5-2000ng/ul) 的mAb样本以及7ul HT Protein Express样本缓冲液 (Perkin Elmer#760328)。通过向100ul HT Protein Express样本缓冲液中添加3.5ul DTT (1M) 来制备还原缓冲液。然后将mAb样本在90℃下变性5分钟,并向每个样本孔中添加35ul水。使用HT Protein Express Chip (Perkin Elmer#760499) 和HT Protein Express 200检

测设置 (14kDa-200kDa) 运行LabChip®仪器。

[0578] 在Agilent Technologies 1260 Infinity LC系统上使用Agilent Technologies AdvanceBio SEC 300A柱在25℃下执行UPLC-SEC。进样前,将样本以10000g离心5分钟,然后进样5mL至柱中。在PBS,pH 7.4中以1mL/min的流速运行样本7分钟,并通过190-400nm处的UV吸光度监测洗脱。提取280nm处的层析图谱。使用OpenLAB CDS ChemStation软件执行峰积分。

[0579] 结果

[0580] 在变体30421、30423、30430和30436的制备型SEC纯化后样本的UPLC-SEC迹线显示样本具有高匀质性,含有89%-94%的正确物质。与主要物质相比在低保留时间处的小峰的存在指示所有样本中都存在少量高分子量物质,诸如低聚物和聚集体。

[0581] 非还原性Caliper分析显示出了单一的主要物质,并且在还原性Caliper运行中仅发现了对应于所有变体的完整链的条带。值得注意的是,经掩蔽的重链和轻链显示出比预期明显更高的表观分子量(对于HC为110kDa与63kDa,对于LC为54kDa与37kDa)。这也反映在非还原二硫键键合物质的高表观分子量(215kDa与152kDa)上。设计中PD1和PD-L1部分的糖基化可能导致表观分子量增加(Tan,S.等人An unexpected N-terminal loop in PD-1 dominates binding by nivolumab.Nat Commun 8,14369,doi:10.1038/ncomms14369 (2017),Li,C.W.等人Glycosylation and stabilization of programmed death ligand-1 suppresses T-cell activity.Nat Commun 7,12632,doi:10.1038/ncomms12632 (2016))。

[0582] 经掩蔽的抗CD3变体的稳定性评估

[0583] 大体上如方案11所述通过差示扫描量热法(DSC)评估纯化的变体的热稳定性。

[0584] 结果

[0585] 未经修饰的CD3 x Her2 Fab x scFv Fc变体(30421)的DSC热分析图显示在68℃和83℃时发生转变。 T_m 为68℃的转变可能对应于抗CD3 Fab、抗Her2 scFv和CH2结构域展开的未解析的(unresolved)各个转变,而 $T_m=83℃$ 处的转变可能对应于重链中CH3结构域的展开。携带PD-1:PD-L1掩蔽体的变体(30430,30436)的热分析图还显示出了位于相似温度处的两个转变,并且具有与去掩蔽的变体相似的热分析图迹线。这表明融合的掩蔽结构域不影响抗CD3 Fab的 T_m ,并且与Fab合作展开或不合作展开但具有与Fab、scFv和CH2相似的 T_m 。

[0586] 抗CD3变体的uPa方割

[0587] 为了评估通过切割接头中引入的蛋白酶切割位点使部分或全部掩蔽体从融合蛋白的抗CD3 Fab中的释放,用uPa体外处理样本。如下通过还原性Caliper监测反应。

[0588] 方法

[0589] 对于变体的制备性切割,将25-100ug纯化样本在PBS+0.05%吐温20中稀释至最终变体浓度0.2mg/mL,并按1:50蛋白酶:底物比率添加重组人u-纤溶酶原激活剂(uPa)/尿激酶(R&D Systems#P00749)。在37℃下温育24小时后,在还原性Caliper中分析样本片段,然后将其在-80℃下冷冻并储存直至进一步使用。

[0590] 结果

[0591] 在uPa处理之前和之后对经掩蔽的变体的还原性Caliper谱的分析揭示在所研究

的条件下,通过在引入的切割位点处切割有效地从Fab中去除了部分或全部掩蔽体(图24)。对于成功切割的变体(30430、30436、31934),代表经掩蔽的重链和/或轻链片段的条带在切割后完全消失,而去掩蔽的重链和/或轻链片段出现。虽然对于变体30430可以观察到对应于游离PD-1片段的低强度宽条带,但对于变体30436中释放的PD-L1却并非如此。由糖基化导致的小尺寸和尺寸异质性(Tan,S.等人An unexpected N-terminal loop in PD-1 dominates binding by nivolumab.Nat Commun 8,14369,doi:10.1038/ncomms14369 (2017),Li,C.W.等人Glycosylation and stabilization of programmed death ligand-1 suppresses T-cell activity.Nat Commun 7,12632,doi:10.1038/ncomms12632 (2016))可能使游离的PD-1和PD-L1片段分别几乎不可检测和不可检测。在不含切割序列的变体(30421、30423)中,没有观察到切割。

[0592] CD3结合的掩蔽/去掩蔽

[0593] 如下通过ELISA测试抗CD3变体的未被切割和被切割的样本与表达CD3的Jurkat细胞的结合。

[0594] 方法

[0595] 将人Jurkat细胞(Fujisaki Cell Center,日本)维持在位于37°C下的增湿+5% CO₂的培养箱中的RPMI-1640培养基中,该RPMI-1640培养基补充有2mM L-谷氨酰胺和10% 热灭活胎牛血清(FBS)(含1X青霉素/链霉素)。

[0596] 将经修饰的CD3 x Her2变体的样本在封闭缓冲液中稀释2倍,然后在封闭缓冲液中进行七次三倍系列稀释,以得到总共八个浓度点。将单独的封闭缓冲液添加到对照孔中以测量细胞上的背景信号(阴性/空白对照)。

[0597] 所有温育均在4°C下进行。在测定当天,将指数生长的细胞离心并在完全培养基和封闭缓冲液的1:1混合物中接种在96孔滤板(MilliporeSigma,Burlington,MA,USA)中。将等体积的2X变体或对照添加到细胞中并温育1小时。然后使用真空过滤将板洗涤4次。将HRP缀合的抗人IgG Fc γ 特异性二抗(Jackson ImmunoResearch,West Grove,PA,USA)添加到孔中并进一步温育1小时。通过真空过滤将板洗涤7次,然后在室温下添加TMB底物(Thermo Scientific,Waltham MA,USA)。通过添加0.5体积的1M硫酸终止反应,并通过过滤将上清液转移到透明的96孔板(Corning,Corning,NY,USA)中。在具有路径检查校正的Spectramax 340PC读板器上读取450nm处的吸光度。

[0598] 用GraphPad Prism 8(GraphPad Software,La Jolla,CA,USA)拟合扣减空白的OD₄₅₀与线性或对数抗体浓度的结合曲线。采用了具有Hill斜率的单点特定的四参数非线性回归曲线拟合模型,以确定每个测试品的B_{max}和表观K_d值。

[0599] 结果

[0600] 如在图25中可以看出,含有附连至CD3 Fab的基于完整PD1:PD-L1的掩蔽体的变体(30423、30430、30436)显示出与去掩蔽的对照(30421)相比减少40-180倍的结合。在用uPa处理后,可切割变体30430和30436的CD3结合部分恢复(在去掩蔽对照的6-7倍内)。这种部分恢复可能是由于切割后留在掩蔽体上的掩蔽体部分对表位结合的空间位阻造成的。同时,仅具有分别附连至重链或轻链的PD-1或PD-L1的对照(31929、31931)所表现出的相较于掩蔽对照的结合减少(4-5倍)与完全经掩蔽的变体的uPa切割的样本相似。

[0601] 经掩蔽的和去掩蔽的变体的T细胞依赖性细胞病毒

[0602] 如下那样在T细胞依赖性细胞毒性 (TDCC) 测定中评估基于PD-1:PD-L1的掩蔽体对CD3 x Her2 Fab x scFv Fc变体接合和激活T细胞来杀伤携带Her2的细胞的功能影响。

[0603] 方法

[0604] 共培养测定

[0605] 在搭建实验之前,将呈Her2阳性并且每个细胞表达约500 000个受体的JIMT-1 (Leibniz Institute,Braunschweig,Germany) 解冻并在生长培养基中培养。该生长培养基由分别补充有10%胎牛血清 (Thermo Fisher Scientific,Waltham,MA) 的McCoy's 5A培养基和DMEM培养基(A1049101,ATCC改良) (Thermo Fisher Scientific,Waltham,MA) 组成。将细胞水平维持在T-75烧瓶 (VWR,Radnor,PA) 中,置于具有5%二氧化碳的37°C下的培养箱中。在实验当天,将变体在384孔经细胞培养物处理的光学底板 (ThermoFisher Scientific,Waltham,MA) 中,按一式三份直接以1:3稀释度从5nM滴定至0.08pM。使用在培养基中洗涤的TrypLE (ThermoFisher Scientific,Waltham,MA) 收获JIMT-1细胞并对该细胞进行计数。将一小瓶原代人泛T细胞 (BioIVT,Westbury,NY) 在37°C水浴中解冻,在培养基中洗涤并计数。将泛T细胞悬浮液与JIMT-1细胞以5:1效应物:靶标比率混合,洗涤并以0.55E6个细胞/毫升重新悬浮。将20uL的混合细胞悬浮液添加到含有经滴定的变体的板中。

[0606] 将板在具有5%二氧化碳的37°C下的培养箱中温育48小时。然后对样本进行高内涵 (high-content) 细胞毒性评估。

[0607] 高内涵细胞毒性分析

[0608] 为进行细胞核的可视化和活力的评估,用Hoechst33342染色细胞。将10uL Hoechst33342在培养基中以1:1000稀释,48小时后添加到细胞中,并在37°C下再温育1小时。然后,使板在CellInsight CX-5 (ThermoFisher Scientific,Waltham,MA) 上经受高内涵图像分析,以便区分和量化活肿瘤细胞和死肿瘤细胞以及效应细胞。在CellInsight CX5高内涵仪器上使用SpotAnalysis.V4 Bioapplication以下列设置扫描该板:物镜:10x,通道1-386nm:Hoechst (固定曝光时间0.008ms,增益为2)。

[0609] 结果

[0610] 当用表达Her2的JIMT-1细胞在TDCC测定中探测相同样本的功能时,对上面对CD3 x Her2 Fab x scFv Fc变体观察到的在与CD3结合方面的掩蔽效应进行了概括(图26)。去掩蔽的变体(30421)在低变体浓度下显示出稳健的肿瘤细胞杀伤,而经掩蔽的、不可切割的变体(30423)的效力降低了约1000倍。在轻链上具有可切割的PD-L1部分的经完全掩蔽的变体(30430)在uPa处理之前效力也降低了约100倍。不可切割的变体和可切割的变体之间的这种掩蔽差异在上面的CD3结合中也观察到,并且可能是由于由uPa切割位点引入的接头之一的灵活性增加所致,该uPa切割位点向接头长度上添加了8个氨基酸。在用uPa切割掩蔽体后,30430的效力恢复到去掩蔽(30421)的变体的效力。仅附接有掩蔽体的PD-1部分的对照变体(31929)显示出与30421和经uPa处理的30430相似的效力。不相关的抗呼吸道合胞病毒(RSV)抗体(22277)显示用于肿瘤细胞杀伤的T细胞没有激活。

[0611] 以上实验进一步确认MSGRSANA (SEQ ID NO:10) uPa切割位点可以被转移到具有不同掩蔽体的多种不同格式的重组蛋白中并且可被有效切割以对所需蛋白进行去掩蔽。

[0612] 实施例17:测试SCFV掩蔽体VH-VL接头切割对IL12结合的影响

[0613] 如实施例5中所述,一些scFv-掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白被设计为在scFv掩蔽体的VH和VL结构域之间的接头内具有另外的蛋白酶切割序列,假设该蛋白酶切割序列通过使scFv在蛋白酶切割后变得不稳定并加速scFv释放来帮助恢复IL12活性。为了检验这一假设,产生在scFv VH和VL之间具有或不具有蛋白酶切割序列的Fc-scFv融合体,用蛋白裂解酶消化该融合体,并且通过SPR测试该融合体的IL12结合。

[0614] 方法

[0615] 将Fc-scFv融合体设计为与经掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白具有相同的格式但没有IL12部分,即设计为具有通过蛋白酶可切割接头连接到一个HetFc链的C末端的scFv的HetFc异二聚体,其中该scFv任选地含有位于介于所述VH和VL之间的接头内的第二蛋白酶切割序列。变体列于表17中。变体是如实施例7中所述的那样生产,如实施例8所述的那样用蛋白裂解酶消化,并且如实施例3所述的那样通过SPR测试IL12结合。

[0616] 表17:布雷奴单抗HetFc-scFv融合变体

变体ID	HetFc 1克隆ID	HetFc 2克隆ID
v32909(可切割的VH-VL接头)	CL_#22735	CL_#12155
v32910(不可切割的VH-VL接头)	CL_#23571	CL_#12155

[0618] 结果:

[0619] 这两种变体在被蛋白裂解酶切割和未被蛋白裂解酶切割的情况下显示的IL12结合动力学都与实施例3中针对布雷奴单抗Fab和scFv对照确定的动力学相似,表明Fc-scFv接头和VH-VL接头的切割对IL12结合都无害(表18;注意ka接近仪器检测限)。

[0620] 表18:SPR与固定化IL12的结合。

变体 ID	消化前动力学			消化后动力学		
	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
v32909	2.25E+06	4.48E-05	1.98E-11	4.19E+07	6.48E-05	1.47E-12

v32910	2.10E+06	4.09E-05	1.94E-11	8.65E+06	4.68E-05	5.37E-12
--------	----------	----------	----------	----------	----------	----------

[0623] 实施例18:效力降低的IL12 HETFC融合蛋白的设计、生产和测试

[0624] 为了降低经掩蔽的和未经掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白的IL12活性以获得更好的总体耐受性,对IL12 p35或p40结构域进行突变以减少与受体IL12Rβ1和IL12Rβ2的结合。

[0625] 方法:

[0626] 为了设计与IL12Rβ1和IL12Rβ2的结合减少的IL12 HetFc融合蛋白,基于考虑了p35和p40之间的结构接触、IL12直系同源物之间的序列保守性、IL12-IL12Rβ2与IL23-IL23R复合体(pdb 5mzv)的预期结构同源性、已知IL12Rβ1和/或IL12Rβ2阻断抗体(例如布雷奴单抗,pdb 5njd;乌司奴单抗,pdb 3hmx;抗体22E11,124C4,和37D5,pdb 5mzv)的表位比较以及表面电荷过多的区域的分析,鉴定了IL12的p35和p40结构域内的有助于IL12稳定性或潜在地与IL12Rβ1和IL12Rβ2直接相互作用的氨基酸。然后对所鉴定的氨基酸或其基团进行突变以改变它们的大小、极性和/或电荷。具有一种或多种选定突变的未经掩蔽的和经掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白是如实施例1和5中所述的那样构建的。对IL12和相应的克隆进行的突变以及IL12 HetFc融合蛋白的变体ID列于表19中。

[0627] 如实施例7中所述的那样生产蛋白质并对该蛋白质进行生物物理表征,并如实施例12中所述的那样测试该蛋白质的CD8+T细胞活性以评估具有突变的IL12结构域的未经掩蔽的和经掩蔽的分子相对于具有野生型IL12的相应对照的效力的降低。

[0628] 表19:设计用于降低IL12活性的IL12 p35和p40突变以及相应的经掩蔽的和未经掩蔽的效力降低的IL12 HetFc融合蛋白克隆和变体ID。

	p35 突变	p40 突变	HetFc1 克隆 ID ^a	经掩蔽的效力降低的 IL12 HetFc 融合蛋白变体 ID ^b	未经掩蔽的效力降低的 IL12 HetFc 融合蛋白变体 ID ^c
[0629]		S175V A179T	CL_#24831	33501	33489
		S183T S294N			
	L68A		CL_#24832	33502	33490
	R181A		CL_#24833	33503	33491
	V185A		CL_#24834	33504	33492
	E38R K128E K168E		CL_#24835	33505	33493
	P41S I171Q I175S		CL_#24836	33506	33494
	F39S Y40S Y167S		CL_#24837	33507 35425 ^d 35427 ^d 35437 ^f	33495
	T43A E45R I47S D48R		CL_#24838	33508	33496
[0630]	T43A E45R E46K I47S D48R E50K		CL_#24839	33509	33497
		D41S E45R K58S E59S K195D	CL_#24840	33510 36190 ^e 36193 ^f	33498
		K99S E100S R159S	CL_#24841	33511	33499
		E187S T202S S204R	CL_#24842	33512	33500

[0631] ^a除非另有说明,否则用于所有未经掩蔽的IL12 HetFc变体的HetFc2克隆ID是

CL_#12153,用于所有经掩蔽的IL12 HetFc变体的HetFc克隆ID是CL_#22735

[0632] ^b除非另有说明,否则所有经掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白变体均衍生自v31277,并添加了指定的p35或p40突变

[0633] ^c所有未经掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白变体均衍生自v30806,并添加了指定的p35或p40突变

[0634] ^d变体35425和35427分别衍生自变体32862和35426,其中变体35425使用HetFc2克隆CL_#24224(与CL_#22735相似但缺少位于scFv VH-VL接头内的第二蛋白酶切割序列),并且变体35427使用HetFc2克隆CL_#26498(与CL_#24224相同但具有scFv H_F27V突变)

[0635] ^e变体36190衍生自变体32862,其使用HetFc2克隆CL_#24224(与CL_#22735相似但缺乏位于scFv VH-VL接头内的第二蛋白酶切割序列)

[0636] ^f变体35437和36193分别衍生自变体35425和36190,但使用HetFc2克隆CL_#26503(与CL_#24224相似但具有介于HetFc和scFv VH结构域之间的替代的不可切割的接头)

[0637] 结果:

[0638] 蛋白A纯化后的产量和UPLC-SEC单体纯度对于具有突变的p35或p40结构域的未经掩蔽的变体而言分别为43-75mg/L和46-73%,相比之下对于具有野生型IL12的未经掩蔽的对照变体而言分别为64mg/L和79%,而对于具有突变的p35或p40结构域的经掩蔽的变体(不包括变体35425、35427、35437、36190和36193,它们在此组中不表达)而言分别为30-62mg/L和66-80%,相比之下对于具有野生型IL12的经掩蔽的对照变体而言分别为47mg/L和76%。通过制备型SEC将所有样本纯化至>95%单体,v33500除外,其被纯化至93%。

[0639] 在为降低效力设计的经掩蔽的和未经掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白变体存在下温育后的CD8+T细胞IFN γ 释放总结在图28A至图28C和表20中。大多数未经掩蔽的变体显示与野生型IL12对照v30806相比效力降低不超过5倍。三种变体v33495、v33498和v33499显示作为未经掩蔽的构建体的效力降低,但在掩蔽后与野生型IL12对照30806相比效力显著降低。未经掩蔽的变体v33495、v33498和v33499的效力分别比v30806低395倍、17倍和3倍,并且相应的经掩蔽的变体v33507、v33510和v33511的效力分别比v30806低51996倍、5562倍和195倍。当比较具有相同IL12突变的未经掩蔽的和经掩蔽的变体时,v33495和v33507之间的效力降低了132倍,v33498和v33510之间效力降低了329倍,而v33499和v33511之间的效力降低了67倍(图28)。与v31277和v30806(具有野生型IL12的相应的经掩蔽的和未经掩蔽的IL12 HetFc融合变体;实施例12)之间的69倍效力差异相比,显然某些减弱的IL12设计与scFv掩蔽体协同作用从而产生甚至更大的掩蔽窗口,这可能是由于每种设计在掩蔽体存在与不存在的情况下防止IL12R β 1和/或IL12R β 2的残留结合或竞争的程度不同所致。

[0640] 表20:当用效力降低的IL12变体处理时CD8T细胞的IFN γ 产量的倍数变化

未经掩蔽的效力降低的 IL12 变体	与亲本未经掩蔽的 WT IL12 变体 v30806 相 比效力的倍数变化 (变体 EC50/亲本变体 EC50)
33489	3.6x
33490	2.8x
33491	3.6x
33492	4.4x
33493	1.0x
33494	1.0x
33495	395x
[0641] 33496	0.42x
33497	0.42x
33498	17x
33499	3.3x
33500	3.7x
经掩蔽的效力降低的 IL12 变体	与亲本未经掩蔽的 WT IL12 变体 v30806 相 比效力的倍数变化 (变体 EC50/亲本变体 EC50)
33507	51996x
33510	5562x
33511	195x
	与相应的未经掩蔽的效力降低的 IL12 变体 相比效力的倍数变化 ^a (经掩蔽的变体 EC50/未经掩蔽的变体 EC50)
[0642] 33507	132x
33510	329x
33511	67x

[0643] ^a v33507、v33510和v33511的相应未经掩蔽的效力降低的IL12变体分别为v33495、v33498和v33499。

[0644] 实施例19:针对蛋白裂解酶切割率的经修饰接头的设计和测试

[0645] 可能需要调整经掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白内蛋白酶可切割接头对切割的总体敏感性,以平衡肿瘤微环境中的切割率与潜在非肿瘤切割。此实施例描述了具有缩短的蛋白酶可切割接头以调节蛋白酶可及性的经掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白的设计和测试。

[0646] 方法:

[0647] 具有缩短的蛋白酶可切割接头的经掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白变体是基于变体v31277设计的,其中该蛋白酶切割基序的任一侧或两侧上的接头序列被连续缩短。变体描述于表21中。

[0648] 表21:具有缩短的蛋白酶可切割接头的经掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白变体

[0649]	变体ID	HetFc-掩蔽体接头序列	HetFc1克隆 ^a
	v31277	(G4S) 2-MSGRSANA- (G4S) 2	CL_#22735
	v32857	(G4S) 2-MSGRSANA-G4S	CL_#24219
	v32945	G4S-MSGRSANA- (G4S) 2	CL_#24308
	v32859	G4S-MSGRSANA-G4S	CL_#24221
	v32860	GGs-MSGRSANA-GGS	CL_#24222

[0650] ^a所有变体均使用HetFc2克隆CL_#22279

[0651] 如实施例7中所述的那样生产蛋白质并对其进行生物物理表征。通过如实施例8中所述的那样进行的时程蛋白裂解酶消化确定经掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白变体内经修饰的接头对蛋白酶切割的敏感性,其中在不同时间点取出等分试样并通过还原性CE-SDS对该等分试样进行评估。还如实施例12中所述的那样测试变体的CD8+T细胞活性,以评估缩短HetFc-掩蔽接头是否对掩蔽效率有影响。

[0652] 结果:

[0653] 蛋白A纯化后的产量和UPLC-SEC单体纯度对于具有缩短的HetFc-掩蔽体蛋白酶可切割接头的经掩蔽的变体而言分别为45-69mg/L和55-58%,相比之下对于亲本变体v31277而言分别为45mg/L和66%。所有样本均通过制备型SEC纯化至>97%单体。

[0654] 蛋白裂解酶消化的时程揭示,亲本变体v31277的蛋白酶可切割HetFc-掩蔽体接头在4小时后被完全切割,并且对于变体v32860来说,用于完全切割的时间随着HetFc-掩蔽体接头长度的缩短而增加,最长可达24小时(表22)。

[0655] 在被设计成具有缩短的可切割接头的经掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白变体存在下温育后的CD8+T细胞IFN γ 释放总结于图29中。所有变体都具有与v31277相当的效力,除了v32860之外,其在3次实验中显示与31277相比效力降低约2倍。

[0656] 表22:具有经修饰的蛋白酶可切割接头的经掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白变体的蛋白裂解酶消化的时程

变体	时间点处的切割% ^a						
	0 小时	1 小时	2 小时	4 小时	6 小时	8 小时	24 小时
[0657] v31277	0	62	84	100	100	100	100
v32857	0	34	60	100	100	100	100
v32945	0	34	58	82	100	100	100
v32859	0	24	48	75	100	100	100
v32860	0	18	38	61	73	79	100

[0658] ^a切割%是通过将使用还原性CE-SDS得到的对应于经切割的HetFc-掩蔽体物质的条带的总强度除以对应于未被切割的HetFc-掩蔽体物质的条带的总强度而计算出的

[0659] 实施例20:IL-12Fc蛋白酶可切割融合蛋白的适应症选择

[0660] 在多种培养的肿瘤细胞系、体内异种移植物和人肿瘤组织中均报道了增加的蛋白酶表达。据推测,具有增加的蛋白酶表达和/或活性的肿瘤类型可能是用于含有蛋白酶可切割掩蔽体的IL-12Fc融合体的临床应用的合适的适应症。这在也被预期会被IL-12刺激的免疫细胞高度浸润的肿瘤类型中尤其如此。本实施例描述了具有免疫细胞浸润、高蛋白酶表

达和/或活性的人肿瘤组织的鉴定,以及人肿瘤材料中IL-12Fc融合蛋白变体切割的验证。

[0661] 方法:

[0662] 为了鉴定展现出免疫细胞高度浸润以及uPA或蛋白裂解酶蛋白酶的高mRNA表达的癌症类型,广泛研究了TCGA (<https://www.cancer.gov/tcga>) 和GTEx (Carithers, L.J. 等人 A novel approach to high-quality postmortem tissue procurement: the GTEx project. *Biopreserv. Biobank.* 13, 311-319 (2015)) 数据集。首先,基于分析TCGA mRNA序列数据,通过CIBERSORT鉴定具有免疫细胞亚群(包括巨噬细胞、树突细胞、NK细胞和T细胞)高度浸润的人肿瘤类型 (Newman, A.M., 等人 Robust enumeration of cell subsets from tissue expression profiles. *Nat. Methods* 12, 453-457 (2015); Thorsson, V. 等人 The immune landscape of cancer. *Immunity* 48, 812-830 (2018))。CIBERSORT使用基于去卷积的方法和预定义免疫细胞参考谱的集合估计大量肿瘤RNA序列样本中22种免疫细胞类型的相对分数。因此,对于每个TCGA样本,通过CIBERSORT (Thorsson等人, 2018) 估计相对免疫细胞浸润分数,并通过加和以下细胞类型的预测分数来估计总免疫分数:树突状细胞+NK+巨噬细胞(不包括M2)+单核细胞+嗜中性粒细胞+嗜酸性粒细胞+CD4 T细胞+CD8 T细胞。然后通过取该癌症类型内所有样本的浸润分数的中值来计算每种癌症类型的中位浸润分数。接下来,分别通过分析TCGA或GTEx mRNA测序数据集鉴定展现出uPA和蛋白裂解酶的高mRNA表达的人肿瘤类型或正常组织。将mRNA表达水平报告为TPM值每百万转录本)。为每种癌症类型生成蛋白酶mRNA表达水平的中值。鉴定具有蛋白酶的高中位mRNA表达以及高中位免疫细胞浸润的癌症类型用于进一步研究。

[0663] 为了测试经掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白在预测的蛋白酶高表达人肿瘤中的激活潜力,在人肿瘤组织材料中温育后,通过LC-MS评估蛋白酶可切割和不可切割的经掩蔽的IL12 HetFc融合蛋白的切割。从单层细胞培养物中的BxPC3胰腺肿瘤细胞中去除的经匀质化的人胰腺肿瘤组织和细胞上清液生成裂解物。将变体在裂解物或上清液中于37°C下温育72小时,在37°C下去糖基化16小时,并使用抗人IgGFc进行纯化,然后通过LC-MS进行还原和分析。

[0664] 结果:

[0665] 对中位肿瘤免疫浸润分数和蛋白酶mRNA表达的分析表明,包括头颈癌(HNSC)、胰腺癌(PAAD)、胸腺癌(THCA)、肺癌(LUSC、LUAD)、食管癌(ESCA)、宫颈癌(CESC)、膀胱癌(BLCA)、直肠癌(READ)和结肠癌(COAD)在内的几种肿瘤类型均显示出高度的免疫细胞浸润以及uPA和蛋白裂解酶mRNA表达。对于这些肿瘤类型,中位蛋白酶表达高于中位正常组织表达(从GTEx计算)。尽管被鉴定为具有免疫细胞浸润,但嫌色性肾细胞癌显示出仅蛋白裂解酶高出正常组织表达,但uPA则未高出正常组织表达(图30)。

[0666] 在人胰腺BxPC3肿瘤细胞上清液中温育可切割变体v31277后,根据LC-MS的质量分析表明,与在PBS中温育后仅观察到完整的HetFc-掩蔽体相比,存在对应于HetFc-掩蔽体链中所设计的蛋白酶切割基序内的切割的物质。对于在胰腺肿瘤裂解物中温育的变体,观察到了类似的结果。对于在PBS或肿瘤细胞上清液或裂解液中温育的不可切割变体v32041,仅观察到完整的HetFc-掩蔽体。这些结果表明,经掩蔽的IL12 HetFc融合体易于在所设计的蛋白酶可切割接头处被人肿瘤组织材料中的蛋白酶切割。

[0667] 实施例21:经掩蔽的不可切割IL12-FC变体在干细胞人源化小鼠中与IL12-FC相比

具有更大的耐受性

[0668] 方法:

[0669] 为了评估经工程改造的掩蔽体降低IL12-Fc体内效力的能力,在人源化小鼠毒性模型中测试了变体。给免疫缺陷的NOD-scid- γ (NSG)小鼠移植人CD34+造血干细胞,以在小鼠外周血和淋巴组织中重建人类免疫系统的成分。免疫受损的小鼠中CD34+干细胞的移植提供了稳定且功能性的人源化免疫系统,以评估T细胞对IL12-Fc的反应。

[0670] 在CD34+移植后大约18周,以匹配的摩尔剂量给10只小鼠各注射两次媒介物对照(v33936,0mg/kg)、去掩蔽的IL12-Fc变体(v30806,1mg/kg)或经掩蔽的不可切割IL12-Fc变体(v32041,1.25mg/kg)。在60天的时间内,监测测试制品施用后小鼠的总体健康和体重,并在第20天分析外周血的总体人细胞植入和特定谱系群体的细胞计数。从所有时间点采集的外周血中分离血清并在-80°C下冷冻用于随后的变体药代动力学分析。使用抗人IL12 p35抗体捕获和抗人Fc γ 检测夹心MSD测定评估IL12变体的存在。

[0671] 结果:

[0672] 被给予媒介物的人源化小鼠在研究第60天时保持健康且没有任何生存期损失。接受去掩蔽的IL12-Fc的小鼠经历了最高水平的毒性,中位生存期为33天。经掩蔽的、不可切割的变体与去掩蔽的变体相比表现出延迟的体重减轻开始和增加的生存期,中位生存期为47天。

[0673] 采集外周血并分析人CD3+ T细胞的存在和频率,作为测试制品施用后对IL12刺激的效应器响应的读数。第一次变体注射之前的基线外周血采集指示平均为 53.8 ± 25.6 个人CD3+ T细胞/微升血液(表示为带阴影的虚线和点线)。在研究第20天,接受去掩蔽的IL12-Fc变体(v30806)注射的小鼠与接受单独的媒介物对照(v33936)的小鼠相比表现出显著的循环CD3+ T细胞数量增加。同时,在研究第20天,接受经掩蔽的、不可切割的IL12-Fc变体注射的小鼠没有表现出显著的循环CD3+细胞数量增加,表明测试制品的效力降低。将掩蔽体掺入在IL12-Fc上导致人CD3+细胞体内的扩增减少以及CD34+人源化小鼠在摩尔匹配剂量下生存期增加。

[0674] 血清PK分析表明,匹配的摩尔剂量的未经掩蔽的IL12-Fc(v30806,1mg/kg)和经掩蔽的IL12-Fc(v32041,1.25mg/kg)在13天的血清取样中显示出合理的暴露量(图31)。在第二次给药后23天(第30天)的延长时间点处血清中仍可检测到变体,表明体内稳定性良好。经掩蔽的IL12-Fc(v32041,1.25mg/kg)具有与被给予摩尔当量的未经掩蔽的药物(非HuNSG,v30806,1mg/kg)的未经细胞移植的NSG小鼠相当的PK。在较低剂量的未经掩蔽的IL12-Fc下观察到靶标介导的药物处置(TMDD),导致归因于CD3+细胞扩增的更快的清除。没有观察到对PK的CD34+供体依赖性作用。

[0675] 这表明掩蔽IL12-Fc效力在功能上是可实现的,并且掩蔽和减弱的正确组合可以产生全身耐受的且可激活的IL12-Fc分子。

[0676]

表 23: 克隆描述		
AA SEQ ID NO:	克隆 ID	结构域结构 ^{abc}
20	CL_#12153	HetFc
21	CL_#12155	HetFc
22	CL_#17871	p40
23	CL_#17872	p35
24	CL_#17875	HetFc-p35
25	CL_#17876	HetFc-GSADGG-p40-(G4S)3-p35
26	CL_#17877	p35-(G4S)2-HetFc
27	CL_#17879	p40-(G4S)2-HetFc
28	CL_#17880	HetFc-(G4S)2-p40
29	CL_#17881	HetFc-p35
30	CL_#17906	HetFc-p19
31	CL_#17907	p19-(G4S)2-HetFc
32	CL_#17908	p19
33	CL_#17942	HetFc-(G4S)2-p40
34	CL_#17945	HetFc-GSADGG-p40-(G4S)4-p19
35	CL_#18939	Briak _{VH} -CH1-HetFc
36	CL_#18940	Briak _{VL} -C λ
37	CL_#18942	Briak _{VH} -(G4S)3-Briak _{VL} -HetFc
38	CL_#18943	Briak _{VL} -(G4S)3-Briak _{VH} -HetFc
39	CL_#18953	HetFc-(G4S)-LSGRSDNH-(G4S)4-IL12R β ₂₄₋₃₂₁
40	CL_#18954	IL12R β ₂₄₋₃₂₁ -(G4S)2-LSGRSDNH-(G4S)-HetFc
41	CL_#18956	IL12R β ₂₄₋₁₂₄ -(G4S)2-LSGRSDNH-(G4S)-p35-(G4S)2-HetFc
42	CL_#18957	HetFc-GSADGG-p40-(G4S)3-p35-(G4S)-LSGRSDNH-(G4S)2-IL12R β ₂₄₋₁₂₄
43	CL_#21415	p40-(G4S)2-MSGRSANA-(G4S)3-Briak _{VL} -(G4S)3-Briak _{VH}
44	CL_#21416	HetFc-p35-(G4S)2-MSGRSANA-(G4S)3-Briak _{VL} -(G4S)3-Briak _{VH}
45	CL_#21417	HetFc-(G4S)2-MSGRSANA-(G4S)2-Briak _{VL} -(G4S)3-Briak _{VH}
46	CL_#21418	Briak _{VH} -(G4S)3-Briak _{VL} -(G4S)3-MSGRSANA-(G4S)2-p40-(G4S)2-HetFc

[0677]

表 23: 克隆描述		
AA SEQ ID NO:	克隆 ID	结构域结构 ^{abc}
47	CL_#21419	p35-(G4S)2-MSGRSANA-(G4S)3-Briak _{VL} -(G4S)3-Briak _{VH}
48	CL_#21421	HetFc-(G4S)2-p40-(G4S)2-MSGRSANA-(G4S)3-Briak _{VL} -(G4S)3-Briak _{VH}
49	CL_#21423	HetFc-GSADGG-p40-(G4S)3-p35-(G4S)3-MSGRSANA-(G4S)4-Briak _{VL} -(G4S)3-Briak _{VH}
50	CL_#21446	Briak _{VH} -(G4S)3-Briak _{VL} -(G4S)2-MSGRSANA-(G4S)2-p40
51	CL_#21447	布里亚克 _{VH} -(G4S)3-布里亚克 _{VL} -(G4S)4-MSGRSANA-(G4S)3-p35
52	CL_#21451	Briak _{VH} -(G4S)3-Briak _{VL} -(G4S)4-MSGRSANA-(G4S)3-HetFc
53	CL_#21452	Briak _{VH} -(G4S)3-Briak _{VL} -(G4S)3-MSGRSANA-(G4S)4-p35-(G4S)2-HetFc
54	CL_#22203	Briak _{VH} (Y32A)-(G4S)3-Briak _{VL} -HetFc
55	CL_#22206	Briak _{VH} (F27V)-(G4S)3-Briak _{VL} -HetFc
56	CL_#22207	Briak _{VH} (Y52AV)-(G4S)3-Briak _{VL} -HetFc
57	CL_#22208	Briak _{VH} (R52E)-(G4S)3-Briak _{VL} -HetFc
58	CL_#22209	Briak _{VH} (R52E_Y52AV)-(G4S)3-Briak _{VL} -HetFc
59	CL_#22211	Briak _{VH} (H95D)-(G4S)3-Briak _{VL} -HetFc
60	CL_#22212	Briak _{VH} (G96T)-(G4S)3-Briak _{VL} -HetFc
61	CL_#22214	Briak _{VH} (H98A)-(G4S)3-Briak _{VL} -HetFc
62	CL_#22279	HetFc-GSADGG-p40-(G4S)3-p35 _{ΔR}
63	CL_#22289	HetFc-GSADGG-p40 _{Hep} -(G4S)3-p35 _{ΔR}
64	CL_#22290	HetFc-GSADGG-p40 _{Hep} -(G4S)3-p35 _{ΔR}
65	CL_#22291	HetFc-GSADGG-p40 _{Hep} -(G4S)3-p35 _{ΔR}
66	CL_#22292	HetFc-GSADGG-p40 _{Hep} -(G4S)3-p35 _{ΔR}
67	CL_#22293	HetFc-GSADGG-p40 _{Hep} -(G4S)3-p35 _{ΔR}
68	CL_#22294	HetFc-GSADGG-p40 _{Hep} -(G4S)3-p35 _{ΔR}
69	CL_#22295	HetFc-GSADGG-p40 _{Hep} -(G4S)3-p35 _{ΔR}
70	CL_#22296	HetFc-GSADGG-p40 _{Hep} -(G4S)3-p35 _{ΔR}
71	CL_#22672	HetFc-(G4S)-MSGRSANA-(G4S)4-IL12Rβ ₂₄₋₃₂₁
72	CL_#22735	HetFc-(G4S)2-MSGRSANA-(G4S)2-Briak _{VH} -(G4S)-MSGRSANA-(G4S)2-Briak _{VL}
73	CL_#23360	HetFc-(G4S)2-MSGRSANA-(G4S)2-Briak _{VL} -(G2S-(G3S)4-G)-Briak _{VH}

表 23: 克隆描述		
AA SEQ ID NO:	克隆 ID	结构域结构 ^{abc}
74	CL_#23361	HetFc-(G4S)2-MSGRSANA-(G4S)2-Briak _{VL} (T100C)-(G2S-(G3S)4-G)-Briak _{VH} (G44C)
75	CL_#23363	HetFc-(G4S)2-MSGRSANA-(G4S)2-Briak _{VH} -(G2S-G3S-MSGRSANA-(G3S)3-G)-Briak _{VL}
76	CL_#23364	HetFc-(G4S)2-MSGRSANA-(G4S)2-Briak _{VH} (Y32A)-(G2S-G3S-MSGRSANA-(G3S)3-G)-Briak _{VL}
77	CL_#23512	HetFc-(G4S)2-(G3S)2-(G4S)2-Briak _{VH} -(G4S-(G3S)2-(G4S)2)-Briak _{VL}
78	CL_#23513	HetFc-G4S-(G3S)2-(G4S)4-IL12Rβ ₂₄₋₃₂₁
79	CL_#23710	HetFc-GSADGG-MSGRSANA-GSADGG-p40-(G4S)3-p35 _{ΔR}
80	CL_#23711	HetFc-GSADGG-MSGRSANA-GSADGG-p40 _{Hep} -(G4S)3-p35 _{ΔR}
81	CL_#24228	HetFc-GSADGG-p40-(G4S)3-p35 _{ΔR} -G4S-MSGRSANA-(G4S)4-h6F6 _{VL} -GGS-(G3S)4-G-h6F6 _{VH}
82	CL_#24229	HetFc-(G4S)2-MSGRSANA-(G4S)2-Briak _{VH} -G4S-Mat-(G4S)2-Briak _{VL} -(G4S)3-MSGRSANA-(G4S)3-h6F6 _{VL} -GGS-(G3S)4-G-h6F6 _{VH}
83	CL_#24230	HetFc-(G4S)2-MSGRSANA-(G4S)2-Briak _{VH} -G4S-MSGRSANA-(G4S)2-Briak _{VL} -(G4S)3-MSGRSANA-(G4S)3-h6F6 _{VH} -GGS-(G3S)4-G-h6F6 _{VH}
84	CL_#24231	HetFc-GSADGG-p40-(G4S)3-p35 _{ΔR} -G4S-MSGRSANA-(G4S)5-IL12Rβ ₂₄₋₃₂₁
85	CL_#24232	HetFc-(G4S)3-MSGRSANA-(G4S)3-IL12Rβ ₁₂₄₋₂₄₀
86	CL_#24233	HetFc-G4S-MSGRSANA-(G4S)4-IL12Rβ ₂₄₋₁₂₄ -(G4S)3-MSGRSANA-(G4S)3-IL12Rβ ₁₂₄₋₂₄₀
87	CL_#24235	IL12Rβ ₂₄₋₁₂₄ -(G4S)2-MSGRSANA-G4S-p35-(G4S)2-HetFc
88	CL_#24236	IL12Rβ ₁₂₄₋₂₄₀ -(G4S)4-MSGRSANA-HetFc
89	CL_#24246	HetFc-G4S-MSGRSANA-(G4S)4-IL12Rβ ₂₄₋₁₂₄ -(G4S)2-MSGRSANA-G4S-p35
302	CL_#23571	HetFc-(G4S)2-MSGRSANA-(G4S)2-Briak _{VH} -(G4S)-(G3S)2-(G4S)2-Briak _{VL}
303	CL_#24219	HetFc-(G4S)2-MSGRSANA-G4S-Briak _{VH} -(G4S)-MSGRSANA-(G4S)2-Briak _{VL}
304	CL_#24221	HetFc-G4S-MSGRSANA-G4S-Briak _{VH} -(G4S)-MSGRSANA-(G4S)2-Briak _{VL}

[0678]

表 23: 克隆描述			
AA SEQ ID NO:	克隆 ID	结构域结构 ^{abc}	
305	CL_#24222	HetFc-GGS-MSGRSANA-GGS-Briak _{VH} -(G4S)-MSGRSANA-(G4S)2-Briak _{VL}	
306	CL_#24224	HetFc-(G4S)2-MSGRSANA-(G4S)2-Briak _{VH} -GGS-(G3S)4-G-Briak _{VL}	
307	CL_#24308	HetFc-G4S-MSGRSANA-(G4S)2-Briak _{VH} -(G4S)-MSGRSANA-(G4S)2-Briak _{VL}	
308	CL_#24831	HetFc-GSADGG-p40(S175V_A179T_S183T_S294N)-(G4S)3-p35 _{ΔR}	
309	CL_#24832	HetFc-GSADGG-p40-(G4S)3-p35 _{ΔR} (L68A)	
310	CL_#24833	HetFc-GSADGG-p40-(G4S)3-p35 _{ΔR} (R181A)	
311	CL_#24834	HetFc-GSADGG-p40-(G4S)3-p35 _{ΔR} (V185A)	
[0679]	312	CL_#24835	HetFc-GSADGG-p40-(G4S)3-p35 _{ΔR} (E38R_K128E_K168E)
	313	CL_#24836	HetFc-GSADGG-p40-(G4S)3-p35 _{ΔR} (P41S_I171Q_I175S)
	314	CL_#24837	HetFc-GSADGG-p40-(G4S)3-p35 _{ΔR} (F39S_Y40S_Y167S)
	315	CL_#24838	HetFc-GSADGG-p40-(G4S)3-p35 _{ΔR} (T43A_E45R_I47S_D48R)
	316	CL_#24839	HetFc-GSADGG-p40-(G4S)3-p35 _{ΔR} (T43A_E45R_E46K_I47S_D48R_E50K)
	317	CL_#24840	HetFc-GSADGG-p40(D41S_E45R_K58S_E59S_K195D)-(G4S)3-p35 _{ΔR}
	318	CL_#24841	HetFc-GSADGG-p40(K99S_E100S_R159S)-(G4S)3-p35 _{ΔR}
	319	CL_#24842	HetFc-GSADGG-p40(E187S_T202S_S204R)-(G4S)3-p35 _{ΔR}
	320	CL_#26498	HetFc-(G4S)2-MSGRSANA-(G4S)2-Briak _{VH} (F27V)-GGS-(G3S)4-G-Briak _{VL}
	340	CL_#26320	HetFc-GSADGG-p40-(G4S)3-p35 _{ΔR} -G4S-(G3S)2-(G4S)4-h6F6 _{VL} -GGS-(G3S)4-G-h6F6 _{VH}
	341	CL_#26503	HetFc-(G4S)2-(G3S)2-(G4S)2-Briak _{VH} -GGS-(G3S)4-G-Briak _{VL}

[0680] ^a“HetFc”可以表示异二聚体Fc的链A或链B,可能包括或可能不包括野生型或经修饰的IgG1铰链,并且可能包括或可能不包括CH2和/或CH3结构域中的另外的突变;^b“p35_{ΔR}”中的“ΔR”表示p35 N末端Arg残基去除;^c“p40_{Hep}”中的“Hep”表示突变的肝素结合环

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
[0681]			

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
1		信号肽	MRPTWAWWLFLVLLLALWAPARG
2		PCS ^a	TSGRSANP
3		PCS	LSGRSDNH
4		PCS	GSGRSAQV
5		PCS	GSSRNADV
6		PCS	GTARSDNV
7		PCS	GGRVNNV
8		PCS	MSARILQV
9		PCS	GKGRSANA
10		PCS	MSGRSANA
11		Bria ^b VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSY GHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADS VKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CKTHGSHDNWGQGMVTVSS
[0682] 12		Bria VL	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTV KWYQQLPGTAPKLLIYNDQRPSGVPDRFSGS KSGTSALAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPA LLFGTGTKVTVL
13		Bria VHCDR1	SYGMH
14		Bria VHCDR2	FIRYDGSNKYYADSVKG
15		Bria VHCDR3	HGSHDN
16		Bria VLCDR1	SGSRSNIGSNTVK
17		Bria VLCDR2	YNDQRPS
18		Bria VLCDR3	QSYDRYTHPALL
19		IL12 Hep 结合环	QGKSKREKK

[0683]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
20	12153	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYVLPSPRDELTKNQVSLCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYLTWPLSPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL
21	12155	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFALV SKLHNHYTKDKSRWQQLSVFSFGMSHE
22	17871	完全 AA(加下 划线的肝 素结合 环)	IWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTC DTP EEDGITWTL DQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAG QYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILK DQKEPKNKTF LRCEAKNYSGRFTCWWT TIST DLTFSVKSSRGS SDPQGVTCGAATLSA ERVRG DNKEYEYSVE CQEDSACPA AEESLPIEVMVDA VHKLKYENY TSSFFIRDI IKPDPPKNLQLKPLKN SRQVEVSWE YPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQ GK <u>SKREKK</u> DRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQD RYYSSSWSEWASVPCS
23	17872	完全 AA	RNL PVATPD PGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQK ARQTLEFY PCTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPL ELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMA LCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQI FLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEE PDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNAS
24	17875	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFALV

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KLSLSLSPGRNLPVATPDPGMFPC LHHSQNLLRA VSNMLQKARQTLEFY PCTSEEIDHEDITKDKTS TVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASR KTSFMMALCLSS IYEDLKMYQVEFKTMNAKL LMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSETV PQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDR VMSYLNAS
25	17876	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQP REPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDS DGSFALV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KLSLSLSPGGSADGGIWELK KD VYVVELDWYP DAPGEMVVLTC DTPEEDGITWTL DQSSEVLGS GKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGG EVLSSHLL LHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNK TFLRCEAKN YSGRFTCWWT TISTDLTFSVKSSRGSSDPQGV TCGAATLSAERV RGDNKEYEYSVE CQEDSACP AAEESLPIEVMVDAVHKLKYENY TSSFFIRDIK PDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSW EYPDTWSTPH SYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATV ICRKNASISVRAQDRYSSSWSEWASVPCSGG GGSGGGGSGGGSRNLPVATPDPGMFPC LHHS QNLLRAVSNMLQKARQTLEFY PCTSEEIDHEDI TKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNG SCLASRKTSFMMALCLSS IYEDLKMYQVEFKT MNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALN FNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIR AVTIDRVMSYLNAS
26	17877	完全 AA	RNLPVATPDPGMFPC LHHSQNLLRAVSNMLQK ARQTLEFY PCTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPL ELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMAL LCLSS IYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQI FLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEE

[0684]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			PDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNAS GGGGSGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD DSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPG
27	17879	完全 AA	IWELKKDVYVVELDWYDPDAPGEMVVLTC EEDGITWTLDSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAG QYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILK DQKEPKNKTFRLRCEAKNYSGRFTCWWTIST DLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRG DNKEYEYSVEQCEDSACPAEESLPIEVMVDA VHKLKYENYTSSFFIRDIKPDPPKNLQKPLKN SRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGK SKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQD RYYSSSWSEWASVPCSGGGGSGGGGSEPKSSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY VYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFALVSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL PG
28	17880	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYVLPSPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGGGGSGGGGSIWELKKDVYVVELD WYDPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDSSEV LGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSH

[0685]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			LLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFRLRCEA KNYSGRFTCWLLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQ GVTGGAATLSAERVVRGDNKEYEYSVEQCEDS ACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIR DIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTW STPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKT SATVICRKNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVP CS
29	17881	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYVLPSSRDELTKNQVSLCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KLSLSPGRNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLRA VSNMLQKARQTLEFYPTSEEIDHEDITKDKTS TVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASR KTSFMMALCLSSIEDLKMYPVEFKTMNAKL LMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSETV POKSSLEEDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDR VMSYLNAS
30	17906	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KLSLSPGRAVPGGSSPAWTQCQQLSQKCLTL AWSAHLVGHMDLREEGDEETTNDVPHIQCG DGCDPQGLRDNSQFCLQRIHQGLIFYEKLLGSD IFTGEPSSLPSVPGQLHASLLGLSPLLQPEGHH WETQQIPSLSPSQPWQRLLRFKILRSLQAFVA VAARVFAHGAATLSP
31	17907	完全 AA	RAVPGGSSPAWTQCQQLSQKCLTLAWSAHLV VGHMDLREEGDEETTNDVPHIQCGDGCDPQG

[0686]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			LRDNSQFCLQRIHQGLIFYEKLLGSDIFTGEP SL LPDSPVGQLHASLLGLSLLQPEGHHWETQQIP SLSPSQPWQRLLLRFKILRSLQAFVAVAAARVFA HGAATLSPGGGGSGGGGSEPKSSDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
32	17908	完全 AA	RAVPGGSSPAWTQCQQLSCLKCTLAWSAHL PL VGHMDLREEGDEETTNDVPHIQCGDGD PQG LRDNSQFCLQRIHQGLIFYEKLLGSDIFTGEP SL LPDSPVGQLHASLLGLSLLQPEGHHWETQQIP SLSPSQPWQRLLLRFKILRSLQAFVAVAAARVFA HGAATLSP
[0687] 33	17942	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALV SKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGGGSGGGGSIWELK KDVYVVELD WYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITW LDQSSEV LGSGLTLTIQVKEFGDAGQY TCHKGGEVLSHS LLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPK NKTF LRC EAKNYSGRFTCW WLTITSTDLTFSVKSSRGSSDPQ GVTCGAATLSAERVRGDNKEYEYS VEQCEDS ACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYEN YTSSFFIR DIIKPDPPK NLQKPLKNSRQVEVSWEY PDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSK REKKDRVFTDKT SATVICRKNASISVRAQDRYSS SSWSEWASVPCS
34	17945	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQP REPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFALV SKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQ KLSLSLSPGGSADGGIWELKKDVYVVELDWYP DAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTL DQSSEVLGS GKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGG EVLSSHLL LHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKN YSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGV TCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVE CQEDSACP AAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIK PDPPKNLQKPLKNSRQVEVSW EYPDTWSTPH SYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATV ICRKNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSRAVPGGSSPAWTQ CQQLSQKLCTLAWSAHPLVGHMDLREEGDEE TTNDVPHIQCGDGDQPQLRDN SQFCLQRIHQ GLIFYEKLLGSDIFTGEP SLLPDSPVGQLHASLL GLSLLQPEGHHWETQQIPSLSPSQPWQRLLLR FKILRSLQAFVAVAARVFAHGAATLSP
35	18939	完全 AA	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFT FSSY GMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYAD SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCKTHGSHDNWGQGMVT VSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYVLP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPG
36	18940	完全 AA	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTV KWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGS

[0688]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			KSGTSALAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALF LLFGTGTKVTVLGGQPKAAPSVTLPSPSEELQAN NKATLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPVKAGV VETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKS HRSY YSCQVTHEGSTVEKTVAPAECS
37	18942	完全 AA	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSY GMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYAD SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCKTHGSHDNWGQGMVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSR NIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGV PDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSY DRYTHPALLFGTGTKVTVLAAEPKSSDKTHTC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVS VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLP PSRDELTKNQSLLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
38	18943	完全 AA	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRNIGSNTV KWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGV PDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHP ALLFGTGTKVTVLGGGGSGGGGSGGGGSQVQ LVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMH WVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVK GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCKTHGSHDNWGQGMVTVSSAAEPKSSDKTHTC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVS VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLP PSRDELTKNQSLLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
39	18953	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVS VSHEDPEVKFNWYVD

[0689]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQP REPQVYVLPPSRDELTKNQVSLCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGGGGSLSGRSDNHGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSKIDACKRGDVTVKPSHVILLGST VNITCSLKPRQGC FHYSRRNKLILYKFDRRINF HHGHSLNSQVTGLPLGTTLFVCKLACINSDEIQI CGAEIFVGVAPEQPQNLSCIQKGEQGT VACTW ERGRDTHLYTEYTLQLSGPKNL TWQKQCKDIY CDYLDFGINLTPESPESNFTAKVTAVNSLGSSSS LPSTFTFLDIVRPLPPWDIRIKFQKASVSRCTLY WRDEGLVLLNRLRYRPSNSRLWNMNVTKA KGRHDLLDLKPFTEYEFQISSKLHLYKGSWSD WSESLRAQTPEEEP
[0690]	40	18954 完全 AA	KIDACKRGDVTVKPSHVILLGSTVNITCSLKPR QGC FHYSRRNKLILYKFDRRINFHHGHSLNSQV TGLPLGTTLFVCKLACINSDEIQICGAEIFGVA PEQPQNLSCIQKGEQGT VACTWERGRDTHLYT EYTLQLSGPKNL TWQKQCKDIYCDYLDFGINL TPESPESNFTAKVTAVNSLGSSSSLPSTFTFLDI VRPLPPWDIRIKFQKASVSRCTLYWRDEGLVLL NRLRYRPSNSRLWNMNVTKAKGRHDLLDLK PFTEYEFQISSKLHLYKGSWSDWSESLRAQTPE EEPGGGGSGGGGSLSGRSDNHGGGGSEPKSSD KTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVY VLPPSRDELTKNQVSLCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
41	18956	完全 AA	KIDACKRGDVTVKPSHVILLGSTVNITCSLKPR QGCFHYSRRNKLILYKFDRRINFHHGHSLNSQV TGLPLGTTLFVCKLACINSDEIQICGAEIFVGVA PGGGGSGGGGSLSGRSDNHGGGGSRNLPVATP DPGMFPC LHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEF YPCTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNES CLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYE DLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNML AVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEDFYKTKI KLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASGGGGSGG GGSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF ALVSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNH YTQKLSLSLSPG
42	18957	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALV SKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQ KLSLSLSPGGSADGGIWELK KD VYVVELDWYP DAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTL DQSSEVLGS GKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLL LHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNK TFLRCEAKN YSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGV TCGAATLSAERV RGDNKEYEYSVEQCEDSACP AAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIK PDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPH SYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATV ICRKNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGG GGSGGGGSGGGSRNLPVATPDPGMFPC LHHS QNLLRAVSNMLQKARQTLEFY PCTSEEIDHEDI

[0691]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			TKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNG SCLASRKTSFMMALCLSSIEDLKMYQVEFKT MNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALN FNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIR AVTIDRVMSYLNASGGGGSLSGRSDNHGGGG SGGGGSKIDACKRGDVTVKPSHVILLGSTVNIT CSLKPRQGC FHYSRRNKLILYKFDRRINFHHGH SLNSQVTGLPLGTTLFVCKLACINSDEIQICGAE IFVGVAP
43	21415	完全 AA	IWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTC DTP EEDGITWTL DQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAG QYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILK DQKEPKNKTF LRCEAKNYSGRFTCWWT TIST DLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRG DNKEYEYSVEQCEDSACPAAEESLPIEVMVDA VHKLKYENYTSSFFIRDIKPDPPKNLQLKPLKN SRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQ GK SKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQD RYYSSSWSEWASVPCSGGGGSGGGGSM SGRS ANAGGGGSGGGGSGGGGSQS VLTQPPSVSGA PGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPK LLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGL QAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTV LGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPG RSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLE WVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQG TMVTVSS
44	21416	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFALV SKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGRNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRA VSNMLQKARQTLEFY PCTSEEIDHEDITKDKTS

[0692]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			TVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASR KTSFMMALCLSSIIYEDLKMYQVEFKTMNAKL LMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSETV PQKSSLEEDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDR VMSYLNASGGGGSGGGGSMGRSANAGGGG SGGGGSGGGGSQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISC SGSRNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADY YCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLGGGGSGG GGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCA ASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYD GSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMTVSS
45	21417	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVIVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYVLPSPRDELTKNQVSLVCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGGGSGGGGSMGRSANAGGGG GGGGSQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRN IGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVP DRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSY DRYTHPALLFGTGTKVTVLGGGGSGGGGSGG GGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTF SSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKY YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCKTHGSHDNWGQGTMTVSS
46	21418	完全 AA	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSY GMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYAD SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCKTHGSHDNWGQGTMTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRN NIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGV PDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSY DRYTHPALLFGTGTKVTVLGGGGSGGGGSGG

[0693]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GGSMSGRSANAGGGGSGGGGSIWELKKD VYV VELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWLD QSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGE VLSHLLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKT LRCEAKNYSGRFTCWWTITISTDLTFSVKSSR GSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVE CQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENY SSFFIRDIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSW EY PDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGGKSKREK KDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRY YSSSWSEWASVPCSGGGGSGGGGSEPKSSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYVYPPSRDELTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGFSALVSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
47	21419	完全 AA	RNLPVATPDPMFPC LHHSQNLLRAVSNML QKARQTLEFYPTSEEIDHEDITKDKTSTV EACLPL ELTKNESCLNSRETSFITNGSCL ASRKTSFMMA LCLSSIYEDLKMYQVEFK TMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELM QALNFNSETVPQKSSLEE PDFYKTKIKL CILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASGGGG SGGGSGMSGRSANAGGGGSGGGGSGG GGSQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSR SNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAE DEADYQCYSYDRYTHPALLFGTGTKVTV LGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGV VQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVK GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAV YCKTHGSHDNWGQGMVTVSS
48	21421	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGFSALVSKLTVDK SRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPG

[0694]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			REPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFALV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGGGSGGGGSIWELKKDVYVVELD WYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEV LGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHS LLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEA KNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQ GVTCSAATLSAERVRGDNKEYEYSVEQCEDS ACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIR DIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTW STPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKT SATVICRKNASISVRAQDRYSSSWSEWASVP CSGGGGSGGGGSMGRSANAGGGGSGGGGSGG GGGQSQVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGRSNI GSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYNDQRPSGVPD RFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYD RYTHPALLFGTGKVTVLGGGGSGGGGSGGG GSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS SYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYY ADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCKTHGSHDNWGQGMVTVSS
49	21423	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFALV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGGADGGIWELKKDVYVVELDWYP DAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGS GKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLL LHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKN YSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGV TCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVEQCEDSACP AAESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIIK PDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPH

[0695]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			SYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATV ICRKNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGG GSGGGGSGGGGSRNLPVATPDPGMFPC LHHS QNLLRAVS NMLQKARQTLEFY PCTSEEIDHEDI TKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNG SCLASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKT MNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALN FNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHA FRIR AVTIDRVMSYLNASGGGGSGGGGSGGGGSSMS GRSANAGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSQSVLT QPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQ QLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTS ASLAI TGLQAEDEADY YCQSYDRYTHPALLFG TGTKVTVLGGGGSGGGGSGGGGSSQVQLVESG GGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQ APGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSH DNWGQGTMTVSS
50	21446	完全 AA	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSY GMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYAD SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCKTHGSHDNWGQGTMTVSSGGGGSGGGG SGGGSSQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSR NIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSG VDRFSGSKSGTSASLAI TGLQAEDEADY YCQSY DRYTHPALLFGTGTKVTVLGGGGSGGGGSSMS GRSANAGGGGSGGGGSIWELKKDVYVVELD WYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTL DQSSEV LGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHS LLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEA KNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQ GVTCSGAATLSAERVRGDNKEYEYSVEQEDS ACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIR DIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTW STPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKT SATVICRKNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVP CS

[0696]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
51	21447	完全 AA	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSY GMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYAD SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCKTHGSHDNWGQGMVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSR NIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYNDQRPSGV PDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSY DRYTHPALLFGTGTKVTVLGGGGSGGGGSGG GSGGGGSMGRSANAGGGGSGGGGSGGGG RNLPVATPDPGMFPLHHSQNLLRAVSNMLQK ARQTLEFYPTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPL ELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMA LCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQI FLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEE PDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNAS
52	21451	完全 AA	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSY GMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYAD SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCKTHGSHDNWGQGMVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSR NIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYNDQRPSGV PDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSY DRYTHPALLFGTGTKVTVLGGGGSGGGGSGG GSGGGGSMGRSANAGGGGSGGGGSGGGG EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQP REPQVYVLPISRDELTKNQVSLCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG
53	21452	完全 AA	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSY GMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYAD SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCKTHGSHDNWGQGMVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSR

[0697]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			NIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYNDQRPSGV PDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSY DRYTHPALLFGTGTKVTVLGGGGSGGGGSSG GGSMSGRSANAGGGGGSGGGGSGGGGSGGGG RNLPVATPDPGMFPCLLHHSQNLRAVSNMLQK ARQTLEFYPTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPL ELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMA LCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQI FLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEE PDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNAS GGGGSGGGGSEPKSSDKTHTCPPCAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVSVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL DSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPG
54	22203	完全 AA	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSA GMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYAD SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCKTHGSHDNWGQGMVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSR NIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYNDQRPSGV PDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSY DRYTHPALLFGTGTKVTVLAAEPKSSDKTHTC PPCAPEAAGGPPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTC VVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLP PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
55	22206	完全 AA	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGVTFSY GMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYAD SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCKTHGSHDNWGQGMVTVSSGGGGSGGGG

[0698]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			SGGGGSQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSR NIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYNDQRPSGV PDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSY DRYTHPALLFGTGTKVTVLAAEPKSSDKTHC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLP DELTKNQVSLVCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
[0699]	56	22207 完全 AA	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSY GMHWVRQAPGKGLEWVAFIRVDGSNKYYAD SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCKTHGSHDNWGQGMVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSR NIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYNDQRPSGV PDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSY DRYTHPALLFGTGTKVTVLAAEPKSSDKTHC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLP DELTKNQVSLVCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
57	22208	完全 AA	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSY GMHWVRQAPGKGLEWVAFIEYDGSNKYYAD SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCKTHGSHDNWGQGMVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSR NIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYNDQRPSGV PDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSY DRYTHPALLFGTGTKVTVLAAEPKSSDKTHC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPSSR DELTKNQVSLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
58	22209	完全 AA	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSY GMHWVRQAPGKGLEWVAFIEVDGSNKYYAD SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCKTHGSHDNWGQGMVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSR NIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYNDQRPSGV PDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSY DRYTHPALLFGTGTKVTVLAAEPKSSDKTHC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPSSR DELTKNQVSLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
59	22211	完全 AA	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSY GMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYAD SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCKTDGSHDNWGQGMVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSR NIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYNDQRPSGV PDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSY

[0700]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			DRYTHPALLFGTGTKVTVLAAEPKSSDKTHTC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPISR DELTKNQVSLVCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
60	22212	完全 AA	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSY GMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYAD SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCKTHTSHDNWGQGMVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSR NIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYNDQRPSGV PDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYQCQSY DRYTHPALLFGTGTKVTVLAAEPKSSDKTHTC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPISR DELTKNQVSLVCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
61	22214	完全 AA	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSY GMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYAD SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCKTHGSADNWGQGMVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSR NIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYNDQRPSGV PDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYQCQSY DRYTHPALLFGTGTKVTVLAAEPKSSDKTHTC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPISR DELTKNQVSLVCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ

[0701]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
62	22279	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSGDFALV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGSADGGIWELKKD VYVVELDWYP DAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDSSEVLGS GKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLL LHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKN YSGRFTCWWTITISTDLTFSVKSSRGSSDPQGV TCGAATLSAERVGRDNKEYEYSVEQCEDSACP AAESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIK PDPPKNLQKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPH SYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATV ICRKNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGG GSGGGGGSGGGGSLNPVATPDPGMFPCLLHHSQ NLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCCTSEEIDHEDIT KDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGS CLSRKTSFMMALCLSSIEDLKMYQVEFKTM NAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFN SETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAV TIDRVMSYLNAS
63	22289	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSGDFALV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGSADGGIWELKKD VYVVELDWYP DAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDSSEVLGS GKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLL LHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKN YSGRFTCWWTITISTDLTFSVKSSRGSSDPQGV

[0702]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			TCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVEQCEDSACP AAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIK PDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPH SYFSLTFCVQVRDDSEDRVFTDKTSATVICRKN ASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGGGGSGG GGSGGGGSNLPVATPDPGMFPC LHHSQNLLRA VSNMLQKARQTLEFYPTSEEIDHEDITKDKTS TVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASR KTSFMMALCLSSIEDLKMYQVEFKTMNAKL LMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSETV PQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDR VMSYLNAS
64	22290	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGGSFALV SKLTVDKSRWQQGNVFSVCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGSADGGIWELKDKD VYVVELDWYP DAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTL DQSSEVLGS GKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLL LHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKN YSGRFTCWWTITISTDLTFSVKSSRGSSDPQGV TCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVEQCEDSACP AAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIK PDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPH SYFSLTFCVQVQGSQEKKDRVFTDKTSATVICR KNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGGGGS GGGGSGGGGSNLPVATPDPGMFPC LHHSQNLL RAVSNMLQKARQTLEFYPTSEEIDHEDITKDK TSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLA SRKTSFMMALCLSSIEDLKMYQVEFKTMNA KLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSE TVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTI DRVMSYLNAS
65	22291	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPK

[0703]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALV SKLTVDKSRWQQGNVFSVCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGSADGGIWELKDKDVYVVVELDWYP DAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLTLDQSSEVLGS GKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSHLL LHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKN YSGRFTCWWTITSTDLTFSVKSSRGSSDPQGV TCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVEQCEDSACP AAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIK PDPPKNLQKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPH SYFSLTFCVQVQGESKQEKKDRVFTDKTSATVI CRKNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGGG GSGGGGSGGGSNLPVATPDPGMFPC LHHSQN LLRAVSNMLQKARQTLEFYPTSEEIDHEDITK DKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSC LASRKTSMALCLSSYEDLKMYQVEFKTMN AKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNS ETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTI DRVMSYLNAS
66	22292	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALV SKLTVDKSRWQQGNVFSVCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGSADGGIWELKDKDVYVVVELDWYP DAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLTLDQSSEVLGS GKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSHLL LHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKN YSGRFTCWWTITSTDLTFSVKSSRGSSDPQGV TCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVEQCEDSACP AAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIK

[0704]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			PDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPH SYFSLTFCVQVQGEKKDRVFTDKTSATVICRK NASISVRAQDRYSSSWSEWASVPCSGGGGSG GGGSGGGGSNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLR AVSNMLQKARQTLEFYPTSEEIDHEDITKDKT STVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLAS RKTSFMMALCLSSIEDLKMYQVEFKTMNAK LLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSET VPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTID RVMSYLNAS
67	22293	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQP REPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALV SKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGSADGGIWEKLDVYVVELDWYP DAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDSSEVLGS GKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLL LHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKN YSGRFTCWWTITSTDLTFSVKSSRGSSDPQGV TCGAATLSAERVGRDNKEYEYSVEQEDSACP AAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSFFIRDIK PDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPH SYFSLTFCVQVQDQDTRVFTDKTSATVICRK NASISVRAQDRYSSSWSEWASVPCSGGGGSG GGGSGGGGSNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLR AVSNMLQKARQTLEFYPTSEEIDHEDITKDKT STVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLAS RKTSFMMALCLSSIEDLKMYQVEFKTMNAK LLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSET VPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTID RVMSYLNAS
68	22294	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ

[0705]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGSADGGIWELKGDVYVVELDWYP DAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLTDSSEVLGS GKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLL LHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKN YSGRFTCWWTITISTDLTFSVKSSRGSSDPQGV TCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVEQCEDSACP AAESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIK PDPPKNLQKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPH SYFSLTFCVQVQDDSEDRVFTDKTSATVICRKN ASISVRAQDRYSSSWSEWASVPCSGGGGSGG GSGGGGGSNLPVATPDPGMFPCLLHHSQNLLRA VSNMLQKARQTLEFYPTSEEIDHEDITKDKTS TVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASR KTSFMMALCLSSIEDLKMYQVEFKTMNAKL LMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSETV PQKSSLEEDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDR VMSYLNAS
69	22295	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVSVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGSADGGIWELKGDVYVVELDWYP DAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLTDSSEVLGS GKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLL LHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKN YSGRFTCWWTITISTDLTFSVKSSRGSSDPQGV TCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVEQCEDSACP AAESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIK PDPPKNLQKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPH SYFSLTFCVQVKDQTEDRVFTDKTSATVICRK

[0706]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			NASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGGGGSG GGSGGGGSNLPVATPDPGMFPC LHHSQNLLR AVSNMLQKARQTLEFY PCTSEEIDHEDITKDKT STVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLAS RKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAK LLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSET VPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTID RVMSYLNAS
70	22296	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFALV SKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGSADGGIWELK KDVYVVVELDWYP DAPGEMVVLTC DTPEEDGITWTL DQSSEVLGS GKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLL LHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNK TFLRCEAKN YSGRFTCWWT TISTDLTFSVKSSRGSSDPQGV TCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVE CQEDSACP AAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIK PDPPKNLQKPLKNSRQVEVSW EYPDTWSTPH SYFSLTFCVQVQGSEKDRVFTDKTSATVICRKN ASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGGGGSGG GGSGGGGSNLPVATPDPGMFPC LHHSQNLLRA VSNMLQKARQTLEFY PCTSEEIDHEDITKDKTS TVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASR KTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKL LMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSETV PQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDR VMSYLNAS
71	22672	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYVLPSPRDELTKNQVSL LCLVKGFYPSD

[0707]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			IAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSGDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGGGGSMGRSANAGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSKIDACKRGDVTVKPSHVILLGS TVNITCSLKPRQGC FHYSRRNKLILYKFDRRINF HHGHSLNSQVTGLPLGTTLFVCKLACINSDEIQI CGAEIFVGV APEQPQNLSCIQKGEQGT VACTW ERGRDTHLYTEYTLQLSGPKNL TWQKQCKDIY CDYLD FGINLTPESPESNFTAKVTAVNSLGSSSS LPSTFTFLDIVRPLPPWDIRIKFQKASVSRCTLY WRDEGLVLLNRLRYRPSNSRLWNMNVNVTKA KGRHDLLDLKPFTEYEFQISSKLHLYKGSWSD WSESLRAQTPEEEP
[0708]	72	22735 完全 AA	EPKSSDKTHTCPPEAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYVLPSPRDELTKNQVSLCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSGDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGGGGSGGGGSMGRSANAGGGGS GGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF TFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNK YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCKTHGSHDNWGQGMVTVSSGGGGS MSGRSANAGGGGSGGGGSQSVLTQPPSVSGAP GQRVTISCSGSR SNIGSNTVKWYQQLPGTAPKL LIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQ AEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVL

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
73	23360	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYVLPISRDELTKNQVSLCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGGGSGGGGSMSGRSANAGGGGS GGGGSQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSN IGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVP DRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSY DRYTHPALLFGTGTKVTVLGGSGGGSGGGSG GGSGGGSGVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCA ASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVAFIRYD GSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGMVTVSS
[0709]	23361	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYVLPISRDELTKNQVSLCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGGGSGGGGSMSGRSANAGGGGS GGGGSQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSN IGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVP DRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSY DRYTHPALLFGCGTKVTVLGGSGGGSGGGSG GGSGGGSGVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCA ASGFTFSSYGMHWVRQAPGKCLEWVAFIRYD GSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGMVTVSS
	23363	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYVLPISRDELTKNQVSLCLVKGFYPSD

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			IAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDS DGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KLSLSLSPGGGGGSGGGGSMGRSANAGGGGS GGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF TFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNK YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCKTHGSHDNWGQGMVTVSSGGSGG GSMGRSANAGGGSGGGSGGGSGQS VLTQPPS VSGAPGQRVTISCSGSR SNIGSNTVKWYQQLP GTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASL AITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGT KVTVL
76	23364	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYVLPSPRDELTKNQVSLCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDS DGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KLSLSLSPGGGGGSGGGGSMGRSANAGGGGS GGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF TFSSAGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNK YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCKTHGSHDNWGQGMVTVSSGGSGG GSMGRSANAGGGSGGGSGGGSGQS VLTQPPS VSGAPGQRVTISCSGSR SNIGSNTVKWYQQLP GTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASL AITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGT KVTVL
77	23512	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYVLPSPRDELTKNQVSLCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDS DGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KLSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGSGGGSGGGSGG

[0710]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFT FSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKY YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCKTHGSHDNWGQGMVTVSSGGGGSG GGSGGGSGGGSGGGGSQSVLTQPPSVSGAPG QRTISCSGSR SNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLL IYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQA EDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVL
78	23513	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQP REPQVYVLPSPRDELTKNQVSLCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGGSG GGSGGGGSKIDACKRGDVTVKPSHVILLGST VNITCSLKPRQGC FHYSRRNKLILYKFDRRINF HHGHSLNSQVTGLPLGTTLFVCKLACINSDEIQI CGAEIFVGV APEQPQNLSCIQKGEQGT VACTW ERGRDTHLYTEYTLQLSGPKNL TWQKQCKDIY CDYLD FGINLTPESPESNFTAKVTA VNLSLGS LPSTFTFLDIVRPLPPWDIRIKFQKASVSRCTLY WRDEGLVLLNRLRYRPSNSRLWNMNVNVTKA KGRHDL LDKPFTEYEFQISSKLHLYKGSWSD WSESLRAQTPEEEP
79	23710	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQP REPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFALV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGSADGGMSGRSANAGSADGGIWEL KKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDG ITWTL DQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTC HKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEP

[0711]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			KNKTFLRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFS VKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDNKEY EYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLK YENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVE VSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREK KDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSSS WSEWASVPCSGGGGSGGGGSGGGGSNLPVAT PDPGMFPC LHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEF YPCTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNES CLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYE DLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNML AVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKI KLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNAS
80	23711	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCV VVS VSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQP REPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALV SKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGSADGGMSGRSANAGSADGGIWEL KKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDG ITWTLQSSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTC HGGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEP KNKTFLRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFS VKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDNKEY EYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLK YENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVE VSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGESKQEK KDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSSS WSEWASVPCSGGGGSGGGGSGGGGSNLPVAT PDPGMFPC LHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEF YPCTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNES CLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYE DLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNML AVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKI KLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNAS

[0712]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
81	24228	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSGGSFALV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KLSLSLSPGGSADGGIWELK KD VYVVELDWYP DAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTL DQSSEVLGS GKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLL LHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNK TFLRCEAKN YSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGV TCGAATLSAERV RGDNKEYEYSVEQCEDSACP AAESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIK PDPPKNLQKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPH SYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATV ICRKNASISVRAQDRYSSSSWSEWASVPCSGG GSGSGGGSGGGGSNLPVATPDPGMFPC LHHSQ NLLRAVSNMLQKARQTLEFY PCTSEEIDHEDIT KDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGS CLASRKTSFMMALCLSS IYEDLKMYQVEFKTM NAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFN SETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAV TIDRVMSYLNASGGGGSMSGRSANAGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSVSPGER ATLSCRASQSISINLHWYQQKPGQAPRLLIYFA QSISIGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVY YCQQSNSFPLTFGGGKVEIKGGSGGGSGGGG GGGSGGGSGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYFTDYHLHWVRQAPGQGLEWMGWID PENGDT EYAPKFQGRVTMTTDTSTSTAYMELR SLRSDDTAVYYCNANKELRYFDVWGQGMV TVSS
82	24229	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP

[0713]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			REPQVYVLPSPRDELTKNQVSLCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSGDSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGGGGSGGGGSMSGRSANAGGGGS GGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF TFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNK YYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCKTHGSHDNWGQGMVTVSSGGGGGS MSGRSANAGGGGSGGGGSQSVLTQPPSVSGAP GQRVTISCSGSRNIGSNVTKWYQQLPGTAPKL LIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQ AEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVL GGGGSGGGGSGGGGSMSGRSANAGGGGSGG GGS GGGGSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRA SQSISINLHWYQQKPGQAPRLLIYFASQSIGIPA RFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQSNSF PLTFGGGKVEIKGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS GQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT DYLLHWVRQAPGQGLEWMGWIDPENGDEY APKFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTA VYYCNANKELRYFDVWGQGMVTVSS
83	24230	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKGQP REPQVYVLPSPRDELTKNQVSLCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSGDSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGGGGSGGGGSMSGRSANAGGGGS GGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF TFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNK YYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCKTHGSHDNWGQGMVTVSSGGGGGS MSGRSANAGGGGSGGGGSQSVLTQPPSVSGAP GQRVTISCSGSRNIGSNVTKWYQQLPGTAPKL LIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQ AEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVL

[0714]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GGGGSGGGSGGGGSMGRSANAGGGGSGG GGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSK ASGYTFTDYLLHWVRQAPGQGLEWMGWIDP ENGDTEYAPKFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRS LRSDDTAVYYCNANKELRYFDVWGQGMVT VSSGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGEIVMTQSPA TLSVSPGERATLSCRASQSSINLHWYQQKPGQ APRLLIYFASQSIGIPARFSGSGSGTEFTLTISSL QSEDFAVYYCQQSNSFPLTFGGGTKVEIK
84	24231	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVIVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFALV SKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGSADGGIWELKDKDVIYVVELDWYP DAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDSSEVLGS GKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLL LHKKEDGIWSTDILKDKQEKPKNTFLRCEAKN YSGRFTCWWTITSTDLTFSVKSSRGSSDPQGV TCGAATLSAERVGRDNKEYEYSVEQEDSACP AAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSFFIRDIK PDPPKNLQKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPH SYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATV ICRKNASISVRAQDRYSSSWSEWASVPCSGG GGSGGGGSGGGGSNLPVATPDPGMFPCLLHHSQ NLLRAVSNMLQKARQTLEFYPTSEEIDHEDIT KDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGS CLASRKTSFMMALCLSSIEDLKMYQVEFKTM NAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFN SETVPQKSSLEEDFYKTKIKLCILLHAFRIRAV TIDRVMSYLNASGGGGSMGRSANAGGGGSG GGSGGGGSGGGGSGGGGSKIDACKRGDVTV KPSHVILLGSTVNITCSLKPRQGCFFHYSRRNKLI LYKFDRRINFHHGHSLNSQVTGLPLGTTLTFVCK LACINSDEIQICGAEIFVGVAPQPNLSCIQKG

[0715]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			EQGTVACTWERGRDTHLYTEYTLQLSGPKNLT WQKQCKDIYCDYLDFGINLTPESPESNFTAKVT AVNSLGSSSSLPSTFTFLDIVRPLPPWDIRIKFQK ASVSRCTLYWRDEGLVLLNRLRYRPSNSRLW NMVNVTKAKGRHDLDDLKPFTEYEFQISSKLH LYKGSWSDWSESLRAQTPEEEP
85	24232	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYVLPSPRDELTKNQVSLCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSGDSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSMGSRANAG GGGGSGGGGSGGGGSCRTSECCFQDPPYP DADSGSASGPRDLRCYRISDRYECWQYEGPTAG VSHFLRCCLSSGRCCYFAAGSATRLQFSDQAG VSVLYTVTLWVESWARNQTEKSPEVTLQLYN SVKYEPLGDIKVSCLAGQLRMEWETPDNQV GAEVQFRHRTSPSPWKLGDGCPQDDDTESCLC PLEMNVAQEFQLRRRQLGSQGSSWSKWSSPV CVPPENPPQPQ
86	24233	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYVLPSPRDELTKNQVSLCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSGDSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGGGSMGSRANAGGGGSGGGGSG GGGGSGGGGSKIDACKRGDVTVKPSHVILLGS TVNITCSLKPRQGCFFHYSRRNKLILYKFDRRINF HHGHSLSNSQVTGLPLGTTLVCKLACINSDEIQI CGAEIFVGVAPGGGGSGGGGSGGGGSMGSR ANAGGGGSGGGGSGGGGSCRTSECCFQDPPYP DADSGSASGPRDLRCYRISDRYECWQYEGP TAGVSHFLRCCLSSGRCCYFAAGSATRLQFSD

[0716]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			QAGVSVLYTVTLWVESWARNQTEKSPEVTLQ LYNSVKYEPPLGDIKVSCLAGQLRMEWETPDN QVGAEVQFRHRTSPSPWKLGDGCPQDDDTES CLCPLMNVAQEFQLRRRQLGSQGSWSKWS SPVCVPPENPPQPQ
87	24235	完全 AA	KIDACKRGDVTVKPSHVILLGSTVNITCSLKPR QGCFHYSRRNKLILYKFDRRINFHHGHSLNSQV TGLPLGTTLFVCKLACINSDEIQICGAEIFVGVA PGGGGSGGGGSMGRSANAGGGGSRNLPVAT PDPGMFPCLLHHSQNLRAVSNMLQKARQTLEF YPCTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNES CLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYE DLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNML AVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKI KLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASGGGGSGG GGSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF ALVSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH YTQKSLSLSPG
88	24236	完全 AA	CRTSECCFQDPPYPDADSGSASGPRDLRCYRIS SDRYECSWQYEGPTAGVSHFLRCCLSSGRCCY FAAGSATRLQFSDQAGVSVLYTVTLWVESWA RNQTEKSPEVTLQLYNSVKYEPPLGDIKVSCLA GQLRMEWETPDNQVGAEVQFRHRTSPSPWKL GDGCPQDDDTESCLCPLMNVAQEFQLRRRQL GSQGSWSKWSSPVCVPPENPPQPQGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSMGRSANAEPKSSDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLP RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ

[0717]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
89	24246	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDFALV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGGGGSMGRSANAGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSKIDACKRGDVTVKPSHVILLGS TVNITCSLKPRQGCFFHYSRRNKLILYKFDRRINF HHGHSLSNSQVTGLPLGTTLFVCKLACINSDEIQI CGAEIFVGVAPGGGGSGGGGSMGRSANAGG GGSRLNPVATPDPGMFPCLHHSQNLRAVSNM LQKARQTLEFYPTSEEIDHEDITKDKTSTVEA CLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSF MMALCLSSYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDP KRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKS SLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSY LNAS
90	12153	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCAGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAA GCCCAAAGACACCCTGATGATTAGCCGAACC CCTGAAGTCACATGCGTGGTTCGTGCCGTGT CTCACGAGGACCCAGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACAAAACCCCGGGAGGAACAGTACAAC AGCACCTATAGAGTCGTGTCCGTCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGG AATATAAGTGCAAAGTGTCCAATAAGGCCCT GCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTCTAAG GCAAAGGCCAGCCTCGCGAACCACAGGTC TACGTGCTGCCTCCATCCCGGGACGAGCTGA CAAAGAACCAGGTCTCTGCTGTGCCTGGT GAAAGGCTTCTATCCATCAGATATTGCTGTG GAGTGGGAAAGCAATGGGCAGCCCGAGAAC

[0718]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			AATTACCTGACTTGGCCCCCTGTGCTGGACT CTGATGGGAGTTTCTTTCTGTATTCTAAGCTG ACCGTGGATAAAAAGTAGGTGGCAGCAGGGA AATGTCTTTAGTTGTTTCAGTGATGCATGAAG CCCTGCATAACCACTACACCCAGAAAAGCCT GTCCCTGTCCCCCGGA
91	12155	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCTGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCCTGTTCCACCCAA GCCTAAAGACACACTGATGATTTCCCGAACC CCCGAAGTCACATGCGTGGTTCGTGTCTGTGA GTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACTAAACCTAGGGAGGAACAGTACAAC TCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTCCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AATATAAGTGCAAAGTGAGCAATAAGGCC TGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCCAA GGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCACAGGT CTACGTGTATCCTCCAAGCCGGGACGAGCTG ACAAAGAACCAGGTCTCCCTGACTTGTCTGG TGAAAGGGTTTTACCCTAGTGATATCGCTGT GGAGTGGGAATCAAATGGACAGCCAGAGAA CAATTATAAGACTACCCCCCTGTGCTGGAC AGTGATGGGTCATTCGCACTGGTCTCCAAGC TGACAGTGGACAAATCTCGGTGGCAGCAGG GAAATGTCTTTTCATGTAGCGTGATGCATGA AGCACTGCACAACCATTACCCAGAAAGTCA CTGTCACTGTCACCAGGA
92	12933	完全 nt	GACATCCAGATGACACAGTCTCCTAGCTCCC TGTCCGCCTCTGTGGGCGATAGAGTGACCAT CACATGCAGCGCCTCTAGCTCCGTGTCCTAC ATGCACTGGTATCAGCAGAAGAGCGGCAAG GCCCCAAAGCTGCTGATCTACGACACCAGCA AGCTGGCCTCCGGAGTGCCATCTAGGTTTCAG CGGCTCCGGCTCTGGCACCGACTTTACCCTG ACAATCTCTAGCCTGCAGCCTGAGGATTTTCG

[0719]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			CCACATACTATTGTCAGCAGTGGTCCGGCTA TCCACTGACCTTTGGCCAGGGCACAAAGCTG GAGATCAAGCGCACAGTGGCGGCGCCCAGT GTCTTCATTTTTCCCCCTAGCGACGAACAGC TGAAGTCTGGGACAGCCAGTGTGGTCTGTCT GCTGAACAACCTTCTACCCTAGAGAGGCTAAA GTGCAGTGGAAAGGTCGATAACGCACTGCAG TCCGGAAATTCTCAGGAGAGTGTGACTGAAC AGGACTCAAAGATAGCACCTATTCCCTGTC AAGCACACTGACTCTGAGCAAGGCCGACTA CGAGAAGCATAAAGTGTATGCTTGTGAAGTC ACCCACCAGGGGCTGAGTTCACCAGTCACAA AATCATTCAACAGAGGGGAGTGC
93	17572	完全 nt	CAAGTGGGAGCCTGCCCTAGCGGCAAGAAG GCCCCGCGAGATCGACGAGTCCCTGATCTTCT ACAAGAAGTGGGAGCTGGAGGCATGCGTGG ACGCCGCCCTGCTGGCCACACAGATGGATAG GGTGAACGCCATCCCTTTTACCTATGAGCAG CTGGATGTGCTGAAGCACAAGCTGCCACAG GGACAGGGAGGAGGAGGCTCCGGAGGAGGC GGCAACTCTCCACTGAGCGGGCGGAGCGAC AATCACCAGGGACAGTCTGGACAGGGAGGA CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAG GTGAAGAAGCCTGGGGCCAGCGTGAAGGTG TCTTGCAAGGCCTCTGGCTACAGCTTCACAG GCTATACCATGAATTGGGTGCGGCAGGCCCC AGGACAGGGACTGGAGTGGATGGGCCTGAT CACACCCTACAACGGGGCCAGCTCCTATAAT CAGAAGTTTCGGGGCAAGGCCACCATGACA GTGGACACCAGCACATCCACCGTGACATGG AGCTGTCTAGCCTGAGAAGCGAGGATACCG CCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCGGCTACGA CGGCAGAGGCTTTGATTATTGGGGCCAGGGC ACACTGGTGACCGTGTCTCTGCTAGCACTA AGGGGCCTTCCGTGTTTCCACTGGCTCCCTCT AGTAAATCCACCTCTGGAGGCACAGCTGCAC TGGGATGTCTGGTGAAGGATTACTTCCCTGA

[0720]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			ACCAGTCACAGTGAGTTGGA ACTCAGGGGGCT CTGACAAGTGGAGTCCATACTTTTCCCGCAG TGCTGCAGTCAAGCGGACTGTACTCCCTGTC CTCTGTGGTCACCGTGCCTAGTTCAAGCCTG GGCACCCAGACATATATCTGCAACGTGAATC ACAAGCCATCAAATACAAAAGTCGACAAGA AAGTGGAGCCCAAGAGCTGTGATAAACTC ATACCTGCCACCTTGTCCGGCGCCAGAGGC AGCAGGAGGACCAAGCGTGTTCTGTTTCCA CCCAAGCCCAAAGACACCCTGATGATTAGCC GAACCCCTGAAGTCACATGCGTGGTTCGTGTC CGTGTCTCACGAGGACCCAGAAGTCAAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAACCCCGGGAGGAACAGT ACAACAGCACCTATAGAGTCGTGTCCGTCCT GACAGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGG CAAGGAATATAAGTGCAAAGTGTCCAATAA GGCCCTGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATT TCTAAGGCAAAAAGGCCAGCCTCGCGAACCA CAGGTCTACGTGCTGCCTCCATCCCGGGACG AGCTGACAAAGAACCAGGTCTCTCTGCTGTG CCTGGTGAAAGGCTTCTATCCATCAGATATT GCTGTGGAGTGGGAAAGCAATGGGCAGCCC GAGAACAATTACCTGACTTGGCCCCCTGTGC TGGACTCTGATGGGAGTTTCTTTCTGTATTCT AAGCTGACCGTGGATAAAAGTAGGTGGCAG CAGGGAAATGTCTTTAGTTGTTTCAGTGATGC ATGAAGCCCTGCATAACCACTACACCCAGAA AAGCCTGTCCCTGTCCCCCGGA
94	17573	完全 nt	CAAGTGGGAGCCTGCCCTAGCGGCAAGAAG GCCCGCGAGATCGACGAGTCCCTGATCTTCT ACAAGAAGTGGGAGCTGGAGGCATGCGTGG ACGCCGCCCTGCTGGCCACACAGATGGATAG GGTGAACGCCATCCCTTTTACCTATGAGCAG CTGGATGTGCTGAAGCACAAGCTGCCACAG GGACAGGGAGGAGGAGGCTCCGGAGGAGGC GGCAACTCTCCAACCAGCGGGCGGAGCGCA

[0721]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			AATCCCCAGGGACAGTCTGGACAGGGAGGA CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAG GTGAAGAAGCCTGGGGCCAGCGTGAAGGTG TCTTGCAAGGCCTCTGGCTACAGCTTCACAG GCTATAACCATGAATTGGGTGCGGCAGGCCCC AGGACAGGGACTGGAGTGGATGGGCCTGAT CACACCCTACAACGGGGCCAGCTCCTATAAT CAGAAGTTTCGGGGCAAGGCCACCATGACA GTGGACACCAGCACATCCACCGTGTACATGG AGCTGTCTAGCCTGAGAAGCGAGGATAACCG CCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCGGCTACGA CGGCAGAGGCTTTGATTATTGGGGCCAGGGC AACTGGTGACCGTGTCTCTGCTAGCACTA AGGGGCCTTCCGTGTTTCCACTGGCTCCCTCT AGTAAATCCACCTCTGGAGGCACAGCTGCAC TGGGATGTCTGGTGAAGGATTACTTCCCTGA ACCAGTCACAGTGAGTTGGAAGTCAAGGGCT CTGACAAGTGGAGTCCATACTTTTCCCAG TGCTGCAGTCAAGCGGACTGTACTCCCTGTC CTCTGTGGTCACCGTGCCTAGTTCAAGCCTG GGCACCCAGACATATATCTGCAACGTGAATC ACAAGCCATCAAATACAAAAGTCGACAAGA AAGTGGAGCCCAAGAGCTGTGATAAACTC ATACCTGCCACCTTGTCCGGCGCCAGAGGC AGCAGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCA CCCAAGCCCAAAGACACCCTGATGATTAGCC GAACCCCTGAAGTCACATGCGTGGTTCGTGTC CGTGTCTCACGAGGACCCAGAAGTCAAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAACCCCGGGAGGAACAGT ACAACAGCACCTATAGAGTCGTGTCCGTCCT GACAGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGG CAAGGAATATAAGTGCAAAGTGTCCAATAA GGCCCTGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATT TCTAAGGCAAAGGCCAGCCTCGCGAACCA CAGGTCTACGTGCTGCCTCCATCCCGGGACG AGCTGACAAAGAACCAGGTCTCTCTGCTGTG

[0722]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			CCTGGTGAAAGGCTTCTATCCATCAGATATT GCTGTGGAGTGGGAAAGCAATGGGCAGCCC GAGAACAATTACCTGACTTGGCCCCCTGTGC TGGACTCTGATGGGAGTTTCTTTCTGTATTCT AAGCTGACCGTGGATAAAAGTAGGTGGCAG CAGGGAAATGTCTTTAGTTGTTTCAGTGATGC ATGAAGCCCTGCATAACCACTACACCCAGAA AAGCCTGTCCCTGTCCCCCGGA
95	17577	完全 nt	CAAGTGGGAGCCTGCCCTAGCGGCAAGAAG GCCCCGCGAGATCGACGAGTCCCTGATCTTCT ACAAGAAGTGGGAGCTGGAGGCATGCGTGG ACGCCGCCCTGCTGGCCACACAGATGGATAG GGTGAACGCCATCCCTTTTACCTATGAGCAG CTGGATGTGCTGAAGCACAAGCTGCCACAG GGACAGGGAGGAGGAGGCTCCGGAGGAGGC GGCAACTCTCCAGGGAGCGGGCGGAGCGCA CAGGTGCAGGGACAGTCTGGACAGGGAGGA CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAG GTGAAGAAGCCTGGGGCCAGCGTGAAGGTG TCTTGCAAGGCCTCTGGCTACAGCTTCACAG GCTATAACCATGAATTGGGTGCGGCAGGCCCC AGGACAGGGACTGGAGTGGATGGGCCTGAT CACACCCTACAACGGGGCCAGCTCCTATAAT CAGAAGTTTCGGGGCAAGGCCACCATGACA GTGGACACCAGCACATCCACCGTGTACATGG AGCTGTCTAGCCTGAGAAGCGAGGATACCG CCGTGTACTIONTGTGCCAGAGGCGGCTACGA CGGCAGAGGCTTTGATTATTGGGGCCAGGGC ACACTGGTGACCGTGTCCCTCTGCTAGCACTA AGGGGCCTTCCGTGTTTCCACTGGCTCCCTCT AGTAAATCCACCTCTGGAGGCACAGCTGCAC TGGGATGTCTGGTGAAGGATTACTTCCCTGA ACCAGTCACAGTGAAGTTGGAACCTCAGGGGCT CTGACAAGTGGAGTCCATACTTTTCCCGCAG TGCTGCAGTCAAGCGGACTGTACTIONCTGTC CTCTGTGGTCACCGTGCCTAGTTCAAGCCTG GGCACCCAGACATATATCTGCAACGTGAATC

[0723]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			ACAAGCCATCAAATACAAAAGTCGACAAGA AAGTGGAGCCCAAGAGCTGTGATAAACTC ATACCTGCCACCTTGTCCGGCGCCAGAGGC AGCAGGAGGACCAAGCGTGTTCTTCTTCCA CCCAAGCCCAAAGACACCCTGATGATTAGCC GAACCCCTGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTC CGTGTCTCACGAGGACCCAGAAGTCAAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAACCCCGGGAGGAACAGT ACAACAGCACCTATAGAGTCGTGTCCGTCCT GACAGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGG CAAGGAATATAAGTGCAAAGTGTCCAATAA GGCCCTGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATT TCTAAGGCAAAAGGCCAGCCTCGCGAACCA CAGGTCTACGTGCTGCCTCCATCCCGGGACG AGCTGACAAAGAACCAGGTCTCTCTGCTGTG CCTGGTGAAAGGCTTCTATCCATCAGATATT GCTGTGGAGTGGGAAAGCAATGGGCAGCCC GAGAACAATTACCTGACTTGGCCCCCTGTGC TGGACTCTGATGGGAGTTTCTTTCTGTATTCT AAGCTGACCGTGGATAAAAGTAGGTGGCAG CAGGGAAATGTCTTTAGTTGTTTCAGTGATGC ATGAAGCCCTGCATAACCACTACACCCAGAA AAGCCTGTCCCTGTCCCCCGGA
96	17578	完全 nt	CAAGTGGGAGCCTGCCCTAGCGGCAAGAAG GCCCGCGAGATCGACGAGTCCCTGATCTTCT ACAAGAAGTGGGAGCTGGAGGCATGCGTGG ACGCCGCCCTGCTGGCCACACAGATGGATAG GGTGAACGCCATCCCTTTTACCTATGAGCAG CTGGATGTGCTGAAGCACAAGCTGCCACAG GGACAGGGAGGAGGAGGCTCCGGAGGAGGC GGCAACTCTCCAGGGAGCAGCCGGAACGCA GACGTGCAGGGACAGTCTGGACAGGGAGGA CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAG GTGAAGAAGCCTGGGGCCAGCGTGAAGGTG TCTTGCAAGGCCTCTGGCTACAGCTTCACAG GCTATACCATGAATTGGGTGCGGCAGGCCCC

[0724]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			AGGACAGGGACTGGAGTGGATGGGCCTGAT CACACCCTACAACGGGGCCAGCTCCTATAAT CAGAAGTTTCGGGGCAAGGCCACCATGACA GTGGACACCAGCACATCCACCGTGTACATGG AGCTGTCTAGCCTGAGAAGCGAGGATACCG CCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCGGCTACGA CGGCAGAGGCTTTGATTATTGGGGCCAGGGC AACTGGTGACCGTGTCTCTGCTAGCACTA AGGGGCCTTCCGTGTTTCCACTGGCTCCCTCT AGTAAATCCACCTCTGGAGGCACAGCTGCAC TGGGATGTCTGGTGAAGGATTACTTCCCTGA ACCAGTCACAGTGAGTTGGA ACTCAGGGGCT CTGACAAGTGGAGTCCATACTTTTCCCGCAG TGCTGCAGTCAAGCGGACTGTACTCCCTGTC CTCTGTGGTCACCGTGCCTAGTTCAAGCCTG GGCACCCAGACATATATCTGCAACGTGAATC ACAAGCCATCAAATACAAAAGTCGACAAGA AAGTGGAGCCCAAGAGCTGTGATAAACTC ATACCTGCCACCTTGTCCGGCGCCAGAGGC AGCAGGAGGACCAAGCGTGTTCTGTTTCCA CCAAGCCCAAGACACCCTGATGATTAGCC GAACCCCTGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTC CGTGTCTCACGAGGACCCAGAAGTCAAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAACCCCGGGAGGAACAGT ACAACAGCACCTATAGAGTCGTGTCCGTCCT GACAGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGG CAAGGAATATAAGTGCAAAGTGCCAATAA GGCCCTGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATT TCTAAGGCAAAAAGGCCAGCCTCGCGAACCA CAGGTCTACGTGCTGCCTCCATCCCGGGACG AGCTGACAAAGAACCAGGTCTCTCTGCTGTG CCTGGTGAAAGGCTTCTATCCATCAGATATT GCTGTGGAGTGGGAAAGCAATGGGCAGCCC GAGAACAATTACCTGACTTGGCCCCCTGTGC TGGACTCTGATGGGAGTTTCTTTCTGTATTCT AAGCTGACCGTGGATAAAAGTAGGTGGCAG

[0725]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			CAGGGAAATGTCTTTAGTTGTTTCAGTGATGC ATGAAGCCCTGCATAACCACTACACCCAGAA AAGCCTGTCCCTGTCCCCCGGA
97	17580	完全 nt	CAAGTGGGAGCCTGCCCTAGCGGCAAGAAG GCCCCGCGAGATCGACGAGTCCCTGATCTTCT ACAAGAAGTGGGAGCTGGAGGCATGCGTGG ACGCCGCCCTGCTGGCCACACAGATGGATAG GGTGAACGCCATCCCTTTTACCTATGAGCAG CTGGATGTGCTGAAGCACAAGCTGCCACAG GGACAGGGAGGAGGAGGCTCCGGAGGAGGC GGCAACTCTCCAGGGACCGCCCGGAGCGAC AATGTGCAGGGACAGTCTGGACAGGGAGGA CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAG GTGAAGAAGCCTGGGGCCAGCGTGAAGGTG TCTTGCAAGGCCTCTGGCTACAGCTTCACAG GCTATAACCATGAATTGGGTGCGGCAGGCCCC AGGACAGGGACTGGAGTGGATGGGCCTGAT CACACCCTACAACGGGGCCAGCTCCTATAAT CAGAAGTTTCGGGGCAAGGCCACCATGACA GTGGACACCAGCACATCCACCGTGTACATGG AGCTGTCTAGCCTGAGAAGCGAGGATACCG CCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCGGCTACGA CGGCAGAGGCTTTGATTATTGGGGCCAGGGC ACACTGGTGACCGTGTCTCTGCTAGCACTA AGGGGCCTTCCGTGTTTCCACTGGCTCCCTCT AGTAAATCCACCTCTGGAGGCACAGCTGCAC TGGGATGTCTGGTGAAGGATTACTTCCCTGA ACCAGTCACAGTGAGTTGGA ACTCAGGGGCT CTGACAAGTGGAGTCCATACTTTTCCCGCAG TGCTGCAGTCAAGCGGACTGTACTCCCTGTC CTCTGTGGTCACCGTGCCTAGTTCAAGCCTG GGCACCCAGACATATATCTGCAACGTGAATC ACAAGCCATCAAATACAAAAGTCGACAAGA AAGTGGAGCCCAAGAGCTGTGATAAACTC ATACCTGCCACCTTGTCGGGCGCCAGAGGC AGCAGGAGGACCAAGCGTGTTCTGTTTCCA CCCAAGCCCAAAGACACCCTGATGATTAGCC

[0726]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GAACCCCTGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTC CGTGTCTCACGAGGACCCAGAAGTCAAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAACCCCGGGAGGAACAGT ACAACAGCACCTATAGAGTCGTGTCCGTCCT GACAGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGG CAAGGAATATAAGTGCAAAGTGTCCAATAA GGCCCTGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATT TCTAAGGCCAAAAGGCCAGCCTCGCGAACCA CAGGTCTACGTGCTGCCTCCATCCCGGGACG AGCTGACAAAGAACCAGGTCTCTCTGCTGTG CCTGGTGAAAGGCTTCTATCCATCAGATATT GCTGTGGAGTGGGAAAGCAATGGGCAGCCC GAGAACAATTACCTGACTTGGCCCCCTGTGC TGGACTCTGATGGGAGTTTCTTTCTGTATTCT AAGCTGACCGTGGATAAAAGTAGGTGGCAG CAGGGAAATGTCTTTAGTTGTTTCAGTGATGC ATGAAGCCCTGCATAACCACTACACCCAGAA AAGCCTGTCCCTGTCCCCCGGA
98	17584	完全 nt	CAAGTGGGAGCCTGCCCTAGCGGCAAGAAG GCCCGCGAGATCGACGAGTCCCTGATCTTCT ACAAGAAGTGGGAGCTGGAGGCATGCGTGG ACGCCGCCCTGCTGGCCACACAGATGGATAG GGTGAACGCCATCCCTTTTACCTATGAGCAG CTGGATGTGCTGAAGCACAAGCTGCCACAG GGACAGGGAGGAGGAGGCTCCGGAGGAGGC GGCAACTCTCAGGGGGCGGGCGGGTGAAC AATGTGCAGGGACAGTCTGGACAGGGAGGA CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAG GTGAAGAAGCCTGGGGCCAGCGTGAAGGTG TCTTGCAAGGCCTCTGGCTACAGCTTCACAG GCTATAACCATGAATTGGGTGCGGCAGGCCCC AGGACAGGGACTGGAGTGGATGGGCCTGAT CACACCCTACAACGGGGCCAGCTCCTATAAT CAGAAGTTTCGGGGCAAGGCCACCATGACA GTGGACACCAGCACATCCACCGTGTACATGG AGCTGTCTAGCCTGAGAAGCGAGGATACCG

[0727]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			CCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCGGCTACGA CGGCAGAGGCTTTGATTATTGGGGCCAGGGC AACTGGTGACCGTGTCTCTGCTAGCACTA AGGGGCCTTCCGTGTTTCCACTGGCTCCCTCT AGTAAATCCACCTCTGGAGGCACAGCTGCAC TGGGATGTCTGGTGAAGGATTACTTCCCTGA ACCAGTCACAGTGAGTTGGA ACTCAGGGGCT CTGACAAGTGGAGTCCATACTTTTCCCGCAG TGCTGCAGTCAAGCGGACTGTACTCCCTGTC CTCTGTGGTCACCGTGCCTAGTTCAAGCCTG GGCACCCAGACATATATCTGCAACGTGAATC ACAAGCCATCAAATACAAAAGTCGACAAGA AAGTGGAGCCCAAGAGCTGTGATAAACTC ATACCTGCCACCTTGTCCGGCGCCAGAGGC AGCAGGAGGACCAAGCGTGTTCTGTTTCCA CCCAAGCCCAAAGACACCCTGATGATTAGCC GAACCCCTGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTC CGTGTCTCACGAGGACCCAGAAGTCAAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAACCCCGGGAGGAACAGT ACAACAGCACCTATAGAGTCGTGTCCGTCCT GACAGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGG CAAGGAATATAAGTGCAAAGTGTCCAATAA GGCCCTGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATT TCTAAGGCAAAGGCCAGCCTCGCGAACCA CAGGTCTACGTGCTGCCTCCATCCCGGGACG AGCTGACAAAGAACCAGGTCTCTCTGCTGTG CCTGGTGAAAGGCTTCTATCCATCAGATATT GCTGTGGAGTGGGAAAGCAATGGGCAGCCC GAGAACAATTACCTGACTTGGCCCCCTGTGC TGGACTCTGATGGGAGTTTCTTTCTGTATTCT AAGCTGACCGTGGATAAAAGTAGGTGGCAG CAGGGAAATGTCTTTAGTTGTTTCAGTGATGC ATGAAGCCCTGCATAACCACTACACCCAGAA AAGCCTGTCCCTGTCCCCCGGA
99	17586	完全 nt	CAAGTGGGAGCCTGCCCTTCTGGCAAGAAG GCCCGCGAGATCGACGAGAGCCTGATCTTCT

[0728]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			ACAAGAAGTGGGAGCTGGAGGCATGCGTGG ACGCCGCCCTGCTGGCCACACAGATGGATAG GGTGAACGCCATCCCTTTTACCTATGAGCAG CTGGATGTGCTGAAGCACAAGCTGCCACAG GGACAGGGAGGAGGAGGCAGCGGCGGAGG AGGCAATTCTCCAATGAGCGCCCGCATCCTG CAGGTGCAGGGACAGTCCGGACAGGGAGGA CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCCGAG GTGAAGAAGCCTGGGGCCAGCGTGAAGGTG TCCTGCAAGGCCTCCGGCTACTCTTTCACAG GCTATAACCATGAACTGGGTGCGGCAGGCCCC AGGACAGGGACTGGAGTGGATGGGCCTGAT CACACCCTACAACGGGGCCAGCTCCTATAAT CAGAAGTTTCGGGGCAAGGCCACCATGACA GTGGACACCAGCACATCCACCGTGTACATGG AGCTGTCTAGCCTGAGATCCGAGGATAACCGC CGTGTACTATTGTGCCAGAGGCGGCTACGAC GGCAGAGGCTTTGATTATTGGGGCCAGGGCA CACTGGTGACCGTGTCTCTGCTAGCACTAA GGGGCCTTCCGTGTTTCCACTGGCTCCCTCTA GTAAATCCACCTCTGGAGGCACAGCTGCACT GGGATGTCTGGTGAAGGATTACTTCCCTGAA CCAGTCACAGTGAGTTGGAACCTCAGGGGCTC TGACAAGTGGAGTCCATACTTTTCCCAGT GCTGCAGTCAAGCGGACTGTACTCCCTGTCC TCTGTGGTCACCGTGCCTAGTTCAAGCCTGG GCACCCAGACATATATCTGCAACGTGAATCA CAAGCCATCAAATACAAAAGTCGACAAGAA AGTGGAGCCCAAGAGCTGTGATAAACTCA TACCTGCCCACCTTGTCCGGCGCCAGAGGCA GCAGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCAC CCAAGCCCAAAGACACCCTGATGATTAGCCG AACCCCTGAAGTCACATGCGTGGTTCGTGTCC GTGTCTCACGAGGACCCAGAAGTCAAGTTCA ACTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAA TGCCAAGACAAAACCCCGGGAGGAACAGTA CAACAGCACCTATAGAGTCGTGTCCGTCTCTG

[0729]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			ACAGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGC AAGGAATATAAGTGCAAAGTGTCCAATAAG GCCCTGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATT CTAAGGCAAAGGCCAGCCTCGCGAACCCAC AGGTCTACGTGCTGCCTCCATCCCGGGACGA GCTGACAAAGAACCAGGTCTCTCTGCTGTGC CTGGTGAAAGGCTTCTATCCATCAGATATTG CTGTGGAGTGGGAAAGCAATGGGCAGCCCG AGAACCAATTACCTGACTTGGCCCCCTGTGCT GGACTCTGATGGGAGTTTCTTTCTGTATTCTA AGCTGACCGTGGATAAAAAGTAGGTGGCAGC AGGGAAATGTCTTTAGTTGTTTCAGTGATGCA TGAAGCCCTGCATAACCACTACCCAGAAA AGCCTGTCCCTGTCCCCCGGA
100	17595	完全 nt	CAAGTGGGAGCCTGCCCTAGCGGCAAGAAG GCCCGCGAGATCGACGAGTCCCTGATCTTCT ACAAGAAGTGGGAGCTGGAGGCATGCGTGG ACGCCGCCCTGCTGGCCACACAGATGGATAG GGTGAACGCCATCCCTTTTACCTATGAGCAG CTGGATGTGCTGAAGCACAAGCTGCCACAG GGACAGGGAGGAGGAGGCTCCGGAGGAGGC GGCAACTCTCCAGGGAAGGGGCGGAGCGCA AATGCCAGGGACAGTCTGGACAGGGAGGA CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAG GTGAAGAAGCCTGGGGCCAGCGTGAAGGTG TCTTGCAAGGCCTCTGGCTACAGCTTCACAG GCTATAACCATGAATTGGGTGCGGCAGGCCCC AGGACAGGGACTGGAGTGGATGGGCCTGAT CACACCCTACAACGGGGCCAGCTCCTATAAT CAGAAGTTTCGGGGCAAGGCCACCATGACA GTGGACACCAGCACATCCACCGTGTACATGG AGCTGTCTAGCCTGAGAAGCGAGGATACCG CCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCGGCTACGA CGGCAGAGGCTTTGATTATTGGGGCCAGGGC AACTGGTGACCGTGTCTCTGCTAGCACTA AGGGGCCTTCCGTGTTTCCACTGGCTCCCTCT AGTAAATCCACCTCTGGAGGCACAGCTGCAC

[0730]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			TGGGATGTCTGGTGAAGGATTACTTCCCTGA ACCAGTCACAGTGAGTTGGA ACTCAGGGGCT CTGACAAGTGGAGTCCATACTTTTCCCGCAG TGCTGCAGTCAAGCGGACTGTACTCCCTGTC CTCTGTGGTCACCGTGCCTAGTTCAAGCCTG GGCACCCAGACATATATCTGCAACGTGAATC ACAAGCCATCAAATACAAAAGTCGACAAGA AAGTGGAGCCCAAGAGCTGTGATAAACTC ATACCTGCCACCTTGTCCGGCGCCAGAGGC AGCAGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCA CCCAAGCCCAAAGACACCCTGATGATTAGCC GAACCCCTGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTC CGTGTCTCACGAGGACCCAGAAGTCAAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAACCCCGGGAGGAACAGT ACAACAGCACCTATAGAGTCGTGTCCGTCCT GACAGTGTGCACCAGGATTGGCTGAACGG CAAGGAATATAAGTGCAAAGTGTCCAATAA GGCCCTGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATT TCTAAGGCAAAAAGGCCAGCCTCGCGAACCA CAGGTCTACGTGCTGCCTCCATCCCGGGACG AGCTGACAAAGAACCAGGTCTCTCTGCTGTG CCTGGTGAAAGGCTTCTATCCATCAGATATT GCTGTGGAGTGGGAAAGCAATGGGCAGCCC GAGAACAATTACCTGACTTGGCCCCCTGTGC TGGACTCTGATGGGAGTTTCTTTCTGTATTCT AAGCTGACCGTGGATAAAAAGTAGGTGGCAG CAGGGAAATGTCTTTAGTTGTTTCAGTGATGC ATGAAGCCCTGCATAACCACTACACCCAGAA AAGCCTGTCCCTGTCCCCCGGA
101	17601	完全 nt	CAAGTGGGAGCCTGCCCTAGCGGCAAGAAG GCCCGCGAGATCGACGAGTCCCTGATCTTCT ACAAGAAGTGGGAGCTGGAGGCATGCGTGG ACGCCGCCCTGCTGGCCACACAGATGGATAG GGTGAACGCCATCCCTTTTACCTATGAGCAG CTGGATGTGCTGAAGCACAAGCTGCCACAG GGACAGGGAGGAGGAGGCTCCGGAGGAGGC

[0731]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GGCAACTCTCCAATGAGCGGGCGGAGCGCA AATGCCCAGGGACAGTCTGGACAGGGAGGA CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAG GTGAAGAAGCCTGGGGCCAGCGTGAAGGTG TCTTGCAAGGCCTCTGGCTACAGCTTCACAG GCTATACCATGAATTGGGTGCGGCAGGCCCC AGGACAGGGACTGGAGTGGATGGGCCTGAT CACACCCTACAACGGGGCCAGCTCCTATAAT CAGAAGTTTCGGGGCAAGGCCACCATGACA GTGGACACCAGCACATCCACCGTGTACATGG AGCTGTCTAGCCTGAGAAGCGAGGATACCG CCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCGGCTACGA CGGCAGAGGCTTTGATTATTGGGGCCAGGGC AACTGGTGACCGTGCCTCTGCTAGCACTA AGGGGCCTTCCGTGTTTCCACTGGCTCCCTCT AGTAAATCCACCTCTGGAGGCACAGCTGCAC TGGGATGTCTGGTGAAGGATTACTTCCCTGA ACCAGTCACAGTGAGTTGGAAGTCAAGGGCT CTGACAAGTGGAGTCCATACTTTTCCCGCAG TGCTGCAGTCAAGCGGACTGTACTCCCTGTC CTCTGTGGTCACCGTGCCTAGTTCAAGCCTG GGCACCCAGACATATATCTGCAACGTGAATC ACAAGCCATCAAATACAAAAGTCGACAAGA AAGTGGAGCCCAAGAGCTGTGATAAACTC ATACCTGCCACCTTGTCCGGCGCCAGAGGC AGCAGGAGGACCAAGCGTGTTCCCTGTTTCCA CCCAAGCCAAAGACACCCTGATGATTAGCC GAACCCCTGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTC CGTGTCTCACGAGGACCCAGAAGTCAAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAACCCCGGGAGGAACAGT ACAACAGCACCTATAGAGTCGTGTCCGTCCT GACAGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGG CAAGGAATATAAGTGCAAAGTGTCCAATAA GGCCCTGCCCCTCCTATCGAGAAAACCATT TCTAAGGCAAAAAGGCCAGCCTCGCGAACCA CAGGTCTACGTGCTGCCTCCATCCCGGGACG

[0732]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			AGCTGACAAAGAACCAGGTCTCTCTGCTGTG CCTGGTGAAAGGCTTCTATCCATCAGATATT GCTGTGGAGTGGGAAAGCAATGGGCAGCCC GAGAACAATTACCTGACTTGGCCCCCTGTGC TGGACTCTGATGGGAGTTTCTTTCTGTATTCT AAGCTGACCGTGGATAAAAGTAGGTGGCAG CAGGGAAATGTCTTTAGTTGTTTCAGTGATGC ATGAAGCCCTGCATAACCACTACACCCAGAA AAGCCTGTCCCTGTCCCCCGGA
102	17871	完全 nt	ATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGTACGTG GTGGAGCTGGACTGGTATCCAGATGCACCAG GAGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGACACAC CAGAGGAGGATGGCATCACCTGGACACTGG ACCAGAGCTCCGAGGTGCTGGGCAGCGGCA AGACCCTGACAATCCAGGTGAAGGAGTTCG GCGATGCCGGACAGTACACATGTCACAAGG GCGGCGAGGTGCTGTCTCACAGCCTGCTGCT GCTGCACAAGAAGGAGGATGGCATCTGGTC CACAGACATCCTGAAGGATCAGAAGGAGCC CAAGAACAAGACCTTCCTGAGGTGCGAGGC CAAGAATTATTCTGGCCGCTTTACCTGTTGG TGGCTGACCACAATCTCTACCGACCTGACCT TCAGCGTGAAGTCTAGCCGGGGCTCCTCTGA TCCTCAGGGAGTGACATGCGGAGCCGCCACC CTGAGCGCCGAGCGGGTGAGAGGCGACAAC AAGGAGTACGAGTATAGCGTGGAGTGCCAG GAGGATTCCGCCTGTCCC GCCCGAGGAGT CCCTGCCTATCGAAGTGATGGTGGACGCCGT GCACAAGCTGAAGTACGAGAATTATACAAG CTCCTTCTTTATCAGGGACATCATCAAGCCA GATCCCCCTAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCC TGAAGAACAGCAGACAGGTGGAGGTGTCTT GGGAGTACCCTGATACCTGGTCCACACCACA CAGCTATTTCTCCCTGACCTTTTGC GTGCAGG TGCAGGGCAAGTCTAAGCGGGAGAAGAAGG ACAGAGTGTTTACCGATAAGACAAGCGCCA CCGTGATCTGTAGAAAGAACGCCTCCATCTC

[0733]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			TGTGAGGGCCCAGGACCGCTACTATTCTAGC TCCTGGTCTGAGTGGGCCAGCGTGCCTTGT CC
103	17872	完全 nt	AGAAACCTGCCCCTGGCCACACCCGATCCTG GCATGTTTCCCTGCCTGCACCACAGCCAGAA CCTGCTGCGGGCCGTGTCCAATATGCTGCAG AAGGCCAGACAGACCCTGGAGTTCTACCCCT GTACATCTGAGGAGATCGACCACGAGGATA TCACCAAGGACAAGACCTCCACAGTGGAGG CCTGCCTGCCTCTGGAGCTGACAAAGAACGA GTCCTGTCTGAACAGCCGGGAGACCAGCTTC ATCACAAATGGCTCCTGCCTGGCCTCTCGCA AGACCAGCTTTATGATGGCCCTGTGCCTGAG CTCCATCTACGAGGATCTGAAGATGTATCAG GTGGAGTTCAAGACAATGAACGCCAAGCTG CTGATGGACCCTAAGCGGCAGATCTTTCTGG ATCAGAATATGCTGGCCGTGATCGACGAGCT GATGCAGGCCCTGAACTTTAATAGCGAGACC GTGCCTCAGAAGTCTAGCCTGGAGGAGCCA GATTTCTACAAGACAAAGATCAAGCTGTGCA TCCTGCTGCACGCCTTCCGGATCAGAGCCGT GACCATCGACAGAGTGATGTCCTATCTGAAC GCCTCT
104	17875	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCTGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAA GCCTAAAGACACACTGATGATTTCCCGAACC CCCGAAGTCACATGCGTGGTTCGTGTCTGTGA GTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACTAAACCTAGGGAGGAACAGTACAAC TCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTCCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AATATAAGTGCAAAGTGAGCAATAAGGCC TGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCCAA GGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCTCAGGT GTACGTGTATCCCCCTTCCAGAGATGAGCTG

[0734]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			ACCAAGAACCAGGTGTCTCTGACATGCCTGG TGAAGGGCTTCTACCCTAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGTCCAATGGCCAGCCAGAGAA CAATTATAAGACCACACCACCCGTGCTGGAC AGCGATGGCTCCTTCGCCCTGGTGTCCAAGC TGACCGTGGATAAGTCTAGGTGGCAGCAGG GCAACGTGTTTTCTGTTCTGTGATGCACGA GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAG CCTGTCCCTGTCTCCCGGCAGAAACCTGCCT GTGGCCACACCTGACCCAGGCATGTTCCCAT GCCTGCACCACTCTCAGAACCTGCTGAGGGC CGTGAGCAATATGCTGCAGAAGGCCCGCCA GACCCTGGAGTTTTATCCCTGTACATCCGAG GAGATCGACCACGAGGATATCACCAAGGAT AAGACCAGCACAGTGGAGGCCTGCCTGCCTC TGGAGCTGACAAAGAACGAGTCTTGTCTGAA TAGCCGGGAGACCTCCTTCATCACAAATGGC TCTTGCCCTGGCCAGCAGAAAGACCTCCTTTA TGATGGCCCTGTGCCTGAGCTCCATCTACGA GGACCTGAAGATGTATCAGGTGGAGTTCAA GACAATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACCC CAAGCGGCAGATCTTTCTGGATCAGAATATG CTGGCCGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCC TGAACTTTAATTCCGAGACCGTGCCACAGAA GTCTAGCCTGGAGGAGCCCGATTTCTACAAG ACAAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACG CCTTTCGGATCAGAGCCGTGACCATCGACAG AGTGATGTCTTATCTGAACGCCAGC
105	17876	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCTGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAA GCCTAAAGACACACTGATGATTTCCCGAACC CCCGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTCTGTGA GTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACTAAACCTAGGGAGGAACAGTACAAC TCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTCCTGACAG

[0735]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AATATAAGTGCAAAGTGAGCAATAAGGCC TGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCAA GGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCTCAGGT GTACGTGTATCCACCCTCCCGCATGAGCTG ACAAAGAACCAGGTGTCTCTGACCTGTCTGG TGAAGGGCTTTTACCCTAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGTCCAATGGCCAGCCAGAGAA CAATTATAAGACCACACCTCCAGTGCTGGAC TCTGATGGCAGCTTCGCCCTGGTGTCTAAGC TGACAGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGG GCAACGTGTTTTCTTGTAGCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCC CTGAGCTTAAGCCCTGGAGGCAGCGCCGATG GAGGAATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGT ACGTGGTGGAGCTGGACTGGTATCCAGATGC ACCAGGAGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGA CACACCAGAGGAGGATGGCATCACCTGGAC ACTGGATCAGAGCTCCGAGGTGCTGGGCTCC GGCAAGACCCTGACAATCCAGGTGAAGGAG TTCGGCGACGCCGGACAGTACACCTGTCACA AGGGCGGCAGGTGCTGTCCCCTCTCTGCT GCTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGCATCTG GAGCACAGACATCCTGAAGGATCAGAAGGA GCCAAGAACAAGACCTTCTGAGGTGCGA GGCCAAGAATTATAGCGGCAGATTCACCTGT TGGTGGCTGACCACAATCTCCACCGATCTGA CTTTTTCTGTGAAGTCTAGCAGGGGCTCCTC TGACCCTCAGGGAGTGACATGCGGAGCCGC CACCCTGAGCGCCGAGCGGGTGAGAGGCGA TAACAAGGAGTACGAGTATTCGTTGGAGTGC CAGGAGGACTCTGCCTGTCCCGCCGCGAGG AGTCCCTGCCTATCGAAGTGATGGTGGATGC CGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAATTATAC AAGCTCCTTCTTTATCAGGGACATCATCAAG CCCGATCCCCCTAAGAACCTGCAGCTGAAGC CTCTGAAGAATAGCCGCCAGGTGGAGGTGTC

[0736]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			CTGGGAGTACCCTGACACCTGGAGCACACCA CACTCCTATTTCTCTCTGACCTTTTGCGTGCA GGTGCAGGGCAAGTCTAAGAGGGAGAAGAA GGACCGCGTGTTACCGATAAAGACAAGCGC CACCGTGATCTGTCGGAAGAACGCCAGCATC TCCGTGCGGGCCCAGGATAGATACTATTCTA GCTCCTGGAGCGAGTGGGCCTCCGTGCCATG TTCTGGAGGAGGAGGCAGCGGCGGAGGAGG CTCCGGCGGCGGCGGCTCTAGAAATCTGCCA GTGGCCACCCCTGACCCAGGCATGTTCCCCT GCCTGCACCACTCTCAGAACCTGCTGCGGGC CGTGAGCAATATGCTGCAGAAGGCCAGACA GACTCTGGAGTTTTACCCATGTACCTCCGAG GAGATCGACCACGAGGATATCACAAGGAT AAGACCTCTACAGTGGAGGCATGCCTGCCAC TGGAGCTGACCAAGAACGAGAGCTGTCTGA ACAGCCGGGAGACATCTTTCATCACCAACGG CAGCTGCCTGGCCTCCAGAAAGACATCTTTT ATGATGGCCCTGTGCCTGTCTAGCATCTACG AGGACCTGAAGATGTATCAGGTGGAGTTCA AGACCATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACC CTAAGAGGCAGATCTTCTGGATCAGAATAT GCTGGCCGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCC CTGAACTTCAATAGCGAGACAGTGCCACAG AAGTCCTCTCTGGAGGAGCCCGATTTCTACA AGACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCA CGCCTTCCGGATCAGAGCCGTGACCATCGAC CGCGTGATGAGCTACCTGAACGCCAGC
106	17877	完全 nt	AGAAACCTGCCAGTGGCCACACCAGATCCC GGCATGTTTCCATGCCTGCACCACTCCCAGA ACCTGCTGCGGGCCGTGTCTAATATGCTGCA GAAGGCCAGACAGACCCTGGAGTTCTACCC ATGTACAAGCGAGGAGATCGACCACGAGGA TATCACCAAGGACAAGACCTCCACAGTGGA GGCATGCCTGCCACTGGAGCTGACAAAGAA CGAGAGCTGTCTGAACAGCCGGGAGACCAG CTTTCATCACAAATGGCAGCTGCCTGGCCTCC

[0737]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			CGCAAGACCTCTTTTATGATGGCCCTGTGCC TGAGCTCCATCTACGAGGATCTGAAGATGTA TCAGGTGGAGTTCAAGACAATGAACGCCAA GCTGCTGATGGACCCCAAGCGGCAGATCTTT CTGGATCAGAATATGCTGGCCGTGATCGACG AGCTGATGCAGGCCCTGAACTTTAATAGCGA GACCGTGCCCCAGAAGTCTAGCCTGGAGGA GCCTGATTTCTACAAGACAAAGATCAAGCTG TGCATCCTGCTGCACGCCTTCCGGATCAGAG CCGTGACCATCGACAGAGTGATGAGCTATCT GAACGCCTCCGGAGGAGGAGGCTCTGGAGG AGGCGGCAGCGAGCCTAAGTCCTCTGACAA GACCCACACATGCCCCCCTTGTCCGGCGCCA GAGGCTGCAGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGT TTCCACCAAGCCTAAAGACACACTGATGAT TTCCCGAACCCCGAAGTCACATGCGTGGTC GTGTCTGTGAGTCACGAGGACCCTGAAGTCA AGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGT GCATAATGCCAAGACTAAACCTAGGGAGGA ACAGTACAACCTAACCTATCGCGTCGTGAGC GTCCTGACAGTGCTGCACCAGGATTGGCTGA ACGGCAAAGAATATAAGTGCAAAGTGAGCA ATAAGGCCCTGCCCGCTCCTATCGAGAAAAC CATTTCOAAGGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAA CCACAGGTCTACGTGTATCCTCCAAGCCGGG ACGAGCTGACAAAGAACCAGGTCTCCCTGA CTTGTCTGGTGAAAGGGTTTTACCCTAGTGA TATCGCTGTGGAGTGGGAATCAAATGGACA GCCAGAGAACAATTATAAGACTACCCCCCT GTGCTGGACAGTGATGGGTCATTTCGCACTGG TCTCCAAGCTGACAGTGGACAAATCTCGGTG GCAGCAGGGAAATGTCTTTTCATGTAGCGTG ATGCATGAAGCACTGCACAACCATTACACCC AGAAGTCACTGTCACTGTCACCAGGA
107	17879	完全 nt	ATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGTACGTG GTGGAGCTGGACTGGTATCCTGATGCCCCAG GCGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGACACACC

[0738]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			CGAGGAGGATGGCATCACCTGGACACTGGA CCAGAGCTCCGAGGTGCTGGGCAGCGGCAA GACCCTGACAATCCAGGTGAAGGAGTTCGG CGATGCCGGACAGTACACATGTCACAAGGG CGGCGAGGTGCTGTCCCACTCTCTGCTGCTG CTGCACAAGAAGGAGGATGGCATCTGGTCT ACAGACATCCTGAAGGATCAGAAGGAGCCT AAGAACAAGACCTTCCTGAGGTGCGAGGCC AAGAATTATAGCGGCAGATTCACCTGTTGGT GGCTGACCACAATCAGCACCGACCTGACATT TTCCGTGAAGTCTAGCCGGGGCTCCTCTGAT CCACAGGGAGTGACATGCGGAGCCGCCACC CTGAGCGCCGAGCGGGTGAGAGGCGACAAC AAGGAGTACGAGTATTCCGTGGAGTGCCAG GAGGATTCTGCCTGTCCAGCCGCCGAGGAGT CCCTGCCAATCGAAGTGATGGTGGACGCCGT GCACAAGCTGAAGTACGAGAATTATAACAAG CTCCTTCTTTATCAGGGACATCATCAAGCCT GATCCCCCTAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCC TGAAGAACAGCAGACAGGTGGAGGTGAGCT GGGAGTACCCCGATACCTGGAGCACACCTCA CTCTTATTTAGCCTGACCTTTTGCGTGCAGG TGCAGGGCAAGAGCAAGCGGGAGAAGAAGG ACAGAGTGTTTACCGATAAGACATCCGCCAC CGTGATCTGTAGAAAGAACGCCAGCATCTCC GTGAGGGCACAGGACCGCTACTATTCTAGCT CCTGGTCCGAGTGGGCCTCTGTGCCCTGTAG CGGAGGAGGAGGCTCCGGAGGAGGAGGCTC TGAGCCTAAGTCTAGCGATAAGACCCACACA TGCCCACCCTGTCCGGCGCCAGAGGCTGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAA GCCTAAAGACACACTGATGATTTCCCGAACC CCCGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTCTGTGA GTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTTCGAGGTGCATAATGCC AAGACTAAACCTAGGGAGGAACAGTACAAC TCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTCCTGACAG

[0739]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AATATAAGTGCAAAGTGAGCAATAAGGCC TGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCCAA GGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCACAGGT CTACGTGTATCCTCCAAGCCGGGACGAGCTG ACAAAGAACCAGGTCTCCCTGACTTGTCTGG TGAAAGGGTTTTACCCTAGTGATATCGCTGT GGAGTGGGAATCAAATGGACAGCCAGAGAA CAATTATAAGACTACCCCCCTGTGCTGGAC AGTGATGGGTCATTCGCACTGGTCTCCAAGC TGACAGTGGACAAATCTCGGTGGCAGCAGG GAAATGTCTTTTCATGTAGCGTGATGCATGA AGCACTGCACAACCATTACACCCAGAAGTCA CTGTCACTGTCACCAGGA
108	17880	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCAGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCCTGTTCCACCCAA GCCCAAAGACACCCTGATGATTAGCCGAACC CCTGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTCGGTGT CTCACGAGGACCCAGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACAAAACCCCGGGAGGAACAGTACAAC AGCACCTATAGAGTCGTGTCCGTCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGG AATATAAGTGCAAAGTGTCCAATAAGGCCCT GCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCTAAG GCAAAGGCCAGCCTCGCGAGCCTCAGGTG TACGTGCTGCCACCTTCCCGCGACGAGCTGA CCAAGAACCAGGTGTCTCTGCTGTGCCTGGT GAAGGGCTTTTATCCTAGCGATATCGCCGTG GAGTGGGAGTCCAATGGCCAGCCAGAGAAC AATTACCTGACCTGGCCACCCGTGCTGGACT CTGATGGCAGCTTCTTTCTGTATTCCAAGCTG ACAGTGGACAAGTCTCGGTGGCAGCAGGGC AACGTGTTCTTTGTAGCGTGATGCACGAGG CCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCT GAGCTTAAGCCCTGGAGGAGGAGGAGGCTC

[0740]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			TGGAGGAGGAGGCAGCATCTGGGAGCTGAA GAAGGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTG GTATCCAGATGCACCAGGAGAGATGGTGGT GCTGACCTGCGACACACCAGAGGAGGATGG CATCACCTGGACACTGGACCAGAGCTCCGAG GTGCTGGGCAGCGGCAAGACCCTGACAATC CAGGTGAAGGAGTTCGGCGATGCCGGACAG TACACATGTCACAAGGGCGGCGAGGTGCTGT CTCACAGCCTGCTGCTGCTGCACAAGAAGGA GGATGGCATCTGGAGCACAGACATCCTGAA GGATCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCTT CCTGAGGTGCGAGGCCAAGAATTATAGCGG CAGATTCACCTGTTGGTGGCTGACCACAATC TCCACCGACCTGACATTTTCTGTGAAGTCTA GCAGGGGCTCCTCTGATCCTCAGGGAGTGAC ATGCGGAGCCGCCACCCTGTCTGCCGAGCGG GTGAGAGGCGACAACAAGGAGTACGAGTAT TCTGTGGAGTGCCAGGAGGATAGCGCCTGTC CCGCCGCCGAGGAGTCCCTGCCTATCGAAGT GATGGTGGACGCCGTGCACAAGCTGAAGTA CGAGAATTATACAAGCTCCTTCTTTATCCGG GACATCATCAAGCCAGATCCCCCTAAGAACC TGCAGCTGAAGCCCCTGAAGAATAGCAGAC AGGTGGAGGTGTCCTGGGAGTACCCTGATAC CTGGTCCACACCACACAGCTATTTCTCCCTG ACCTTTTGC GTGCAGGTGCAGGGCAAGTCCA AGCGGGAGAAGAAGGACAGAGTGTTACCG ATAAGACATCTGCCACCGTGATCTGTTCGGAA GAACGCCTCCATCTCTGTGAGGGCCCAGGAC CGCTACTATTCTAGCTCCTGGTCTGAGTGGG CCAGCGTGCCCTGTTCC
109	17881	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCAGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAA GCCCAAAGACACCCTGATGATTAGCCGAACC CCTGAAGTCACATGCGTGGTTCGTGTCCTGT CTCACGAGGACCCAGAAGTCAAGTTCAACTG

[0741]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACAAAACCCCGGGAGGAACAGTACAAC AGCACCTATAGAGTCGTGTCCGTCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGG AATATAAGTGCAAAGTGTCCAATAAGGCCCT GCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTCTAAG GCAAAGGCCAGCCTCGCGAGCCTCAGGTG TACGTGCTGCCACCTTCCCGCGACGAGCTGA CCAAGAACCAGGTGTCTCTGCTGTGCCTGGT GAAGGGCTTTTATCCTAGCGATATCGCCGTG GAGTGGGAGTCCAATGGCCAGCCAGAGAAC AATTACCTGACCTGGCCACCCGTGCTGGACT CTGATGGCAGCTTCTTTCTGTATTCCAAGCTG ACAGTGGACAAGTCTCGGTGGCAGCAGGGC AACGTGTTCTCTTGTAGCGTGATGCACGAGG CCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCT GAGCTTAAGCCCAGGCCGGAACCTGCCAGT GGCCACCCCGATCCTGGCATGTTCCCATGC CTGCACCACAGCCAGAACCTGCTGAGGGCC GTGTCCAATATGCTGCAGAAGGCCCGCCAGA CCCTGGAGTTTTACCCCTGTACATCTGAGGA GATCGACCACGAGGATATCACCAAGGACAA GACCTCCACAGTGGAGGCCTGCCTGCCTCTG GAGCTGACAAAGAACGAGTCCTGTCTGAAC AGCCGGGAGACCAGCTTCATCACAAATGGCT CCTGCCTGGCCTCTAGAAAGACCAGCTTTAT GATGGCCCTGTGCCTGAGCTCCATCTACGAG GATCTGAAGATGTATCAGGTGGAGTTCAAGA CAATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACCCCA AGAGGCAGATCTTTCTGGATCAGAATATGCT GGCCGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTG AACTTCAATAGCGAGACCGTGCCTCAGAAGT CTAGCCTGGAGGAGCCAGATTTCTACAAGAC AAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCC TTTCGGATCAGAGCCGTGACAATCGACCGCG TGATGTCCTATCTGAACGCCTCT
110	17906	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA

[0742]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			TGCCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCTGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAA GCCTAAAGACACACTGATGATTTCCCGAACC CCCGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTCTGTGA GTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACTAAACCTAGGGAGGAACAGTACAAC TCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTCCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AATATAAGTGCAAAGTGAGCAATAAGGCC TGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCCAA GGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCCAGGT GTACGTGTATCCCCCTTCTCGGGACGAGCTG ACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACATGCCTG GTGAAGGGCTTCTACCCATCCGATATCGCCG TGGAGTGGGAGTCTAATGGCCAGCCCGAGA ACAATTATAAGACCACACCACCCGTGCTGGA CTCCGATGGCTCTTTCGCCCTGGTGTCTAAG CTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG GGCAACGTGTTTTCTGCTCTGTGATGCACG AGGCCCTGCACAATCACTACACCAGAAGA GCCTGAGCTTAAGCCCTGGCAGGGCAGTGCC AGGAGGCAGCTCCCCCGCCTGGACCCAGTGC CAGCAGCTGAGCCAGAAGCTGTGCACACTG GCCTGGTCCGCCACCCACTGGTGGGACACA TGGACCTGAGAGAGGAGGGCGATGAGGAGA CCACAAACGACGTGCCTCACATCCAGTGCGG CGACGGCTGTGATCCACAGGGCCTGAGGGA TAATTCTCAGTTCTGCCTGCAGCGCATCCAC CAGGGCCTGATCTTCTACGAGAAGCTGCTGG GCAGCGATATCTTTACCGGAGAGCCATCTCT GCTGCCAGACAGCCCTGTGGGACAGCTGCAC GCCTCCCTGCTGGGCCTGTCTCAGCTGCTGC AGCCAGAGGGACACCACTGGGAGACACAGC AGATCCCTTCTCTGAGCCATCCCAGCCATG GCAGCGGCTGCTGCTGCGGTTCAAGATCCTG CGGTCCCTGCAGGCCTTCGTGGCAGTGGCAG

[0743]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			CAAGAGTGTTTGCACACGGAGCCGCCACCCT GTCTCCT
111	17907	完全 nt	AGAGCAGTGCCAGGCGGCAGCTCCCCTGCCT GGACCCAGTGCCAGCAGCTGTCCCAGAAGCT GTGCACACTGGCCTGGTCTGCCACCCTCTG GTGGGACACATGGACCTGCGGGAGGAGGGC GATGAGGAGACCACAAACGACGTGCCACAC ATCCAGTGCGGCGACGGATGTGATCCACAG GGCCTGCGGGATAATAGCCAGTTCTGCCTGC AGAGAATCCACCAGGGCCTGATCTTCTACGA GAAGCTGCTGGGCTCCGATATCTTTACCGGA GAGCCATCCCTGCTGCCAGACTCTCCAGTGG GACAGCTGCACGCCAGCCTGCTGGGCCTGTC CCAGCTGCTGCAGCCTGAGGGCCACCACTGG GAGACACAGCAGATCCCATCCCTGTCTCCTA GCCAGCCATGGCAGAGGCTGCTGCTGCGCTT TAAGATCCTGAGGTCTCTGCAGGCCTTCGTG GCAGTGGCAGCACGCGTGTGTTGCCACGGAG CCGCCACACTGAGCCCAGGAGGAGGAGGCT CTGGAGGAGGAGGCAGCGAGCCTAAGTCTA GCGACAAGACCCACACATGCCCCCCTTGTC GGCGCCAGAGGCTGCAGGAGGACCAAGCGT GTTCCCTGTTTCCACCCAAGCCTAAAGACACA CTGATGATTTCCCGAACCCCGAAGTCACAT GCGTGGTTCGTGTCTGTGAGTCACGAGGACCC TGAAGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGATGGC GTCGAGGTGCATAATGCCAAGACTAAACCTA GGGAGGAACAGTACAACCTAACCTATCGCG TCGTGAGCGTCCTGACAGTGTGCACCAGGA TTGGCTGAACGGCAAAGAATATAAGTGCAA AGTGAGCAATAAGGCCCTGCCCGCTCCTATC GAGAAAACCATTTCCAAGGCTAAAGGGCAG CCTCGGAACACAGGTCTACGTGTATCCTC CAAGCCGGACGAGCTGACAAAGAACCAGG TCTCCCTGACTTGTCTGGTGAAAGGGTTTA CCCTAGTGATATCGCTGTGGAGTGGGAATCA AATGGACAGCCAGAGAACAATTATAAGACT

[0744]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			ACCCCCCTGTGCTGGACAGTGATGGGTCAT TCGCACTGGTCTCCAAGCTGACAGTGGACAA ATCTCGGTGGCAGCAGGGAAATGTCTTTTCA TGTAGCGTGATGCATGAAGCACTGCACAACC ATTACACCCAGAAGTCACTGTCACCTGTCACC AGGA
112	17908	完全 nt	AGAGCCGTGCCTGGCGGCAGCTCCCCAGCCT GGACCCAGTGCCAGCAGCTGAGCCAGAAGC TGTGCACACTGGCCTGGTCCGCCACCCACT GGTGGGACACATGGACCTGCGGGAGGAGGG CGATGAGGAGACCACAAACGACGTGCCACA CATCCAGTGCGGCGACGGATGTGATCCTCAG GGCCTGCGGGATAATTCTCAGTTCTGCCTGC AGAGAATCCACCAGGGCCTGATCTTCTACGA GAAGCTGCTGGGCAGCGATATCTTTACCGGA GAGCCTTCTCTGCTGCCAGACAGCCCTGTGG GACAGCTGCACGCCTCCCTGCTGGGCCTGTC TCAGCTGCTGCAGCCAGAGGGCCACCACTGG GAGACACAGCAGATCCCCTCTCTGAGCCCAT CCCAGCCATGGCAGAGGCTGCTGCTGCGCTT TAAGATCCTGAGGTCCCTGCAGGCCTTCGTG GCAGTGGCAGCACGCGTGTTTGCCACGGAG CCGCCACACTGTCTCCC
113	17942	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCTGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCTGTTTCCACCCAA GCCTAAAGACACACTGATGATTTCCCGAACC CCCGAAGTCACATGCGTGGTTCGTGTCTGTGA GTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTTCGAGGTGCATAATGCC AAGACTAAACCTAGGGAGGAACAGTACAAC TCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTCCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AATATAAGTGCAAAGTGAGCAATAAGGCC TGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCCAA GGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCCAGGT GTACGTGTATCCCCCTTCTCGGGACGAGCTG

[0745]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			ACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACATGCCTG GTGAAGGGCTTCTACCCATCCGATATCGCCG TGGAGTGGGAGTCTAATGGCCAGCCCGAGA ACAATTATAAGACCACACCACCCGTGCTGGA CTCCGATGGCTCTTTCGCCCTGGTGTCTAAG CTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG GGCAACGTGTTTTCTGCTCTGTGATGCACG AGGCCCTGCACAATCACTACACCAGAAGA GCCTGAGCTTAAGCCCTGGAGGAGGAGGAG GCTCTGGAGGAGGAGGCAGCATCTGGGAGC TGAAGAAGGACGTGTACGTGGTGGAGCTGG ACTGGTATCCAGATGCACCAGGAGAGATGG TGGTGCTGACCTGCGACACACCAGAGGAGG ATGGCATCACCTGGACACTGGACCAGAGCTC CGAGGTGCTGGGCAGCGGCAAGACCCTGAC AATCCAGGTGAAGGAGTTCGGCGATGCCGG ACAGTACACATGTCACAAGGGCGGCGAGGT GCTGTCTCACAGCCTGCTGCTGCTGCACAAG AAGGAGGATGGCATCTGGAGCACAGACATC CTGAAGGATCAGAAGGAGCCCAAGAACAAG ACCTTCCTGAGGTGCGAGGCCAAGAATTATA GCGGCAGATTACCTGTTGGTGGCTGACCAC AATCTCCACCGACCTGACATTTTCTGTGAAG TCTAGCAGGGGCTCCTCTGATCCTCAGGGAG TGACATGCGGAGCCGCCACCCTGTCTGCCGA GCGGGTGAGAGGGCGACAACAAGGAGTACGA GTATTCTGTGGAGTGCCAGGAGGATAGCGCC TGTCCCGCCGCGAGGAGTCCCTGCCTATCG AAGTGATGGTGGACGCCGTGCACAAGCTGA AGTACGAGAATTATACAAGCTCCTTCTTTAT CCGGGACATCATCAAGCCAGATCCCCCTAAG AACCTGCAGCTGAAGCCCCTGAAGAATAGC AGACAGGTGGAGGTGTCCTGGGAGTACCCT GATACCTGGTCCACACCACACAGCTATTTCT CCCTGACCTTTTTCGTGCAGGTGCAGGGCAA GTCCAAGCGGGAGAAGAAGGACAGAGTGTT CACCGATAAGACATCTGCCACCGTGATCTGT

[0746]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			CGGAAGAACGCCTCCATCTCTGTGAGGGCCC AGGACCGCTACTATTCTAGCTCCTGGTCTGA GTGGGCCAGCGTGCCCTGTTCC
114	17945	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCTGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAA GCCTAAAGACACACTGATGATTTCCCGAACC CCCGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTCTGTGA GTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACTAAACCTAGGGAGGAACAGTACAAC TCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTCCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AATATAAGTGCAAAGTGAGCAATAAGGCC TGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCCAA GGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCCAGGT GTACGTGTATCCCCCTTCTCGGGACGAGCTG ACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACATGCCTG GTGAAGGGCTTCTACCCATCCGATATCGCCG TGGAGTGGGAGTCTAATGGCCAGCCCGAGA ACAATTATAAGACCACACCACCCGTGCTGGA CTCCGATGGCTCTTTCGCCCTGGTGTCTAAG CTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG GGCAACGTGTTTTCTGCTCTGTGATGCACG AGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGA GCCTGAGCTTAAGCCCAGGAGGCTCCGCCGA TGGAGGAATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGT GTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTATCCAGAT GCACCAGGAGAGATGGTGGTGTGACCTGC GACACACCCGAGGAGGATGGCATCACCTGG ACACTGGATCAGAGCTCCGAGGTGCTGGGC AGCGGCAAGACCCTGACAATCCAGGTGAAG GAGTTCGGCGACGCCGGACAGTACACATGTC ACAAGGGCGGCGAGGTGCTGTCCACTCTCT GCTGCTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGCAT CTGGTCTACAGACATCCTGAAGGATCAGAAG GAGCCTAAGAACAAGACCTTCTGCGGTGCG

[0747]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			AGGCCAAGAATTATAGCGGCAGATTCACCTG TTGGTGGCTGACCACAATCAGCACCGATCTG ACATTTTCCGTGAAGTCTAGCAGGGGCTCCT CTGACCCACAGGGAGTGACATGCGGAGCCG CCACCCTGTCCGCCGAGCGGGTGAGAGGCG ATAACAAGGAGTACGAGTATTCCGTGGAGT GCCAGGAGGACTCTGCCTGTCCCGCCGCCGA GGAGAGCCTGCCTATCGAAGTGATGGTGGAT GCCGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAATTAT ACAAGCTCCTTCTTTATCAGGGACATCATCA AGCCAGATCCCCCTAAGAACCTGCAGCTGAA GCCCCTGAAGAACAGCAGACAGGTGGAGGT GAGCTGGGAGTACCCTGACACCTGGTCCACA CCACACTCTTATTTTCAGCCTGACCTTTTGCCT GCAGGTGCAGGGCAAGTCTAAGAGGGAGAA GAAGGACCGCGTGTTACCGATAAGACAAG CGCCACCGTGATCTGTAGAAAGAACGCCAG CATCTCCGTGAGGGCCAGGATCGCTACTAT TCTAGCTCCTGGTCCGAGTGGGCCTCTGTGC CCTGCAGCGGAGGAGGAGGCTCCGGAGGAG GAGGCTCTGGCGGCGGCAGCGGAGGCG GCGGCTCCCGGGCCGTGCCAGGAGGCTCTAG CCCCCTGGACACAGTGCCAGCAGCTGAGC CAGAAGCTGTGCACCCTGGCCTGGTCCGCCC ACCCTCTGGTGGGACACATGGACCTGAGAG AGGAGGGCGATGAGGAGACCACAAACGACG TGCCTCACATCCAGTGCGGCGACGGCTGTGA TCCACAGGGCCTGAGGGACAATCCCAGTTC TGTCTGCAGCGCATCCACCAGGGCCTGATCT TCTACGAGAAGCTGCTGGGCTCTGATATCTT TACAGGCGAGCCCTCTCTGCTGCCTGACAGC CCAGTGGGACAGCTGCACGCCTCCCTGCTGG GCCTGTCTCAGCTGCTGCAGCCAGAGGGACA CCACTGGGAGACCCAGCAGATCCCTTCTCTG AGCCCATCCCAGCCTTGGCAGCGGCTGCTGC TCGGTTCAAGATCCTGCGGAGCCTGCAGGC CTTCGTGGCAGTGGCAGCAAGAGTGTTTGA

[0748]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			CATGGAGCCGCCACCCTGTCCCCC
115	18939	完全 nt	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGCGGCGGC GTGGTGCAGCCAGGCCGGTCCCTGAGACTGT CTTGCGCAGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCTC CTACGGCATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCCC GGCAAGGGACTGGAGTGGGTGGCCTTCATC AGATATGACGGCAGCAACAAGTACTATGCC GATTCCGTGAAGGGCAGGTTTACCATCTCCC GCGACAACCTAAGAATACACTGTACCTGCA GATGAACTCTCTGCGGGCCGAGGACACCGCC GTGTACTATTGTAAGACACACGGCAGCCACG ATAATTGGGGCCAGGGCACCATGGTGACAG TGTCTAGCGCTAGCACTAAGGGGCCTTCAGT GTTCCACTGGCACCCAGTTCAAATCAACA AGCGGAGGAACTGCCGCTCTGGGATGTCTGG TGAAGGACTATTTCCCAGAGCCAGTCACCGT GAGCTGGAACCTCCGGCGCACTGACTTCCGGA GTCCACACCTTTCAGCCGTGCTGCAGAGCT CCGGACTGTACTCTCTGTCTAGTGTGGTCAC AGTGCCTTCAAGCTCCCTGGGCACCCAGACA TATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTAGTA AACTAAGGTCGACAAACGCGTGGAACCAA AGAGCTGTGATAAACTCATACTGCCCCCC TTGTCCGGCGCCAGAGGCAGCAGGAGGACC AAGCGTGTTCCCTGTTTCCACCCAAGCCAAA GACACCCTGATGATTAGCCGAACCCCTGAAG TCACATGCGTGGTCGTGTCCGTGTCTCACGA GGACCCAGAAGTCAAGTTCAACTGGTACGTG GATGGCGTCGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAACCCCGGGAGGAACAGTACAACAGCACC TATAGAGTCGTGTCCGTCCCTGACAGTGCTGC ACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAATATA AGTGCAAAGTGTCCAATAAGGCCCTGCCCGC TCCTATCGAGAAAACCATTTCTAAGGCAAAA GGCCAGCCTCGCGAACCACAGGTCTACGTGC TGCCTCCATCCCGGGACGAGCTGACAAAGA ACCAGGTCTCTCTGCTGTGCCTGGTGAAAGG

[0749]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			CTTCTATCCATCAGATATTGCTGTGGAGTGG GAAAGCAATGGGCAGCCCGAGAACAATTAC CTGACTTGGCCCCCTGTGCTGGACTCTGATG GGAGTTTCTTTCTGTATTCTAAGCTGACCGTG GATAAAAGTAGGTGGCAGCAGGGAAATGTC TTTAGTTGTTCAAGTGATGCATGAAGCCCTGC ATAACCACTACACCCAGAAAAGCCTGTCCCT GTCCCCCGGA
116	18940	完全 nt	CAGTCCGTGCTGACCCAGCCACCTAGCGTGT CCGGAGCCCCCGGCCAGAGGGTGACAATCT CTTGCAGCGGCTCCCGCTCTAACATCGGCTC TAATACCGTGAAGTGGTACCAGCAGCTGCCA GGCACAGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTATA ACGACCAGCGGCCTAGCGGCGTGCCAGATA GATTCAGCGGCTCCAAGTCTGGCACCAGCGC CTCCCTGGCCATCACAGGACTGCAGGCAGAG GACGAGGCAGATTACTATTGTCAGTCTTACG ACCGGTATACCACCCCGCCCTGCTGTTTGG AACCGGAACAAAGGTGACAGTGCTGGGCCA GCCTAAGGCGGCGCCCAGCGTGACTCTGTTT CCACCCAGCTCCGAGGAACTGCAGGCCAAT AAGGCTACCCCTGGTCTGTCTGATTTCCGACT TCTACCCCGGGGCTGTGACAGTCGCATGGAA GGCCGATTCTAGTCCTGTGAAAGCAGGAGTC GAGACCACAACCTCCATCAAAGCAGAGCAAC ACAAGTACGCAGCCTCAAGCTATCTGTCTC TGACACCTGAACAGTGGAAAAGCCACCGGT CTTATAGTTGTCAGGTGACTCACGAGGGCTC AACAGTGGAAAAGACAGTCGCACCCGCAGA ATGCTCA
117	18942	完全 nt	CAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGC GTGGTGCAGCCTGGCCGGTCCCTGAGACTGT CTTGCAGCAGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCTC CTACGGCATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCT GGCAAGGGACTGGAGTGGGTGGCCTTCATC AGATATGACGGCTCTAACAAGTACTATGCCG ATAGCGTGAAGGGCAGGTTTACCATCTCCCG

[0750]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			CGACA ACTCTAAGA ATACACTGTACCTGCAG ATGAACTCCCTGCGGGCAGAGGACACCGCC GTGTACTATTGCAAGACACACGGCTCTCACG ATAATTGGGGCCAGGGCACCATGGTGACAG TGTCTAGCGGAGGAGGAGGCAGCGGAGGAG GAGGCTCCGGCGGCGGCGGCAGCCAGTCCG TGCTGACCCAGCCACCTTCTGTGAGCGGAGC CCCC GGACAGAGGGTGACAATCTCCTGTTCT GGCAGCCGCTCCAACATCGGCAGCAATACC GTGAAGTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAG CCCC AAAGCTGCTGATCTACTATAATGACCA GAGACCCTCCGGCGTGCCTGATAGATTCTCT GGCAGCAAGTCCGGCACCTCTGCCAGCCTGG CCATCACAGGACTGCAGGCAGAGGACGAGG CAGATTACTATTGTCAGTCCTACGACAGATA TACCCACCCAGCCCTGCTGTTTGGCACCGGC ACAAAGGTGACAGTGCTGGCCGCCGAGCCC AAGTCCTCTGATAAGACCCACACATGCCAC CCTGTCCGGCGCCAGAGGCAGCAGGAGGAC CAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAAGCCCAA AGACACCCTGATGATTAGCCGAACCCCTGAA GTCACATGCGTGGTCGTGTCCGTGTCTCACG AGGACCCAGAAGTCAAGTTCAACTGGTACGT GGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCCAAGAC AAAACCCCGGGAGGAACAGTACAACAGCAC CTATAGAGTCGTGTCCGTCCTGACAGTGCTG CACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAATAT AAGTGCAAAGTGTCCAATAAGGCCCTGCCCC CTCCTATCGAGAAAACCATTTCTAAGGCAAA AGGCCAGCCTCGCGAACCACAGGTCTACGTG CTGCCTCCATCCCGGGACGAGCTGACAAAGA ACCAGGTCTCTCTGCTGTGCCTGGTGAAAGG CTTCTATCCATCAGATATTGCTGTGGAGTGG GAAAGCAATGGGCAGCCCGAGAACAATTAC CTGACTTGGCCCCCTGTGCTGGACTCTGATG GGAGTTTCTTTCTGTATTCTAAGCTGACCGTG GATAAAAGTAGGTGGCAGCAGGGAAATGTC

[0751]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			TTTAGTTGTTTCAGTGATGCATGAAGCCCTGC ATAACCACTACACCCAGAAAAGCCTGTCCCT GTCCCCCGGA
118	18943	完全 nt	CAGTCCGTGCTGACCCAGCCACCTAGCGTGT CCGGAGCCCCCGGCCAGAGGGTGACAATCT CTTGCAGCGGCTCCCGCTCTAACATCGGCTC TAATACCGTGAAGTGGTACCAGCAGCTGCCT GGCACAGCCCCAAAGCTGCTGATCTACTATA ACGACCAGAGACCCAGCGGCGTGCCTGATA GATTCAGCGGCTCCAAGTCTGGCACCAGCGC CTCCCTGGCCATCACAGGACTGCAGGCAGAG GACGAGGCAGATTACTATTGCCAGTCTACG ACCGGTATACCCACCCTGCCCTGCTGTTTGG CACCGGCACAAAGGTGACAGTGCTGGGCGG AGGAGGCTCCGGAGGAGGAGGCTCTGGCGG CGGCGGCAGCCAGGTGCAGCTGGTGGAGAG CGGCGGCGGCGTGGTGCAGCCAGGCCGGTC TCTGAGACTGAGCTGTGCCGCTCCGGCTTC ACCTTTAGCTCCTACGGCATGCACTGGGTGC GGCAGGCCCCCGGCAAGGGACTGGAGTGGG TGGCCTTCATCAGATATGACGGCTCCAATAA GTACTATGCCGATTCTGTGAAGGGCAGGTTT ACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAATACA CTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACCGCCGTGTACTATTGTAAGACACA CGGCTCCCACGATAATTGGGGCCAGGGCACC ATGGTGACAGTGTCTAGCGCCCGGAGCCCA AGTCCTCTGATAAGACCCACACATGCCACC CTGTCCGGCGCCAGAGGCAGCAGGAGGACC AAGCGTGTTCCCTGTTTCCACCCAAGCCAAA GACACCCTGATGATTAGCCGAACCCCTGAAG TCACATGCGTGGTCGTGTCCGTGTCTCACGA GGACCCAGAAGTCAAGTTCAACTGGTACGTG GATGGCGTCGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAACCCCGGGAGGAACAGTACAACAGCACC TATAGAGTCGTGTCCGTCTGACAGTGCTGC ACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAATATA

[0752]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			AGTGCAAAGTGTCCAATAAGGCCCTGCCCCG TCCTATCGAGAAAACCATTTCTAAGGCAAAA GGCCAGCCTCGCGAACCACAGGTCTACGTGC TGCCTCCATCCCGGGACGAGCTGACAAAGA ACCAGGTCTCTGTGCTGTGCCTGGTGAAAGG CTTCTATCCATCAGATATTGCTGTGGAGTGG GAAAGCAATGGGCAGCCCGAGAACAATTAC CTGACTTGGCCCCCTGTGCTGGACTCTGATG GGAGTTTCTTTCTGTATTCTAAGCTGACCGTG GATAAAAGTAGGTGGCAGCAGGGAAATGTC TTTAGTTGTTCAAGTGCATGAAGCCCTGC ATAACCACTACACCCAGAAAAGCCTGTCCCT GTCCCCCGGA
119	18953	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCAGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAA GCCCAAAGACACCCTGATGATTAGCCGAACC CCTGAAGTCACATGCGTGGTTCGTGTCCTGT CTCACGAGGACCCAGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTTCGAGGTGCATAATGCC AAGACAAAACCCCGGGAGGAACAGTACAAC AGCACCTATAGAGTCGTGTCCGTCCCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGG AATATAAGTGCAAAGTGTCCAATAAGGCCCT GCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCTAAG GCAAAGGCCAGCCTCGCGAGCCTCAGGTG TACGTGCTGCCACCTTCCCGCGACGAGCTGA CCAAGAATCAGGTGTCTCTGCTGTGCCTGGT GAAGGGCTTCTATCCAAGCGATATCGCAGTG GAGTGGGAGTCCAACGGACAGCCCGAGAAC AATTACCTGACCTGGCCACCCGTGCTGGACA GCGATGGCTCCTTCTTTCTGTATTCCAAGCTG ACAGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGC AACGTGTTCAAGTGTTCCTGATGCACGAGG CCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCTCT GAGCTTAAGCCAGGAGGAGGAGGAGGCTC TCTGAGCGGCAGGAGCGATAATCATGGAGG

[0753]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			AGGAGGCAGCGGAGGAGGAGGCTCCGGAGG CGGCGGCTCTGGCGGCGGCGGCAGCAAGAT CGACGCCTGCAAGCGCGGCGATGTGACAGT GAAGCCTAGCCACGTGATCCTGCTGGGCTCC ACCGTGAATATCACATGCTCTCTGAAGCCAC GGCAGGGCTGTTTCCACTACTCCCGGAGAAA CAAGCTGATCCTGTATAAGTTCGACAGGCGC ATCAACTTTCACCACGGCCACTCTCTGAATA GCCAGGTGACCGGACTGCCACTGGGCACCA CACTGTTCGTGTGCAAGCTGGCCTGTATCAA TAGCGATGAGATCCAGATCTGTGGAGCCGA GATCTTTGTGGGAGTGGCCCCCGAGCAGCCT CAGAACCTGTCCTGCATCCAGAAGGGAGAG CAGGGAACCGTGGCATGTACATGGGAGCGG GGCAGAGACACCCACCTGTACACCGAGTAT AACTGCAGCTGAGCGGCCCAAGAACCTG ACATGGCAGAAGCAGTGCAAGGATATCTAC TGTGACTATCTGGATTCGGCATCAACCTGA CCCCAGAGTCCCCCGAGTCTAACTTCACCGC CAAGGTGACAGCCGTGAACCTCTCTGGGCAGC TCCTCTAGCCTGCCAGCACCTTCACATTTCT GGACATCGTGCGCCCTCTGCCTCCATGGGAT ATCCGGATCAAGTTTCAGAAGGCCTCCGTGT CTAGATGCACACTGTACTGGAGGGACGAGG GCCTGGTGCTGCTGAACAGGCTGCGCTATAG ACCCAGCAATTCCAGACTGTGGAACATGGTG AATGTGACCAAGGCCAAGGGCAGGCACGAC CTGCTGGATCTGAAGCCTTTCACAGAGTACG AGTTTCAGATCTCCTCTAAGCTGCACCTGTA TAAGGGCTCTTGGAGCGATTGGTCCGAGTCT CTGAGGGCACAGACCCCTGAGGAGGAGCCA
120	18954	完全 nt	AAGATCGACGCCTGCAAGCGGGGCGATGTG ACAGTGAAGCCATCCCACGTGATCCTGCTGG GCTCTACCGTGAATATCACATGCAGCCTGAA GCCACGGCAGGGCTGTTTCCACTACTCCCGG AGAAACAAGCTGATCCTGTATAAGTTCGACA GGCGCATCAACTTTCACCACGGCCACAGCCT

[0754]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GAACAGCCAGGTGACCGGACTGCCCCTGGG CACCACACTGTTCGTGTGCAAGCTGGCCTGT ATCAATTCTGATGAGATCCAGATCTGTGGAG CCGAGATCTTTGTGGGCGTGGCCCCTGAGCA GCCACAGAACCTGAGCTGCATCCAGAAGGG AGAGCAGGGAACCGTGGCATGTACATGGGA GCGGGGCAGAGACACCCACCTGTACACCGA GTATACTGCAGCTGAGCGGCCCTAAGAAT CTGACATGGCAGAAGCAGTGCAAGGATATC TACTGTGACTATCTGGATTTTCGGCATCAACC TGACCCCCGAGTCTCCTGAGAGCAACTTCAC CGCCAAGGTGACAGCCGTGAACAGCCTGGG CAGCTCCTCTAGCCTGCCTTCCACCTTCACAT TTCTGGACATCGTGAGACCACTGCCCCCTTG GGATATCAGGATCAAGTTCAGAAGGCCTCT GTGAGCAGATGCACACTGTACTGGAGGGAC GAGGGCCTGGTGCTGCTGAACAGGCTGCGCT ATAGACCCTCCAATTCTCGCCTGTGGAACAT GGTGAATGTGACCAAGGCCAAGGGCAGACA CGACCTGCTGGATCTGAAGCCTTTCACAGAG TACGAGTTTCAGATCTCCTCTAAGCTGCACC TGTATAAGGGCAGCTGGTCCGATTGGTCTGA GAGCCTGAGAGCCCAGACCCCAGAGGAGGA GCCAGGAGGAGGAGGCTCCGGCGGAGGAGG CTCCCTGTCTGGCAGGTCCGACAACCACGGA GGAGGAGGCTCTGAGCCCAAGAGCTCCGAT AAGACCCACACATGCCACCCTGTCCGGCGC CAGAGGCAGCAGGAGGACCAAGCGTGTTC TGTTTCCACCCAAGCCCAAAGACACCCTGAT GATTAGCCGAACCCCTGAAGTCACATGCGTG GTCGTGTCCGTGTCTCACGAGGACCCAGAAG TCAAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTCGA GGTGCATAATGCCAAGACAAAACCCCGGGA GGAACAGTACAACAGCACCTATAGAGTCGT GTCCGTCCTGACAGTGCTGCACCAGGATTGG CTGAACGGCAAGGAATATAAGTGCAAAGTG TCCAATAAGGCCCTGCCCCTCCTATCGAGA

[0755]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			AAACCATTTCTAAGGCAAAGGCCAGCCTCG CGAACCACAGGTCTACGTGCTGCCTCCATCC CGGGACGAGCTGACAAAGAACCAGGTCTCT CTGCTGTGCCTGGTGAAAGGCTTCTATCCAT CAGATATTGCTGTGGAGTGGGAAAGCAATG GGCAGCCCGAGAACAATTACCTGACTTGGCC CCCTGTGCTGGACTCTGATGGGAGTTTCTTTC TGTATTCTAAGCTGACCGTGGATAAAAGTAG GTGGCAGCAGGGAAATGTCTTTAGTTGTTCA GTGATGCATGAAGCCCTGCATAACCACTACA CCAGAAAAGCCTGTCCCTGTCCCCCGGA
121	18956	完全 nt	AAGATCGACGCATGCAAGAGGGGCGATGTG ACAGTGAAGCCTTCTCACGTGATCCTGCTGG GCAGCACCGTGAACATCACATGCTCCCTGAA GCCAGACAGGGCTGTTTTCACTACTCCCGG AGAAATAAGCTGATCCTGTATAAGTTCGATA GGCGCATCAACTTTCACCACGGCCACTCTCT GAATAGCCAGGTGACCGGACTGCCTCTGGGC ACCACACTGTTCGTGTGCAAGCTGGCCTGTA TCAACTCTGACGAGATCCAGATCTGTGGAGC CGAGATCTTTGTGGGCGTGGCCCCAGGAGGA GGAGGCAGCGGAGGAGGCGGCAGCCTGAGC GGCAGAAGCGATAACCATGGAGGAGGAGGC AGCAGAAATCTGCCAGTGGCCACACCAGAC CCCGGAATGTTCCCTTGCCTGCACCACTCCC AGAACCTGCTGAGGGCCGTGTCTAATATGCT GCAGAAGGCCCGCCAGACCCTGGAGTTTTAC CCATGTACAAGCGAGGAGATCGACCACGAG GATATCACCAAGGATAAGACCTCCACAGTG GAGGCATGCCTGCCACTGGAGCTGACAAAG AACGAGTCCTGTCTGAACAGCCGGGAGACC AGCTTCATCACAACGGCTCCTGCCTGGCCT CTAGAAAGACCAGCTTTATGATGGCCCTGTG CCTGAGCTCCATCTACGAGGACCTGAAGATG TATCAGGTGGAGTTCAAGACAATGAACGCC AAGCTGCTGATGGACCCCAAGCGGCAGATCT TTCTGGATCAGAATATGCTGGCCGTGATCGA

[0756]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			CGAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTCAATAGC GAGACCGTGCCTCAGAAGTCTAGCCTGGAG GAGCCAGATTTCTACAAGACAAAGATCAAG CTGTGCATCCTGCTGCACGCCTTTCGGATCA GAGCCGTGACCATCGACAGAGTGATGTCCTA CCTGAACGCCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGG CGGAGGCGGCTCCGAGCCTAAGTCCTCTGAT AAGACCCACACATGCCCCCTTGTCCGGCGC CAGAGGCTGCAGGAGGACCAAGCGTGTTCC TGTTTCCACCCAAGCCTAAAGACACACTGAT GATTTCCCGAACCCCCGAAGTCACATGCGTG GTCGTGTCTGTGAGTCACGAGGACCCTGAAG TCAAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTCGA GGTGCATAATGCCAAGACTAAACCTAGGGA GGAACAGTACAACCTAACCTATCGCGTCGTG AGCGTCCTGACAGTGCTGCACCAGGATTGGC TGAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAAGTGA GCAATAAGGCCCTGCCCGCTCCTATCGAGAA AACCATTTCCAAGGCTAAAGGGCAGCCTCGC GAACCACAGGTCTACGTGTATCCTCCAAGCC GGGACGAGCTGACAAAGAACCAGGTCTCCC TGACTTGTCTGGTGAAAGGGTTTTACCCTAG TGATATCGCTGTGGAGTGGGAATCAAATGGA CAGCCAGAGAACAATTATAAGACTACCCCC CTGTGCTGGACAGTGATGGGTCATTCGCACT GGTCTCCAAGCTGACAGTGGACAAATCTCGG TGGCAGCAGGGAAATGTCTTTTCATGTAGCG TGATGCATGAAGCACTGCACAACCATTACAC CCAGAAGTCACTGTCACTGTCACCAGGA
122	18957	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCTGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCTGTTTCCACCCAA GCCTAAAGACACACTGATGATTTCCCGAACC CCCGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTCTGTGA GTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACTAAACCTAGGGAGGAACAGTACAAC

[0757]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			TCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTCCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AATATAAGTGCAAAGTGAGCAATAAGGCC TGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTC GGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCTCAGGT GTACGTGTATCCACCCTCCCGCGATGAGCTG ACAAAGAACCAGGTGTCTCTGACCTGTCTGG TGAAGGGCTTTTACCCTAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGTCCAATGGCCAGCCAGAGAA CAATTATAAGACCACACCTCCAGTGCTGGAC TCTGATGGCAGCTTCGCCCTGGTGTCTAAGC TGACAGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGG GCAACGTGTTTTCTTGTAGCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCC CTGAGCTTAAGCCCCGGAGGGTCTGCTGATG GGGGCATTTGGGAACTGAAGAAAGATGTCT ATGTCGTGGAGCTGGACTGGTATCCTGACGC ACCTGGGGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGAC ACACCTGAGGAGGATGGCATCACCTGGACA CTGGATCAGAGCTCCGAGGTGCTGGGCAGC GGCAAGACCCTGACAATCCAGGTGAAGGAG TTCGGCGACGCCGGACAGTACACCTGTCACA AGGGAGGAGAGGTGCTGAGCCACTCCCTGC TGCTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGCATCT GGTCTACAGACATCCTGAAGGATCAGAAGG AGCCCAAGAACAAGACCTTCCTGCGGTGCG AGGCCAAGAATTATAGCGGCAGATTCACCTG TTGGTGGCTGACCACAATCTCTACCGACCTG ACCTTCAGCGTGAAGTCTAGCAGGGGCTCCT CTGACCCTCAGGGAGTGACATGCGGAGCCG CCACCCTGAGCGCCGAGCGGGTGAGAGGCG ATAACAAGGAGTACGAGTATAGCGTGGAGT GCCAGGAGGACTCCGCCTGTCCCGCCGCGA GGAGTCCCTGCCTATCGAAGTGATGGTGGAT GCCGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAATTAT ACAAGCTCCTTCTTTATCCGGGACATCATCA AGCCTGATCCCCCTAAGAACCTGCAGCTGAA

[0758]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GCCCCTGAAGAACAGCAGACAGGTGGAGGT GTCTTGGGAGTACCCTGACACCTGGTCCACA CCACACAGCTATTTCTCCCTGACCTTTTGCCT GCAGGTGCAGGGCAAGTCCAAGAGGGAGAA GAAGGACCGCGTGTTACCGATAAGACATCT GCCACCGTGATCTGTTCGGAAGAACGCCTCTA TCAGCGTGCGGGCCAGGATAGATACTATTC TAGCTCCTGGTCCGAGTGGGCCTCTGTGCCA TGCAGTGGAGGAGGAGGCTCCGGAGGAGGA GGCTCTGGAGGAGGAGGCAGCAGAAATCTG CCAGTGGCCACCCAGACCCCGGAATGTTCC CTTGCCTGCACCACTCTCAGAACCTGCTGAG GGCCGTGAGCAATATGCTGCAGAAGGCCCG CCAGACACTGGAGTTTTACCCTTGTACCAGC GAGGAGATCGACCACGAGGATATCACAAAG GATAAGACCTCCACAGTGGAGGCCTGCCTGC CACTGGAGCTGACCAAGAACGAGTCCTGTCT GAACAGCCGGGAGACAAGCTTCATCACCAA CGGCTCCTGCCTGGCCTCTAGAAAGACAAGC TTTATGATGGCCCTGTGCCTGAGCAGCATCT ACGAGGACCTGAAGATGTATCAGGTGGAGT TCAAGACCATGAACGCCAAGCTGCTGATGG ACCCCAAGCGGCAGATCTTTCTGGATCAGAA TATGCTGGCCGTGATCGACGAGCTGATGCAG GCCCTGAACTTCAATAGCGAGACAGTGCCAC AGAAGTCCTCTCTGGAGGAGCCCGATTCTA CAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTG CACGCCTTCCGGATCAGAGCCGTGACAATCG ATAGAGTGATGTCCTATCTGAACGCCTCTGG AGGAGGAGGCTCCCTGTCTGGCCGCAGCGA CAATCATGGAGGAGGAGGCAGCGGCGGCGG AGGCTCCAAGATCGACGCCTGTAAGAGGGG CGATGTGACCGTGAAGCCATCTCACGTGATC CTGCTGGGCAGCACAGTGAACATCACCTGCT CCCTGAAGCCCAGACAGGGCTGTTTCCACTA CTCCCGGAGAAATAAGCTGATCCTGTATAAG TTCGACAGGCGCATCAACTTTCACCACGGCC

[0759]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			ACTCTCTGAATAGCCAGGTGACCGGCCTGCC CCTGGGCACCACACTGTTCGTGTGCAAGCTG GCCTGTATCAATAGTGACGAGATTCAGATTT GTGGGGCAGAGATTTTTGTGGGGGTCGCTCC C
123	21415	完全 nt	ATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGTACGTG GTGGAGCTGGACTGGTACCCTGATGCCCCAG GCGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGACACACC CGAGGAGGATGGCATCACCTGGACACTGGA CCAGAGCTCCGAGGTGCTGGGCAGCGGCAA GACCCTGACAATCCAGGTGAAGGAGTTCGG CGATGCCGGACAGTACACCTGTCACAAGGG AGGAGAGGTGCTGAGCCACTCCCTGCTGCTG CTGCACAAGAAGGAGGATGGCATCTGGTCC ACAGACATCCTGAAGGATCAGAAGGAGCCA AAGAACAAGACCTTCCTGCGGTGCGAGGCC AAGAATTATAGCGGCAGATTCACCTGTTGGT GGCTGACCACAATCTCCACCGACCTGACATT TTCTGTGAAGTCTAGCAGGGGCTCCTCTGAT CCCCAGGGAGTGACATGCGGAGCCGCCACC CTGTCCGCCGAGCGGGTGAGAGGCGACAAC AAGGAGTACGAGTATTCTGTGGAGTGCCAG GAGGATAGCGCCTGTCCCGCCGCCGAGGAG AGCCTGCCTATCGAAGTGATGGTGGACGCCG TGCACAAGCTGAAGTACGAGAATTATACAA GCTCCTTCTTTATCCGGGACATCATCAAGCC AGATCCCCCTAAGAACCTGCAGCTGAAGCCC CTGAAGAATAGCAGACAGGTGGAGGTGTCC TGGGAGTACCCTGATACCTGGAGCACACCAC ACTCCTATTTCTCTCTGACCTTTTTCGTGTCAG GTGCAGGGCAAGTCTAAGAGGGAGAAGAAG GACCGCGTGTTTACCGATAAGACAAGCGCCA CCGTGATCTGTAGGAAGAACGCCTCTATCAG CGTGCGGGCACAGGACCGGTACTATTCTAGC TCCTGGAGCGAGTGGGCCTCCGTGCCTTGCT CTGGAGGAGGAGGCAGCGGCGGAGGAGGCT CCATGAGCGGGCGGAGCGCCAACGCAGGGG

[0760]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GCGGCGGCTCTGGCGGCGGCGGCAGCGGAG GCGGCGGCAGCCAGTCCGTGCTGACACAGC CACCATCTGTGAGCGGAGCCCCGGACAGA GGGTGACCATCTCCTGTTCTGGCAGCCGCTC CAACATCGGCTCCAATACAGTGAAGTGGTAT CAGCAGCTGCCAGGAACCGCCCCTAAGCTGC TGATCTACTATAACGACCAGAGGCCAAGCG GAGTGCCAGATCGCTTCTCTGGCAGCAAGTC CGGCACATCTGCCAGCCTGGCCATCACCGGA CTGCAGGCAGAGGACGAGGCCGATTACTATT GCCAGTCCTACGATCGGTATACACACCCTGC CCTGCTGTTTGGCACCGGCACAAAGGTGACC GTGCTGGGCGGAGGAGGCTCCGGAGGAGGA GGCTCTGGAGGAGGCGGCAGCCAGGTGCAG CTGGTGGAGAGCGGCGGCGGCGTGGTGCAG CCCGGCAGGAGCCTGCGCCTGTCTGTGCAG CCTCTGGCTTCACCTTTTCTAGCTACGGCATG CACTGGGTGCGGCAGGCCCTGGCAAGGGA CTGGAGTGGGTGGCCTTCATCAGATATGACG GCTCCAATAAGTACTATGCCGATTCTGTGAA GGGCCGGTTTACAATCAGCAGAGATAACTCC AAGAATACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCC TGAGAGCCGAGGACACAGCCGTGTAATTG TAAGACCCACGGCTCTCACGATAATTGGGGC CAGGGCACAAATGGTGACCGTGTCTCT
124	21416	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCTGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAA GCCTAAAGACACACTGATGATTTCCCGAACC CCCGAAGTCACATGCGTGGTTCGTGTCTGTGA GTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACTAAACCTAGGGAGGAACAGTACAAC TCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTCCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AATATAAGTGCAAAGTGAGCAATAAGGCC TGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCCAA

[0761]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCTCAGGT GTACGTGTATCCACCCTCCCGCGATGAGCTG ACAAAGAACCAGGTGTCTCTGACCTGTCTGG TGAAGGGCTTTTACCCTAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGTCCAATGGCCAGCCAGAGAA CAATTATAAGACCACACCTCCAGTGCTGGAC TCTGATGGCAGCTTCGCCCTGGTGTCTAAGC TGACAGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGG GCAACGTGTTTTCTTGTAGCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCC CTGAGCTTAAGCCCAGGCCGGAACCTGCCCG TGGCCACCCCAGATCCCGGCATGTTCCCTG CCTGCACCACTCTCAGAACCTGCTGAGGGCC GTGAGCAATATGCTGCAGAAGGCCCGCCAG ACCCTGGAGTTTTACCCCTGTACATCCGAGG AGATCGACCACGAGGATATCACCAAGGACA AGACCTCTACAGTGGAGGCCTGCCTGCCTCT GGAGCTGACAAAGAACGAGTCTTGTCTGAAT AGCCGGGAGACCTCCTTCATCACAATGGCT CTTGCCTGGCCAGCAGAAAGACCTCCTTTAT GATGGCCCTGTGCCTGAGCTCCATCTACGAG GATCTGAAGATGTATCAGGTGGAGTTCAAGA CAATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACCCTAA GCGGCAGATCTTTCTGGATCAGAATATGCTG GCCGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTGA ACTTCAATAGCGAGACCGTGCCTCAGAAGTC TAGCCTGGAGGAGCCAGATTTCTACAAGACA AAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCCT TTCGGATCAGAGCCGTGACCATCGACAGAGT GATGTCCTATCTGAACGCCTCTGGAGGAGGA GGCAGCGGAGGAGGCGGCTCTATGAGCGGG CGGAGCGCCAACGCAGGGGGAGGAGGCTCC GGCGGAGGAGGCTCTGGCGGCGGCGGCTCC CAGTCTGTGCTGACCCAGCCACCTAGCGTGT CCGGAGCCCCCGGCCAGCGGGTGACAATCTC TTGTAGCGGCTCCAGATCTAACATCGGCAGC AATACCGTGAAGTGGTATCAGCAGCTGCCTG

[0762]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GCACAGCCCCAAAGCTGCTGATCTACTATAA CGATCAGAGGCCCTCCGGCGTGCCTGACCGC TTCAGCGGCTCCAAGTCTGGCACCAGCGCCT CCCTGGCCATCACAGGCCTGCAGGCAGAGG ACGAGGCAGATTACTATTGCCAGAGCTACGA TAGGTATACCACCCAGCCCTGCTGTTTGGC ACCGGCACAAAGGTGACAGTGCTGGGCGGC GGCGGCAGCGGAGGAGGAGGCTCCGGAGGC GGCGGCTCTCAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCG GAGGAGGAGTGGTGCAGCCAGGCAGGTCTC TGCGCCTGAGCTGTGCAGCCTCCGGCTTAC CTTTCTCTTACGGCATGCACTGGGTGAGG CAGGCCCCCGGCAAGGGACTGGAGTGGGTG GCCTTCATCCGCTATGATGGCAGCAATAAGT ACTATGCCGACTCCGTGAAGGGCCGTTTAC CATCTCTAGAGACAACAGCAAGAATACT GTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCCGAG GATACCGCGTGTACTATTGCAAGACACACG GCTCCACGACAATTGGGGCCAGGGCACCAT GGTGACAGTGAGCTCC
125	21417	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCAGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAA GCCCAAAGACACCCTGATGATTAGCCGAACC CCTGAAGTCACATGCGTGGTTCGTGCCGTGT CTCACGAGGACCCAGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACAAAACCCCGGGAGGAACAGTACAAC AGCACCTATAGAGTCGTGTCCGTCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGG AATATAAGTGCAAAGTGTCCAATAAGGCCCT GCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCTAAG GCAAAGGCCAGCCTCGCGAGCCTCAGGTG TACGTGCTGCCACCTTCCCGCGACGAGCTGA CCAAGAATCAGGTGTCTCTGCTGTGCCTGGT GAAGGGCTTCTATCCAAGCGATATCGCAGTG GAGTGGGAGTCCAACGGACAGCCCGAGAAC

[0763]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			AATTACCTGACCTGGCCACCCGTGCTGGACA GCGATGGCTCCTTCTTTCTGTATTCCAAGCTG ACAGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGC AACGTGTTTACAGCTGTTCCGTGATGCACGAGG CCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCTCT GAGCTTAAGCCCAGGAGGAGGAGGAGGCAG CGGCGGAGGAGGCTCCATGAGCGGGCGGAG CGCCAACGCAGGGGGCGGCGGCAGCGGAGG CGGCGGCAGCCAGTCCGTGCTGACCCAGCCA CCTTCTGTGAGCGGAGCCCCCGGACAGAGG GTGACAATCTCCTGCTCTGGCAGCCGCTCCA ACATCGGCTCCAATACCGTGAAGTGGTATCA GCAGCTGCCAGGCACAGCCCCCAAGCTGCTG ATCTACTATAATGACCAGCGGCCTAGCGGCG TGCCAGATAGATTCTCTGGCAGCAAGTCCGG CACCTCTGCCAGCCTGGCCATCACAGGCCTG CAGGCAGAGGACGAGGCAGATTACTATTGC CAGTCCTACGACCGCTATACCCACCTGCC TGCTGTTTGGCACCGGCACAAAGGTGACAGT GCTGGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGGGGAGG CTCCGGCGGCGGCGGCTCTCAGGTGCAGCTG GTGGAGAGCGGAGGAGGAGTGGTGCAGCCC GGCAGAAGCCTGCGGCTGAGCTGTGCAGCC AGCGGCTTCACCTTTAGCTCCTACGGCATGC ACTGGGTGCGGCAGGCCCTGGCAAGGGAC TGGAGTGGGTGGCCTTCATCAGATATGACGG CAGCAACAAGTACTATGCCGATTCCGTGAAG GGCAGGTTTACCATCTCCCGGATAACTCTA AGAATACTGTATCTGCAGATGAACTCCCT GCGGGCAGAGGACACCGCCGTGACTATTGT AAGACACACGGCTCTCACGATAATTGGGGCC AGGGCACCATGGTGACAGTGTCTAGC
126	21418	完全 nt	CAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGC GTGGTGCAGCCTGGCAGGTCTCTGCGCCTGA GCTGCGCAGCCTCCGGCTTCACCTTTAGCTC CTACGGCATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCT GGCAAGGGACTGGAGTGGGTGGCCTTCATC

[0764]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			AGATATGACGGCTCCAACAAGTACTATGCCG ATTCTGTGAAGGGCAGGTTTACAATCAGCCG GGACAACAGCAAGAATACCCTGTACCTGCA GATGAACTCCCTGAGGGCCGAGGACACAGC CGTGTACTATTGCAAGACCCACGGCTCTCAC GATAATTGGGGCCAGGGCACCATGGTGACA GTGTCTTCCGGAGGAGGAGGCTCCGGAGGA GGAGGCTCTGGCGGCGGCGGCTCTCAGAGC GTGCTGACACAGCCACCTTCCGTGTCTGGAG CCCCCGACAGCGGGTGACCATCAGCTGTTC CGGCTCTAGAAGCAACATCGGCAGCAATAC AGTGAAGTGGTATCAGCAGCTGCCAGGAAC CGCCCCAAGCTGCTGATCTACTATAACGAC CAGAGGCCTTCCGGCGTGCCAGATCGCTTCT CCGGCTCTAAGAGCGGCACATCCGCCTCTCT GGCCATCACCGGACTGCAGGCAGAGGACGA GGCAGATTACTATTGTCAGAGCTACGACAGG TATACACACCCTGCCCTGCTGTTTGGCACCG GCACAAAGGTGACCGTGCTGGGCGGAGGAG GCAGCGGCGGCGGAGGCTCCGGAGGCGGCG GCAGCATGAGCGGGCGGAGCGCCAACGCAG GGGGCGGCGGCTCTGGAGGAGGAGGCAGCA TCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGTACGTGG TGGAGCTGGACTGGTACCCTGATGCCCCTGG CGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGACACACCA GAGGAGGATGGCATCACCTGGACACTGGAC CAGTCTCTGAGGTGCTGGGCAGCGGCAAG ACCCTGACAATCCAGGTGAAGGAGTTCGGC GATGCCGGACAGTACACCTGTCACAAGGGC GGCGAGGTGCTGTCTCACAGCCTGCTGCTGC TGCACAAGAAGGAGGACGGCATCTGGAGCA CAGACATCCTGAAGGATCAGAAGGAGCCAA AGAACAAGACCTTCCTGAGGTGCGAGGCCA AGAATTATAGCGGCAGATTCACCTGTTGGTG GCTGACCACAATCAGCACCGACCTGACATTT TCCGTGAAGAGCTCCCGGGGCTCTAGCGATC CCCAGGGAGTGACATGCGGAGCCGCCACCC

[0765]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			TGAGCGCCGAGCGGGTGAGAGGCGACAACA AGGAGTACGAGTATAGCGTGGAGTGCCAGG AGGATTCCGCCTGTCCAGCCGCCGAGGAGTC CCTGCCAATCGAAGTGATGGTGGACGCCGTG CACAAGCTGAAGTACGAGAATTATACCTCCT CTTTCTTTATCCGGGACATCATCAAGCCTGA TCCACCCAAGAACCTGCAGCTGAAGCCCCTG AAGAACAGCAGACAGGTGGAGGTGAGCTGG GAGTACCCCGATACCTGGTCCACACCTCACA GCTATTTCTCCCTGACCTTTTGCGTGCAGGTG CAGGGCAAGTCTAAGCGGGAGAAGAAGGAC AGAGTGTTTACCGATAAGACAAGCGCCACC GTGATCTGTAGAAAGAACGCCAGCATCTCTG TCGGGCACAGGACCGGTAATATAGCTCCTC TTGGTCCGAGTGGGCCTCTGTGCCCTGCAGT GGCGGCGGCGGCTCCGGCGGAGGAGGCTCT GAGCCTAAGAGCTCCGATAAGACCCACACA TGCCCTCCATGTCCGGCGCCAGAGGCTGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCCTGTTTCCACCCAA GCCTAAAGACACACTGATGATTTCCCGAACC CCCGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTCTGTGA GTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACTAAACCTAGGGAGGAACAGTACAAC TCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTCCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AATATAAGTGCAAAGTGAGCAATAAGGCC TGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCCAA GGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCACAGGT CTACGTGTATCCTCCAAGCCGGGACGAGCTG ACAAAGAACCAGGTCTCCCTGACTTGTCTGG TGAAAGGGTTTTACCCTAGTGATATCGCTGT GGAGTGGGAATCAAATGGACAGCCAGAGAA CAATTATAAGACTACCCCCCTGTGCTGGAC AGTGATGGGTCAATTCGCACTGGTCTCCAAGC TGACAGTGGACAAATCTCGGTGGCAGCAGG GAAATGTCTTTTCATGTAGCGTGATGCATGA

[0766]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			AGCACTGCACAACCATTACACCCAGAAGTCA CTGTCACTGTCACCAGGA
127	21419	完全 nt	AGAAACCTGCCCGTGGCCACCCCAGATCCCG GAATGTTTCCATGCCTGCACCACTCTCAGAA CCTGCTGCGGGCCGTGAGCAATATGCTGCAG AAGGCCAGACAGACCCTGGAGTTCTACCCCT GTACATCCGAGGAGATCGACCACGAGGATA TCACCAAGGACAAGACCTCTACAGTGGAGG CCTGCCTGCCTCTGGAGCTGACAAAGAACGA GTCTTGTCTGAATAGCAGGGAGACCTCCTTC ATCACAAATGGCTCTTGCCTGGCCAGCCGCA AGACCTCCTTTATGATGGCCCTGTGCCTGAG CTCCATCTACGAGGATCTGAAGATGTATCAG GTGGAGTTCAAGACAATGAACGCCAAGCTG CTGATGGACCCCAAGCGGCAGATCTTTCTGG ATCAGAATATGCTGGCCGTGATCGACGAGCT GATGCAGGCCCTGAACTTTAATAGCGAGACC GTGCCTCAGAAGTCTAGCCTGGAGGAGCCA GATTTCTACAAGACAAAGATCAAGCTGTGCA TCCTGCTGCACGCCTTCCGGATCAGAGCCGT GACCATCGACAGAGTGATGTCCTATCTGAAC GCCTCTGGAGGAGGAGGCAGCGGAGGAGGC GGCTCTATGAGCGGGCGGAGCGCCAACGCA GGGGGAGGAGGCTCCGGCGGAGGAGGCTCT GGCGGCGGCGGCTCCCAGTCTGTGCTGACCC AGCCACCTAGCGTGTCCGGAGCCCCCGGCCA GAGGGTGACAATCTCTTGTAGCGGCTCCCGC TCTAACATCGGCAGCAATACCGTGAAGTGGT ATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCAAAGCT GCTGATCTACTATAACGATCAGAGACCCTCC GGCGTGCCTGACAGATTCAGCGGCTCCAAGT CTGGCACCAGCGCCTCCCTGGCCATCACAGG CCTGCAGGCAGAGGACGAGGCAGACTACTA TTGCCAGAGCTACGATCGGTATACCCACCCT GCCCTGCTGTTTCGGCACCGGCACAAAGGTGA CAGTGCTGGGCGGCGGCGGCAGCGGAGGAG GAGGCTCCGGAGGCGGCGGCTCTCAGGTGC

[0767]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			AGCTGGTGGAGTCCGGAGGAGGAGTGGTGC AGCCAGGCCGGTCTCTGAGACTGAGCTGTGC CGCCTCCGGCTTCACCTTTTCCTCTTACGGCA TGCACTGGGTGCGGCAGGCCCGGCAAGG GACTGGAGTGGGTGGCCTTCATCAGATATGA TGGCAGCAATAAGTACTATGCCGACTCCGTG AAGGGCAGGTTTACCATCAGCCGGGACAAC AGCAAGAATACTGTATCTGCAGATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGATAACGCCGTGTACT ATTGCAAGACACACGGCTCCCACGACAATTG GGGCCAGGGCACCATGGTGACAGTGAGCTC C
128	21421	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCACCTTGTCCGGCGCCAGAGGCCGCCG GAGGACCTAGCGTGTTCTGTTTCCACCCAA GCCAAAGGATACCCTGATGATCAGCAGGAC CCCAGAGGTGACATGCGTGGTGGTGTCTGTG AGCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTTAAAC TGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAAT GCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTAC AACTCCACCTATAGAGTGGTGTCTGTGCTGA CAGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCA AGGAGTATAAGTGCAAGGTGAGCAATAAGG CCCTGCCTGCCCAATCGAGAAGACCATCTC CAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGCGAACCTCA GGTGTACGTGTATCCTCCATCCC GCGACGAG CTGACCAAGAACCAGGTGTCTCTGACATGTC TGGTGAAGGGCTTCTACCCCTCTGATATCGC CGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCTGA GAACAATTATAAGACCACACCCCTGTGCTG GACAGCGATGGCTCCTTCGCCCTGGTGAGCA AGCTGACCGTGGATAAGTCCAGATGGCAGC AGGGCAACGTGTTTTCTGTTCTGTGATGCA CGAGGCCCTGCACAATCACTACACACAGAA GAGCCTGAGCTTAAGCCCAGGAGGAGGAGG AGGCTCTGGAGGAGGAGGCAGCATCTGGGA GCTGAAGAAGGACGTGTATGTGGTGGAGCT

[0768]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GGATTGGTACCCTGATGCCCCAGGCGAGATG GTGGTGCTGACCTGCGACACACCCGAGGAG GATGGCATCACCTGGACACTGGACCAGAGCT CCGAGGTGCTGGGCAGCGGCAAGACCCTGA CAATCCAGGTGAAGGAGTTCGGCGATGCCG GACAGTACACCTGTCACAAGGGAGGAGAGG TGCTGAGCCACTCCCTGCTGCTGCTGCACAA GAAGGAGGATGGCATCTGGTCCACAGACAT CCTGAAGGATCAGAAGGAGCCAAAGAACAA GACCTTCCTGCGGTGCGAGGCCAAGAATTAT AGCGGCAGATTCACCTGTTGGTGGCTGACCA CAATCTCCACCGACCTGACATTTTCTGTGAA GTCTAGCAGGGGCTCCTCTGATCCCCAGGGA GTGACATGCGGAGCCGCCACCCTGTCCGCCG AGCGGGTGAGAGGCGACAACAAGGAGTACG AGTATTCTGTGGAGTGCCAGGAGGATAGCGC CTGTCCCGCCGCCGAGGAGAGCCTGCCTATC GAAGTGATGGTGGACGCCGTGCACAAGCTG AAGTACGAGAATTATACAAGCTCCTTCTTTA TCCGGGACATCATCAAGCCAGATCCCCCTAA GAACCTGCAGCTGAAGCCCCTGAAGAATAG CAGACAGGTGGAGGTGTCCTGGGAGTACCCT GATACCTGGAGCACACCACACTCCTATTTCT CTCTGACCTTTTGC GTGCAGGTGCAGGGCAA GTCTAAGAGGGAGAAGAAGGACCGCGTGTT TACCGATAAGACAAGCGCCACCGTGATCTGT AGGAAGAACGCCTCTATCAGCGTGCGGGCA CAGGACCGGTACTATTCTAGCTCCTGGAGCG AGTGGGCCTCCGTGCCTTGCTCTGGAGGAGG AGGCAGCGGCGGAGGAGGCTCCATGAGCGG GCGGAGCGCCAACGCAGGGGGCGGCGGCTC TGGCGGCGGCGGCAGCGGAGGCGGCGGCAG CCAGTCCGTGCTGACACAGCCACCATCTGTG AGCGGAGCCCCCGGACAGAGGGTGACCATC TCCTGTCTGGCAGCCGCTCCAACATCGGCT CCAATACAGTGAAGTGGTATCAGCAGCTGCC AGGAACCGCCCCTAAGCTGCTGATCTACTAT

[0769]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			AACGACCAGAGGCCAAGCGGAGTGCCAGAT CGCTTCTCTGGCAGCAAGTCCGGCACATCTG CCAGCCTGGCCATCACCGGACTGCAGGCAG AGGACGAGGCCGATTACTATTGCCAGTCCTA CGATCGGTATACACACCCTGCCCTGCTGTTT GGCACCGGCACAAAGGTGACCGTGCTGGGC GGAGGAGGCTCCGGAGGAGGAGGCTCTGGA GGAGGCGGCAGCCAGGTGCAGCTGGTGGAG AGCGGCGGCGGCGTGGTGCAGCCCAGG AGCCTGCGCCTGTCCTGTGCAGCCTCTGGCT TCACCTTTTCTAGCTACGGCATGCACTGGGT GCGGCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAGTG GGTGGCCTTCATCAGATATGACGGCTCCAAT AAGTACTATGCCGATTCTGTGAAGGGCCGGT TTACAATCAGCAGAGATAACTCCAAGAATAC CCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCC GAGGACACAGCCGTGTACTATTGTAAGACCC ACGGCTCTCACGATAATTGGGGCCAGGGCAC AATGGTGACCGTGCCTCT
129	21423	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCTGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAA GCCTAAAGACACACTGATGATTTCCCGAACC CCCGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTCTGTGA GTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACTAAACCTAGGGAGGAACAGTACAAC TCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTCCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AATATAAGTGCAAAGTGAGCAATAAGGCC TGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCCAA GGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCTCAGGT GTACGTGTATCCACCCTCCCGCGATGAGCTG ACAAAGAACCAGGTGTCTCTGACCTGTCTGG TGAAGGGCTTTTACCCTAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGTCCAATGGCCAGCCAGAGAA CAATTATAAGACCACACCTCCAGTGCTGGAC

[0770]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			TCTGATGGCAGCTTCGCCCTGGTGTCTAAGC TGACAGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGG GCAACGTGTTTTCTTGTAGCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCC CTGAGCTTAAGCCCAGGAGGCTCCGCCGATG GAGGAATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGT ACGTGGTGGAGCTGGACTGGTACCCTGATGC CCCTGGCGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGAC ACACCCGAGGAGGATGGCATCACCTGGACA CTGGATCAGAGCTCCGAGGTGCTGGGCAGC GGCAAGACCCTGACAATCCAGGTGAAGGAG TTCGGCGACGCCGGACAGTACACCTGTCACA AGGGCGGCAGGTGCTGTCCCACTCTCTGCT GCTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGCATCTG GTCTACAGACATCCTGAAGGATCAGAAGGA GCCTAAGAACAAGACCTTCTGAGGTGCGA GGCCAAGAATTATAGCGGCAGATCACCTGT TGGTGGCTGACCACAATCTCCACCGATCTGA CATTTTCTGTGAAGTCTAGCCGGGGCTCCTC TGACCCACAGGGAGTGACATGCGGAGCCGC CACCCTGTCCGCCGAGCGGGTGAGAGGCGA TAACAAGGAGTACGAGTATTCTGTGGAGTGC CAGGAGGACAGCGCCTGTCCAGCCGCCGAG GAGAGCCTGCCAATCGAAGTGATGGTGGAT GCCGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAATTAT ACAAGCTCCTTCTTTATCCGGGACATCATCA AGCCCGATCCCCCTAAGAACCTGCAGCTGAA GCCTCTGAAGAATAGCAGACAGGTGGAGGT GTCCTGGGAGTACCCCGACACCTGGAGCACA CCTCACTCTTATTTAGCCTGACCTTTTGCCT GCAGGTGCAGGGCAAGTCTAAGCGGGAGAA GAAGGACAGAGTGTTACCGATAAGACAAG CGCCACCGTGATCTGTGGAAGAACGCCAGC ATCTCCGTGAGGGCACAGGACCGGTAATT CTAGCTCCTGGTCCGAGTGGGCCTCTGTGCC CTGTAGCGGAGGAGGAGGCAGCGGAGGAGG AGGCTCCGGAGGCGGCGGCTCTAGAAATCT

[0771]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GCCAGTGGCCACCCCTGACCCAGGCATGTTC CCCTGCCTGCACCACAGCCAGAACCTGCTGA GGGCCGTGTCCAATATGCTGCAGAAGGCCCG CCAGACACTGGAGTTTTACCCTTGTACCTCC GAGGAGATCGACCACGAGGATATCACAAAG GATAAGACCTCTACAGTGGAGGCCTGCCTGC CACTGGAGCTGACCAAGAACGAGTCCTGTCT GAACAGCCGGGAGACCAGCTTCATCACCAA CGGCTCCTGCCTGGCCTCTAGAAAGACAAGC TTTATGATGGCCCTGTGCCTGAGCAGCATCT ACGAGGACCTGAAGATGTATCAGGTGGAGT TCAAGACCATGAACGCCAAGCTGCTGATGG ACCCCAAGCGGCAGATCTTTCTGGATCAGAA TATGCTGGCCGTGATCGACGAGCTGATGCAG GCCCTGAACTTCAATTCCGAGACAGTGCCTC AGAAGTCCTCTCTGGAGGAGCCAGATTTCTA CAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTG CACGCCTTCCGGATCAGAGCCGTGACCATCG ACAGAGTGATGAGCTATCTGAACGCCTCCGG AGGAGGAGGCTCTGGAGGAGGCGGCAGCGG CGGCGGCGGCTCTATGAGCGGGCGGAGCGC CAACGCAGGGGGAGGAGGCTCCGGCGGGGG AGGCTCTGGCGGCGGAGGCAGCGGAGGAGG CGGCTCCCAGTCTGTGCTGACACAGCCACCA AGCGTGTCCGGAGCCCCCGGACAGAGGGTG ACCATCTCTTGTAGCGGCTCCAGATCTAACA TCGGCTCCAATACAGTGAAGTGGTATCAGCA GCTGCCAGGAACCGCCCCAAGCTGCTGATC TACTATAACGATCAGCGGCCTAGCGGCGTGC CAGACAGATTCAGCGGCTCCAAGTCTGGCAC AAGCGCCTCCCTGGCCATCACCGGACTGCAG GCCGAGGACGAGGCCGATTACTATTGCCAGT CCTACGATAGGTATACACACCCTGCCCTGCT GTTTGGCACCGGCACAAAGGTGACCGTGCTG GGCGGAGGAGGCTCCGGCGGAGGCGGCTCT GGCGGCGGCGGCAGCCAGGTGCAGCTGGTG GAGAGCGGCGGCGGCGTGGTGCAGCCCGGC

[0772]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			AGAAGCCTGCGGCTGAGCTGTGCAGCCAGC GGCTTCACCTTTAGCTCCTACGGCATGCACT GGGTGAGGCAGGCCCTGGCAAGGGACTGG AGTGGGTGGCCTTCATCCGCTATGATGGCTC CAATAAGTACTATGCCGACTCTGTGAAGGGC AGGTTTACAATCTCCCGCGACA ACTCTAAGA ATACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCG CGCCGAGGATACAGCCGTGTACTATTGCAAG ACCCACGGCTCCCACGACAATTGGGGCCAG GGCACAATGGTGACCGTGTCTAGC
130	21446	完全 nt	CAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCCGGCGGC GTGGTGCAGCCCGGCAGGAGCCTGCGCCTGT CCTGCGCAGCCTCTGGCTTCACCTTTAGCTC CTACGGCATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCA GGCAAGGGACTGGAGTGGGTGGCCTTCATC AGATATGACGGCTCCAACAAGTACTATGCCG ATTCTGTGAAGGGCAGGTTTACAATCAGCCG CGACA ACTCCAAGAATACCCTGTACCTGCAG ATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACAGCC GTGTACTATTGCAAGACCCACGGCTCCCACG ATAATTGGGGCCAGGGCACCATGGTGACAG TGTCTAGTGGAGGAGGAGGCTCTGGAGGAG GAGGCAGCGGAGGAGGAGGCAGCCAGTCCG TGCTGACACAGCCCCCTTCTGTGAGCGGAGC CCCCGGACAGAGGGTGACCATCTCCTGTTCT GGCAGCAGATCCAACATCGGCAGCAATA GTGAAGTGGTATCAGCAGCTGCCAGGAACC GCCCCTAAGCTGCTGATCTACTATAACGACC AGAGGCCATCCGGAGTGCCAGATCGCTTCTC TGGCAGCAAGTCCGGCACATCTGCCAGCCTG GCCATCACCGGACTGCAGGCAGAGGACGAG GCCGATTACTATTGTCAGAGCTACGACAGGT ATACACACCCCGCCCTGCTGTTTGGCACCGG CACAAAGGTGACCGTGCTGGGCGGCGGCGG CTCTGGCGGCGGCGGCTCCATGAGCGGGCG GAGCGCCAACGCAGGGGGAGGAGGCTCCGG AGGAGGAGGCTCTATCTGGGAGCTGAAGAA

[0773]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTAC CCTGATGCCCCAGGCGAGATGGTGGTGCTGA CCTGCGACACACCTGAGGAGGATGGCATCA CCTGGACACTGGACCAGTCCTCTGAGGTGCT GGGCTCCGGCAAGACCCTGACAATCCAGGT GAAGGAGTTCGGCGATGCCGGACAGTACAC CTGTCACAAGGGAGGAGAGGTGCTGAGCCA CTCCCTGCTGCTGCTGCACAAGAAGGAGGAC GGCATCTGGTCTACAGACATCCTGAAGGATC AGAAGGAGCCTAAGAACAAGACCTTCCTGA GGTGCGAGGCCAAGAATTATAGCGGCAGAT TCACCTGTTGGTGGCTGACCACAATCAGCAC CGACCTGACATTTTCCGTGAAGAGCTCCCGG GGCTCTAGCGATCCACAGGGAGTGACATGC GGAGCCGCCACCCTGAGCGCCGAGCGGGTG AGAGGCGACAACAAGGAGTACGAGTATAGC GTGGAGTGCCAGGAGGATTCCGCCTGTCCCG CCGCCGAGGAGTCCCTGCCTATCGAAGTGAT GGTGGACGCCGTGCACAAGCTGAAGTACGA GAATTATACCTCCTCTTTCTTTATCCGGGACA TCATCAAGCCAGATCCACCCAAGAACCTGCA GCTGAAGCCCCTGAAGAACAGCAGACAGGT GGAGGTGAGCTGGGAGTACCCTGATACCTG GAGCACACCACACTCCTATTTCTCTCTGACC TTTTGC GTGCAGGTGCAGGGCAAGTCCAAGC GGGAGAAGAAGGACAGAGTGTTTACCGATA AGACATCTGCCACCGTGATCTGTAGAAAGAA CGCCAGCATCAGCGTGCGGGCACAGGACCG GTACTATAGCTCCTCTTGGTCTGAGTGGGCC AGCGTGCCTTGTTCC
131	21447	完全 nt	CAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGAGGAGGA GTGGTGCAGCCAGGCAGGTCTCTGCGCCTGA GCTGCGCAGCCTCCGGCTTCACCTTTAGCTC CTACGGCATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCT GGCAAGGGACTGGAGTGGGTGGCCTTCATC AGATATGACGGCTCTAACAAGTACTATGCCG ATAGCGTGAAGGGCCGGTTTACCATCTCTAG

[0774]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			AGATAACAGCAAGAATACACTGTACCTGCA GATGAACTCTCTGAGGGCCGAGGATACCGCC GTGTACTATTGCAAGACACACGGCTCCCACG ACAATTGGGGCCAGGGCACCATGGTGACAG TGTCTAGCGGAGGAGGAGGCTCCGGAGGAG GAGGCTCTGGCGGCGGCGGCTCTCAGAGCGT GCTGACCCAGCCACCTTCCGTGTCTGGAGCC CCCGGACAGAGGGTGACAATCAGCTGTTCCG GCTCTAGAAGCAACATCGGCAGCAATACCGT GAAGTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCC CCAAAGCTGCTGATCTACTATAATGACCAGA GGCCCTCCGGCGTGCCTGATCGTTCTCCGG CTCTAAGAGCGGCACCTCCGCCTCTCTGGCC ATCACAGGCCTGCAGGCAGAGGACGAGGCA GATTACTATTGTCAGAGCTACGACAGATACA CCCACCCCGCCCTGCTGTTTGGCACCGGCAC AAAGGTGACAGTGCTGGGCGGAGGAGGCAG CGGCGGCGGAGGCTCCGGAGGCGGCGGCTC TGGAGGAGGCGGCAGCATGAGCGGGCGGAG CGCCAACGCAGGGGGCGGCGGCAGCGGCGG CGGCGGCTCCGGAGGAGGGGGCTCTCGCAA TCTGCCTGTGGCCACCCAGATCCCGGCATG TTCCCATGCCTGCACCACTCCAGAACCTGC TGAGGGCCGTGTCTAATATGCTGCAGAAGGC CCGCCAGACCCTGGAGTTTTACCCCTGTACA AGCGAGGAGATCGACCACGAGGATATCACC AAGGACAAGACCTCCACAGTGGAGGCCTGC CTGCCTCTGGAGCTGACAAAGAACGAGTCCT GTCTGAACAGCCGGGAGACCAGCTTCATCAC AAACGGCTCCTGCCTGGCCTCTCGCAAGACC AGCTTTATGATGGCCCTGTGCCTGAGCTCTA TCTACGAGGATCTGAAGATGTATCAGGTGGA GTTCAAGACAATGAACGCCAAGCTGCTGATG GACCCCAAGCGGCAGATCTTTCTGGATCAGA ATATGCTGGCCGTGATCGACGAGCTGATGCA GGCCCTGAACTTTAATAGCGAGACCGTGCCA CAGAAGAGCTCCCTGGAGGAGCCCGATTCT

[0775]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			ACAAGACAAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCT GCACGCCTTTCGGATCAGAGCCGTGACCATC GACAGAGTGATGAGCTACCTGAACGCCAGC
132	21451	完全 nt	CAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGC GTGGTGCAGCCTGGCCGAGCCTGAGACTGT CCTGCGCAGCCTCTGGCTTCACCTTTAGCTC CTACGGCATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCT GGCAAGGGACTGGAGTGGGTGGCCTTCATC AGATATGACGGCTCCAACAAGTACTATGCCG ATTCTGTGAAGGGCAGGTTTACCATCAGCCG CGACAACCTCCAAGAATACACTGTACCTGCAG ATGAACAGCCTGCGGGCAGAGGACACCGCC GTGTACTATTGCAAGACACACGGCTCCCACG ATAATTGGGGCCAGGGCACCATGGTGACAG TGTCTTCCGGAGGAGGAGGCTCTGGAGGAG GAGGCAGCGGAGGAGGAGGCAGCCAGTCCG TGCTGACCCAGCCACCTTCTGTGAGCGGAGC CCCCGGACAGAGGGTGACAATCTCCTGTTCT GGCAGCCGCTCCAACATCGGCTCTAATACCG TGAAGTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGC CCCAAAGCTGCTGATCTACTATAACGACCAG AGACCCTCCGGCGTGCCTGATAGATTCTCTG GCAGCAAGTCCGGCACCTCTGCCAGCCTGGC CATCACAGGCCTGCAGGCAGAGGACGAGGC AGATTACTATTGTCAGAGCTACGACAGATAC ACCCACCCAGCCCTGCTGTTTGGCACCGGCA CAAAGGTGACAGTGCTGGGCGGAGGAGGCT CCGGCGGCGGAGGCTCTGGCGGCGGCGGCA GCGGAGGCGGCGGCTCCATGAGCGGGCGGA GCGCCAACGCAGGGGGCGGCGGCTCCGGCG GCGGCGGCTCTGGAGGAGGCGGCAGCGAGC CCAAGTCCTCTGATAAGACCCACACATGCCC ACCCTGTCCGGCGCCAGAGGCAGCAGGAGG ACCAAGCGTGTTTCTGTTTCCACCCAAGCCC AAAGACACCCTGATGATTAGCCGAACCCCTG AAGTCACATGCGTGGTTCGTGTCCGTGTCTCA CGAGGACCCAGAAGTCAAGTTCAACTGGTA

[0776]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			CGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCCAA GACAAAACCCCGGGAGGAACAGTACAACAG CACCTATAGAGTCGTGTCCGTCCTGACAGTG CTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAA TATAAGTGCAAAGTGTCCAATAAGGCCCTGC CCGCTCCTATCGAGAAAACCATTCTAAGGC AAAAGGCCAGCCTCGCGAACCACAGGTCTA CGTGCTGCCTCCATCCCGGGACGAGCTGACA AAGAACCAGGTCTCTCTGCTGTGCCTGGTGA AAGGCTTCTATCCATCAGATATTGCTGTGGA GTGGGAAAGCAATGGGCAGCCCGAGAACAA TTACCTGACTTGGCCCCCTGTGCTGGACTCT GATGGGAGTTTCTTTCTGTATTCTAAGCTGA CCGTGGATAAAAGTAGGTGGCAGCAGGGAA ATGTCTTTAGTTGTTTCAGTGATGCATGAAGC CCTGCATAACCACTACACCCAGAAAAGCCTG TCCCTGTCCCCCGGA
[0777]	133	21452 完全 nt	CAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGAGGAGGA GTGGTGCAGCCTGGCAGGTCCCTGCGCCTGT CTTGCGCAGCCAGCGGCTTCACCTTAGCTC CTACGGCATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCC GGCAAGGGACTGGAGTGGGTGGCCTTCATC AGATATGACGGCAGCAACAAGTACTATGCC GATTCCGTGAAGGGCCGTTTACCATCTCCA GAGATAACTCTAAGAATACTGTACCTGCA GATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGATACCGC CGTGTACTATTGCAAGACACACGGCTCCCAC GACAATTGGGGCCAGGGCACCATGGTGACA GTGTCTTCCGGAGGAGGAGGCAGCGGAGGA GGAGGCTCCGGAGGCGGCGGCTCCCAGTCT GTGCTGACCCAGCCACCTAGCGTGTCCGGAG CCCCCGGCCAGCGGGTGACAATCTCTTGTAG CGGCTCCAGATCTAACATCGGCAGCAATACC GTGAAGTGGTATCAGCAGCTGCCCGGCACA GCCCTAAGCTGCTGATCTACTATAATGACC AGAGGCCATCCGGCGTGCCCGATCGCTTCAG CGGCTCCAAGTCTGGCACCAGCGCCTCCCTG

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GCCATCACAGGCCTGCAGGCAGAGGACGAG GCAGATTACTATTGTCAGAGCTACGACAGAT ACACCCACCCTGCCCTGCTGTTTGGCACCGG CACAAAGGTGACAGTGCTGGGCGGAGGAGG CTCTGGAGGAGGAGGCAGCGGCCGGCGGCGG CTCTATGAGCGGGCGGAGCGCCAACGCAGG GGGAGGAGGCTCCGGAGGAGGAGGCTCTGG CGGCGGCCGGCAGCGGAGGAGGGGGCTCCCG CAATCTGCCCCTGGCCACCCCTGATCCAGGC ATGTTCCCTTGCCTGCACCACTCTCAGAACC TGCTGAGGGCCGTGAGCAATATGCTGCAGA AGGCCCGCCAGACCCTGGAGTTTTACCCATG TACATCCGAGGAGATCGACCACGAGGATAT CACCAAGGACAAGACCTCTACAGTGGAGGC CTGCCTGCCCTGGAGCTGACAAAGAACGA GAGCTGTCTGAACAGCCGGGAGACCAGCTTC ATCACAAACGGCAGCTGCCTGGCCTCCCGCA AGACCTCTTTTATGATGGCCCTGTGCCTGAG CTCTATCTACGAGGATCTGAAGATGTATCAG GTGGAGTTCAAGACAATGAACGCCAAGCTG CTGATGGACCCTAAGCGGCAGATCTTTCTGG ATCAGAATATGCTGGCCGTGATCGACGAGCT GATGCAGGCCCTGAACTTTAATAGCGAGACC GTGCCTCAGAAGAGCTCCCTGGAGGAGCCA GATTTCTACAAGACAAAGATCAAGCTGTGCA TCCTGCTGCACGCCTTTCGGATCAGAGCCGT GACCATCGACAGAGTGATGTCTTACCTGAAC GCCAGCGGCCGGCGGAGGCTCCGGAGGAGGC GGCTCTGAGCCAAAGTCTAGCGACAAGACC CACACATGCCACCCTGTCCGGCGCCAGAGG CTGCAGGAGGACCAAGCGTGTTCTGTTTCC ACCCAAGCCTAAAGACACACTGATGATTTCC CGAACCCCGAAGTCACATGCGTGGTTCGTGT CTGTGAGTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTT CAACTGGTACGTGGATGGCGTTCGAGGTGCAT AATGCCAAGACTAAACCTAGGGAGGAACAG TACAACCTATCGCGTTCGTGAGCGTCC

[0778]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			TGACAGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGG CAAAGAATATAAGTGCAAAGTGAGCAATAA GGCCCTGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATT TCCAAGGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCA CAGGTCTACGTGTATCCTCCAAGCCGGGACG AGCTGACAAAGAACCAGGTCTCCCTGACTTG TCTGGTGAAAGGGTTTTACCCTAGTGATATC GCTGTGGAGTGGGAATCAAATGGACAGCCA GAGAACAATTATAAGACTACCCCCCTGTGC TGGACAGTGATGGGTCATTCGCACTGGTCTC CAAGCTGACAGTGGACAAATCTCGGTGGCA GCAGGGAAATGTCTTTTCATGTAGCGTGATG CATGAAGCACTGCACAACCATTACACCCAGA AGTCACTGTCCTGTCACCAGGA
134	22203	完全 nt	CAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCCGGCGGC GTGGTGCAGCCTGGCCGGTCCCTGAGACTGT CTTGCGCAGCCAGCGGCTTCACTTTAGCTC CGCTGGCATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCT GGCAAGGGACTGGAGTGGGTGGCCTTCATC AGATATGACGGCTCTAACAAGTACTATGCCG ATAGCGTGAAGGGCAGGTTTACCATCTCCCG CGACA ACTCTAAGAATACACTGTACCTGCAG ATGAACTCCCTGCGGGCAGAGGACACCGCC GTGTACTATTGCAAGACACACGGCTCTCACG ATAATTGGGGCCAGGGCACCATGGTGACAG TGTCTAGCGGAGGAGGAGGCAGCGGAGGAG GAGGCTCCGGCGGGCGGCAGCCAGTCCG TGCTGACCCAGCCACCTTCTGTGAGCGGAGC CCCCGGACAGAGGGTGACAATCTCCTGTTCT GGCAGCCGCTCCAACATCGGCAGCAATACC GTGAAGTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAG CCCCAAAGCTGCTGATCTACTATAATGACCA GAGACCCTCCGGCGTGCCTGATAGATTCTCT GGCAGCAAGTCCGGCACCTCTGCCAGCCTGG CCATCACAGGACTGCAGGCAGAGGACGAGG CAGATTACTATTGTCAGTCCTACGACAGATA TACCCACCCAGCCCTGCTGTTTGGCACCGGC

[0779]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			ACAAAGGTGACAGTGCTGGCCGCCGAGCCC AAGTCCTCTGATAAGACCCACACATGCCAC CCTGTCCGGCGCCAGAGGCAGCAGGAGGAC CAAGCGTGTTCCCTGTTTCCACCCAAGCCAA AGACACCCTGATGATTAGCCGAACCCCTGAA GTCACATGCGTGGTCGTGTCCGTGTCTCACG AGGACCCAGAAGTCAAGTTCAACTGGTACGT GGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCCAAGAC AAAACCCCGGGAGGAACAGTACAACAGCAC CTATAGAGTCGTGTCCGTCCTGACAGTGCTG CACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAATAT AAGTGCAAAGTGTCCAATAAGGCCCTGCCCG CTCCTATCGAGAAAACCATTTCTAAGGCAA AGGCCAGCCTCGCGAACCACAGGTCTACGTG CTGCCTCCATCCCGGGACGAGCTGACAAAGA ACCAGGTCTCTCTGCTGTGCCTGGTGAAAGG CTCTATCCATCAGATATTGCTGTGGAGTGG GAAAGCAATGGGCAGCCCGAGAACAATTAC CTGACTTGGCCCCCTGTGCTGGACTCTGATG GGAGTTTCTTTCTGTATTCTAAGCTGACCGTG GATAAAAGTAGGTGGCAGCAGGGAAATGTC TTTAGTTGTTTCAGTGATGCATGAAGCCCTGC ATAACCACTACACCCAGAAAAGCCTGTCCCT GTCCCCCGGA
135	22206	完全 nt	CAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGC GTGGTGCAGCCTGGCCGGTCCCTGAGACTGT CTTGCGCAGCCAGCGGCGTGACCTTTAGCTC CTACGGCATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCT GGCAAGGGACTGGAGTGGGTGGCCTTCATC AGATATGACGGCTCTAACAAGTACTATGCCG ATAGCGTGAAGGGCAGGTTTACCATCTCCCG CGACA ACTCTAAGAATACTGTACCTGCAG ATGAACTCCCTGCGGGCAGAGGACACCGCC GTGTACTATTGCAAGACACACGGCTCTCACG ATAATTGGGGCCAGGGCACCATGGTGACAG TGTCTAGCGGAGGAGGAGGCAGCGGAGGAG GAGGCTCCGGCGGCGGCGGCAGCCAGTCCG

[0780]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			TGCTGACCCAGCCACCTTCTGTGAGCGGAGC CCCC GGACAGAGGGTGACAATCTCCTGTTCT GGCAGCCGCTCCAACATCGGCAGCAATACC GTGAAGTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAG CCCC AAAGCTGCTGATCTACTATAATGACCA GAGACCCTCCGGCGTGCCTGATAGATTCTCT GGCAGCAAGTCCGGCACCTCTGCCAGCCTGG CCATCACAGGACTGCAGGCAGAGGACGAGG CAGATTACTATTGTCAGTCCTACGACAGATA TACCCACCCAGCCCTGCTGTTTGGCACCGGC ACAAAGGTGACAGTGCTGGCCGCCGAGCCC AAGTCCTCTGATAAGACCCACACATGCCAC CCTGTCCGGCGCCAGAGGCAGCAGGAGGAC CAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAAGCCCAA AGACACCCTGATGATTAGCCGAACCCCTGAA GTCACATGCGTGGTCGTGTCCGTGTCTCACG AGGACCCAGAAGTCAAGTTCAACTGGTACGT GGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCCAAGAC AAAACCCCGGGAGGAACAGTACAACAGCAC CTATAGAGTCGTGTCCGTCCTGACAGTGCTG CACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAATAT AAGTGCAAAGTGTCCAATAAGGCCCTGCCCCG CTCCTATCGAGAAAACCATTTCTAAGGCAAA AGGCCAGCCTCGCGAACCACAGGTCTACGTG CTGCCTCCATCCC GGGACGAGCTGACAAAGA ACCAGGTCTCTCTGCTGTGCCTGGTGAAAGG CTTCTATCCATCAGATATTGCTGTGGAGTGG GAAAGCAATGGGCAGCCCGAGAACAATTAC CTGACTTGGCCCCCTGTGCTGGACTCTGATG GGAGTTTCTTTCTGTATTCTAAGCTGACCGTG GATAAAAGTAGGTGGCAGCAGGGAAATGTC TTTAGTTGTT CAGTGATGCATGAAGCCCTGC ATAACCACTACCCAGAAAAGCCTGTCCCT GTCCCCCGGA
136	22207	完全 nt	CAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGC GTGGTGCAGCCTGGCCGGTCCCTGAGACTGT CTTGCGCAGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCTC

[0781]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			CTACGGCATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCT GGCAAGGACTGGAGTGGGTGGCCTTCATC AGAGTGGACGGCTCTAACAAGTACTATGCCG ATAGCGTGAAGGGCAGGTTTACCATCTCCCG CGACAACCTCTAAGAATACACTGTACCTGCAG ATGAACTCCCTGCGGGCAGAGGACACCGCC GTGTACTATTGCAAGACACACGGCTCTCACG ATAATTGGGGCCAGGGCACCATGGTGACAG TGTCTAGCGGAGGAGGAGGCAGCGGAGGAG GAGGCTCCGGCGGGCGGGCAGCCAGTCCG TGCTGACCCAGCCACCTTCTGTGAGCGGAGC CCCC GGACAGAGGGTGACAATCTCCTGTTCT GGCAGCCGCTCCAACATCGGCAGCAATACC GTGAAGTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAG CCCCAAAGCTGCTGATCTACTATAATGACCA GAGACCCTCCGGCGTGCCTGATAGATTCTCT GGCAGCAAGTCCGGCACCTCTGCCAGCCTGG CCATCACAGGACTGCAGGCAGAGGACGAGG CAGATTACTATTGTCAGTCCTACGACAGATA TACCCACCCAGCCCTGCTGTTTGGCACCGGC ACAAAGGTGACAGTGCTGGCCGCCGAGCCC AAGTCCTCTGATAAGACCCACACATGCCAC CCTGTCCGGCGCCAGAGGCAGCAGGAGGAC CAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAAGCCCAA AGACACCCTGATGATTAGCCGAACCCCTGAA GTCACATGCGTGGTCGTGTCCGTGTCTCACG AGGACCCAGAAGTCAAGTTCAACTGGTACGT GGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCCAAGAC AAAACCCCGGGAGGAACAGTACAACAGCAC CTATAGAGTCGTGTCCGTCCTGACAGTGCTG CACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAATAT AAGTGCAAAGTGTCCAATAAGGCCCTGCCCG CTCCTATCGAGAAAACCATTTCTAAGGCAAA AGGCCAGCCTCGCGAACCACAGGTCTACGTG CTGCCTCCATCCCGGGACGAGCTGACAAAGA ACCAGGTCTCTGTGCTGTGCCTGGTGAAAGG CTTCTATCCATCAGATATTGCTGTGGAGTGG

[0782]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GAAAGCAATGGGCAGCCCGAGAACAATTAC CTGACTTGGCCCCCTGTGCTGGACTCTGATG GGAGTTTCTTTCTGTATTCTAAGCTGACCGTG GATAAAAGTAGGTGGCAGCAGGGAAATGTC TTAGTTGTTTCAGTGATGCATGAAGCCCTGC ATAACCACTACACCCAGAAAAGCCTGTCCCT GTCCCCCGGA
137	22208	完全 nt	CAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGC GTGGTGCAGCCTGGCCGGTCCCTGAGACTGT CTTGCGCAGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCTC CTACGGCATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCT GGCAAGGGACTGGAGTGGGTGGCCTTCATC GAGTATGACGGCTCTAACAAGTACTATGCCG ATAGCGTGAAGGGCAGGTTTACCATCTCCCG CGACA ACTCTAAGAATACACTGTACCTGCAG ATGAACTCCCTGCGGGCAGAGGACACCGCC GTGTACTATTGCAAGACACACGGCTCTCACG ATAATTGGGGCCAGGGCACCATGGTGACAG TGTCTAGCGGAGGAGGAGGCAGCGGAGGAG GAGGCTCCGGCGGCGGCGGCAGCCAGTCCG TGCTGACCCAGCCACCTTCTGTGAGCGGAGC CCCCGGACAGAGGGTGACAATCTCCTGTTCT GGCAGCCGCTCCAACATCGGCAGCAATACC GTGAAGTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAG CCCCAAAGCTGCTGATCTACTATAATGACCA GAGACCCTCCGGCGTGCCTGATAGATTCTCT GGCAGCAAGTCCGGCACCTCTGCCAGCCTGG CCATCACAGGACTGCAGGCAGAGGACGAGG CAGATTACTATTGTCAGTCCTACGACAGATA TACCCACCCAGCCCTGCTGTTTGGCACCGGC ACAAAGGTGACAGTGCTGGCCGCCGAGCCC AAGTCCTCTGATAAGACCCACACATGCCAC CCTGTCCGGCGCCAGAGGCAGCAGGAGGAC CAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAAGCCCAA AGACACCCTGATGATTAGCCGAACCCCTGAA GTCACATGCGTGGTCGTGTCCGTGTCTCACG AGGACCCAGAAGTCAAGTTCAACTGGTACGT

[0783]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GGATGGCGTTCGAGGTGCATAATGCCAAGAC AAAACCCCGGGAGGAACAGTACAACAGCAC CTATAGAGTCGTGTCCGTCCTGACAGTGCTG CACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAATAT AAGTGCAAAGTGTCCAATAAGGCCCTGCCCCG CTCCTATCGAGAAAACCATTCTAAGGCAAA AGGCCAGCCTCGCGAACCACAGGTCTACGTG CTGCCTCCATCCCGGGACGAGCTGACAAAGA ACCAGGTCTCTGCTGTGCCTGGTGAAAGG CTTCTATCCATCAGATATTGCTGTGGAGTGG GAAAGCAATGGGCAGCCCGAGAACAATTAC CTGACTTGGCCCCCTGTGCTGGACTCTGATG GGAGTTTCTTTCTGTATTCTAAGCTGACCGTG GATAAAAGTAGGTGGCAGCAGGGAAATGTC TTTAGTTGTTCAAGTATGCATGAAGCCCTGC ATAACCACTACACCCAGAAAAGCCTGTCCCT GTCCCCCGGA
[0784]	138	22209 完全 nt	CAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGC GTGGTGCAGCCTGGCCGGTCCCTGAGACTGT CTTGCGCAGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCTC CTACGGCATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCT GGCAAGGGACTGGAGTGGGTGGCCTTCATC GAGGTGGACGGCTCTAACAAGTACTATGCCG ATAGCGTGAAGGGCAGGTTTACCATCTCCCG CGACAACCTAAGAATACACTGTACCTGCAG ATGAACTCCCTGCGGGCAGAGGACACCGCC GTGTACTATTGCAAGACACACGGCTCTCACG ATAATTGGGGCCAGGGCACCATGGTGACAG TGTCTAGCGGAGGAGGAGGCAGCGGAGGAG GAGGCTCCGGCGGCGGCGGCAGCCAGTCCG TGCTGACCCAGCCACCTTCTGTGAGCGGAGC CCCCGGACAGAGGGTGACAATCTCCTGTTCT GGCAGCCGCTCCAACATCGGCAGCAATACC GTGAAGTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAG CCCCAAAGCTGCTGATCTACTATAATGACCA GAGACCCTCCGGCGTGCCTGATAGATTCTCT GGCAGCAAGTCCGGCACCTCTGCCAGCCTGG

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			CCATCACAGGACTGCAGGCAGAGGACGAGG CAGATTACTATTGTCAGTCCTACGACAGATA TACCCACCCAGCCCTGCTGTTTGGCACCGGC ACAAAGGTGACAGTGCTGGCCGCCGAGCCC AAGTCCTCTGATAAGACCCACACATGCCAC CCTGTCCGGCGCCAGAGGCAGCAGGAGGAC CAAGCGTGTTCTGTTTCCACCCAAGCCCAA AGACACCCTGATGATTAGCCGAACCCCTGAA GTCACATGCGTGGTCGTGTCCTGTCTCACG AGGACCCAGAAGTCAAGTTCAACTGGTACGT GGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCCAAGAC AAAACCCCGGGAGGAACAGTACAACAGCAC CTATAGAGTCGTGTCCTGACAGTGCTG CACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAATAT AAGTGCAAAGTGTCCAATAAGGCCCTGCCCG CTCCTATCGAGAAAACCATTTCTAAGGCAAA AGGCCAGCCTCGCGAACCACAGGTCTACGTG CTGCCTCCATCCCGGGACGAGCTGACAAAGA ACCAGGTCTCTCTGCTGTGCCTGGTGAAAGG CTTCTATCCATCAGATATTGCTGTGGAGTGG GAAAGCAATGGGCAGCCCGAGAACAATTAC CTGACTTGGCCCCCTGTGCTGGACTCTGATG GGAGTTTCTTTCTGTATTCTAAGCTGACCGTG GATAAAAGTAGGTGGCAGCAGGGAAATGTC TTTAGTTGTTCAAGTATGCATGAAGCCCTGC ATAACCACTACACCCAGAAAAGCCTGTCCCT GTCCCCCGGA
139	22211	完全 nt	CAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGC GTGGTGCAGCCTGGCCGGTCCCTGAGACTGT CTTGCGCAGCCAGCGGCTTACCTTTAGCTC CTACGGCATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCT GGCAAGGGACTGGAGTGGGTGGCCTTCATC AGATATGACGGCTCTAACAAGTACTATGCCG ATAGCGTGAAGGGCAGGTTTACCATCTCCCG CGACA ACTCTAAGAATACACTGTACCTGCAG ATGAACTCCCTGCGGGCAGAGGACACCGCC GTGTACTATTGCAAGACAGACGGCTCTCACG

[0785]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			ATAATTGGGGCCAGGGCACCATGGTGACAG TGTCTAGCGGAGGAGGAGGCAGCGGAGGAG GAGGCTCCGGCGGCGGCGGCAGCCAGTCCG TGCTGACCCAGCCACCTTCTGTGAGCGGAGC CCCC GGACAGAGGGTGACAATCTCCTGTTCT GGCAGCCGCTCCAACATCGGCAGCAATACC GTGAAGTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAG CCCC AAAGCTGCTGATCTACTATAATGACCA GAGACCCTCCGGCGTGCCTGATAGATTCTCT GGCAGCAAGTCCGGCACCTCTGCCAGCCTGG CCATCACAGGACTGCAGGCAGAGGACGAGG CAGATTACTATTGTCAGTCCTACGACAGATA TACCCACCCAGCCCTGCTGTTTGGCACCGGC ACAAAGGTGACAGTGCTGGCCGCCGAGCCC AAGTCCTCTGATAAGACCCACACATGCCAC CCTGTCCGGCGCCAGAGGCAGCAGGAGGAC CAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAAGCCCAA AGACACCCTGATGATTAGCCGAACCCCTGAA GTCACATGCGTGGTCGTGTCCGTGTCTCACG AGGACCCAGAAGTCAAGTTCAACTGGTACGT GGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCCAAGAC AAAACCCCGGGAGGAACAGTACAACAGCAC CTATAGAGTCGTGTCCGTCCTGACAGTGCTG CACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAATAT AAGTGCAAAGTGTCCAATAAGGCCCTGCCCG CTCCTATCGAGAAAACCATTTCTAAGGCAAA AGGCCAGCCTCGCGAACCACAGGTCTACGTG CTGCCTCCATCCCGGGACGAGCTGACAAAGA ACCAGGTCTCTCTGCTGTGCCTGGTGAAAGG CTTCTATCCATCAGATATTGCTGTGGAGTGG GAAAGCAATGGGCAGCCCGAGAACAATTAC CTGACTTGCCCCCTGTGCTGGACTCTGATG GGAGTTTCTTTCTGTATTCTAAGCTGACCGTG GATAAAAGTAGGTGGCAGCAGGGAAATGTC TTTAGTTGTTTCAGTGATGCATGAAGCCCTGC ATAACCACTACACCCAGAAAAGCCTGTCCCT GTCCCCCGGA

[0786]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
140	22212	完全 nt	CAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGC GTGGTGCAGCCTGGCCGGTCCCTGAGACTGT CTTGCGCAGCCAGCGGCTTCACCTTtagctc CTACGGCATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCT GGCAAGGACTGGAGTGGGTGGCCTTCATC AGATATGACGGCTCTAACAAGTACTATGCCG ATAGCGTGAAGGGCAGGTTTACCATCTCCCG CGACAACCTAAGAATACTGTACCTGCAG ATGAACTCCCTGCGGGCAGAGGACACCGCC GTGTACTATTGCAAGACACACCTCTCACG ATAATTGGGGCCAGGGCACCATGGTGACAG TGTCTAGCGGAGGAGGAGGCAGCGGAGGAG GAGGCTCCGGCGGCGGCGGCAGCCAGTCCG TGCTGACCCAGCCACCTTCTGTGAGCGGAGC CCCC GGACAGAGGGTGACAATCTCCTGTTCT GGCAGCCGCTCCAACATCGGCAGCAATACC GTGAAGTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAG CCCC AAAGCTGCTGATCTACTATAATGACCA GAGACCCTCCGGCGTGCCTGATAGATTCTCT GGCAGCAAGTCCGGCACCTCTGCCAGCCTGG CCATCACAGGACTGCAGGCAGAGGACGAGG CAGATTACTATTGTCAGTCCTACGACAGATA TACCCACCCAGCCCTGCTGTTTGGCACCGGC ACAAAGGTGACAGTGCTGGCCGCCGAGCCC AAGTCCTCTGATAAGACCCACACATGCCAC CCTGTCCGGCGCCAGAGGCAGCAGGAGGAC CAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAAGCCCAA AGACACCCTGATGATTAGCCGAACCCCTGAA GTCACATGCGTGGTCGTGTCCGTGTCTCACG AGGACCCAGAAGTCAAGTTCAACTGGTACGT GGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCCAAGAC AAAACCCCGGGAGGAACAGTACAACAGCAC CTATAGAGTCGTGTCCGTCTGACAGTGCTG CACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAATAT AAGTGCAAAGTGTCCAATAAGGCCCTGCCCC CTCCTATCGAGAAAACCATTTCTAAGGCAAA AGGCCAGCCTCGCGAACCACAGGTCTACGTG

[0787]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			CTGCCTCCATCCC GGGACGAGCTGACAAAGA ACCAGGTCTCTCTGCTGTGCCTGGTGAAAGG CTTCTATCCATCAGATATTGCTGTGGAGTGG GAAAGCAATGGGCAGCCCGAGAACAATTAC CTGACTTGGCCCCCTGTGCTGGACTCTGATG GGAGTTTCTTTCTGTATTCTAAGCTGACCGTG GATAAAAGTAGGTGGCAGCAGGGAAATGTC TTTAGTTGTTCA GTGATGCATGAAGCCCTGC ATAACCACTACCCCAGAAAAGCCTGTCCCT GTCCCCCGGA
141	22214	完全 nt	CAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGC GTGGTGCAGCCTGGCCGGTCCCTGAGACTGT CTTGCGCAGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCTC CTACGGCATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCT GGCAAGGGACTGGAGTGGGTGGCCTTCATC AGATATGACGGCTCTAACAAGTACTATGCCG ATAGCGTGAAGGGCAGGTTTACCATCTCCCG CGACA ACTCTAAGAATACACTGTACCTGCAG ATGAACTCCCTGCGGGCAGAGGACACCGCC GTGTACTATTGCAAGACACACGGCTCTGCCG ATAATTGGGGCCAGGGCACCATGGTGACAG TGTCTAGCGGAGGAGGAGGCAGCGGAGGAG GAGGCTCCGGCGGCGGCGGCAGCCAGTCCG TGCTGACCCAGCCACCTTCTGTGAGCGGAGC CCCCGGACAGAGGGTGACAATCTCCTGTTCT GGCAGCCGCTCCAACATCGGCAGCAATACC GTGAAGTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAG CCCCAAAGCTGCTGATCTACTATAATGACCA GAGACCCTCCGGCGTGCCTGATAGATTCTCT GGCAGCAAGTCCGGCACCTCTGCCAGCCTGG CCATCACAGGACTGCAGGCAGAGGACGAGG CAGATTACTATTGTCAGTCCTACGACAGATA TACCCACCCAGCCCTGCTGTTTGGCACCGGC ACAAAGGTGACAGTGCTGGCCGCCGAGCCC AAGTCCTCTGATAAGACCCACACATGCCAC CCTGTCCGGCGCCAGAGGCAGCAGGAGGAC CAAGCGTGTTCTGTTTCCACCCAAGCCCAA

[0788]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			AGACACCCTGATGATTAGCCGAACCCCTGAA GTCACATGCGTGGTCGTGTCCGTGTCTCACG AGGACCCAGAAGTCAAGTTCAACTGGTACGT GGATGGCGTTCGAGGTGCATAATGCCAAGAC AAAACCCCGGGAGGAACAGTACAACAGCAC CTATAGAGTCGTGTCCGTCCTGACAGTGCTG CACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAATAT AAGTGCAAAGTGTCCAATAAGGCCCTGCCCCG CTCCTATCGAGAAAACCATTTCTAAGGCAA AGGCCAGCCTCGCGAACCCACAGGTCTACGTG CTGCCTCCATCCCGGGACGAGCTGACAAAGA ACCAGGTCTCTCTGCTGTGCCTGGTGAAAGG CTCTATCCATCAGATATTGCTGTGGAGTGG GAAAGCAATGGGCAGCCCGAGAACAATTAC CTGACTTGGCCCCCTGTGCTGGACTCTGATG GGAGTTTCTTTCTGTATTCTAAGCTGACCGTG GATAAAAGTAGGTGGCAGCAGGGAAATGTC TTTAGTTGTTCAAGTGCATGAAGCCCTGC ATAACCACTACACCCAGAAAAGCCTGTCCCT GTCCCCCGGA
142	22279	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCTGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAA GCCTAAAGACACACTGATGATTTCCCGAACC CCCGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTCTGTGA GTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACTAAACCTAGGGAGGAACAGTACAAC TCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTCCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AATATAAGTGCAAAGTGAGCAATAAGGCC TGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCCAA GGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCTCAGGT GTACGTGTATCCACCCTCCCGCGATGAGCTG ACAAAGAACCAGGTGTCTCTGACCTGTCTGG TGAAGGGCTTTTACCCTAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGTCCAATGGCCAGCCAGAGAA

[0789]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			CAATTATAAGACCACACCTCCAGTGCTGGAC TCTGATGGCAGCTTCGCCCTGGTGTCTAAGC TGACAGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGG GCAACGTGTTTTCTTGTAGCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCC CTGAGCTTAAGCCCTGGAGGCAGCGCCGATG GAGGAATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGT ACGTGGTGGAGCTGGACTGGTATCCAGATGC ACCAGGAGAGATGGTGGTGTGACCTGCGA CACACCAGAGGAGGATGGCATCACCTGGAC ACTGGATCAGAGCTCCGAGGTGCTGGGCTCC GGCAAGACCCTGACAATCCAGGTGAAGGAG TTCGGCGACGCCGGACAGTACACCTGTCACA AGGGCGGCAGGTGCTGTCCCCTCTCTGCT GCTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGCATCTG GAGCACAGACATCCTGAAGGATCAGAAGGA GCCCAAGAACAAGACCTTCCTGAGGTGCGA GGCCAAGAATTATAGCGGCAGATTCACCTGT TGGTGGCTGACCACAATCTCCACCGATCTGA CATTTTCTGTGAAGTCTAGCAGGGGCTCCTC TGACCCTCAGGGAGTGACATGCGGAGCCGC CACCCTGAGCGCCGAGCGGGTGAGAGGCGA TAACAAGGAGTACGAGTATTCGTTGGAGTGC CAGGAGGACTCTGCCTGTCCCGCCGCGAGG AGTCCCTGCCTATCGAAGTGATGGTGGATGC CGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAATTATAC AAGCTCCTTCTTTATCAGGGACATCATCAAG CCCGATCCCCCTAAGAACCTGCAGCTGAAGC CTCTGAAGAATAGCCGCCAGGTGGAGGTGTC CTGGGAGTACCCTGACACCTGGAGCACACCA CACTCCTATTTCTCTCTGACCTTTTGCCTGCA GGTGCAGGGCAAGTCTAAGAGGGAGAAGAA GGACCGCGTGTTACCGATAAGACAAGCGC CACCGTGATCTGTCGGAAGAACGCCAGCATC TCCGTGCGGGCCAGGATAGATACTATTCTA GCTCCTGGAGCGAGTGGGCCTCCGTGCCATG TTCTGGAGGAGGAGGCAGCGGCGGAGGAGG

[0790]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			CTCCGGCGGCGGCGGCTCTAATCTGCCAGTG GCCACCCCTGACCCAGGCATGTTCCCCTGCC TGCACCACTCTCAGAACCTGCTGCGGGCCGT GAGCAATATGCTGCAGAAGGCCAGACAGAC ACTGGAGTTTTACCCATGTACCTCCGAGGAG ATCGACCACGAGGATATCACAAAGGATAAG ACCTCTACAGTGGAGGCATGCCTGCCACTGG AGCTGACCAAGAACGAGAGCTGTCTGAACA GCCGGGAGACATCTTTCATCACCAACGGCAG CTGCCTGGCCTCCAGAAAGACATCTTTTATG ATGGCCCTGTGCCTGTCTAGCATCTACGAGG ACCTGAAGATGTATCAGGTGGAGTTCAAGAC CATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACCCTAAG AGGCAGATCTTTCTGGATCAGAATATGCTGG CCGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAA CTTCAATAGCGAGACAGTGCCACAGAAGTCC TCTCTGGAGGAGCCCGATTTCTACAAGACCA AGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCCTT CCGGATCAGAGCCGTGACCATCGACCGCGTG ATGAGCTACCTGAACGCCAGC
143	22289	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCTGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAA GCCTAAAGACACACTGATGATTTCCCGAACC CCCGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTCTGTGA GTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACTAAACCTAGGGAGGAACAGTACAAC TCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTCCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AATATAAGTGCAAAGTGAGCAATAAGGCC TGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCCAA GGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCTCAGGT GTACGTGTATCCACCCTCCCGCGATGAGCTG ACAAAGAACCAGGTGTCTCTGACCTGTCTGG TGAAGGGCTTTTACCCTAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGTCCAATGGCCAGCCAGAGAA

[0791]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			CAATTATAAGACCACACCTCCAGTGCTGGAC TCTGATGGCAGCTTCGCCCTGGTGTCTAAGC TGACAGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGG GCAACGTGTTTTCTTGTAGCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCC CTGAGCTTAAGCCCTGGAGGCAGCGCCGATG GAGGAATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGT ACGTGGTGGAGCTGGACTGGTATCCAGATGC ACCAGGAGAGATGGTGGTGTGACCTGCGA CACACCAGAGGAGGATGGCATCACCTGGAC ACTGGATCAGAGCTCCGAGGTGCTGGGCTCC GGCAAGACCCTGACAATCCAGGTGAAGGAG TTCGGCGACGCCGGACAGTACACCTGTCACA AGGGCGGCAGGTGCTGTCCCCTCTCTGCT GCTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGCATCTG GAGCACAGACATCCTGAAGGATCAGAAGGA GCCCAAGAACAAGACCTTCCTGAGGTGCGA GGCCAAGAATTATAGCGGCAGATTCACCTGT TGGTGGCTGACCACAATCTCCACCGATCTGA CATTTTCTGTGAAGTCTAGCAGGGGCTCCTC TGACCCTCAGGGAGTGACATGCGGAGCCGC CACCCTGAGCGCCGAGCGGGTGAGAGGCGA TAACAAGGAGTACGAGTATCCGTGGAGTGC CAGGAGGACTCTGCCTGTCCCGCCGCGAGG AGTCCCTGCCTATCGAAGTGATGGTGGATGC CGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAATTATAC AAGCTCCTTCTTTATCAGGGACATCATCAAG CCCGATCCCCCTAAGAACCTGCAGCTGAAGC CTCTGAAGAATAGCCGCCAGGTGGAGGTGTC CTGGGAGTACCCTGACACCTGGAGCACACCA CACTCCTATTTCTCTCTGACCTTTTTCGTGCA GGTGAGAGACGACTCTGAGGACCGCGTGTTT ACCGATAAGACAAGCGCCACCGTGATCTGTC GGAAGAACGCCAGCATCTCCGTGCGGGCCC AGGATAGATACTATTCTAGCTCCTGGAGCGA GTGGGCCTCCGTGCCATGTTCTGGAGGAGGA GGCAGCGGCGGAGGAGGCTCCGGCGGCGGC

[0792]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GGCTCTAATCTGCCAGTGGCCACCCCTGACC CAGGCATGTTCCCCTGCCTGCACCACTCTCA GAACCTGCTGCGGGCCGTGAGCAATATGCTG CAGAAGGCCAGACAGACACTGGAGTTTTAC CCATGTACCTCCGAGGAGATCGACCACGAG GATATCACAAAGGATAAGACCTCTACAGTG GAGGCATGCCTGCCACTGGAGCTGACCAAG AACGAGAGCTGTCTGAACAGCCGGGAGACA TCTTTCATCACCAACGGCAGCTGCCTGGCCT CCAGAAAGACATCTTTTATGATGGCCCTGTG CCTGTCTAGCATCTACGAGGACCTGAAGATG TATCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAACGCCA AGCTGCTGATGGACCCTAAGAGGCAGATCTT TCTGGATCAGAATATGCTGGCCGTGATCGAC GAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTCAATAGCG AGACAGTGCCACAGAAGTCCTCTCTGGAGG AGCCCGATTTCTACAAGACCAAGATCAAGCT GTGCATCCTGCTGCACGCCTTCCGGATCAGA GCCGTGACCATCGACCGCGTGATGAGCTACC TGAACGCCAGC
144	22290	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCTGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAA GCCTAAAGACACACTGATGATTTCCCGAACC CCCGAAGTCACATGCGTGGTTCGTGTCTGTGA GTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACTAAACCTAGGGAGGAACAGTACAAC TCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTCCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AATATAAGTGCAAAGTGAGCAATAAGGCC TGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCCAA GGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCTCAGGT GTACGTGTATCCACCCTCCCGCGATGAGCTG ACAAAGAACCAGGTGTCTCTGACCTGTCTGG TGAAGGGCTTTTACCCTAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGTCCAATGGCCAGCCAGAGAA

[0793]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			CAATTATAAGACCACACCTCCAGTGCTGGAC TCTGATGGCAGCTTCGCCCTGGTGTCTAAGC TGACAGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGG GCAACGTGTTTTCTTGTAGCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCC CTGAGCTTAAGCCCTGGAGGCAGCGCCGATG GAGGAATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGT ACGTGGTGGAGCTGGACTGGTATCCAGATGC ACCAGGAGAGATGGTGGTGTGACCTGCGA CACACCAGAGGAGGATGGCATCACCTGGAC ACTGGATCAGAGCTCCGAGGTGCTGGGCTCC GGCAAGACCCTGACAATCCAGGTGAAGGAG TTCGGCGACGCCGGACAGTACACCTGTCACA AGGGCGGCAGGTGCTGTCCCCTCTCTGCT GCTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGCATCTG GAGCACAGACATCCTGAAGGATCAGAAGGA GCCCAAGAACAAGACCTTCCTGAGGTGCGA GGCCAAGAATTATAGCGGCAGATTCACCTGT TGGTGGCTGACCACAATCTCCACCGATCTGA CATTTTCTGTGAAGTCTAGCAGGGGCTCCTC TGACCCTCAGGGAGTGACATGCGGAGCCGC CACCCTGAGCGCCGAGCGGGTGAGAGGCGA TAACAAGGAGTACGAGTATCCGTGGAGTGC CAGGAGGACTCTGCCTGTCCCGCCGCGAGG AGTCCCTGCCTATCGAAGTGATGGTGGATGC CGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAATTATAC AAGCTCCTTCTTTATCAGGGACATCATCAAG CCCGATCCCCCTAAGAACCTGCAGCTGAAGC CTCTGAAGAATAGCCGCCAGGTGGAGGTGTC CTGGGAGTACCCTGACACCTGGAGCACACCA CACTCCTATTTCTCTCTGACCTTTTTCGTGCA GGTGCAGGGCAGCCAGGAGAAGAAGGACCG CGTGTTACACCGATAAGACAAGCGCCACCGTG ATCTGTCGGAAGAACGCCAGCATCTCCGTGC GGGCCAGGATAGATACTATTCTAGCTCCTG GAGCGAGTGGGCCTCCGTGCCATGTTCTGGA GGAGGAGGCAGCGGCGGAGGAGGCTCCGGC

[0794]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GGCGGCGGCTCTAATCTGCCAGTGGCCACCC CTGACCCAGGCATGTTCCCCTGCCTGCACCA CTCTCAGAACCTGCTGCGGGCCGTGAGCAAT ATGCTGCAGAAGGCCAGACAGACACTGGAG TTTTACCCATGTACCTCCGAGGAGATCGACC ACGAGGATATCACAAAGGATAAGACCTCTA CAGTGGAGGCATGCCTGCCACTGGAGCTGAC CAAGAACGAGAGCTGTCTGAACAGCCGGGA GACATCTTTCATACCAACGGCAGCTGCCTG GCCTCCAGAAAGACATCTTTTATGATGGCCC TGTGCCTGTCTAGCATCTACGAGGACCTGAA GATGTATCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAAC GCCAAGCTGCTGATGGACCCTAAGAGGCAG ATCTTTCTGGATCAGAATATGCTGGCCGTGA TCGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTCAA TAGCGAGACAGTGCCACAGAAGTCCTCTCTG GAGGAGCCCATTCTACAAGACCAAGATC AAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCCTTCCGGA TCAGAGCCGTGACCATCGACCGCGTGATGAG CTACCTGAACGCCAGC
145	22291	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCTGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAA GCCTAAAGACACACTGATGATTTCCCGAACC CCCGAAGTCACATGCGTGGTTCGTGTCTGTGA GTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACTAAACCTAGGGAGGAACAGTACAAC TCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTCCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AATATAAGTGCAAAGTGAGCAATAAGGCC TGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCCAA GGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCTCAGGT GTACGTGTATCCACCCTCCCGCGATGAGCTG ACAAAGAACCAGGTGTCTCTGACCTGTCTGG TGAAGGGCTTTTACCCTAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGTCCAATGGCCAGCCAGAGAA

[0795]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			CAATTATAAGACCACACCTCCAGTGCTGGAC TCTGATGGCAGCTTCGCCCTGGTGTCTAAGC TGACAGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGG GCAACGTGTTTTCTTGTAGCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCC CTGAGCTTAAGCCCTGGAGGCAGCGCCGATG GAGGAATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGT ACGTGGTGGAGCTGGACTGGTATCCAGATGC ACCAGGAGAGATGGTGGTGTGACCTGCGA CACACCAGAGGAGGATGGCATCACCTGGAC ACTGGATCAGAGCTCCGAGGTGCTGGGCTCC GGCAAGACCCTGACAATCCAGGTGAAGGAG TTCGGCGACGCCGGACAGTACACCTGTCACA AGGGCGGCAGGTGCTGTCCCCTCTCTGCT GCTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGCATCTG GAGCACAGACATCCTGAAGGATCAGAAGGA GCCCAAGAACAAGACCTTCCTGAGGTGCGA GGCCAAGAATTATAGCGGCAGATTCACCTGT TGGTGGCTGACCACAATCTCCACCGATCTGA CATTTTCTGTGAAGTCTAGCAGGGGCTCCTC TGACCCTCAGGGAGTGACATGCGGAGCCGC CACCCTGAGCGCCGAGCGGGTGAGAGGCGA TAACAAGGAGTACGAGTATCCGTGGAGTGC CAGGAGGACTCTGCCTGTCCCGCCGCGAGG AGTCCCTGCCTATCGAAGTGATGGTGGATGC CGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAATTATAC AAGCTCCTTCTTTATCAGGGACATCATCAAG CCCGATCCCCCTAAGAACCTGCAGCTGAAGC CTCTGAAGAATAGCCGCCAGGTGGAGGTGTC CTGGGAGTACCCTGACACCTGGAGCACACCA CACTCCTATTTCTCTCTGACCTTTTGC GTGCA GGTGCAGGGCGAGTCTAAGCAGGAGAAGAA GGACCGCGTGTTACCGATAAGACAAGCGC CACCGTGATCTGTCGGAAGAACGCCAGCATC TCCGTGCGGGCCAGGATAGATACTATTCTA GCTCCTGGAGCGAGTGGGCCTCCGTGCCATG TTCTGGAGGAGGAGGCAGCGGCGGAGGAGG

[0796]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			CTCCGGCGGCGGCGGCTCTAATCTGCCAGTG GCCACCCCTGACCCAGGCATGTTCCCCTGCC TGCACCACTCTCAGAACCTGCTGCGGGCCGT GAGCAATATGCTGCAGAAGGCCAGACAGAC ACTGGAGTTTTACCCATGTACCTCCGAGGAG ATCGACCACGAGGATATCACAAAGGATAAG ACCTCTACAGTGGAGGCATGCCTGCCACTGG AGCTGACCAAGAACGAGAGCTGTCTGAACA GCCGGGAGACATCTTTCATCACCAACGGCAG CTGCCTGGCCTCCAGAAAGACATCTTTTATG ATGGCCCTGTGCCTGTCTAGCATCTACGAGG ACCTGAAGATGTATCAGGTGGAGTTCAAGAC CATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACCCTAAG AGGCAGATCTTTCTGGATCAGAATATGCTGG CCGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAA CTTCAATAGCGAGACAGTGCCACAGAAGTCC TCTCTGGAGGAGCCCGATTTCTACAAGACCA AGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCCTT CCGGATCAGAGCCGTGACCATCGACCGCGTG ATGAGCTACCTGAACGCCAGC
146	22292	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCTGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAA GCCTAAAGACACACTGATGATTTCCCGAACC CCCGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTCTGTGA GTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACTAAACCTAGGGAGGAACAGTACAAC TCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTCCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AATATAAGTGCAAAGTGAGCAATAAGGCC TGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCCAA GGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCTCAGGT GTACGTGTATCCACCCTCCCGCGATGAGCTG ACAAAGAACCAGGTGTCTCTGACCTGTCTGG TGAAGGGCTTTTACCCTAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGTCCAATGGCCAGCCAGAGAA

[0797]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			CAATTATAAGACCACACCTCCAGTGCTGGAC TCTGATGGCAGCTTCGCCCTGGTGTCTAAGC TGACAGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGG GCAACGTGTTTTCTTGTAGCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCC CTGAGCTTAAGCCCTGGAGGCAGCGCCGATG GAGGAATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGT ACGTGGTGGAGCTGGACTGGTATCCAGATGC ACCAGGAGAGATGGTGGTGTGACCTGCGA CACACCAGAGGAGGATGGCATCACCTGGAC ACTGGATCAGAGCTCCGAGGTGCTGGGCTCC GGCAAGACCCTGACAATCCAGGTGAAGGAG TTCGGCGACGCCGGACAGTACACCTGTCACA AGGGCGGCAGGTGCTGTCCCCTCTCTGCT GCTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGCATCTG GAGCACAGACATCCTGAAGGATCAGAAGGA GCCCAAGAACAAGACCTTCCTGAGGTGCGA GGCCAAGAATTATAGCGGCAGATTCACCTGT TGGTGGCTGACCACAATCTCCACCGATCTGA CATTTTCTGTGAAGTCTAGCAGGGGCTCCTC TGACCCTCAGGGAGTGACATGCGGAGCCGC CACCCTGAGCGCCGAGCGGGTGAGAGGCGA TAACAAGGAGTACGAGTATCCGTGGAGTGC CAGGAGGACTCTGCCTGTCCCGCCGCGAGG AGTCCCTGCCTATCGAAGTGATGGTGGATGC CGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAATTATAC AAGCTCCTTCTTTATCAGGGACATCATCAAG CCCGATCCCCCTAAGAACCTGCAGCTGAAGC CTCTGAAGAATAGCCGCCAGGTGGAGGTGTC CTGGGAGTACCCTGACACCTGGAGCACACCA CACTCCTATTTCTCTCTGACCTTTTGCGTGCA GGTGCAGGGCGAGAAGAAGGACCGCGTGTT CACCGATAAGACAAGCGCCACCGTGATCTGT CGGAAGAACGCCAGCATCTCCGTGCGGGCC CAGGATAGATACTATTCTAGCTCCTGGAGCG AGTGGGCTCCGTGCCATGTTCTGGAGGAGG AGGCAGCGGCGGAGGAGGCTCCGGCGGCGG

[0798]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			CGGCTCTAATCTGCCAGTGGCCACCCCTGAC CCAGGCATGTTCCCCTGCCTGCACCACTCTC AGAACCTGCTGCGGGCCGTGAGCAATATGCT GCAGAAGGCCAGACAGACACTGGAGTTTTA CCCATGTACCTCCGAGGAGATCGACCACGAG GATATCACAAAGGATAAGACCTCTACAGTG GAGGCATGCCTGCCACTGGAGCTGACCAAG AACGAGAGCTGTCTGAACAGCCGGGAGACA TCTTTCATCACCAACGGCAGCTGCCTGGCCT CCAGAAAGACATCTTTTATGATGGCCCTGTG CCTGTCTAGCATCTACGAGGACCTGAAGATG TATCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAACGCCA AGCTGCTGATGGACCCTAAGAGGCAGATCTT TCTGGATCAGAATATGCTGGCCGTGATCGAC GAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTCAATAGCG AGACAGTGCCACAGAAGTCCTCTCTGGAGG AGCCCGATTTCTACAAGACCAAGATCAAGCT GTGCATCCTGCTGCACGCCTTCCGGATCAGA GCCGTGACCATCGACCGCGTGATGAGCTACC TGAACGCCAGC
147	22293	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCTGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCTGTTTCCACCCAA GCCTAAAGACACACTGATGATTTCCCGAACC CCCGAAGTCACATGCGTGGTTCGTGTCTGTGA GTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACTAAACCTAGGGAGGAACAGTACAAC TCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTCCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AATATAAGTGCAAAGTGAGCAATAAGGCC TGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCCAA GGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCTCAGGT GTACGTGTATCCACCCTCCCGCGATGAGCTG ACAAAGAACCAGGTGTCTCTGACCTGTCTGG TGAAGGGCTTTTACCCTAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGTCCAATGGCCAGCCAGAGAA

[0799]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			CAATTATAAGACCACACCTCCAGTGCTGGAC TCTGATGGCAGCTTCGCCCTGGTGTCTAAGC TGACAGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGG GCAACGTGTTTTCTTGTAGCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCC CTGAGCTTAAGCCCTGGAGGCAGCGCCGATG GAGGAATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGT ACGTGGTGGAGCTGGACTGGTATCCAGATGC ACCAGGAGAGATGGTGGTGTGACCTGCGA CACACCAGAGGAGGATGGCATCACCTGGAC ACTGGATCAGAGCTCCGAGGTGCTGGGCTCC GGCAAGACCCTGACAATCCAGGTGAAGGAG TTCGGCGACGCCGGACAGTACACCTGTCACA AGGGCGGCAGGTGCTGTCCCCTCTCTGCT GCTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGCATCTG GAGCACAGACATCCTGAAGGATCAGAAGGA GCCCAAGAACAAGACCTTCCTGAGGTGCGA GGCCAAGAATTATAGCGGCAGATTCACCTGT TGGTGGCTGACCACAATCTCCACCGATCTGA CATTTTCTGTGAAGTCTAGCAGGGGCTCCTC TGACCCTCAGGGAGTGACATGCGGAGCCGC CACCCTGAGCGCCGAGCGGGTGAGAGGCGA TAACAAGGAGTACGAGTATCCGTGGAGTGC CAGGAGGACTCTGCCTGTCCCGCCGCGAGG AGTCCCTGCCTATCGAAGTGATGGTGGATGC CGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAATTATAC AAGCTCCTTCTTTATCAGGGACATCATCAAG CCCGATCCCCCTAAGAACCTGCAGCTGAAGC CTCTGAAGAATAGCCGCCAGGTGGAGGTGTC CTGGGAGTACCCTGACACCTGGAGCACACCA CACTCCTATTTCTCTCTGACCTTTTTCGTGCA GGTGCAGGACCAGACCGACGACCGCGTGTT CACCGATAAGACAAGCGCCACCGTGATCTGT CGGAAGAACGCCAGCATCTCCGTGCGGGCC CAGGATAGATACTATTCTAGCTCCTGGAGCG AGTGGGCTCCGTGCCATGTTCTGGAGGAGG AGGCAGCGGCGGAGGAGGCTCCGGCGGCGG

[0800]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			CGGCTCTAATCTGCCAGTGGCCACCCCTGAC CCAGGCATGTTCCCCTGCCTGCACCACTCTC AGAACCTGCTGCGGGCCGTGAGCAATATGCT GCAGAAGGCCAGACAGACACTGGAGTTTTA CCCATGTACCTCCGAGGAGATCGACCACGAG GATATCACAAAGGATAAGACCTCTACAGTG GAGGCATGCCTGCCACTGGAGCTGACCAAG AACGAGAGCTGTCTGAACAGCCGGGAGACA TCTTTCATCACCAACGGCAGCTGCCTGGCCT CCAGAAAGACATCTTTTATGATGGCCCTGTG CCTGTCTAGCATCTACGAGGACCTGAAGATG TATCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAACGCCA AGCTGCTGATGGACCCTAAGAGGCAGATCTT TCTGGATCAGAATATGCTGGCCGTGATCGAC GAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTCAATAGCG AGACAGTGCCACAGAAGTCCTCTCTGGAGG AGCCCGATTTCTACAAGACCAAGATCAAGCT GTGCATCCTGCTGCACGCCTTCCGGATCAGA GCCGTGACCATCGACCGCGTGATGAGCTACC TGAACGCCAGC
148	22294	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCTGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAA GCCTAAAGACACACTGATGATTTCCCGAACC CCCGAAGTCACATGCGTGGTTCGTGTCTGTGA GTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACTAAACCTAGGGAGGAACAGTACAAC TCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTCCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AATATAAGTGCAAAGTGAGCAATAAGGCC TGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCCAA GGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCTCAGGT GTACGTGTATCCACCCTCCCGCGATGAGCTG ACAAAGAACCAGGTGTCTCTGACCTGTCTGG TGAAGGGCTTTTACCCTAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGTCCAATGGCCAGCCAGAGAA

[0801]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			CAATTATAAGACCACACCTCCAGTGCTGGAC TCTGATGGCAGCTTCGCCCTGGTGTCTAAGC TGACAGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGG GCAACGTGTTTTCTTGTAGCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCC CTGAGCTTAAGCCCTGGAGGCAGCGCCGATG GAGGAATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGT ACGTGGTGGAGCTGGACTGGTATCCAGATGC ACCAGGAGAGATGGTGGTGTGACCTGCGA CACACCAGAGGAGGATGGCATCACCTGGAC ACTGGATCAGAGCTCCGAGGTGCTGGGCTCC GGCAAGACCCTGACAATCCAGGTGAAGGAG TTCGGCGACGCCGGACAGTACACCTGTCACA AGGGCGGCAGGTGCTGTCCCCTCTCTGCT GCTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGCATCTG GAGCACAGACATCCTGAAGGATCAGAAGGA GCCCAAGAACAAGACCTTCCTGAGGTGCGA GGCCAAGAATTATAGCGGCAGATTCACCTGT TGGTGGCTGACCACAATCTCCACCGATCTGA CATTTTCTGTGAAGTCTAGCAGGGGCTCCTC TGACCCTCAGGGAGTGACATGCGGAGCCGC CACCCTGAGCGCCGAGCGGGTGAGAGGCGA TAACAAGGAGTACGAGTATCCGTGGAGTGC CAGGAGGACTCTGCCTGTCCCGCCGCGAGG AGTCCCTGCCTATCGAAGTGATGGTGGATGC CGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAATTATAC AAGCTCCTTCTTTATCAGGGACATCATCAAG CCCGATCCCCCTAAGAACCTGCAGCTGAAGC CTCTGAAGAATAGCCGCCAGGTGGAGGTGTC CTGGGAGTACCCTGACACCTGGAGCACACCA CACTCCTATTTCTCTCTGACCTTTTTCGTGCA GGTGCAGGACGACTCTGAGGACCGCGTGTTT ACCGATAAGACAAGCGCCACCGTGATCTGTC GGAAGAACGCCAGCATCTCCGTGCGGGCCC AGGATAGATACTATTCTAGCTCCTGGAGCGA GTGGGCCTCCGTGCCATGTTCTGGAGGAGGA GGCAGCGGCGGAGGAGGCTCCGGCGGCGGC

[0802]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GGCTCTAATCTGCCAGTGGCCACCCCTGACC CAGGCATGTTCCCCTGCCTGCACCACTCTCA GAACCTGCTGCGGGCCGTGAGCAATATGCTG CAGAAGGCCAGACAGACACTGGAGTTTTAC CCATGTACCTCCGAGGAGATCGACCACGAG GATATCACAAAGGATAAGACCTCTACAGTG GAGGCATGCCTGCCACTGGAGCTGACCAAG AACGAGAGCTGTCTGAACAGCCGGGAGACA TCTTTCATCACCAACGGCAGCTGCCTGGCCT CCAGAAAGACATCTTTTATGATGGCCCTGTG CCTGTCTAGCATCTACGAGGACCTGAAGATG TATCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAACGCCA AGCTGCTGATGGACCCTAAGAGGCAGATCTT TCTGGATCAGAATATGCTGGCCGTGATCGAC GAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTCAATAGCG AGACAGTGCCACAGAAGTCCTCTCTGGAGG AGCCCGATTTCTACAAGACCAAGATCAAGCT GTGCATCCTGCTGCACGCCTTCCGGATCAGA GCCGTGACCATCGACCGCGTGATGAGCTACC TGAACGCCAGC
149	22295	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCTGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCTGTTTCCACCCAA GCCTAAAGACACACTGATGATTTCCCGAACC CCCGAAGTCACATGCGTGGTTCGTGTCTGTGA GTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACTAAACCTAGGGAGGAACAGTACAAC TCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTCCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AATATAAGTGCAAAGTGAGCAATAAGGCC TGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCCAA GGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCTCAGGT GTACGTGTATCCACCCTCCCGCGATGAGCTG ACAAAGAACCAGGTGTCTCTGACCTGTCTGG TGAAGGGCTTTTACCCTAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGTCCAATGGCCAGCCAGAGAA

[0803]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			CAATTATAAGACCACACCTCCAGTGCTGGAC TCTGATGGCAGCTTCGCCCTGGTGTCTAAGC TGACAGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGG GCAACGTGTTTTCTTGTAGCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCC CTGAGCTTAAGCCCTGGAGGCAGCGCCGATG GAGGAATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGT ACGTGGTGGAGCTGGACTGGTATCCAGATGC ACCAGGAGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGA CACACCAGAGGAGGATGGCATCACCTGGAC ACTGGATCAGAGCTCCGAGGTGCTGGGCTCC GGCAAGACCCTGACAATCCAGGTGAAGGAG TTCGGCGACGCCGGACAGTACACCTGTCACA AGGGCGGCAGGTGCTGTCCCCTCTCTGCT GCTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGCATCTG GAGCACAGACATCCTGAAGGATCAGAAGGA GCCCAAGAACAAGACCTTCCTGAGGTGCGA GGCCAAGAATTATAGCGGCAGATTCACCTGT TGGTGGCTGACCACAATCTCCACCGATCTGA CATTTTCTGTGAAGTCTAGCAGGGGCTCCTC TGACCCTCAGGGAGTGACATGCGGAGCCGC CACCCTGAGCGCCGAGCGGGTGAGAGGCGA TAACAAGGAGTACGAGTATCCGTGGAGTGC CAGGAGGACTCTGCCTGTCCCGCCGCGAGG AGTCCCTGCCTATCGAAGTGATGGTGGATGC CGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAATTATAC AAGCTCCTTCTTTATCAGGGACATCATCAAG CCCGATCCCCCTAAGAACCTGCAGCTGAAGC CTCTGAAGAATAGCCGCCAGGTGGAGGTGTC CTGGGAGTACCCTGACACCTGGAGCACACCA CACTCCTATTTCTCTCTGACCTTTTGCGTGCA GGTGAAGGACCAGACCGAGGACCGCGTGTT CACCGATAAGACAAGCGCCACCGTGATCTGT CGGAAGAACGCCAGCATCTCCGTGCGGGCC CAGGATAGATACTATTCTAGCTCCTGGAGCG AGTGGGCTCCGTGCCATGTTCTGGAGGAGG AGGCAGCGGCGGAGGAGGCTCCGGCGGCGG

[0804]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			CGGCTCTAATCTGCCAGTGGCCACCCCTGAC CCAGGCATGTTCCCCTGCCTGCACCACTCTC AGAACCTGCTGCGGGCCGTGAGCAATATGCT GCAGAAGGCCAGACAGACACTGGAGTTTTA CCCATGTACCTCCGAGGAGATCGACCACGAG GATATCACAAAGGATAAGACCTCTACAGTG GAGGCATGCCTGCCACTGGAGCTGACCAAG AACGAGAGCTGTCTGAACAGCCGGGAGACA TCTTTCATCACCAACGGCAGCTGCCTGGCCT CCAGAAAGACATCTTTTATGATGGCCCTGTG CCTGTCTAGCATCTACGAGGACCTGAAGATG TATCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAACGCCA AGCTGCTGATGGACCCTAAGAGGCAGATCTT TCTGGATCAGAATATGCTGGCCGTGATCGAC GAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTCAATAGCG AGACAGTGCCACAGAAGTCCTCTCTGGAGG AGCCCGATTTCTACAAGACCAAGATCAAGCT GTGCATCCTGCTGCACGCCTTCCGGATCAGA GCCGTGACCATCGACCGCGTGATGAGCTACC TGAACGCCAGC
150	22296	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCTGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAA GCCTAAAGACACACTGATGATTTCCCGAACC CCCGAAGTCACATGCGTGGTTCGTGTCTGTGA GTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACTAAACCTAGGGAGGAACAGTACAAC TCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTCCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AATATAAGTGCAAAGTGAGCAATAAGGCC TGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCCAA GGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCTCAGGT GTACGTGTATCCACCCTCCCGCGATGAGCTG ACAAAGAACCAGGTGTCTCTGACCTGTCTGG TGAAGGGCTTTTACCCTAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGTCCAATGGCCAGCCAGAGAA

[0805]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			CAATTATAAGACCACACCTCCAGTGCTGGAC TCTGATGGCAGCTTCGCCCTGGTGTCTAAGC TGACAGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGG GCAACGTGTTTTCTTGTAGCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCC CTGAGCTTAAGCCCTGGAGGCAGCGCCGATG GAGGAATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGT ACGTGGTGGAGCTGGACTGGTATCCAGATGC ACCAGGAGAGATGGTGGTGTGACCTGCGA CACACCAGAGGAGGATGGCATCACCTGGAC ACTGGATCAGAGCTCCGAGGTGCTGGGCTCC GGCAAGACCCTGACAATCCAGGTGAAGGAG TTCGGCGACGCCGGACAGTACACCTGTCACA AGGGCGGCAGGTGCTGTCCCCTCTCTGCT GCTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGCATCTG GAGCACAGACATCCTGAAGGATCAGAAGGA GCCCAAGAACAAGACCTTCCTGAGGTGCGA GGCCAAGAATTATAGCGGCAGATTCACCTGT TGGTGGCTGACCACAATCTCCACCGATCTGA CATTTTCTGTGAAGTCTAGCAGGGGCTCCTC TGACCCTCAGGGAGTGACATGCGGAGCCGC CACCCTGAGCGCCGAGCGGGTGAGAGGCGA TAACAAGGAGTACGAGTATCCGTGGAGTGC CAGGAGGACTCTGCCTGTCCCGCCGCGAGG AGTCCCTGCCTATCGAAGTGATGGTGGATGC CGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAATTATAC AAGCTCCTTCTTTATCAGGGACATCATCAAG CCCGATCCCCCTAAGAACCTGCAGCTGAAGC CTCTGAAGAATAGCCGCCAGGTGGAGGTGTC CTGGGAGTACCCTGACACCTGGAGCACACCA CACTCCTATTTCTCTCTGACCTTTTTCGTGCA GGTGCAGGGCAGCGAGAAGGACCGCGTGTT CACCGATAAGACAAGCGCCACCGTGATCTGT CGGAAGAACGCCAGCATCTCCGTGCGGGCC CAGGATAGATACTATTCTAGCTCCTGGAGCG AGTGGGCTCCGTGCCATGTTCTGGAGGAGG AGGCAGCGCGGAGGAGGCTCCGGCGGCGG

[0806]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			CGGCTCTAATCTGCCAGTGGCCACCCCTGAC CCAGGCATGTTCCCCTGCCTGCACCACTCTC AGAACCTGCTGCGGGCCGTGAGCAATATGCT GCAGAAGGCCAGACAGACACTGGAGTTTTA CCCATGTACCTCCGAGGAGATCGACCACGAG GATATCACAAAGGATAAGACCTCTACAGTG GAGGCATGCCTGCCACTGGAGCTGACCAAG AACGAGAGCTGTCTGAACAGCCGGGAGACA TCTTTCATCACCAACGGCAGCTGCCTGGCCT CCAGAAAGACATCTTTTATGATGGCCCTGTG CCTGTCTAGCATCTACGAGGACCTGAAGATG TATCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAACGCCA AGCTGCTGATGGACCCTAAGAGGCAGATCTT TCTGGATCAGAATATGCTGGCCGTGATCGAC GAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTCAATAGCG AGACAGTGCCACAGAAGTCCTCTCTGGAGG AGCCCGATTTCTACAAGACCAAGATCAAGCT GTGCATCCTGCTGCACGCCTTCCGGATCAGA GCCGTGACCATCGACCGCGTGATGAGCTACC TGAACGCCAGC
151	22672	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCAGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAA GCCCAAAGACACCCTGATGATTAGCCGAACC CCTGAAGTCACATGCGTGGTTCGTGTCCTGTG CTCACGAGGACCCAGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACAAAACCCCGGGAGGAACAGTACAAC AGCACCTATAGAGTCGTGTCCGTCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGG AATATAAGTGCAAAGTGTCCAATAAGGCCCT GCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCTAAG GCAAAGGCCAGCCTCGCGAGCCTCAGGTG TACGTGCTGCCACCTTCCCGCGACGAGCTGA CCAAGAATCAGGTGTCTCTGCTGTGCCTGGT GAAGGGCTTCTATCCAAGCGATATCGCAGTG GAGTGGGAGTCCAACGGACAGCCCGAGAAC

[0807]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			AATTACCTGACCTGGCCACCCGTGCTGGACA GCGATGGCTCCTTCTTTCTGTATTCCAAGCTG ACAGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGC AACGTGTTTCAGCTGTTCCGTGATGCACGAGG CCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCTCT GAGCTTAAGCCCAGGAGGAGGAGGAGGCTC TATGAGCGGCAGGAGCGCCAATGCCGGAGG AGGAGGCAGCGGAGGAGGAGGCTCCGGAGG CGGCGGCTCTGGCGGCGGCGGCAGCAAGAT CGACGCCTGCAAGCGCGGCATGTGACAGT GAAGCCTAGCCACGTGATCCTGCTGGGCTCC ACCGTGAATATCACATGCTCTCTGAAGCCAC GGCAGGGCTGTTTCCACTACTCCCGGAGAAA CAAGCTGATCCTGTATAAGTTCGACAGGCGC ATCAACTTTCACCACGGCCACTCTCTGAATA GCCAGGTGACCGGACTGCCACTGGGCACCA CACTGTTTCGTGTGCAAGCTGGCCTGTATCAA TAGCGATGAGATCCAGATCTGTGGAGCCGA GATCTTTGTGGGAGTGGCCCCCGAGCAGCCT CAGAACCTGTCCTGCATCCAGAAGGGAGAG CAGGGAACCGTGGCATGTACATGGGAGCGG GGCAGAGACACCCACCTGTACACCGAGTAT AACTGACAGCTGAGCGGCCCAAGAACCTG ACATGGCAGAAGCAGTGCAAGGATATCTAC TGTGACTATCTGGATTTTCGGCATCAACCTGA CCCCAGAGTCCCCCGAGTCTAACTTCACCGC CAAGGTGACAGCCGTGAACTCTCTGGGCAGC TCCTCTAGCCTGCCAGCACCTTCACATTTCT GGACATCGTGCGCCCTCTGCCTCCATGGGAT ATCCGGATCAAGTTTCAGAAGGCCTCCGTGT CTAGATGCACACTGTACTGGAGGGACGAGG GCCTGGTGCTGCTGAACAGGCTGCGCTATAG ACCCAGCAATTCCAGACTGTGGAACATGGTG AATGTGACCAAGGCCAAGGGCAGGCACGAC CTGCTGGATCTGAAGCCTTTCACAGAGTACG AGTTTCAGATCTCCTCTAAGCTGCACCTGTA TAAGGGCTCTTGGAGCGATTGGTCCGAGTCT

[0808]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
152	22735	完全 nt	CTGAGGGCACAGACCCCTGAGGAGGAGCCA GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCAGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCTGTTTCCACCCAA GCCCAAAGACACCCTGATGATTAGCCGAACC CCTGAAGTCACATGCGTGGTTCGTGTCCTGTT CTCACGAGGACCCAGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACAAAACCCCGGGAGGAACAGTACAAC AGCACCTATAGAGTCGTGTCCGTCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGG AATATAAGTGCAAAGTGTCCAATAAGGCCCT GCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTCTAAG GCAAAGGCCAGCCTCGCGAGCCTCAGGTG TACGTGCTGCCACCTTCCCGCGACGAGCTGA CCAAGAATCAGGTGTCTCTGCTGTGCCTGGT GAAGGGCTTCTATCCAAGCGATATCGCAGTG GAGTGGGAGTCCAACGGACAGCCCGAGAAC AATTACCTGACCTGGCCACCCGTGCTGGACA GCGATGGCTCCTTCTTTCTGTATTCCAAGCTG ACAGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGC AACGTGTTTACAGCTGTTCCGTGATGCACGAGG CCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCTCT GAGCTTAAGCCCTGGAGGAGGAGGAGGCTC TGGAGGAGGAGGCTCCATGAGCGGGCGGAG CGCCAACGCAGGGGGCGGCGGCTCTGGCGG CGGCGGCAGCCAGGTGCAGCTGGTGGAGAG CGGCGGCGGCGTGGTGCAGCCCGGCAGAAG CCTGCGGCTGAGCTGCGCAGCCTCTGGCTTC ACCTTTAGCTCCTACGGCATGCACTGGGTGC GGCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAGTGGG TGGCCTTCATCAGATATGACGGCTCCAATAA GTACTATGCCGATTCTGTGAAGGGCAGGTTT ACCATCAGCCGCGACAACCTCCAAGAATACA CTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGGGCCG AGGACACCGCGTGTACTATTGCAAGACACA CGGCTCTCACGATAATTGGGGCCAGGGCACC

[0809]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			ATGGTGACAGTGTCTTCCGGAGGAGGAGGC AGCATGAGCGGGCGGAGCGCCAACGCAGGG GGTGGAGGCTCCGGAGGAGGAGGCTCTCAG AGCGTGCTGACCCAGCCACCTTCCGTGTCTG GAGCCCCCGGACAGAGGGTGACAATCAGCT GTTCCGGCTCTCGCAGCAACATCGGCAGCAA TACCGTGAAGTGGTATCAGCAGCTGCCAGGC ACAGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTATAATG ACCAGCGGCCTTCCGGCGTGCCAGATAGATT CTCCGGCTCTAAGAGCGGCACCTCCGCCTCT CTGGCCATCACAGGCCTGCAGGCAGAGGAC GAGGCAGATTACTATTGTCAGTCCTACGATA GATATACCCACCCCGCCCTGCTGTTTGGCAC CGGCACAAAGGTGACAGTGCTG
153	23360	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCAGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCTGTTTCCACCCAA GCCCAAAGACACCCTGATGATTAGCCGAACC CCTGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTCCGTGT CTCACGAGGACCCAGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACAAAACCCCGGGAGGAACAGTACAAC AGCACCTATAGAGTCGTGTCCGTCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGG AATATAAGTGCAAAGTGTCCAATAAGGCCCT GCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTCTAAG GCAAAGGCCAGCCTCGCGAGCCTCAGGTG TACGTGCTGCCACCTTCCCGCGACGAGCTGA CCAAGAATCAGGTGTCTCTGCTGTGCCTGGT GAAGGGCTTCTATCCAAGCGATATCGCAGTG GAGTGGGAGTCCAACGGACAGCCCGAGAAC AATTACCTGACCTGGCCACCCGTGCTGGACA GCGATGGCTCCTTCTTTCTGTATTCCAAGCTG ACAGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGC AACGTGTTACAGCTGTTCCGTGATGCACGAGG CCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCTCT GAGCTTAAGCCCAGGAGGAGGAGGAGGCTC

[0810]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			CGGCGGAGGAGGCTCCATGAGCGGGCGGAG CGCCAACGCAGGGGGCGGCGGCTCTGGCGG CGGCGGCAGCCAGTCCGTGCTGACCCAGCCA CCTTCTGTGAGCGGAGCCCCGACAGAGG GTGACAATCTCCTGCTCTGGCAGCCGCTCCA ACATCGGCTCTAATAACCGTGAAGTGGTATCA GCAGCTGCCAGGCACAGCCCCCAAGCTGCTG ATCTACTATAATGACCAGCGGCCTAGCGGCG TGCCAGATAGATTCTCTGGCAGCAAGTCCGG CACCTCTGCCAGCCTGGCCATCACAGGCCTG CAGGCAGAGGACGAGGCAGATTACTATTGC CAGTCCTACGACCGCTATACCCACCCTGCCC TGCTGTTTGGCACCGGCACAAAGGTGACAGT GCTGGGCGGCTCCGGCGGCGGCTCTGGAGG AGGCAGCGGCGGCGGCTCCGGAGGAGGCTC TGGCCAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGAGG AGGAGTGGTGCAGCCCGGCAGAAGCCTGCG GCTGAGCTGTGCAGCCTCTGGCTTCACCTTT AGCTCCTACGGCATGCACTGGGTGCGGCAGG CCCCTGGCAAGGGACTGGAGTGGGTGGCCTT CATCAGATATGACGGCTCTAACAAGTACTAT GCCGATAGCGTGAAGGGCAGGTTTACCATCA GCCGCGATAACTCCAAGAATACTGTATCT GCAGATGAACAGCCTGCGGGCAGAGGACAC CGCCGTGTACTATTGTAAGACACACGGCTCC CACGATAATTGGGGCCAGGGCACCATGGTG ACAGTGTCTAGC
154	23361	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCAGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAA GCCCAAAGACACCCTGATGATTAGCCGAACC CCTGAAGTCACATGCGTGGTTCGTGTCCGTGT CTCACGAGGACCCAGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACAAAACCCCGGGAGGAACAGTACAAC AGCACCTATAGAGTCGTGTCCGTCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGG

[0811]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			AATATAAGTGCAAAGTGTCCAATAAGGCCCT GCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCTAAG GCAAAAGGCCAGCCTCGCGAGCCTCAGGTG TACGTGCTGCCACCTTCCC GCGACGAGCTGA CCAAGAATCAGGTGTCTCTGCTGTGCCTGGT GAAGGGCTTCTATCCAAGCGATATCGCAGTG GAGTGGGAGTCCAACGGACAGCCCGAGAAC AATTACCTGACCTGGCCACCCGTGCTGGACA GCGATGGCTCCTTCTTTCTGTATTCCAAGCTG ACAGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGC AACGTGTT CAGCTGTTCCGTGATGCACGAGG CCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCTCT GAGCTTAAGCCCAGGAGGAGGAGGAGGCTC CGGCGGAGGAGGCTCCATGAGCGGGCGGAG CGCCAACGCAGGGGGCGGCGGCTCTGGCGG CGGCGGCAGCCAGTCCGTGCTGACCCAGCCA CCTTCTGTGAGCGGAGCCCCCGGACAGAGG GTGACAATCTCCTGCTCTGGCAGCCGCTCCA ACATCGGCTCTAATAACCGTGAAGTGGTATCA GCAGCTGCCAGGCACAGCCCCCAAGCTGCTG ATCTACTATAATGACCAGCGGCCTAGCGGCG TGCCAGATAGATTCTCTGGCAGCAAGTCCGG CACCTCTGCCAGCCTGGCCATCACAGGCCTG CAGGCAGAGGACGAGGCAGATTACTATTGC CAGTCCTACGACCGCTATACCCACCCTGCC TGCTGTTTGGCTGCGGCACAAAGGTGACAGT GCTGGGCGGCTCCGGCGGCGGCTCTGGAGG AGGCAGCGGCGGCGGCTCCGGAGGAGGCTC TGGCCAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGAGG AGGAGTGGTGCAGCCCGGCAGAAGCCTGCG GCTGAGCTGTGCAGCCTCTGGCTTCACCTTT AGCTCCTACGGCATGCACTGGGTGCGGCAGG CCCCTGGCAAGTGCCTGGAGTGGGTGGCCTT CATCAGATATGACGGCTCTAACAAGTACTAT GCCGATAGCGTGAAGGGCAGGTTTACCATCA GCCGCGATAACTCCAAGAATACTGTATCT GCAGATGAACAGCCTGCGGGCAGAGGACAC

[0812]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			CGCCGTGTACTATTGTAAGACACACGGCTCC CACGATAATTGGGGCCAGGGCACCATGGTG ACAGTGTCTAGC
155	23363	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCAGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAA GCCCAAAGACACCCTGATGATTAGCCGAACC CCTGAAGTCACATGCGTGGTTCGTGTCCGTGT CTCACGAGGACCCAGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACAAAACCCCGGGAGGAACAGTACAAC AGCACCTATAGAGTCGTGTCCGTCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGG AATATAAGTGCAAAGTGTCCAATAAGGCCCT GCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCTAAG GCAAAGGCCAGCCTCGCGAGCCTCAGGTG TACGTGCTGCCACCTTCCCGCGACGAGCTGA CCAAGAATCAGGTGTCTCTGCTGTGCCTGGT GAAGGGCTTCTATCCAAGCGATATCGCAGTG GAGTGGGAGTCCAACGGACAGCCCGAGAAC AATTACCTGACCTGGCCACCCGTGCTGGACA GCGATGGCTCCTTCTTTCTGTATTCCAAGCTG ACAGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGC AACGTGTTCAGCTGTTCCGTGATGCACGAGG CCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCTCT GAGCTTAAGCCCTGGAGGAGGAGGAGGCTC CGGCGGAGGAGGCTCCATGAGCGGGCGGAG CGCCAACGCAGGGGGCGGCGGCTCCGGCGG CGGCGGCTCTCAGGTGCAGCTGGTGGAGAG CGGAGGAGGAGTGGTGCAGCCCGGCAGAAG CCTGCGGCTGAGCTGCGCAGCCTCTGGCTTC ACCTTTAGCTCCTACGGCATGCACTGGGTGC GGCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAGTGGG TGGCCTTCATCAGATATGACGGCAGCAATAA GTAATATGCCGATTCCGTGAAGGGCAGGTTT ACCATCAGCCGCGACAACCTCCAAGAATACA CTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCG

[0813]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			AGGACACCGCCGTGTA CTAATTGTAAGACACA CGGCTCCCACGATAATT GGGGCCAGGGCACC ATGGTGACAGTGTCTA GCGGCGGCTCTGGCG GCGGCAGCATGAGCGG GCGGAGCGCCAACG CAGGGGGTGGCTCTGG GAGGAGGCAGCGGAG GAGGCTCCGGCCAGTCT GTGCTGACCCAGCC ACCTTCTGTGAGCGGAG CCCCCGGACAGAG GGTGACAATCTCCTGCT CTGGCAGCCGCTCC AACATCGGCAGCAATA CCGTGAAGTGGTATC AGCAGCTGCCAGGCAC AGCCCCAAGCTGCT GATCTACTATAATGACC AGCGGCCTTCCGGC GTGCCAGATAGATTCT CTGGCAGCAAGTCCG GCACCTCTGCCAGCCT GGCCATCACAGGCCT GCAGGCAGAGGACGAG GCAGATTACTATTG TCAGTCCTACGATAGAT ATACCCACCCCGCC CTGCTGTTTGGCACCG GCACAAAGGTGACAG TGCTG
[0814]	156	23364 完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCG ACAAGACCCACACA TGCCCCCTTGTCCGGC GCCAGAGGCAGCAG GAGGACCAAGCGTGTT CCTGTTTCCACCCAA GCCCAAAGACACCCTG ATGATTAGCCGAACC CCTGAAGTCACATGCG TGGTCGTGTCCTGT CTCACGAGGACCCAGA AGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTC GAGGTGCATAATGCC AAGACAAAACCCCGG GAGGAACAGTACAAC AGCACCTATAGAGTC GGTCCGTCCCTGACAG TGCTGCACCAGGATTG GCTGAACGGCAAGG AATATAAGTGCAAAG TGTCCAATAAGGCCCT GCCCGCTCCTATCGA GAAAACCATTTCTAAG GCAAAAGGCCAGCCT CGCGAGCCTCAGGTG TACGTGCTGCCACCT TCCCGCGACGAGCTGA CCAAGAATCAGGTGT CTCTGCTGTGCCTGGT GAAGGGCTTCTATCCA AGCGATATCGCAGTG GAGTGGGAGTCCAAC GGCAGCCCCGAGAAC AATTACCTGACCTGG CCACCCGTGCTGGACA GCGATGGCTCCTTCT TTTCTGTATTCCAAG CTGACAGTGGACAAG TCTAGATGGCAGCAG GGC

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			AACGTGTTTCAGCTGTTCCGTGATGCACGAGG CCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCTCT GAGCTTAAGCCCTGGAGGAGGAGGAGGCTC CGGCGGAGGAGGCTCCATGAGCGGGCGGAG CGCCAACGCAGGGGGCGGCGGCTCCGGCGG CGGCGGCTCTCAGGTGCAGCTGGTGGAGAG CGGAGGAGGAGTGGTGCAGCCCGGCAGAAG CCTGCGGCTGAGCTGCGCAGCCTCTGGCTTC ACCTTTAGCTCCGCCGGCATGCACTGGGTGC GGCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAGTGGG TGGCCTTCATCAGATATGACGGCAGCAATAA GTACTATGCCGATTCCGTGAAGGGCAGGTTT ACCATCAGCCGCGACA ACTCCAAGAATACA CTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCG AGGACACCGCCGTGTACTATTGTAAGACACA CGGCTCCCACGATAATTGGGGCCAGGGCACC ATGGTGACAGTGTCTAGCGGCGGCTCTGGCG GCGGCAGCATGAGCGGGCGGAGCGCCAACG CAGGGGGTGGCTCTGGAGGAGGCAGCGGAG GAGGCTCCGGCCAGTCTGTGCTGACCCAGCC ACCTTCTGTGAGCGGAGCCCCCGACAGAG GGTGACAATCTCCTGCTCTGGCAGCCGCTCC AACATCGGCAGCAATACCGTGAAGTGGTATC AGCAGCTGCCAGGCACAGCCCCAAGCTGCT GATCTACTATAATGACCAGCGGCTTCCGGC GTGCCAGATAGATTCTCTGGCAGCAAGTCCG GCACCTCTGCCAGCCTGGCCATCACAGGCCT GCAGGCAGAGGACGAGGCAGATTACTATTG TCAGTCCTACGATAGATATAACCCACCCCGCC CTGCTGTTTGGCACCGGCACAAAGGTGACAG TGCTG
157	23512	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCAGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAA GCCCAAAGACACCCTGATGATTAGCCGAACC CCTGAAGTCACATGCGTGGTTCGTGTCGGTGT CTCACGAGGACCCAGAAGTCAAGTTCAACTG

[0815]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACAAAACCCCGGGAGGAACAGTACAAC AGCACCTATAGAGTCGTGTCCGTCCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGG AATATAAGTGCAAAGTGTCCAATAAGGCCCT GCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCTAAG GCAAAGGCCAGCCTCGCGAGCCTCAGGTG TACGTGCTGCCACCTTCCCGCGACGAGCTGA CCAAGAATCAGGTGTCTCTGCTGTGCCTGGT GAAGGGCTTCTATCCAAGCGATATCGCAGTG GAGTGGGAGTCCAACGGACAGCCCGAGAAC AATTACCTGACCTGGCCACCCGTGCTGGACA GCGATGGCTCCTTCTTTCTGTATTCCAAGCTG ACAGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGC AACGTGTTTCTAGCTGTTCCGTGATGCACGAGG CCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCTCT GAGCTTAAGCCCTGGAGGAGGAGGAGGCTC TGGAGGAGGAGGCTCCGGCGGGCGGAGCGG CGGCGGCAGCGGGGGCGGCGGCTCTGGCGG CGGCGGCAGCCAGGTGCAGCTGGTGGAGAG CGGCGGCGGCGTGGTGCAGCCCGGCAGAAG CCTGCGGCTGAGCTGCGCAGCCTCTGGCTTC ACCTTTAGCTCCTACGGCATGCACTGGGTGC GGCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAGTGGG TGGCCTTCATCAGATATGACGGCTCCAATAA GTACTATGCCGATTCTGTGAAGGGCAGGTTT ACCATCAGCCGCGACAACCTCCAAGAATACA CTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGGGCCG AGGACACCGCCGTGTAATTGCAAGACACA CGGCTCTCACGATAATTGGGGCCAGGGCACC ATGGTGACAGTGTCTTCCGGAGGAGGAGGC AGCGGCGGCGGGAGCGGCGGCGGCAGCGGG GGTGGAGGCTCCGGAGGAGGAGGCTCTCAG AGCGTGCTGACCCAGCCACCTTCCGTGTCTG GAGCCCCGGACAGAGGGTGACAATCAGCT GTTCCGGCTCTCGCAGCAACATCGGCAGCAA TACCGTGAAGTGGTATCAGCAGCTGCCAGGC

[0816]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			ACAGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTATAATG ACCAGCGGCCTTCCGGCGTGCCAGATAGATT CTCCGGCTCTAAGAGCGGCACCTCCGCCTCT CTGGCCATCACAGGCCTGCAGGCAGAGGAC GAGGCAGATTACTATTGTCAGTCCTACGATA GATATACCCACCCGCCCTGCTGTTTGGCAC CGGCACAAAGGTGACAGTGCTG
158	23513	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCAGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCTGTTTCCACCCAA GCCCAAAGACACCCTGATGATTAGCCGAACC CCTGAAGTCACATGCGTGGTTCGTGTCGGTGT CTCACGAGGACCCAGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACAAAACCCCGGGAGGAACAGTACAAC AGCACCTATAGAGTCGTGTCCGTCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGG AATATAAGTGCAAAGTGTCCAATAAGGCCCT GCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTCTAAG GCAAAGGCCAGCCTCGCGAGCCTCAGGTG TACGTGCTGCCACCTTCCCGCGACGAGCTGA CCAAGAATCAGGTGTCTCTGCTGTGCCTGGT GAAGGGCTTCTATCCAAGCGATATCGCAGTG GAGTGGGAGTCCAACGGACAGCCCGAGAAC AATTACCTGACCTGGCCACCCGTGCTGGACA GCGATGGCTCCTTCTTTCTGTATTCCAAGCTG ACAGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGC AACGTGTTTACAGCTGTTCCGTGATGCACGAGG CCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCTCT GAGCTTAAGCCCAGGAGGAGGAGGAGGCTC TGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCAGCGGAGG AGGAGGCAGCGGAGGAGGAGGCTCCGGAGG CGGCGGCTCTGGCGGCGGCGGCAGCAAGAT CGACGCCTGCAAGCGCGGCATGTGACAGT GAAGCCTAGCCACGTGATCCTGCTGGGCTCC ACCGTGAATATCACATGCTCTCTGAAGCCAC GGCAGGGCTGTTTCCACTACTCCCGGAGAAA

[0817]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			CAAGCTGATCCTGTATAAGTTCGACAGGGCGC ATCAACTTTCACCACGGCCACTCTCTGAATA GCCAGGTGACCGGACTGCCACTGGGCACCA CACTGTTTCGTGTGCAAGCTGGCCTGTATCAA TAGCGATGAGATCCAGATCTGTGGAGCCGA GATCTTTGTGGGAGTGGCCCCCGAGCAGCCT CAGAACCTGTCCTGCATCCAGAAGGGAGAG CAGGGAACCGTGGCATGTACATGGGAGCGG GGCAGAGACACCCACCTGTACACCGAGTAT AACTGCAGCTGAGCGGCCCAAGAACCTG ACATGGCAGAAGCAGTGCAAGGATATCTAC TGTGACTATCTGGATTCGGCATCAACCTGA CCCCAGAGTCCCCCGAGTCTAACTTCACCGC CAAGGTGACAGCCGTGAACTCTCTGGGCAGC TCCTCTAGCCTGCCAGCACCTTCACATTTCT GGACATCGTGCGCCCTCTGCCTCCATGGGAT ATCCGGATCAAGTTTCAGAAGGCCTCCGTGT CTAGATGCACACTGTACTGGAGGGACGAGG GCCTGGTGCTGCTGAACAGGCTGCGCTATAG ACCCAGCAATTCCAGACTGTGGAACATGGTG AATGTGACCAAGGCCAAGGGCAGGCACGAC CTGCTGGATCTGAAGCCTTTCACAGAGTACG AGTTTCAGATCTCCTCTAAGCTGCACCTGTA TAAGGGCTCTTGGAGCGATTGGTCCGAGTCT CTGAGGGCACAGACCCCTGAGGAGGAGCCA
159	23710	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCTGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAA GCCTAAAGACACACTGATGATTTCCCGAACC CCCGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTCTGTGA GTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACTAAACCTAGGGAGGAACAGTACAAC TCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTCCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AATATAAGTGCAAAGTGAGCAATAAGGCC TGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCCAA

[0818]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCACAGGT GTACGTGTATCCCCCTTCCCGGGACGAGCTG ACCAAGAACCAGGTGTCTCTGACATGCCTGG TGAAGGGCTTCTACCCAGCGATATCGCCGT GGAGTGGGAGTCCAATGGCCAGCCTGAGAA CAATTATAAGACCACACCACCCGTGCTGGAC AGCGATGGCTCCTTCGCCCTGGTGTCCAAGC TGACCGTGGACAAGTCTAGGTGGCAGCAGG GCAACGTGTTTTCTTGACGCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCC CTGAGCTTAAGCCCAGGAGGCTCCGCCGACG GAGGAATGAGCGGGCGGAGCGCCAACGCCG GGAGCGCAGACGGCGGCATCTGGGAGCTGA AGAAGGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGACT GGTACCCGGATGCACCAGGAGAGATGGTGG TGCTGACCTGCGACACACCTGAGGAGGATG GCATCACCTGGACACTGGACCAGAGCTCCGA GGTGCTGGGCAGCGGCAAGACCCTGACAAT CCAGGTGAAGGAGTTCGGCGATGCCGGACA GTACACATGTCACAAGGGCGGCGAGGTGCT GTCTCACAGCCTGCTGCTGCTGCACAAGAAG GAGGATGGCATCTGGTCTACAGACATCCTGA AGGATCAGAAGGAGCCTAAGAACAAGACCT TCCTGAGGTGCGAGGCCAAGAATTATAGCG GCAGATTACCTGTTGGTGGCTGACCACAAT CTCCACCGACCTGACATTTTCTGTGAAGTCT AGCCGGGGCTCCTCTGATCCACAGGGAGTGA CATGCGGAGCCGCCACCCTGTCCGCCGAGCG GGTGAGAGGCGACAACAAGGAGTACGAGTA TTCTGTGGAGTGCCAGGAGGATAGCGCCTGT CCCGCCGCCGAGGAGTCTCTGCCTATCGAAG TGATGGTGGACGCCGTGCACAAGCTGAAGT ACGAGAATTATACAAGCTCCTTCTTTATCCG GGACATCATCAAGCCAGATCCCCCTAAGAAC CTGCAGCTGAAGCCCCTGAAGAATAGCAGA CAGGTGGAGGTGTCCTGGGAGTACCCTGATA CCTGGTCCACACCACACTCTTATTTACGCCT

[0819]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GACCTTTTGCCTGCAGGTGCAGGGCAAGAGC AAGAGGGAGAAGAAGGACCGCGTGTTCACC GATAAGACATCCGCCACCGTGATCTGTTCGGA AGAACGCCAGCATCTCTGTGAGAGCCCAGG ACCGTACTATTCTAGCTCCTGGAGCGAGTG GGCCTCCGTGCCTTGTCTGGAGGAGGAGGC AGCGGCGGAGGAGGCTCCGGAGGAGGAGGC TCTAATCTGCCAGTGGCCACCCCAGACCCCG GAATGTTCCCATGCCTGCACCACTCCAGAA CCTGCTGCGGGCCGTGTCTAATATGCTGCAG AAGGCCAGACAGACACTGGAGTTTTACCCTT GTACCTCTGAGGAGATCGACCACGAGGATAT CACAAAGGATAAGACCAGCACAGTGGAGGC CTGCCTGCCACTGGAGCTGACCAAGAACGA GAGCTGTCTGAACAGCCGGGAGACCAGCTTC ATCACCAACGGCAGCTGCCTGGCCTCCAGAA AGACATCTTTTATGATGGCCCTGTGCCTGAG CAGCATCTACGAGGACCTGAAGATGTATCAG GTGGAGTTCAAGACCATGAACGCCAAGCTG CTGATGGACCCCAAGCGGCAGATCTTTCTGG ATCAGAATATGCTGGCCGTGATCGACGAGCT GATGCAGGCCCTGAACTTTAATAGCGAGACA GTGCCTCAGAAGTCCTCTCTGGAGGAGCCAG ATTTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCAT CCTGCTGCACGCCTTCCGGATCAGAGCCGTG ACCATCGACAGAGTGATGAGCTACCTGAAC GCCAGC
160	23711	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCTGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAA GCCTAAAGACACACTGATGATTTCCCGAACC CCCGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTCTGTGA GTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACTAAACCTAGGGAGGAACAGTACAAC TCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTCCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG

[0820]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			AATATAAGTGCAAAGTGAGCAATAAGGCC TGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCAA GGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCACAGGT GTACGTGTATCCCCCTTCCCGGGACGAGCTG ACCAAGAACCAGGTGTCTCTGACATGCCTGG TGAAGGGCTTCTACCCAGCGATATCGCCGT GGAGTGGGAGTCCAATGGCCAGCCTGAGAA CAATTATAAGACCACACCACCCGTGCTGGAC AGCGATGGCTCCTTCGCCCTGGTGTCCAAGC TGACCGTGGACAAGTCTAGGTGGCAGCAGG GCAACGTGTTTTCTTGCAGCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCC CTGAGCTTAAGCCCCGGCGGCTCTGCCGACG GAGGAATGAGCGGGCGGAGCGCCAACGCCG GGAGCGCAGACGGCGGCATCTGGGAGCTGA AGAAGGACGTGTACGTGGTGGAGCTGGATT GGTACCCGGATGCCCCAGGCGAGATGGTGG TGCTGACCTGCGACACACCCGAGGAGGATG GCATCACCTGGACACTGGATCAGAGCTCCGA GGTGCTGGGCTCCGGCAAGACCCTGACAATC CAGGTGAAGGAGTTCGGCGACGCCGGACAG TACACATGTCACAAGGGAGGAGAGGTGCTG AGCCACTCCCTGCTGCTGCTGCACAAGAAGG AGGACGGCATCTGGTCCACAGACATCCTGAA GGATCAGAAGGAGCCCAAGAACAAGACCTT CCTGAGGTGCGAGGCCAAGAATTATAGCGG CAGATTCACCTGTTGGTGGCTGACCACAATC TCCACCGATCTGACATTTTCTGTGAAGTCTA GCCGGGGCTCCTCTGACCCTCAGGGAGTGAC ATGCGGAGCCGCCACCCTGTCCGCCGAGCGG GTGAGAGGCGATAACAAGGAGTACGAGTAT TCTGTGGAGTGCCAGGAGGACAGCGCCTGTC CAGCCGCCGAGGAGAGCCTGCCAATCGAAG TGATGGTGGATGCCGTGCACAAGCTGAAGTA CGAGAATTATAACAAGCTCCTTCTTTATCAGG GACATCATCAAGCCCGATCCCCCTAAGAACC TGCAGCTGAAGCCTCTGAAGAATAGCCGCCA

[0821]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GGTGGAGGTGTCCTGGGAGTACCCCGACACC TGGAGCACACCTCACTCCTATTTCTCTCTGAC CTTTTGCCTGCAGGTGCAGGGCGAGAGCAA GCAGGAGAAGAAGGACAGGGTGTTACCGA TAAGACATCCGCCACCGTGATCTGTCGCAAG AACGCCTCTATCAGCGTGCGGGCACAGGACC GGTACTATTCTAGCTCCTGGAGCGAGTGGGC CTCCGTGCCTTGTTCTGGAGGAGGAGGCAGC GGCGGAGGAGGCTCCGGAGGAGGAGGCTCT AATCTGCCAGTGGCCACCCAGACCCCGGAA TGTTCCCATGCCTGCACCACTCCAGAACCT GCTGCGGGCCGTGTCTAATATGCTGCAGAAG GCCAGACAGACACTGGAGTTTTACCCTTGTA CCTCTGAGGAGATCGACCACGAGGATATCAC AAAGGATAAGACCAGCACAGTGGAGGCCTG CCTGCCACTGGAGCTGACCAAGAACGAGAG CTGTCTGAACAGCCGGGAGACCAGCTTCATC ACCAACGGCAGCTGCCTGGCCTCCAGAAAG ACATCTTTTATGATGGCCCTGTGCCTGAGCA GCATCTACGAGGACCTGAAGATGTATCAGGT GGAGTTCAAGACCATGAACGCCAAGCTGCT GATGGACCCCAAGCGGCAGATCTTTCTGGAT CAGAATATGCTGGCCGTGATCGACGAGCTGA TGCAGGCCCTGAACTTTAATAGCGAGACAGT GCCTCAGAAGTCCTCTCTGGAGGAGCCAGAT TTCTACAAGACCAAGATCAAGCTGTGCATCC TGCTGCACGCCTTCCGGATCAGAGCCGTGAC CATCGACAGAGTGATGAGCTACCTGAACGCC AGC
161	24228	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCTGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCTGTTTCCACCCAA GCCTAAAGACACACTGATGATTTCCCGAACC CCCGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTCTGTGA GTCACGAGGACCTGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACTAAACCTAGGGAGGAACAGTACAAC

[0822]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			TCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTCCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AATATAAGTGCAAAGTGAGCAATAAGGCC TGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTC GGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCACAGGT GTACGTGTATCCCCCTTCCCGGGACGAGCTG ACCAAGAACCAGGTGTCTCTGACATGCCTGG TGAAGGGCTTCTACCCAGCGATATCGCCGT GGAGTGGGAGTCCAATGGCCAGCCTGAGAA CAATTATAAGACCACACCACCCGTGCTGGAC AGCGATGGCTCCTTCGCCCTGGTGTCCAAGC TGACCGTGGACAAGTCTAGGTGGCAGCAGG GCAACGTGTTTTCTTGCAGCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCC CTGAGCTTAAGCCAGGAGGCAGCGCCGAT GGAGGAATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTG TACGTGGTGGAGCTGGACTGGTACCCGGATG CCCAGGCGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGA CACACCTGAGGAGGATGGCATCACCTGGAC ACTGGATCAGAGCTCCGAGGTGCTGGGCTCC GGCAAGACCCTGACAATCCAGGTGAAGGAG TTCGGCGACGCCGGACAGTACACATGTCACA AGGGAGGAGAGGTGCTGAGCCACTCCCTGC TGCTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGCATCT GGAGCACAGACATCCTGAAGGATCAGAAGG AGCCAAAGAACAAGACCTTCCTGCGGTGCG AGGCCAAGAATTATAGCGGCAGATTCACCTG TTGGTGGCTGACCACAATCAGCACCGATCTG ACATTTCCGTGAAGTCTAGCAGGGGCTCCT CTGACCCCCAGGGAGTGACATGCGGAGCCG CCACCCTGAGCGCCGAGCGGGTGAGAGGCG ATAACAAGGAGTACGAGTATTCCGTGGAGT GCCAGGAGGACTCTGCCTGTCCAGCCGCCGA GGAGTCCCTGCCAATCGAAGTGATGGTGGAT GCCGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAATTAT ACAAGCTCCTTCTTTATCAGGGACATCATCA AGCCCGATCCCCCTAAGAACCTGCAGCTGAA

[0823]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GCCCCTGAAGAACAGCAGACAGGTGGAGGT GAGCTGGGAGTACCCCGACACCTGGAGCAC ACCTCACTCCTATTTCTCTCTGACCTTTTGCG TGCAGGTGCAGGGCAAGTCTAAGAGGGAGA AGAAGGACCGCGTGTTACCGATAAGACAA GCGCCACCGTGATCTGTAGAAAGAACGCCTC TATCAGCGTGCGGGCACAGGACCGGTACTAC AGCTCCTCTTGGAGCGAGTGGGCCTCCGTGC CCTGCTCTGGCGGGCGGGCTCTGGAGGAGG AGGCAGCGGGAGGAGGCTCCAACCTGCC TGTGGCCACCCCGATCCTGGCATGTTCCA TGCCTGCACCACTCTCAGAACCTGCTGAGGG CCGTGTCCAATATGCTGCAGAAGGCCCGCCA GACTGAGGAGTTTTATCCCTGTACCAGCGAG GAGATCGACCACGAGGATATCACAAAGGAC AAGACCTCCACAGTGGAGGCCTGCCTGCCTC TGGAGCTGACCAAGAACGAGAGCTGTCTGA ACAGCCGGGAGACCAGCTTCATACCAATG GCAGCTGCCTGGCCTCCAGAAAGACATCTTT TATGATGGCCCTGTGCCTGAGCTCCATCTAC GAGGATCTGAAGATGTATCAGGTGGAGTTCA AGACCATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACC CTAAGCGGCAGATCTTTCTGGATCAGAATAT GCTGGCCGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCC CTGAACTTCAATAGCGAGACAGTGCCCCAGA AGTCTAGCCTGGAGGAGCCTGATTTCTACAA GACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCAC GCCTTTCGGATCAGAGCCGTGACCATCGACA GAGTGATGTCTTATCTGAACGCCAGCGGCGG CGGAGGCTCTATGAGCGGGCGGAGCGCCAA CGCAGGGGGAGGAGGCTCCGGAGGAGGAGG CTCTGGCGGGCGGCGGCAGCGGAGGCGGCGG CTCCGAGATCGTGATGACACAGAGCCCTGCC ACCCTGTCCGTGTCTCCAGGAGAGAGGGCCA CACTGTCCTGTAGAGCCAGCCAGTCCATCTC TATCAACCTGCACTGGTATCAGCAGAAGCCA GGCCAGGCCCCAGGCTGCTGATCTATTTTCG

[0824]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			CCAGCCAGAGCATTCTGGCATCCCTGCACG CTTCAGCGGCTCCGGCTCTGGCACCGAGTTT ACCCTGACAATCTCCTCTCTGCAGAGCGAGG ATTTTGCCGTGTACTATTGCCAGCAGAGCAA TTCCTTCCCCTGACATTTGGCGGCGGCACC AAGGTGGAGATCAAGGGAGGCAGCGGCGGC GGCTCCGGCGGCGGCTCTGGGGGAGGCAGC GGAGGAGGCTCCGGACAGGTGCAGCTGGTG CAGTCCGGAGCCGAGGTGAAGAAGCCAGGG GCCAGCGTGAAGGTGAGCTGTAAGGCCTCC GGCTACACCTTCACAGACTACTATCTGCACT GGGTGAGGCAGGCCCGGACAGGGACTGG AGTGGATGGGCTGGATCGACCCAGAGAACG GCGATACAGAGTACGCCCCAAGTTTCAGGG CCGCGTGACCATGACCACAGATACCTCTACA AGCACCGCCTATATGGAGCTGAGGTCCCTGC GCTCTGACGATACCGCCGTGTACTATTGTAA CGCCAATAAGGAGCTGAGGTACTTTGACGTG TGGGGCCAGGGCACAATGGTGACCGTGAGC TCC
162	24229	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCAGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAA GCCCAAAGACACCCTGATGATTAGCCGAACC CCTGAAGTCACATGCGTGGTTCGTGCCGTGT CTCACGAGGACCCAGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACAAAACCCCGGGAGGAACAGTACAAC AGCACCTATAGAGTCGTGTCCGTCCCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGG AATATAAGTGCAAAGTGTCCAATAAGGCCCT GCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTCTAAG GCAAAGGCCAGCCTCGCGAGCCTCAGGTG TACGTGCTGCCACCTTCCCGCGACGAGCTGA CCAAGAATCAGGTGTCTCTGCTGTGCCTGGT GAAGGGCTTCTATCCAAGCGATATCGCAGTG GAGTGGGAGTCCAACGGACAGCCCGAGAAC

[0825]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			AATTACCTGACCTGGCCACCCGTGCTGGACA GCGATGGCTCCTTCTTTCTGTATTCCAAGCTG ACAGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGC AACGTGTTTCAGCTGTTCCGTGATGCACGAGG CCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCTCT GAGCTTAAGCCCAGGAGGAGGAGGAGGCTC TGGAGGAGGAGGCTCTATGAGCGGGCGGAG CGCCAACGCAGGGGGAGGAGGCAGCGGGGG AGGAGGCTCCCAGGTGCAGCTGGTGGAGAG CGGCGGGCGGCGTGGTGCAGCCCGGCAGAAG CCTGCGGCTGAGCTGCGCAGCCTCCGGCTTC ACCTTTAGCTCCTACGGCATGCACTGGGTGC GGCAGGCCCTGGCAAGGACTGGAGTGGG TGGCCTTCATCAGATATGACGGCTCCAATAA GTACTATGCCGATTCTGTGAAGGGCCGGTTT ACAATCTCTAGAGACAACAGCAAGAATACC CTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCG AGGACACAGCCGTGTAATAATTGCAAGACCCA CGGCTCCCACGATAATTGGGGCCAGGGCAC AATGGTGACCGTGTCTTCCGGCGGCGGGC TCCATGAGCGGGCGGAGCGCCAACGCAGGG GGTGGAGGCTCCGGAGGAGGAGGCAGCCAG TCCGTGCTGACACAGCCACCTTCTGTGAGCG GAGCCCCCGGACAGAGGGTGACCATCTCCTG TTCTGGCAGCCGCTCCAACATCGGCAGCAAT ACAGTGAAGTGGTATCAGCAGCTGCCAGGC ACCGCCCCAAGCTGCTGATCTACTATAATG ACCAGCGGCCTTCCGGCGTGCCAGATAGATT CTCTGGCAGCAAGTCCGGCACATCTGCCAGC CTGGCCATCACCGGCTGCAGGCAGAGGAC GAGGCCGATTACTATTGCCAGAGCTACGATA GGTATACACACCCTGCCCTGCTGTTTGGCAC CGGCACAAAGGTGACCGTGCTGGGCGGCGG CGGCTCTGGCGGGCGGCGGCAGCGGCGGAGG AGGCTCCATGAGCGGGCGGAGCGCCAACGC AGGGGGCGGCGGCTCCGGAGGAGGGGGCTC TGGAGGCGGCGGCAGCGAGATCGTGATGAC

[0826]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			ACAGTCCCCAGCCACCCTGAGCGTGTCCCCA GGAGAGAGGGCCCACTGTCTTGTCGCGCCT CTCAGAGCATCTCCATCAATCTGCACTGGTA TCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCCCCGGCT GCTGATCTATTTGCGCTCTCAGTCCATTTCCG GCATCCCTGCACGCTTCTCTGGCAGCGGCTC CGGCACCGAGTTTACCCTGACAATCTCCTCT CTGCAGAGCGAGGACTTTGCCGTGTACTATT GCCAGCAGTCTAACAGCTTCCCACTGACATT TGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAGGG CGGCTCCGGCGGCGGCTCTGGGGGCGGCAG CGGAGGAGGCTCCGGAGGAGGCTCTGGACA GGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGAGCCGAGGT GAAGAAGCCAGGGGCCAGCGTGAAGGTGTC CTGTAAGGCCTCTGGCTACACCTTCACAGAT TACTATCTGCATTGGGTGCGGCAGGCCCCCG GACAGGGACTGGAGTGGATGGGCTGGATCG ACCCTGAGAATGGCGATACAGAGTACGCC CAAAGTTTCAGGGCAGAGTGACCATGACCA CAGACACCTCCACATCTACCGCCTATATGGA GCTGAGGAGCCTGCGCTCCGACGATACCGCC GTGTACTATTGTAACGCCAATAAGGAGCTGC GGTATTTGACGTGTGGGGACAGGGCACAAAT GGTCACCGTGAGCTCC
163	24230	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCAGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAA GCCCAAAGACACCCTGATGATTAGCCGAACC CCTGAAGTCACATGCGTGGTTCGTGTCCGTGT CTCACGAGGACCCAGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACAAAACCCCGGGAGGAACAGTACAAC AGCACCTATAGAGTCGTGTCCGTCCCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGG AATATAAGTGCAAAGTGTCCAATAAGGCCCT GCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCTAAG GCAAAGGCCAGCCTCGCGAGCCTCAGGTG

[0827]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			TACGTGCTGCCACCTTCCCGCGACGAGCTGA CCAAGAATCAGGTGTCTCTGCTGTGCCTGGT GAAGGGCTTCTATCCAAGCGATATCGCAGTG GAGTGGGAGTCCAACGGACAGCCCGAGAAC AATTACCTGACCTGGCCACCCGTGCTGGACA GCGATGGCTCCTTCTTTCTGTATTCCAAGCTG ACAGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGC AACGTGTTGAGCTGTTCCGTGATGCACGAGG CCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCTCT GAGCTTAAGCCCAGGAGGAGGAGGAGGCTC TGGAGGAGGAGGCTCTATGAGCGGGCGGAG CGCCAACGCAGGGGGAGGAGGCAGCGGGGG AGGAGGCTCCAGGTGCAGCTGGTGGAGAG CGGCGGCGGCGTGGTGCAGCCCGGCAGAAG CCTGCGGCTGAGCTGTGCAGCCTCCGGCTTC ACCTTTAGCTCCTACGGCATGCACTGGGTGC GGCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAGTGGG TGGCCTTCATCAGATATGACGGCTCCAATAA GACTATGCCGATTCTGTGAAGGGCCGGTTT ACAATCTCTAGAGACAACAGCAAGAATACC CTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCG AGGACACAGCCGTGTAATTTGCAAGACCCA CGGCTCCCACGATAATTGGGGCCAGGGCAC AATGGTGACCGTGTCTTCCGGCGGCGGCGGC TCCATGAGCGGGCGGAGCGCCAACGCAGGG GGTGGAGGCTCCGGAGGAGGAGGCAGCCAG TCCGTGCTGACACAGCCACCTTCTGTGAGCG GAGCCCCCGACAGAGGGTGACCATCTCCTG TTCTGGCAGCCGCTCCAACATCGGCAGCAAT ACAGTGAAGTGGTATCAGCAGCTGCCAGGC ACCGCCCCAAGCTGCTGATCTACTATAATG ACCAGCGGCCTTCCGGCGTGCCAGATAGATT CTCTGGCAGCAAGTCCGGCACATCTGCCAGC CTGGCCATCACCGGCCTGCAGGCAGAGGAC GAGGCCGATTACTATTGTCAGTCCTACGACA GGTATACACACCCTGCCCTGCTGTTTGGCAC CGGCACAAAGGTGACCGTGCTGGGCGGCGG

[0828]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			CGGCTCTGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGAGG AGGCTCCATGAGCGGGCGGAGCGCCAACGC AGGGGGCGGCGGCTCCGGAGGAGGGGGCTC TGGAGGCGGCGGCAGCCAGGTGCAGCTGGT GCAGTCCGGAGCCGAGGTGAAGAAGCCAGG GGCCAGCGTGAAGGTGTCTTGCAAGGCCAG CGGCTACACCTTCACAGATTACTATCTGCAT TGGGTGCGGCAGGCCCGGACAGGGACTG GAGTGGATGGGCTGGATCGACCCTGAGAAT GGCGATACAGAGTACGCCCAAAGTTTCAG GGCAGAGTGACCATGACCACAGACACCAGC ACATCCACCGCCTATATGGAGCTGAGGAGCC TGCCTCCGACGATACCGCCGTGTACTATTG CAACGCCAATAAGGAGCTGCGGTATTTGAC GTGTGGGGACAGGGCACAATGGTCACCGTG TCCTCTGGCGGCTCCGGCGGCGGCTCTGGGG GCGGCAGCGGAGGAGGCTCCGGAGGAGGCT CTGGCGAGATCGTGATGACACAGTCCCCAGC CACCCTGTCTGTGAGCCCAGGAGAGAGGGC CAACTGTCTTGTGCGCCTCCCAGTCTATC AGCATCAACCTGCACTGGTATCAGCAGAAGC CAGGCCAGGCCCGGCTGCTGATCTATTT CGCCTCCAGTCCATTAGCGGCATCCCTGCA CGCTTCTCCGGCTCTGGCAGCGGCACCGAGT TTACTGACCATCAGCTCCCTGCAGAGCGA GGATTTTGCCGTGTAATGCCAGCAGTCC AATTCTTTCCACTGACATTTGGCGGCGGCA CCAAGGTGGAGATCAAG
164	24231	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCTGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAA GCCTAAAGACACACTGATGATTTCCCGAACC CCCGAAGTCACATGCGTGGTTCGTGTCTGTGA GTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACTAAACCTAGGGAGGAACAGTACAAC TCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTCCTGACAG

[0829]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AATATAAGTGCAAAGTGAGCAATAAGGCC TGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCAA GGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCACAGGT GTACGTGTATCCCCCTTCCCGGGACGAGCTG ACCAAGAACCAGGTGTCTCTGACATGCCTGG TGAAGGGCTTCTACCCAGCGATATCGCCGT GGAGTGGGAGTCCAATGGCCAGCCTGAGAA CAATTATAAGACCACACCACCCGTGCTGGAC AGCGATGGCTCCTTCGCCCTGGTGTCCAAGC TGACCGTGGACAAGTCTAGGTGGCAGCAGG GCAACGTGTTTTCTTGCAGCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCC CTGAGCTTAAGCCCAGGAGGCAGCGCCGAT GGAGGAATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTG TACGTGGTGGAGCTGGACTGGTACCCGGATG CCCAGGCGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGA CACACCTGAGGAGGATGGCATCACCTGGAC ACTGGATCAGAGCTCCGAGGTGCTGGGCTCC GGCAAGACCCTGACAATCCAGGTGAAGGAG TTCGGCGACGCCGGACAGTACACATGTCACA AGGGAGGAGAGGTGCTGAGCCACTCCCTGC TGCTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGCATCT GGAGCACAGACATCCTGAAGGATCAGAAGG AGCCAAAGAACAAGACCTTCCTGCGGTGCG AGGCCAAGAATTATAGCGGCAGATTCACCTG TTGGTGGCTGACCACAATCAGCACCGATCTG ACATTTTCCGTGAAGTCTAGCAGGGGCTCCT CTGACCCCCAGGGAGTGACATGCGGAGCCG CCACCCTGAGCGCCGAGCGGGTGAGAGGCG ATAACAAGGAGTACGAGTATTCCGTGGAGT GCCAGGAGGACTCTGCCTGTCCAGCCGCCGA GGAGTCCCTGCCAATCGAAGTGATGGTGGAT GCCGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAATTAT ACAAGCTCCTTCTTTATCAGGGACATCATCA AGCCCGATCCCCCTAAGAACCTGCAGCTGAA GCCCTGAAGAACAGCAGACAGGTGGAGGT

[0830]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GAGCTGGGAGTACCCCGACACCTGGAGCAC ACCTCACTCCTATTTCTCTCTGACCTTTTGCG TGCAGGTGCAGGGCAAGTCTAAGAGGGAGA AGAAGGACCGCGTGTTCACCGATAAGACAA GCGCCACCGTGATCTGTAGAAAGAACGCCTC TATCAGCGTGCGGGCACAGGACCGGTACTION AGCTCCTCTTGGAGCGAGTGGGCCTCCGTGC CCTGCTCTGGAGGAGGAGGCAGCGGCGGAG GAGGCTCCGGAGGCGGCGGCTCTAATCTGCC CGTGGCCACCCAGATCCCGGAATGTTCCCT TGCCTGCACCACTCCCAGAACCTGCTGCGCG CCGTGTCTAATATGCTGCAGAAGGCCCGGCA GACCCTGGAGTTTTACCCCTGTACATCTGAG GAGATCGACCACGAGGATATCACCAAGGAC AAGACCAGCACAGTGGAGGCCTGCCTGCCTC TGGAGCTGACAAAGAACGAGAGCTGTCTGA ACAGCCGGGAGACCAGCTTCATCACAAACG GCAGCTGCCTGGCCTCCCGGAAGACCTCTTT TATGATGGCCCTGTGCCTGAGCTCCATCTAC GAGGATCTGAAGATGTATCAGGTGGAGTTCA AGACAATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACC CTAAGAGACAGATCTTTCTGGATCAGAACAT GCTGGCCGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCC CTGAACTTCAATTCCGAGACCGTGCCTCAGA AGTCTAGCCTGGAGGAGCCAGATTTCTACAA GACAAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCAC GCCTTTCGGATCAGAGCCGTGACCATCGACA GAGTGATGAGCTACCTGAACGCCAGCGGCG GCGGCGGCTCCATGAGCGGGCGGAGCGCCA ACGCAGGGGGAGGCGGCTCTGGCGGCGGCG GCAGCGGCGGCGGGGGCTCCGGAGGAGGAG GCTCTGGAGGCGGCGGCAGCAAGATCGACG CCTGTAAGCGCGGCGATGTGACCGTGAAGCC TTCCCACGTGATCCTGCTGGGCTCTACCGTG AATATCACATGCAGCCTGAAGCCACGGCAG GGCTGTTTTCACTACTCCCGGAGAAACAAGC TGATCCTGTATAAGTTCGATAGGCGCATCAA

[0831]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			CTTTCACCACGGCCACTCTCTGAATAGCCAG GTGACAGGCCTGCCTCTGGGCACCACACTGT TCGTGTGCAAGCTGGCCTGTATCAATTCCGA CGAGATCCAGATCTGCGGAGCCGAGATCTTT GTGGGCGTGGCCCCTGAGCAGCCACAGAAC CTGAGCTGCATCCAGAAGGGAGAGCAGGGC ACCGTGGCATGTACATGGGAGAGGGGCCGC GATACCCACCTGTACACCGAGTATACTGC AGCTGAGCGGCCCAAAGAACCTGACATGGC AGAAGCAGTGCAAGGACATCTACTGTGACT ATCTGGATTTTCGGCATCAACCTGACCCCGA GTCCCCTGAGTCTAACTTCACCGCCAAGGTG ACAGCCGTGAACAGCCTGGGCTCCTCTAGCT CCCTGCCATCCACCTTCACATTTCTGGATATC GTGAGACCCCTGCCCCCTTGGGACATCAGGA TCAAGTTCAGAAGGCCAGCGTGTCCCGCTG TACTGTACTGGCGGGATGAGGGCCTGGTG CTGCTGAACCGGCTGAGATATAGGCCATCTA ATAGCAGACTGTGGAACATGGTGAATGTGA CCAAGGCCAAGGGCAGGCACGACCTGCTGG ATCTGAAGCCCTTCACAGAGTACGAGTTTCA GATCTCTAGCAAGCTGCACCTGTATAAGGGC TCCTGGTCTGACTGGAGCGAGTCCCTGAGGG CACAGACCCCAGAGGAGGAGCCA
165	24232	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCAGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAA GCCCAAAGACACCCTGATGATTAGCCGAACC CCTGAAGTCACATGCGTGGTTCGTGTCCGTGT CTCACGAGGACCCAGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTTCGAGGTGCATAATGCC AAGACAAAACCCCGGGAGGAACAGTACAAC AGCACCTATAGAGTCGTGTCCGTCCCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGG AATATAAGTGCAAAGTGTCCAATAAGGCCCT GCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCTAAG GCAAAAGGCCAGCCTCGCGAGCCTCAGGTG

[0832]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			TACGTGCTGCCACCTTCCCGCGACGAGCTGA CCAAGAATCAGGTGTCTCTGCTGTGCCTGGT GAAGGGCTTCTATCCAAGCGATATCGCAGTG GAGTGGGAGTCCAACGGACAGCCCGAGAAC AATTACCTGACCTGGCCACCCGTGCTGGACA GCGATGGCTCCTTCTTTCTGTATTCCAAGCTG ACAGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGC AACGTGTTGAGCTGTTCCGTGATGCACGAGG CCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCTCT GAGCTTAAGCCCAGGAGGAGGAGGAGGCTC TGGAGGAGGAGGCAGCGGAGGCGGCGGCTC CATGAGCGGGCGGAGCGCCAACGCAGGGGG CGGCGGCTCCGGCGGCGGCGGCTCTGGCGG CGGCGGCAGCTGCCGCACCTCCGAGTGCTGT TTCCAGGACCCCCCTTACCCTGATGCAGACA GCGGCTCCGCCTCTGGACCAAGAGATCTGAG GTGCTATCGCATCAGCTCCGACAGGTACGAG TGTAGCTGGCAGTATGAGGGACCTACCGCCG GGGTGAGCCACTTTCTGCGGTGCTGTCTGTC TAGCGGCAGATGCTGTTACTTCGCCGCCGGG AGCGCCACAAGGCTGCAGTTTAGCGACCAG GCCGGGGTGAGCGTGCTGTATAACCGTGACAC TGTGGGTGGAGTCCTGGGCCAGAAACCAGA CCGAGAAGTCTCCTGAGGTGACACTGCAGCT GTACAATTCTGTGAAGTATGAGCCACCCCTG GGCGATATCAAGGTGAGCAAGCTGGCCGGG CAGCTGAGGATGGAGTGGGAGACCCAGAC AATCAAGTGGGAGCCGAGGTGCAGTTCGCG CACAGGACACCATCCTCTCCATGGAAGCTGG GCGATTGCGGACCACAGGACGATGACACAG AGTCCTGCCTGTGCCCTCTGGAGATGAACGT GGCCAGGAGTTTCAGCTGCGGAGAAGGCA GCTGGGCTCTCAGGGCAGCTCCTGGAGCAAG TGGTCTAGCCCCGTGTGCGTGCCTCCAGAGA ATCCCCCTCAGCCCCAG
166	24233	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCAGCAG

[0833]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAA GCCCAAAGACACCCTGATGATTAGCCGAACC CCTGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTCCGTGT CTCACGAGGACCCAGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACAAAACCCCGGGAGGAACAGTACAAC AGCACCTATAGAGTCGTGTCCGTCCGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGG AATATAAGTGCAAAGTGTCCAATAAGGCCCT GCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCTAAG GCAAAAGGCCAGCCTCGCGAGCCTCAGGTG TACGTGCTGCCACCTTCCC GCGACGAGCTGA CCAAGAATCAGGTGTCTCTGCTGTGCCTGGT GAAGGGCTTCTATCCAAGCGATATCGCAGTG GAGTGGGAGTCCAACGGACAGCCCGAGAAC AATTACCTGACCTGGCCACCCGTGCTGGACA GCGATGGCTCCTTCTTTCTGTATTCCAAGCTG ACAGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGC AACGTGTT CAGCTGTTCCGTGATGCACGAGG CCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCTCT GAGCTTAAGCCCTGGAGGAGGCGGCGGCTC CATGAGCGGGCGGAGCGCCAACGCAGGGGG AGGAGGCAGCGGCGGAGGAGGCTCCGGCGG CGGCGGCTCTGGAGGAGGAGGCAGCAAGAT CGATGCATGCAAGAGGGGCGACGTGACCGT GAAGCCTAGCCACGTGATCCTGCTGGGCTCC ACCGTGAACATCACATGCTCTCTGAAGCCAC GCCAGGGCTGTTTCCACTACTCCCGGAGAAA TAAGCTGATCCTGTATAAGTTCGATAGGCGC ATCAACTTTCACCACGGCCACTCTCTGAATA GCCAGGTGACAGGCCTGCCCTGGGCACCAC ACTGTTTCGTGTGCAAGCTGGCCTGTATCAAC AGCGACGAGATCCAGATCTGCGGAGCCGAG ATCTTTGTGGGCGTGGCCCCTGGAGGAGGAG GCTCCGGAGGAGGCGGCTCTGGCGGCGGCG GCAGCATGAGCGGGCGGAGCGCCAACGCAG GGGGTGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCTCCG

[0834]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GAGGGGGCGGCTCCTGTCTCGCACCTCTGAGTG CTGTTTCCAGGACCCCTTACCCTGATGCA GACTCTGGCAGCGCCTCCGGACCAAGAGATC TGAGGTGCTATCGCATCAGCTCCGACAGATA CGAGTGTTCTTGGCAGTATGAGGGACCAACC GCCGGGGTGAGCCACTTTCTGCGGTGCTGTC TGTCTAGCGGCAGATGCTGTTACTTCGCCGC CGGGAGCGCCACAAGGCTGCAGTTTTCTGAC CAGGCCGGGGTGAGCGTGCTGTATACCGTGA CACTGTGGGTGGAGAGCTGGGCCAGAAACC AGACCGAGAAGTCCCCAGAGGTGACACTGC AGCTGTACAATTCCGTGAAGTATGAGCCACC CCTGGGCGATATCAAGGTGTCTAAGCTGGCC GGGCAGCTGAGGATGGAGTGGGAGACCCCC GACAATCAAGTGGGAGCCGAGGTGCAGTTC CGCCACAGGACACCATCCTCTCCATGGAAGC TGGGCGATTGCGGACCACAGGACGATGACA CCGAGTCCTGCCTGTGCCCTCTGGAGATGAA CGTGGCCCAGGAGTTTCAGCTGCGGAGAAG GCAGCTGGGCTCCAGGGCAGCTCCTGGTCT AAGTGGTCTAGCCCCGTGTGCGTGCCTCCAG AGAATCCCCCTCAGCCCCAG
167	24235	完全 nt	AAGATCGACGCATGCAAGAGGGGCGATGTG ACAGTGAAGCCTTCTCACGTGATCCTGCTGG GCAGCACCGTGAACATCACATGCTCCCTGAA GCCCAGACAGGGCTGTTTTCACTACTCCCGG AGAAATAAGCTGATCCTGTATAAGTTCGATA GGCGCATCAACTTTCACCACGGCCACTCTCT GAATAGCCAGGTGACCGGACTGCCTCTGGGC ACCACACTGTTTCGTGTGCAAGCTGGCCTGTA TCAACTCTGACGAGATCCAGATCTGTGGAGC CGAGATCTTTGTGGGCGTGGCCCCAGGAGGA GGAGGCAGCGGAGGAGGCGGCAGCATGAGC GGCAGAAGCGCCAACGCCGGAGGAGGAGGC AGCAGAAATCTGCCAGTGGCCACACCAGAC CCCGGAATGTTCCCTTGCTGCACCACTCCC AGAACCTGCTGAGGGCCGTGTCTAATATGCT

[0835]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GCAGAAGGCCCGCCAGACCCTGGAGTTTTAC CCATGTACAAGCGAGGAGATCGACCACGAG GATATCACCAAGGATAAGACCTCCACAGTG GAGGCATGCCTGCCACTGGAGCTGACAAAG AACGAGTCCTGTCTGAACAGCCGGGAGACC AGCTTCATCACAAACGGCTCCTGCCTGGCCT CTAGAAAGACCAGCTTTATGATGGCCCTGTG CCTGAGCTCCATCTACGAGGACCTGAAGATG TATCAGGTGGAGTTCAAGACAATGAACGCC AAGCTGCTGATGGACCCCAAGCGGCAGATCT TTCTGGATCAGAATATGCTGGCCGTGATCGA CGAGCTGATGCAGGCCCTGAACTTCAATAGC GAGACCGTGCCTCAGAAGTCTAGCCTGGAG GAGCCAGATTTCTACAAGACAAAGATCAAG CTGTGCATCCTGCTGCACGCCTTTCGGATCA GAGCCGTGACCATCGACAGAGTGATGTCCTA CCTGAACGCCAGCGGCCGGCGGCAGCGG CGGAGGCGGCTCCGAGCCTAAGTCCTCTGAT AAGACCCACACATGCCCCCCTTGTCGGCGC CAGAGGCTGCAGGAGGACCAAGCGTGTTCC TGTTTCCACCCAAGCCTAAAGACACACTGAT GATTTCCCGAACCCCGAAGTCACATGCGTG GTCGTGTCTGTGAGTCACGAGGACCCTGAAG TCAAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTCGA GGTGCATAATGCCAAGACTAAACCTAGGGA GGAACAGTACAACCTAACCTATCGCGTCGTG AGCGTCCTGACAGTGCTGCACCAGGATTGGC TGAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAAGTGA GCAATAAGGCCCTGCCCGCTCCTATCGAGAA AACCATTTCCAAGGCTAAAGGGCAGCCTCGC GAACCACAGGTCTACGTGTATCCTCCAAGCC GGGACGAGCTGACAAAGAACCAGGTCTCCC TGACTTGTCTGGTGAAAGGGTTTTACCCTAG TGATATCGCTGTGGAGTGGGAATCAAATGGA CAGCCAGAGAACAATTATAAGACTACCCCC CTGTGCTGGACAGTGATGGGTCATTGCACT GGTCTCCAAGCTGACAGTGGACAAATCTCGG

[0836]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			TGGCAGCAGGGAAATGTCTTTTCATGTAGCG TGATGCATGAAGCACTGCACAACCATTACAC CCAGAAGTCACTGTCACTGTCACCAGGA
168	24236	完全 nt	TGCAGGACAAGCGAGTGCTGTTTTTCAGGACC CCCCTTACCCAGATGCAGACAGCGGCTCCGC CTCTGGACCCCGGGACCTGCGGTGCTATAGA ATCAGCTCCGACCGCTACGAGTGTTCTTGGC AGTATGAGGGACCTACCGCCGGGGTGAGCC ACTTCCTGAGGTGCTGTCTGTCTAGCGGCAG ATGCTGTTACTTCGCCGCCGGGAGCGCCACA AGGCTGCAGTTTTTCTGACCAGGCCGGGGTGA GCGTGCTGTATACCGTGACACTGTGGGTGGA GAGCTGGGCCAGAAACCAGACCGAGAAGTC CCCAGAGGTGACACTGCAGCTGTACAATTCC GTGAAGTATGAGCCACCCCTGGGCGATATCA AGGTGTCTAAGCTGGCCGGGCAGCTGAGGA TGGAGTGGGAGACCCCGACAATCAAGTGG GAGCCGAGGTGCAGTTCCGCCACAGGACAC CTTCCTCTCCATGGAAGCTGGGCGATTGCGG CCCACAGGACGATGACACCGAGAGCTGCCT GTGCCCCCTGGAGATGAACGTGGCCCAGGA GTTTCAGCTGCGGAGAAGGCAGCTGGGCTCC CAGGGCAGCTCCTGGTCTAAGTGGTCTAGCC CCGTGTGCGTGCCTCCAGAGAATCCCCCTCA GCCACAGGGCGGCGGCGGCTCTGGAGGAGG AGGCAGCGGCGGAGGAGGCTCCGGAGGCGG CGGCAGCATGTCCGGCAGGTCCGCCAACGCC GAGCCAAGTCCTCTGACAAGACCCACACAT GCCACCCTGTCCGGCGCCAGAGGCCGCGG GAGGACCAAGCGTGTTCCCTGTTTCCACCCAA GCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACC CCAGAGGTGACATGCGTGGTGGTGAGCGTGT CCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTTAACTG GTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGC CAAGACAAAGCCCCGGGAGGAGCAGTACAA TTCTACCTATAGAGTGGTGAGCGTGCTGACA GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAG

[0837]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GAGTATAAGTGTAAGGTGAGCAATAAGGCC CTGCCAGCCCCATCGAGAAGACCATCTCCA AGGCCAAGGGCCAGCCTCGCGAACCACAGG TCTACGTGCTGCCCCCTAGCCGCGACGAACT GACTAAAAATCAGGTCTCTCTGCTGTGTCTG GTCAAAGGATTCTACCCTTCCGACATCGCCG TGGAGTGGGAAAGTAACGGCCAGCCCGAGA ACAATTACCTGACCTGGCCCCCTGTGCTGGA CTCTGATGGGAGTTTCTTTCTGTATTCAAAGC TGACAGTCGATAAAAGCCGGTGGCAGCAGG GCAATGTGTTTCAGCTGCTCCGTCATGCACGA AGCACTGCACAACCATTACTCAGAAGTCC CTGTCCCTGTCACCTGGC
169	24246	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCTGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCTGTTCCACCCAA GCCTAAAGACACACTGATGATTTCCCGAACC CCCGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTCTGTGA GTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACTAAACCTAGGGAGGAACAGTACAAC TCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTCCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AATATAAGTGCAAAGTGAGCAATAAGGCC TGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCCAA GGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCACAGGT GTACGTGTATCCCCCTTCCCGGGACGAGCTG ACCAAGAACCAGGTGTCTCTGACATGCCTGG TGAAGGGCTTCTACCCAGCGATATCGCCGT GGAGTGGGAGTCCAATGGCCAGCCTGAGAA CAATTATAAGACCACACCACCCGTGCTGGAC AGCGATGGCTCCTTCGCCCTGGTGTCCAAGC TGACCGTGGACAAGTCTAGGTGGCAGCAGG GCAACGTGTTTTCTTGCAGCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAATCACTACACCAGAAGTCC CTGAGCTTAAGCCCTGGCGGCGGCGGCGGCT CCATGAGCGGGCGGAGCGCCAACGCAGGGG

[0838]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GAGGAGGCTCCGGCGGAGGAGGCTCTGGCG GCGGCGGCAGCGGAGGAGGCGGCTCCAAGA TCGACGCCTGCAAGCGGGGCGATGTGACCGT GAAGCCCTCCCACGTGATCCTGCTGGGCTCT ACCGTGAACATCACATGCAGCCTGAAGCCTA GACAGGGCTGTTTCCACTACAGCCGGAGAA ATAAGCTGATCCTGTATAAGTTCGATAGGCG CATCAACTTTCACCACGGCCACTCTCTGAAT AGCCAGGTGACAGGCCTGCCTCTGGGCACCA CACTGTTTCGTGTGCAAGCTGGCCTGTATCAA TTCCGACGAGATCCAGATCTGTGGAGCCGAG ATCTTTGTGGGCGTGGCCCCAGGAGGAGGA GGCTCTGGAGGAGGCGGCAGCATGAGCGGG CGGAGCGCCAACGCAGGGGGTGGAGGCTCT CGCAATCTGCCTGTGGCCACCCCCGATCCTG GCATGTTCCCATGCCTGCACCACAGCCAGAA CCTGCTGCGGGCCGTGTCCAATATGCTGCAG AAGGCCAGACAGACCCTGGAGTTTTACCCAT GTACATCTGAGGAGATCGACCACGAGGATA TCACCAAGGACAAGACCAGCACAGTGGAGG CATGCCTGCCACTGGAGCTGACAAAGAACG AGTCCTGTCTGAACAGCCGGGAGACCAGCTT CATCACAACGGCTCCTGCCTGGCCTCTCGC AAGACCAGCTTTATGATGGCCCTGTGCCTGA GCTCCATCTACGAGGATCTGAAGATGTATCA GGTGGAGTTCAAGACAATGAACGCCAAGCT GCTGATGGACCCTAAGAGGCAGATCTTTCTG GATCAGAATATGCTGGCCGTGATCGACGAGC TGATGCAGGCCCTGAACTTTAATTCCGAGAC CGTGCCACAGAAGTCTAGCCTGGAGGAGCC CGATTTCTACAAGACAAAGATCAAGCTGTGC ATCCTGCTGCACGCCTTTCGGATCAGAGCCG TGACCATCGACCGCGTGATGTCTTACCTGAA CGCCAGC
170		PCS ^a	LSGRSDDH
171		PCS	ISSGLLSGRSDNH
172		PCS	ISSGLLSGRSDQH

[0839]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
173		PCS	ISSGLLSGRSDDH
174		PCS	LSGRSGNH
175		PCS	TSTSGRSANPRG
176		PCS	ISSGLSS
177		PCS	QNQALRMA
178		PCS	VHMPLGFLGP
179		PCS	AVGLLAPP
180		PCS	LSGRSDDH
181		PCS	LSGRSDIH
182		PCS	LSGRSDQH
183		PCS	LSGRSDTH
184		PCS	LSGRSDYH
185		PCS	LSGRSDNP
186		PCS	LSGRSAP
187		PCS	LSGRSANI
188		PCS	LSGRSDNI
189		PCS	ISSGLLSGRSDNH
190		PCS	ISSGLLSGRSGNH
191		PCS	ISSGLLSGRSANPRG
192		PCS	AVGLLAPPSGRSANPRG
193		PCS	ISSGLLSGRSDDH
194		PCS	ISSGLSGRSDIH
195		PCS	ISSGLLSGRSDQH
196		PCS	ISSGLLSGRSDTH
197		PCS	ISSGLLSGRDYH
198		PCS	ISSGLLSGRSDNP
199		PCS	ISSGLLSGRSANP
200		PCS	ISSGLLSGRSANI
201		PCS	ISSGLLSGRSDNI
202		PCS	AVGLLAPPGGLSGRSDNH
203		PCS	AVGLLAPPGGLSGRSDDH
204		PCS	AVGLLAPPGGLSGRSDIH
205		PCS	AVGLLAPPGGLSGRSDQH
206		PCS	AVGLLAPPGGLSGRSDTH

[0840]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
207		PCS	AVGLLAPPGGLSGRSDYH
208		PCS	AVGLLAPPGGLSGRSDNP
209		PCS	AVGLLAPPGGLSGRSANP
210		PCS	AVGLLAPPGGLSGRSANI
211		PCS	AVGLLAPPGGLSGRSDNI
212		PCS	PRFKIIGG
213		PCS	PRFRIIGG
214		PCS	SSRHRRALD
215		PCS	RKSSIIIRMRDVVL
216		PCS	SSSFDKGGKYKKGDDA
217		PCS	SSSFDKGGKYKRGDDA
218		PCS	IEGR
219		PCS	IDGR
220		PCS	GGSIDGR
221		PCS	PLGLWA
222		PCS	GPQGIAGQ
223		PCS	GPQGLLGA
224		PCS	GIAGQ
225		PCS	GPLGIAGI
226		PCS	GPEGLRVG
227		PCS	YGAGLVV
228		PCS	AGGLVVER
229		PCS	AGLGISST
230		PCS	EPQALAMS
231		PCS	QALAMSAI
232		PCS	AAYHLVSQ
233		PCS	MDAFLESS
234		PCS	ESLPVVAV
235		PCS	SAPAVESE
236		PCS	DVAQFVLT
237		PCS	VAQFVLTE
238		PCS	AQFVLTEG
239		PCS	PVQPIGPQ
240		接头	GSADGG

[0841]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
241		接头	PQGQGGGGSGGGGNP
242		接头	QGQSGQGG
243		WT Hep-环	QGKSKREKK
244		Hep-环 ^c	QGSEK
245		Hep-环	KDQTE
246		Hep-环	QDDSE
247		Hep-环	QDQTD
248		Hep-环	QGEKK
249		Hep-环	RDDSE
250		Hep-环	QGSQEKK
251		Hep-环	QGESKQEKK
252		IL12Rβ1 Uniprot P42701	MEPLVTWVPLLFLFLLSRQGAACRTSECCFQ DPPYPDADSGSASGPRDLRCYRISSDRYECSW QYEGPTAGVSHFLRCCLSSGRCCYFAAGSATR LQFSDQAGVSVLYTVTLWVESWARNQTEKSP EVTLLQLYNSVKYEPPLGDIKVSFLAGLRMEW ETPDNQVGAEVQFRHRTSPSPWKLGDGCPQD DDTESCLCLEMNVAQEFQLRRRQLGSQGSSW SKWSSPVCVPPENPPQPQVRFSVEQLGQDGRR RLTLKEQPTQLELPEGCQGLAPGTEVTYRLQLH MLSCPCAKATRTHLHGKMPYLSGAAYNVAV ISSNQFGPLNQTWHIPADTHTEPVALNISVGT NGTMYWPARAQSMTYCIEWQPVGQDGGLA TCSLTAPQDPDPAGMATYSWSRESGAMGQEK CYYITIFASAHPEKLTWSTVLSTYHFGGNASA AGTPHHVSVKNHSLDSVSDWAPSLSTCPGV LKEYVVRCRDEDSKQVSEHPVQPTETQVTLG LRAGVAYTVQVRADTAWLRGVWSQPQRFSIE VQVSDWLIFASLGSFLSILLVGVLGYLGLNRA ARHLCPPPLTPCASSAIEFPGGKETWQWINPVD FQEEASLQEALVVEMSWDKGERTEPLEKTELP EGAPELALDTELSLEDGDRCKAKM
253		IL12Rβ2 Uniprot Q99665	MAHTFRGCSLAFMFIITWLLIKAKIDACKRGDV TVKPSHVILLGSTVNITCSLKPRQGCFFHYSRRN KLILYKFDRRINFHHGHSLSNSQVTGLPLGTTLF

[0842]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			VCKLACINSDEIQICGAEIFVGVAPEQPQNLSCI QKGEQGTVACTWERGRDTHLYTEYTLQLSGP KNLTWQKQCKDIYCDYLDFGINLTPESPESNFT AKVTAVNLSGSSSSLPSTFTFLDIVRPLPPWDIRI KFQKASVSRCTLYWRDEGLVLLNRLRYRPSNS RLWNMVNVTKAKGRHDLLDLKPFTEYEFQISS KLHLYKGSWSDWSESLRAQTPEEEPTGMLDV WYMKRHIDYSRQQISLFWKNLSVSEARGKILH YQVTLQELTGGKAMTQNITGHTSWTTVIPRTG NWAVAVSAANSKGSSLPTRINIMNLCEAGLLA PRQVSANSEGMDNILVTWQPPRKDPSAVQEY VVEWRELHPGGDTQVPLNWLRSPYNVSALIS ENIKSYICYEIRVYALSGDQGGCSSLGNSKHK APLSGPHINAITEEKGSILISWNSIPVQEQMGCL LHYRIYWKERDSNSQPQLCEIPYRVSNHPIN SLQPRVTYVLWMTALTAAGESSHGNEREFCLQ GKANWMAFVAPSICIAIIMVGIFSTHYFQQKVF VLLAALRPQWCSREIPDPANSTCAKKYPIAEK TQLPLDRLLIDWPTPEDPEPLVISEVLHQVTPVF RHPPCSNWPQREKGIQGHQASEKDMMHSA PPPPRALQAESRQLVDLYKVLESRGSDPKPENP ACPWTVLPAGDLPTHDGYLPSNIDDLPSHEAPL ADSLEELEPQHISLSVFPSSSLHPLTFSCGDKLTL DQLKMRCDSLML
254		人 IgG1 Fc 231-447(EU 编号)	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
255		h6F6 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTD YYLHWVRQAPGQGLEWMGWIDPENGDEYA PKFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAV YYCANNKELRYFDVWGQGMVTVSS
256		h6F6 VL R	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQISINLH WYQQKPGQAPRLLIYFASQISIGIPARFSGSGS

[0843]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			TEFTLTISLQSEDFAVYYCQQSNSFPLTFGGGT KVEIK
257		h6F6 VHCDR1	DYYLH
258		h6F6 VHCDR2	WIDPENGDTHEYAPKFQG
259		h6F6 VHCDR3	NKELRYFDV
260		h6F6 VLCDR1	RASQISISNLH
261		h6F6 VLCDR2	FASQISIS
262		h6F6 VLCDR3	QQSNSFPLT
263		IL23R 完 全 Uniprot Q5VWK 5	MNQVTIQWDAVIALYILFSWCHGGITNINCSGH IWVEPATIFKMGMNISIYCQAAIKNCQPRKLHF YKNGIKERFQITRINKTTARLWYKNFLEPHASM YCTAECPKHFQETLICGKDISSGYPPDIPDEVTC VIYEYSGNMTCTWNAGKLTYIDTKYVVHVKS LETEEEQQYLTSYINISTDSLQGGKKYLWVWQ AANALGMEESKQLQIHLDDIVIPSAAVISRAETI NATVPKTHIYWDSQTTIEKVSCEMRYKATTNQ TWNVKEFDTNFTYVQQSEFYLEPNIKYVFQVR CQETGKRYWQPWSSLFFHKTPETVPQVTSKAF QHDTWNSGLTVASISTGHLTSDNRGDIGLLG MIVFAVMLSILSLIGIFNRSFRTGIKRRILLIPK WLYEDIPNMKNSNVKMLQENSELMNNSSE QVLYVDPMITEIKEIFIPEHKPTDYKKENTGPLE TRDYPQNSLFDNTTVVYIPDLNTGYKQISNFL PEGSHLSNNEITSLTLKPPVDSLDSGNNPRLQ KHPNFAFSVSSVNSLNTIFLGELSLILNQGECS SPDIQNSVEEETTMLLENDSPSETIPEQTLLPDE FVSCLGIVNEELPSINTYFPQNILESHFNRLLE K
264		IL23R_E CD_24-3	GITNINCSGHIWVEPATIFKMGMNISIYCQAAIK NCQPRKLHIFYKNGIKERFQITRINKTTARLWYK

[0844]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
		55 Q5VWK 5	NFLEPHASMYCTAECPKHFQETLICGKDISSGY PPDIPDEVTCVIYEYSGNMTCTWNAGKLTIDT KYVVHVKSLETEEEQQYLTSYINISTDSLQGG KKYLVWVQAANALGMEESKQLQIHLDDIVIPS AAVISRAETINATVPKTIYWDSQTTIEKVSCEM RYKATTNQTWNVKEFDNFTYVQQSEFYLEP NIKYVFQVRCQETGKRYWQPWSSLFFHKTPET VPQVTSKAFQHDTWNSGLTVASISTGHLTSDN RGDIG
265		IL23R_E CD_24-3 18 (Ig、 FN3-1 和 FN3-2 结 构域) Q5VWK 5	GITNINCSGHIWVEPATIFKMGMNISIYCQAAIK NCQPRKLHFYKNGIKERFQITRINKTTARLWYK NFLEPHASMYCTAECPKHFQETLICGKDISSGY PPDIPDEVTCVIYEYSGNMTCTWNAGKLTIDT KYVVHVKSLETEEEQQYLTSYINISTDSLQGG KKYLVWVQAANALGMEESKQLQIHLDDIVIPS AAVISRAETINATVPKTIYWDSQTTIEKVSCEM RYKATTNQTWNVKEFDNFTYVQQSEFYLEP NIKYVFQVRCQETGKRYWQPWSSLFFHKTPET
266		IL23R_E CD_24-1 26 (Ig 结 构域) Q5VWK 5	GITNINCSGHIWVEPATIFKMGMNISIYCQAAIK NCQPRKLHFYKNGIKERFQITRINKTTARLWYK NFLEPHASMYCTAECPKHFQETLICGKDISSGY PPD
267		p40-L-p3 5(参见 CL_#178 76)	IWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTC DTP EEDGITWTL DQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAG QYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILK DQKEPKNKTF LRCEAKNYSGRFTCW WLT TIST DLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRG DNKEYEYSVEQCEDSACPAAEESLPIEVMVDA VHKLKYENYTSSFFIRDIKPDPPKNLQLKPLKN SRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQ GK SKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQD RYYSSSWSEWASVPCSGGGGSGGGGSGGGGS RNLPVATPDPMFPC LHHSQNL LRAVSNMLQK ARQTLEFY PCTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPL ELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMA

[0845]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			LCLSSIIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQI FLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEE PDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNAS
268		p40-L-p3 5ΔR(参 见 CL_#222 79)	IWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTC DTP EEDGITWTL DQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAG QYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILK DQKEPKNK TFLRCEAKNYSGRFTCW WLT TIST DLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRG DNKEYEYSVEQCEDSACPAAEESLPIEVMVDA VHKLKYENY TSSFFIRDIKPDPPKNLQLKPLKN SRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQ GK SKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQD RYYSSSWSEWASVPCSGGGGSGGGGSGGGGS NLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVS NMLQK ARQTLEFY PCTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPL ELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMA LCLSSIIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQI FLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEE PDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNAS
269		p40HEP- L-p35ΔR(如 v30818 中的 Hep 移植 - 参见 CL_#222 91)	IWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTC DTP EEDGITWTL DQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAG QYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILK DQKEPKNK TFLRCEAKNYSGRFTCW WLT TIST DLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRG DNKEYEYSVEQCEDSACPAAEESLPIEVMVDA VHKLKYENY TSSFFIRDIKPDPPKNLQLKPLKN SRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQ GE SKQEKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQD RYYSSSWSEWASVPCSGGGGSGGGGSGGGGS NLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVS NMLQK ARQTLEFY PCTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPL ELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMA LCLSSIIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQI FLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEE PDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNAS
270		h6F6 VL 完全	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQ SISINLH WYQQKPGQAPRLLIYFASQ SISIGIPARFSGSGSG

[0846]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			TEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQSNSFPLTFGGGT KVEIKR
271			抗 CD3 互补位描述于 US20150232557A1 (VL SEQ ID NO: 271)。
272			抗 CD3 互补位描述于 US20150232557A1 (VH SEQ ID NO: 272)。
273			DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAV AWYQQK PGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTL TISSL QPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKGGS GGGSGGG SGGGSGGGSGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFNI KDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRY ADSVKGRF TISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRW GGDGFYAM DYWGQGTLVTVSS
[0847] 274			GQPREPQVYVPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAV EWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFALVSKLT VDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
275			GQPREPQVYVLPSPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAV EWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
276			APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
277			NPPTFSPALLVVTEGDNATFTCSFSNTSESVLN WYRMS PSNQTDKLAAPEDRSQPGQDCRFRVTQLPNG RDFHMSV VRARRNSGTYLCGAISAPKAQIKESLRAELRV TE
278			AFTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLD LAALIVY WEMEDKNIIQFVHGEEDLKVQHSSYRQRARLL

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			KDQLSLG NAALQITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRIT VKVNA
279			NPPTFSPALLVVTEGDNATFTCSFSNTSESFHV VWHRES PSGQDTLAAFPEDRSQPGQDARFRVTQLPNG RDFHMSV VRARRNDSGTYVCGVISLAPKIQIKESLRAELR VTE
280	12985	完全 AA	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTMTCSASSSVSYM NWFYQQKPGKAPKRWIYDSSKLAGVPARFSG SGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWSRNPT FGGGTKLQITRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYVA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
281	12989	完全 AA	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCKASGYTFTRS TMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQK FKDRFTISADKSKSTAFLLQMDSLRPEDTGVYFC ARPVVHYDYNQFPYWGQGTPTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQV YVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFALVSKLTV DKSRWQQGNVFSVMSVHEALHNHYTQKSLSL SPG
282	21490	完全 AA	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAV AWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGR SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFG QGTEKVEIKGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGEVQ LVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHL WVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGR RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSR

[0848]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			WGGDGFYAMDYWGQGLVTVSSEPKSSDKT HTCPPCAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLP PSRDELTKNQVSLVCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
283	22080	完全 AA	NPPTFSPALLVVTEGDNATFTCSFSNTSESFHV VWHRESPSGQDTLAAFPEDRSQPGQDARFRV TQLPNGRDFHMSVVRARRNDSGTYYVCGVISLA PKIQIKESLRAELRVTEEAAAKEAAAKQVQLV ESGGGVVQPGRSLRLSCKASGYTFTRSTMHW VRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRF TISADKSKSTAFLQMDSLRLPEDTGVYFCARPQ VHYDYNPFYWGQGPVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSINKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
284	22082	完全 AA	NPPTFSPALLVVTEGDNATFTCSFSNTSESFVLN WYRMSPSNQTDKLAAPEDRSQPGQDSRFRVT QLPNGRDFHMSVVRARRNDSGTYYLCGAISLAP KAQIKESLRAELRVTEEAAAKEAAAKQVQLVE SGGGVVQPGRSLRLSCKASGYTFTRSTMHWV RQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRFTI SADKSKSTAFLQMDSLRLPEDTGVYFCARPQVH YDYNPFYWGQGPVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP

[0849]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			PCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSGDFALVSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
285	22083	完全 AA	NPPTFSPALLVVTEGDNATFTCSFSNTSESFVLN WYRMSPSNQTDKLAAPEDRSQPGQDSRFRVT QLPNGRDFHMSVVRARRNDSGTYLCGAISLAP KAQIKESLRAELRVTEMSGRSANAEAAAKQV QLVESGGGVVQPGRSLRLSCKASGYTFRSTM HWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFK DRFTISADKSKSTAFLQMDSLRPEDTGVYFCAR PQVHYDYNFPYWGQGPVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYVYP PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGDFALVSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
286	22086	完全 AA	NPPTFSPALLVVTEGDNATFTCSFSNTSESFVLN WYRMSPSNQTDKLAAPEDRSQPGQDSRFRVT QLPNGRDFHMSVVRARRNDSGTYLCGAISLAP KAQIKESLRAELRVTEAAAKEAAAKMSGRSA NAQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCKASGYTFT RSTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYN QKFKDRFTISADKSKSTAFLQMDSLRPEDTGV YFCARPQVHYDYNFPYWGQGPVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT

[0850]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			LMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFALVSKL TVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG
287	22091	完全 AA	AFTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLD LAALIVYWEMEDKNIIQFVHGEEDLKVQHSSY RQRARLLKDQLSLGNAALQITDVKLQDAGVY RCMISYGGADYKRITVKVNAEAAAKEAAAKDI QMTQSPSSLSASVGDRVTMTCSASSSVSYMN WYQQKPGKAPKRWIYDSSKLASGVPARFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWSRNPPTF GGGTKLQITRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC
288	22092	完全 AA	AFTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLD LAALQVFWMEDKNIIQFVHGEEDLKVQHSS YRQRARLLKDQLSLGNAALQITDVKLQDAGV YTCLIAAYKGADYKRITVKVNAEAAAKEAAAK DIQMTQSPSSLSASVGDRVTMTCSASSSVSYM NWIYQQKPGKAPKRWIYDSSKLASGVPARFSG SGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWSRNPPT FGGGTKLQITRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
289	22094	完全 AA	AFTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLD LAALIVYWEMEDKNIIQFVHGEEDLKVQHSSY RQRARLLKDQLSLGNAALQITDVKLQDAGVY RCMISYGGADYKRITVKVNAEAAAKMSGRSA NADIQMTQSPSSLSASVGDRVTMTCSASSSVS YMNWIYQQKPGKAPKRWIYDSSKLASGVPARF SGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWSRNP PTFGGGTKLQITRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT

[0851]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
290	22096	完全 AA	AFTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLD LAALIVYWEMEDKNIIQFVHGEEDLKVQHSSY RQRARLLKDQLSLGNAALQITDVKLQDAGVY RCMISYGGADYKRITVKVNAEAAAKEAAAKM SGRSANADIQMTQSPSSLSASVGDRVTMTCSA SSSVSYMNWYQQKPGKAPKRWIYDSSKLAGS VPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQ WSRNPPTFGGGTKLQITRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
291	12985	完全 nt	GACATCCAGATGACACAGAGCCCAAGCTCC CTGAGCGCCTCCGTGGGCGATAGGGTGACCA TGACATGCTCTGCCTCTAGCTCCGTGAGCTA CATGAACTGGTATCAGCAGAAGCCAGGCAA GGCCCCAAGCGGTGGATCTACGACTCTAGC AAGCTGGCCTCCGGAGTGCCCGCCAGATTTT CTGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTATACCCT GACAATCTCCTCTCTGCAGCCTGAGGATTTC GCCACATACTATTGTCAGCAGTGGTCTAGGA ATCCCCCTACCTTTGGCGGCGGCACAAAGCT GCAGATCACCCGCACAGTGGCGGCGCCAG TGTCTTCATTTTTCCCCCTAGCGACGAACAG CTGAAGTCTGGGACAGCCAGTGTGGTCTGTC TGCTGAACAACCTTCTACCCTAGAGAGGCTAA AGTGCAGTGGAAGGTCGATAACGCACTGCA GTCCGGAAATTCTCAGGAGAGTGTGACTGAA CAGGACTCAAAGATAGCACCTATTCCCTGT CAAGCACACTGACTCTGAGCAAGGCCGACT ACGAGAAGCATAAAGTGTATGCTTGTGAAGT CACCCACCAGGGGCTGAGTTCACCAGTCACA AAATCATTCAACAGAGGGGAGTGC
292	12989	完全 nt	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGCGGCGGC GTGGTGCAGCCCGGCAGAAGCCTGCGGCTG

[0852]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			AGCTGCAAGGCCTCTGGCTACACCTTTACAA GGAGCACCATGCACTGGGTGCGCCAGGCC CTGGACAGGGCCTGGAGTGGATCGGCTATAT CAACCCAAGCTCCGCCTACACAACTATAAT CAGAAGTTCAAGGACCGGTTTACCATCAGCG CCGATAAGTCCAAGTCTACAGCCTTCCTGCA GATGGACTCCCTGCGGCCAGAGGATACAGG CGTGTACTTCTGTGCCAGACCCAGGTGCAC TACGACTATAATGGCTTTCCTATTGGGGCC AGGGCACCCCTGTGACAGTGTCTAGCGCTAG CACTAAGGGGCCTTCCGTGTTTCCACTGGCT CCCTCTAGTAAATCCACCTCTGGAGGCACAG CTGCACTGGGATGTCTGGTGAAGGATTACTT CCCTGAACCAGTCACAGTGAGTTGGAACTCA GGGGCTCTGACAAGTGGAGTCCATACTTTTC CCGCAGTGCTGCAGTCAAGCGGACTGTACTC CCTGTCCTCTGTGGTCACCGTGCCTAGTTCA AGCCTGGGCACCCAGACATATATCTGCAACG TGAATCACAAGCCATCAAATACAAAAGTCG ACAAGAAAGTGGAGCCCAAGAGCTGTGATA AACTCATACTGCCCACCTTGTCCGGCGCC AGAGGCTGCAGGAGGACCAAGCGTGTTCCT GTTCCACCCAAGCCTAAAGACACACTGATG ATTTCCCGAACCCCGAAGTCACATGCGTGG TCGTGTCTGTGAGTCACGAGGACCCTGAAGT CAAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTCGAG GTGCATAATGCCAAGACTAAACCTAGGGAG GAACAGTACAACCTAACCTATCGCGTCGTGA GCGTCCTGACAGTGCTGCACCAGGATTGGCT GAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAAGTGAG CAATAAGGCCCTGCCCGCTCCTATCGAGAAA ACCATTTCCAAGGCTAAAGGGCAGCCTCGCG AACCACAGGTCTACGTGTATCCTCCAAGCCG GGACGAGCTGACAAAGAACCAGGTCTCCCT GACTTGTCTGGTGAAAGGGTTTTACCCTAGT GATATCGCTGTGGAGTGGGAATCAAATGGA CAGCCAGAGAACAATTATAAGACTACCCCC

[0853]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			CTGTGCTGGACAGTGATGGGTCATTCGCACT GGTCTCCAAGCTGACAGTGGACAAATCTCGG TGGCAGCAGGGAAATGTCTTTTCATGTAGCG TGATGCATGAAGCACTGCACAACCATTACAC CCAGAAGTCACTGTCACTGTCACCAGGA
293	21490	完全 nt	GACATCCAGATGACACAGTCTCCTAGCTCCC TGTCTGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCAT CACATGCAGGGCCAGCCAGGATGTGAACAC CGCCGTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCTGGC AAGGCCCAAAGCTGCTGATCTACTCCGCCT CTTTCCTGTATAGCGGCGTGCCTTCCCGGTTT AGCGGCTCCAGATCTGGCACCGACTTCACCC TGACAATCTCTAGCCTGCAGCCAGAGGATTT TGCCACATACTATTGCCAGCAGCACTATAACC ACACCCCTACCTTCGGCCAGGGCACAAAGG TGGAGATCAAGGGAGGCTCTGGAGGAGGCA GCGGAGGAGGCTCCGGAGGAGGCTCTGGCG GCGGCAGCGGCAGGTGCAGCTGGTGGAGT CCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGCGGCTC CCTGCGGCTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTC AACATCAAGGATACCTACATCCACTGGGTGC GGCAGGCCCCAGGCAAGGGACTGGAGTGGG TGGCCAGAATCTATCCCACCAATGGCTACAC ACGGTATGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTT CACCATCTCCGCCGATACCTCTAAGAACACA GCCTACCTGCAGATGAATAGCCTGAGGGCCG AGGACACAGCCGTGTACTATTGTTCCCGCTG GGGAGGCGACGGCTTCTACGCAATGGATTAT TGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACAGTGCCT CTGAGCCTAAGAGCTCCGATAAGACCCACAC ATGCCACCCGTCCGGCGCCAGAGGCCGCC GGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCA AGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGAC CCCAGAGGTGACATGCGTGGTGGTGAGCGT GTCCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTTAAC TGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAAT GCCAAGACAAAGCCCCGGGAGGAGCAGTAC

[0854]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			AATTCTACCTATAGAGTGGTGAGCGTGCTGA CAGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCA AGGAGTATAAGTGTAAGGTGAGCAATAAGG CCCTGCCAGCCCCATCGAGAAGACCATCTC CAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGGAACCACA GGTCTACGTGCTGCCCCCTAGCCGCGACGAA CTGACTAAAAATCAGGTCTCTCTGCTGTGTC TGGTCAAAGGATTCTACCCTTCCGACATCGC CGTGGAGTGGGAAAGTAACGGCCAGCCCGA GAACAATTACCTGACCTGGCCCCCTGTGCTG GACTCTGATGGGAGTTTCTTTCTGTATTCAA AGCTGACAGTCGATAAAAAGCCGGTGGCAGC AGGGCAATGTGTTTCAGCTGCTCCGTCATGCA CGAAGCACTGCACAACCATTACTCAGAA GTCCCTGTCCCTGTCACCTGGC
294	22080	完全 nt	AACCCCCCTACCTTTTCCCCAGCCCTGCTGG TGGTGACAGAGGGCGACAACGCCACCTTCA CATGCTCTTTTAGCAATACATCCGAGTCTTTC CACGTGGTGTGGCACC GGGAGAGCCCATCC GGACAGACCGATACTGGCCGCCTTTCCAG AGGACAGATCTCAGCCAGGACAGGATGCAA GGTTCCGCGTGACCCAGCTGCCAAACGGCAG GGACTTTCACATGTCTGTGGTGC GCGCCCGG AGAAATGATAGCGGCACATACGTGTGCGGC GTGATCTCCCTGGCCCCTAAGATCCAGATCA AGGAGAGCCTGAGGGCAGAGCTGAGGGTGA CCGAGGAGGCTGCCGCCAAGGAGGCTGCCG CCAAGCAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGAG GAGGAGTGGTGCAGCCCGGCAGAAGCCTGC GGCTGAGCTGTAAGGCCTCCGGCTACACCTT CACACGGAGCACCATGCACTGGGTGAGACA GGCCCCCGGACAGGGACTGGAGTGGATCGG CTATATCAATCCTAGCTCCGCCTACACAAAC TATAATCAGAAGTTTAAGGACCGGTTTACCA TCAGCGCCGATAAGTCCAAGTCTACAGCCTT CCTGCAGATGGACTCCCTGCGGCCAGAGGAT ACAGGCGTGTACTTCTGTGCCAGACCCAGG

[0855]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			TGCACTACGACTATAACGGCTTTCCCTATTG GGGCCAGGGCACCCTGTGACAGTGTCTAGC GCTAGCACTAAGGGGCCTTCCGTGTTCCAC TGGCTCCCTCTAGTAAATCCACCTCTGGAGG CACAGCTGCACTGGGATGTCTGGTGAAGGAT TACTTCCCTGAACCAGTCACAGTGAGTTGGA ACTCAGGGGCTCTGACAAGTGGAGTCCATAC TTTTCCCGCAGTGCTGCAGTCAAGCGGACTG TACTCCCTGTCTCTGTGGTCACCGTGCCTAG TTCAAGCCTGGGCACCCAGACATATATCTGC AACGTGAATCACAAGCCATCAAATACAAAA GTCGACAAGAAAGTGGAGCCCAAGAGCTGT GATAAACTCATACCTGCCACCTTGTCCGG CGCCAGAGGCTGCAGGAGGACCAAGCGTGT TCCTGTTTCCACCCAAGCCTAAAGACACACT GATGATTTCCCGAACCCCGAAGTCACATGC GTGGTCGTGTCTGTGAGTCACGAGGACCTG AAGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGT CGAGGTGCATAATGCCAAGACTAAACCTAG GGAGGAACAGTACAACCTATCGCGTC GTGAGCGTCCTGACAGTGCTGCACCAGGATT GGCTGAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAAG TGAGCAATAAGGCCCTGCCCGCTCCTATCGA GAAAACCATTTCCAAGGCTAAAGGGCAGCC TCGCGAACCACAGGTCTACGTGTATCCTCCA AGCCGGGACGAGCTGACAAAGAACCAGGTC TCCCTGACTTGTCTGGTGAAAGGGTTTTACC CTAGTGATATCGCTGTGGAGTGGGAATCAAA TGGACAGCCAGAGAACAATTATAAGACTAC CCCCCCTGTGCTGGACAGTGATGGGTCAATC GCACTGGTCTCCAAGCTGACAGTGGACAAAT CTCGGTGGCAGCAGGGAAATGTCTTTTCATG TAGCGTGATGCATGAAGCACTGCACAACCAT TACACCAGAAGTCACTGTCACCTGTCACCAG GA
295	22082	完全 nt	AATCCCCCTACCTTTAGCCCAGCCCTGCTGG TGGTGACAGAGGGCGACAACGCCACCTTCA

[0856]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			CATGCTCTTTTAGCAACACCTCCGAGTCTTTC GTGCTGAATTGGTACAGAATGAGCCCATCCA ACCAGACAGATAAGCTGGCCGCCTTTCCAGA GGACAGATCTCAGCCCGGCCAGGATAGCAG GTTCCGCGTGACCCAGCTGCCCAATGGCAGG GACTTTCACATGTCCGTGGTGC GCGCCCGGA GAAACGATTCTGGCACATATCTGTGCGGAGC CATCAGCCTGGCCCCTAAGGCACAGATCAAG GAGTCCCTGAGGGCAGAGCTGAGGGTGACA GAGGAGGCTGCCGCCAAGGAGGCTGCCGCC AAGCAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGAGGA GGAGTGGTGCAGCCCGGCAGAAGCCTGCGG CTGAGCTGTAAGGCCTCCGGCTACACCTTCA CACGGTCTACCATGCACTGGGTGAGACAGGC CCCC GGACAGGGACTGGAGTGGATCGGCTA TATCAATCCTAGCTCCGCCTACACAACTAT AATCAGAAGTTTAAGGACCGGTTTACCATCA GCGCCGATAAGTCCAAGTCTACAGCCTTCCCT GCAGATGGACTCCCTGCGGCCAGAGGATAC AGGCGTGTACTTCTGTGCCAGACCCCAGGTG CACTACGACTATAACGGCTTTCCCTATTGGG GCCAGGGCACCCCTGTGACAGTGTCTAGCGC TAGCACTAAGGGGCCTTCCGTGTTTCCACTG GCTCCCTCTAGTAAATCCACCTCTGGAGGCA CAGCTGCACTGGGATGTCTGGTGAAGGATTA CTCCCTGAACCAGTCACAGTGAGTTGGAAC TCAGGGGCTCTGACAAGTGGAGTCCATACTT TTCCCGCAGTGCTGCAGTCAAGCGGACTGTA CTCCCTGTCCTCTGTGGTCACCGTGCCTAGTT CAAGCCTGGGCACCCAGACATATATCTGCAA CGTGAATCACAAGCCATCAAATACAAAAGT CGACAAGAAAGTGGAGCCCAAGAGCTGTGA TAAAACTCATACTGCCACCTTGTCCGGCG CCAGAGGCTGCAGGAGGACCAAGCGTGTTT CTGTTTCCACCCAAGCCTAAAGACACACTGA TGATTTCCCGAACCCCGAAGTCACATGCGT GGTCGTGTCTGTGAGTCACGAGGACCCTGAA

[0857]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTCC AGGTGCATAATGCCAAGACTAAACCTAGGG AGGAACAGTACAACCTATCGCGTCGT GAGCGTCCTGACAGTGCTGCACCAGGATTGG CTGAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAAGTG AGCAATAAGGCCCTGCCCGCTCCTATCGAGA AAACCATTTCCAAGGCTAAAGGGCAGCCTCG CGAACCACAGGTCTACGTGTATCCTCCAAGC CGGGACGAGCTGACAAAGAACCAGGTCTCC CTGACTTGTCTGGTGAAAGGGTTTTACCCTA GTGATATCGCTGTGGAGTGGGAATCAAATGG ACAGCCAGAGAACAATTATAAGACTACCCC CCCTGTGCTGGACAGTGATGGGTCATTCGCA CTGGTCTCCAAGCTGACAGTGGACAAATCTC GGTGGCAGCAGGGAAATGTCTTTTCATGTAG CGTGATGCATGAAGCACTGCACAACCATTAC ACCCAGAAGTCACTGTCCTGTCACCAGGA
[0858]	296	22083 完全 nt	AATCCCCCTACCTTTTCTCCAGCCCTGCTGGT GGTGACAGAGGGCGACAACGCCACCTTCAC ATGCTCTTTTAGCAACACCTCCGAGTCTTTTCG TGCTGAATTGGTACAGAATGAGCCCATCCAA CCAGACAGATAAGCTGGCCGCCTTTCCAGAG GACAGATCCCAGCCCGGCCAGGATTCTAGGT TCCGCGTGACCCAGCTGCCCAATGGCAGGGA CTTTCACATGAGCGTGGTGC GCGCCCGGAGA AACGATTCCGGCACATATCTGTGCGGAGCCA TCTCTCTGGCCCCTAAGGCCCAGATCAAGGA GTCCCTGAGGGCAGAGCTGAGGGTGACAGA GATGTCTGGCCGAGCGCCAATGCCGAGGCT GCCGCCAAGCAGGTGCAGCTGGTGGAGAGC GGAGGAGGAGTGGTGCAGCCCGGCAGAAGC CTGCGGCTGAGCTGTAAGGCCAGCGGCTACA CCTTCACACGGTCCACCATGCACTGGGTGAG ACAGGCCCCCGGACAGGGACTGGAGTGGAT CGGCTATATCAACCCTAGCTCCGCCTACACA AACTATAATCAGAAGTTTAAGGACCGGTTTA CCATCAGCGCCGATAAGTCCAAGTCTACAGC

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			CTTCCTGCAGATGGACTCCCTGCGGCCAGAG GATACAGGCGTGTACTTCTGTGCCAGACCCC AGGTGCACTACGACTATAACGGCTTCCCTA TTGGGGCCAGGGCACCCCTGTGACAGTGTCT AGCGCTAGCACTAAGGGGCCTTCCGTGTTTC CACTGGCTCCCTCTAGTAAATCCACCTCTGG AGGCACAGCTGCACTGGGATGTCTGGTGAA GGATTACTTCCCTGAACCAGTCACAGTGAGT TGGAActCAGGGGCTCTGACAAGTGGAGTCC ATACTTTTCCCGCAGTGCTGCAGTCAAGCGG ACTGTACTCCCTGTCCTCTGTGGTCACCGTGC CTAGTTCAAGCCTGGGCACCCAGACATATAT CTGCAACGTGAATCACAAGCCATCAAATACA AAAGTCGACAAGAAAGTGGAGCCCAAGAGC TGTGATAAACTCATACTGCCCACCTTGTC CGGCGCCAGAGGCTGCAGGAGGACCAAGCG TGTTCTGTTTCCACCCAAGCCTAAAGACAC ACTGATGATTTCCCGAACCCCGAAGTCACA TCGGTGGTCGTGTCTGTGAGTCACGAGGACC CTGAAGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGATGG CGTCGAGGTGCATAATGCCAAGACTAAACCT AGGGAGGAACAGTACAACCTCAACCTATCGC GTCGTGAGCGTCCTGACAGTGCTGCACCAGG ATTGGCTGAACGGCAAAGAATATAAGTGCA AAGTGAGCAATAAGGCCCTGCCCGCTCCTAT CGAGAAAACCATTCCAAGGCTAAAGGGCA GCCTCGCGAACCACAGGTCTACGTGTATCCT CCAAGCCGGGACGAGCTGACAAAGAACCAG GTCTCCCTGACTTGTCTGGTGAAAGGGTTTT ACCCTAGTGATATCGCTGTGGAGTGGGAATC AAATGGACAGCCAGAGAACAATTATAAGAC TACCCCCCTGTGCTGGACAGTGATGGGTCA TTCGCACTGGTCTCCAAGCTGACAGTGGACA AATCTCGGTGGCAGCAGGGAAATGTCTTTTC ATGTAGCGTGATGCATGAAGCACTGCACAAC CATTACACCAGAAGTCACTGTCACTGTCAC CAGGA

[0859]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
297	22086	完全 nt	AATCCCCCTACCTTTTCTCCAGCCCTGCTGGT GGTGACAGAGGGCGACAACGCCACCTTCAC ATGCTCTTTTAGCAACACCTCCGAGTCTTTTCG TGCTGAATTGGTACAGAATGAGCCCATCCAA CCAGACAGATAAGCTGGCCGCCTTTCCAGAG GACAGATCCCAGCCCGGCCAGGATTCTAGGT TCCGCGTGACCCAGCTGCCCAATGGCAGGGA CTTTCACATGAGCGTGGTGC GCGCCCGGAGA AACGATTCCGGCACATATCTGTGCGGAGCCA TCTCTTG GCCCTAAGGCCAGATCAAGGA GTCCCTGAGGGCAGAGCTGAGGGTGACAGA GGAGGCTGCCGCCAAGGAGGCTGCCGCCAA GATGTCTGGCCGGAGCGCCAATGCCCAGGTG CAGCTGGTGGAGAGCGGAGGAGGAGTGGTG CAGCCCGGCAGAAGCCTGCGGCTGAGCTGT AAGGCCAGCGGCTACACCTTCACACGGTCCA CCATGCACTGGGTGAGACAGGCCCCCGGAC AGGGACTGGAGTGGATCGGCTATATCAACCC TAGCTCCGCCTACACAAACTATAATCAGAAG TTTAAGGACCGGTTTACCATCAGCGCCGATA AGTCCAAGTCTACAGCCTTCTGCAGATGGA CTCCCTGCGGCCAGAGGATACAGGCGTGTAC TTCTGTGCCAGACCCAGGTGCACTACGACT ATAACGGCTTTCCTATTGGGGCCAGGGCAC CCCTGTGACAGTGTCTAGCGCTAGCACTAAG GGCCTTCCGTGTTTCCACTGGCTCCCTCTAG TAAATCCACCTCTGGAGGCACAGCTGCACTG GGATGTCTGGTGAAGGATTACTTCCCTGAAC CAGTCACAGTGAGTTGGA ACTCAGGGGCTCT GACAAGTGGAGTCCATACTTTCCCGCAGTG CTGCAGTCAAGCGGACTGTACTCCCTGTCCT CTGTGGTCACCGTGCCTAGTTCAAGCCTGGG CACCCAGACATATATCTGCAACGTGAATCAC AAGCCATCAAATACAAAAGTCGACAAGAAA GTGGAGCCCAAGAGCTGTGATAAACTCAT ACCTGCCACCTTGTCCGGCGCCAGAGGCTG CAGGAGGACCAAGCGTGTTCTGTTTCCACC

[0860]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			CAAGCCTAAAGACACACTGATGATTTCCCGA ACCCCCGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTCTG TGAGTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTTCAA CTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAAT GCCAAGACTAAACCTAGGGAGGAACAGTAC AACTCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTCCTGA CAGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCA AAGAATATAAGTGCAAAGTGAGCAATAAGG CCCTGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTT CAAGGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCACA GGTCTACGTGTATCCTCCAAGCCGGGACGAG CTGACAAAGAACCAGGTCTCCCTGACTTGTCT TGGTGAAAGGGTTTTACCCTAGTGATATCGC TGTGGAGTGGGAATCAAATGGACAGCCAGA GAACAATTATAAGACTACCCCCCTGTGCTG GACAGTGATGGGTCATTCGCACTGGTCTCCA AGCTGACAGTGGACAAATCTCGGTGGCAGC AGGGAAATGTCTTTTCATGTAGCGTGATGCA TGAAGCACTGCACAACCATTACCCAGAA GTCACTGTCACTGTCACCAGGA
298	22091	完全 nt	GCCTTCACCGTGACAGTGCCAAAGGATCTGT ACGTGGTGGAGTATGGCAGCAACATGACAA TCGAGTGCAAGTTCCCAGTGGAGAAGCAGCT GGACCTGGCCGCCCTGATCGTGTACTGGGAG ATGGAGGATAAGAATATCATCCAGTTTGTGC ACGGCGAGGAGGACCTGAAGGTGCAGCACA GCTCCTATCGGCAGAGAGCCAGGCTGCTGAA GGATCAGCTGAGCCTGGGCAACGCCGCCCTG CAGATCACCGACGTGAAGCTGCAGGATGCC GGGGTGTACAGATGCATGATCTCCTACGGCG GAGCCGACTATAAGCGGATCACCGTGAAGG TGAACGCCGAGGCTGCCGCCAAGGAGGCTG CCGCCAAGGATATCCAGATGACACAGTCCCC TTCTAGCCTGTCTGCCAGCGTGGGCGACAGG GTGACCATGACATGTTCCGCCTCCTTAGCG TGTCTTACATGAACTGGTATCAGCAGAAGCC AGGCAAGGCCCCCAAGAGATGGATCTACGA

[0861]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			CTCCTCTAAGCTGGCCTCTGGCGTGCCCGCC AGGTTCTCCGGCTCTGGCAGCGGCACCGATT ATACCCTGACAATCAGCTCCCTGCAGCCTGA GGACTTCGCCACATACTATTGTCAGCAGTGG TCCCGCAATCCCCCTACCTTTGGCGGGCGGCA CAAAGCTGCAGATCACCCGGACAGTGGCGG CGCCCAGTGTCTTCATTTTTTCCCCCTAGCGAC GAACAGCTGAAGTCTGGGACAGCCAGTGTG GTCTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCTAGAG AGGCTAAAGTGCAGTGGAAGGTCGATAACG CACTGCAGTCCGGAAATTCTCAGGAGAGTGT GACTGAACAGGACTCAAAGATAGCACCTA TTCCCTGTCAAGCACACTGACTCTGAGCAAG GCCGACTACGAGAAGCATAAAGTGTATGCTT GTGAAGTCACCCACCAGGGGCTGAGTTCACC AGTCACAAAATCATTCAACAGAGGGGAGTG C
[0862]	299	22092 完全 nt	GCCTTCACCGTGACAGTGCCAAAGGATCTGT ACGTGGTGGAGTATGGCAGCAACATGACCA TCGAGTGCAAGTTCCCAGTGGAGAAGCAGCT GGACCTGGCCGCCCTGCAGGTGTTCTGGATG ATGGAGGATAAGAATATCATCCAGTTTGTGC ACGGCGAGGAGGACCTGAAGGTGCAGCACA GCTCCTACCGGCAGAGAGCCAGGCTGCTGA AGGATCAGCTGTCTCTGGGCAACGCCGCCCT GCAGATCACCGACGTGAAGCTGCAGGATGC CGGGGTGTACACATGCCTGATCGCCTACAAG GGAGCCGACTATAAGCGGATCACCGTGAAG GTGAACGCCGAGGCTGCCGCCAAGGAGGCT GCCGCCAAGGATATCCAGATGACACAGTCCC CTCTAGCCTGTCTGCCAGCGTGGGCGACAG AGTGACCATGACATGTTCCGCCTCCTCTAGC GTGTCTTACATGAACTGGTATCAGCAGAAGC CAGGCAAGGCCCCCAAGCGGTGGATCTACG ACTCCTCTAAGCTGGCCAGCGGCGTGCCCGC CCGTTTTCCGGCTCTGGCAGCGGCACCGAT TATACCCTGACAATCAGCTCCCTGCAGCCTG

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			AGGACTTCGCCACATACTATTGTCAGCAGTG GTCCAGAAATCCCCCTACCTTTGGCGGCGGC ACAAAGCTGCAGATCACCAGGACAGTGGCG GCGCCAGTGTCTTCATTTTTCCCCCTAGCGA CGAACAGCTGAAGTCTGGGACAGCCAGTGT GGTCTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCCTAGA GAGGCTAAAGTGCAGTGGAAGGTCGATAAC GCACTGCAGTCCGGAATTCTCAGGAGAGTG TGACTGAACAGGACTCAAAGATAGCACCT ATTCCCTGTCAAGCACACTGACTCTGAGCAA GGCCGACTACGAGAAGCATAAAGTGTATGC TTGTGAAGTCACCCACCAGGGGCTGAGTTCA CCAGTCACAAAATCATTCAACAGAGGGGAG TGC
300	22094	完全 nt	GCCTTCACCGTGACAGTGCCAAAGGATCTGT ACGTGGTGGAGTATGGCAGCAACATGACAA TCGAGTGCAAGTTCCCAGTGGAGAAGCAGCT GGACCTGGCCGCCCTGATCGTGTACTGGGAG ATGGAGGATAAGAATATCATCCAGTTTGTGC ACGGCGAGGAGGACCTGAAGGTGCAGCACA GTCCTATCGGCAGAGAGCCAGGCTGCTGAA GGATCAGCTGTCTCTGGGCAACGCCGCCCTG CAGATCACCGACGTGAAGCTGCAGGATGCC GGGGTGTACAGATGCATGATCAGCTACGGC GGAGCCGACTATAAGCGGATCACCGTGAAG GTGAACGCCGAGGCTGCCGCCAAGATGAGC GGCAGAAGCGCCAACGCCGATATCCAGATG ACACAGTCCCCTTCTAGCCTGTCTGCCAGCG TGGGCGACAGGGTGACCATGACATGTAGCG CCTCCTTAGCGTGTCTTACATGAACTGGTA TCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCCCCCAAGAG ATGGATCTACGACTCCTCTAAGCTGGCCTCC GGCGTGCCCGCCAGGTTCTCCGGCTCTGGCA GCGGCACCGATTATACCCTGACAATCAGCTC CCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACATACTAT TGTCAGCAGTGGTCTCGCAATCCCCCTACCT TTGGCGGCGGCACAAAGCTGCAGATCACCC

[0863]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GGACAGTGGCGGCGCCCAGTGTCTTCATTT TCCCCCTAGCGACGAACAGCTGAAGTCTGGG ACAGCCAGTGTGGTCTGTCTGCTGAACAAC TCTACCCTAGAGAGGCTAAAGTGCAGTGGA AGGTCGATAACGCACTGCAGTCCGGAAATTC TCAGGAGAGTGTGACTGAACAGGACTCAA AGATAGCACCTATTCCTGTCAAGCACACTG ACTCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCAT AAAGTGTATGCTTGTGAAGTCACCCACCAGG GGCTGAGTTCACCAGTCACAAAATCATTCAA CAGAGGGGAGTGC
301	22096	完全 nt	GCCTTCACCGTGACAGTGCCAAAGGATCTGT ACGTGGTGGAGTATGGCAGCAACATGACAA TCGAGTGCAAGTTCCCAGTGGAGAAGCAGCT GGACCTGGCCGCCCTGATCGTGTACTGGGAG ATGGAGGATAAGAATATCATCCAGTTTGTGC ACGGCGAGGAGGACCTGAAGGTGCAGCACA GCTCCTATCGGCAGAGAGCCAGGCTGCTGAA GGATCAGCTGTCTCTGGGCAACGCCGCCCTG CAGATCACCGACGTGAAGCTGCAGGATGCC GGGGTGTACAGATGCATGATCAGCTACGGC GGAGCCGACTATAAGCGGATCACAGTGAAG GTGAACGCCGAGGCTGCCGCCAAGGAGGCT GCCGCCAAGATGAGCGGCAGAAGCGCCAAC GCCGATATCCAGATGACCCAGTCCCCTTCTA GCCTGTCTGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGAC CATGACATGTAGCGCCTCCTTAGCGTGTCC TACATGAACTGGTATCAGCAGAAGCCAGGC AAGGCCCCCAAGAGATGGATCTACGACTCCT CTAAGCTGGCCTCCGGCGTGCCCGCCAGGTT CTCCGGCTCTGGCAGCGGCACCGATTATACC CTGACAATCAGCTCCCTGCAGCCTGAGGACT TCGCCACATACTATTGTCAGCAGTGGTCTCG CAATCCCCCTACCTTTGGCGGGCGGCACAAAG CTGCAGATCACCCGACAGTGGCGGGCGCCC AGTGTCTTCATTTTTCCCCCTAGCGACGAAC AGCTGAAGTCTGGGACAGCCAGTGTGGTCTG

[0864]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			TCTGCTGAACAACCTTCTACCCTAGAGAGGCT AAAGTGCAGTGGAAGGTCGATAACGCACTG CAGTCCGGAAATTCTCAGGAGAGTGTGACTG AACAGGACTCAAAGATAGCACCTATTCCCT GTCAAGCACACTGACTCTGAGCAAGGCCGA CTACGAGAAGCATAAAGTGTATGCTTGTGAA GTCACCCACCAGGGGCTGAGTTCACCAGTCA CAAATCATTCAACAGAGGGGAGTGC
302	23571	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQP REPQVYVLPSPRDELTKNQVSLCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGGGSGGGGSMGRSANAGGGGS GGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF TFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNK YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCKTHGSHDNWGQGMVTVSSGGGGS GGGSGGGSGGGGSGGGGSQSVLTQPPSVSGAP GQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKL LIYYNDQRPSPDRFSGSKSGTSASLAITGLQ AEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVL
303	24219	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQP REPQVYVLPSPRDELTKNQVSLCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGGGSGGGGSMGRSANAGGGGS QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSY GMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYAD SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCKTHGSHDNWGQGMVTVSSGGGGSMGR SANAGGGGSGGGGSGGGGSQSVLTQPPSVSGAPGQRV

[0865]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			TISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYY NDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDE ADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVL
304	24221	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYVLPPSRDELTKNQVSLCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGGGSMSGRSANAGGGGSQVQLV ESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTH GSHDNWGQGMVTVSSGGGGSMSGRSANAG GGGSGGGGSQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSG SRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYC QSYDRYTHPALLFGTGTKVTVL
305	24222	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYVLPPSRDELTKNQVSLCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGGGSMSGRSANAGGSQVQLVESGGG VVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAP GKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDN WGQGMVTVSSGGGGSMSGRSANAGGGGSG GGGSQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSR SNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVP DRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYD RYTHPALLFGTGTKVTVL
306	24224	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD

[0866]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQP REPQVYVLPSPRDELTKNQVSLCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGGGGSGGGGSMGRSANAGGGGGS GGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF TFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNK YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCKTHGSHDNWGQGMVTVSSGGSGG GSGGGSGGGSGGGSGQSVLTQPPSVSGAPGQR VTISCSGSR SNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIY YNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAED EADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVL
307	24308	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQP REPQVYVLPSPRDELTKNQVSLCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGGGGSMGRSANAGGGGSGGGGS QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTSSY GMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYAD SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCKTHGSHDNWGQGMVTVSSGGGGSMGR SANAGGGGSGGGGSQSVLTQPPSVSGAPGQRV TISCSGSR SNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYY NDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAED ADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVL
308	24831	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQP REPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFALV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ

[0867]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			KLSLSLSPGGSADGGIWELKKDVYVVELDWYP DAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGS GKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLL LHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKN YSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGV TCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVEQCEDVAC PTAEETLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDII KPDPKLNQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTP HSYFSLTFCVQVQVGKSKREKKDRVFTDKTSAT VICRKNASISVRAQDRYYNSSWSEWASVPCSG GGGSGGGGSGGGGSNLPVATPDPGMFPC LHHS QNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPTSEEIDHEDI TKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNG SCLASRKTSFMMALCLSSIEDLKMYQVEFKT MNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALN FNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIR AVTIDRVMSYLNAS
[0868]	309	24832 完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KLSLSLSPGGSADGGIWELKKDVYVVELDWYP DAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGS GKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLL LHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKN YSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGV TCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVEQCEDSACP AAESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIK PDPPKLNQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPH SYFSLTFCVQVQVGKSKREKKDRVFTDKTSATV ICRKNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGG GGGSGGGGSGGGGSNLPVATPDPGMFPC LHHSQ NLLRAVSNMLQKARQTLEFYPTSEEIDHEDIT KDKTSTVEACLPLEATKNESCLNSRETSFITNG

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			SCLASRKTSFMMALCLSSIEDLKMYQVEFKT MNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALN FNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIR AVTIDRVMSYLNAS
310	24833	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALV SKLTVDKSRWQQGNVFSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGSADGGIWELKDKDVYVVELDWYP DAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDSSEVLGS GKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLL LHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKN YSGRFTCWWTITISTDLTFSVKSSRGSSDPQGV TCGAATLSAERVGRDNKEYEYSVEQEDSACP AAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIK PDPPKNLQKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPH SYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATV ICRKNASISVRAQDRYSSSWSEWASVPCSGG GGSGGGGGSGGGSNLPVATPDPGMFPC LHHSQ NLLRAVSNMLQKARQTLEFYPTSEEIDHEDIT KDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGS CLASRKTSFMMALCLSSIEDLKMYQVEFKTM NAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFN SETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFAIRAV TIDRVMSYLNAS
311	24834	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALV SKLTVDKSRWQQGNVFSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGSADGGIWELKDKDVYVVELDWYP DAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDSSEVLGS

[0869]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLL LHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKN YSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGV TCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVEQCEDSACP AAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIK PDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPH SYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATV ICRKNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGG GGSGGGGGSGGGSNLPVATPDPGMFPC LHHSQ NLLRAVSNMLQKARQTLEFYPC TSEEIDHEDIT KDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGS CLASRKTSFMMALCLSSIEDLKMYQVEFKTM NAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFN SETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAA TIDRVMSYLNAS
312	24835	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQP REPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALV SKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGSADGGIWELK KD VYVVELDWYP DAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTL DQSSEVLGS GKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLL LHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKN YSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGV TCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVEQCEDSACP AAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIK PDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPH SYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATV ICRKNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGG GGSGGGGGSGGGSNLPVATPDPGMFPC LHHSQ NLLRAVSNMLQKARQTLRFYPC TSEEIDHEDIT KDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGS CLASRKTSFMMALCLSSIEDLKMYQVEFKTM NAKLLMDPERQIFLDQNMLAVIDELMQALNFN

[0870]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			SETVPQKSSLEEPDFYETKIKLCILLHAFRIRAV TIDRVMSYLNAS
313	24836	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALV SKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGSADGGIWELKDKDVYVVVELDWYP DAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDSSEVLGS GKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSHLL LHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKN YSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGV TCGAATLSAERVGRDNKEYEYSVEQCEDSACP AAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSFFIRDIK PDPPKNLQKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPH SYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATV ICRKNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGG GGSGGGGGSGGGSNLPVATPDPGMFPCLLHHSQ NLLRAVSNMLQKARQTLEFYSTSEEIDHEDIT KDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGS CLASRKTSFMMALCLSSIEDLKMYQVEFKTM NAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFN SETVPQKSSLEEPDFYKTKQKLCSSLHAFRIRA VTIDRVMSYLNAS
314	24837	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALV SKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGSADGGIWELKDKDVYVVVELDWYP DAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDSSEVLGS GKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSHLL LHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKN

[0871]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			YSGRFTCWWTITSTDLTFSVKSSRGSSDPQGV TCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVEQCEDSACP AAESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIK PDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPH SYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATV ICRKNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGG GSGGGGGSGGGSNLPVATPDPGMFPC LHHSQ NLLRAVSNMLQKARQTLESPCTSEEIDHEDIT KDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGS CLASRKTSFMMALCLSSIEDLKMYQVEFKTM NAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFN SETVPQKSSLEEPDFSKTKIKLCILLHAFRIRAVT IDRVMSYLNAS
315	24838	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKGQP REPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGSADGGIWELK KD VYVVELDWYP DAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTL DQSSEVLGS GKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLL LHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNK TFLRCEAKN YSGRFTCWWTITSTDLTFSVKSSRGSSDPQGV TCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVEQCEDSACP AAESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIK PDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPH SYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATV ICRKNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGG GSGGGGGSGGGSNLPVATPDPGMFPC LHHSQ NLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCASRESRHEDI TKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNG SCLASRKTSFMMALCLSSIEDLKMYQVEFKT MNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALN FNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIR AVTIDRVMSYLNAS

[0872]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
316	24839	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSGGSFALV SKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGSADGGIWELKGDVYVVELDWYP DAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDSSEVLGS GKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLL LHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFRLRCEAKN YSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGV TCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVEQCEDSACP AAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIK PDPPKNLQKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPH SYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATV ICRKNASISVRAQDRYSSSSWSEWASVPCSGG GGSGGGGGSGGGSNLPVATPDPGMFPCLHHSQ NLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCASRKSRLKDI TKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNG SCLASRKTSMALCLSSIEDLKMYQVEFKT MNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALN FNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIR AVTIDRVMSYLNAS
317	24840	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSGGSFALV SKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGSADGGIWELKGDVYVVELDWYP DAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDSSEVLGS GKTLTIQVSSFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLLL HKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFRLRCEAKNY SGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGV TCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVEQCEDSACP

[0873]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			AAEESLPIEVMVDAVHDLKYENYTSSFFIRDIK PDPPKNLQKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPH SYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATV ICRKNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGG GGSGGGGSGGGGNSLPVATPDPGMFPC LHHSQ NLLRAVSNMLQKARQTLEFYPTSEEIDHEDIT KDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGS CLASRKTSFMMALCLSSIEDLKMYQVEFKTM NAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFN SETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAV TIDRVMSYLNAS
318	24841	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQP REPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALV SKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGSADGGIWELK KD VYVVELDWYP DAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTL DQSSEVLGS GKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLL LHKKEDGIWSTDILKDQSSPKNKTFLRCEAKN YSGRFTCWWT TISTDLTFSVKSSRGSSDPQGV TCGAATLSAERVSGDNKEYEYSVEQCEDSACP AAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIK PDPPKNLQKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPH SYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATV ICRKNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGG GGSGGGGSGGGGNSLPVATPDPGMFPC LHHSQ NLLRAVSNMLQKARQTLEFYPTSEEIDHEDIT KDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGS CLASRKTSFMMALCLSSIEDLKMYQVEFKTM NAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFN SETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAV TIDRVMSYLNAS
319	24842	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD

[0874]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQP REPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFALV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGG SADGGIWELKKDVYVVELDWYP DAPGEMVVLTC DTPEEDGITWTL DQSSEVLGS GKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLL LHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKN YSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGV TCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVEQEDSACP AAEESLPISVMVDAVHKLKYENYSSRFFIRDIK PDPPKNLQKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPH SYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATV ICRKNASISVRAQDRYSSSWSEWASVPCSGG GGSGGGGSGGGGSNLPVATPDPMFPC LHHSQ NLLRAVSNMLQKARQTLEFY PCTSEEDHEDIT KDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGS CLASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTM NAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFN SETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAV TIDRVMSYLNAS
320	26498	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQP REPQVYVLPSPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGGGGSGGGGSMGRSANAGGGGS GGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASG VTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSN KYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMTVTVSSGGSG GGSGGGSGGGSGGGSGQSVLTQPPSVSGAPGQ RVTISCSGRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLI YYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAE

[0875]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			DEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVL
321	23571	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCAGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAA GCCCAAAGACACCCTGATGATTAGCCGAACC CCTGAAGTCACATGCGTGGTTCGTGTCGGTGT CTCACGAGGACCCAGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACAAAACCCCGGGAGGAACAGTACAAC AGCACCTATAGAGTCGTGTCCGTCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGG AATATAAGTGCAAAGTGTCCAATAAGGCCCT GCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTCTAAG GCAAAGGCCAGCCTCGCGAGCCTCAGGTG TACGTGCTGCCACCTTCCCGCGACGAGCTGA CCAAGAATCAGGTGTCTCTGCTGTGCCTGGT GAAGGGCTTCTATCCAAGCGATATCGCAGTG GAGTGGGAGTCCAACGGACAGCCCGAGAAC AATTACCTGACCTGGCCACCCGTGCTGGACA GCGATGGCTCCTTCTTTCTGTATTCCAAGCTG ACAGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGC AACGTGTTTACAGCTGTTCCGTGATGCACGAGG CCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCTCT GAGCTTAAGCCCTGGAGGAGGAGGAGGCTC TGGAGGAGGAGGCTCCATGAGCGGGCGGAG CGCCAACGCAGGGGGCGGCGGCTCTGGCGG CGGCGGCAGCCAGGTGCAGCTGGTGGAGAG CGGCGGCGGCGTGGTGCAGCCCGGCAGAAG CCTGCGGCTGAGCTGCGCAGCCTCTGGCTTC ACCTTTAGCTCCTACGGCATGCACTGGGTGC GGCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAGTGGG TGGCCTTCATCAGATATGACGGCTCCAATAA GTACTATGCCGATTCTGTGAAGGGCAGGTTT ACCATCAGCCGCGACAACCTCCAAGAATACA CTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGGGCCG AGGACACCGCCGTGTAATTGCAAGACACA CGGCTCTCACGATAATTGGGGCCAGGGCACC

[0876]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			ATGGTGACAGTGTCTTCCGGAGGAGGAGGC AGCGGCGGGAGCGGCGGGCAGCGGG GGTGGAGGCTCCGGAGGAGGAGGCTCTCAG AGCGTGCTGACCCAGCCACCTTCCGTGTCTG GAGCCCCCGACAGAGGGTGACAATCAGCT GTTCCGGCTCTCGCAGCAACATCGGCAGCAA TACCGTGAAGTGGTATCAGCAGCTGCCAGGC ACAGCCCCAAGCTGCTGATCTACTATAATG ACCAGCGGCCTTCCGGCGTGCCAGATAGATT CTCCGGCTCTAAGAGCGGCACCTCCGCCTCT CTGGCCATCACAGGCCTGCAGGCAGAGGAC GAGGCAGATTACTATTGTCAGTCCTACGATA GATATACCCACCCGCCCTGCTGTTTGGCAC CGGCACAAAGGTGACAGTGCTG
322	24219	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCAGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCTGTTCCACCCAA GCCCAAAGACACCCTGATGATTAGCCGAACC CCTGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTCGGTGT CTCACGAGGACCCAGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACAAAACCCCGGGAGGAACAGTACAAC AGCACCTATAGAGTCGTGTCCGTCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGG AATATAAGTGCAAAGTGTCCAATAAGGCCCT GCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTCTAAG GCAAAGGCCAGCCTCGCGAGCCTCAGGTG TACGTGCTGCCACCTTCCCGCGACGAGCTGA CCAAGAATCAGGTGTCTCTGCTGTGCCTGGT GAAGGGCTTCTATCCAAGCGATATCGCAGTG GAGTGGGAGTCCAACGGACAGCCCGAGAAC AATTACCTGACCTGGCCACCCGTGCTGGACA GCGATGGCTCCTTCTTTCTGTATTCCAAGCTG ACAGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGC AACGTGTTACAGCTGTTCCGTGATGCACGAGG CCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCTCT GAGCTTAAGCCCTGGAGGAGGAGGAGGCTC

[0877]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			TGGAGGAGGAGGCTCCATGAGCGGGCGGAG CGCCAACGCAGGGGGCGGCGGCTCTCAGGT GCAGCTGGTGGAGAGCGGAGGAGGAGTGGT GCAGCCCAGCAGAAGCCTGCGGCTGAGCTG CGCAGCCTCTGGCTTCACCTTTAGCTCCTAC GGCATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCTGGC AAGGGACTGGAGTGGGTGGCCTTCATCAGAT ATGACGGCTCCAATAAGTACTATGCCGATTC TGTGAAGGGCAGGTTTACCATCAGCCGCGAC AACTCCAAGAATACTGTACTGACCTGCAGATGA ACTCCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTA CTATTGCAAGACACACGGCTCTCACGATAAT TGGGGCCAGGGCACCATGGTGACAGTGTCTT CCGGAGGAGGAGGCAGCATGAGCGGGCGGA GCGCCAACGCAGGGGGTGGAGGCTCCGGAG GAGGAGGCTCTCAGAGCGTGCTGACCCAGC CACCTTCCGTGTCTGGAGCCCCCGGACAGAG GGTGACAATCAGCTGTTCCGGCTCTCGCAGC AACATCGGCAGCAATACCGTGAAGTGGTATC AGCAGCTGCCAGGCACAGCCCCAAGCTGCT GATCTACTATAATGACCAGCGGCCTTCCGGC GTGCCAGATAGATTCTCCGGCTCTAAGAGCG GCACCTCCGCCTCTCTGGCCATCACAGGCCT GCAGGCAGAGGACGAGGCAGATTACTATTG TCAGAGCTACGATAGATATACCCACCCGCC CTGCTGTTTGGCACCGGCACAAAGGTGACAG TGCTG
323	24221	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCAGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAA GCCCAAAGACACCCTGATGATTAGCCGAACC CCTGAAGTCACATGCGTGGTTCGTGTCCGTGT CTCACGAGGACCCAGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACAAAACCCCGGGAGGAACAGTACAAC AGCACCTATAGAGTCGTGTCCGTCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGG

[0878]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			AATATAAGTGCAAAGTGTCCAATAAGGCCCT GCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCTAAG GCAAAAGGCCAGCCTCGCGAGCCTCAGGTG TACGTGCTGCCACCTTCCC GCGACGAGCTGA CCAAGAATCAGGTGTCTCTGCTGTGCCTGGT GAAGGGCTTCTATCCAAGCGATATCGCAGTG GAGTGGGAGTCCAACGGACAGCCCGAGAAC AATTACCTGACCTGGCCACCCGTGCTGGACA GCGATGGCTCCTTCTTTCTGTATTCCAAGCTG ACAGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGC AACGTGTT CAGCTGTTCCGTGATGCACGAGG CCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCTCT GAGCTTAAGCCCTGGAGGAGGAGGAGGCTC CATGAGCGGGCGGAGCGCCAACGCAGGGGG CGGCGGCTCTCAGGTGCAGCTGGTGGAGAG CGGAGGAGGAGTGGTGCAGCCCGGCAGAAG CCTGCGGCTGAGCTGCGCAGCCTCTGGCTTC ACCTTTAGCTCCTACGGCATGCACTGGGTGC GGCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAGTGGG TGGCCTTCATCAGATATGACGGCTCCAATAA GTACTATGCCGATTCTGTGAAGGGCAGGTTT ACCATCAGCCGCGACA ACTCCAAGAATACA CTGTACCTGCAGATGAACTCTCTGAGGGCCG AGGACACCGCCGTGTA CTATTGCAAGACACA CGGCTCCCACGATAATTGGGGCCAGGGCACC ATGGTGACAGTGTCTTCCGGAGGAGGAGGC AGCATGAGCGGGCGGAGCGCCAACGCAGGG GGTGGAGGCTCCGGAGGAGGAGGCTCTCAG AGCGTGCTGACCCAGCCACCTTCCGTGTCTG GAGCCCCCGACAGAGGGTGACAATCAGCT GTTCCGGCTCTCGCAGCAACATCGGCAGCAA TACCGTGAAGTGGTATCAGCAGCTGCCAGGC ACAGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTATAATG ACCAGCGGCCTTCCGGCGTGCCAGATAGATT CTCCGGCTCTAAGAGCGGCACCTCCGCCTCT CTGGCCATCACAGGCCTGCAGGCAGAGGAC GAGGCAGATTACTATTGTCAGAGCTACGATA

[0879]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GATATACCCACCCCGCCCTGCTGTTTGGCAC CGGCACAAAGGTGACAGTGCTG
324	24222	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCAGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCTGTTTCCACCCAA GCCCAAAGACACCCTGATGATTAGCCGAACC CCTGAAGTCACATGCGTGGTTCGTGTCCTGT CTCACGAGGACCCAGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACAAAACCCCGGGAGGAACAGTACAAC AGCACCTATAGAGTCGTGTCCGTCCCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGG AATATAAGTGCAAAGTGTCCAATAAGGCCCT GCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCTAAG GCAAAGGCCAGCCTCGCGAGCCTCAGGTG TACGTGCTGCCACCTTCCCGCGACGAGCTGA CCAAGAATCAGGTGTCTCTGCTGTGCCTGGT GAAGGGCTTCTATCCAAGCGATATCGCAGTG GAGTGGGAGTCCAACGGACAGCCCGAGAAC AATTACCTGACCTGGCCACCCGTGCTGGACA GCGATGGCTCCTTCTTTCTGTATTCCAAGCTG ACAGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGC AACGTGTTTACGCTGTTCCGTGATGCACGAGG CCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCTCT GAGCTTAAGCCCTGGAGGAGGCTCCATGAG CGGGCGGAGCGCCAACGCAGGGGGCAGCCA GGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGAGGAGGAGT GGTGCAGCCCGGCAGAAGCCTGCGGCTGAG CTGCGCAGCCTCTGGCTTACCTTTAGCTCCT ACGGCATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCTG GCAAGGGACTGGAGTGGGTGGCCTTCATCA GATATGACGGCTCCAATAAGTACTATGCCGA TTCTGTGAAGGGCAGGTTTACCATCAGCCGC GCAACTCCAAGAATACTGTACCTGCAGA TGA ACTCTCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGT GTACTATTGCAAGACACACGGCTCCCACGAT AATTGGGGCCAGGGCACCATGGTGACAGTG

[0880]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			TCTAGCGGAGGAGGAGGCAGCATGAGCGGG CGGAGCGCCAACGCAGGGGGTGGAGGCTCC GGAGGAGGAGGCTCTCAGAGCGTGCTGACC CAGCCACCTTCCGTGTCTGGAGCCCCGGAC AGAGGGTGACAATCAGCTGTTCCGGCTCTCG CAGCAACATCGGCAGCAATACCGTGAAGTG GTATCAGCAGCTGCCAGGCACAGCCCCAA GCTGCTGATCTACTATAATGACCAGCGGCCT TCCGGCGTGCCAGATAGATTCTCCGGCTCTA AGAGCGGCACCTCCGCCTCTCTGGCCATCAC AGGCCTGCAGGCAGAGGACGAGGCAGATTA CTATTGTCAGAGCTACGATAGATATACCCAC CCCGCCCTGCTGTTTGGCACCGGCACAAAGG TGACAGTGCTG
325	24224	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCAGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCCTGTTTCCACCCAA GCCCAAAGACACCCTGATGATTAGCCGAACC CCTGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTCCGTGT CTCACGAGGACCCAGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACAAAACCCCGGGAGGAACAGTACAAC AGCACCTATAGAGTCGTGTCCGTCCCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGG AATATAAGTGCAAAGTGTCCAATAAGGCCCT GCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTCTAAG GCAAAGGCCAGCCTCGCGAGCCTCAGGTG TACGTGCTGCCACCTTCCCGCGACGAGCTGA CCAAGAATCAGGTGTCTCTGCTGTGCCTGGT GAAGGGCTTCTATCCAAGCGATATCGCAGTG GAGTGGGAGTCCAACGGACAGCCCGAGAAC AATTACCTGACCTGGCCACCCGTGCTGGACA GCGATGGCTCCTTCTTTCTGTATTCCAAGCTG ACAGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGC AACGTGTTACAGCTGTTCCGTGATGCACGAGG CCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCTCT GAGCTTAAGCCCTGGAGGAGGAGGAGGCTC

[0881]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			TGGAGGAGGAGGCTCCATGAGCGGGCGGAG CGCCAACGCAGGGGGCGGCGGCTCCGGCGG CGGCGGCTCTCAGGTGCAGCTGGTGGAGAG CGGAGGAGGAGTGGTGCAGCCCGGCAGAAG CCTGCGGCTGAGCTGCGCAGCCAGCGGCTTC ACCTTTAGCTCCTACGGCATGCACTGGGTGC GGCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAGTGGG TGGCCTTCATCAGATATGACGGCAGCAATAA GTACTATGCCGATTCCGTGAAGGGCAGGTTT ACCATCTCCCGCGACAACCTAAGAATACAC TGTACCTGCAGATGAACTCCCTGCGCGCAGA GGACACCGCCGTGTACTATTGCAAGACACAC GGCTCTCACGATAATTGGGGCCAGGGCACCA TGGTGACAGTGTCTAGCGGAGGCAGCGGAG GAGGCTCCGGAGGAGGCTCTGGCGGCGGCA GCGGCGGCGGCTCTGGACAGAGCGTGCTGA CCCAGCCACCTAGCGTGTCCGGAGCCCCCGG CCAGAGGGTGACAATCTCTTGTAGCGGCTCC CGCTCTAACATCGGCAGCAATACCGTGAAGT GGTATCAGCAGCTGCCAGGCACAGCCCCCA AGCTGCTGATCTACTATAACGACCAGCGGCC TTCCGGCGTGCCAGATAGATTCAGCGGCTCC AAGTCTGGCACCAGCGCCTCCCTGGCCATCA CAGGCCTGCAGGCAGAGGACGAGGCAGATT ACTATTGTCAGTCCTACGATCGGTATACCCA CCCCGCCCTGCTGTTTGGCACCGGCACAAAG GTGACAGTGCTG
326	24308	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCAGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAA GCCCAAAGACACCCTGATGATTAGCCGAACC CCTGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTCCGTGT CTCACGAGGACCCAGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACAAAACCCCGGGAGGAACAGTACAAC AGCACCTATAGAGTCGTGTCCGTCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGG

[0882]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			AATATAAGTGCAAAGTGTCCAATAAGGCCCT GCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCTAAG GCAAAAGGCCAGCCTCGCGAGCCTCAGGTG TACGTGCTGCCACCTTCCC GCGACGAGCTGA CCAAGAATCAGGTGTCTCTGCTGTGCCTGGT GAAGGGCTTCTATCCAAGCGATATCGCAGTG GAGTGGGAGTCCAACGGACAGCCCGAGAAC AATTACCTGACCTGGCCACCCGTGCTGGACA GCGATGGCTCCTTCTTTCTGTATTCCAAGCTG ACAGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGC AACGTGTT CAGCTGTTCCGTGATGCACGAGG CCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCTCT GAGCTTAAGCCCTGGCGGCGGCGGCGGCTCC ATGAGCGGGCGGAGCGCCAACGCAGGGGGA GGAGGCTCTGGAGGAGGAGGCAGCCAGGTG CAGCTGGTGGAGTCTGGAGGAGGAGTGGTG CAGCCCGGCAGAAGCCTGCGGCTGAGCTGC GCAGCCTCTGGCTTACCTTTAGCTCCTACG GCATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCTGGCA AGGGACTGGAGTGGGTGGCCTTCATCAGATA TGACGGCTCCAATAAGTACTATGCCGATTCT GTGAAGGGCAGGTTTACCATCAGCCGCGAC AACTCCAAGAATACTGTACCTGCAGATGA ACTCTCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTA CTATTGCAAGACACACGGCAGCCACGATAAT TGGGGCCAGGGCACCATGGTGACAGTGTCTT CCGGAGGAGGAGGCAGCATGAGCGGGCGGA GCGCCAACGCAGGGGGTGGAGGCTCCGGAG GAGGAGGCTCTCAGAGCGTGCTGACCCAGC CACCTTCCGTGTCTGGAGCCCCCGACAGAG GGTGACAATCAGCTGTTCCGGCTCTCGCAGC AACATCGGCAGCAATACCGTGAAGTGGTATC AGCAGCTGCCAGGCACAGCCCCAAGCTGCT GATCTACTATAATGACCAGCGGCCTTCCGGC GTGCCAGATAGATTCTCCGGCTCTAAGAGCG GCACCTCCGCCTCTCTGGCCATCACAGGCCT GCAGGCAGAGGACGAGGCAGATTACTATTG

[0883]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			TCAGAGCTACGATAGATATACCCACCCCGCC CTGCTGTTTGGCACCGGCACAAAGGTGACAG TGCTG
327	24831	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCTGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAA GCCTAAAGACACACTGATGATTTCCCGAACC CCCGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTCTGTGA GTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACTAAACCTAGGGAGGAACAGTACAAC TCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTCCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AATATAAGTGCAAAGTGAGCAATAAGGCC TGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCCAA GGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCTCAGGT GTACGTGTATCCACCCTCCCGCGATGAGCTG ACAAAGAACCAGGTGTCTCTGACCTGTCTGG TGAAGGGCTTTTACCCTAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGTCCAATGGCCAGCCAGAGAA CAATTATAAGACCACACCTCCAGTGCTGGAC TCTGATGGCAGCTTCGCCCTGGTGTCTAAGC TGACAGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGG GCAACGTGTTTTCTTGTAGCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCC CTGAGCTTAAGCCCTGGAGGCAGCGCCGATG GAGGAATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGT ACGTGGTGGAGCTGGACTGGTATCCAGATGC ACCAGGAGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGA CACACCAGAGGAGGATGGCATCACCTGGAC ACTGGATCAGAGCTCCGAGGTGCTGGGCTCC GGCAAGACCCTGACAATCCAGGTGAAGGAG TTCGGCGACGCCGGACAGTACACCTGTCACA AGGGCGGCGAGGTGCTGTCCCACTCTCTGCT GCTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGCATCTG GAGCACAGACATCCTGAAGGATCAGAAGGA GCCCAAGAACAAGACCTTCTGAGGTGCGA

[0884]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GGCCAAGAATTATAGCGGCAGATTCACCTGT TGGTGGCTGACCACAATCTCCACCGATCTGA CATTTTCTGTGAAGTCTAGCAGGGGCTCCTC TGACCCTCAGGGAGTGACATGCGGAGCCGC CACCCTGAGCGCCGAGCGGGTGAGAGGCGA TAACAAGGAGTACGAGTATTCGGTGGAGTGC CAGGAGGACGTGGCCTGTCCCACCGCCGAG GAGACCCTGCCTATCGAAGTGATGGTGGATG CCGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAATTATAC AAGCTCCTTCTTTATCAGGGACATCATCAAG CCCGATCCCCCTAAGAACCTGCAGCTGAAGC CTCTGAAGAATAGCCGCCAGGTGGAGGTGTC CTGGGAGTACCCTGACACCTGGAGCACACCA CACTCCTATTTCTCTCTGACCTTTTGCGTGCA GGTGCAGGGCAAGTCTAAGAGGGAGAAGAA GGACCGCGTGTTACCGATAAGACAAGCGC CACCGTGATCTGTCGGAAGAACGCCAGCATC TCCGTGCGGGCCCAGGATAGATACTATAACA GCTCCTGGAGCGAGTGGGCCTCCGTGCCATG TTCTGGAGGAGGAGGCAGCGGCGGAGGAGG CTCCGGCGGCGGCGGCTCTAATCTGCCAGTG GCCACCCCTGACCCAGGCATGTTCCCCTGCC TGCACCACTCTCAGAACCTGCTGCGGGCCGT GAGCAATATGCTGCAGAAGGCCAGACAGAC ACTGGAGTTTACCCATGTACCTCCGAGGAG ATCGACCACGAGGATATCACAAAGGATAAG ACCTCTACAGTGGAGGCATGCCTGCCACTGG AGCTGACCAAGAACGAGAGCTGTCTGAACA GCCGGGAGACATCTTTCATCACCAACGGCAG CTGCCTGGCCTCCAGAAAGACATCTTTTATG ATGGCCCTGTGCCTGTCTAGCATCTACGAGG ACCTGAAGATGTATCAGGTGGAGTTCAAGAC CATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACCCTAAG AGGCAGATCTTTCTGGATCAGAATATGCTGG CCGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAA CTCAATAGCGAGACAGTGCCACAGAAGTCC TCTCTGGAGGAGCCCGATTTCTACAAGACCA

[0885]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			AGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCCTT CCGGATCAGAGCCGTGACCATCGACCGCGTG ATGAGCTACCTGAACGCCAGC
328	24832	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCTGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAA GCCTAAAGACACACTGATGATTTCCCGAACC CCCGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTCTGTGA GTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACTAAACCTAGGGAGGAACAGTACAAC TCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTCCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AATATAAGTGCAAAGTGAGCAATAAGGCC TGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCCAA GGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCTCAGGT GTACGTGTATCCACCCTCCCGCGATGAGCTG ACAAAGAACCAGGTGTCTCTGACCTGTCTGG TGAAGGGCTTTTACCCTAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGTCCAATGGCCAGCCAGAGAA CAATTATAAGACCACACCTCCAGTGCTGGAC TCTGATGGCAGCTTCGCCCTGGTGTCTAAGC TGACAGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGG GCAACGTGTTTTCTTGTAGCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCC CTGAGCTTAAGCCCTGGAGGCAGCGCCGATG GAGGAATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGT ACGTGGTGGAGCTGGACTGGTATCCAGATGC ACCAGGAGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGA CACACCAGAGGAGGATGGCATCACCTGGAC ACTGGATCAGAGCTCCGAGGTGCTGGGCTCC GGCAAGACCCTGACAATCCAGGTGAAGGAG TTCGGCGACGCCGGACAGTACACCTGTCACA AGGGCGGCAGGTGCTGTCCCACTCTCTGCT GCTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGCATCTG GAGCACAGACATCCTGAAGGATCAGAAGGA GCCCAAGAACAAGACCTTCTGAGGTGCGA

[0886]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GGCCAAGAATTATAGCGGCAGATTCACCTGT TGGTGGCTGACCACAATCTCCACCGATCTGA CATTTTCTGTGAAGTCTAGCAGGGGCTCCTC TGACCCTCAGGGAGTGACATGCGGAGCCGC CACCCTGAGCGCCGAGCGGGTGAGAGGCGA TAACAAGGAGTACGAGTATTCGGTGGAGTGC CAGGAGGACTCTGCCTGTCCC GCCGCCGAGG AGTCCCTGCCTATCGAAGTGATGGTGGATGC CGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAATTATAC AAGCTCCTTCTTTATCAGGGACATCATCAAG CCCGATCCCCCTAAGAACCTGCAGCTGAAGC CTCTGAAGAATAGCCGCCAGGTGGAGGTGTC CTGGGAGTACCCTGACACCTGGAGCACACCA CACTCCTATTTCTCTCTGACCTTTTGC GTGCA GGTGCAGGGCAAGTCTAAGAGGGAGAAGAA GGACCGCGTGTTACCGATAAGACAAGCGC CACCGTGATCTGTGCGGAAGAACGCCAGCATC TCCGTGCGGGCCCAGGATAGATACTATTCTA GCTCCTGGAGCGAGTGGGCCTCCGTGCCATG TTCTGGAGGAGGAGGCAGCGGCGGAGGAGG CTCCGGCGGCGGCGGCTCTAATCTGCCAGTG GCCACCCCTGACCCAGGCATGTTCCCCTGCC TGCACCACTCTCAGAACCTGCTGCGGGCCGT GAGCAATATGCTGCAGAAGGCCAGACAGAC ACTGGAGTTTACCCATGTACCTCCGAGGAG ATCGACCACGAGGATATCACAAAGGATAAG ACCTCTACAGTGGAGGCATGCCTGCCACTGG AGGCCACCAAGAACGAGAGCTGTCTGAACA GCCGGGAGACATCTTTCATCACCAACGGCAG CTGCCTGGCCTCCAGAAAGACATCTTTTATG ATGGCCCTGTGCCTGTCTAGCATCTACGAGG ACCTGAAGATGTATCAGGTGGAGTTCAAGAC CATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACCCTAAG AGGCAGATCTTTCTGGATCAGAATATGCTGG CCGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAA CTCAATAGCGAGACAGTGCCACAGAAGTCC TCTCTGGAGGAGCCCGATTTCTACAAGACCA

[0887]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			AGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCCTT CCGGATCAGAGCCGTGACCATCGACCGCGTG ATGAGCTACCTGAACGCCAGC
329	24833	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCTGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAA GCCTAAAGACACACTGATGATTTCCCGAACC CCCGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTCTGTGA GTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACTAAACCTAGGGAGGAACAGTACAAC TCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTCCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AATATAAGTGCAAAGTGAGCAATAAGGCC TGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCCAA GGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCTCAGGT GTACGTGTATCCACCCTCCCGCGATGAGCTG ACAAAGAACCAGGTGTCTCTGACCTGTCTGG TGAAGGGCTTTTACCCTAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGTCCAATGGCCAGCCAGAGAA CAATTATAAGACCACACCTCCAGTGCTGGAC TCTGATGGCAGCTTCGCCCTGGTGTCTAAGC TGACAGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGG GCAACGTGTTTTCTTGTAGCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCC CTGAGCTTAAGCCCTGGAGGCAGCGCCGATG GAGGAATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGT ACGTGGTGGAGCTGGACTGGTATCCAGATGC ACCAGGAGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGA CACACCAGAGGAGGATGGCATCACCTGGAC ACTGGATCAGAGCTCCGAGGTGCTGGGCTCC GGCAAGACCCTGACAATCCAGGTGAAGGAG TTCGGCGACGCCGGACAGTACACCTGTCACA AGGGCGGCAGGTGCTGTCCCACTCTCTGCT GCTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGCATCTG GAGCACAGACATCCTGAAGGATCAGAAGGA GCCCAAGAACAAGACCTTCTGAGGTGCGA

[0888]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GGCCAAGAATTATAGCGGCAGATTCACCTGT TGGTGGCTGACCACAATCTCCACCGATCTGA CATTTTCTGTGAAGTCTAGCAGGGGCTCCTC TGACCCTCAGGGAGTGACATGCGGAGCCGC CACCCTGAGCGCCGAGCGGGTGAGAGGCGA TAACAAGGAGTACGAGTATTCGGTGGAGTGC CAGGAGGACTCTGCCTGTCCCGCCGCCGAGG AGTCCCTGCCTATCGAAGTGATGGTGGATGC CGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAATTATAC AAGCTCCTTCTTTATCAGGGACATCATCAAG CCCGATCCCCCTAAGAACCTGCAGCTGAAGC CTCTGAAGAATAGCCGCCAGGTGGAGGTGTC CTGGGAGTACCCTGACACCTGGAGCACACCA CACTCCTATTTCTCTCTGACCTTTTGCGTGCA GGTGCAGGGCAAGTCTAAGAGGGAGAAGAA GGACCGCGTGTTACCGATAAGACAAGCGC CACCGTGATCTGTGCGGAAGAACGCCAGCATC TCCGTGCGGGCCAGGATAGATACTATTCTA GCTCCTGGAGCGAGTGGGCCTCCGTGCCATG TTCTGGAGGAGGAGGCAGCGGCGGAGGAGG CTCCGGCGGCGGCGGCTCTAATCTGCCAGTG GCCACCCCTGACCCAGGCATGTTCCCCTGCC TGCACCACTCTCAGAACCTGCTGCGGGCCGT GAGCAATATGCTGCAGAAGGCCAGACAGAC ACTGGAGTTTACCCATGTACCTCCGAGGAG ATCGACCACGAGGATATCACAAAGGATAAG ACCTCTACAGTGGAGGCATGCCTGCCACTGG AGCTGACCAAGAACGAGAGCTGTCTGAACA GCCGGGAGACATCTTTCATCACCAACGGCAG CTGCCTGGCCTCCAGAAAGACATCTTTTATG ATGGCCCTGTGCCTGTCTAGCATCTACGAGG ACCTGAAGATGTATCAGGTGGAGTTCAAGAC CATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACCCTAAG AGGCAGATCTTTCTGGATCAGAATATGCTGG CCGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAA CTCAATAGCGAGACAGTGCCACAGAAGTCC TCTCTGGAGGAGCCCGATTTCTACAAGACCA

[0889]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			AGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCCTT CGCCATCAGAGCCGTGACCATCGACCGCGTG ATGAGCTACCTGAACGCCAGC
330	24834	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCTGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAA GCCTAAAGACACACTGATGATTTCCCGAACC CCCGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTCTGTGA GTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACTAAACCTAGGGAGGAACAGTACAAC TCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTCCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AATATAAGTGCAAAGTGAGCAATAAGGCC TGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCCAA GGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCTCAGGT GTACGTGTATCCACCCTCCCGCGATGAGCTG ACAAAGAACCAGGTGTCTCTGACCTGTCTGG TGAAGGGCTTTTACCCTAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGTCCAATGGCCAGCCAGAGAA CAATTATAAGACCACACCTCCAGTGCTGGAC TCTGATGGCAGCTTCGCCCTGGTGTCTAAGC TGACAGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGG GCAACGTGTTTTCTTGTAGCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCC CTGAGCTTAAGCCCTGGAGGCAGCGCCGATG GAGGAATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGT ACGTGGTGGAGCTGGACTGGTATCCAGATGC ACCAGGAGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGA CACACCAGAGGAGGATGGCATCACCTGGAC ACTGGATCAGAGCTCCGAGGTGCTGGGCTCC GGCAAGACCCTGACAATCCAGGTGAAGGAG TTCGGCGACGCCGGACAGTACACCTGTCACA AGGGCGGCGAGGTGCTGTCCCACTCTCTGCT GCTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGCATCTG GAGCACAGACATCCTGAAGGATCAGAAGGA GCCCAAGAACAAGACCTTCTGAGGTGCGA

[0890]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GGCCAAGAATTATAGCGGCAGATTCACCTGT TGGTGGCTGACCACAATCTCCACCGATCTGA CATTTTCTGTGAAGTCTAGCAGGGGCTCCTC TGACCCTCAGGGAGTGACATGCGGAGCCGC CACCCTGAGCGCCGAGCGGGTGAGAGGCGA TAACAAGGAGTACGAGTATTCGGTGGAGTGC CAGGAGGACTCTGCCTGTCCCGCCGCCGAGG AGTCCCTGCCTATCGAAGTGATGGTGGATGC CGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAATTATAC AAGCTCCTTCTTTATCAGGGACATCATCAAG CCCGATCCCCCTAAGAACCTGCAGCTGAAGC CTCTGAAGAATAGCCGCCAGGTGGAGGTGTC CTGGGAGTACCCTGACACCTGGAGCACACCA CACTCCTATTTCTCTCTGACCTTTTGC GTGCA GGTGCAGGGCAAGTCTAAGAGGGAGAAGAA GGACCGCGTGTTACCGATAAGACAAGCGC CACCGTGATCTGTGCGGAAGAACGCCAGCATC TCCGTGCGGGCCCAGGATAGATACTATTCTA GCTCCTGGAGCGAGTGGGCCTCCGTGCCATG TTCTGGAGGAGGAGGCAGCGGCGGAGGAGG CTCCGGCGGCGGCGGCTCTAATCTGCCAGTG GCCACCCCTGACCCAGGCATGTTCCCCTGCC TGCACCACTCTCAGAACCTGCTGCGGGCCGT GAGCAATATGCTGCAGAAGGCCAGACAGAC ACTGGAGTTTACCCATGTACCTCCGAGGAG ATCGACCACGAGGATATCACAAAGGATAAG ACCTCTACAGTGGAGGCATGCCTGCCACTGG AGCTGACCAAGAACGAGAGCTGTCTGAACA GCCGGGAGACATCTTTCATCACCAACGGCAG CTGCCTGGCCTCCAGAAAGACATCTTTTATG ATGGCCCTGTGCCTGTCTAGCATCTACGAGG ACCTGAAGATGTATCAGGTGGAGTTCAAGAC CATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACCCTAAG AGGCAGATCTTTCTGGATCAGAATATGCTGG CCGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAA CTCAATAGCGAGACAGTGCCACAGAAGTCC TCTCTGGAGGAGCCCGATTTCTACAAGACCA

[0891]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			AGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCCTT CCGGATCAGAGCCGCCACCATCGACCGCGTG ATGAGCTACCTGAACGCCAGC
331	24835	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCTGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTCCACCCAA GCCTAAAGACACACTGATGATTTCCGAACC CCCGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTCTGTGA GTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACTAAACCTAGGGAGGAACAGTACAAC TCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTCCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AATATAAGTGCAAAGTGAGCAATAAGGCC TGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCCAA GGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCACAGGT GTACGTGTATCCCCCTTCCCGGGACGAGCTG ACCAAGAACCAGGTGTCTCTGACATGCCTGG TGAAGGGCTTCTACCCAGCGATATCGCCGT GGAGTGGGAGTCCAATGGCCAGCCTGAGAA CAATTATAAGACCACACCACCCGTGCTGGAC AGCGATGGCTCCTTCGCCCTGGTGTCCAAGC TGACCGTGGACAAGTCTAGGTGGCAGCAGG GCAACGTGTTTTCTTGCAGCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCC CTGAGCTTAAGCCCAGGAGGCAGCGCCGAT GGAGGAATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTG TACGTGGTGGAGCTGGACTGGTACCCGGATG CCCCAGGCGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGA CACACCTGAGGAGGATGGCATCACCTGGAC ACTGGATCAGAGCTCCGAGGTGCTGGGCTCC GGCAAGACCCTGACAATCCAGGTGAAGGAG TTCGGCGACGCCGGACAGTACACATGTCACA AGGGAGGAGAGGTGCTGAGCCACTCCCTGC TGCTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGCATCT GGAGCACAGACATCCTGAAGGATCAGAAGG AGCCAAAGAACAAGACCTTCCTGCGGTGCG

[0892]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			AGGCCAAGAATTATAGCGGCAGATTCACCTG TTGGTGGCTGACCACAATCAGCACCGATCTG ACATTTTCCGTGAAGTCTAGCAGGGGCTCCT CTGACCCCCAGGGAGTGACATGCGGAGCCG CCACCCTGAGCGCCGAGCGGGTGAGAGGCG ATAACAAGGAGTACGAGTATTCCGTGGAGT GCCAGGAGGACTCTGCCTGTCCAGCCGCCGA GGAGTCCCTGCCAATCGAAGTGATGGTGGAT GCCGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAATTAT ACAAGCTCCTTCTTTATCAGGGACATCATCA AGCCCGATCCCCCTAAGAACCTGCAGCTGAA GCCCCTGAAGAACAGCAGACAGGTGGAGGT GAGCTGGGAGTACCCCGACACCTGGAGCAC ACCTCACTCCTATTTCTCTCTGACCTTTTGC TGCAGGTGCAGGGCAAGTCTAAGAGGGAGA AGAAGGACCGCGTGTTACCGATAAGACAA GCGCCACCGTGATCTGTAGAAAGAACGCCTC TATCAGCGTGCGGGCACAGGACCGGTACTAC AGCTCCTCTTGGTCCGAGTGGGCCTCTGTGC CATGCAGCGGAGGAGGAGGCTCCGGAGGAG GAGGCTCTGGCGGCGGCAGCAACCTGC CTGTGGCCACCCCGATCCTGGCATGTTCCC ATGCCTGCACCACAGCCAGAACCTGCTGCGG GCCGTGTCCAATATGCTGCAGAAGGCCAGGC AGACCCTGCGCTTTTATCCCTGTACATCTGA GGAGATCGACCACGAGGATATCACCAAGGA CAAGACCAGCACAGTGGAGGCCTGCCTGCCT CTGGAGCTGACAAAGAACGAGTCCTGTCTGA ACAGCCGGGAGACCAGCTTCATCACAATG GCTCCTGCCTGGCCTCTAGAAAGACCAGCTT TATGATGGCCCTGTGCCTGAGCTCCATCTAC GAGGATCTGAAGATGTATCAGGTGGAGTTCA AGACAATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACC CCGAGAGGCAGATCTTTCTGGATCAGAATAT GCTGGCCGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCC CTGAACTTCAATTCCGAGACCGTGCCACAGA AGTCTAGCCTGGAGGAGCCCGATTCTACGA

[0893]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GACAAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCAC GCCTTTCGGATCAGAGCCGTGACAATCGACC GCGTGATGTCCTATCTGAACGCCTCT
332	24836	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCTGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAA GCCTAAAGACACACTGATGATTTCCCGAACC CCCGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTCTGTGA GTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACTAAACCTAGGGAGGAACAGTACAAC TCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTCCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AATATAAGTGCAAAGTGAGCAATAAGGCC TGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCCAA GGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCTCAGGT GTACGTGTATCCACCCTCCCGCGATGAGCTG ACAAAGAACCAGGTGTCTCTGACCTGTCTGG TGAAGGGCTTTTACCCTAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGTCCAATGGCCAGCCAGAGAA CAATTATAAGACCACACCTCCAGTGCTGGAC TCTGATGGCAGCTTCGCCCTGGTGTCTAAGC TGACAGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGG GCAACGTGTTTTCTTGTAGCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCC CTGAGCTTAAGCCCTGGAGGCAGCGCCGATG GAGGAATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGT ACGTGGTGGAGCTGGACTGGTATCCAGATGC ACCAGGAGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGA CACACCAGAGGAGGATGGCATCACCTGGAC ACTGGATCAGAGCTCCGAGGTGCTGGGCTCC GGCAAGACCCTGACAATCCAGGTGAAGGAG TTCGGCGACGCCGGACAGTACACCTGTCACA AGGGCGGCGAGGTGCTGTCCCACTCTCTGCT GCTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGCATCTG GAGCACAGACATCCTGAAGGATCAGAAGGA GCCCAAGAACAAGACCTTCTGAGGTGCGA

[0894]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GGCCAAGAATTATAGCGGCAGATTCACCTGT TGGTGGCTGACCACAATCTCCACCGATCTGA CATTTTCTGTGAAGTCTAGCAGGGGCTCCTC TGACCCTCAGGGAGTGACATGCGGAGCCGC CACCCTGAGCGCCGAGCGGGTGAGAGGCGA TAACAAGGAGTACGAGTATTCGGTGGAGTGC CAGGAGGACTCTGCCTGTCCC GCCGCCGAGG AGTCCCTGCCTATCGAAGTGATGGTGGATGC CGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAATTATAC AAGCTCCTTCTTTATCAGGGACATCATCAAG CCCGATCCCCCTAAGAACCTGCAGCTGAAGC CTCTGAAGAATAGCCGCCAGGTGGAGGTGTC CTGGGAGTACCCTGACACCTGGAGCACACCA CACTCCTATTTCTCTCTGACCTTTTGC GTGCA GGTGCAGGGCAAGTCTAAGAGGGAGAAGAA GGACCGCGTGTTACCGATAAGACAAGCGC CACCGTGATCTGTGCGGAAGAACGCCAGCATC TCCGTGCGGGCCCAGGATAGATACTATTCTA GCTCCTGGAGCGAGTGGGCCTCCGTGCCATG TTCTGGAGGAGGAGGCAGCGGCGGAGGAGG CTCCGGCGGCGGCGGCTCTAATCTGCCAGTG GCCACCCCTGACCCAGGCATGTTCCCCTGCC TGCACCACTCTCAGAACCTGCTGCGGGCCGT GAGCAATATGCTGCAGAAGGCCAGACAGAC ACTGGAGTTTACAGCTGTACCTCCGAGGAG ATCGACCACGAGGATATCACAAAGGATAAG ACCTCTACAGTGGAGGCATGCCTGCCACTGG AGCTGACCAAGAACGAGAGCTGTCTGAACA GCCGGGAGACATCTTTCATCACCAACGGCAG CTGCCTGGCCTCCAGAAAGACATCTTTTATG ATGGCCCTGTGCCTGTCTAGCATCTACGAGG ACCTGAAGATGTATCAGGTGGAGTTCAAGAC CATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACCCTAAG AGGCAGATCTTTCTGGATCAGAATATGCTGG CCGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAA CTCAATAGCGAGACAGTGCCACAGAAGTCC TCTCTGGAGGAGCCCGATTTCTACAAGACCA

[0895]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			AGCAGAAGCTGTGCAGCCTGCTGCACGCCTT CCGGATCAGAGCCGTGACCATCGACCGCGTG ATGAGCTACCTGAACGCCAGC
333	24837	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCTGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAA GCCTAAAGACACACTGATGATTTCCCGAACC CCCGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTCTGTGA GTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACTAAACCTAGGGAGGAACAGTACAAC TCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTCCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AATATAAGTGCAAAGTGAGCAATAAGGCC TGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCCAA GGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCTCAGGT GTACGTGTATCCACCCTCCCGCGATGAGCTG ACAAAGAACCAGGTGTCTCTGACCTGTCTGG TGAAGGGCTTTTACCCTAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGTCCAATGGCCAGCCAGAGAA CAATTATAAGACCACACCTCCAGTGCTGGAC TCTGATGGCAGCTTCGCCCTGGTGTCTAAGC TGACAGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGG GCAACGTGTTTTCTTGTAGCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCC CTGAGCTTAAGCCCTGGAGGCAGCGCCGATG GAGGAATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGT ACGTGGTGGAGCTGGACTGGTATCCAGATGC ACCAGGAGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGA CACACCAGAGGAGGATGGCATCACCTGGAC ACTGGATCAGAGCTCCGAGGTGCTGGGCTCC GGCAAGACCCTGACAATCCAGGTGAAGGAG TTCGGCGACGCCGGACAGTACACCTGTCACA AGGGCGGCGAGGTGCTGTCCCACTCTCTGCT GCTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGCATCTG GAGCACAGACATCCTGAAGGATCAGAAGGA GCCCAAGAACAAGACCTTCTGAGGTGCGA

[0896]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GGCCAAGAATTATAGCGGCAGATTCACCTGT TGGTGGCTGACCACAATCTCCACCGATCTGA CATTTTCTGTGAAGTCTAGCAGGGGCTCCTC TGACCCTCAGGGAGTGACATGCGGAGCCGC CACCCTGAGCGCCGAGCGGGTGAGAGGCGA TAACAAGGAGTACGAGTATTCGGTGGAGTGC CAGGAGGACTCTGCCTGTCCCGCCGCCGAGG AGTCCCTGCCTATCGAAGTGATGGTGGATGC CGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAATTATAC AAGCTCCTTCTTTATCAGGGACATCATCAAG CCCGATCCCCCTAAGAACCTGCAGCTGAAGC CTCTGAAGAATAGCCGCCAGGTGGAGGTGTC CTGGGAGTACCCTGACACCTGGAGCACACCA CACTCCTATTTCTCTCTGACCTTTTGCGTGCA GGTGCAGGGCAAGTCTAAGAGGGAGAAGAA GGACCGCGTGTTACCGATAAGACAAGCGC CACCGTGATCTGTGCGGAAGAACGCCAGCATC TCCGTGCGGGCCAGGATAGATACTATTCTA GCTCCTGGAGCGAGTGGGCCTCCGTGCCATG TTCTGGAGGAGGAGGCAGCGGCGGAGGAGG CTCCGGCGGCGGCGGCTCTAATCTGCCAGTG GCCACCCCTGACCCAGGCATGTTCCCCTGCC TGCACCACTCTCAGAACCTGCTGCGGGCCGT GAGCAATATGCTGCAGAAGGCCAGACAGAC ACTGGAGAGCAGCCCATGTACCTCCGAGGA GATCGACCACGAGGATATCACAAAGGATAA GACCTCTACAGTGGAGGCATGCCTGCCACTG GAGCTGACCAAGAACGAGAGCTGTCTGAAC AGCCGGGAGACATCTTTCATCACCAACGGCA GCTGCCTGGCCTCCAGAAAGACATCTTTTAT GATGGCCCTGTGCCTGTCTAGCATCTACGAG GACCTGAAGATGTATCAGGTGGAGTTCAAG ACCATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACCCTA AGAGGCAGATCTTTCTGGATCAGAATATGCT GGCCGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTG AACTTCAATAGCGAGACAGTGCCACAGAAG TCCTCTCTGGAGGAGCCCGATTCAGCAAGA

[0897]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			CCAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGC CTTCCGGATCAGAGCCGTGACCATCGACCGC GTGATGAGCTACCTGAACGCCAGC
334	24838	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCTGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAA GCCTAAAGACACACTGATGATTTCCCGAACC CCCGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTCTGTGA GTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACTAAACCTAGGGAGGAACAGTACAAC TCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTCCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AATATAAGTGCAAAGTGAGCAATAAGGCC TGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCCAA GGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCTCAGGT GTACGTGTATCCACCCTCCCGCGATGAGCTG ACAAAGAACCAGGTGTCTCTGACCTGTCTGG TGAAGGGCTTTTACCCTAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGTCCAATGGCCAGCCAGAGAA CAATTATAAGACCACACCTCCAGTGCTGGAC TCTGATGGCAGCTTCGCCCTGGTGTCTAAGC TGACAGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGG GCAACGTGTTTTCTTGTAGCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCC CTGAGCTTAAGCCCTGGAGGCAGCGCCGATG GAGGAATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGT ACGTGGTGGAGCTGGACTGGTATCCAGATGC ACCAGGAGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGA CACACCAGAGGAGGATGGCATCACCTGGAC ACTGGATCAGAGCTCCGAGGTGCTGGGCTCC GGCAAGACCCTGACAATCCAGGTGAAGGAG TTCGGCGACGCCGGACAGTACACCTGTCACA AGGGCGGCAGGTGCTGTCCCACTCTCTGCT GCTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGCATCTG GAGCACAGACATCCTGAAGGATCAGAAGGA GCCCAAGAACAAGACCTTCTGAGGTGCGA

[0898]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GGCCAAGAATTATAGCGGCAGATTCACCTGT TGGTGGCTGACCACAATCTCCACCGATCTGA CATTTTCTGTGAAGTCTAGCAGGGGCTCCTC TGACCCTCAGGGAGTGACATGCGGAGCCGC CACCCTGAGCGCCGAGCGGGTGAGAGGCGA TAACAAGGAGTACGAGTATTCGGTGGAGTGC CAGGAGGACTCTGCCTGTCCC GCCGCCGAGG AGTCCCTGCCTATCGAAGTGATGGTGGATGC CGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAATTATAC AAGCTCCTTCTTTATCAGGGACATCATCAAG CCCGATCCCCCTAAGAACCTGCAGCTGAAGC CTCTGAAGAATAGCCGCCAGGTGGAGGTGTC CTGGGAGTACCCTGACACCTGGAGCACACCA CACTCCTATTTCTCTCTGACCTTTTGCGTGCA GGTGCAGGGCAAGTCTAAGAGGGAGAAGAA GGACCGCGTGTTACCGATAAGACAAGCGC CACCGTGATCTGTGCGGAAGAACGCCAGCATC TCCGTGCGGGCCAGGATAGATACTATTCTA GCTCCTGGAGCGAGTGGGCCTCCGTGCCATG TTCTGGAGGAGGAGGCAGCGGCGGAGGAGG CTCCGGCGGCGGCGGCTCTAATCTGCCAGTG GCCACCCCTGACCCAGGCATGTTCCCCTGCC TGCACCACTCTCAGAACCTGCTGCGGGCCGT GAGCAATATGCTGCAGAAGGCCAGACAGAC ACTGGAGTTTACCCATGTGCCTCCAGAGAG AGCAGACACGAGGATATCACAAAGGATAAG ACCTCTACAGTGGAGGCATGCCTGCCACTGG AGCTGACCAAGAACGAGAGCTGTCTGAACA GCCGGGAGACATCTTTCATCACCAACGGCAG CTGCCTGGCCTCCAGAAAGACATCTTTTATG ATGGCCCTGTGCCTGTCTAGCATCTACGAGG ACCTGAAGATGTATCAGGTGGAGTTCAAGAC CATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACCCTAAG AGGCAGATCTTTCTGGATCAGAATATGCTGG CCGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAA CTCAATAGCGAGACAGTGCCACAGAAGTCC TCTCTGGAGGAGCCCGATTTCTACAAGACCA

[0899]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			AGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCCTT CCGGATCAGAGCCGTGACCATCGACCGCGTG ATGAGCTACCTGAACGCCAGC
335	24839	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCTGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAA GCCTAAAGACACACTGATGATTTCCCGAACC CCCGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTCTGTGA GTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACTAAACCTAGGGAGGAACAGTACAAC TCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTCCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AATATAAGTGCAAAGTGAGCAATAAGGCC TGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCCAA GGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCTCAGGT GTACGTGTATCCACCCTCCCGCGATGAGCTG ACAAAGAACCAGGTGTCTCTGACCTGTCTGG TGAAGGGCTTTTACCCTAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGTCCAATGGCCAGCCAGAGAA CAATTATAAGACCACACCTCCAGTGCTGGAC TCTGATGGCAGCTTCGCCCTGGTGTCTAAGC TGACAGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGG GCAACGTGTTTTCTTGTAGCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCC CTGAGCTTAAGCCCTGGAGGCAGCGCCGATG GAGGAATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGT ACGTGGTGGAGCTGGACTGGTATCCAGATGC ACCAGGAGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGA CACACCAGAGGAGGATGGCATCACCTGGAC ACTGGATCAGAGCTCCGAGGTGCTGGGCTCC GGCAAGACCCTGACAATCCAGGTGAAGGAG TTCGGCGACGCCGGACAGTACACCTGTCACA AGGGCGGCGAGGTGCTGTCCCACTCTCTGCT GCTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGCATCTG GAGCACAGACATCCTGAAGGATCAGAAGGA GCCCAAGAACAAGACCTTCTGAGGTGCGA

[0900]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GGCCAAGAATTATAGCGGCAGATTCACCTGT TGGTGGCTGACCACAATCTCCACCGATCTGA CATTTTCTGTGAAGTCTAGCAGGGGCTCCTC TGACCCTCAGGGAGTGACATGCGGAGCCGC CACCCTGAGCGCCGAGCGGGTGAGAGGCGA TAACAAGGAGTACGAGTATTCGGTGGAGTGC CAGGAGGACTCTGCCTGTCCCGCCGCCGAGG AGTCCCTGCCTATCGAAGTGATGGTGGATGC CGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAATTATAC AAGCTCCTTCTTTATCAGGGACATCATCAAG CCCGATCCCCCTAAGAACCTGCAGCTGAAGC CTCTGAAGAATAGCCGCCAGGTGGAGGTGTC CTGGGAGTACCCTGACACCTGGAGCACACCA CACTCCTATTTCTCTCTGACCTTTTGCGTGCA GGTGCAGGGCAAGTCTAAGAGGGAGAAGAA GGACCGCGTGTTACCGATAAGACAAGCGC CACCGTGATCTGTGCGGAAGAACGCCAGCATC TCCGTGCGGGCCAGGATAGATACTATTCTA GCTCCTGGAGCGAGTGGGCCTCCGTGCCATG TTCTGGAGGAGGAGGCAGCGGCGGAGGAGG CTCCGGCGGCGGCGGCTCTAATCTGCCAGTG GCCACCCCTGACCCAGGCATGTTCCCCTGCC TGCACCACTCTCAGAACCTGCTGCGGGCCGT GAGCAATATGCTGCAGAAGGCCAGACAGAC ACTGGAGTTTACCCATGTGCCTCCAGAAAG AGCAGACACAAGGATATCACAAAGGATAAG ACCTCTACAGTGGAGGCATGCCTGCCACTGG AGCTGACCAAGAACGAGAGCTGTCTGAACA GCCGGGAGACATCTTTCATCACCAACGGCAG CTGCCTGGCCTCCAGAAAGACATCTTTTATG ATGGCCCTGTGCCTGTCTAGCATCTACGAGG ACCTGAAGATGTATCAGGTGGAGTTCAAGAC CATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACCCTAAG AGGCAGATCTTTCTGGATCAGAATATGCTGG CCGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAA CTCAATAGCGAGACAGTGCCACAGAAGTCC TCTCTGGAGGAGCCCGATTTCTACAAGACCA

[0901]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			AGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCCTT CCGGATCAGAGCCGTGACCATCGACCGCGTG ATGAGCTACCTGAACGCCAGC
336	24840	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCTGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAA GCCTAAAGACACACTGATGATTTCCCGAACC CCCGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTCTGTGA GTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACTAAACCTAGGGAGGAACAGTACAAC TCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTCCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AATATAAGTGCAAAGTGAGCAATAAGGCC TGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCCAA GGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCTCAGGT GTACGTGTATCCACCCTCCCGCGATGAGCTG ACAAAGAACCAGGTGTCTCTGACCTGTCTGG TGAAGGGCTTTTACCCTAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGTCCAATGGCCAGCCAGAGAA CAATTATAAGACCACACCTCCAGTGCTGGAC TCTGATGGCAGCTTCGCCCTGGTGTCTAAGC TGACAGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGG GCAACGTGTTTTCTTGTAGCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCC CTGAGCTTAAGCCCTGGAGGCAGCGCCGATG GAGGAATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGT ACGTGGTGGAGCTGGACTGGTATCCAGATGC ACCAGGAGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGA CACACCAGAGGAGGATGGCATCACCTGGAC ACTGAGCCAGAGCTCCAGAGTGCTGGGCTCC GGCAAGACCCTGACAATCCAGGTGAGCAGC TTCGGCGACGCCGGACAGTACACCTGTCACA AGGGCGGCGAGGTGCTGTCCCACTCTCTGCT GCTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGCATCTG GAGCACAGACATCCTGAAGGATCAGAAGGA GCCCAAGAACAAGACCTTCTGAGGTGCGA

[0902]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GGCCAAGAATTATAGCGGCAGATTCACCTGT TGGTGGCTGACCACAATCTCCACCGATCTGA CATTTTCTGTGAAGTCTAGCAGGGGCTCCTC TGACCCTCAGGGAGTGACATGCGGAGCCGC CACCCTGAGCGCCGAGCGGGTGAGAGGCGA TAACAAGGAGTACGAGTATTCGGTGGAGTGC CAGGAGGACTCTGCCTGTCCCGCCGCCGAGG AGTCCCTGCCTATCGAAGTGATGGTGGATGC CGTGCACGACCTGAAGTACGAGAATTATAACA AGCTCCTTCTTTATCAGGGACATCATCAAGC CCGATCCCCCTAAGAACCTGCAGCTGAAGCC TCTGAAGAATAGCCGCCAGGTGGAGGTGTCC TGGGAGTACCCTGACACCTGGAGCACACCAC ACTCCTATTTCTCTCTGACCTTTTGCGTGCAG GTGCAGGGCAAGTCTAAGAGGGAGAAGAAG GACCGCGTGTTCACCGATAAGACAAGCGCC ACCGTGATCTGTTCGAAGAACGCCAGCATCT CCGTGCGGGCCAGGATAGATACTATTCTAG CTCCTGGAGCGAGTGGGCCTCCGTGCCATGT TCTGGAGGAGGAGGCAGCGGCGGAGGAGGC TCCGGCGGCGGCGGCTCTAATCTGCCAGTGG CCACCCCTGACCCAGGCATGTTCCCTGCCT GCACCACTCTCAGAACCTGCTGCGGGCCGTG AGCAATATGCTGCAGAAGGCCAGACAGACA CTGGAGTTTTACCCATGTACCTCCGAGGAGA TCGACCACGAGGATATCACAAAGGATAAGA CCTCTACAGTGGAGGCATGCCTGCCACTGGA GCTGACCAAGAACGAGAGCTGTCTGAACAG CCGGGAGACATCTTTCATCACCAACGGCAGC TGCCTGGCCTCCAGAAAGACATCTTTTATGA TGGCCCTGTGCCTGTCTAGCATCTACGAGGA CCTGAAGATGTATCAGGTGGAGTTCAAGACC ATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACCCTAAG AGGCAGATCTTTCTGGATCAGAATATGCTGG CCGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAA CTTCAATAGCGAGACAGTGCCACAGAAGTCC TCTCTGGAGGAGCCCGATTTCTACAAGACCA

[0903]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			AGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCCTT CCGGATCAGAGCCGTGACCATCGACCGCGTG ATGAGCTACCTGAACGCCAGC
337	24841	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCTGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAA GCCTAAAGACACACTGATGATTTCCCGAACC CCCGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTCTGTGA GTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACTAAACCTAGGGAGGAACAGTACAAC TCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTCCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AATATAAGTGCAAAGTGAGCAATAAGGCC TGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCCAA GGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCTCAGGT GTACGTGTATCCACCCTCCCGCGATGAGCTG ACAAAGAACCAGGTGTCTCTGACCTGTCTGG TGAAGGGCTTTTACCCTAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGTCCAATGGCCAGCCAGAGAA CAATTATAAGACCACACCTCCAGTGCTGGAC TCTGATGGCAGCTTCGCCCTGGTGTCTAAGC TGACAGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGG GCAACGTGTTTTCTTGTAGCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCC CTGAGCTTAAGCCCTGGAGGCAGCGCCGATG GAGGAATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGT ACGTGGTGGAGCTGGACTGGTATCCAGATGC ACCAGGAGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGA CACACCAGAGGAGGATGGCATCACCTGGAC ACTGGATCAGAGCTCCGAGGTGCTGGGCTCC GGCAAGACCCTGACAATCCAGGTGAAGGAG TTCGGCGACGCCGGACAGTACACCTGTCACA AGGGCGGCAGGTGCTGTCCCACTCTCTGCT GCTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGCATCTG GAGCACAGACATCCTGAAGGATCAGAGCAG CCCAAGAACAAGACCTTCTGAGGTGCGA

[0904]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GGCCAAGAATTATAGCGGCAGATTCACCTGT TGGTGGCTGACCACAATCTCCACCGATCTGA CATTTTCTGTGAAGTCTAGCAGGGGCTCCTC TGACCCTCAGGGAGTGACATGCGGAGCCGC CACCCTGAGCGCCGAGCGGGTGAGCGGCGA TAACAAGGAGTACGAGTATCCGTGGAGTGC CAGGAGGACTCTGCCTGTCCC GCCGCCGAGG AGTCCCTGCCTATCGAAGTGATGGTGGATGC CGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAATTATAC AAGCTCCTTCTTTATCAGGGACATCATCAAG CCCGATCCCCCTAAGAACCTGCAGCTGAAGC CTCTGAAGAATAGCCGCCAGGTGGAGGTGTC CTGGGAGTACCCTGACACCTGGAGCACACCA CACTCCTATTTCTCTCTGACCTTTTGC GTGCA GGTGCAGGGCAAGTCTAAGAGGGAGAAGAA GGACCGCGTGTTACCGATAAGACAAGCGC CACCGTGATCTGTGCGGAAGAACGCCAGCATC TCCGTGCGGGCCCAGGATAGATACTATTCTA GCTCCTGGAGCGAGTGGGCCTCCGTGCCATG TTCTGGAGGAGGAGGCAGCGGCGGAGGAGG CTCCGGCGGCGGCGGCTCTAATCTGCCAGTG GCCACCCCTGACCCAGGCATGTTCCCCTGCC TGCACCACTCTCAGAACCTGCTGCGGGCCGT GAGCAATATGCTGCAGAAGGCCAGACAGAC ACTGGAGTTTACCCATGTACCTCCGAGGAG ATCGACCACGAGGATATCACAAAGGATAAG ACCTCTACAGTGGAGGCATGCCTGCCACTGG AGCTGACCAAGAACGAGAGCTGTCTGAACA GCCGGGAGACATCTTTCATCACCAACGGCAG CTGCCTGGCCTCCAGAAAGACATCTTTTATG ATGGCCCTGTGCCTGTCTAGCATCTACGAGG ACCTGAAGATGTATCAGGTGGAGTTCAAGAC CATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACCCTAAG AGGCAGATCTTTCTGGATCAGAATATGCTGG CCGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAA CTCAATAGCGAGACAGTGCCACAGAAGTCC TCTCTGGAGGAGCCCGATTTCTACAAGACCA

[0905]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			AGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCCTT CCGGATCAGAGCCGTGACCATCGACCGCGTG ATGAGCTACCTGAACGCCAGC
338	24842	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCTGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAA GCCTAAAGACACACTGATGATTTCCCGAACC CCCGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTCTGTGA GTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACTAAACCTAGGGAGGAACAGTACAAC TCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTCCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AATATAAGTGCAAAGTGAGCAATAAGGCC TGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCCAA GGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCTCAGGT GTACGTGTATCCACCCTCCCGCGATGAGCTG ACAAAGAACCAGGTGTCTCTGACCTGTCTGG TGAAGGGCTTTTACCCTAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGTCCAATGGCCAGCCAGAGAA CAATTATAAGACCACACCTCCAGTGCTGGAC TCTGATGGCAGCTTCGCCCTGGTGTCTAAGC TGACAGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGG GCAACGTGTTTTCTTGTAGCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCC CTGAGCTTAAGCCCTGGAGGCAGCGCCGATG GAGGAATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTGT ACGTGGTGGAGCTGGACTGGTATCCAGATGC ACCAGGAGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGA CACACCAGAGGAGGATGGCATCACCTGGAC ACTGGATCAGAGCTCCGAGGTGCTGGGCTCC GGCAAGACCCTGACAATCCAGGTGAAGGAG TTCGGCGACGCCGGACAGTACACCTGTCACA AGGGCGGCGAGGTGCTGTCCCACTCTCTGCT GCTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGCATCTG GAGCACAGACATCCTGAAGGATCAGAAGGA GCCCAAGAACAAGACCTTCTGAGGTGCGA

[0906]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GGCCAAGAATTATAGCGGCAGATTCACCTGT TGGTGGCTGACCACAATCTCCACCGATCTGA CATTTTCTGTGAAGTCTAGCAGGGGCTCCTC TGACCCTCAGGGAGTGACATGCGGAGCCGC CACCCTGAGCGCCGAGCGGGTGAGAGGCGA TAACAAGGAGTACGAGTATTCGGTGGAGTGC CAGGAGGACTCTGCCTGTCCCGCCGCCGAGG AGTCCCTGCCTATCAGCGTGATGGTGGATGC CGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAATTATAG CAGCAGATTCTTTATCAGGGACATCATCAAG CCCGATCCCCCTAAGAACCTGCAGCTGAAGC CTCTGAAGAATAGCCGCCAGGTGGAGGTGTC CTGGGAGTACCCTGACACCTGGAGCACACCA CACTCCTATTTCTCTCTGACCTTTTGC GTGCA GGTGCAGGGCAAGTCTAAGAGGGAGAAGAA GGACCGCGTGTTACCGATAAGACAAGCGC CACCGTGATCTGTGCGGAAGAACGCCAGCATC TCCGTGCGGGCCAGGATAGATACTATTCTA GCTCCTGGAGCGAGTGGGCCTCCGTGCCATG TTCTGGAGGAGGAGGCAGCGGCGGAGGAGG CTCCGGCGGCGGCGGCTCTAATCTGCCAGTG GCCACCCCTGACCCAGGCATGTTCCCCTGCC TGCACCACTCTCAGAACCTGCTGCGGGCCGT GAGCAATATGCTGCAGAAGGCCAGACAGAC ACTGGAGTTTACCCATGTACCTCCGAGGAG ATCGACCACGAGGATATCACAAAGGATAAG ACCTCTACAGTGGAGGCATGCCTGCCACTGG AGCTGACCAAGAACGAGAGCTGTCTGAACA GCCGGGAGACATCTTTCATCACCAACGGCAG CTGCCTGGCCTCCAGAAAGACATCTTTTATG ATGGCCCTGTGCCTGTCTAGCATCTACGAGG ACCTGAAGATGTATCAGGTGGAGTTCAAGAC CATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACCCTAAG AGGCAGATCTTTCTGGATCAGAATATGCTGG CCGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCCCTGAA CTCAATAGCGAGACAGTGCCACAGAAGTCC TCTCTGGAGGAGCCCGATTTCTACAAGACCA

[0907]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			AGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCACGCCTT CCGGATCAGAGCCGTGACCATCGACCGCGTG ATGAGCTACCTGAACGCCAGC
339	26498	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCAGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAA GCCCAAAGACACCCTGATGATTAGCCGAACC CCTGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTCCGTGT CTCACGAGGACCCAGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACAAAACCCCGGGAGGAACAGTACAAC AGCACCTATAGAGTCGTGTCCGTCTTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGG AATATAAGTGCAAAGTGTCCAATAAGGCCCT GCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCTAAG GCAAAGGCCAGCCTCGCGAGCCTCAGGTG TACGTGCTGCCACCTTCCCGCGACGAGCTGA CCAAGAATCAGGTGTCTCTGCTGTGCCTGGT GAAGGGCTTCTATCCAAGCGATATCGCAGTG GAGTGGGAGTCCAACGGACAGCCCGAGAAC AATTACCTGACCTGGCCACCCGTGCTGGACA GCGATGGCTCCTTCTTTCTGTATTCCAAGCTG ACAGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGC AACGTGTTCAGCTGTTCCGTGATGCACGAGG CCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCTCT GAGCTTAAGCCCTGGAGGAGGAGGAGGCTC CGGCGGAGGAGGCTCCATGAGCGGGCGGAG CGCCAACGCAGGGGGCGGCGGCTCCGGCGG CGGCGGCTCTCAGGTGCAGCTGGTGGAGAG CGGAGGAGGAGTGGTGCAGCCCGGCAGAAG CCTGCGGCTGAGCTGCGCAGCCTCTGGCGTG ACCTTTAGCTCCTACGGCATGCACTGGGTGC GGCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAGTGGG TGGCCTTCATCAGATATGACGGCAGCAATAA GTAATATGCCGATTCCGTGAAGGGCAGGTTT ACCATCAGCCGCGACAACCTCCAAGAATACA CTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCG

[0908]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			AGGACACCGCCGTGTACTATTGTAAGACACA CGGCTCCCACGATAATTGGGGCCAGGGCACC ATGGTGACAGTGTCTAGCGGCGGCTCTGGCG GCGGCAGCGGGGGTGGCTCTGGAGGAGGCA GCGGAGGAGGCTCCGGCCAGTCTGTGCTGAC CCAGCCACCTTCTGTGAGCGGAGCCCCCGGA CAGAGGGTGACAATCTCCTGCTCTGGCAGCC GCTCCAACATCGGCAGCAATACCGTGAAGTG GTATCAGCAGCTGCCAGGCACAGCCCCCAA GCTGCTGATCTACTATAATGACCAGCGGCCT TCCGGCGTGCCAGATAGATTCTCTGGCAGCA AGTCCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCCATCAC AGGCCTGCAGGCAGAGGACGAGGCAGATTA CTATTGTCAGTCCTACGATAGATATACCAC CCCGCCCTGCTGTTTGGCACCGGCACAAAGG TGACAGTGCTG
[0909]	340	26320 完全 AA	EPKSSDKTHTCPPEAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDFALV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KLSLSLPGGSADGGIWELKGDVYVVELDWYP DAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDSSEVLGS GKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHLLL LHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKN YSGRFTCWWTITSTDLTFSVKSSRGSSDPQGV TCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVEQEDSACP AAESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSFFIRDIK PDPPKNLQKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPH SYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATV ICRKNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGG GGSGGGGSGGGSNLPVATPDPMFPCLHHSQ NLLRAVSNMLQKARQTLEFYPTSEEIDHEDIT KDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGS CLASRKTSFMMALCLSSIEDLKMYQVEFKTM

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			NAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFN SETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAV TIDRVMSYLNASGGGSGGGSGGGSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSVSPGER ATLSCRASQISISINLHWYQQKPGQAPRLLIYFA SQSISGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVY YCQQSNSFPLTFGGGTKVEIKGGSGGGSGGGG GGGSGGGSGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTDYLLHWVRQAPGQGLEWMGWID PENGDTHEYAPKFQGRVTMTTDTSTSTAYMELR SLRSDDTAVYYCNANKELRYFDVWGQGMV TVSS
341	26503	完全 AA	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYVLPSPSRDELTKNQVSLCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGGGGSGGGGSGGGSGGGSGGGGSG GGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFT FSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKY YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCKTHGSHDNWGQGMVTVSSGGSGGG SGGGSGGGSGGGSGQSVLTQPPSVSGAPGQRV TISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYY NDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDE ADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVL
342	26320	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCTGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTCCACCCAA GCCTAAAGACACACTGATGATTTCCCGAACC CCCGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTCTGTGA GTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACTAAACCTAGGGAGGAACAGTACAAC TCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTCCTGACAG

[0910]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAG AATATAAGTGCAAAGTGAGCAATAAGGCC TGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCAA GGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCCACAGGT GTACGTGTATCCCCCTTCCCGGGACGAGCTG ACCAAGAACCAGGTGTCTCTGACATGCCTGG TGAAGGGCTTCTACCCAGCGATATCGCCGT GGAGTGGGAGTCCAATGGCCAGCCTGAGAA CAATTATAAGACCACACCACCCGTGCTGGAC AGCGATGGCTCCTTCGCCCTGGTGTCCAAGC TGACCGTGGACAAGTCTAGGTGGCAGCAGG GCAACGTGTTTTCTTGCAGCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCC CTGAGCTTAAGCCAGGAGGCAGCGCCGAT GGAGGAATCTGGGAGCTGAAGAAGGACGTG TACGTGGTGGAGCTGGACTGGTACCCGGATG CCCAGGCGAGATGGTGGTGCTGACCTGCGA CACACCTGAGGAGGATGGCATCACCTGGAC ACTGGATCAGAGCTCCGAGGTGCTGGGCTCC GGCAAGACCCTGACAATCCAGGTGAAGGAG TTCGGCGACGCCGGACAGTACACATGTCACA AGGGAGGAGAGGTGCTGAGCCACTCCCTGC TGCTGCTGCACAAGAAGGAGGACGGCATCT GGAGCACAGACATCCTGAAGGATCAGAAGG AGCCAAAGAACAAGACCTTCCTGCGGTGCG AGGCCAAGAATTATAGCGGCAGATTCACCTG TTGGTGGCTGACCACAATCAGCACCGATCTG ACATTTTCCGTGAAGTCTAGCAGGGGCTCCT CTGACCCCCAGGGAGTGACATGCGGAGCCG CCACCCTGAGCGCCGAGCGGGTGAGAGGCG ATAACAAGGAGTACGAGTATTCCGTGGAGT GCCAGGAGGACTCTGCCTGTCCAGCCGCCGA GGAGTCCCTGCCAATCGAAGTGATGGTGGAT GCCGTGCACAAGCTGAAGTACGAGAATTAT ACAAGCTCCTTCTTTATCAGGGACATCATCA AGCCCGATCCCCCTAAGAACCTGCAGCTGAA GCCCTGAAGAACAGCAGACAGGTGGAGGT

[0911]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GAGCTGGGAGTACCCCGACACCTGGAGCAC ACCTCACTCCTATTTCTCTCTGACCTTTTGC TGCAGGTGCAGGGCAAGTCTAAGAGGGAGA AGAAGGACCGCGTGTTCACCGATAAGACAA GCGCCACCGTGATCTGTAGAAAGAACGCCTC TATCAGCGTGCGGGCACAGGACCGGTA ACTAGCTCCTTTGGAGCGAGTGGGCCTCCG TGCCCTGCTCTGGCGGCGGGCTCTGGAGG AGGAGGCAGCGGCGGAGGAGGCTCCAACCT GCCGTGGCCACCCCGATCCTGGCATGTTCCA TGCCTGCACCACTCCCAGAACCTGCTGAGGG CCGTGTCTAATATGCTGCAGAAGGCCCGCCA GACTGAGTGGAGTTTTATCCCTGTACCTCCG AGGATCGACACGAGGATATCACAAAGGAC AAGACCAGCACAGTGGAGGCCTGCCTGCCTC TGGAGCTGACCAAGAACGAGAGCTGTCTGA ACAGCCGGGAGACCAGCTTCATACCAATG GCAGCTGCCTGGCCTCCAGAAAGACATCTTT TATGATGGCCCTGTGCCTGAGCTCCATCTAC GAGGATCTGAAGATGTATCAGGTGGAGTTCA AGACCATGAACGCCAAGCTGCTGATGGACC CTAAGCGGCAGATCTTTCTGGATCAGAATAT GCTGGCCGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCC CTGAACTTCAATTCCGAGACAGTGCCCCAGA AGTCTAGCCTGGAGGAGCCTGATTTCTACAA GACCAAGATCAAGCTGTGCATCCTGCTGCAC GCCTTTCGGATCAGAGCCGTGACCATCGACA GAGTGATGTCTTATCTGAACGCCAGCGGCGG CGGAGGCTCTGGCGGCGGGAGCGGCGGCGG CAGCGGGGGAGGAGGCTCCGGAGGAGGAGG CTCTGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGG CAGCGAGATCGTGATGACACAGTCCCCTGCC ACCCTGTCCGTGTCTCCAGGAGAGAGGGCCA CACTGAGCTGTAGAGCCAGCCAGTCCATCTC TATCAACCTGCACTGGTATCAGCAGAAGCCA GGACAGGCCCCAGGCTGCTGATCTATTTTCG CCAGCCAGAGCATTCTGGCATCCCTGCACG

[0912]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			CTTCAGCGGCTCCGGCTCTGGCACCGAGTTT ACCCTGACAATCTCCTCTCTGCAGTCCGAGG ATTTTGCCGTGTACTATTGCCAGCAGAGCAA TTCCTTCCCCTGACATTTGGCGGCGGCACC AAGGTGGAGATCAAGGGAGGCAGCGGCGGC GGCTCCGGCGGCGGCTCTGGCGGCGGCAGC GGAGGAGGCTCCGGACAGGTGCAGCTGGTG CAGAGCGGAGCCGAGGTGAAGAAGCCAGGG GCCAGCGTGAAGGTGAGCTGTAAGGCCTCC GGCTACACCTTCACAGACTACTATCTGCACT GGGTGAGGCAGGCCCCCGGCCAGGGACTGG AGTGGATGGGCTGGATCGACCCAGAGAACG GCGATACAGAGTACGCCCCAAGTTTCAGGG CCGCGTGACCATGACCACAGATACCTCTACA AGCACCGCCTATATGGAGCTGAGGTCCCTGC GCTCTGACGATACCGCCGTGTACTATTGTAA CGCCAATAAGGAGCTGAGGTACTTTGACGTG TGGGGCCAGGGCACAATGGTGACCGTGAGC TCC
343	26503	完全 nt	GAGCCAAAGAGCTCCGACAAGACCCACACA TGCCCCCTTGTCCGGCGCCAGAGGCAGCAG GAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAA GCCCAAAGACACCCTGATGATTAGCCGAACC CCTGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTCCGTGT CTCACGAGGACCCAGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC AAGACAAAACCCCGGGAGGAACAGTACAAC AGCACCTATAGAGTCGTGTCCGTCTGACAG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGG AATATAAGTGCAAAGTGTCCAATAAGGCCCT GCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCTAAG GCAAAGGCCAGCCTCGCGAGCCTCAGGTG TACGTGCTGCCACCTTCCCGCGACGAGCTGA CCAAGAATCAGGTGTCTCTGCTGTGCCTGGT GAAGGGCTTCTATCCAAGCGATATCGCAGTG GAGTGGGAGTCCAACGGACAGCCCGAGAAC AATTACCTGACCTGGCCACCCGTGCTGGACA

[0913]

表 24: 序列			
SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			GCGATGGCTCCTTCTTTCTGTATTCCAAGCTG ACAGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGC AACGTGTTTACAGCTGTTCCGTGATGCACGAGG CCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCTCT GAGCTTAAGCCCTGGAGGAGGAGGAGGCTC CGGCGGAGGAGGCTCCGGCGGGCGGGAGCGG CGGCGGCAGCGGGGGCGGCGGCTCCGGCGG CGGCGGCTCTCAGGTGCAGCTGGTGGAGAG CGGAGGAGGAGTGGTGCAGCCCAGCAGAAG CCTGCGGCTGAGCTGCGCAGCCTCTGGCTTC ACCTTTAGCTCCTACGGCATGCACTGGGTGC GGCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAGTGGG TGGCCTTCATCAGATATGACGGCAGCAATAA GTAATATGCCGATTCCGTGAAGGGCAGGTTT ACCATCAGCCGCGACAACCTCCAAGAATACA CTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCG AGGACACCGCCGTGTAATATTGTAAGACACA CGGCTCCCACGATAATTGGGGCCAGGGCACC ATGGTGACAGTGTCTAGCGGCGGCTCTGGCG GCGGCAGCGGGGGTGGCTCTGGAGGAGGCA GCGGAGGAGGCTCCGGCCAGTCTGTGCTGAC CCAGCCACCTTCTGTGAGCGGAGCCCCCGGA CAGAGGGTGACAATCTCCTGCTCTGGCAGCC GCTCCAACATCGGCAGCAATACCGTGAAGTG GTATCAGCAGCTGCCAGGCACAGCCCCCAA GCTGCTGATCTACTATAATGACCAGCGGCCT TCCGGCGTGCCAGATAGATTCTCTGGCAGCA AGTCCGGCACCTCTGCCAGCCTGGCCATCAC AGGCCTGCAGGCAGAGGACGAGGCAGATTA CTATTGTCAGTCCTACGATAGATATACCCAC CCCGCCCTGCTGTTTGGCACCGGCACAAAGG TGACAGTGCTG
344			AFTVTVPKDLVVEYGSNMTIECKFPVEKQLD LAALQVF WMMEDKNIIQFVHGEEDLKVQHSSYRQRARL LKDQLSL GNAALQITDVKLQDAGVYTCLIAKGYDYKRI

[0914]

SEQ ID	克隆#	描述	序列(氨基酸或核酸)
			TVKVNA
345			NPPTFSPALLVVTEGDNATFTCSFSNTSESVLN WYRM SPSNQTDKLAAPEDRSQPGQDSRFRVTQLPN GRDFHM SVVRARRNDSGTYLCGAISAPKAQIKESLRAEL RVTE
346	NA	PCS	GTGRSANA
347	NA	PCS	ASGRSANA
348	NA	PCS	GSGKSANA
349	NA	PCS	GSGRNAQV
350	NA	PCS	GSGKNAQV
351	NA	PCS	GTARLRGV
[0915] 352	NA	PCS	GTSRMGTV
353	NA	PCS	GTSRQAQV
354	NA	PCS	AIKRSAQV
355	NA	PCS	STARMLQV
356	NA	PCS	GTQRSTGV
357	NA	PCS	GTRRDRIV
358	NA	PCS	GVARNYKV
359	NA	PCS	GGGRSANA
360	NA	PCS	GVGRSANA
361	NA	PCS	GIGRSANA
362	NA	PCS	GHGRSANA
363	NA	PCS	KSGRSANA
364	NA	PCS	TSGRSANA
365	NA	PCS	SSGRSANA
366	NA	PCS	RSGRSANA

[0916] ^a蛋白酶切割序列; ^b布雷奴单抗; ^c经修饰的IL12肝素结合环序列

变体 ID	链 A Seq ID	链 B Seq ID
[0917] 32862	306	62
35425	306	314
35456	306	81
36190	306	317

[0918]	35436	341	62
	35437	341	314
	35457	341	340
	36193	341	317
	30806	20	62
	33495	20	314
	33498	20	317

[0919] 实施例22:经掩蔽的可切割IL12-FC变体减少小鼠肿瘤中的肿瘤生长

[0920] 为了评估经工程改造的经掩蔽的IL12-Fc减少肿瘤生长的能力,在人源化小鼠肿瘤模型中对变体进行测试。给免疫缺陷小鼠移植人肿瘤细胞和PBMC的混合物。移植后数周,将小鼠随机分组到治疗组并给该小鼠施用以下物质的注射液:媒介物对照(VC);去掩蔽的IL12-Fc(UM-IL12);经掩蔽的不可切割的IL12-Fc变体(MNC-IL12);或经掩蔽的可切割IL12-Fc变体(MC-IL12)。在60天的时间段内监测小鼠的肿瘤生长。从收集的外周血中分离血清用于变体的后续药代动力学分析。在给药后的不同时间点采集肿瘤,并对完整的和被切割的测试制品的浓度进行量化。

[0921] 被给予VC和MNC-IL12的小鼠在60天内具有明显且相似的肿瘤生长。被给予UM-IL12和MC-IL12的小鼠与VC和MNC-IL12相比在肿瘤生长方面具有显著的剂量依赖性降低。UM-IL12和MC-IL12诱导的肿瘤生长抑制是相似的。

[0922] 血清PK分析显示延长的MC-IL12血清暴露。在任何时间点处,在血清中均未检测到经切割的MC-IL12。在肿瘤样本中检测到经切割的MC-IL12,其浓度预计会激动IL12受体。MNC-IL12在分析的所有血清和肿瘤样本中保持完整。

[0923] 总的来说,MC-IL12保留了UM-IL12的抗肿瘤活性,并且MC-IL12的活性依赖于蛋白酶切割。

[0924] 此外,本文所述的各种实施方案可以组合以提供进一步的实施方案。本说明书中提及的和/或申请数据表中列出的所有美国专利、美国专利申请公布、美国专利申请、外国专利、外国专利申请、文章、书籍、手册、论文和其他非专利公布均通过引用方式以其整体并入本文,目的是描述和公开例如出版物中描述的构建体和方法学,所述构建体和方法学可以结合本文所述的方法、组合物和化合物使用。实施方案的各个方面必要的话可以修改以采用各种专利、申请和公布的概念来提供更进一步的实施方案。本文所讨论的公布仅为其在本申请的申请日之前的公开而提供。本文中的任何内容都不应解释为承认本文所述的发明人由于先前的发明或任何其他原因而无权早于所述公开。

[0925] 可以根据以上具体实施方式对实施方案进行这些和其他改变。一般而言,在以下权利要求中,所使用的术语不应被解释为将权利要求限制为在说明书和权利要求中公开的特定实施方案,而应被解释为包括所有可能的实施方案连同所述权利要求所赋予权利的等效物的全部范围。因此,权利要求不受本公开的限制。

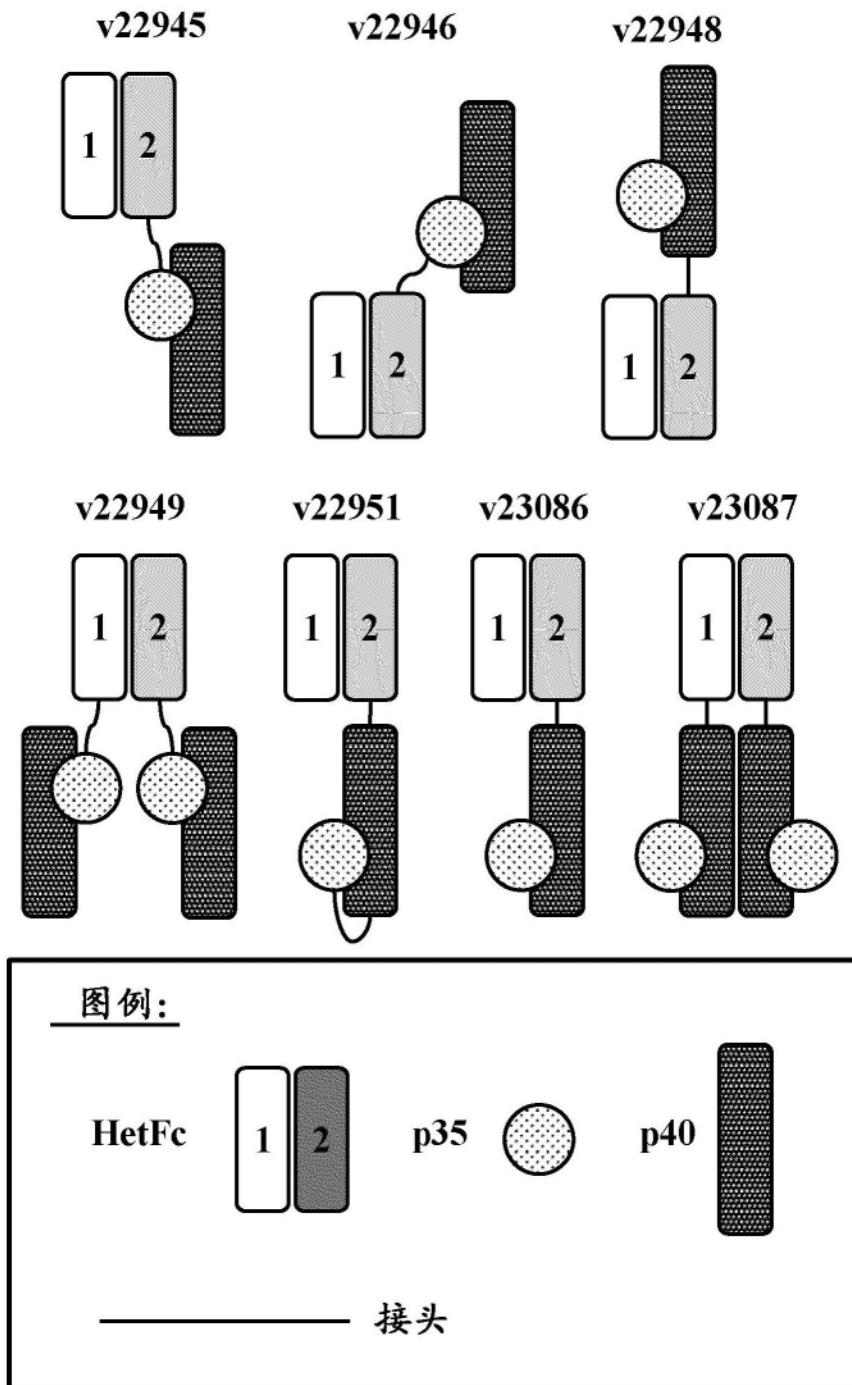


图1

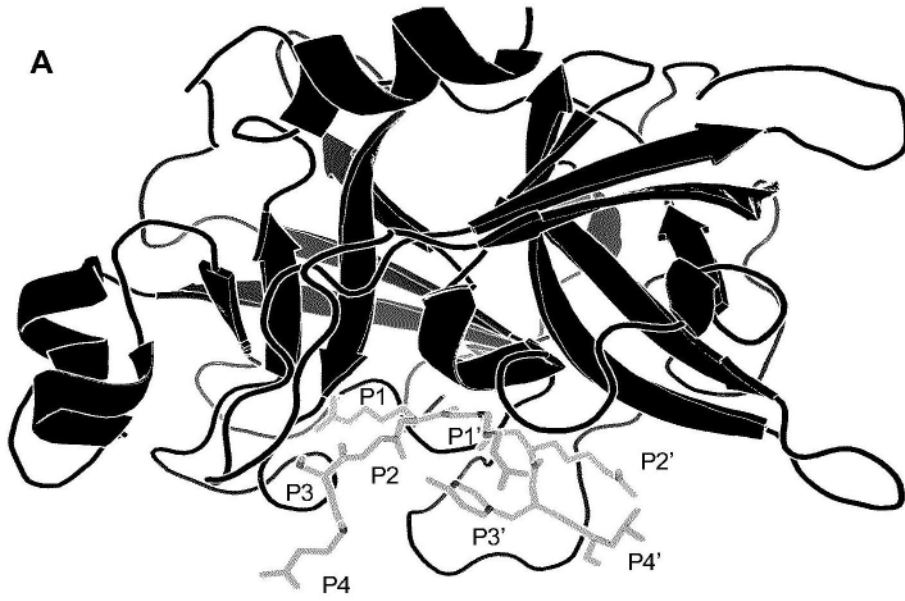


图2A



图2B



图3A

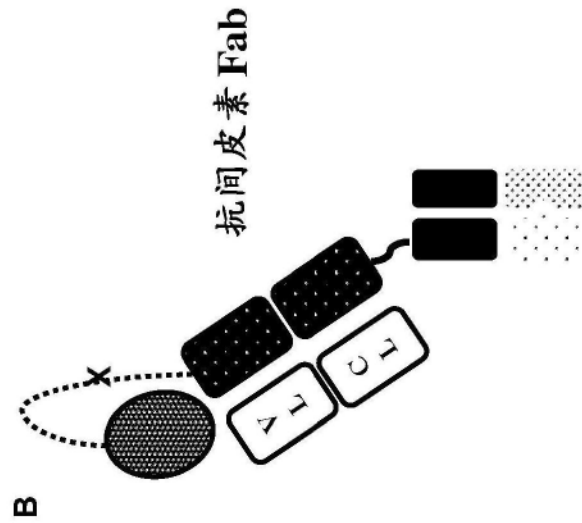


图3B

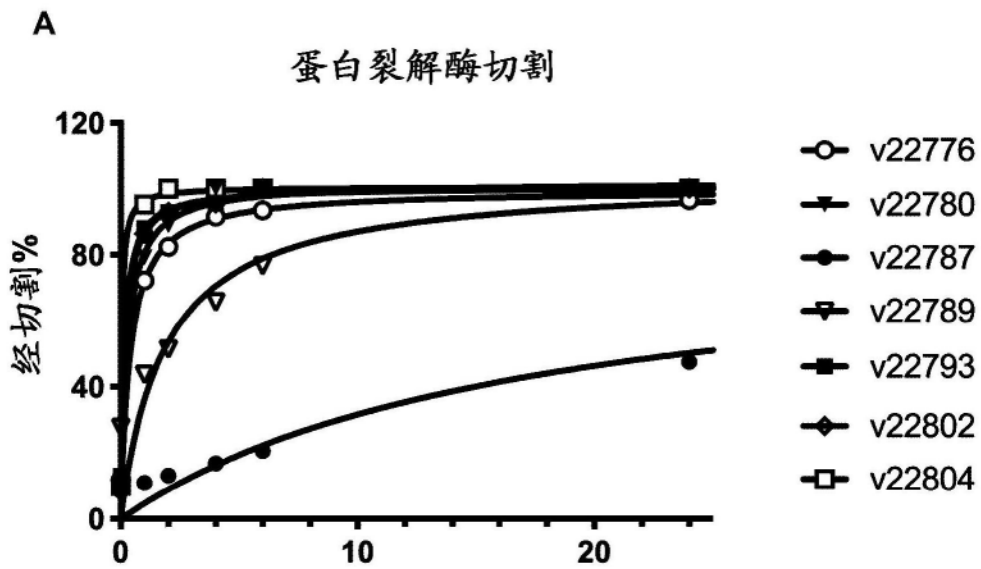


图4A

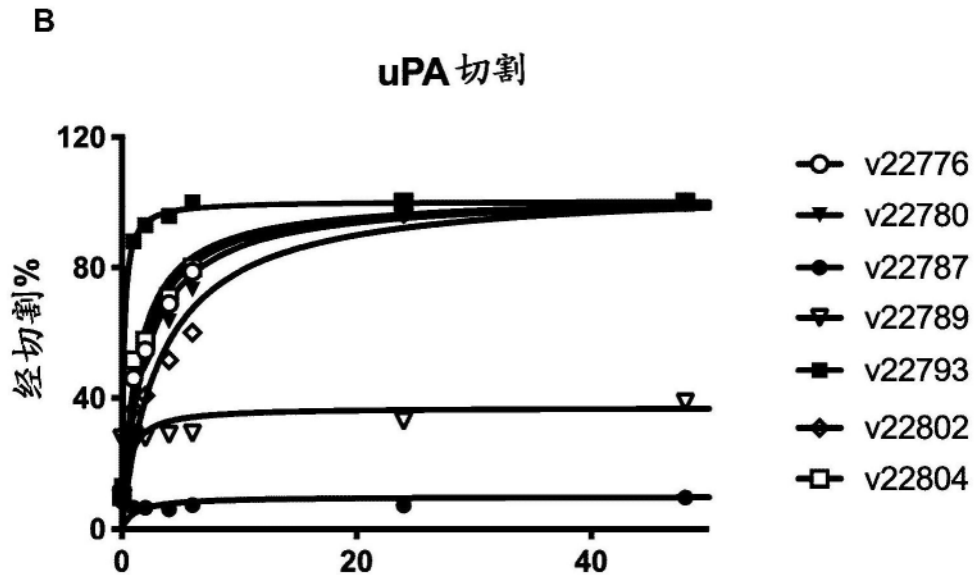


图4B

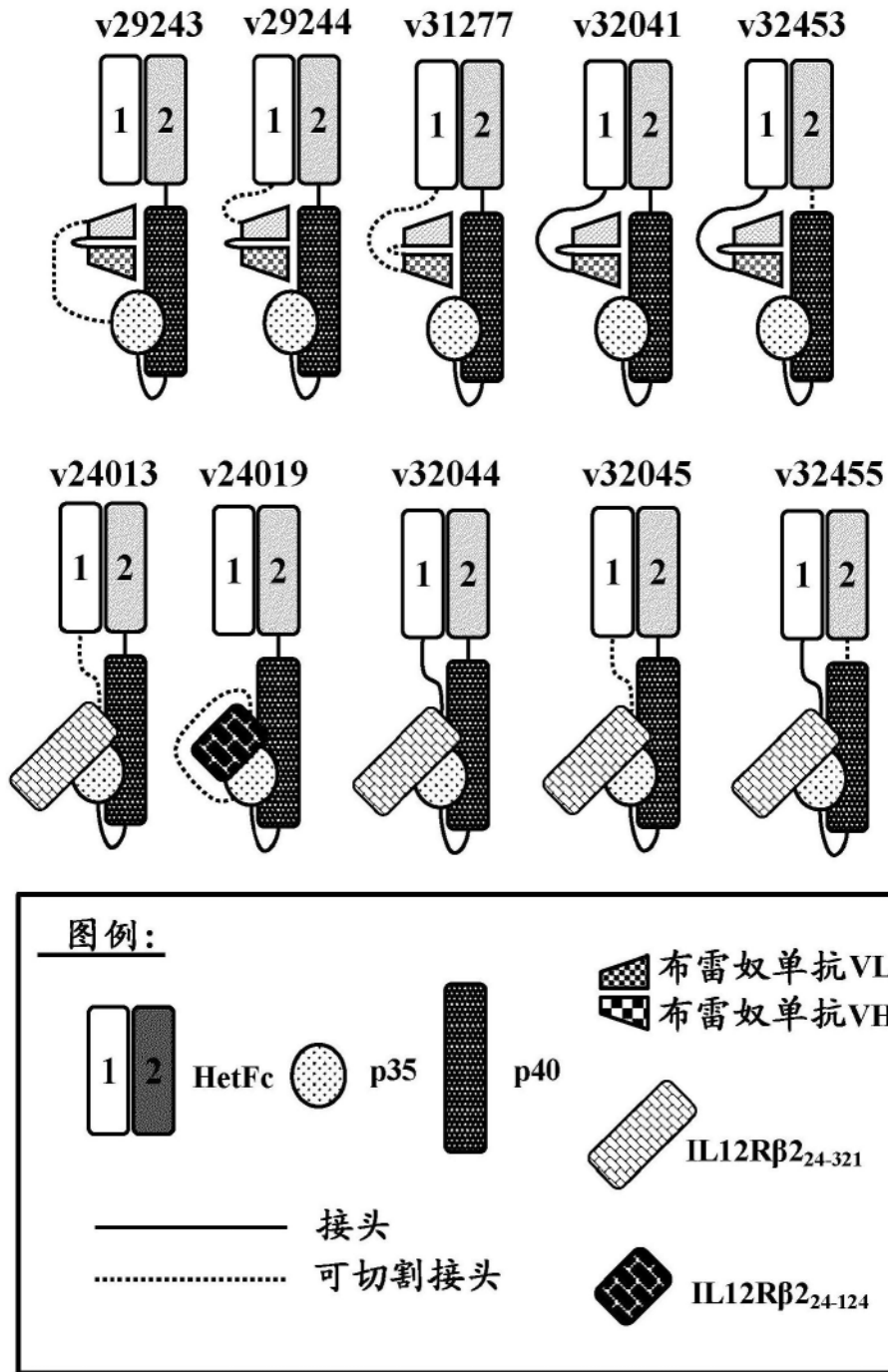


图5

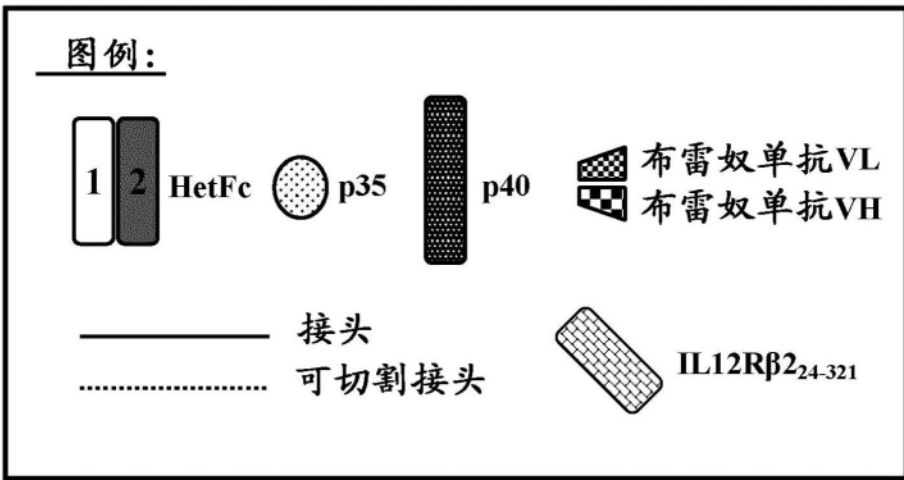
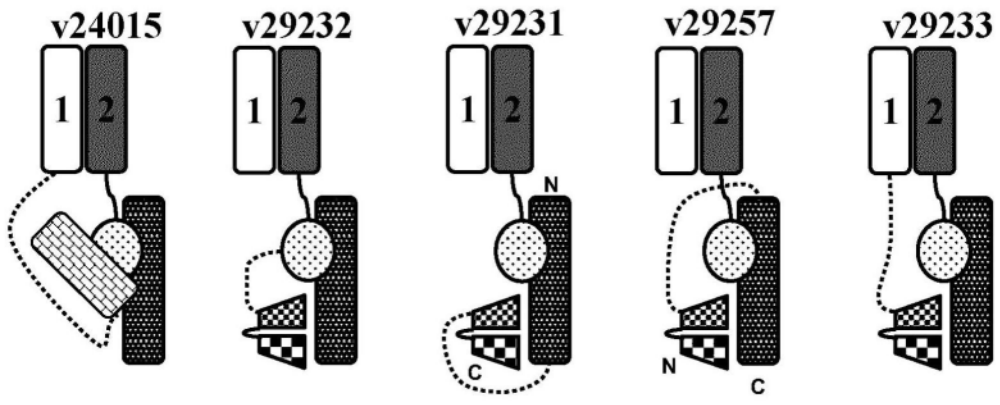


图6

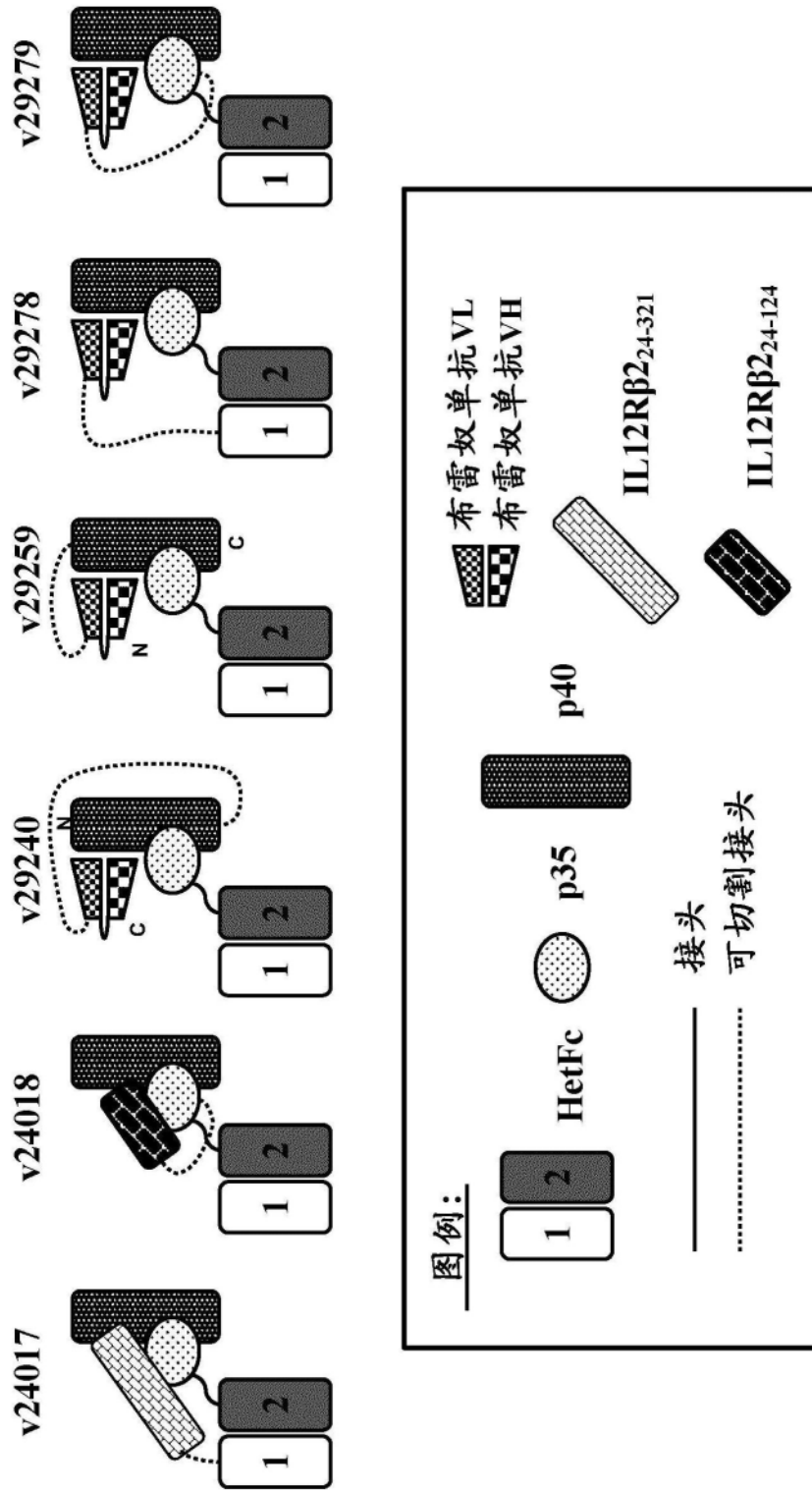


图7

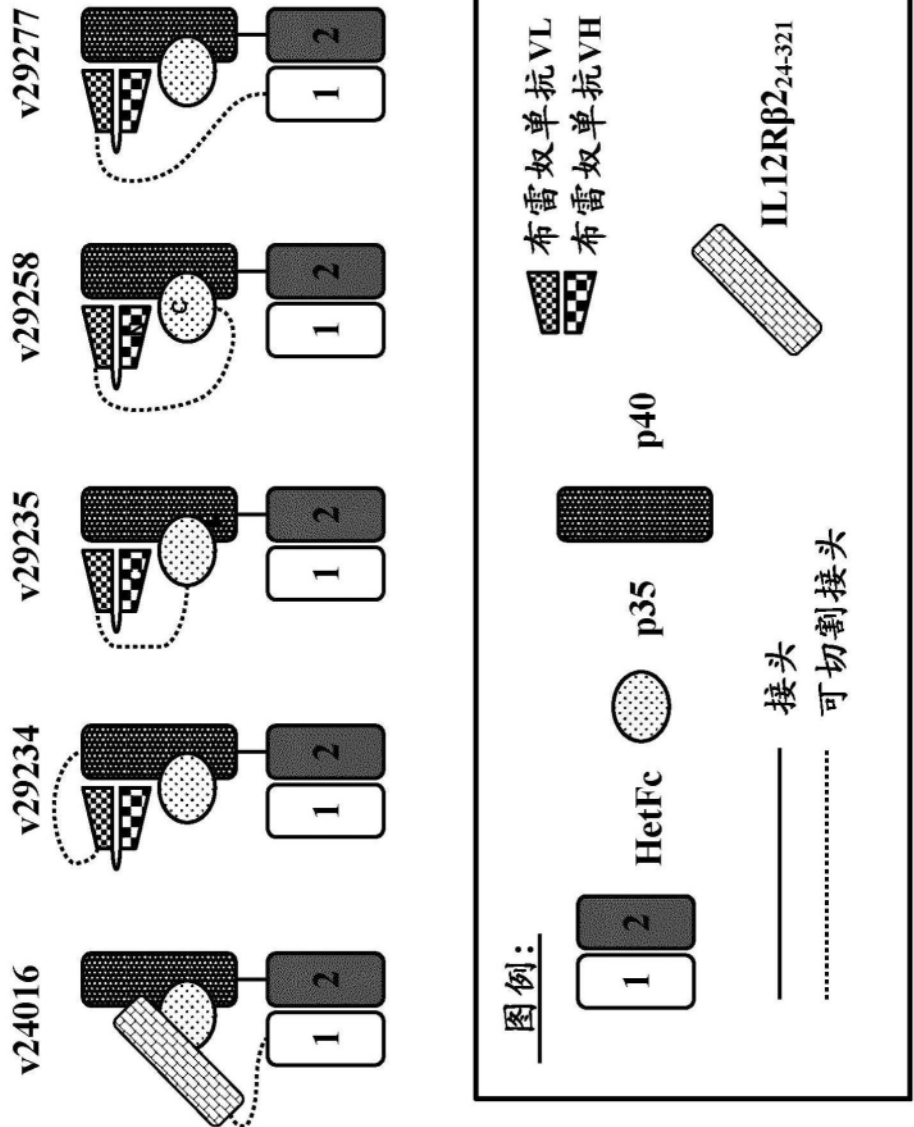


图8

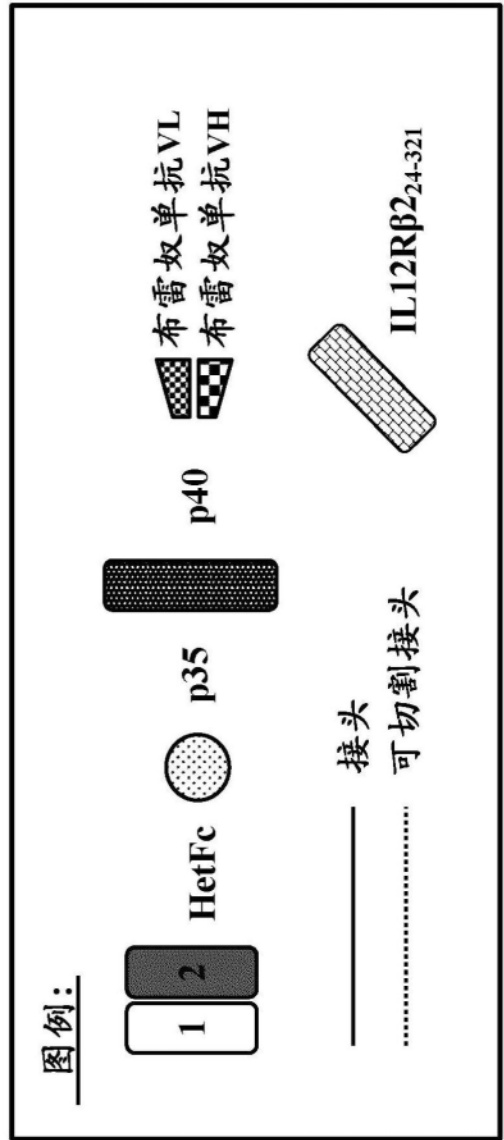
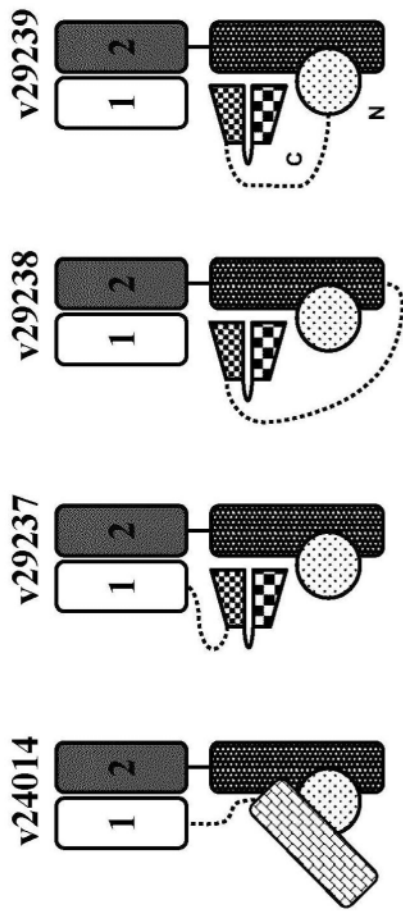


图9

A

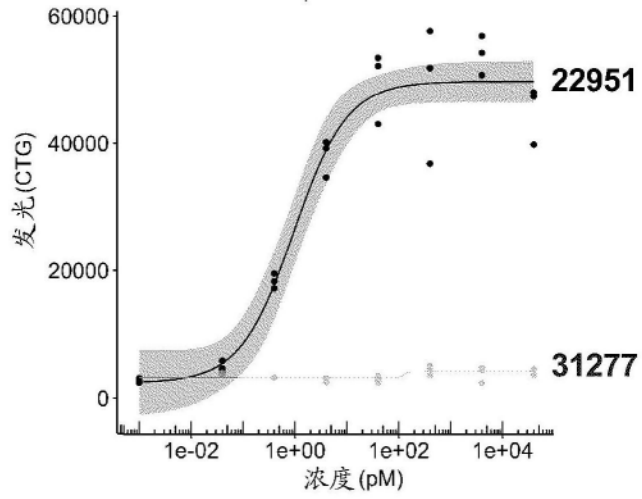


图10A

B

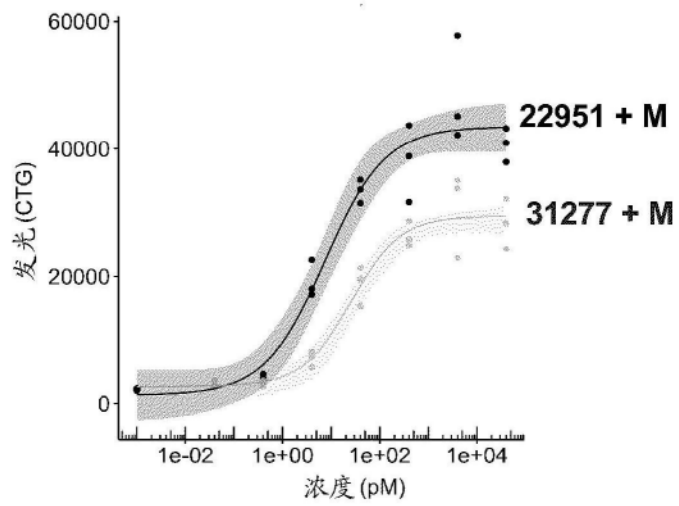


图10B

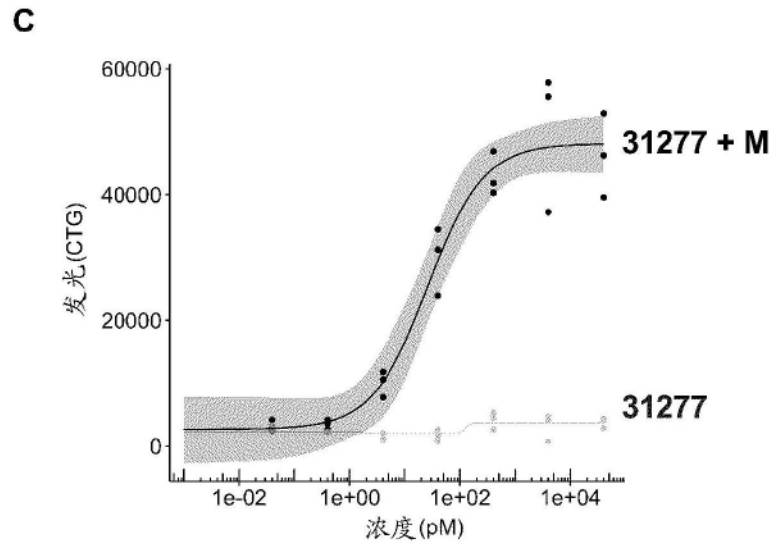


图10C

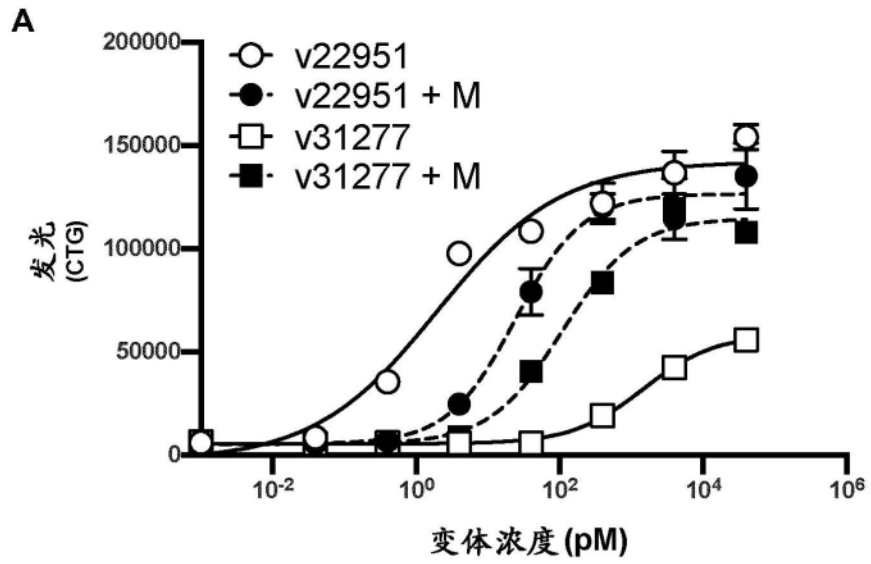


图11A

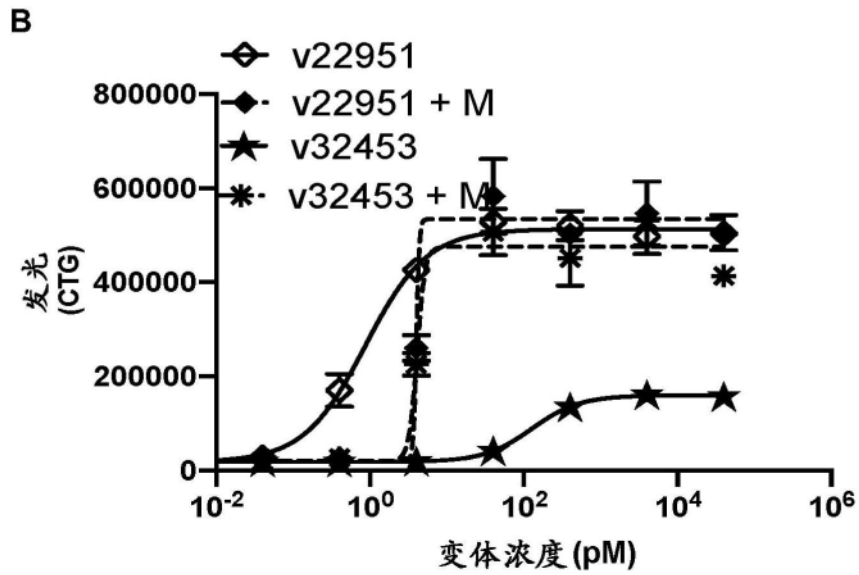


图11B

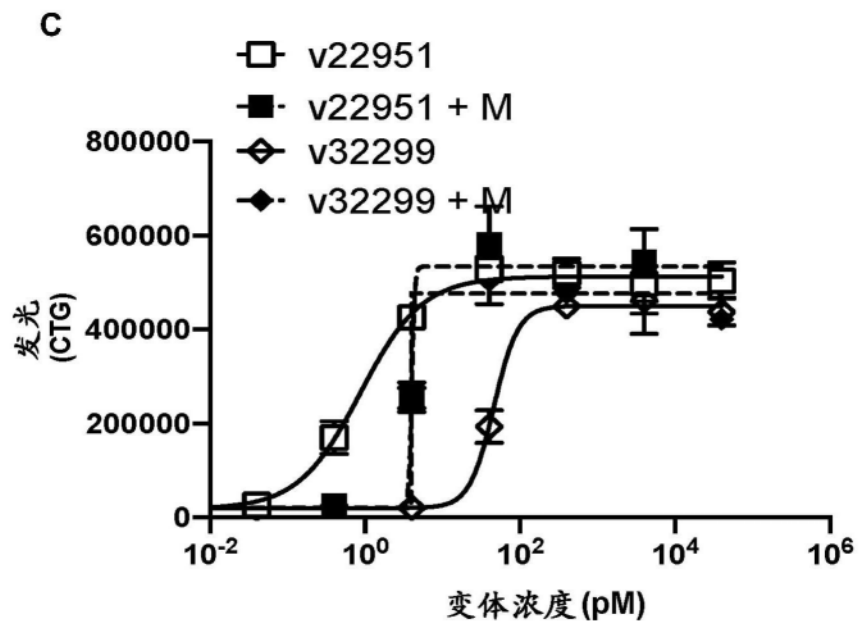


图11C

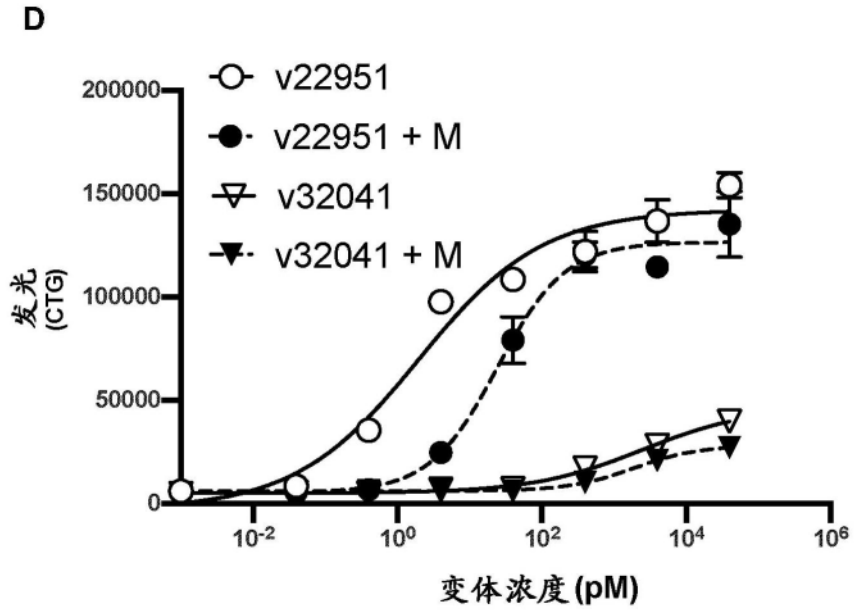


图11D

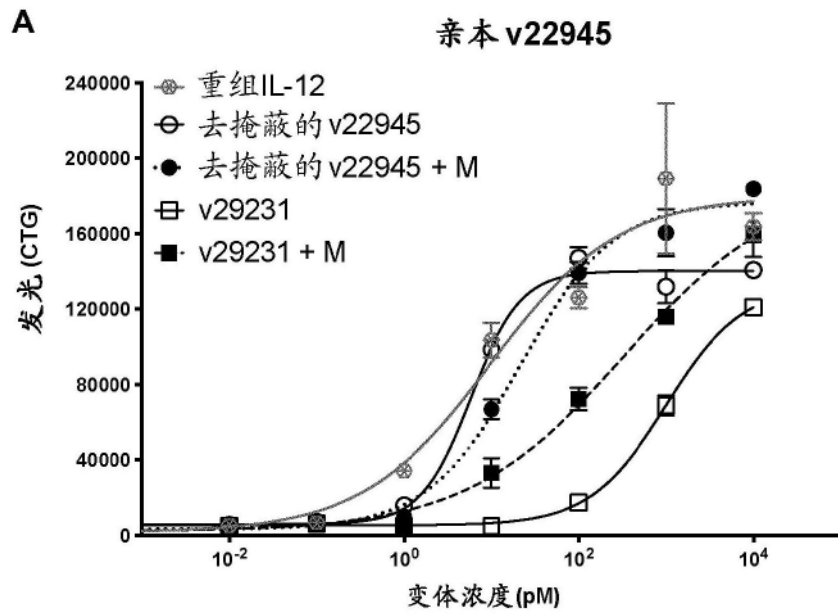


图12A

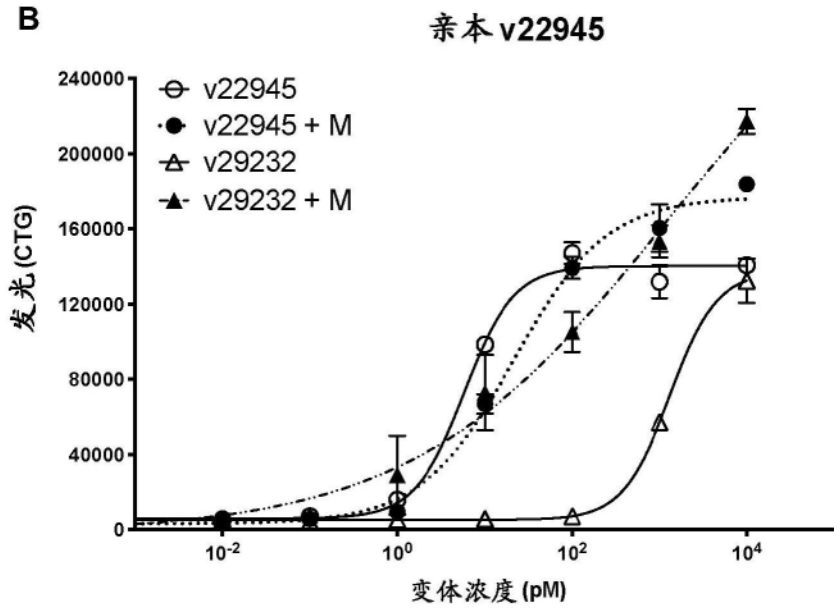


图12B

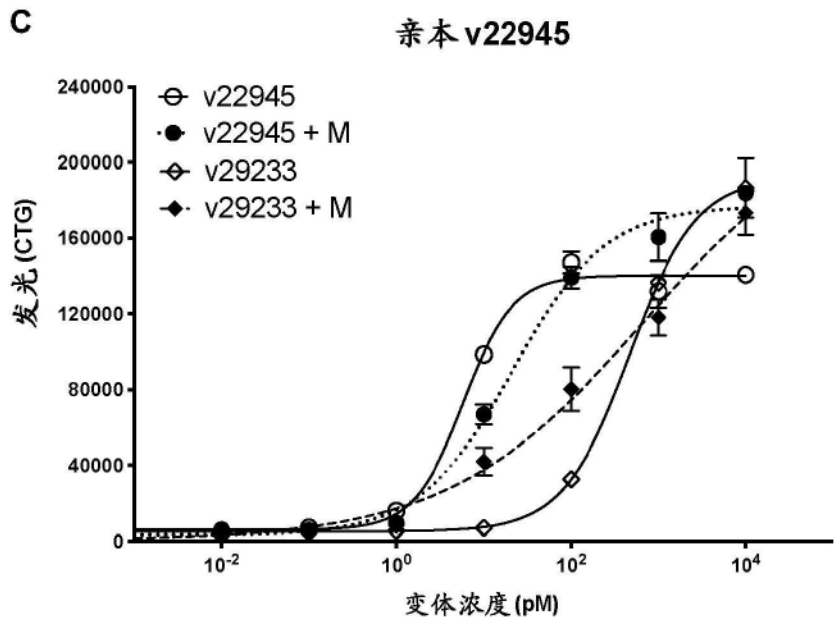


图12C

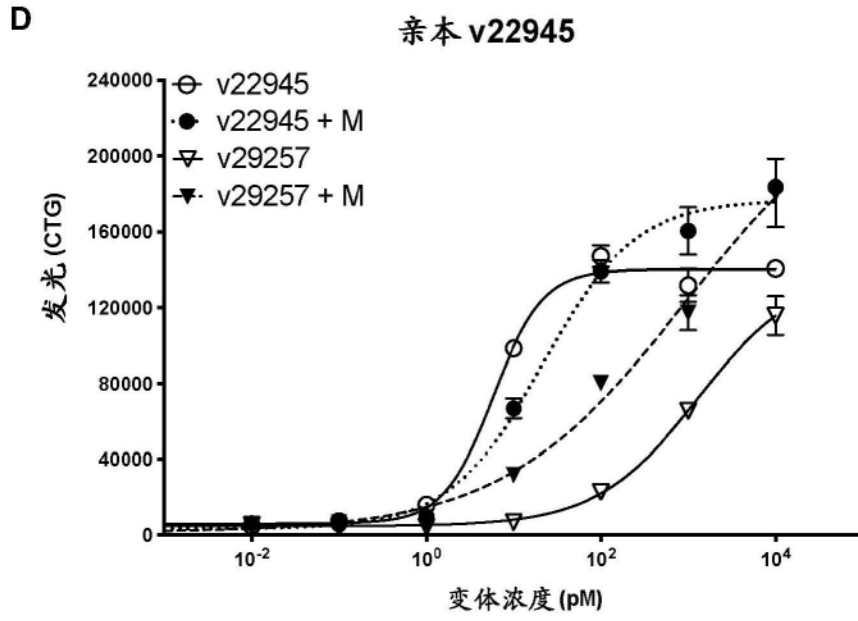


图12D

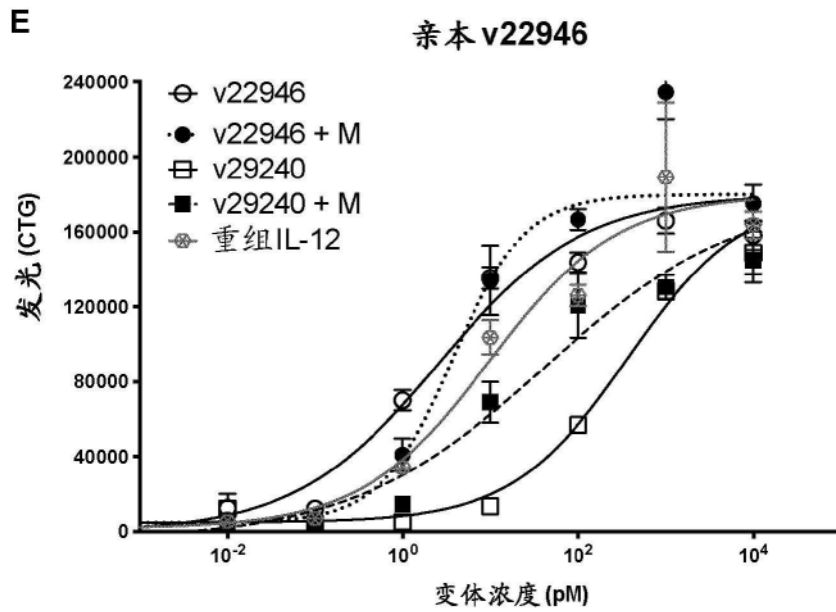


图12E

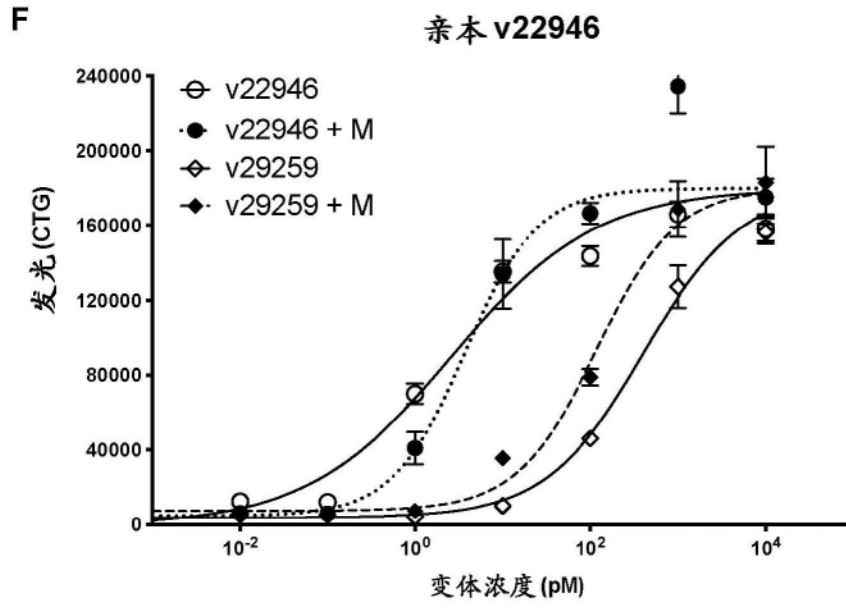


图12F

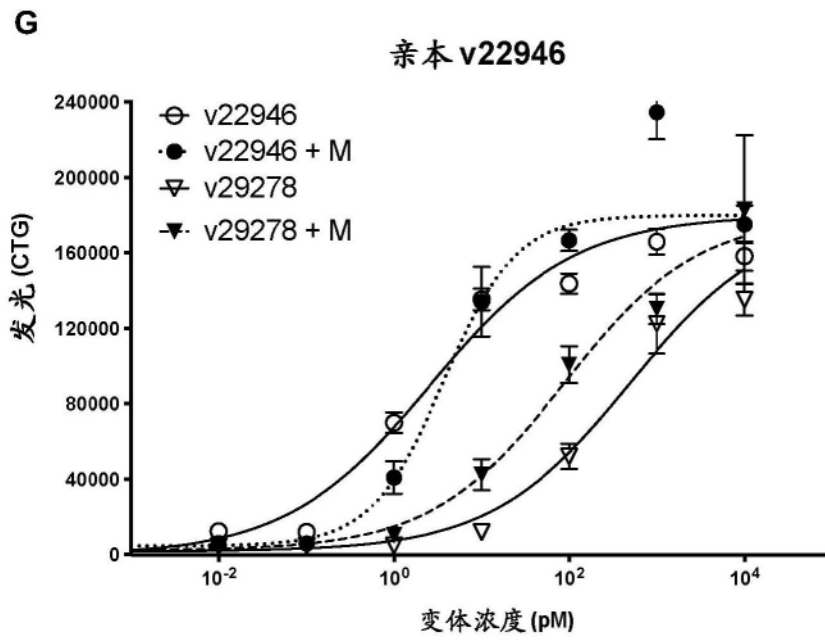


图12G

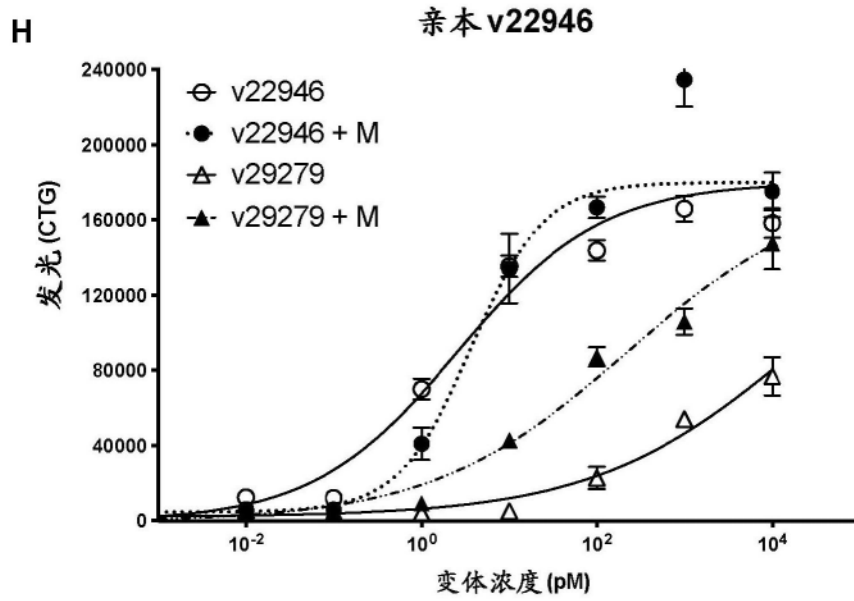


图12H

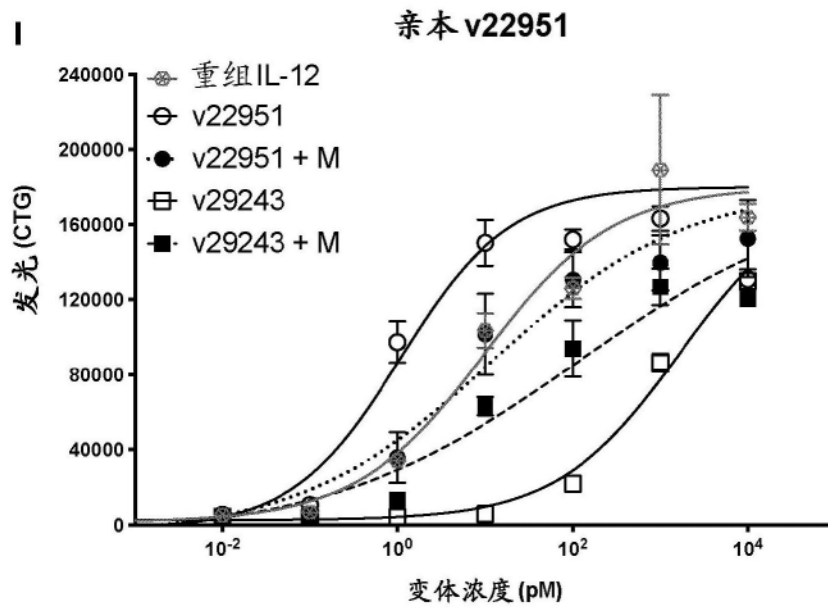


图12I

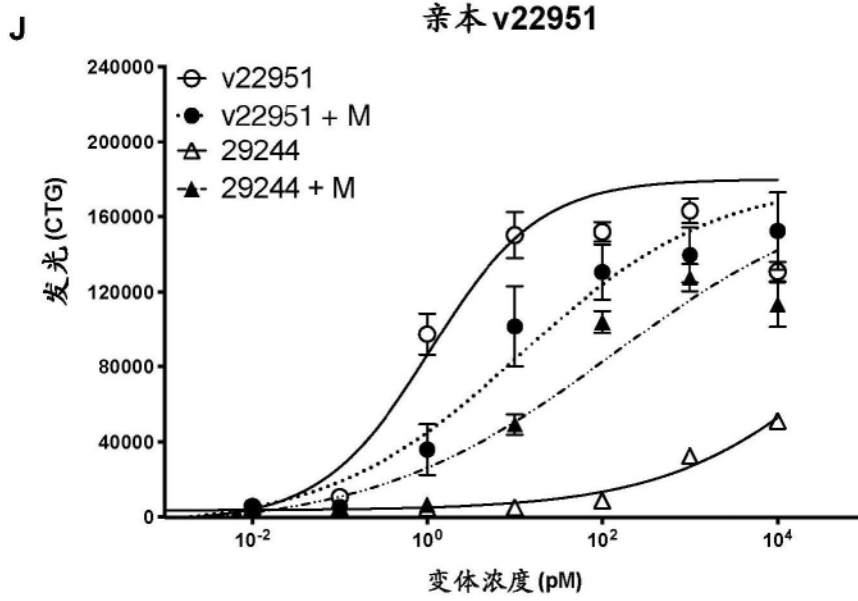


图12J

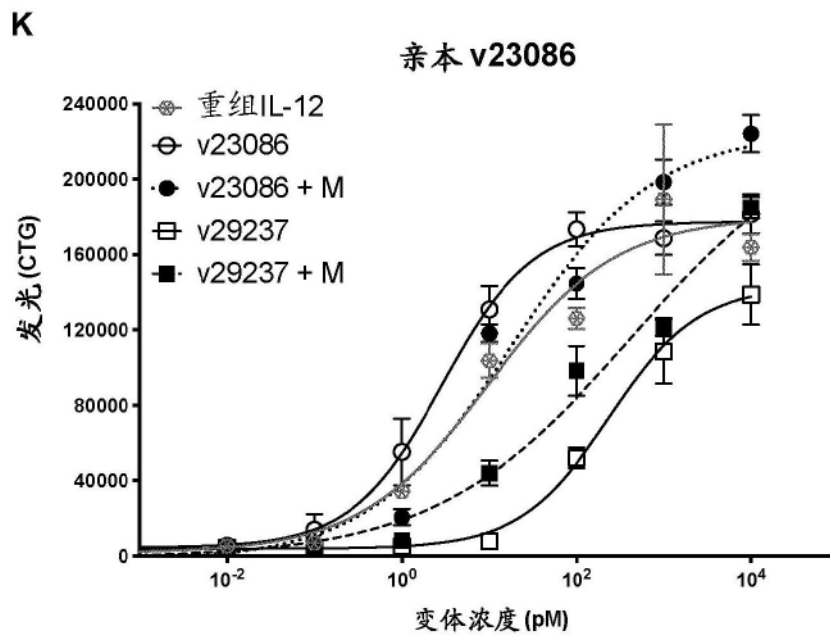


图12K

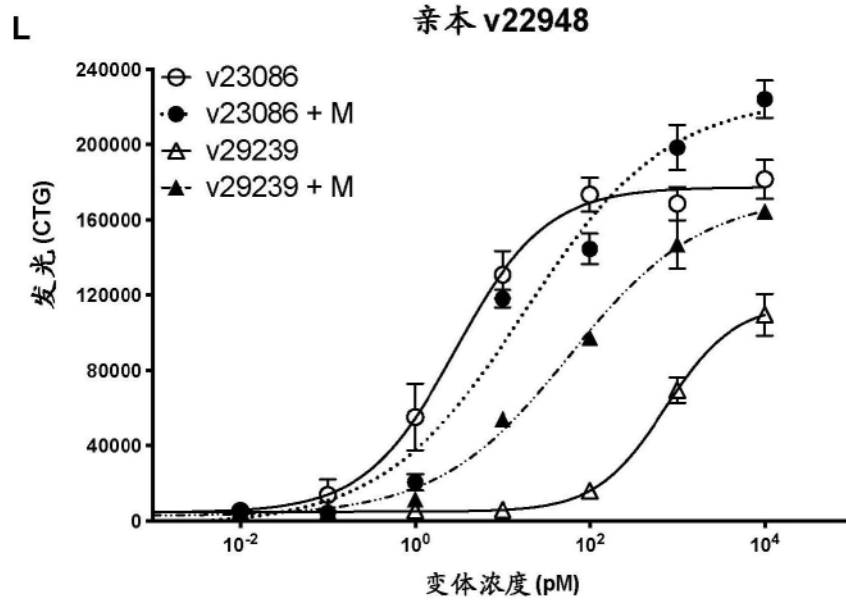


图12L

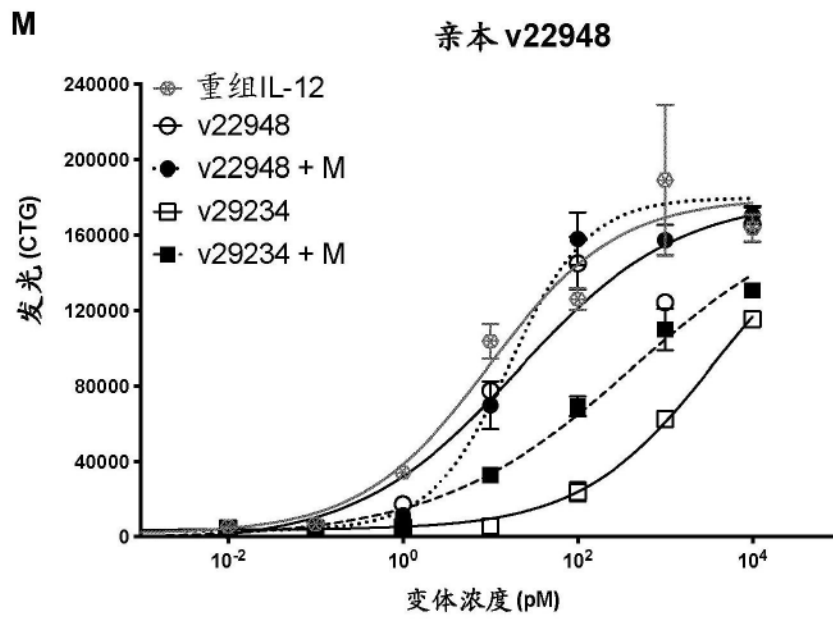


图12M

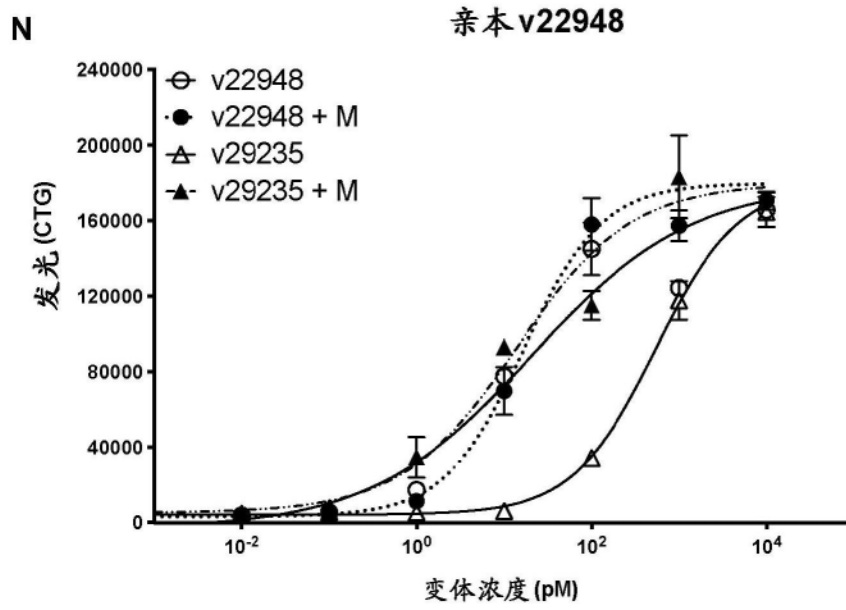


图12N

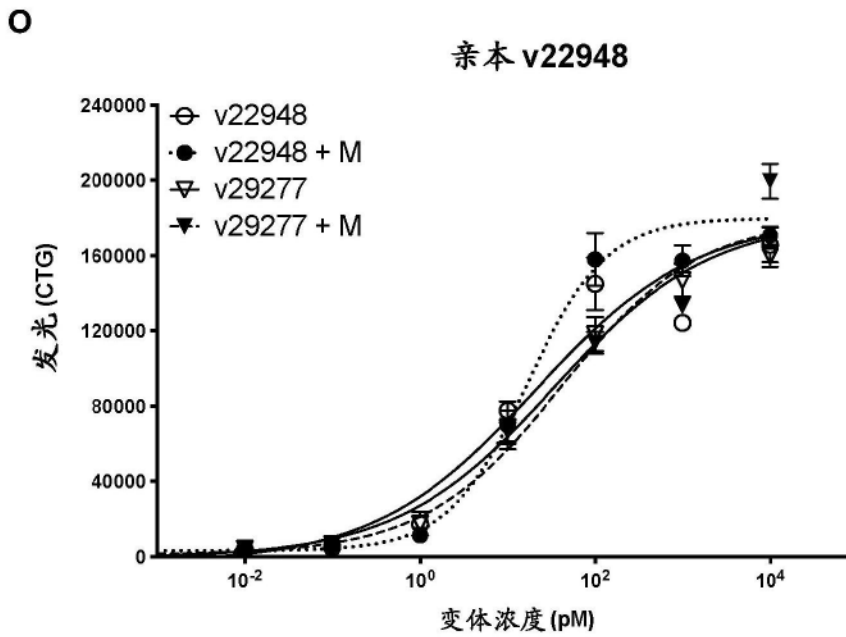


图12O

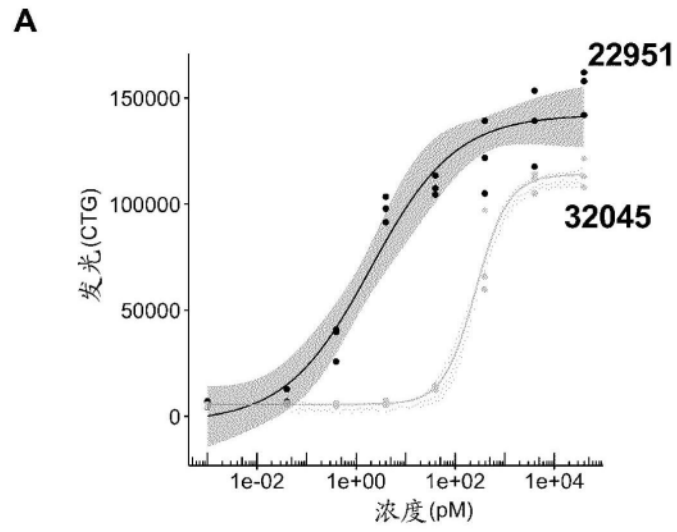


图13A

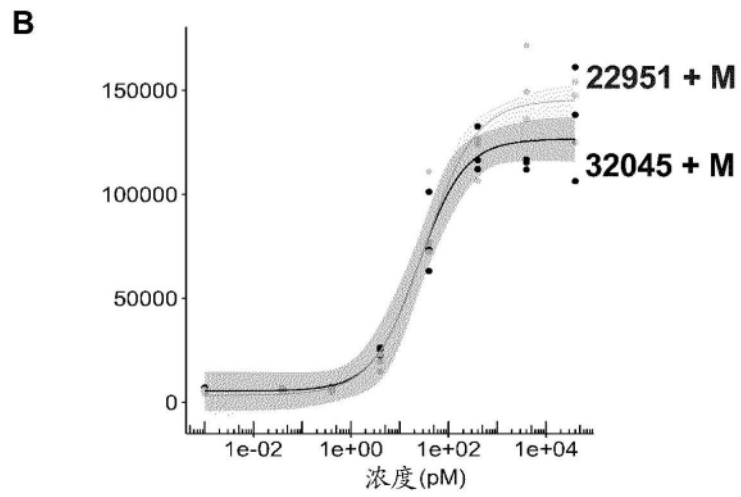


图13B

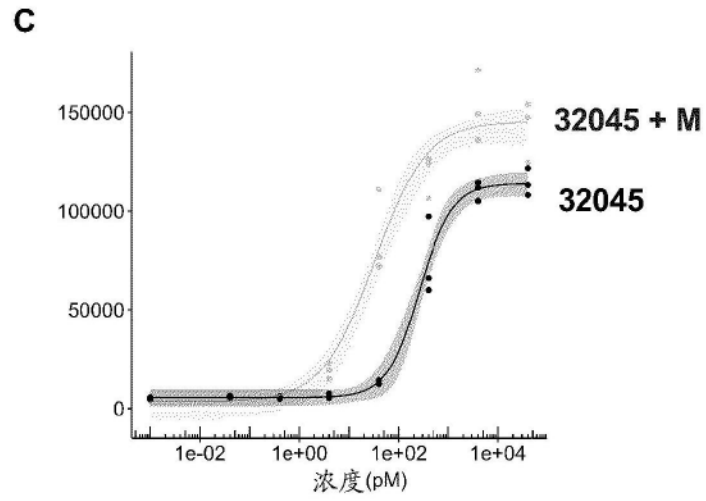


图13C

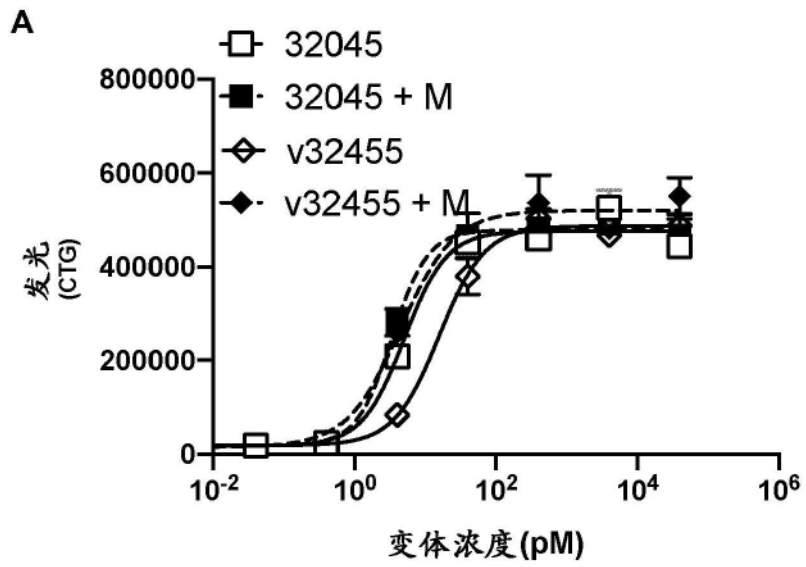


图14A

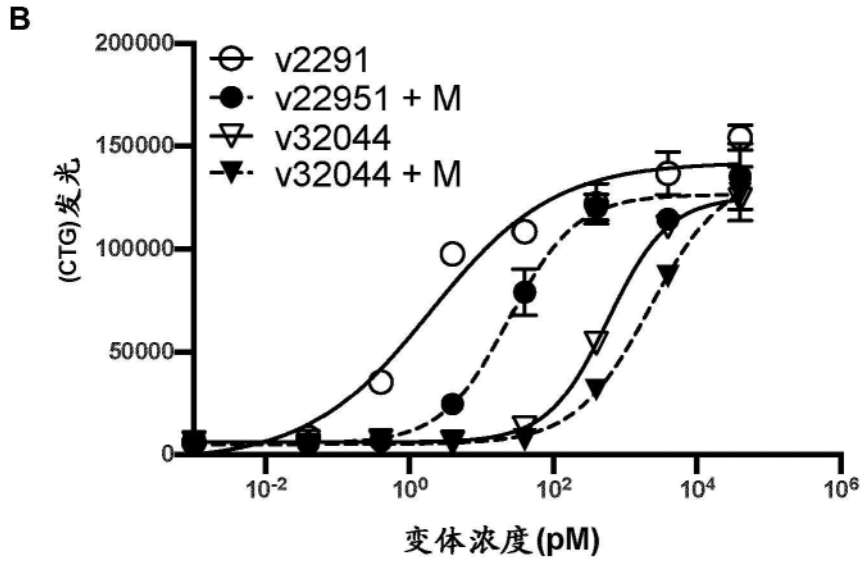


图14B

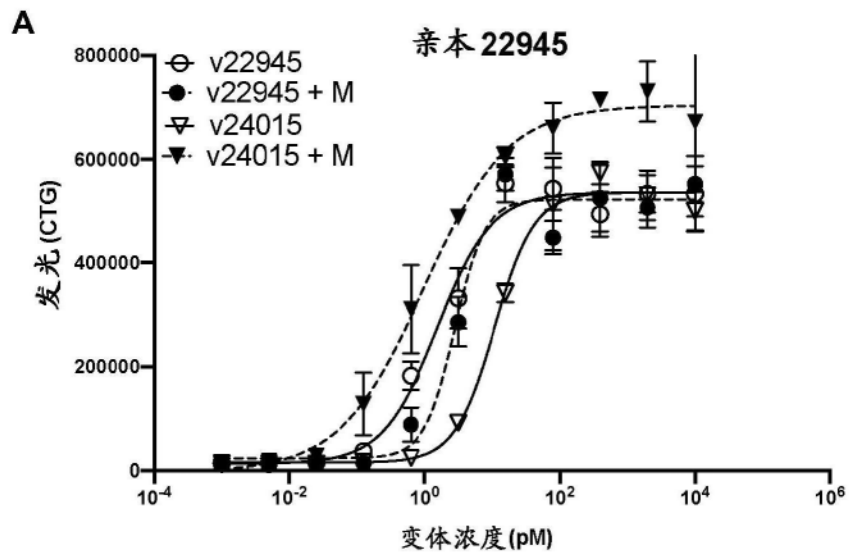


图15A

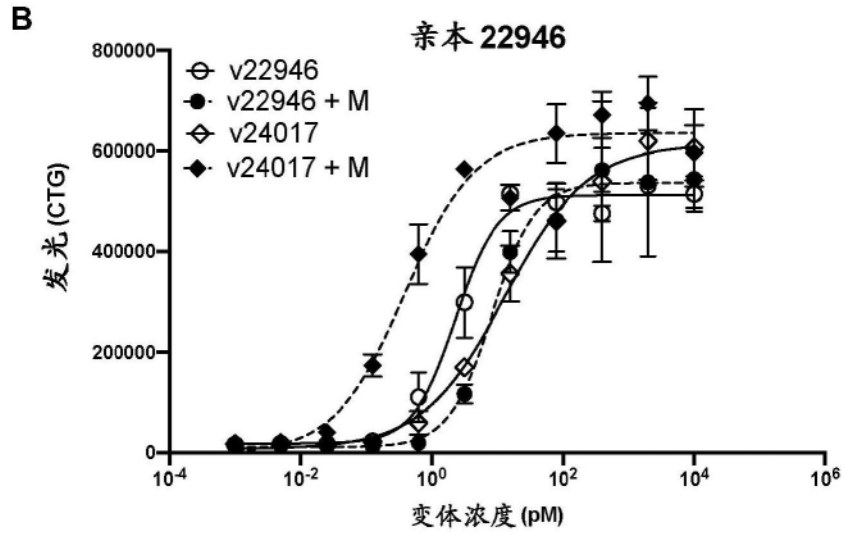


图15B

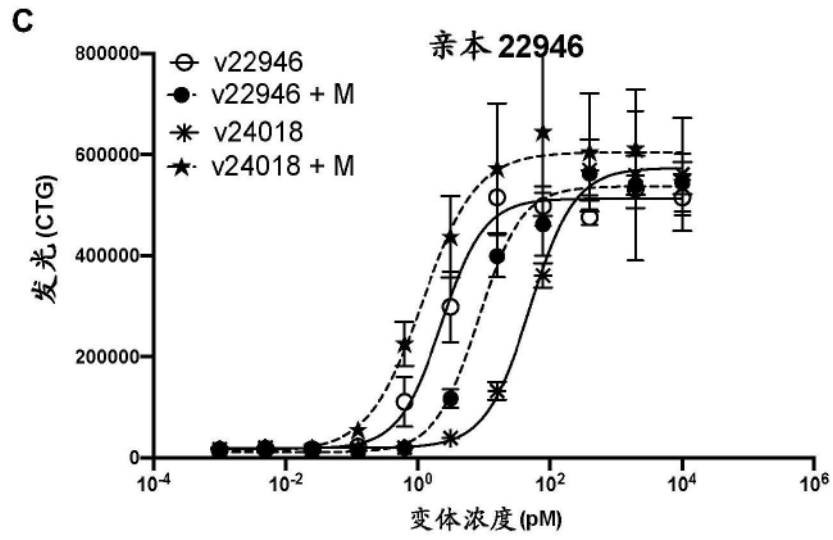


图15C

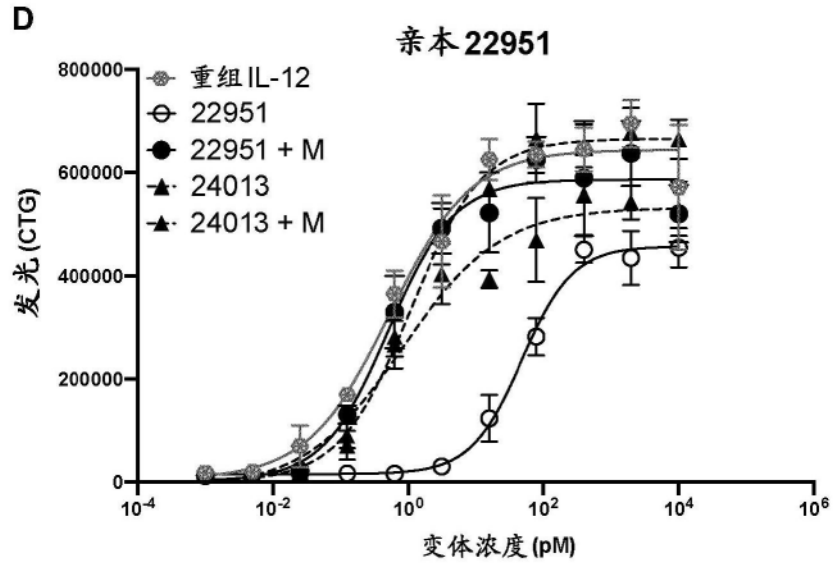


图15D

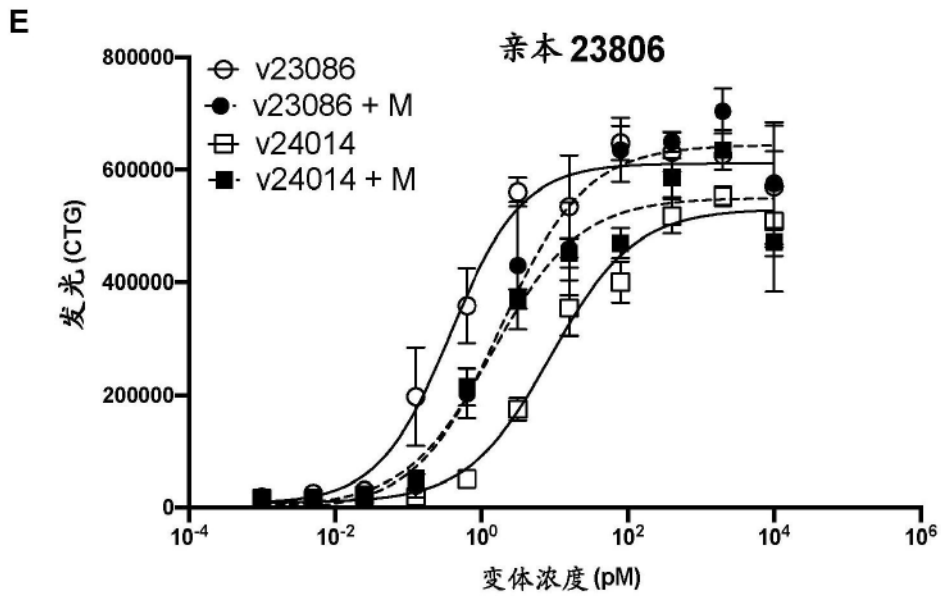


图15E

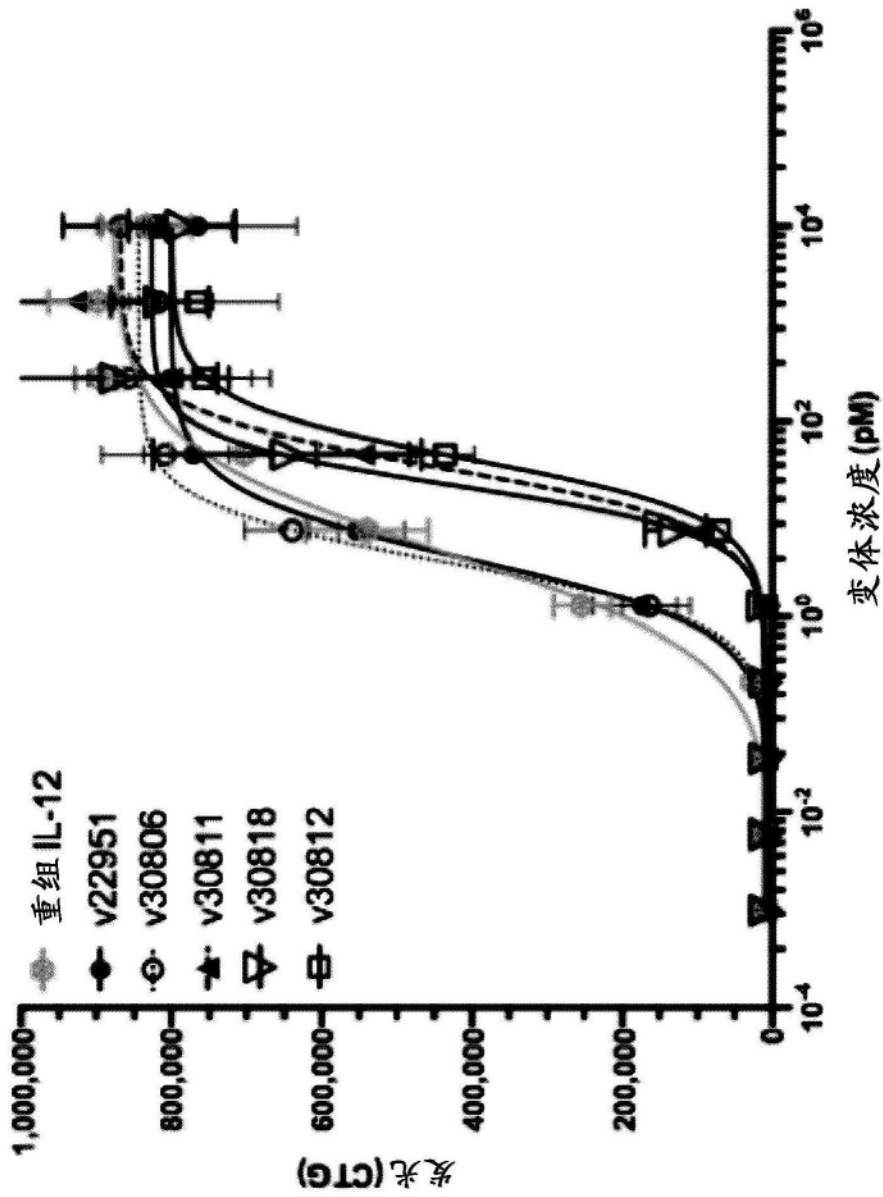


图16A

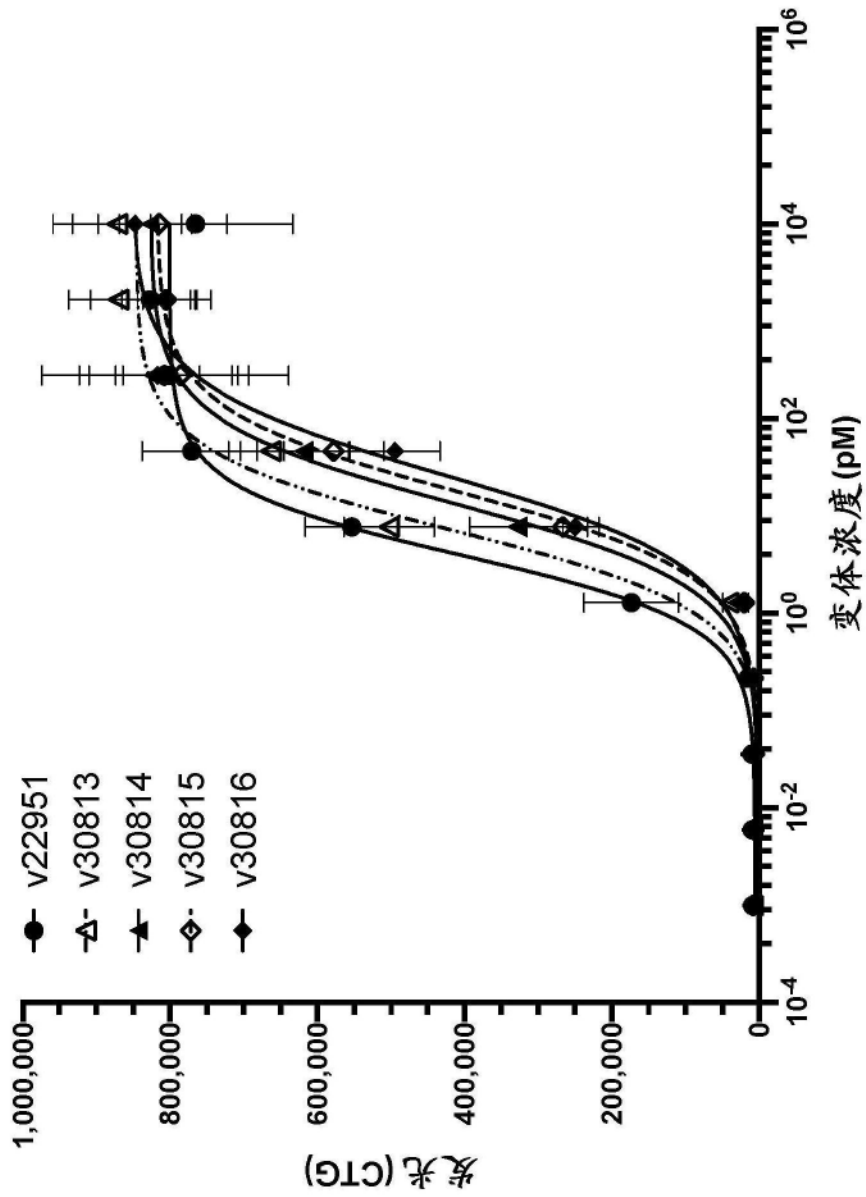


图16B

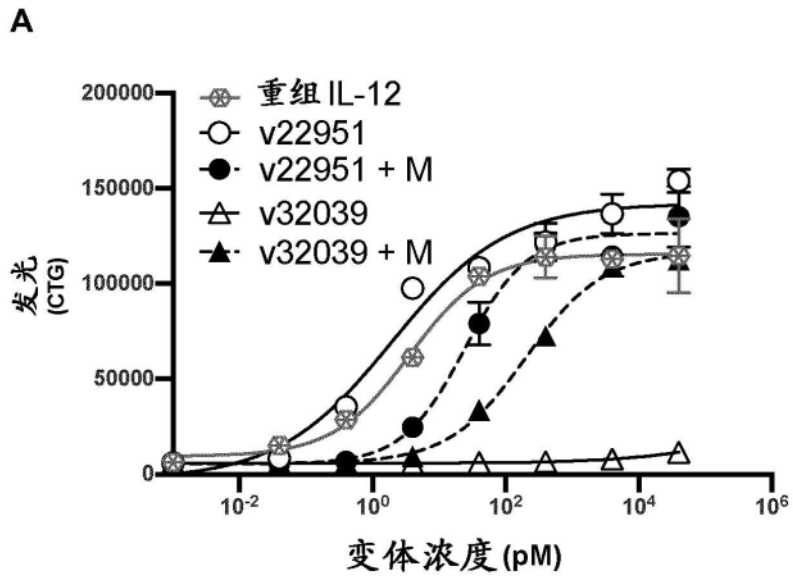


图17A

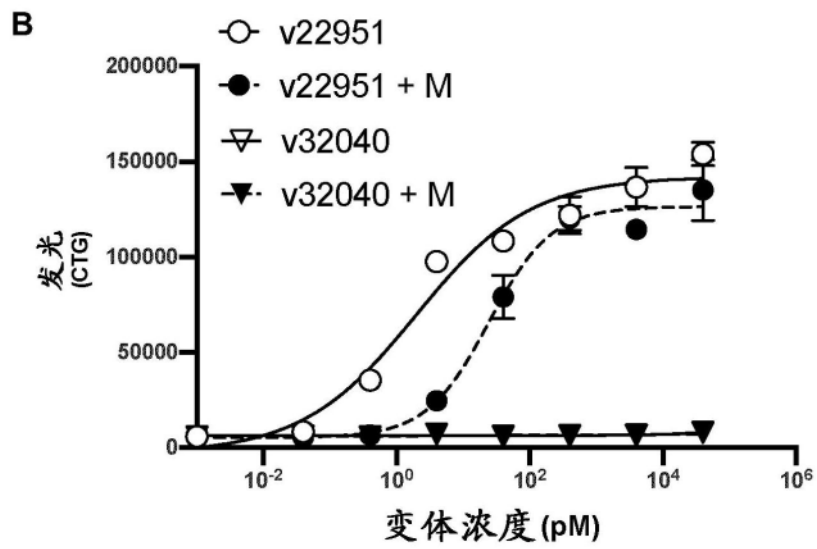


图17B

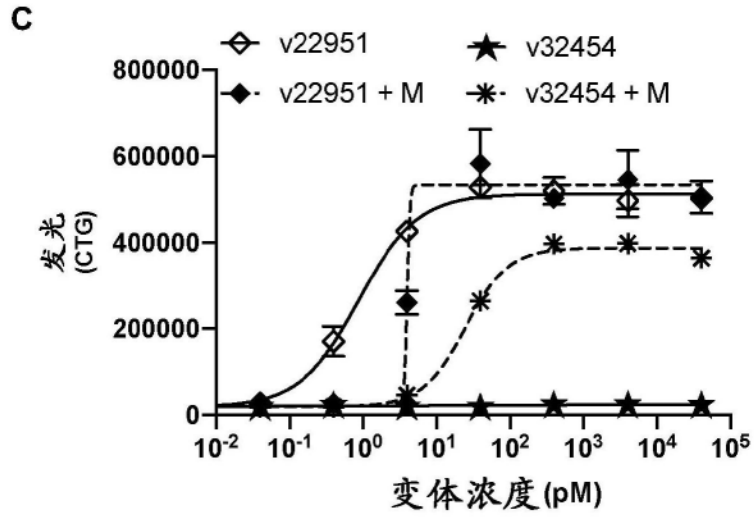


图17C

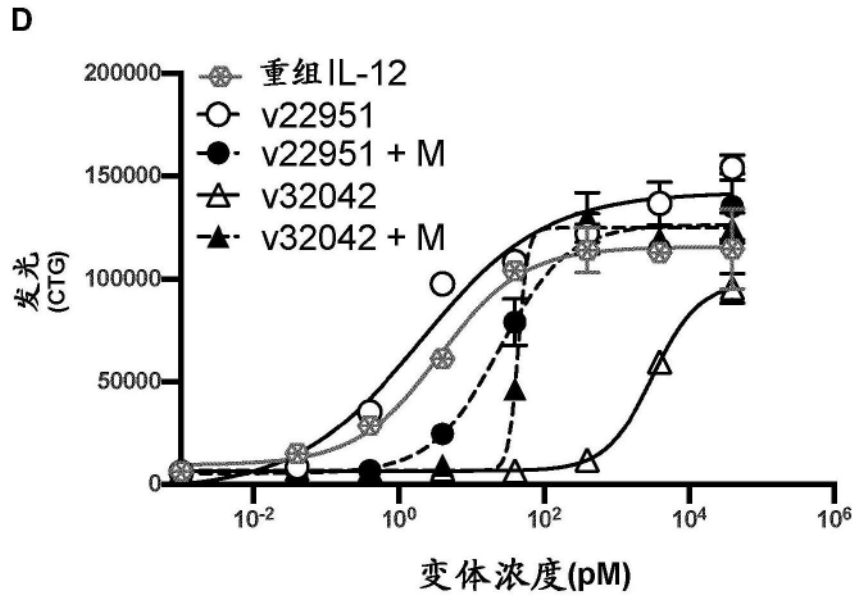


图17D

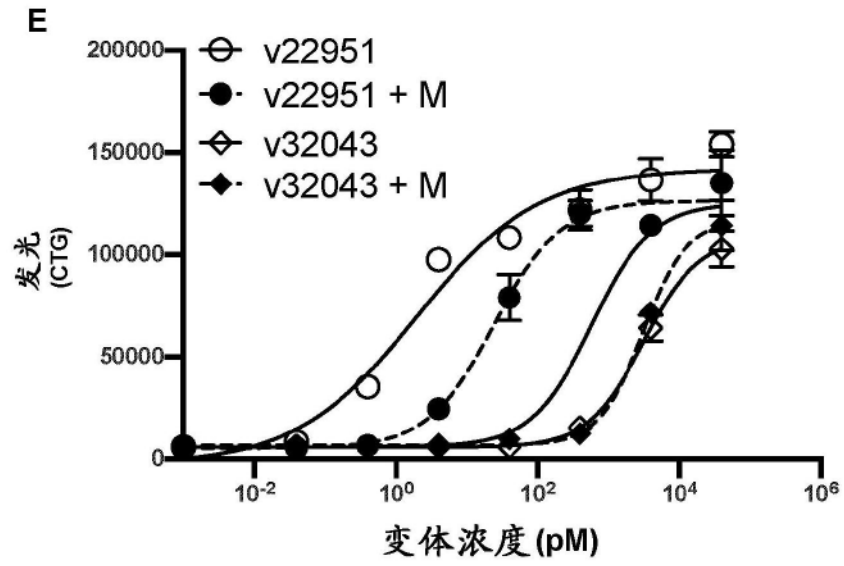


图17E

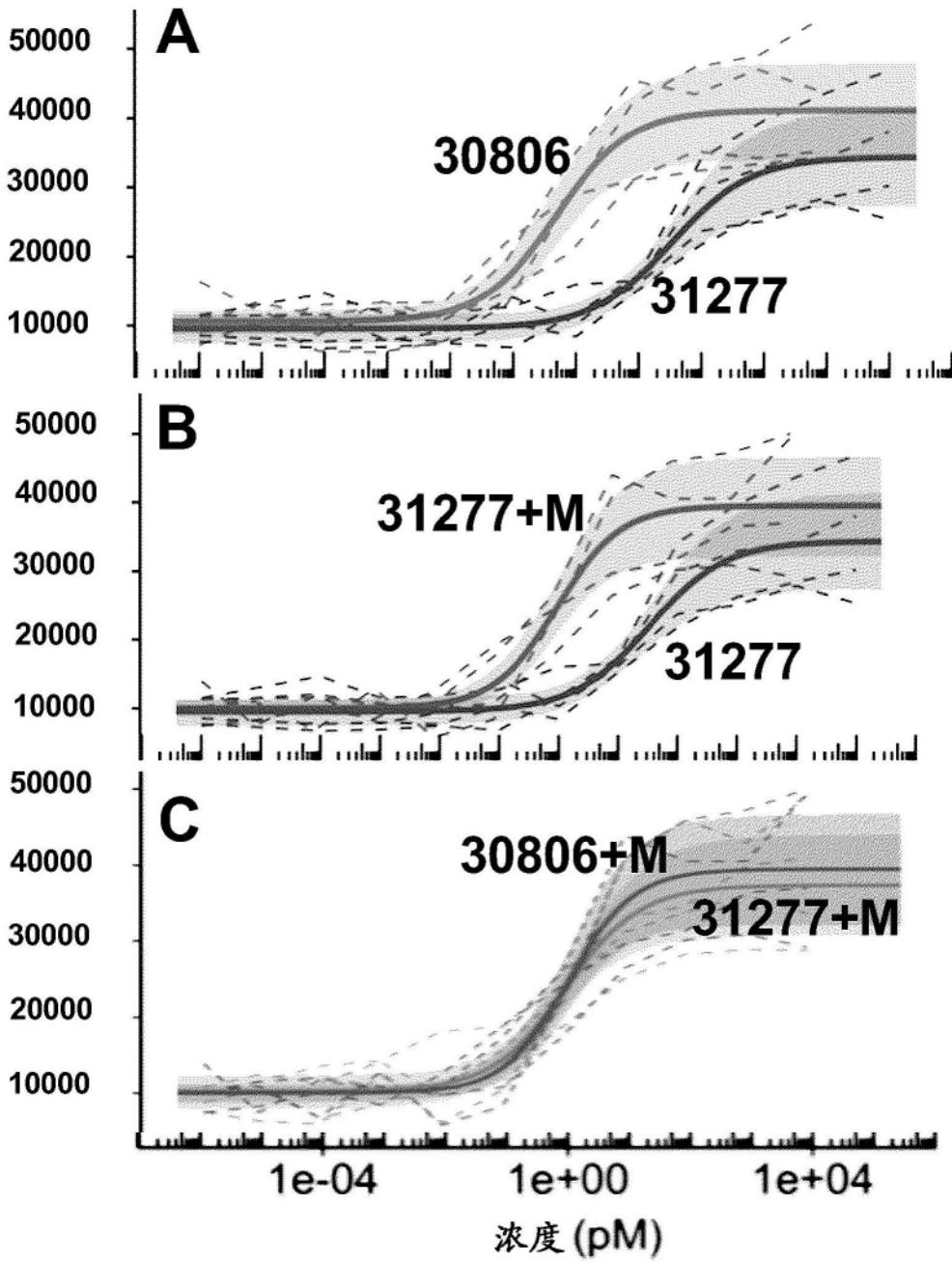


图18A、18B和18C

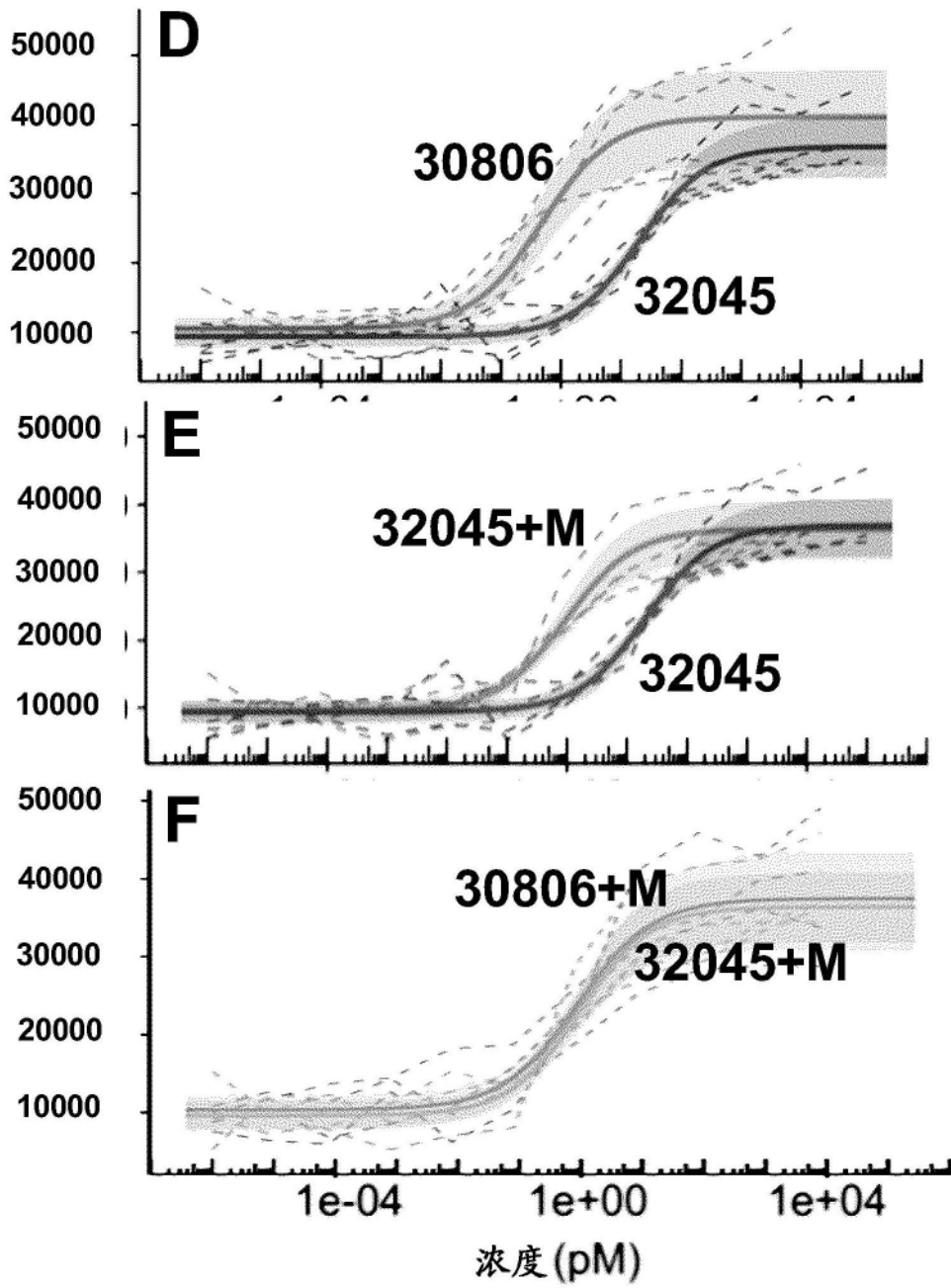


图18D、18E和18F

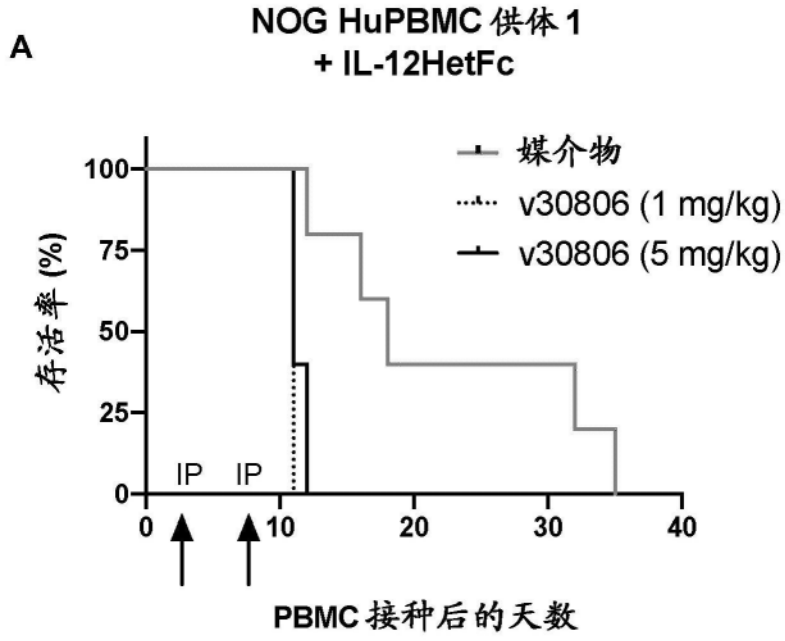


图19A

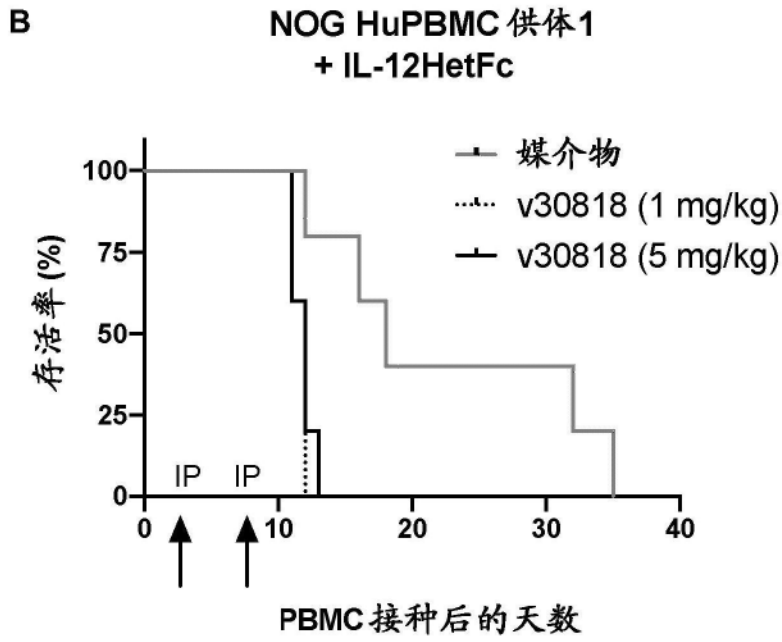


图19B

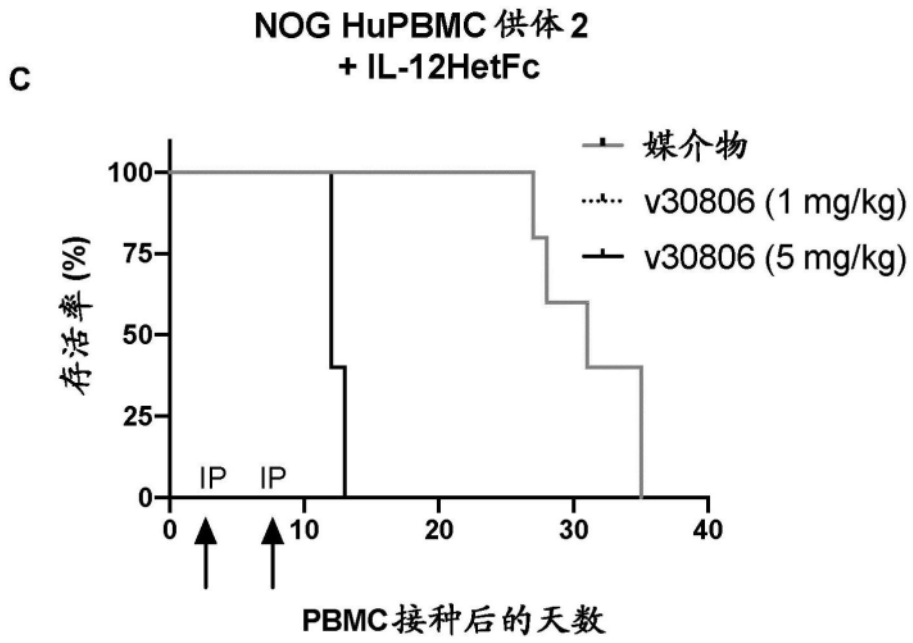


图19C

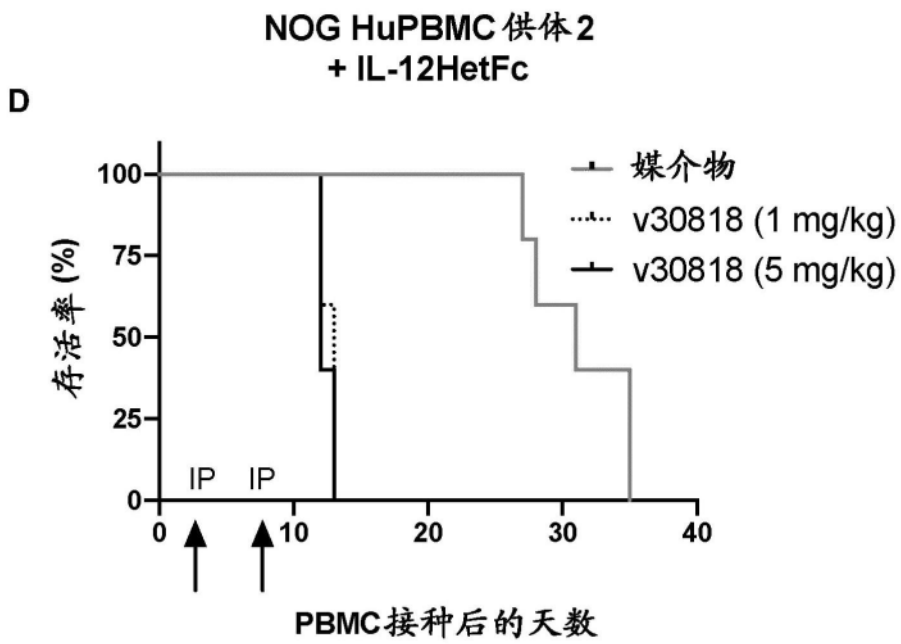


图19D

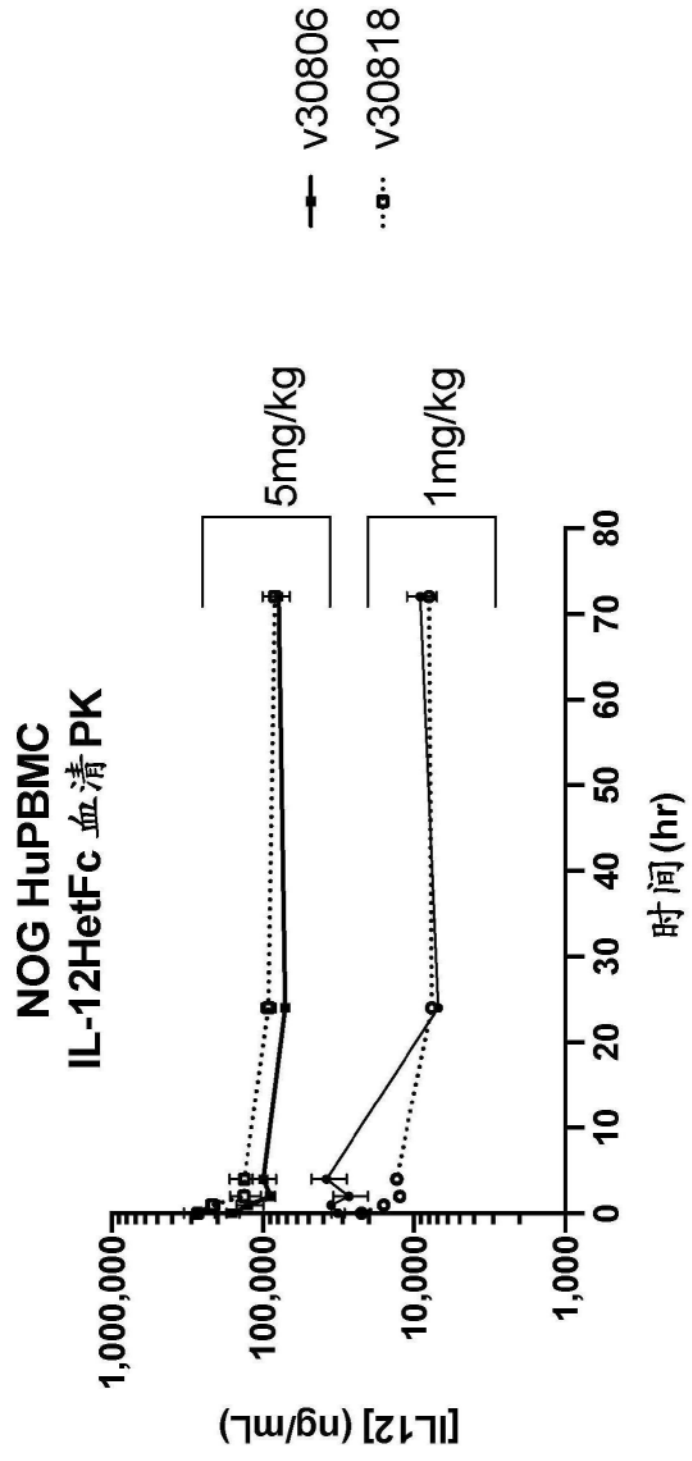


图20

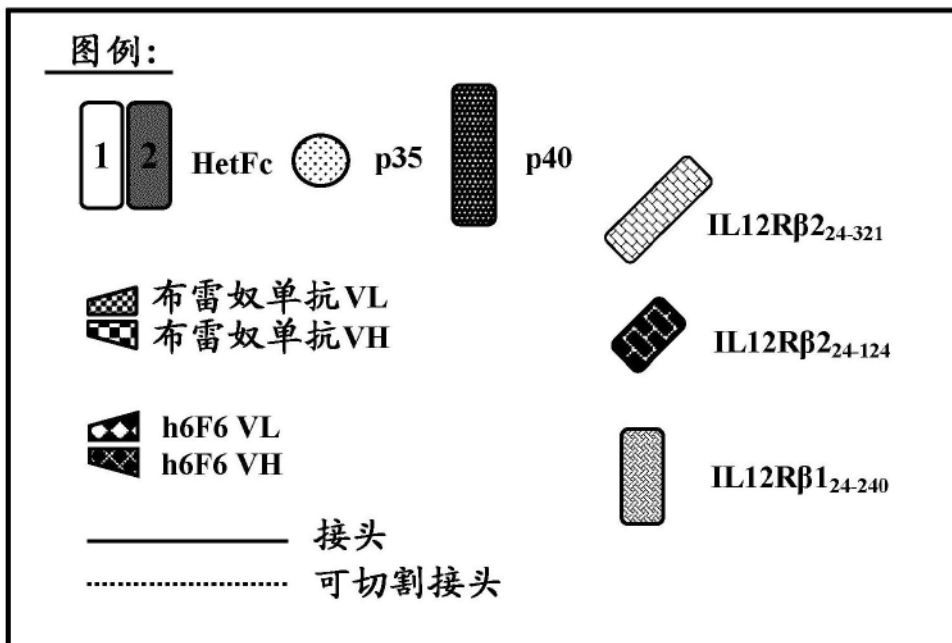
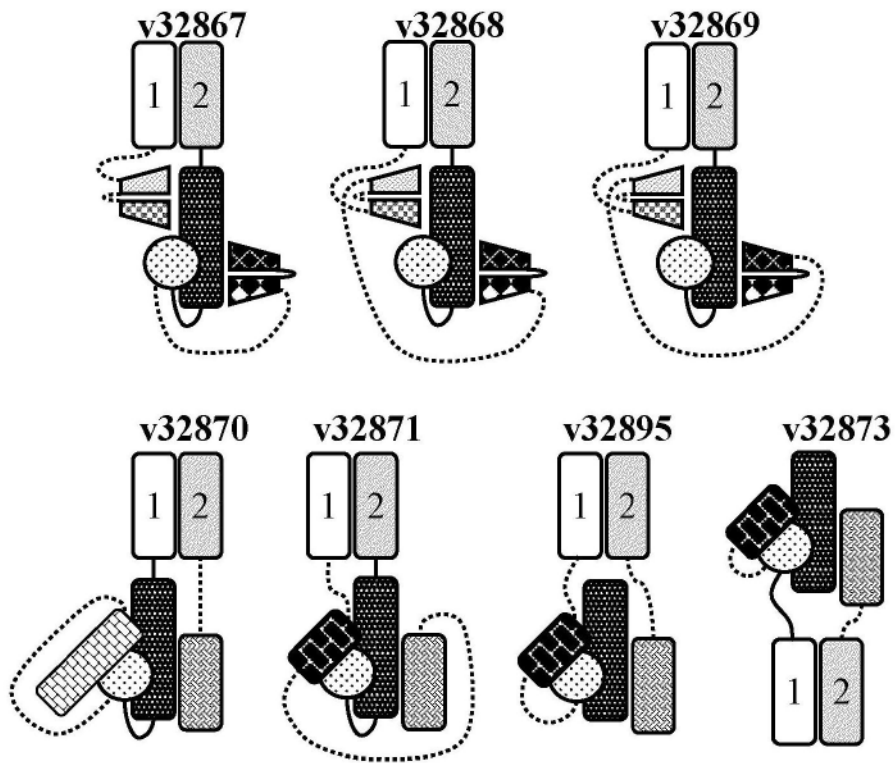


图21

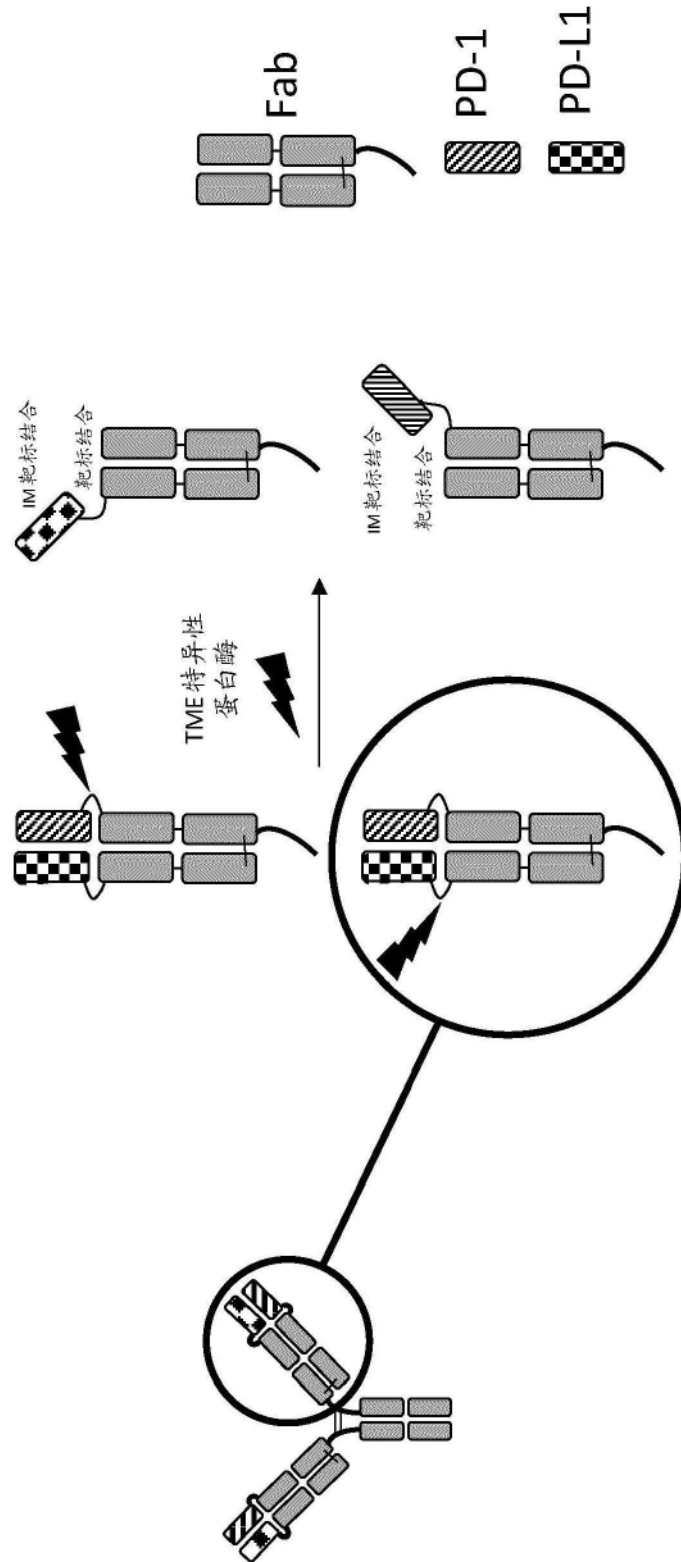


图22

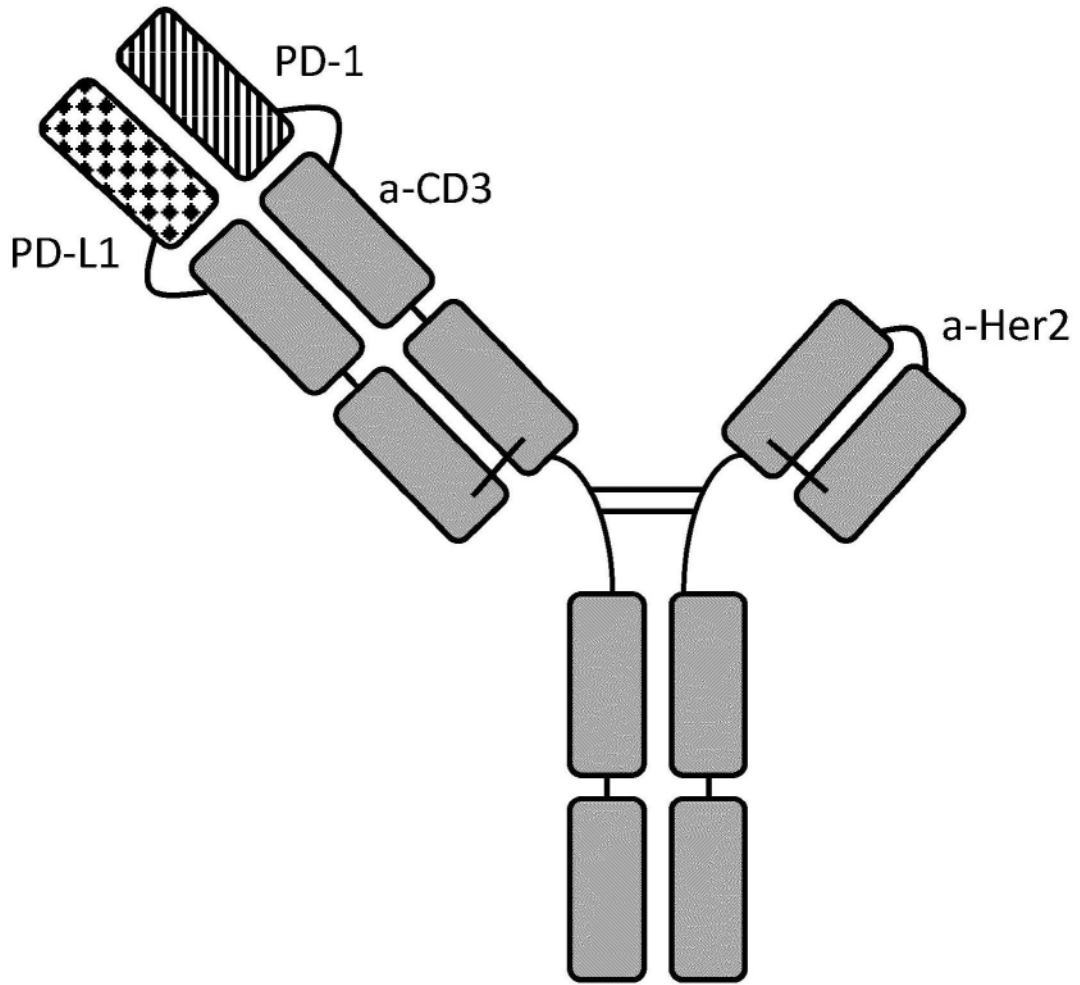


图23

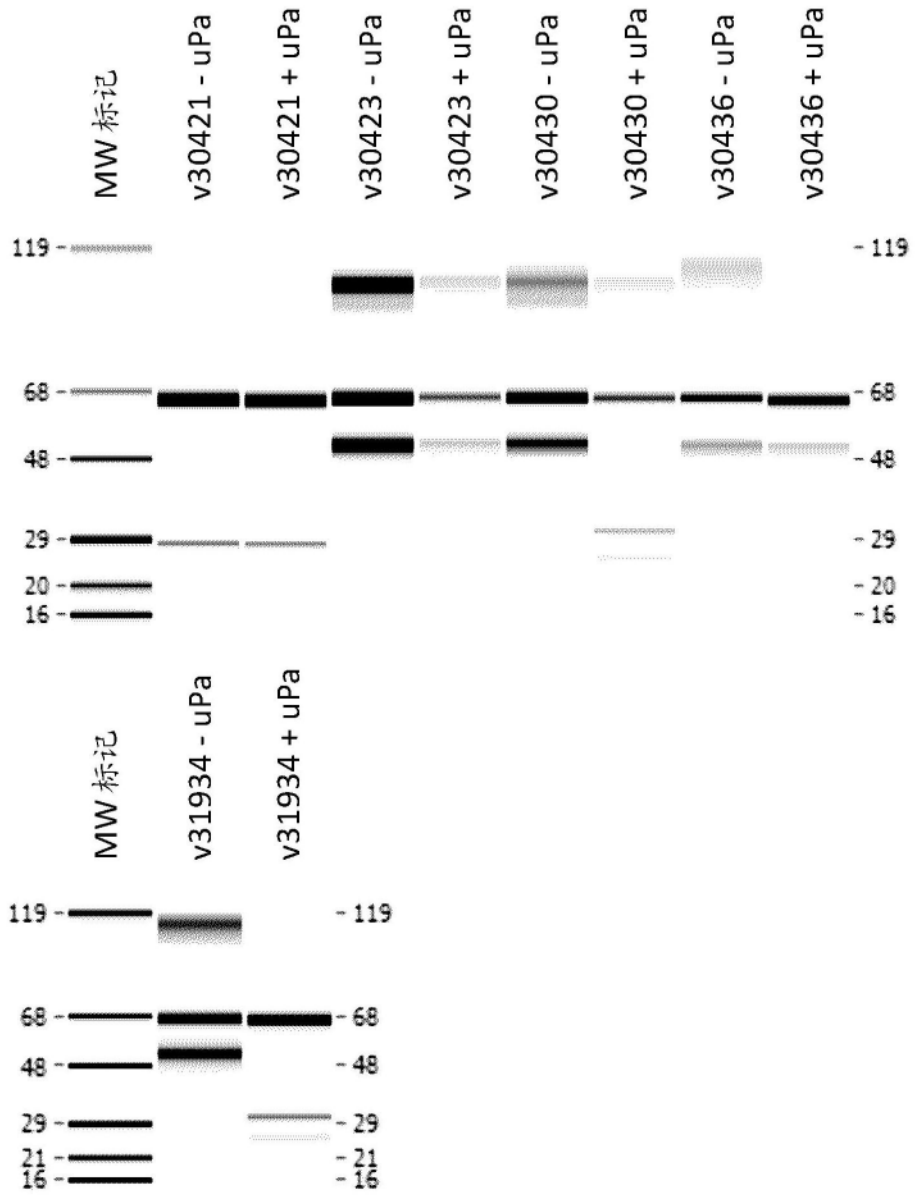
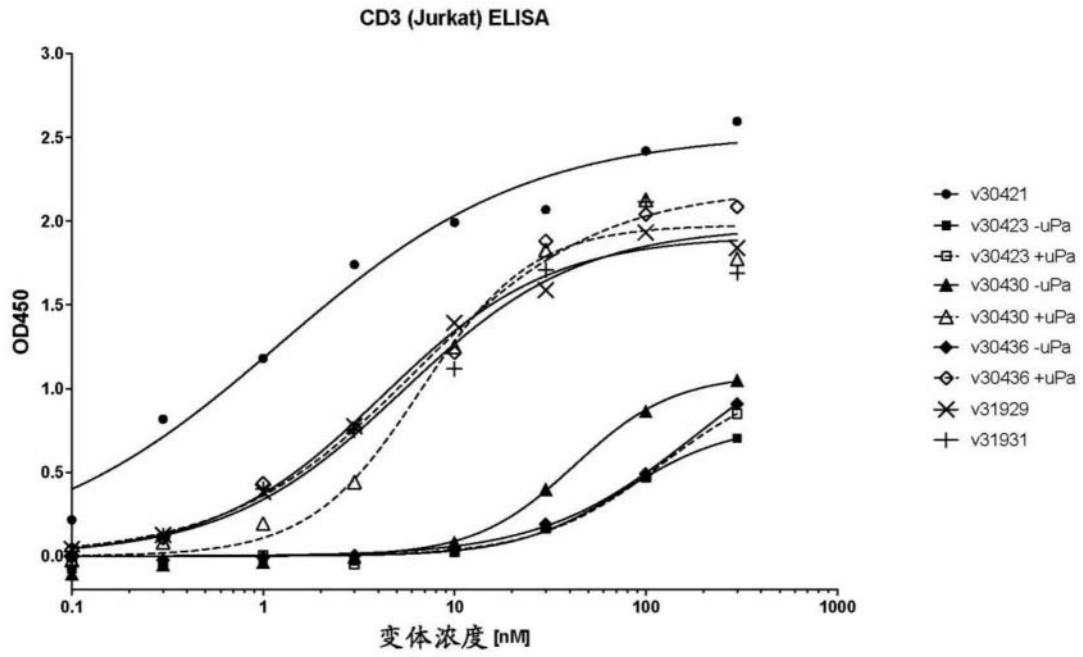


图24



样本	EC50 (nM)	相对于WT的倍数
v30421	1.218	1.00
v30423 -uPa	76.59	62.88
v30423 +uPa	122.5	100.57
v30430 -uPa	42.34	34.76
v30430 +uPa	6.65	5.46
v30436 -uPa	178	146.14
v30436 +uPa	6.225	5.11
v31929	4.202	3.45
v31931	5.332	4.38

图25

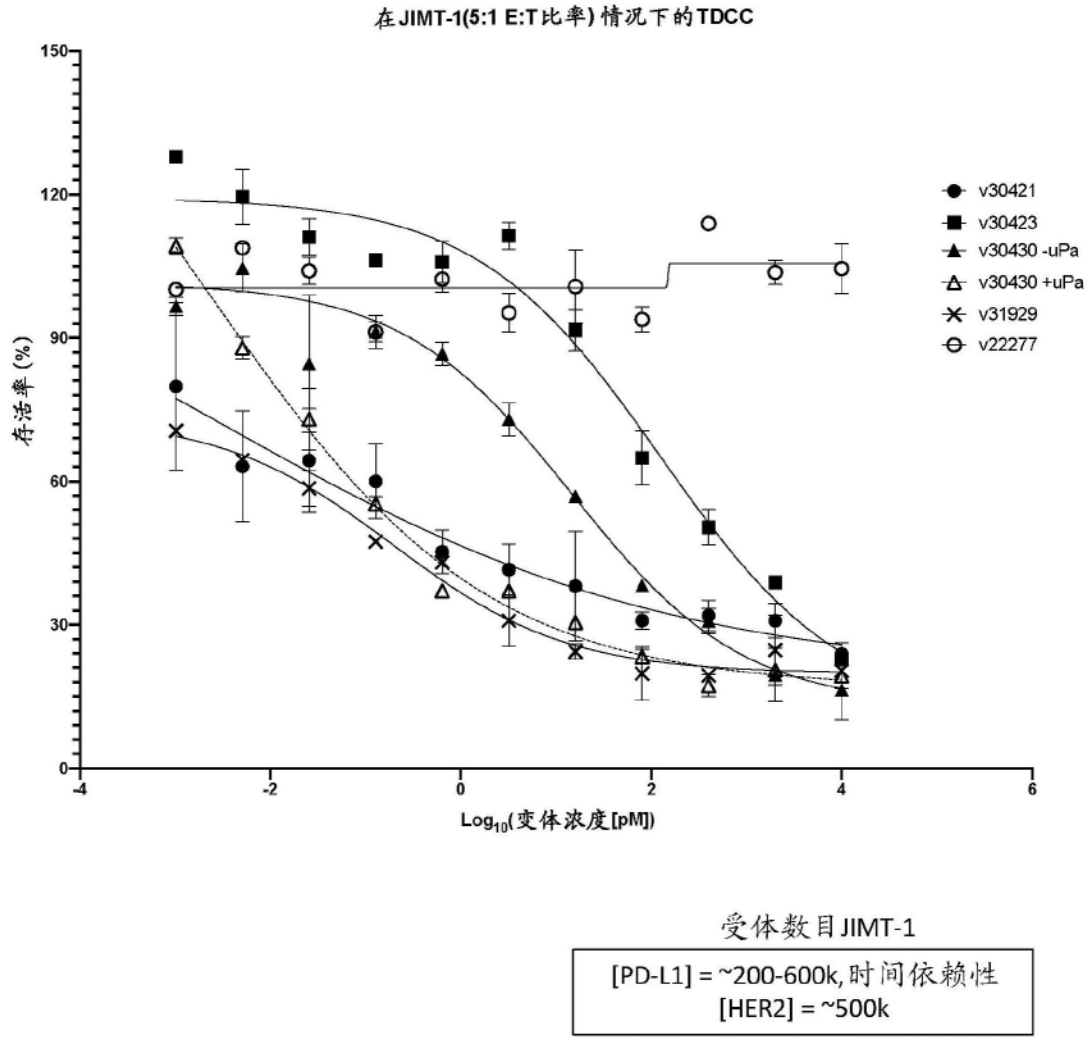


图26

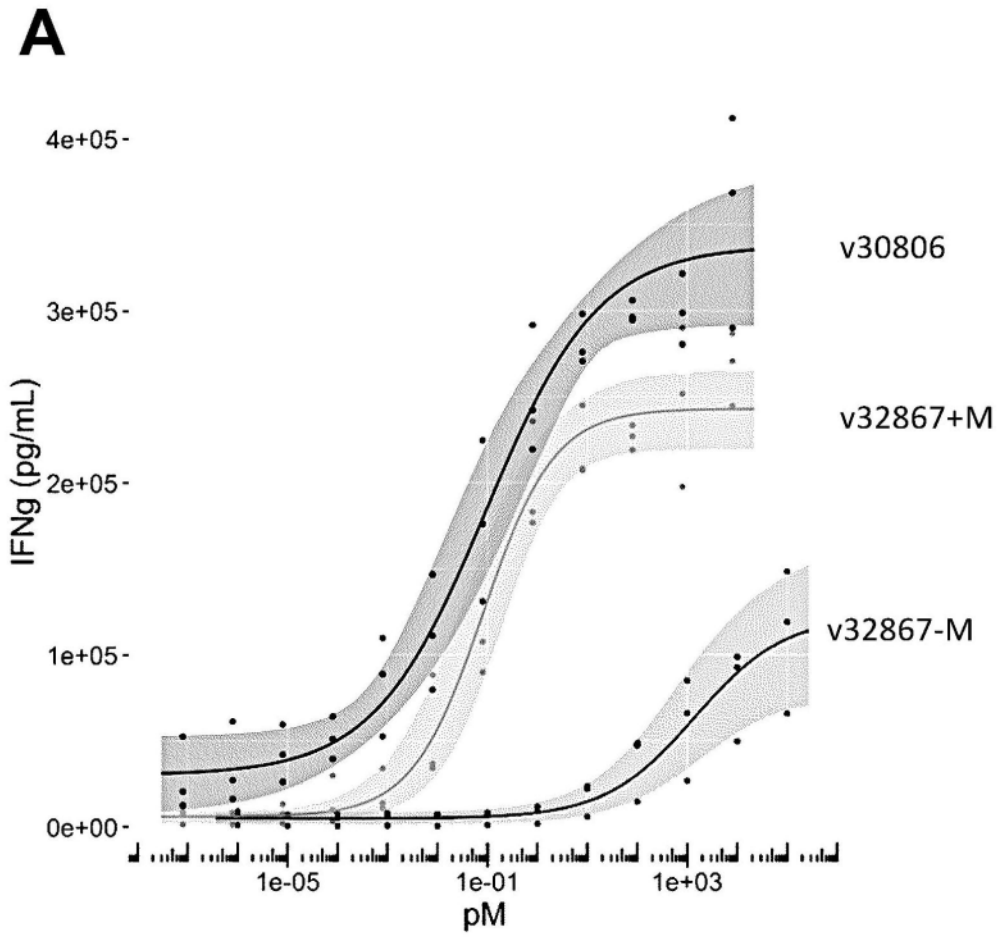


图27A

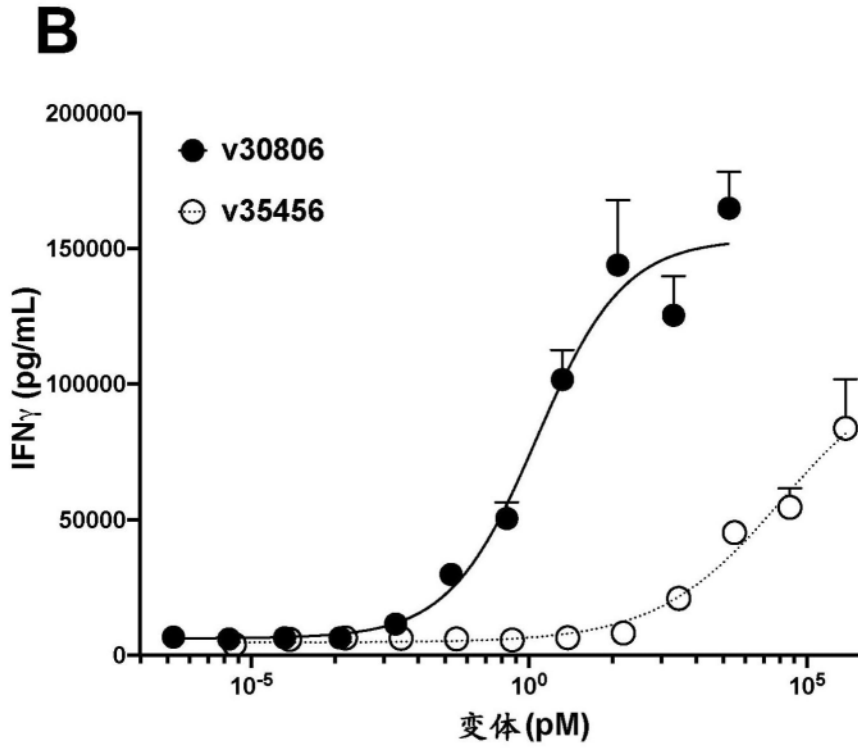


图27B

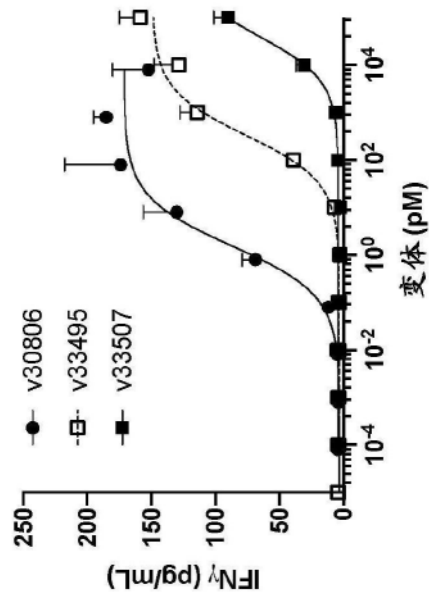


图28A

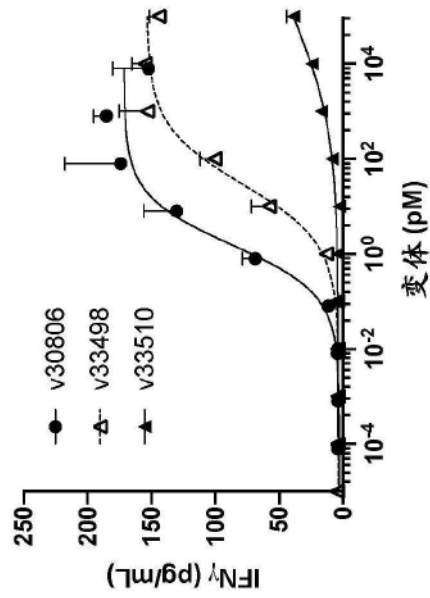


图28B

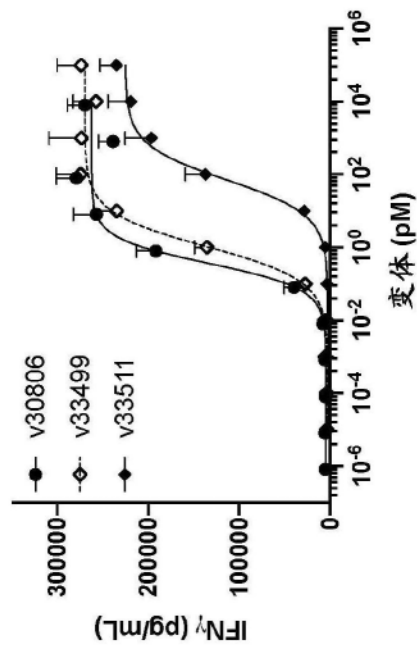


图28C

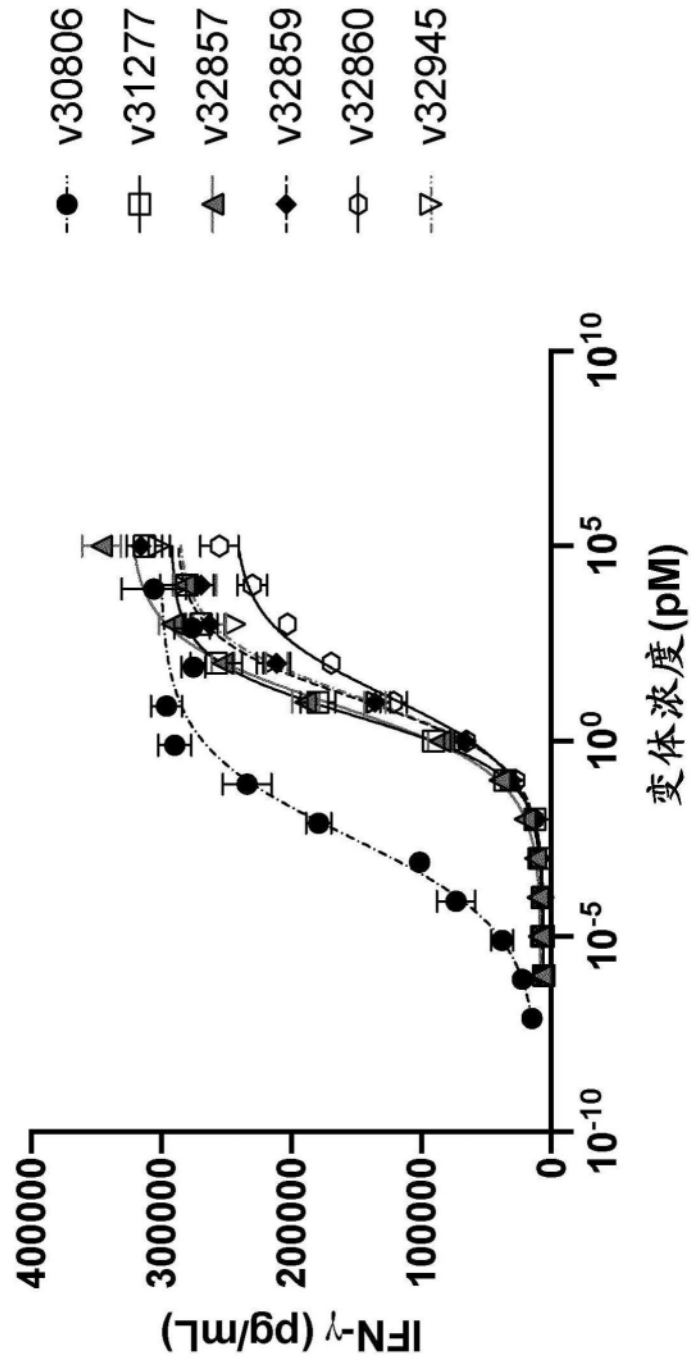


图29

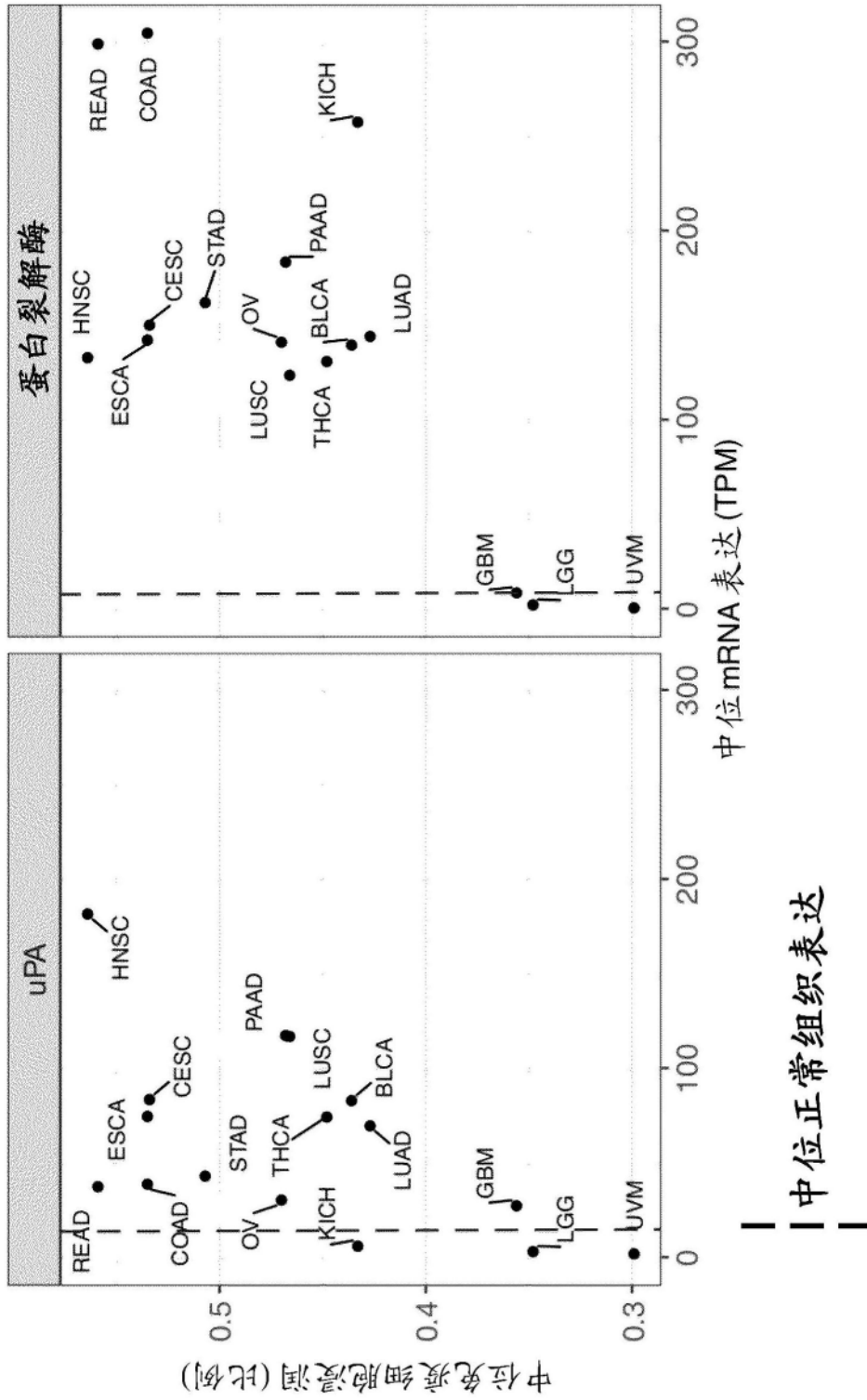


图30

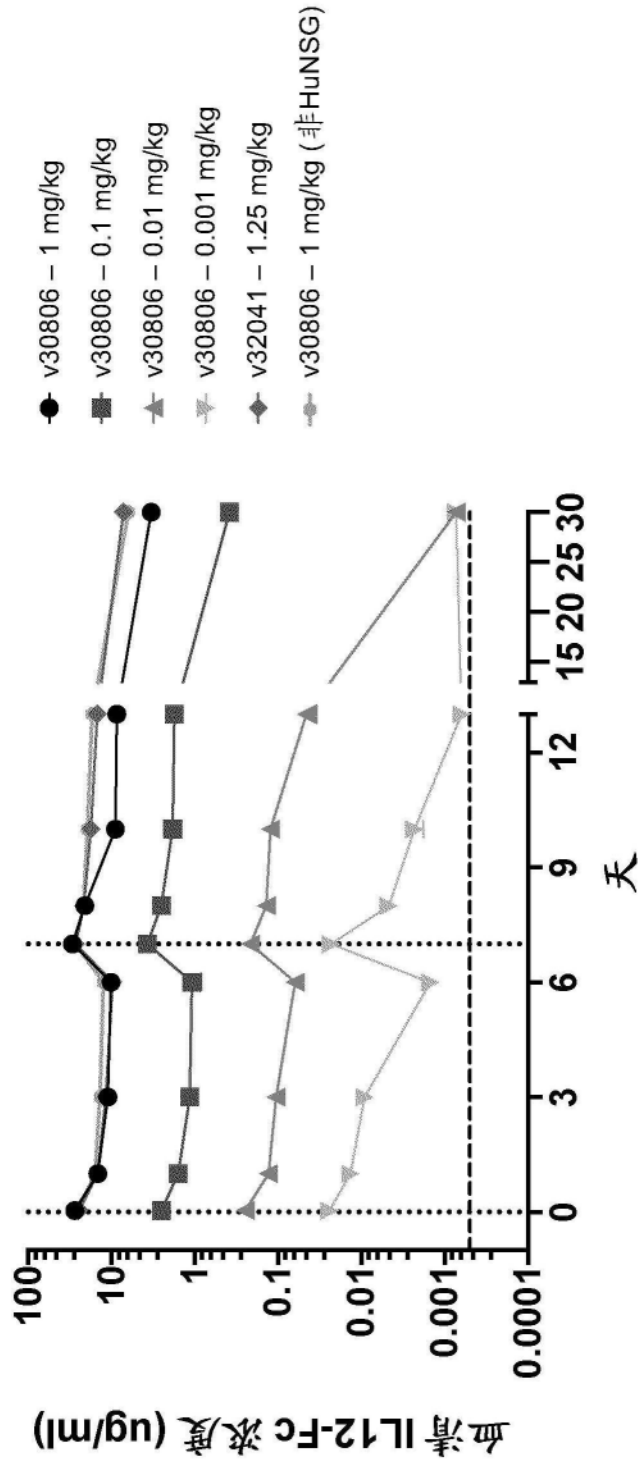


图31

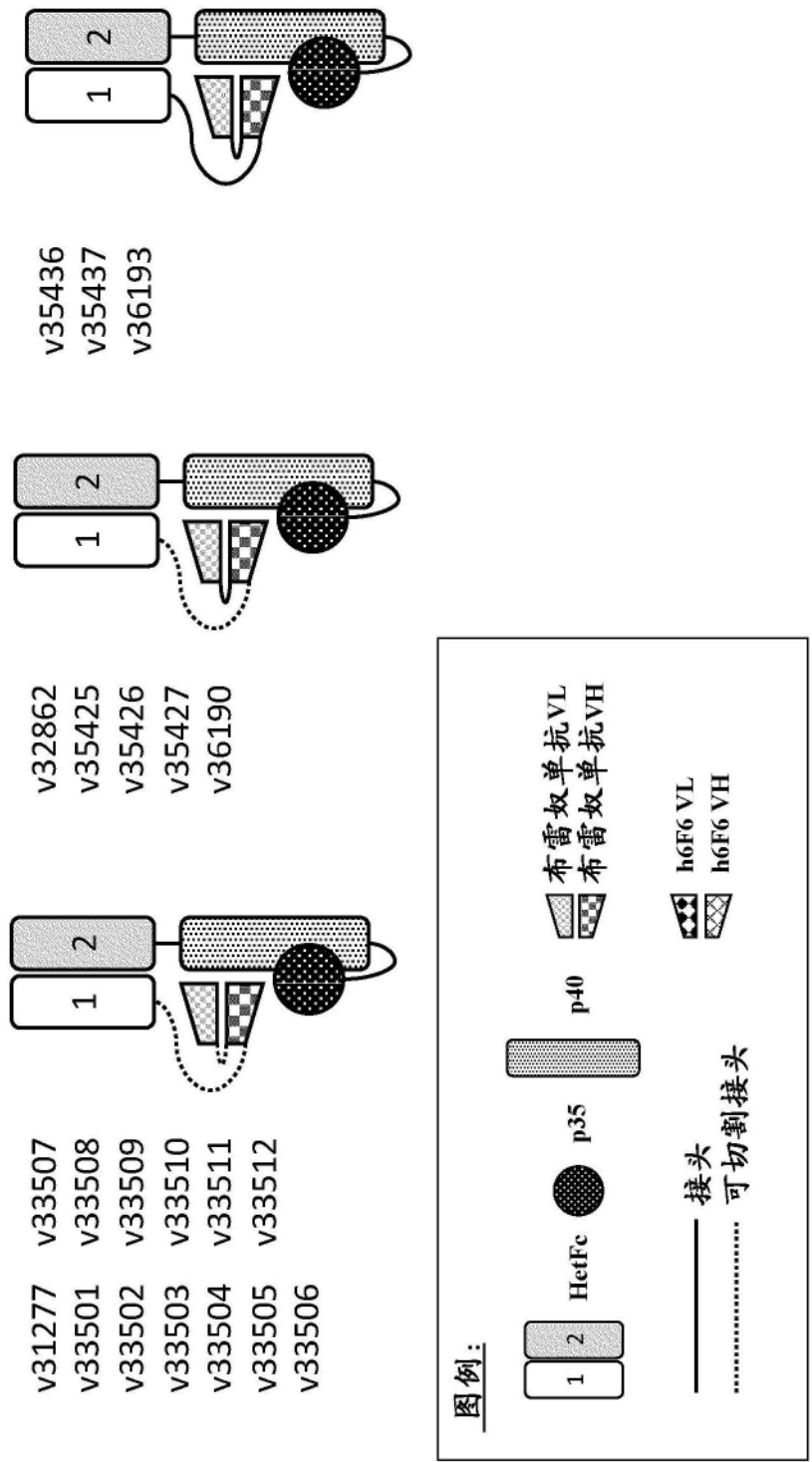
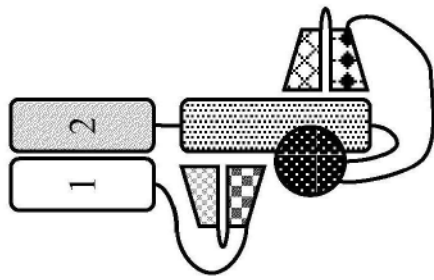
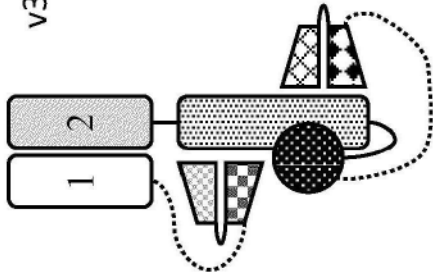


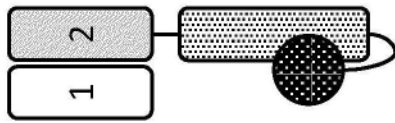
图32



v35457



v35456



- v30806 v33495
- v33489 v33496
- v33490 v33497
- v33491 v33498
- v33492 v33499
- v33493 v33500
- v33494

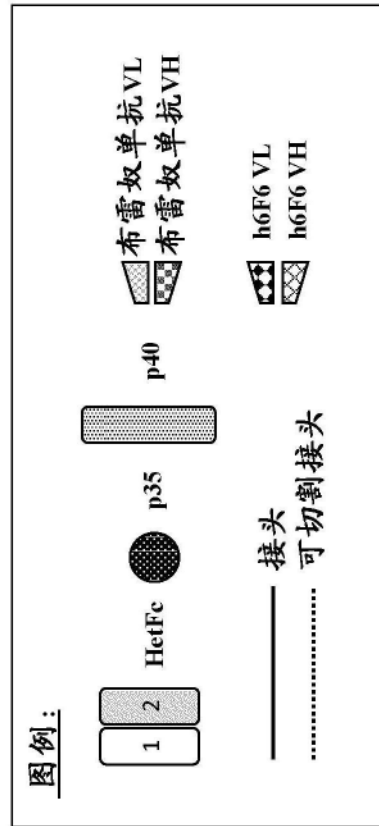


图32(续)

变体编号	示意图	描述	克隆 H1	克隆 L1	克隆 H2
30421		无遮蔽体的 CD3 x Her2 Fab x scFv Fc	12989	12985	21490
30423		具有不可切割接头的 HA PD-1:WT PD-L1遮蔽的 CD3 x Her2 Fab x scFv Fc	22080	22091	21490
30426		具有不可切割接头的 WT PD-1:HA PD-L1遮蔽的 CD3 x Her2 Fab x scFv Fc	22082	22092	21490
30430		HA PD-1:WT PD-L1遮蔽的 CD3 x Her2 Fab x scFv Fc, 具有可切割接头的 PD-L1	22080	22096	21490

图33

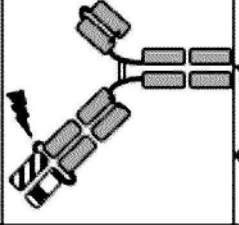
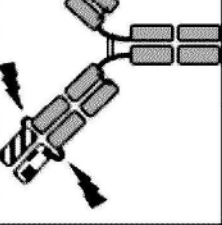
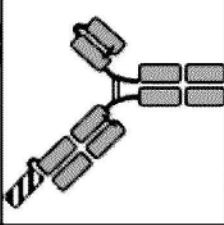
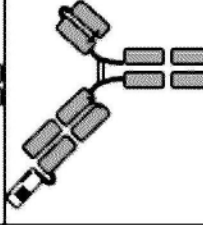
变体编号	示意图	描述	克隆HI	克隆L1	克隆H2
30436		WT PD-1:HA PD-L1 掩蔽的 CD3 x Her2 Fab x scFv Fc, 可切割的 PD-1	22086	22092	21490
31934		WT PD-1:WT PD-L1 掩蔽的 CD3 x Her2 Fab x scFv Fc, 可切割的 PD-1 和 PD-L1	22083	22094	21490
31929		经半掩蔽的 CD3 x Her2 Fab x scFv Fc, 附接至 HC 的 HA PD-1	22080	12985	21490
31931		经半掩蔽的 CD3 x Her2 Fab x scFv Fc, 附接至 LC 的 HA PD-L1	12989	22092	21490

图33 (续)