



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201809012 A

(43)公開日：中華民國 107 (2018) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：106116405

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 09 月 28 日

(51)Int. Cl. : *C07K16/40 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

(30)優先權：2011/09/30 美國
2011/11/09 美國
2012/03/23 美國

61/541,312
61/557,460
61/614,565

(71)申請人：再生元醫藥公司 (美國) REGENERON PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72)發明人：達利 克里斯多佛 DALY, CHRISTOPHER (US)；麥克當諾 道格拉斯
MACDONALD, DOUGLAS (US)；段訓保 DUAN, XUNBAO (US)

(74)代理人：黃慶源；陳彥希

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 202 頁

(54)名稱

抗-E r b B 3 抗體及其用途

ANTI-ERBB3 ANTIBODIES AND USES THEREOF

(57)摘要

本發明提供結合至 ErbB3 之抗體以及使用該等抗體的方法。依據本發明的某些具體例，該等抗體為結合至人類 ErbB3 的完全人類抗體。在某些具體例中，本發明抗體阻斷 ErbB3 與諸如神經調節蛋白 1(neuregulin 1)的 ErbB3 配體交互作用。本發明抗體可用於治療各種癌症。

The present invention provides antibodies that bind to ErbB3 and methods of using same. According to certain embodiments of the invention, the antibodies are fully human antibodies that bind to human ErbB3. In certain embodiments, the antibodies of the present invention block the interaction of ErbB3 with an ErbB3 ligand such as neuregulin 1. The antibodies of the invention are useful for the treatment of various cancers.

發明摘要

※ 申請案號： 106116405 (由101135734分割)

※ 申請日： 101/09/28

※IPC 分類： C07K 16/40 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

抗-ErbB3 抗體及其用途

ANTI-ERBB3 ANTIBODIES AND USES THEREOF

【中文】

本發明提供結合至 ErbB3 之抗體以及使用該等抗體的方法。依據本發明的某些具體例，該等抗體為結合至人類 ErbB3 的完全人類抗體。在某些具體例中，本發明抗體阻斷 ErbB3 與諸如神經調節蛋白 1 (neuregulin 1) 的 ErbB3 配體交互作用。本發明抗體可用於治療各種癌症。

【英文】

The present invention provides antibodies that bind to ErbB3 and methods of using same. According to certain embodiments of the invention, the antibodies are fully human antibodies that bind to human ErbB3. In certain embodiments, the antibodies of the present invention block the interaction of ErbB3 with an ErbB3 ligand such as neuregulin 1. The antibodies of the invention are useful for the treatment of various cancers.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 無 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

抗-ErbB3 抗體及其用途

ANTI-ERBB3 ANTIBODIES AND USES THEREOF

【技術領域】

[0001]本發明是有關於對人類 ErbB3 具有特異性的抗體及其抗原結合片段。

【先前技術】

[0002]ErbB3 (亦已知為 HER3)是受體酪胺酸激酶(RTK)的 ErbB/HER 家族的一個成員。這個家族的其他成員包括 EGFR (亦已知為 ErbB1 或 HER1)、ErbB2 (亦已知為 HER2 或 Neu)，以及 HER4。ErbB 受體藉由活化會導致基因表現改變的細胞內信號傳遞級聯來調節細胞增殖、存活以及分化。

[0003]ErbB 受體是藉由同型二聚體或異型二聚體形成而被活化。例如，當 ErbB3 與 ErbB2 共表現時，形成一種活化同型二聚體信號傳遞複合物。配體結合促進 ErbB3 二聚體形成。神經調節蛋白 1 (NRG1)為促進受體同型二聚化或異型二聚化之 ErbB3 的主要配體。

[0004]已發現 ErbB3 在各種癌症類型中過度表現，包括乳癌、胃腸癌以及胰臟癌。抗-ErbB3 抗體已顯示在小鼠異種移植模型中會抑制數種人類腫瘤細胞株的生長。在例如 US 5,480,968；US 5,968,511；US 2004/0197332；US 7,332,580；US 7,705,130；及 US 7,846,440 中提及抗-ErbB3 抗體。但是，在本技藝中對於用以治療

癌症與其他相關疾患的新穎 ErbB3 拮抗劑(諸如抗-ErbB3 抗體)存在需要。

【發明內容】

發明摘要

[0005]本發明提供結合人類 ErbB3 的抗體。本發明抗體尤其可用於抑制 ErbB3-媒介的信號傳遞並且用於治療由 ErbB3 活性及/或信號傳遞所引起或相關的疾病與疾患。

[0006]依據某些具體例，本發明抗體阻斷 ErbB3 與 ErbB3 配體(例如 NRG1 及/或 NRG2)之間的交互作用。該等抗體亦可具有一或多種其他生物特性，諸如，例如誘導細胞表面 ErbB3 內化、抑制 NRG1-刺激的活體外腫瘤生長，及/或抑制活體內腫瘤生長。

[0007]本發明抗體可為完整長度(例如，IgG1 或 IgG4 抗體)或可僅只包含抗原結合部分(例如 Fab、F(ab')₂ 或 scFv 片段)，且可經修飾以影響功能，例如消除殘餘效應子功能(Reddy et al., 2000, J. Immunol. 164:1925-1933)。

[0008]本發明提供一種抗體或抗體之抗原結合片段，其具有一包括選自由下列 SEQ ID NO 組成之群之胺基酸序列的重鏈可變區(HCVR)：2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、242、258、274、290、306、322、338、354、370、386、402、418、434、450、466 及 482，或其具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%序列同一性之實質類似序列。

[0009]本發明亦提供一種抗體或抗體之抗原結合片段，其具有一包括選自由下列 SEQ ID NO 組成之群之胺基酸序列的輕鏈可變區(LCVR)：10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、

186、202、218、234、250、266、282、298、314、330、346、362、378、394、410、426、442、458、474 及 490，或其具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%序列同一性之實質類似序列。

[0010]本發明亦提供一種抗體或其抗原結合片段，其包含選自由下列 SEQ ID NO 組成之群之 HCVR 與 LCVR (HCVR/LCVR)序列對：2/10、18/26、34/42、50/58、66/74、82/90、98/106、114/122、130/138、146/154、162/170、178/186、194/202、210/218、226/234、242/250、258/266、274/282、290/298、306/314、322/330、338/346、354/362、370/378、386/394、402/410、418/426、434/442、450/458、466/474 及 482/490。

[0011]本發明亦提供一種抗體或抗體之抗原結合片段，其包含具有選自由下列 SEQ ID NO 組成之群之胺基酸序列的重鏈 CDR3 (HCDR3)域：8、24、40、56、72、88、104、120、136、152、168、184、200、216、232、248、264、280、296、312、328、344、360、376、392、408、424、440、456、472 及 488，或其具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%序列同一性之實質類似序列；以及具有選自由下列 SEQ ID NO 組成之群之胺基酸序列的輕鏈 CDR3 (LCDR3)域：16、32、48、64、80、96、112、128、144、160、176、192、208、224、240、256、272、288、304、320、336、352、368、384、400、416、432、448、464、480 及 496，或其具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%序列同一性之實質類似序列。

[0012]在某些具體例中，該抗體或抗體之抗原結合部分包含選自由下列 SEQ ID NO 組成之群之 HCDR3/LCDR3 胺基酸序列對：

8/16、24/32、40/48、56/64、72/80、88/96、104/112、120/128、136/144、152/160、168/176、184/192、200/208、216/224、232/240、248/256、264/272、280/288、296/304、312/320、328/336、344/352、360/368、376/384、392/400、408/416、424/432、440/448、456/464、472/480及 488/496。

[0013]本發明亦提供一種抗體或其片段，其進一步包含具有選自由下列 SEQ ID NO 組成之群之胺基酸序列的重鏈 CDR1 (HCDR1)域：4、20、36、52、68、84、100、116、132、148、164、180、196、212、228、244、260、276、292、308、324、340、356、372、388、404、420、436、452、468 及 484，或其具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%序列同一性之實質類似序列；具有選自由下列 SEQ ID NO 組成之群之胺基酸序列的重鏈 CDR2 (HCDR2)域：6、22、38、54、70、86、102、118、134、150、166、182、198、214、230、246、262、278、294、310、326、342、358、374、390、406、422、438、454、470 及 486，或其具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%序列同一性之實質類似序列；具有選自由下列 SEQ ID NO 組成之群之胺基酸序列的輕鏈 CDR1 (LCDR1)域：12、28、44、60、76、92、108、124、140、156、172、188、204、220、236、252、268、284、300、316、332、348、364、380、396、412、428、444、460、476 及 492，或其具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%序列同一性之實質類似序列；以及具有選自由下列 SEQ ID NO 組成之群之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 (LCDR2)域：14、30、46、62、78、94、110、126、142、158、174、190、206、222、238、254、270、286、302、318、334、

350、366、382、398、414、430、446、462，478 及 494，或其具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%序列同一性之實質類似序列。

[0014]本發明的某些非限制性、例示性抗體及抗原結合片段包含 HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2- LCDR 域，各別具有選自由下列 SEQ ID NO 組成之群的胺基酸序列：4-6-8-12-14-16 (例如 H4H2084P)；20-22-24-28-30-32 (例如 H4H2092P)；36-38-40-44-46-48 (例如 H4H2094P)；52-54-56-60-62-64 (例如 H4H2098P)；68-70-72-76-78-80 (例如 H4H2102P)；84-86-88-92-94-96 (例如 H4H2108P)；100-102-104-108-110-112 (例如 H4H2111P)；116-118-120-124-126-128 (例如 H4H2114P)；132-134-136-140-142-144 (例如 H4H2132P)；148-150-152-156-158-160 (例如 H4H2138P)；164-166-168-172-174-176 (例如 H4H2140P)；180-182-184-188-190-192 (例如 H4H2143P)；196-198-200-204-206-208 (例如 H4H2146P)；212-214-216-220-222-224 (例如 H4H2147P)；228-230-232-236-238-240 (例如 H4H2148P)；244-246-248-252-254-256 (例如 H4H2151P)；260-262-264-268-270-272 (例如 H4H2153P)；276-278-280-284-286-288 (例如 H4H2154P)；292-294-296-300-302-304 (例如 H4H2290P)；308-310-312-316-318-320 (例如 H1M1819N)；324-326-328-332-334-336 (例如 H2M1821N)；

340-342-344-348-350-352 (例如 H2M1824N) ；
 356-358-360-364-366-368 (例如 H2M1827N) ；
 372-374-376-380-382-384 (例如 H1M1828N) ；
 388-390-392-396-398-400 (例如 H2M1829N) ；
 404-406-408-412-414-416 (例如 H2M1930N) ；
 420-422-424-428-430-432 (例如 H2M1943N) ；
 436-438-440-444-446-448 (例如 H2M1936N) ；
 452-454-456-460-462-464 (例如 H2M1937N) ；
 468-470-472-476-478-480 (例如 H2M1938N) ； 及
 484-486-488-492-494-496 (例如 H1M1940N) 。

[0015]在一個相關具體例中，本發明包括特異結合 ErbB3 的抗體或抗體之抗原結合片段，其中該抗體或片段包含選自下列 SEQ ID NO 所組成之群之重鏈與輕鏈序列中所含重鏈與輕鏈 CDR 域：2/10、18/26、34/42、50/58、66/74、82/90、98/106、114/122、130/138、146/154、162/170、178/186、194/202、210/218、226/234、242/250、258/266、274/282、290/298、306/314、322/330、338/346、354/362、370/378、386/394、402/410、418/426、434/442、450/458、466/474 及 482/490。用於鑑定 HCVR 與 LCVR 胺基酸序列中的 CDR 的方法及技術為技藝中已知的，且可用於鑑定本文揭示之特定 HCVR 及/或 LCVR 胺基酸序列中的 CDR。可用於鑑定 CDR 邊界的例示性習知技術包括，例如 Kabat 界定法、Chothia 界定法以及 AbM 界定法。在通常術語中，Kabat 界定法是以序列變異性為基礎，Chothia 界定法是以結構環區的位置為基礎，而 AbM 界定法是一種介於 Kabat 與 Chothia 法之間的折衷法。參見，例如 Kabat, "Sequences of

Proteins of Immunological Interest,” National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991) ; Al-Lazikani *et al.*, *J. Mol. Biol.* 273:927-948 (1997) ; 以及 Martin *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:9268-9272 (1989) 。公開資料庫亦可用來鑑定抗體內的 CDR 序列。

[0016]在另一個方面，本發明提供編碼抗-ErbB3 抗體或其片段之核酸分子。帶有本發明核酸之重組型表現載體與該等載體引入的宿主細胞，與藉由在容許生產抗體的條件下培養宿主細胞而生產抗體和回收抗體的方法亦被本發明所涵括。

[0017]在一個具體例中，本發明提供抗體或其片段，其包含選自由下列 SEQ ID NO 組成之群之核酸序列所編碼的 HCVR：1、17、33、49、65、81、97、113、129、145、161、177、193、209、225、241、257、273、289、305、321、337、353、369、385、401、417、433、449、465 及 481，或其具有至少 90%、至少 95%、至少 98% 或至少 99% 同源性之實質相同序列。

[0018]本發明亦提供抗體或其片段，其包含選自由下列 SEQ ID NO 組成之群之核酸序列所編碼的 LCVR：9、25、41、57、73、89、105、121、137、153、169、185、201、217、233、249、265、281、297、313、329、345、361、377、393、409、425、441、457、473 及 489，或其具有至少 90%、至少 95%、至少 98% 或至少 99% 同源性之實質相同序列。

[0019]本發明亦提供抗體或抗體之抗原結合片段，其包含選自由下列 SEQ ID NO 組成之群之核苷酸序列所編碼的 HCDR3 域：7、23、39、55、71、87、103、119、135、151、167、183、199、215、231、247、263、279、295、311、327、343、359、375、391、

407、423、439、455、471 及 478，或其具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%同源性之實質相同序列；以及選自由下列 SEQ ID NO 組成之群之核苷酸序列所編碼的 LCDR3 域：15、31、47、63、79、95、111、127、143、159、175、191、207、223、239、255、271、287、303、319、335、351、367、383、399、415、431、447、463、479 及 495，或其具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%同源性之實質相同序列。

[0020]本發明亦提供抗體或其片段，其進一步包含選自由下列 SEQ ID NO 組成之群之核苷酸序列所編碼的 HCDR1 域：3、19、35、51、67、83、99、115、131、147、163、179、195、211、227、243、259、275、291、307、323、339、355、371、387、403、419、435、451、467 及 483，或其具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%同源性之實質相同序列；選自由下列 SEQ ID NO 組成之群之核苷酸序列所編碼的 HCDR2 域：5、21、37、53、69、85、101、117、133、149、165、181、197、213、229、245、261、277、293、309、325、341、357、373、389、405、421、437、453、469 及 485，或其具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%同源性之實質相同序列；選自由下列 SEQ ID NO 組成之群之核苷酸序列所編碼的 LCDR1 域：11、27、43、59、75、91、107、123、139、155、171、187、203、219、235、251、267、283、299、315、331、347、363、379、395、411、427、443、459、475 及 491，或其具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%同源性之實質相同序列；以及選自由下列 SEQ ID NO 組成之群之核苷酸序列所編碼的 LCDR2 域：13、29、45、61、77、93、109、125、141、157、

173、189、205、221、237、253、269、285、301、317、333、349、365、381、397、413、429、445、461、477 及 493，或其具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%同源性之實質相同序列。

[0021]依據某些具體例，該抗體或其片段包含由下列 SEQ ID NO 的核酸序列所編碼的重鏈與輕鏈 CDR 序列：SEQ ID NO：1 與 9 (例如 H4H2084P)、17 與 25 (例如 H4H2092P)、33 與 41 (例如 H4H2094P)、49 與 57 (例如 H4H2098P)、65 與 73 (例如 H4H2102P)、81 與 89 (例如 H4H2108P)、97 與 105 (例如 H4H2111P)、113 與 121 (例如 H4H2114P)、129 與 137 (例如 H4H2132P)、145 與 153 (例如 H4H2138P)、161 與 169 (例如 H4H2140P)、177 與 185 (例如 H4H2143P)、193 與 201 (例如 H4H2146P)、209 與 217 (例如 H4H2147P)、225 與 233 (例如 H4H2148P)、241 與 249 (例如 H4H2151P)、257 與 265 (例如 H4H2153P)、273 與 281 (例如 H4H2154P)、289 與 297 (例如 H4H2290P)、305 與 313 (例如 H1M1819N)、321 與 329 (例如 H2M1821N)、337 與 345 (例如 H2M1824N)、353 與 361 (例如 H2M1827N)、369 與 377 (例如 H1M1828N)、385 與 393 (例如 H2M1829N)、401 與 409 (例如 H2M1930N)、417 與 425 (例如 H2M1934N)、433 與 441 (例如 H2M1936N)、449 與 457 (例如 H2M1937N)、465 與 473 (例如 H2M1938N)，或 481 與 489 (例如 H1M1940N)。

[0022]本發明包括抗-ErbB3 抗體，其具有經修飾的糖化型態。在一些應用中，移除非所欲糖化位點的修飾可能是有用的，或缺乏存在於寡醣鏈上的岩藻糖部分的抗體會增加例如抗體依賴性細胞毒性(ADCC)(參見 Shield et al. (2002) JBC 277:26733)。在其他應

用中，半乳糖化修飾可能是為了修飾補體依賴性細胞毒性(CDC)而做出。

[0023]在另一個方面，本發明提供一種醫藥組成物，其包含特異結合 ErbB3 之重組型人類抗體或其片段，以及藥學上可接受載劑。在一個相關的方面，本發明特徵為一種組成物，其為 ErbB3 抑制劑與第二治療劑的組合。在一些具體例中，該 ErbB3 抑制劑為抗體或其片段。在一個具體例中，該第二治療劑為任一種有利與 ErbB3 抑制劑組合的藥劑。可有利與 ErbB3 抑制劑組合的例示性藥劑包括，但不限於其他抑制 ErbB3 活性的藥劑(包括其他抗體或其抗原結合片段、肽、抑制劑、小分子拮抗劑等)及/或干擾 ErbB3 上游或下游信號傳遞的藥劑。

[0024]在又另一個方面，本發明提供使用本發明抗-ErbB3 抗體或抗體之抗原結合部分來抑制 ErbB3 活性的方法，其中該治療方法包含投與治療有效量之含有本發明抗體或抗體之抗原結合片段的醫藥組成物。所治療的疾患是任一種藉由移除、抑制或降低 ErbB3 活性而被增進、改善、抑制或預防的疾病或病況。本發明抗-ErbB3 抗體或抗體片段可具有阻斷 ErbB3 與 ErbB3 結合夥伴(例如神經調節蛋白-1)之間交互作用的功能，或以其他方式抑制 ErbB3 信號傳遞活性。

[0025]本發明亦包括本發明抗-ErbB3 抗體或抗體之抗原結合部分供製造用以在患者體內治療與 ErbB3 活性相關或由 ErbB3 活性所致的疾病或疾患之藥物的用途。

[0026]其他具體例將因為檢閱下面詳細說明而變得清楚。

詳細說明

[0027]在說明本發明之前，要理解本發明不限於所述特定方法以及實驗條件，因為這些方法以及條件可能會改變。亦要理解本文中所用術語僅供說明特定具體例之用，而不是限制性的，因為本發明的範疇將僅會受到隨附申請專利範圍所限制。

[0028]除非另有定義，否則所有本文使用的技術以及科學術語具有與本發明所屬技藝中具有通常技藝者普遍理解的相同意思。如本文所用，術語”約”，當使用在有關特定引用的數值時，表示該數值可自所引用的數值起改變達不超過 1%。舉例而言，如本文所用，詞句”約 100”包括 99 與 101 以及其間的所有數值(例如，99.1、99.2、99.3、99.4 等)。

[0029]儘管任何類似或等同於本文所述的方法以及材料可應用於實施或測試本發明，現將說明較佳的方法以及材料。

定義

[0030]詞句”ErbB3”與”ErbB3 片段”，如本文所用意指人類 ErbB3 蛋白或片段，除非指明來自非人類物種(例如，”小鼠 ErbB3”、小鼠”ErbB3 片段”、”猴 ErbB3”、”猴 ErbB3 片段”等)。人類 ErbB3 的細胞外域具有顯示於，例如 SEQ ID NO: 497-499 的胺基酸 1-613 所示胺基酸序列。

[0031]術語”ErbB3 配體”，如本文所用，表示能夠結合至人類 ErbB3 蛋白的細胞外域且在活體內傳輸生物訊號的蛋白質。術語”ErbB3 配體”包括神經調節蛋白-1 (NRG1)與神經調節蛋白-2 (NRG2)。

[0032]術語”抗體”，如本文所用，欲意指免疫球蛋白分子，其含有 4 個多肽鏈，藉由雙硫鍵交互連結的 2 個重(H)鏈以及 2 個輕

(L)鏈，以及其集合體(例如 IgM)。各個重鏈含有 1 個重鏈可變區(此處縮寫為 HCVR 或 V_H)以及 1 個重鏈恆定區。重鏈恆定區含有 3 個結構域， C_{H1} 、 C_{H2} 以及 C_{H3} 。各個輕鏈含有 1 個輕鏈可變區(此處縮寫為 LCVR 或 V_L)以及 1 個輕鏈恆定區。輕鏈恆定區含有 1 個結構域(C_{L1})。 V_H 與 V_L 區可進一步分成具有超變異性的區(命名為互補決定區(complementarity determining regions, CDRs))，散佈有較為守恆的區(命名為骨架區(FR))。各個 V_H 與 V_L 由 3 個 CDR 以及 4 個 FR 所構成，按下列順序從胺基端往羧基端排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。在本發明的不同具體例中，抗-ErbB3 抗體(或其抗原結合部分)的 FR 可能與人類生殖系序列相同，或可以經天然或人工修飾。胺基酸一致序列可以依據並行分析兩個或多個 CDR 來定義。

[0033]術語”抗體”，如本文所用，亦包括完整抗體分子的抗原-結合片段。如本文所用，術語抗體的”抗原結合部分”、抗體的”抗原結合片段”及類似者包括任何天然存在的、酵素上所得到的、合成的或經遺傳工程的多肽或糖蛋白，其特異地結合抗原而形成複合物。抗體的抗原-結合片段可以使用任何適當的標準技術(諸如蛋白水解消化或涉及操作並表現編碼抗體可變與視情況恆定域之 DNA 的重組型遺傳工程技術)而衍生自例如完整抗體分子。這樣的 DNA 是已知的及/或易於從例如商業來源、DNA 圖書館(包括，例如噬菌體抗體圖書館)獲得或可合成。DNA 可以被定序且以化學的方式或使用分子生物技術來操作，例如將一或多個可變及/或恆定域排成適當構型中，或引入會產生半胱胺酸殘基的密碼子、修飾、添加或刪除胺基酸等。

[0034]抗原-結合片段的非限制性實施例包括：(i) Fab 片段；(ii) F(ab')₂ 片段；(iii) Fd 片段；(iv) Fv 片段；(v)單鏈 Fv (scFv)分子；(vi) dAb 片段；與(vii)由模擬抗體的超變異區之胺基酸殘基所構成的最小辨識單元(例如單離的互補決定區(CDR)，諸如 CDR3 肽)，或限制 FR3-CDR3-FR4 肽。其他經工程化的分子(諸如域特異性抗體、單域抗體、域刪除抗體、嵌合抗體、CDR-移植抗體、雙抗體、三抗體、四抗體、微抗體、奈米抗體(例如單價奈米抗體、雙價奈米抗體等)、小調節分子免疫藥物(SMIP)及鯊魚可變 IgNAR 域)亦涵括在如本文所用詞句”抗原-結合片段”中。

[0035]抗體的抗原-結合片段典型含有至少 1 個可變域。可變域可以是任何大小與胺基酸組成，且通常含有至少 1 個鄰近 1 或多個骨架序列或在 1 或多個骨架序列中的 CDR。在帶有與 V_L 域締合之 V_H 域的抗原-結合片段中，V_H 以及 V_L 域可相對另一者位在適當排列處。舉例而言，可變區是二聚體且含有 V_H-V_H、V_H-V_L 或 V_L-V_L 二聚體。另擇地，抗體的抗原-結合片段可含有單體 V_H 或 V_L 域。

[0036]在某些具體例中，抗體的抗原-結合片段可含有至少 1 個共價連結至少 1 個恆定域的可變域。可以在本發明之抗體的抗原-結合片段中發現到的可變與恆定域的非限制例示性構型包括：(i) V_H-C_H1；(ii) V_H-C_H2；(iii) V_H-C_H3；(iv) V_H-C_H1-C_H2；(v) V_H-C_H1-C_H2-C_H3；(vi) V_H-C_H2-C_H3；(vii) V_H-C_L；(viii) V_L-C_H1；(ix) V_L-C_H2；(x) V_L-C_H3；(xi) V_L-C_H1-C_H2；(xii) V_L-C_H1-C_H2-C_H3；(xiii) V_L-C_H2-C_H3；以及(xiv) V_L-C_L。在可變與恆定域的任一種構形中(包括上面列示的任一種例示性構型)，可變與恆定域可以是彼此直接

連結或藉由完整或部分樞紐或連接子區域而連結。樞紐區是由至少 2 個(例如 5、10、15、20、40、60 或更多個)胺基酸所構成，它在單一多肽分子中的相鄰可變及/或恆定域間產生彈性或半彈性鍵聯。此外，本發明之抗體的抗原-結合片段可包含上列可變與恆定域構型的任一者彼此及/或與一或多個單體 V_H 或 V_L 域以非共價締合(例如藉由雙硫鍵(等))所形成的同型二聚體或異型二聚體(或其他集合體)。

[0037]就完整抗體分子而言，抗原-結合片段可以是單特異性或多特異性(例如雙特異性)。抗體的多特異性抗原-結合片段典型包含有至少 2 個不同可變域，其中各個可變域能夠特異地結合至個別抗原或相同抗原上的不同抗原決定位。任一種多特異性抗體形式，包括此處所揭示的例示性雙特異性抗體形式，可使用該技藝中可取得之慣用技術而改造成使用於本發明之抗體的抗原-結合片段中。

[0038]本發明抗體可透過補體依賴性細胞毒性(CDC)或抗體依賴性細胞媒介細胞毒性(ADCC)而作用。”補體依賴性細胞毒性”(CDC)意指藉由本發明抗體在補體存在下溶解抗原表現細胞。”抗體依賴性細胞媒介細胞毒性”(ADCC)意指細胞媒介的反應，其中表現 Fc 受體(FcR)的非特異性細胞毒殺細胞(例如自然殺手(NK)細胞、嗜中性球與巨噬細胞)會辨識結合在標的細胞上的抗體並因此造成標的細胞溶解。CDC 與 ADCC 可以使用該技藝中熟知且可取得的分析來測定(參見，例如 US 5,500,362 與 5,821,337，以及 Clynes *et al.* (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 95:652-656)。抗體的恆定區對於抗體固定補體以及媒介細胞依賴性細胞毒性來說是重要

的。因此，可依據抗體媒介細胞毒性是否為所要來選定抗體的同型。

[0039]術語”人類抗體”，如本文所用，欲包括具有衍生自人類生殖系免疫球蛋白序列之可變區及恆定區的抗體。本發明之人類抗體可包括不被人類生殖系免疫球蛋白序列所編碼的胺基酸殘基(例如藉由活體外隨機或定位突變或藉由活體內體突變所引入的突變)，例如在 CDR 以及尤其在 CDR3 中。但是，術語”人類抗體”，如本文所用，不意欲要包括已被移植至人類骨架序列上之衍生自另一哺乳動物物種(諸如小鼠)之生殖系的 CDR 序列的抗體。

[0040]術語”重組型人類抗體”，如本文所用，欲包括所有藉由重組方法所製備、表現、產生或分離的人類抗體，諸如使用被轉染至宿主細胞中之重組型表現載體而被表現的抗體(進一步說明如下)、分離自經人類免疫球蛋白基因轉基因的動物(例如小鼠)的抗體(參見，例如 Taylor et al. (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295)，或藉由任何其他涉及將人類免疫球蛋白基因序列剪接至其他 DNA 序列之方法所製備、表現、產生或分離的抗體。此等重組型人類抗體具有衍生自人類生殖系免疫球蛋白序列的可變區及恆定區。但是，在某些具體例中，此等重組型人類抗體經活體外致突變(或，當使用經人類 Ig 序列基因轉殖的動物時為活體內體細胞致突變)，而因此該等重組型抗體之 V_H 區與 V_L 區的胺基酸序列為可能在活體內人類抗體生殖系本中非天然存在的序列，儘管它們是衍生自人類生殖系 V_H 與 V_L 序列或與其相關。

[0041]人類抗體以兩種與樞紐異質性相關的形式存在。在一種形式中，免疫球蛋白分子包含約 150-160 kDa 的穩定四鏈構築體，

其中二聚體藉由鏈間重鏈雙硫鍵而被約束在一起。在第二種形式中，二聚體不是經由鏈間雙硫鍵連結，且形成一個由共價偶合輕鏈及重鏈組成的約 75-80 kDa 分子(半抗體)。此等形式即使是在親和力純化之後也相當難以分離。

[0042]第二種形式在各種完整 IgG 同型中的出現頻率是因為(但不限於)與抗體之樞紐區同型有關的結構差異。在人類 IgG4 樞紐的樞紐區中，單個胺基酸置換可能將第二種形式的出現明顯降低至一般使用人類 IgG1 樞紐所觀察到的程度(Angal et al. (1993) *Molecular Immunology* 30:105)。本發明涵括具有一或多個在樞紐 C_H2 或 C_H3 區中的突變的抗體，其可能是所要的，例如在製造時，俾以增進所欲抗體形式的產率。

[0043]”分離的抗體”，如本文所用，表示一種已被鑑定且分離及/或由其天然環境的至少一組分中被回收而來的抗體。例如，已被分離或由生物的至少一組分中，或由其中天然存在或天然生產之抗體的組織或細胞移除而來的抗體就本發明之目的來說是一種”分離的抗體”。分離的抗體亦包括在重組型細胞內的原位抗體。分離抗體是已進行至少一種純化或分離步驟的抗體。依據某些具體例，分離的抗體基本上不含其他細胞物質及/或化學品。

[0044]術語”特異結合”或類似用語表示與抗原在生理條件下形成相對穩定複合物的抗體或其抗原結合片段。用於測定抗體是否特異結合至抗原的方法為本技藝中已知，且包括例如平衡透析、表面電漿共振及類似方法。例如，”特異結合”人類 ErbB3 的抗體，如本發明上下文中所用，包括以低於約 1000 nM、低於約 500 nM、低於約 300 nM、低於約 200 nM、低於約 100 nM、低於

約 90 nM、低於約 80 nM、低於約 70 nM、低於約 60 nM、低於約 50 nM、低於約 40 nM、低於約 30 nM、低於約 20 nM、低於約 10 nM、低於約 5 nM、低於約 4 nM、低於約 3 nM、低於約 2 nM、低於約 1 nM 或低於約 0.5 nM 的 K_D 結合人類 ErbB3 或其部分的抗體，如同在表面電漿共振分析中所測得(參見，例如本文的實施例 3)。但是，特異結合人類 ErbB3 的分離抗體可能對其他抗原(諸如其他物種(非人類)的 ErbB3 分子)表現出交叉反應性。

[0045]“中和”或“阻斷”抗體，如本文所用，欲意指一種結合至 ErbB3 而有下列事件的抗體：(i)干擾 ErbB3 或 ErbB3 片段與 ErbB3 配體(例如神經調節蛋白 1)交互作用，及/或(ii)造成 ErbB3 的至少一種生物功能被抑制。ErbB3 中和或阻斷抗體所致的抑制不必然是完全的，只要其可使用適當分析被測得即可。偵測 ErbB3 抑制的例示性分析於本文中說明。

[0046]相較於抗體所衍生而來之對應生殖系序列，本文揭示的抗-ErbB3 抗體可在重鏈及輕鏈可變域之骨架及/或 CDR 區中含有一或多個胺基酸置換、插入及/或刪除。此等突變可透過將本文所揭示之胺基酸序列與可得自例如公用抗體序列資料庫的生殖系序列相比對而容易確認。本發明包括抗體及其抗原結合片段，其等是衍生自本文所揭示的任一胺基酸序列，其中一或多個骨架及/或 CDR 區中的一或多個胺基酸突變成對應該抗體所源自的生殖系序列之對應殘基，或另一人類生殖系序列的對應殘基，或對應生殖系殘基的守恆性胺基酸置換(諸如序列改變在本文中全意指為“生殖系突變”)。本技藝中具有通常技術者從本文揭示的重鏈與輕鏈可變區序列開始，可輕易製造出許多含有一或多個個別生殖系突變

或其組合的抗體及抗原結合片段。在某些具體例中， V_H 及/或 V_L 域中的所有骨架及/或 CDR 殘基突變回復成在抗體衍生而來之原有生殖系序列中所發現的殘基。在其他具體例中，僅有某些殘基突變回復成原有生殖系序列，例如僅有在 FR1 的前 8 個胺基酸中或 FR4 的後 8 個胺基酸中所發現的突變殘基，或僅有 CDR1、CDR2 或 CDR3 中所發現的突變殘基。在其他具體例中，骨架及/或 CDR 殘基的一或多者突變成不同生殖系序列的對應殘基(亦即，不同於抗體原有衍生而來之生殖系序列的生殖系序列)。此外，本發明抗體可含有兩個或更多個骨架及/或 CDR 區中之生殖系突變的組合，例如某些個別殘基突變成特定生殖系序列的對應殘基，而不同於原有生殖系序列的某些其他殘基維持原狀或突變成不同生殖系序列的對應殘基。在得到後，含有一或多個生殖系突變的抗體及抗原結合片段可針對一或多種所要特性(諸如結合特異性增進、結合親和力增加、拮抗或促效生物特性增進或提高(視情況而定)、免疫原性降低等)來進行簡易測試。使用以此一般方式所得到的抗體及抗原結合片段含括在本發明中。

[0047]本發明亦包括抗-ErbB3 抗體，該抗體含有本文揭示之具有一或多個守恆性置換的 HCVR、LCVR、及/或 CDR 胺基酸序列任一者的變體。例如，本發明包括具有 HCVR、LCVR、及/或 CDR 胺基酸序列的抗-ErbB3 抗體，該抗體相對於本文揭示之任一 HCVR、LCVR、及/或 CDR 胺基酸序列具有例如 10 個或更少、8 個或更少、6 個或更少、4 個或更少等的保守性胺基置換。

[0048]術語“表面電漿共振”，如本文所用，意指容許藉由偵測生物感測器基質中的蛋白質濃度變化來分析即時交互作用的光學

現象，例如使用 BIAcore™系統(Biacore Life Science division of GE Healthcare, Piscataway, N.J.)。

[0049]術語“ K_D ”，如本文所用，欲意指特定抗體-抗原交互作用的平衡解離常數。

[0050]術語“抗原決定位(epitope)”意指一個與已知為抗原決定簇(paratope)之抗體分子的可變區中的特定抗原結合位點交互作用的抗原決定基。單獨一個抗原可能有超過一個抗原決定位。因此，不同抗體可結合至抗原的不同區域且可能具有不同的生物效力。抗原決定位可以是具有構像或線性的。構像抗原決定位可透過在空間上並列的胺基酸由不同線性多肽鏈的區段所產生。線性抗原決定位是由多肽鏈中的相鄰胺基酸殘基所產生。在某些情況下，抗原決定位可包括抗原上的醣類、磷氧基或磺基的部分。

[0051]當意指核酸或其片段時，“實質同一性”或“實質同一”表示若藉由任何序列同一性的已知演算法(諸如 FASTA、BLAST 或 Gap，如上所述)來測定時，當在有適當核苷酸插入或刪除的情況下與另一核酸(或其互補股)最佳排列時，在至少約 95%，及更佳至少約 96%、97%、98%或 99%核苷酸鹼基中有核苷酸序列同一性。在某些情況下，與參考核酸分子具有實質同一性的核酸分子可編碼具有與參考核酸分子所編碼之多肽相同或實質類似胺基酸序列的多肽。

[0052]當應用於多肽時，術語“實質相似性”或“實質相似”表示當兩個肽序列最佳地排列時(諸如按照程式 GAP 或 BESTFIT 使用內定空位權重)，共有至少 95%，甚至更佳至少 98%或 99%序列同一性。較佳地，不相同的殘基位置因為守恆性胺基酸置換而有所

差異。”守恆性胺基酸置換”是一種胺基酸殘基置換成另一種帶有類似化學性質(例如電荷或疏水性)之側鏈(R 基團)的胺基酸殘基。一般來說，守恆性胺基酸置換大體上不會改變蛋白質的官能性質。在 2 或多個胺基酸序列彼此因為守恆性置換而有所不同的情況下，序列同一性百分比或相似性程度可以向上調整而校正置換的守恆性質。用來做這個調整的方法對於習於該技藝者來說是熟知的。參見，例如 Pearson (1994) *Methods Mol. Biol.* 24:307-331。帶有具類似化學性質的側鏈之胺基酸的基團實施例包括(1)脂肪族側鏈：甘胺酸、丙胺酸、纈胺酸、白胺酸與異白胺酸；(2)脂肪族-羥基側鏈：絲胺酸與蘇胺酸；(3)含醯胺的側鏈：天門冬醯胺酸與麩醯胺酸；(4)芳族側鏈：苯丙胺酸、酪胺酸與色胺酸；(5)鹼性側鏈：離胺酸、精胺酸與組胺酸；(6)酸性側鏈：天門冬胺酸與麩胺酸；以及(7)含硫側鏈為半胱胺酸與甲硫胺酸。較佳的守恆性胺基酸置換基團為：纈胺酸-白胺酸-異白胺酸、苯丙胺酸-酪胺酸、離胺酸-精胺酸、丙胺酸-纈胺酸、天門冬胺酸-麩胺酸，以及天門冬醯胺酸-麩醯胺酸。或者，守恆性置換可以是任何在 Gonnet *et al.* (1992) *Science* 256:1443-45 中揭示的 PAM250 對數-相似矩陣中具有正值的改變。”適度守恆”置換是任何在 PAM250 對數-相似矩陣中具有非負值的改變。

[0053]有關多肽的序列相似性，其亦可意指為序列同一性，典型是使用序列分析軟體來測量。蛋白質分析軟體使用分派給各種置換、刪除以及其他修飾(包括守恆性胺基酸置換)的相似性的測量法來配對相似序列。例如，GCG 軟體含有諸如 Gap 與 Bestfit 的程式，它們可以與內定參數一起用來決定關係相近之多肽(諸如來自

於不同物種之生物的同源性多肽)或野生型蛋白質與其突變蛋白質之間的序列同源性或序列同一性。參見，例如 GCG 第 6.1 版。多肽序列也可以使用採內定或建議參數的 FASTA (一種在 GCG 第 6.1 版中的程式)來比對。FASTA (例如 FASTA2 與 FASTA3)提供查詢以及研究序列之間最佳重複區域的排列以及百分比序列同一性 (Pearson (2000)上文)。當要將本發明的序列與含有大量來自不同生物之序列的資料庫比對時，另一個較佳的演算法是電腦程式 BLAST，特別是 BLASTP 或 TBLASTN，使用內定參數。參見，例如 Altschul *et al.* (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410 以及 Altschul *et al.* (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-402。

抗體的生物特性

[0054]本發明抗體阻斷 ErbB3 與其配體神經調節蛋白 -1 (NRG1)之交互作用。如本文所用，詞句”阻斷 ErbB3 與 NRG1 之間的交互作用”表示在可偵測及/或定量 ErbB3 與 NRG1 之間的物理性交互作用的分析中，添加本發明抗體會降低 ErbB3 與 NRG1 之間的交互作用達至少 50%。一個可用於測定一個抗體是否會阻斷人類 ErbB3 與 NRG1 之間交互作用的非限制例示性分析說明於本文實施例 4 中。在此實施例中，抗體與 ErbB3 蛋白混合，接著抗體/ErbB3 混合物被施加至塗覆有 NRG1 蛋白的表面上。在洗去未結合的分子之後，測量結合至塗覆 NRG1 之表面的 ErbB3 數量。透過在此分析形式中使用不同數量的抗體，可計算出阻斷 50%的 ErbB3 結合至 NRG1 所需的抗體數量並表示為 IC₅₀ 數值。本發明包括當於如上所述 ErbB3/NRG1 結合分析或實質相似的分析中測試時表現 IC₅₀ 少於約 600 pM 的抗-ErbB3 抗體。例如，本發明包括

當於如上所述 ErbB3/NGR1 結合分析或實質相似的分析中測試時表現 IC₅₀ 少於約 600、500、400、300、290、280、270、260、250、240、230、220、210、200、190、180、170、160、150、140、130、120、110、100、90、80、70、60、50、40、30、20、10、18、16、14、12、10、9、8、7、6、5、4、3、2 或 1 pM 的抗-ErbB3 抗體。

[0055]或者，吾人可藉由使用以細胞為基礎之偵測 NRG1-誘導細胞信號傳遞的分析形式來決定一抗體是否會阻斷 ErbB3 與 NRG1 之間交互作用。此類例示性分析形式說明於本文的實施例 6 與 8 中。在這些實施例中，於使用 NRG1 處理之後，在不同數量抗-ErbB3 抗體存在下測定激酶 Akt 及/或 ErbB3 在細胞中的磷酸化程度。在這些分析形式中，因為抗-ErbB3 抗體存在所引起的 Akt 及/或 ErbB3 磷酸化的百分比抑制作為抗體阻斷 ErbB3 與 NRG1 之間交互作用的程度指標。本發明包括當於如上所述 Akt 或 ErbB3 磷酸化分析或實質相似分析中測試時，抑制 Akt 或 ErbB3 磷酸化達至少 60% 的抗體。例如，本發明包括當於如上所述 Akt 或 ErbB3 磷酸化分析或實質相似分析中測試時，抑制 Akt 或 ErbB3 磷酸化達至少 60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95% 或 100% 的抗體。

[0056]本發明抗-ErbB3 抗體亦表現一或多種下列特性：(1)能夠引起細胞表面表現之 ErbB3 內化(參見，例如本文實施例 5)；(2)能夠在活體外抑制 NRG1-刺激腫瘤細胞生長，不論是單獨或與 EGFR 抑制組合(參見，例如本文的實施例 7)；以及(3)能夠在動物中抑制腫瘤生長(參見，例如本文的實施例 9)。

抗原決定位拼圖以及相關技術

[0057] ErbB3 蛋白，像是所有 ErbB/HER 家族成員，含有 4 個細胞外域，參照為”域 I”、”域 II”、”域 III”及”域 IV”。域 I 是由 SEQ ID NO：498 之胺基酸 1 至 190 所表示的胺基酸序列；域 II 是由 SEQ ID NO：498 之胺基酸 191 至 308 所表示的胺基酸序列；域 III 是由 SEQ ID NO：498 之胺基酸 309 至 499 所表示的胺基酸序列；以及域 IV 是由 SEQ ID NO：498 之胺基酸 500 至 624 所表示的胺基酸序列。

[0058]本發明包括與 ErbB3 之細胞外域的域 III 中所發現的一或多個抗原決定位交互作用的抗-ErbB3 抗體。抗原決定位可由 ErbB3 之域 III 中具有 3 個或更多個(例如 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 個或更多)胺基酸的一或多個連續序列所構成。或者，抗原決定位可由 ErbB3 之域 III 中的數個非連續胺基酸(或胺基酸序列)所構成。依據本發明的某些具體例，提供與選自由下列所構成之群中之一或多個域 III 胺基酸區段中的一或多個胺基酸交互作用的抗-ErbB3 抗體：SEQ ID NO：498 的胺基酸 345-367；SEQ ID NO：498 的胺基酸 423-439；以及 SEQ ID NO：498 的胺基酸 451-463。例如，本發明包括與前述域 III 胺基酸區段各者(亦即 SEQ ID NO：498 的胺基酸 345-367、423-439 及 451-463)中的至少一個胺基酸交互作用的抗-ErbB3 抗體。

[0059]可使用技藝中具有通常技術者所熟知的各種技術來決定一個抗體是否會與多肽或蛋白質中的”一或多個胺基酸交互作用”。例示性技術包括，例如 Harlow and Lane 的”Antibodies”所述的慣用交叉-阻斷分析(Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harb.,

NY)、丙胺酸掃描突變分析、肽墨點分析(Reineke (2004) *Methods Mol Biol* 248:443-63)及肽切割分析。此外，可以採用諸如抗原決定位切除、抗原決定位抽出以及化學修飾抗原的方法(Tomer, 2000, *Protein Science* 9:487-496)。另一種可用於鑑別與抗體交互作用之多肽中的胺基酸的方法為透過質譜偵測氫/氘交換(參見，例如本文的實施例 11)。在通常術語中，氫/氘交換法涉及將感興趣的蛋白質標記氘，然後透過將抗體結合至經氘標記的蛋白質。接下來，蛋白質/抗體複合物被轉移至水中以容許氫-氘交換在受抗體保護之殘基(其維持經氘標記)以外的所有殘基發生。在抗體解離後，目標蛋白質被進行蛋白酶切割與質譜分析，從而揭開經氘標記的殘基，其對應於抗體交互作用的特定胺基酸。參見，例如 Ehring (1999) *Analytical Biochemistry* 267(2):252-259; Engen and Smith (2001) *Anal. Chem.* 73:256A-265A。

[0060]本發明進一步包括結合至與本文所述特定例示性抗體任一者(例如，H1M1819N、H2M1821N、H2M1824N、H2M1827N、H1M1828N、H2M1829N、H2M1930N、H2M1934N、H2M1938N、H1M1940N 等)之相同抗原決定位的抗-ErbB3 抗體。同樣地，本發明亦包括與本文所述特定例示性抗體任一者(例如，H1M1819N、H2M1821N、H2M1824N、H2M1827N、H1M1828N、H2M1829N、H2M1930N、H2M1934N、H2M1938N、H1M1940N 等)競爭結合至 ErbB3 或 ErbB3 片段的抗-ErbB3 抗體。

[0061]吾人可容易地藉由使用技藝中已知的慣常方法決定一個抗體是否會與參考抗-ErbB3 抗體結合至相同的抗原決定位，或與參考抗-ErbB3 抗體競爭結合至相同抗原決定位。例如，為決定

一測試抗體是否會結合至與本發明參考抗-ErbB3 抗體相同的抗原決定位，容許該參考抗體在飽和條件下結合至 ErbB3 蛋白或肽。接著，評估測試抗體結合至 ErbB3 分子的能力。若測試抗體能夠在參考抗-ErbB3 抗體飽和結合之後結合至 ErbB3，則可推論該測試抗體結合至與參考抗-ErbB3 抗體不同的抗原決定位。另一方面，若測試抗體無法在參考抗-ErbB3 抗體飽和結合後結合至 ErbB3 分子，則該測試抗體可能結合至與本發明參考抗-ErbB3 抗體所結合之抗原決定位相同的抗原決定位。接而可進行其他慣常實驗(例如肽突變與結合分析)以確認觀察測試抗體沒有結合是因為結合至與參考抗體相同的抗原決定位，或若沒有觀察到結合是因為其空間障礙(或另一現象)。這類實驗係使用 ELISA、RIA、Biacore、流式細胞儀或技藝中可供使用的其他任何定量或定性抗體結合分析來進行。依據本發明的某些具體例，若例如在一個競爭性結合分析中測量一個過量 1-、5-、10-、20-或 100-倍的抗體抑制另一個抗體達至少 50%，但較佳 75%、90%或甚至 99%，則兩個抗體結合至相同(或重疊)抗原決定位(參見，例如 Junghans et al., Cancer Res. 1990:50:1495-1502)。或者，若基本上所有在抗原中會減少或消除一個抗體結合的胺基酸突變也會減少或消除另一個抗體結合，則兩個抗體被視為是結合至相同抗原決定位。若減少或消除一抗體結合之僅有一部份胺基酸突變也會減少或消除另一個抗體結合，則兩個抗體被視為具有”重疊的抗原決定位”。

[0062]為測定一個抗體是否與參考抗-ErbB3 抗體競爭結合，以兩個方面來進行上述結合方法學：在第一個方面，容許參考抗體在飽和條件下結合至 ErbB3 分子，繼而評估測試抗體對 ErbB3 分

子的結合。在第二個方面，容許測試抗體在飽和條件下結合至 ErbB3 分子，繼而評估參考抗體對 ErbB3 分子的結合。若在兩個方面中，僅有第一(飽和)抗體能夠結合至 ErbB3 分子，則推斷測試抗體與參考抗體競爭結合至 ErbB3。如技藝中具有通常技術者所了解，與參考抗體競爭結合之抗體不必然會結合至與參考抗體相同的抗原決定位，但可能會在空間上藉由結合重疊或相鄰抗原決定位來阻斷參考抗體的結合。

製備人類抗體

[0063]用於製造單株抗體(包括人類單株抗體)的方法為技藝中已知的。任何此等已知方法可用於本發明的上下文中以製造特異結合至人類 ErbB3 的人類抗體。

[0064]使用 VELOCIMMUNE™技術或任何其他用於生成單株抗體的已知方法，首先分離出帶有人類可變區以及小鼠恆定區之對 ErbB3 具高親和力的嵌合抗體。如同在下面實驗節中，鑑定抗體的特徵並且篩選所欲的特性，包括親和力、選擇性、抗原決定位等。小鼠恆定區取代成所欲的人類恆定區以生成本發明的完整人類抗體，例如野生型或經修飾的 IgG1 或 IgG4。儘管篩選出的恆定區可能會依據特定用途、可變區中的高親和力抗原-結合以及標的特異性特性而改變。

生物等效性

[0065]本發明的抗-ErbB3 抗體以及抗體片段涵括帶有由那些所述抗體變化而來，但仍保有結合人類 ErbB3 能力之胺基酸序列的蛋白質。當與親代序列相較之下，此等變異抗體以及抗體片段包含有一或多個胺基酸加入、刪除或置換，但仍展現出基本上與

所述抗體等效的生物活性。同樣地，當與所揭示的序列相較之下，本發明之抗-ErbB3 抗體編碼 DNA 序列涵括具有一或多個核苷酸加入、刪除或置換，但仍編碼基本上與本發明之抗-ErbB3 抗體或抗體片段基本上生物等效的抗-ErbB3 抗體或抗體片段的序列。上面詳述此等變異胺基酸以及 DNA 序列的實施例。

[0066]舉例而言，若 2 個抗原-結合蛋白或抗體是藥學等效物或藥學代用品，當它們以相同莫耳劑量在類似實驗條件下投與的吸收速率與程度未顯示出明顯差異(不論是單一劑量或多劑量)，它們被視為生物等效的。若一些抗體在它們的吸收程度上相等但在它們的吸收速率上沒有，它們將會被視為等效物或藥學代用品但不被視為生物等效，因為此等在吸收速率上的差異是有目的並且在歸類時被反映，對於在例如長期使用上維持有效生體藥物濃度來說不是必要的，並且就所研究的特定藥物產品來說被視為在醫學上沒有差異。

[0067]在一個具體例中，若 2 個抗原-結合蛋白在臨床上就其安全性、純度以及效力而言並無有意義的差異，它們是生物等效的。

[0068]在一個具體例中，若患者在參考產品與生物產品之間可以改變一或多次而沒有預期增高不良反應的風險(包括與持續治療而沒有這樣切換的情況下相比，在免疫原性上的臨床顯著變化，或減低有效性)時，它們是生物等效的。

[0069]在一個具體例中，若 2 個抗原-結合蛋白就條件或使用條件來說均是藉由共同的機制或作用機制而作用達致此等機制已知的程度，它們是生物等效的。

[0070]生物等效性可以藉由活體內和活體外方法證實。生物等效性測量法包括，例如(a)在人類或其他哺乳動物體內的活體內測試，其中隨著時間函數測量抗體或其代謝物在血液、血漿、血清或其他生物液中的濃度；(b)已使用人類活體內生物可利用性數據校正並且可合理預測的活體外測試；(c)在人類或其他哺乳動物體內的活體內測試，其中隨著時間函數測量抗體(或其標的)之適當急性藥理學效用；以及(d)在已證實抗體的安全性、效力或生物可利用性或生物等效性的充分控制臨床試驗中。

[0071]本發明之抗-ErbB3 抗體的生物等效變體可以藉由例如，製造各種殘基或序列置換，或刪除不是生物活性所必需的末端或內部殘基或序列而構築。舉例而言，對於生物活性來說不是必要的半胱胺酸殘基可以被刪除或取代為其他會在再復性之後防止形成不必要或不正確分子內雙硫橋的胺基酸。在其他上下文中，生物等效性抗體可包括抗-ErbB3 抗體變體，其含有會修飾抗體之糖化特性的胺基酸改變(例如消除或移除糖化的突變)。

物種選擇性以及物種交叉反應性

[0072]依據本發明的某些具體例，抗-ErbB3 抗體結合至人類 ErbB3 而不會結合至其他物種的 ErbB3。本發明亦包括結合至人類 ErbB3 以及一或多個非人類物種的 ErbB3 的抗-ErbB3 抗體。舉例而言，本發明的抗-ErbB3 抗體可以結合至人類 ErbB3 並且視情況可能結合或不結合至小鼠、大鼠、天竺鼠、倉鼠、沙鼠、豬、貓、狗、兔、山羊、綿羊、牛、馬、駱駝、馬來猴、狨猴、恆河猴或黑猩猩 ErbB3 的一或多者。

免疫接合物(immunoconjugates)

[0073]本發明涵括接合至一治療部分(“免疫接合物”)(諸如細胞毒素、化學治療藥物、免疫抑制劑或放射性同位素)的抗-ErbB3單株抗體。細胞毒性劑包括任何對細胞有害的藥劑。用於形成免疫接合物的適當細胞毒性劑以及化學治療劑的實施例在該技藝中是已知的(參見例如 WO 05/103081)。

多特異性抗體

[0074]本發明的抗體可以是單特異性、雙特異性或多特異性。多特異性抗體可以是對一個標的多肽的不同抗原決定位具有特異性或者可能含有對超過一個標的多肽具有特異性的抗原-結合域。參見例如 Tutt et al., 1999, J. Immunol. 147:60-69; Kufer *et al.*, 2004, Trends Biotechnol. 22:238-244。本發明的抗-ErbB3 抗體可以連結至另一個功能性分子(例如另一個肽或蛋白質)或與該另一個功能性分子一起表現。舉例而言，抗體或其片段在功能上可以連結(例如，藉由化學偶合、遺傳融合、非共價締合或其他方式)至一或多個其他分子實體，諸如另一個抗體或抗體片段，以產生帶有第二種結合特異性的雙特異性或多特異性抗體。舉例而言，本發明包括雙特異性抗體，其中免疫球蛋白的一臂對於人類 ErbB3 或其片段具有特異性，而免疫球蛋白的另一臂對第二治療標的(例如 EGFR、EGFRvIII、ErbB2/HER2、ErbB4、VEGF 或 Ang2)具有特異性或接合至一個治療部分。

[0075]可以使用於本發明上下文的例示性雙特異性抗體形式涉及使用第一免疫球蛋白(Ig) C_H3 域以及第二 Ig C_H3 域，其中第一與第二 Ig C_H3 域因為至少 1 個胺基酸而彼此不同，以及其中與缺乏該胺基酸差異的雙特異性抗體相較之下，至少 1 個胺基酸差異

會減低該雙特異性抗體結合至蛋白質 A。在一個具體例中，該第一 Ig C_H3 域結合蛋白質 A 而該第二 Ig C_H3 域含有 1 個會減低或消除蛋白質 A 結合的突變，諸如 H95R 修飾(按照 IMGT 外顯子編號；按照 EU 編號為 H435R)。該第二 C_H3 可進一步包含有 Y96F 修飾(按照 IMGT；按照 EU 為 Y436F)。可以在第二 C_H3 中發現到的更多修飾包括：在 IgG1 抗體的情況下，D16E、L18M、N44S、K52N、V57M 以及 V82I (按照 IMGT；按照 EU 為 D356E、L358M、N384S、K392N、V397M 以及 V422I)；在 IgG2 抗體的情況下，N44S、K52N 以及 V82I (IMGT；按照 EU 為 N384S、K392V 以及 V422I)；以及在 IgG4 抗體的情況下，Q15R、N44S、K52N、V57M、R69K、E79Q 以及 V82I (按照 IMGT；按照 EU 為 Q355R、N384S、K392V、V397M、R409K、E419Q 以及 V422I)。上述雙特異性抗體形式方面的變異在本發明範圍中是可預想的。

治療調配物以及投藥

[0076]本發明提供包含有本發明之抗-ErbB3 抗體或其抗原-結合片段的醫藥組成物。本發明的醫藥組成物可與適當載體、賦形劑以及其他提供改善輸送、遞送、耐受性以及類似者的藥劑一起調配。可以在對於藥學化學家來說為熟悉的處方書中找到大量適當的調配物：Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA。這些調配物包括，例如粉末、糊劑、軟膏、凝膠、蠟、油、脂質、含有囊泡的脂質(陽離子或陰離子)(諸如 LIPOFECTIN™)、DNA 接合物、無水吸收糊劑、水中油與油中水乳劑、乳化卡波蠟(具有各種分子量的聚乙二醇)、半固體凝膠以及含有卡波蠟的半固體混合物。亦參見 Powell et al. "Compendium of

excipients for parenteral formulations” PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311。

[0077]投與給患者的抗體劑量可以視患者的年齡與身材、標的疾病、病況、投藥途徑以及類似者來改變。較佳劑量通常是依據體重或體表面積來計算。當本發明的抗體用於在成人患者體內治療與 ErbB3 活性有關的病況或疾病時，通常以約 0.01 至約 20 mg/kg 體重、更佳約 0.02 至約 7、約 0.03 至約 5、或約 0.05 至 3 mg/kg 體重的單一劑量靜脈內投與本發明抗體是有益的。可以視病況的嚴重性調整治療頻率以及持續時間。用於投與抗-ErbB3 抗體的有效劑量與時間表可按經驗來決定；例如，可透過定期評估來監測患者進展，並據此調整劑量。此外，劑量的物種間標度可使用技藝中已知的方法來進行(例如 Mordenti *et al.*, 1991, *Pharmaceut. Res.* 5:1351)。

[0078]已知有各種不同的遞送系統並且可用於投與本發明的醫藥組成物，例如封裝在脂質體內、微粒、微膠囊、能夠表現突變病毒的重組型細胞、受體媒介的胞吞作用(參見，例如 Wu *et al.*, 1987, *J. Biol. Chem.* 262:4429-4432)。引入的方法包括，但不限於皮內、肌肉內、腹膜內、靜脈內、皮下、鼻內、硬膜上以及口服途徑。組成物可以藉由任何習知途徑來投與，例如藉由輸注或團注、藉由透過上皮或黏膜內襯(例如口腔黏膜、直腸以及小腸黏膜等)吸收，並且可以與其他具有生物活性的藥劑一起投與。投藥可為全身性或局部的。

[0079]本發明的醫藥組成物可以使用標準注射針與注射器來皮下或靜脈內遞送。此外，關於皮下遞送，筆型遞送裝置很容易

應用於遞送本發明的醫藥組成物。這樣的一種筆型遞送裝置可以是重複使用或拋棄式。可重複使用的筆型遞送裝置通常使用含有醫藥組成物的可換式卡匣。一旦卡匣內的所有醫藥組成物被投藥且卡匣空了，空的卡匣可易於丟棄並且置換成含有醫藥組成物的新卡匣。那麼就可以重複使用筆型遞送裝置。就拋棄式筆型遞送裝置來說，沒有可換式卡匣。更確切地來說，拋棄式筆型遞送裝置在裝置的貯器內預先填充醫藥組成物供選購。一旦貯器沒有醫藥組成物，整個裝置就被丟棄。

[0080]許多可重複使用的筆型以及自動注射遞送裝置在皮下遞送本發明之醫藥組成物方面有實用性。實施例包括，但不限定於 AUTOPEN™ (Owen Mumford, Inc., Woodstock, UK)、DISETRONIC™ pen (Disetronic Medical Systems, Burghdorf, Switzerland)、HUMALOG MIX 75/25™ pen、HUMALOG™ pen、HUMALIN 70/30™ pen (Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN)、NOVOPEN™ I、II 與 III (Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark)、NOVOPEN JUNIOR™ (Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark)、BD™ pen (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ)、OPTIPEN™、OPTIPEN PRO™、OPTIPEN STARLET™ 以及 OPTICLIK™ (sanofi-aventis, Frankfurt, Germany)，僅舉幾個為例。在皮下投遞本發明之醫藥組成物方面有實用性的拋棄式筆型遞送裝置的實施例包括，但不限於 SOLOSTAR™ pen (sanofi-aventis)、FLEXPEN™ (Novo Nordisk)以及 KWIKPEN™ (Eli Lilly)、the SURECLICK™ Autoinjector (Amgen, Thousand Oaks, CA)、PENLET™ (Haselmeier, Stuttgart, Germany)、EPIPEN (Dey, L.P.)以及 HUMIRA™ Pen

(Abbott Labs, Abbott Park IL)，僅舉幾個為例。

[0081]在某些情況下，醫藥組成物以控制釋放系統的方式被投遞。在一個具體例中，可使用泵(參見 Langer，上文； Sefton 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201)。在另一具體例中，可使用聚合材料；參見 Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Raton, Florida。在又另一個具體例中，控制釋放系統被置放在組成物標的鄰近處，因此僅需要全身性劑量的一部分(參見，例如 Goodson, 1984，Medical Applications of Controlled Release, 上文, vol. 2, pp. 115-138)。其他控制釋放系統在 Langer, 1990, Science 249:1527-1533 的回顧中被討論。

[0082]可注射製品可包括用於靜脈內、皮下、皮內及肌肉內注射、點滴輸注等的劑型。此等可注射製品可依照公知方法製備。例如，可注射製品可例如，藉由將上述抗體或其鹽溶解、懸浮或乳化於習知用於注射的無菌水性介質或油性介質中來製備。有關用於注射的水性介質，例如有生理食鹽水、含有葡萄糖與其他助劑的等張溶液等，其可與適當助溶劑(諸如醇(乙醇)、多元醇(例如丙二醇、聚乙二醇)、非離子性介面活性劑[例如聚山梨醇酯 80、HCO-50 (氫化蓖麻油的聚氧乙烯(50 mol)加合物)]等組合使用。有關油性介質，採用例如芝麻油、大豆油等，其可與助溶劑(諸如安息酸苯甲酯、苯甲醇等)組合使用。由此製備的注射劑較佳地被填充於適當安瓿中。

[0083]有利地，上述供經口或非經口使用的醫藥組成物被製備為呈適於活性成分投藥之單位劑量的劑型。此等呈單位劑量之劑

型包括，例如錠劑、丸劑、囊劑、注射劑(安瓿)、栓劑等。在 1 個單位劑量中，所含前述抗體的數量通常每劑型約 5 至約 500 mg；尤其是呈注射型式；前述抗體就其他劑型而言較佳含有約 5 至約 100 mg 以及約 10 至約 250 mg。

抗體的治療用途

[0084]本發明的抗體尤其可應用於治療、預防及/或改善任何與 ErbB3 活性相關或由 ErbB3 活性媒介，或可藉由阻斷 ErbB3 與 ErbB3 配體(例如 NRG1)之間交互作用而治療的疾病或疾患。本發明抗體及抗原結合片段可用於治療，例如發生在腦部與腦膜、咽、肺部與支氣管數、胃腸道、男性和女性生殖道、肌肉、骨、皮膚與附器、結締組織、胰臟、免疫系統、造血細胞與骨髓、肝臟和泌尿道，及特化感覺器官(諸如眼)的原發性及/或轉移性腫瘤。在某些具體例中，本發明抗體及抗原結合片段用於治療下列癌症中的一或多者：腎細胞癌、胰臟癌、乳癌、頭頸癌、前列腺癌、惡性神經膠瘤、骨肉瘤、結腸直腸癌、胃癌(例如帶有 MET 擴增的胃癌)、惡性中皮瘤、多發性骨髓瘤、卵巢癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌(例如 EGFR-依賴性非小細胞肺癌)、滑膜肉瘤、甲狀腺癌或黑色素瘤。

組合療法

[0085]本發明包括治療投藥方案，其包含將本發明抗-ErbB3 抗體與至少一種其他治療有效成分組合投與。該等其他治療有效成分的非限制性實施例包括其他 ErbB3 拮抗劑(例如第二抗-ErbB3 抗體或 ErbB3 的小分子抑制劑)、ErbB2/HER2 的拮抗劑(例如抗-HER2 抗體[例如曲妥珠單抗]或 HER2 活性的小分子抑制劑)、

ErbB4 的拮抗劑(例如抗-ErbB4 抗體或 ErbB4 活性的小分子抑制劑)、表皮生長因子受體(EGFR)的拮抗劑(例如抗-EGFR 抗體[例如西妥昔單抗或帕尼單抗]或 EGFR 活性的小分子抑制劑[例如埃羅替尼或吉非替尼])、EGFRvIII 的拮抗劑(例如特異結合 EGFRvIII 的抗體)、VEGF 拮抗劑(例如 VEGF-Trap, 參見例如 US 7,087,411 (在本文中意指為"VEGF-抑制融合蛋白"))、抗-VEGF 抗體(例如貝伐單抗)、VEGF 受體的小分子激酶抑制劑(例如舒尼替尼、索拉非尼或帕唑帕尼), 或抗-DLL4 抗體(例如 US 2009/0142354 中揭示的抗-DLL4 抗體, 諸如 REGN421)等。其他可與本發明抗-ErbB3 抗體組合而被有利投與的藥劑包括細胞激素抑制劑, 包括小分子細胞激素抑制劑與抗體, 其結合至諸如 IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-9、IL-11、IL-12、IL-13、IL-17、IL-18 的細胞激素或其個別受體。本發明亦包括治療組合, 其包含本文所述的任一抗-ErbB3 抗體以及 VEGF、DLL4、EGFR 之一或多者, 或任何前述細胞激素的抑制劑, 其中該抑制劑為適體、反義分子、核糖酶、siRNA、肽體、奈米抗體或抗體片段(例如 Fab 片段; F(ab')₂ 片段; Fd 片段; Fv 片段; scFv; dAb 片段; 或其他經工程化的分子, 諸如雙抗體、三抗體、四抗體、微抗體與最小辨識單元)。本發明抗-ErbB3 抗體亦可與抗病毒劑、抗生素、止痛劑、皮質類固醇及/或 NSAID 組合投與。本發明抗-ErbB3 抗體亦可作為治療方案的一部分而被投與, 該治療方案亦包括輻射治療及/或習知化療。其他治療活性成分可在本發明抗-ErbB3 抗體投與之前、同時或之後被投與;(為本揭示內容之用, 此等投與方案被視為本發明"組合"治療有效成分投與抗-ErbB3 抗體)。

抗體的診斷用途

[0086]本發明的抗-ErbB3 抗體也可以用來偵測及/或測量樣本中的 ErbB3，例如供診斷之用。舉例而言，抗-ErbB3 抗體或其片段可以用來診斷特徵在於 ErbB3 異常表現(例如過度表現、不足表現、缺乏表現等)的病況或疾病。有關 ErbB3 的例示性診斷分析可包含，例如令得自於一患者的樣本與本發明之抗-ErbB3 抗體接觸，其中抗-ErbB3 抗體標定有可偵測到的標記或報導分子。或者，未標定的抗-ErbB3 抗體可以組合本身可被偵測到標定之二級抗體一起使用於診斷應用。可偵測到的標記或報導分子可以是放射性同位素，諸如 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{32}P 、 ^{35}S 或 ^{125}I ；螢光或化學發光部分，諸如螢光素異氰酸鹽或玫瑰紅；或諸如鹼性磷酸酶、 β -半乳糖苷酶、辣根過氧化酶，或螢光素酶的酵素。可用來偵測或測量樣本中的 ErbB3 的特定例示性分析包括酵素結合免疫吸附分析法(ELISA)、放射免疫測定法(RIA)以及螢光-活化細胞選別(FACS)。

[0087]依據本發明，可用於 ErbB3 診斷分析中的樣本包括任何可得自於患者的組織或體液樣本，其在正常或病理狀態下含有可偵測數量的 ErbB3 蛋白或其片段。一般來說，測量 ErbB3 在自健康患者(例如未罹患與異常 ErbB3 濃度或活性有關之疾病或病況的患者)所得到之特定樣本中的濃度以在開始時建立基線，或標準 ErbB3 濃度。ErbB3 的這個基線濃度接而可以與得自於被懷疑帶有與 ErbB3 相關疾病或病況之個體的樣本中所測得的 ErbB3 濃度來比對。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

實施例

[0088]提出下列實施例俾以將如何製造與使用本發明方法和組成物之完整揭示內容以及說明提供給技藝中具有通常技術者，且不欲限制發明人就其發明所視為的範疇。已盡力確保所用數字(例如數量、溫度等)的正確性，但可能產生某些實驗誤差與偏差。除非另有指明，否則份為重量份，分子量為平均分子量，溫度為攝氏度，而壓力為大氣壓或近乎大氣壓。

實施例 1. 製造抗人類 ErbB3 的人類抗體

[0089]直接對 VELOCIMMUNE[®]小鼠(含有編碼人類免疫球蛋白重鏈與 κ 輕鏈可變區的 DNA)投與包含人類 ErbB3 外域的免疫原與佐劑以刺激免疫反應。藉由 ErbB3-特異性免疫分析監控抗體免疫反應。當達到所欲的免疫反應時，收取脾臟細胞並且與小鼠骨髓瘤細胞融合以保留其活力並形成融合瘤細胞株。篩選並挑選融合瘤細胞株而鑑定出會生產 ErbB3-特異性抗體的細胞株。使用此技術獲得數種抗-ErbB3 嵌合抗體(例如具有人類可變域及小鼠恆定域的抗體)；以此方法所製造的例示性抗體命名如下：H1M1819N、H2M1821N、H2M1824N、H2M1827N、H1M1828N、H2M1829N、H2M1930N、H2M1934N、H2M1936N、H2M1937N、H2M1938N 及 H1M1940N。

[0090]如 US 2007/0280945A1 中所述，亦在不融合至骨髓瘤細胞的情況下直接由抗原-陽性 B 細胞分離抗-ErbB3 抗體。使用此方法，獲得數種完整人類抗-ErbB3 抗體(亦即具有人類可變域與人類恆定域的抗體)；以此方法所製造的例示性抗體命名如下：

H4H2084P、H4H2092P、H4H2094P、H4H2098P、H4H2102P、
H4H2108P、H4H2111P、H4H2114P、H4H2132P、H4H2138P、
H4H2140P、H4H2143P、H4H2146P、H4H2147P、H4H2148P、
H4H2151P、H4H2153P、H4H2154P 及 H4H2290P。

[0091]依據本實施例方法所製造的例示性抗-ErbB3 抗體的某些生物特性詳細描述於下面的實施例中。

實施例 2. 重鏈與輕鏈可變區胺基酸序列

[0092]表 1 顯示所選抗-ErbB3 抗體的重鏈與輕鏈可變區胺基酸序列及其對應抗體標識符號。

表 1

	SEQ ID NO :							
抗體 命名	HCVR	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCVR	LCDR1	LCDR2	LCDR3
2084P	2	4	6	8	10	12	14	16
2092P	18	20	22	24	26	28	30	32
2094P	34	36	38	40	42	44	46	48
2098P	50	52	54	56	58	60	62	64
2102P	66	68	70	72	74	76	78	80
2108P	82	84	86	88	90	92	94	96
2111P	98	100	102	104	106	108	110	112
2114P	114	116	118	120	122	124	126	128
2132P	130	132	134	136	138	140	142	144
2138P	146	148	150	152	154	156	158	160
2140P	162	164	166	168	170	172	174	176

2143P	178	180	182	184	186	188	190	192
2146P	194	196	198	200	202	204	206	208
2147P	210	212	214	216	218	220	222	224
2148P	226	228	230	232	234	236	238	240
2151P	242	244	246	248	250	252	254	256
2153P	258	260	262	264	266	268	270	272
2154P	274	276	278	280	282	284	286	288
2290P	290	292	294	296	298	300	302	304
1819N	306	308	310	312	314	316	318	320
1821N	322	324	326	328	330	332	334	336
1824N	338	340	342	344	346	348	350	352
1827N	354	356	358	360	362	364	366	368
1828N	370	372	374	376	378	380	382	384
1829N	386	388	390	392	394	396	398	400
1930N	402	404	406	408	410	412	414	416
1934N	418	420	422	424	426	428	430	432
1936N	434	436	438	440	442	444	446	448
1937N	450	452	454	456	458	460	462	464
1938N	466	468	470	472	474	476	478	480
1940N	482	484	486	488	490	492	494	496

[0093]抗體在本文中通常以下列命名法來意指：Fc 前綴(例如”H4H”、”H1M”、”H2M”)，接著是數字標識符號(例如表 1 中所示的”2084”)，然後為”P”或”N”字尾。因此，依據這個命名法，抗體在本文可參照為例如”H4H2084P”。本文中所用抗體命名的

H4H、H1M 及 H2M 前綴表示抗體的特定 Fc 區。例如，”H2M”抗體具有小鼠 IgG2 Fc，而”H4H”抗體具有人類 IgG4 Fc。如同技藝中具有通常技術者所理解，H1M 或 H2M 抗體可轉換成 H4H 抗體，且反之亦然，但在任何情況下，可變域(包括 CDR)-由表 1 中所示數字標識符號所指-維持相同。本文所用抗體命名的 P 與 N 字尾意指具有相同 CDR 序列但在 CDR 序列以外的區域(亦即骨架區)有序列變異之重鏈與輕鏈之抗體。因此，特定抗體的 P 與 N 變體在其重鏈與輕鏈可變區中具有相同 CDR 序列，但在其骨架區內彼此不同。

下列實施例中所用的對照構築體

[0094]下面實驗中包括各種對照構築體(抗-ErbB3 抗體)供比較之用。對照構築體設計如下：對照 I：人類抗-ErbB3 抗體，具有包括如 US 7,846,440 中所述”Mab#6”對應域的胺基酸序列之重鏈與輕鏈可變域；對照 II：人類抗-ErbB3 抗體，具有包括如 US 7,705,130 中所述”U1-59”對應域的胺基酸序列之重鏈與輕鏈可變域；以及對照 III：人類抗-ErbB3 抗體，具有包括如 US 7,705,130 中所述”U1-53”對應域的胺基酸序列之重鏈與輕鏈可變域。

實施例 3. 表面電漿共振導出之人類單株抗-ErbB3 抗體的結合親和力與動力學常數

[0095]人類單株抗-ErbB3 抗體的結合親和力與動力學常數是藉由在 25°C 與 37°C 下的表面電漿共振來測定(表 2-4)。在 Biacore 2000 或 T100 儀器上進行測量。表示為小鼠 Fc (前綴 H1M；H2M) 或人類 IgG4 Fc (前綴 H4H)的抗體被捕捉在抗-小鼠或抗-人類 Fc 感測器表面(Mab 捕捉形式)上，且可溶性單體(ErbB3.mmh；SEQ

IDNO：497)或二聚體(ErbB3-hFc；SEQ ID NO：498 或 ErbB3-mFc；SEQ ID NO：499)蛋白被注射通過表面。動力學締合(k_a)與解離(k_d)速率常數是藉由使用 Scrubber 2.0 曲線擬合軟體進行與擬合數據至 1：1 結合模型而被測定。結合解離平衡常數(K_D)與解離半衰期($t_{1/2}$)是由如下的動力學速率常數計算： K_D (M) = k_d / k_a ；且 $t_{1/2}$ (分) = $(\ln 2 / (60 * k_d))$ 。數個純系對單體(ErbB3.mmh) ErbB3 蛋白顯示低於奈米莫耳的親和力。

表 2：融合瘤 mAb (H1M 與 H2M)在 25℃ 下的 Biacore 結合親和力

在 25℃ 下的結合/Mab 捕捉形式					
抗體	分析物	k_a (Ms ⁻¹)	k_d (s ⁻¹)	K_D (莫爾)	T½
H1M1819N	hErbB3.mmh	3.19E+05	3.22E-04	1.01E-09	36
	hErbB3.hFc	4.80E+05	5.88E-05	1.22E-10	196
H2M1821N	hErbB3.mmh	2.29E+05	1.99E-04	8.67E-10	58
	hErbB3.hFc	4.61E+05	1.90E-05	4.13E-11	608
H2M1824N	hErbB3.mmh	2.23E+05	4.56E-05	2.05E-10	254
	hErbB3.hFc	4.31E+05	1.44E-06	3.34E-12	8026
H2M1827N	hErbB3.mmh	2.19E+05	8.96E-05	4.09E-10	129
	hErbB3.hFc	4.39E+05	7.58E-06	1.73E-11	1524
H1M1828N	hErbB3.mmh	5.13E+05	2.65E-04	5.15E-10	44
	hErbB3.hFc	1.56E+06	4.34E-05	2.79E-11	266
H2M1829N	hErbB3.mmh	2.30E+05	6.46E-05	2.81E-10	179
	hErbB3.hFc	4.36E+05	8.61E-06	1.98E-11	1341
H2M1930N	hErbB3.mmh	1.96E+05	1.09E-04	5.59E-10	106
	hErbB3.hFc	4.04E+05	8.27E-06	2.05E-11	1396

H2M1934N	hErbB3.mmh	1.68E+05	7.35E-05	4.38E-10	157
	hErbB3.hFc	3.59E+05	7.97E-06	2.22E-11	1450
H2M1936N	hErbB3.mmh	4.32E+04	2.85E-04	6.59E-09	41
	hErbB3.hFc	6.41E+04	6.97E-05	1.09E-09	166
H2M1937N	hErbB3.mmh	8.26E+04	5.63E-05	6.82E-10	205
	hErbB3.hFc	1.10E+05	1.27E-05	1.16E-10	908
H2M1938N	hErbB3.mmh	2.41E+05	1.44E-04	5.99E-10	80
	hErbB3.hFc	4.51E+05	1.36E-05	3.01E-11	851
H1M1940N	hErbB3.mmh	2.89E+05	1.38E-04	4.77E-10	84
	hErbB3.hFc	4.60E+05	2.43E-05	5.29E-11	475
對照 I	hErbB3.mmh	5.14E+04	2.15E-04	4.18E-09	54
	hErbB3.hFc	4.63E+04	1.63E-05	3.51E-10	711
對照 II	hErbB3.mmh	1.41E+05	3.24E-04	2.30E-09	36
	hErbB3.hFc	1.53E+05	4.28E-05	2.80E-10	270
對照 III	hErbB3.mmh	1.54E+06	3.15E-02	2.05E-08	0.4
	hErbB3.hFc	3.78E+06	8.84E-05	2.34E-11	131

表 3：人類 Fc mAb (H4H)在 25℃ 下的 Biacore 結合親和力

在 25℃ 下的結合/Mab 捕捉形式					
	分析物	ka (Ms ⁻¹)	kd (s ⁻¹)	K _D (莫耳)	T½
H4H1819N	hErbB3.mmh	8.10E+06	3.51E-04	4.35E-11	33
	hErbB3.mFc	1.64E+07	1.54E-05	9.43E-13	748
H4H1821N	hErbB3.mmh	3.80E+06	1.92E-04	5.10E-11	60
	hErbB3.mFc	1.22E+07	4.33E-06	3.55E-13	2665

H4H2084P	hErbB3.mmh	2.49E+06	5.96E-05	2.39E-11	179
	hErbB3.mFc	3.83E+06	3.95E-06	1.03E-12	2695
H4H2092P	hErbB3.mmh	3.72E+06	1.03E-04	2.78E-11	103
	hErbB3.mFc	5.16E+06	7.46E-06	1.45E-12	1429
H4H2094P	hErbB3.mmh	1.89E+06	1.37E-05	7.22E-12	780
	hErbB3.mFc	3.03E+06	1.37E-06	4.52E-13	7779
H4H2098P	hErbB3.mmh	1.14E+06	7.89E-05	6.90E-11	135
	hErbB3.mFc	2.21E+06	8.97E-06	4.06E-12	1188
H4H2102P	hErbB3.mmh	8.86E+05	4.88E-05	5.51E-11	218
	hErbB3.mFc	1.58E+06	2.26E-06	1.43E-12	4721
H4H2108P	hErbB3.mmh	1.95E+06	8.13E-05	4.18E-11	131
	hErbB3.mFc	2.96E+06	4.33E-06	1.46E-12	2458
H4H2111P	hErbB3.mmh	2.21E+06	1.18E-04	5.31E-11	91
	hErbB3.mFc	3.50E+06	8.69E-06	2.49E-12	1225
H4H2114P	hErbB3.mmh	9.29E+05	9.88E-05	1.06E-10	108
	hErbB3.mFc	1.48E+06	7.98E-06	5.41E-12	1335
H4H2132P	hErbB3.mmh	2.16E+06	3.81E-05	1.77E-11	279
	hErbB3.mFc	3.49E+06	3.35E-06	9.58E-13	3183
H4H2138P	hErbB3.mmh	2.39E+06	5.01E-05	2.09E-11	213
	hErbB3.mFc	3.71E+06	5.46E-06	1.47E-12	1952
H4H2140P	hErbB3.mmh	1.66E+06	3.27E-05	1.98E-11	326
	hErbB3.mFc	2.51E+06	9.86E-07	3.93E-13	10797
H4H2143P	hErbB3.mmh	1.83E+06	9.73E-05	5.31E-11	109
	hErbB3.mFc	2.86E+06	4.63E-06	1.75E-12	2302

H4H2146P	hErbB3.mmh	2.79E+06	3.46E-05	1.24E-11	308
	hErbB3.mFc	4.54E+06	1.98E-06	4.35E-13	5392
H4H2147P	hErbB3.mmh	2.47E+06	1.08E-04	4.38E-11	98
	hErbB3.mFc	3.33E+06	4.58E-06	1.50E-12	2325
H4H2148P	hErbB3.mmh	3.98E+06	3.47E-05	8.71E-12	307
	hErbB3.mFc	5.91E+06	1.74E-06	2.95E-13	6110
H4H2151P	hErbB3.mmh	3.04E+06	2.86E-05	9.42E-12	372
	hErbB3.mFc	4.48E+06	9.52E-07	2.13E-13	11186
H4H2153P	hErbB3.mmh	2.94E+06	3.43E-05	1.17E-11	311
	hErbB3.mFc	3.67E+06	1.24E-06	3.37E-13	8603
H4H2154P	hErbB3.mmh	2.13E+06	3.73E-05	1.76E-11	285
	hErbB3.mFc	3.25E+06	9.77E-07	3.00E-13	10901
H4H2290P	hErbB3.mmh	5.82E+05	6.72E-05	1.15E-10	159
	hErbB3.mFc	8.00E+05	1.13E-05	1.40E-11	945

表 4：選定 mAb 在 37°C 下的 Biacore 結合親和力

在 37°C 下的結合/mAb 捕捉形式					
	分析物	k_a ($M s^{-1}$)	k_d (s^{-1})	K_D (莫耳)	$T_{1/2}$
H4H1819N	hErbB3.mmh	1.21E+07	1.56E-03	1.29E-10	7
	hErbB3.mFc	3.68E+07	5.62E-05	1.53E-12	206
H4H1821N	hErbB3.mmh	6.49E+06	1.08E-03	1.67E-10	11
	hErbB3.mFc	1.87E+07	3.55E-05	1.89E-12	326
對照 I	hErbB3.mmh	1.58E+05	5.48E-04	3.47E-09	21
	hErbB3.mFc	2.60E+05	1.01E-04	3.90E-10	114

對照 II	hErbB3.mmh	3.23E+05	1.34E-03	4.13E-09	9
	hErbB3.mFc	1.44E+06	1.37E-04	9.50E-11	84
對照 III	hErbB3.mmh	3.40E+06	7.90E-02	2.40E-08	0.1
	hErbB3.mFc	1.05E+07	1.77E-04	1.68E-11	65

[0096]如表 2-4 中所示，在本實施例中所測試的許多例示性抗體對結合至 ErbB3 表現出高度親和力，優於或等同於所測試之對照抗體的結合親和力。要注意的是，本發明的一些抗-ErbB3 抗體對單體(hErbB3.mmh) ErbB3 蛋白表現低於奈米莫耳的親和力。

實施例 4. 抗-ErbB3 抗體阻斷神經調節蛋白 1b 結合至人類 ErbB3

[0097]為進一步鑑別本發明的抗-hErbB3 mAb，經由 ELISA 檢驗其阻斷配體結合的能力。平盤塗覆神經調節蛋白 1b (1 µg/ml)過夜並培育抗體(0-50 nM)(1 小時，25°C)加上 50 pM ErbB3-hFc (SEQ ID NO：498，針對融合瘤)或 50 pM ErbB3-mFc (SEQ ID NO：499，針對 hIgG4 抗體)，且接著添加至經塗覆的平盤而容許在 25°C 下培育又 1 小時。洗滌平盤並使用聚綴合有辣根過氧化氫酶(HRP)的抗-Fc 偵測非排除(結合平盤)的 ErbB3。以 TMB (3,3',5,5'-四甲基聯苯胺)使平盤顯影並在 Victor X5 平盤讀取儀以 450 nm 讀取吸光度之前使用硫酸中和。使用 Prism™軟體中的 S 型劑量-反應模型進行數據分析。計算出的 IC₅₀ 數值，定義為達到最大阻斷所需抗體濃度的 50%，被用作為阻斷效力的指標。各抗體的最大阻斷是藉由取得從 0 至 50 nM 抗體在抑制曲線上的吸光度差異，除以從 50 pM 至 0 ErbB3 在劑量曲線上的吸光度差異而計算出。結果顯示於表 5 與 6 中。

表 5：抗-ErbB3 融合瘤 mAb (H1M 與 H2M)的 IC₅₀ 數值

抗體	IC50(M)	最大阻斷(%)
H1M1819N	3.15E-11	92
H2M1821N	2.85E-11	96
H2M1824N	2.51E-11	99
H2M1827N	2.29E-11	98
H1M1828N	3.00E-11	95
H2M1829N	2.38E-11	98
H2M1930N	2.22E-11	87
H2M1934N	2.61E-11	80
H2M1936N	5.27E-10	91
H2M1937N	4.40E-11	95
H2M1938N	2.49E-11	85
H1M1940N	5.30E-10	80

表 6：抗-ErbB3 人類 Fc mAb (H4H)的 IC₅₀ 數值

抗體	IC50(M)	最大阻斷(%)
H4H1819N	2.00E-11	99
H4H1821N	1.80E-11	99
H4H2084P	8.73E-11	95
H4H2092P	5.94E-11	100
H4H2094P	9.00E-11	92
H4H2098P	1.35E-10	95
H4H2102P	1.86E-10	90
H4H2108P	1.16E-10	91

H4H2111P	4.97E-11	92
H4H2114P	1.63E-10	91
H4H2132P	9.57E-11	94
H4H2138P	1.06E-10	96
H4H2140P	9.46E-11	83
H4H2143P	8.35E-11	92
H4H2146P	1.77E-10	83
H4H2147P	5.06E-11	99
H4H2148P	5.08E-11	100
H4H2151P	7.51E-11	85
H4H2153P	7.40E-11	82
H4H2154P	9.01E-11	91
H4H2290P	6.64E-11	99
對照 I	5.74E-10	98
對照 III	8.32E-11	96

[0098]如表 5 與 6 中所示，本發明的數種抗-ErbB3 抗體顯示有效阻斷且具有在分析之理論下限(25 pM)的 IC₅₀ 數值。

實施例 5. 抗-ErbB3 mAb 有效地使細胞表面 ErbB3 內化

[0099]為決定抗-ErbB3 mAb 是否能有效地使細胞表面結合的 ErbB3 內化，將 MCF-7 細胞與選定抗-ErbB3 抗體(10 µg/mL)在冰上一起培育 30 分鐘，洗滌並接而在冰上使用綴合 DyLight 488 的抗-人類 Fab (10 µg/mL)染色 30 分鐘。接著洗滌管並分開在冰上與 37 °C 培育間歷時 1 小時。培育之後，將所有管置於冰上並添加 DyLight 48 淬滅抗體(50 µg/mL)。在冰上培育溶液又 1 小時。使用 Accuri

流式細胞儀測量螢光訊號。

[0100]作為在抗體結合與之後在 37℃ 下培育後被內化之 ErbB3 數量的相對測量值，如下計算內化平均螢光強度(MFI)：

內化 MFI = 總 MFI – 表面 MFI
其中：
表面 MFI = (總 MFI – 淬滅樣本的 MFI) / QE
且
QE = 1- [在 4℃ 下淬滅樣本的 MFI / 在 4℃ 下未淬滅樣本的 MFI]

[0101] QE (淬滅效率)的計算係假定在 4℃ 下沒有發生內化。

表 7 顯示所有測試抗體誘導 HER3 內化。

表 7：在 37℃ 下抗體誘導 HER3 內化

抗體	總 MFI 平均值±S.D.	表面 MFI 平均值±S.D.	內化 MFI 平均值±S.D.	%內化 平均值 ±S.D.
H4H1819N	39233±9261	22663±5026	16570±5329	42±7
H4H1821N	32351±5658	11607±4781	20744±4993	64±14
對照 I	19004±5903	11598±6602	7406±1776	42±20
對照 II	41517±5696	23540±11994	17977±6299	45±21
對照 III	27349±5310	8010±729	19338±5934	69±8

實施例 6. 藉由抗-ErbB3 抗體抑制 NRG-1 依賴性 Akt 磷酸化

[0102]在 DU145 前列腺癌細胞中測試抗-ErbB3 抗體抑制 Akt 磷酸化的能力。NRG1 結合至 ErbB3 會使得 ErbB3 磷酸化，造成

招募並活化磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3-K)。活化的 PI3-K 磷酸化並活化激酶 Akt。因此，Akt 磷酸化是 ErbB3 受體活化的一個下游標記。將 DU145 細胞種植在 96 孔平盤中，接而在含 1% FBS 的培養基予以血清飢餓過夜。之後，在 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 人類 Fc 對照蛋白或各種抗-ErbB3 抗體(濃度為 0.01、0.1 或 0.5 $\mu\text{g/ml}$)存在下，使用 0.5 nM NRG1 (R&D Systems)刺激細胞歷時 30 分鐘。以三重複的方式測試抗體的各個濃度。溶解細胞且使用磷酸-Akt 以細胞為主的 ELISA 套組(R&D Systems)依據製造商的使用說明測定磷酸化 Akt 的相對濃度。各個抗-ErbB3 抗體對 Fc 對照組的 Akt 磷酸化的平均百分比抑制顯示於表 8 中。

表 8：藉由抗-ErbB3 抗體抑制 Akt 磷酸化

抗體	Akt 磷酸化的百分比抑制		
	0.01 $\mu\text{g/ml}$ ErbB3 抗體	0.1 $\mu\text{g/ml}$ ErbB3 抗體	0.5 $\mu\text{g/ml}$ ErbB3 抗體
H1M1819N	29	72	75
H2M1821N	11	68	73
H2M1824N	25	63	74
H2M1827N	16	73	75
H1M1828N	22	66	75
H2M1829N	22	74	74
H2M1930N	39	64	66
H2M1934N	20	56	67
H2M1936N	6	30	67

H2M1937N	-13	41	71
H2M1938N	40	63	74
H1M1940N	13	50	68
對照 I	-1	46	60
對照 II	4	7	51
對照 III	3	45	55

[0103]本實施例說明數種本發明的抗-ErbB3 抗體比對照抗-ErbB3 抗體表現出更有效阻斷 Akt 磷酸化。例如，抗體 H1M1819N、H2M1821N、H2M1824N、H2M1827N、H1M1828N、H2M1829N、H2M1930N 及 H2M1938N 在 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 劑量下抑制 Akt 磷酸化達至少 60%，而對照 ErbB3 抗體在此劑量下沒有一者達到超過 46%的抑制。

實施例 7. 藉由抗-ErbB3 抗體抑制腫瘤細胞生長

[0104]測試選定抗-ErbB3 抗體當與 EGFR 阻斷組合時抑制 A431 表皮樣瘤細胞生長的能力。將 96 孔平盤中的 A431 細胞培育在含有 0.5% FBS 的培養基中，並在抗-EGFR 抗體(1 $\mu\text{g/ml}$)、抗-ErbB3 抗體(1 $\mu\text{g/ml}$)或抗-EGFR (1 $\mu\text{g/ml}$)加上抗-ErbB3 抗體(0.05、0.25 或 1.0 $\mu\text{g/ml}$)存在下，使用 1 nM 神經調節蛋白-1 (NRG1) 刺激。在 72 小時實驗期間的 0、24 與 48 小時之時添加配體(NRG1) 與阻斷抗體(EGFR & ErbB3)。使用標準方法(Cell Proliferation Assay Kit ; Promega)測定從處理開始直到 72 小時時間點的存活細胞數目相對變化。各個抗-ErbB3 抗體相對於同型對照組的細胞生長降低平均百分比顯示於表 9 中。

表 9：藉由抗-ErbB3 抗體抑制 A431 細胞生長

抗體	A431 細胞的生長降低百分比			
	1.0 $\mu\text{g/ml}$ ErbB3 抗體	抗-EGFR 抗體 + 0.05 $\mu\text{g/ml}$ ErbB3 抗體	抗-EGFR 抗體 + 0.25 $\mu\text{g/ml}$ ErbB3 抗體	抗-EGFR 抗體 + 1.0 $\mu\text{g/ml}$ ErbB3 抗體
H1M1819N	34	61	78	91
H2M1821N	16	35	62	85
H2M1824N	33	45	68	85
H2M1827N	15	53	75	84
H1M1828N	30	55	73	85
H2M1829N	31	53	76	89
H2M1930N	3	23	36	39
H2M1934N	-3	24	30	28
H2M1938N	5	37	56	60
H1M1940N	-4	19	20	19
對照 I	19	31	37	56
對照 III	7	22	21	32

[0105]本實施例說明數種本發明的抗-ErbB3 抗體比對照抗-ErbB3 抗體表現出更有效抑制 A431 細胞生長。例如抗體 H1M1819N、H2M1821N、H2M1824N、H2M1827N、H1M1828N 及 H2M1829N 當與抗 EGFR 抗體組合時在 0.25 $\mu\text{g/ml}$ 劑量下抑制細胞生長達至少 60%，而對照抗體 I 與 III 在這些實驗條件下抑制細胞生長分別僅達 37%與 21%。

實施例 8. 藉由抗-ErbB3 抗體抑制 ErbB3 與 Akt 磷酸化

[0106]測試選定抗-ErbB3 抗體在 A431 表皮樣瘤和 MCF7 乳癌細胞中抑制 NRG1-刺激 ErbB3 與 Akt 磷酸化的能力。在第一個實驗中，將 A431 細胞種植至 6 孔平盤中並於完全培養基中培育過夜。接著使細胞經歷血清飢餓(0.5% FBS)歷時 1 小時，並在 5.0 $\mu\text{g/ml}$ 同型對照或抗-ErbB3 抗體(0.05、0.25 或 5.0 $\mu\text{g/ml}$)存在下使用 1 nM NRG1 (R&D Systems)刺激 30 分鐘。溶解細胞並以對抗 ErbB3 與 Akt 及其磷酸化形式的抗體使用標準方法進行西方墨點。計算磷酸化 ErbB3 或 Akt 對總 ErbB3 或 Akt 的比例且用以決定各個抗-ErbB3 抗體相對於同型對照之 Akt 或 ErbB3 磷酸化的抑制百分比。在 A431 細胞中抑制 ErbB3 或 Akt 磷酸化的結果分別顯示於表 10 和 11 中。

表 10：A431 細胞中的 ErbB3 磷酸化的抑制百分比

抗體	0.05 $\mu\text{g/ml}$	0.25 $\mu\text{g/ml}$	5.0 $\mu\text{g/ml}$
H4H1819N	98	105	107
H4H1821N	63	113	120
對照 I	-11	14	72
對照 III	-30	-9	-57

表 11：A431 細胞中的 Akt 磷酸化的抑制百分比

抗體	0.05 $\mu\text{g/ml}$	0.25 $\mu\text{g/ml}$	5.0 $\mu\text{g/ml}$
H4H1819N	84	104	113
H4H1821N	67	106	117
對照 I	32	47	75
對照 III	43	51	58

[0107]在一個類似的實驗中，將 MCF7 細胞種植至 6 孔平盤中並於完全培養基中培育歷時 2 天。接著使細胞經歷血清飢餓(0.5% FBS)歷時 1 小時，並在 5.0 $\mu\text{g/ml}$ 同型對照或抗-ErbB3 抗體(0.05、0.25、1.0 或 5.0 $\mu\text{g/ml}$)存在下使用 1 nM NRG1 (R&D Systems)刺激 30 分鐘。以與 A431 細胞所進行的實驗類似的方式來進行西方墨點和數據分析。在 MCF7 細胞中抑制 ErbB3 或 AKT 磷酸化的結果分別顯示於表 12 和 13 中。

表 12：MCF7 細胞中的 ErbB3 磷酸化的抑制百分比

抗體	0.05 $\mu\text{g/ml}$	0.25 $\mu\text{g/ml}$	1.0 $\mu\text{g/ml}$	5.0 $\mu\text{g/ml}$
H4H1819N	37	79	92	96
H4H1821N	57	92	96	97
對照 I	0	17	44	81
對照 III	4	12	60	61

表 13：MCF7 細胞中的 Akt 磷酸化的抑制百分比

抗體	0.05 $\mu\text{g/ml}$	0.25 $\mu\text{g/ml}$	1.0 $\mu\text{g/ml}$	5.0 $\mu\text{g/ml}$
H4H1819N	13	36	80	90
H4H1821N	17	69	82	89
對照 I	21	29	34	46
對照 III	35	28	29	35

[0108]本實施例說明本發明的代表性抗-ErbB3 抗體在大多數測試實驗條件下比對照抗體表現出能夠更優異地抑制 ErbB3 及 Akt 磷酸化。在 A431 細胞中，例如，H4H1819N 與 H4H1821N 在

0.25 $\mu\text{g/ml}$ 下均完全抑制 ErbB3 與 Akt 磷酸化，而對照抗體未達到完全抑制，甚至在 5.0 $\mu\text{g/ml}$ 下。類似地，在 MCF7 細胞中，H4H1819N 與 H4H1821N 在 1.0 $\mu\text{g/ml}$ 下抑制 ErbB3 與 Akt 磷酸化達到一個比對照抗-ErbB3 抗體(甚至在 5.0 $\mu\text{g/ml}$ 下)還大的程度。

實施例 9. 藉由抗-ErbB3 抗體抑制腫瘤生長

[0109]測試選定抗-ErbB3 抗體抑制免疫不全小鼠中的人類腫瘤異種移植物生長的能力。簡言之，將 $1-5 \times 10^6$ A431 人類表皮樣瘤細胞或 A549 人類非小細胞肺癌細胞(ATCC)皮下植入至 6-8 週大 SCID 小鼠(Taconic, Hudson, NY)的側脅。在腫瘤達到平均體積為 100-150 mm^3 之後，將小鼠隨機分成數個治療組(每組 $n=6$ 隻小鼠)。在第一個實驗中，帶有 A431 腫瘤的小鼠被投與人類 Fc (SEQ ID NO: 500, 12.5 mg/kg)或抗-ErbB3 抗體(0.5 或 12.5 mg/kg)。所有抗體係經由皮下注射被投與，每週 2 次，持續約 3 週。在實驗過程期間每週測量腫瘤體積 2 次並在實驗結束切除腫瘤之後測定腫瘤重量。計算各組相對於經 Fc 處理組的平均腫瘤大小以及最後腫瘤重量。結果歸納於表 14 中。

表 14：SCID 小鼠中抑制 A431 腫瘤生長(融合瘤 mAb-H1M 與 H2M)

抗體(mg/kg)	從治療開始時的腫瘤生長，以 mm^3 計 (平均值 $\pm$ S.D.)	平均腫瘤生長減少%	平均腫瘤重量 (g)	平均腫瘤重量減少%
hFc 對照 (12.5)	860 $\pm$ 358	-	0.778 $\pm$ 0.268	-

H1M1819N (0.5)	355 ± 178	59	0.520 ± 0.155	33
H2M1821N (0.5)	280 ± 131	67	0.428 ± 0.209	45
H2M1827N (0.5)	246 ± 71	71	0.432 ± 0.152	45
H2M1829N (0.5)	392 ± 265	54	0.480 ± 0.283	38
對照 I (0.5)	862 ± 199	0	0.815 ± 0.190	-5
對照 I (12.5)	299 ± 139	65	0.438 ± 0.217	44

[0110]在一個類似的實驗中，使用選定呈人類 IgG4 形式的抗體產生類似結果，如表 15 中所歸納。

表 15：SCID 小鼠中抑制 A431 腫瘤生長(人類 Fc mAb-H4H)

抗體(mg/kg)	從治療開始時的 腫瘤生長，以 mm ³ 計 (平均值 ± S.D.)	平均腫瘤生 長減少%	平均腫瘤重量 (g)	平均腫瘤重量 減少%
hFc 對照(12.5)	797 ± 65	-	1.31 ± 0.142	-
H4H1819N (0.5)	161 ± 69	80	0.453 ± 0.010	65
H4H1819N (12.5)	110 ± 47	86	0.458 ± 0.108	65
H4H1821N	148 ± 73	81	0.482 ± 0.058	63

(0.5)				
H4H1821N (12.5)	74 ± 100	91	0.392 ± 0.117	70
對照 I (0.5)	675 ± 228	15	0.928 ± 0.215	29
對照 I (12.5)	95 ± 51	88	0.361 ± 0.063	72
對照 III (0.5)	409 ± 254	49	0.687 ± 0.269	48
對照 III (12.5)	219 ± 129	73	0.545 ± 0.096	58

[0111]在一個類似的實驗中，測定各種抗-ErbB3 抗體對於 A549 腫瘤異種移植物的效用，如表 16 中所歸納。

表 16：SCID 小鼠中抑制 A549 腫瘤生長

抗體 (mg/kg)	從治療開始時的 腫瘤生長，以 mm ³ 計 (平均值 ± S.D.)	平均腫瘤生 長減少%	平均腫瘤重量 (g)	平均腫瘤重量 減少%
hFc 對照 (12.5)	727 ± 184	-	1.27 ± 0.332	-
H4H1821N (0.2)	366 ± 90	50	0.811 ± 0.145	37
H4H1821N (0.5)	347 ± 52	52	0.820 ± 0.245	36
H4H1821N (2.5)	346 ± 106	52	0.783 ± 0.175	39
對照 I (0.5)	719 ± 230	1	1.328 ± 0.363	-3.78
對照 I (2.5)	614 ± 177	15	0.985 ± 0.198	23

[0112]如本實施例中所示，抗體 H4H1819N 及 H4H1821N 各自明顯地抑制活體內腫瘤生長達到一個優於或相同於投與對照抗-ErbB3 測試抗體所觀察到的腫瘤生長抑制程度。

實施例 10. 藉由抗-ErbB3 抗體與阻斷其他 ErbB3 家族成員的藥劑組合來抑制腫瘤生長

[0113]測試使用 H4H1821N 加上抑制性抗-EGFR 抗體(“抗-EGFR mAb”)的組合治療對於人類腫瘤異種移植生長的效用。簡言之，將 2×10^6 FaDu 人類下咽瘤細胞(ATCC)皮下植入至 6-8 週大 SCID 小鼠(Taconic, Hudson, NY)的側脅。在腫瘤達到平均體積為 150-200 mm³ 之後，將小鼠隨機分成數個治療組(每組 n=6 隻小鼠)。小鼠被投與人類 Fc 對照蛋白(12.5 mg/kg)、H4H1821N (2.5 mg/kg)、抗-EGFR mAb (10 mg/kg)或 H4H1821N 加上抗-EGFR mAb (2.5+10 mg/kg)的組合。所有抗體係經由皮下注射被投與，每週 2 次。在實驗過程期間每週測量腫瘤體積 2 次並在實驗結束切除腫瘤之後測定腫瘤重量。計算各治療組從治療開始時的平均腫瘤生長(平均值+/-標準偏差)以及腫瘤重量。相比於 Fc 對照組，計算腫瘤生長與腫瘤重量降低的百分比。結果歸納於表 17 中。

表 17：SCID 小鼠中抑制 FaDu 腫瘤異種移植物生長

抗體(mg/kg)	從治療開始時的 腫瘤生長，以 mm ³ 計 (平均值 ± S.D.)	平均腫瘤生 長減少%	平均腫瘤重量 (g)	平均腫瘤重量 減少%
hFc 對照(12.5)	1099 ± 186	-	0.993 ± 0.176	-
H4H1821N (2.5)	284 ± 175	74	0.522 ± 0.177	47

抗-EGFR mAb (10)	55 ± 115	95	0.215 ± 0.120	78
H4H1821N + 抗-EGFR mAb (2.5 + 10)	-199 ± 38	118	0.024 ± 0.020	98

[0114]在一個類似的實驗中，測試 H4H1821N 加上抑制性抗-HER2 抗體純系 4D5v8 (如 Carter *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:4285-4289 (1992)中所述)之組合對於人類腫瘤異種移植生長的效用。簡言之，將 1×10^7 BT474 人類乳癌細胞(ATCC)皮下植入至 6-8 週大 NCR 裸鼠(Taconic, Hudson, NY)的側脅。在腫瘤達到平均體積為 150-200 mm³ 之後，將小鼠隨機分成數個治療組(每組 n=5 隻小鼠)。小鼠被投與人類 Fc 對照蛋白(25 mg/kg)、H4H1821N (12.5 mg/kg)、4D5v8 (12.5 mg/kg)或 H4H1821N 加上 4D5v8 (12.5+12.5 mg/kg)的組合。所有抗體係經由皮下注射被投與，每週 2 次。在實驗過程期間每週測量腫瘤體積 2 次。計算各治療組從治療開始時的平均腫瘤大小(平均值+/-標準偏差)。相對比於 Fc 對照組，計算腫瘤生長降低的百分比。結果顯示於表 18 中。

表 18：裸鼠中抑制 BT474 腫瘤異種移植物生長

抗體(mg/kg)	從治療開始時的腫瘤生長，以 mm ³ 計 (平均值 ± S.D.)	平均腫瘤生長減少%
hFc 對照(25)	194 ± 39	-
H4H1821N (12.5)	137 ± 65	29

4D5v8 (12.5)	34 ± 121	82
H4H1821N + 4D5v8 (12.5 + 12.5)	-79 ± 39	141

[0115]本實施例說明 H4H1821N 加上抗-EGFR 或抗-HER2 抗體的組合治療比單一藥劑治療提供更有效的腫瘤生長抑制。在 FaDu 與 BT474 腫瘤異種移植物中，組合治療會造成平均腫瘤大小減少(腫瘤退行)，而非單獨藥劑。

實施例 11. 藉由 H/D 交換而結合至 ErbB3 之 H4H1821N 的抗原決定位拼圖

[0116]進行實驗以決定 ErbB3 與 H4H1821N 交互作用的胺基酸殘基。為此，進行 H/D 交換抗原決定位拼圖。H/D 交互法的一般性說明於例如 Ehring (1999) *Analytical Biochemistry* 267(2):252-259; and Engen and Smith (2001) *Anal. Chem.* 73:256A-265A 中。

[0117]為能經由 H/D 交換拼出抗體 H4H1821N 在 ErbB3 上的結合抗原決定位，使用由 hErbB3 細胞外域所構成的重組構築體 (SEQ ID NO：498 的胺基酸 1-613)，其具有 C-端 myc-myc 六組胺酸標誌(“hErbB3-mmH”)。hErbB3-mmH 首先在天然條件下以 PNG 酶(New England BioLabs)去糖化。抗體 H4H1821N 共價地接合至 N-羥基琥珀醯亞胺(NHS)瓊脂糖珠粒(GE Lifescience)。

[0118]在”進行-溶液/停止-珠粒(on-solution/off-beads)”實驗(在溶液中進行交換，接著在珠粒上停止交換)中，配體(去糖化 hErbB3-mmH)在使用 D₂O 製備的 PBS 緩衝液中經氘化歷時 5 分鐘或 10 分鐘，然後經由 2 分鐘培育而結合至 H4H1821N 珠粒。使用

PBS 水性緩衝液(以 H₂O 製備)洗滌 ErbB3 結合的珠粒並在 PBS 緩衝液中培育一半的進行交換時間。在停止交換後，使用冰冷低 pH TFA 溶液將結合的 ErbB3 從珠粒洗脫。接著，使固定化胃蛋白(Thermo Scientific)消化經洗脫的 ErbB3 歷時 5 分鐘。使用 ZipTip® 層析吸量管尖將所得到的肽去鹽化且立即由飛行(MALDI-TOF)質譜(MS)的 UltrafleXtreme 矩陣輔助的雷射去吸附游離時間分析。

[0119]在”進行-珠粒/停止-珠粒(on-beads/off-beads)”實驗(在珠粒上進行交換，接著在珠粒上停止交換)中，ErbB3 首先被結合至 H4H1821N 珠粒，且接著在 D₂O 中培育 5 分鐘或 10 分鐘以進行交換。如同”進行-溶液/停止-珠粒”程序所述進行下列步驟(停止-交換、胃蛋白酶消化與 MS 分析)。計算所有偵測肽的重心值或平均質荷比(m/z)並比較兩組實驗間。

[0120]結果歸納在表 19 中，其提供所有在 H/D 交換之後由液相層析-矩陣輔助雷射去吸附游離(LC-MALDI) MS 與胃消化程序所鑑別之經偵測肽的重心 m/z 數值比對。儘管大多數觀察的胃肽就進行-溶液/停止-珠粒與進行-珠粒/停止-珠粒具有類似的重心值，三個對應於 ErbB3 細胞外域(SEQ ID NO: 498)的殘基 345-367、423-439 與 451-463 的區段在”5 分鐘進行-/2.5 分鐘停止-交換”實驗(實驗 I)與”10 分鐘進行-/5 分鐘停止-交換”實驗(實驗 II)中具有大於或等於 0.20 m/z 的 Δ 重心值(Δ)。為本實施例之目的，在兩個實驗中至少 0.20 m/z 的正差(Δ)表示胺基酸受到抗體結合所保護。符合這個標準的區段在表 19 中表示為粗體字與星號(*)。

表 19：H4H1821N 結合至 hErbB3-mmH

	實驗 I			實驗 II		
	5 分鐘進行- / 2.5 分鐘停止-交換			10 分鐘進行- / 5 分鐘停止-交換		
殘基 (SEQ ID NO:498 的)	進行-溶液 /停止-珠 粒	進行-珠粒 /停止-珠 粒	Δ	進行-溶液/ 停止-珠粒	進行-珠粒/ 停止-珠粒	Δ
46-57	1287.52	1287.41	0.11	1287.58	1287.64	-0.06
58-63	844.97	844.97	0.00	845.04	844.99	0.06
58-66	1102.34	1102.25	0.09	1102.25	1102.30	-0.05
58-67	1265.65	1265.60	0.05	1265.57	1265.50	0.07
58-69	1477.84	1477.77	0.07	1477.79	1477.79	0.01
59-69	1364.46	1364.48	-0.02	1364.39	1364.42	-0.03
61-69	1050.70	1050.67	0.03	1050.75	1050.68	0.07
75-96	2509.35	2509.27	0.08	2509.21	2509.21	0.01
76-96	2362.11	2362.09	0.01	2362.11	2361.97	0.14
84-96	1526.22	1526.05	0.16	1526.09	1526.08	0.01
84-98	1710.14	1710.11	0.03	1710.17	1710.07	0.11
84-99	1857.37	1857.34	0.03	1857.39	1857.33	0.06
86-96	1270.52	1270.50	0.02	1270.50	1270.45	0.05
100-114	1750.75	1750.60	0.15	1750.85	1750.75	0.11
100-114	1766.52	1766.55	-0.03	1766.63	1766.47	0.16
100-120	2476.03	2475.80	0.23	2476.04	2475.96	0.08
103-117	1789.63	1789.48	0.14	1789.69	1789.44	0.24
112-120	1142.00	1141.95	0.05	1142.01	1142.06	-0.05

144-154	1431.72	1431.72	0.00	1431.76	1431.67	0.08
345-365	2328.64	2328.64	0.00	2328.57	2328.64	-0.07
345-367*	2542.60	2542.34	0.26	2542.67	2542.47	0.20
366-378	1568.81	1568.70	0.11	1568.88	1568.78	0.10
368-373	807.97	807.95	0.02	807.94	807.88	0.06
368-376	1079.25	1079.30	-0.04	1079.38	1079.30	0.08
368-377	1242.49	1242.40	0.09	1242.48	1242.43	0.05
368-378	1355.82	1355.68	0.14	1355.70	1355.73	-0.03
368-379	1469.55	1469.56	-0.01	1469.63	1469.57	0.06
368-380	1583.09	1583.10	-0.01	1583.04	1583.03	0.01
369-378	1208.29	1208.25	0.03	1208.33	1208.30	0.03
397-408	1295.45	1295.47	-0.01	1295.41	1295.36	0.05
397-411	1643.12	1643.04	0.08	1643.03	1642.98	0.05
397-412	1756.26	1756.08	0.18	1756.18	1756.04	0.14
405-411	857.06	856.97	0.09	857.09	857.02	0.07
423-435	1434.94	1434.82	0.11	1434.96	1434.78	0.18
423-436*	1598.08	1597.89	0.20	1598.27	1598.06	0.21
424-439*	1812.55	1812.27	0.28	1812.76	1812.37	0.39
423-439*	1869.57	1869.29	0.28	1869.79	1869.41	0.38
424-435	1377.85	1377.69	0.16	1378.16	1377.93	0.22
424-436*	1541.12	1540.90	0.21	1541.20	1541.00	0.20
425-439*	1665.29	1665.04	0.26	1665.55	1665.22	0.33
451-463*	1585.74	1585.51	0.23	1585.77	1585.53	0.24
618-641	2828.04	2827.98	0.06	2827.98	2827.89	0.10

621-629	989.16	989.14	0.02	989.27	989.28	-0.01
621-641	2498.60	2498.59	0.01	2498.65	2498.53	0.12

[0121]歸納於表 19 中的 H/D 交換結果表示，對應於 SEQ ID NO：498 之胺基酸 345-367、423-439 及 451-463 的 3 個區域受到在進行-交換後受到結合至 ErbB3 的 H4H1821N 保護免於完全停止-交換。明顯地，所有 3 個區域位在 ErbB3 細胞外域的域 III 中。因此，本實施例暗示抗體 H4H1821N 在人類 ErbB3 細胞外域的域 III 中結合一個不連續的抗原決定位，其是由 3 個胺基酸區段所構成或以其他方式保護這些殘基免於 H/D 交換(例如在抗體結合之後經由構型改變或空間效用)。

[0122]本發明就範圍來說並不受到此處所述的特定具體例圍限。更確切地說，除了此處所述者以外，本發明的各種修飾對於那些習於技藝者來說由前面說明來說是清楚的。此等修飾意欲落在隨附申請專利範圍的範疇內。

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

無

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

無

【序列表】(請換頁單獨記載)

如後

序列表

<110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

<120> 抗-ErbB3 抗體及其用途

<130> 6550A-WO

<140> 待指派

<141> 隨附申請

<150> 61/541,312

<151> 2011-09-30

<150> 61/557,460

<151> 2011-11-09

<150> 61/614,565

<151> 2012-03-23

<160> 500

<170> Windows 第 4.0 版的 FastSEQ

<210> 1

<211> 366

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 1

caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagt ctgggaagtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cgtctggatt caccttcagt aattatggca tgcactgggt ccgccagact 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcacgt atatggtttg atggaactaa taaatactac 180
acagactccg tgaagggccg attcaccctg tccagagaca gttccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggctgtct atttctgtgc gagagaagag 300
tcattggaac tagaccacta tggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 2

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 2

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ser Gly Lys
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Trp Phe Asp Gly Thr Asn Lys Tyr Tyr Thr Asp Ser Val

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

<210> 3
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 3
ggattcacct tcagtaatta tggc

24

<210> 4
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 4
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Gly
1 5

<210> 5
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 5
atatggtttg atggaactaa taaa

24

<210> 6
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 6
Ile Trp Phe Asp Gly Thr Asn Lys
1 5

<210> 7
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 7
gcgagagaag agtcattgga actagaccac tatgttatgg acgtc 45

<210> 8
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 8
Ala Arg Glu Glu Ser Leu Glu Leu Asp His Tyr Val Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 9
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 9
gccatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga gatgatttag gctggtttca gcagaaaccc 120
gggaaagccc ctaacctcct gatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaggattttg caacttatta ctgtctacaa gattacaatt atccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acga 324

<210> 10
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 10
Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asp Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile
35 40 45

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

<210> 11
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 11
caggacatta gagatgat

18

<210> 12
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 12
Gln Asp Ile Arg Asp Asp
1 5

<210> 13
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 13
gctgcatcc

9

<210> 14
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 14
Ala Ala Ser
1

<210> 15
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 15
ctacaagatt acaattatcc gctcact 27

<210> 16
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 16
Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 17
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 17
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggt gtggtacggc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgaa gattatggca tgaattgggt ccgccaagtt 120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtctctggt actaattgga atggtggtat cacaggttat 180
acaggctctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctatat 240
ctacaaatga acagtctgag agccgaggac acggccttgt atcactgtgc gagagatagc 300
ggggatcaag atgcttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttca 357

<210> 18
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 18
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Glu Asp Tyr
20 25 30
Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Thr Asn Trp Asn Gly Gly Ile Thr Gly Tyr Thr Gly Ser Val

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

<210> 19
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 19
ggattcacct ttgaagatta tggc 24

<210> 20
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 20
Gly Phe Thr Phe Glu Asp Tyr Gly
1 5

<210> 21
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 21
actaattgga atggtggtat caca 24

<210> 22
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 22
Thr Asn Trp Asn Gly Gly Ile Thr
1 5

<210> 23
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 23
gcgagagata gcggggatca agatgctttt gatatc 36

<210> 24
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 24
Ala Arg Asp Ser Gly Asp Gln Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 25
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 25
gacatccagt tgacccagtc tocatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtc ggacattagc agttatttag cctgggtatca gcaaaaacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctatgct gcatccactt tccaaagtgg ggtcccatca 180
agattcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcaa cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttgatagtt accctctctc ttctggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acga 324

<210> 26
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 26
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Trp Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

<210> 27
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 27
caggacatta gcagttat

18

<210> 28
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 28
Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 29
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 29
gctgcatcc

9

<210> 30
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 30
Ala Ala Ser
1

<210> 31
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 31
caacagcttg atagttaccc tctctct 27

<210> 32
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 32
Gln Gln Leu Asp Ser Tyr Pro Leu Ser
1 5

<210> 33
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 33
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagca 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggtcctg ctggtgacac atactatcca 180
gtctccgcga tgggccgatt caccatctcc agagatgatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtctatt actgtgcaag agaggggggtc 300
acaattcgtc cggacgacta ctttgggtctg gacgtctggg gccaaaggaac cacggtcacc 360
gtctccgcc 369

<210> 34
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 34
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

<210> 35
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 35
ggattcacct ttagtagcta cgac

24

<210> 36
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 36
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp
1 5

<210> 37
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 37
attggtcctg ctggtgacac a

21

<210> 38
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 38
Ile Gly Pro Ala Gly Asp Thr

15

<210> 39<211> 51<212> DNA<213> 人工序列<220><223> 合成<400> 39gcaagagagg gggtcacaat tcgtccggac gactactttg gtctggacgt c51<210> 40<211> 17<212> PRT<213> 人工序列<220><223> 合成<400> 40Ala Arg Glu Gly Val Thr Ile Arg Pro Asp Asp Tyr Phe Gly Leu Asp15Val<210> 41<211> 324<212> DNA<213> 人工序列<220><223> 合成<400> 41gacatccagt tgaccacagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60atcacttgct gggccagtc gggcattag gattatctag cctgggtatca gaaaaaacca 120gggaaagccc ctcagctcct gatctatgct gcaaccactt tgcaaagtgg ggtcccatct 180aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240gaagatcttg caacttatta ctgtcaacag cttaatactt acccactcac tttcggcgga 300gggaccaagg tggagatcaa acga324<210> 42<211> 108<212> PRT<213> 人工序列<220><223> 合成<400> 42Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly15Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Trp Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asp Tyr

11

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

<210> 43
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 43
cagggcatta gcgattat 18

<210> 44
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 44
Gln Gly Ile Ser Asp Tyr
1 5

<210> 45
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 45
gctgcaacc 9

<210> 46
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 46

Ala Ala Thr
1

<210> 47
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 47
caacagctta atacttacct actcact 27

<210> 48
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 48
Gln Gln Leu Asn Thr Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 49
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 49
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctggggaggct cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctttggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg ttgaaattaa taaataccat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagacg attccaagaa cacggtatat 240
ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagactgg 300
aacgacgggg actacggtat ggacgtctgg ggccaaggga ccacgggtcac cgtctcctca 360

<210> 50
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 50
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe

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

<210> 51
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 51
ggattcacct tcagtagctt tggc

24

<210> 52
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 52
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
1 5

<210> 53
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 53
atatggtatg ttgaaattaa taaa

24

<210> 54
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 54
Ile Trp Tyr Val Glu Ile Asn Lys
1 5

<210> 55
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 55
gcgagagact ggaacgacgg ggactacggt atggacgtc 39

<210> 56
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 56
Ala Arg Asp Trp Asn Asp Gly Asp Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 57
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 57
gacatccagt tgaccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtc gggcattagc agtttttttag cctgggtatca gcaaaaagca 120
gggaaagccc cgaggctcct gatctatgct gcatccactt tgcaaactgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
ggagatthtg caacttatca ctgtcaacag cttaatatgt acccgtagac ttttgccag 300
gggaccaagc tggagatcaa acga 324

<210> 58
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 58
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

<210> 59
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 59
cagggcatta gcagtttt

18

<210> 60
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 60
Gln Gly Ile Ser Ser Phe
1 5

<210> 61
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 61
gctgcatcc

9

<210> 62
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 62
Ala Ala Ser
1

<210> 63
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 63
caacagctta atagttaccc gtacact 27

<210> 64
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 64
Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 65
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 65
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aactacgaca tacactgggt ccgccaagct 120
acaggaaaaag gtcttgagtg ggtctcagct attggtcctg ctggtgacac atactattca 180
gactccgtaa agggccgatt caccatctcc agagaagatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgagca gcctgagagc cggggacacg gctgtttatt actgtgcaag cgaggggata 300
gcagttcgtc cggacgacta ctacggtatg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc 360
gtctccgcc 369

<210> 66
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 66
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

<210> 67
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 67
ggattcacct tcagtaacta cgac

24

<210> 68
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 68
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Asp
1 5

<210> 69
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 69
attggtcctg ctggtgacac a

21

<210> 70
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 70
Ile Gly Pro Ala Gly Asp Thr
1 5

<210> 71
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 71
gcaagcagagg ggatagcagt tcgtccggac gactactacg gstatggacgt c 51

<210> 72
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 72
Ala Ser Glu Gly Ile Ala Val Arg Pro Asp Asp Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15
Val

<210> 73
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 73
gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtcg ggacattacc agttatttag cctgggtatca gaaaaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
agggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg cagcttatta ctgtcaacag cttaatatgt acccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acga 324

<210> 74
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 74
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Trp Ala Ser Gln Asp Ile Thr Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Lys Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
100 105

<210> 75
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 75
caggacatta ccagttat 18

<210> 76
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 76
Gln Asp Ile Thr Ser Tyr
1 5

<210> 77
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 77
gctgcatcc 9

<210> 78
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 78
Ala Ala Ser
1

<210> 79
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 79
caacagctta atagttaccc gctcact 27

<210> 80
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 80
Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 81
<211> 381
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 81
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggagac ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcaa cctctggatt cagtttttagt agtgatgcca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagtggtg gtggtggtaa cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca tttccaagag cacgctgtct 240
ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attattgtgc gaaagagggg 300
actaatatgg ttcggggagt tggtatggag gacaacggta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacgggtca ccgtctccgc c 381

<210> 82
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 82
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Asp
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ile Ser Lys Ser Thr Leu Ser
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Gly Thr Asn Met Val Arg Gly Val Val Met Glu Asp Asn
100 105 110
Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala
115 120 125

<210> 83
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 83
ggattcagtt ttagtagtga tgcc 24

<210> 84
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 84
Gly Phe Ser Phe Ser Ser Asp Ala
1 5

<210> 85
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 85
attagtggta gtggtggtaa caca 24

<210> 86
<211> 8
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 86

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr
1 5

<210> 87

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 87

gcgaaagagg gtactaatat ggttcgggga gttgttatgg aggacaacgg tatggacgtc 60

<210> 88

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 88

Ala Lys Glu Gly Thr Asn Met Val Arg Gly Val Val Met Glu Asp Asn
1 5 10 15
Gly Met Asp Val
20

<210> 89

<211> 324

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 89

gacatccaga tgacccagtc gccatcttcc gtgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggatttagc gactacttag cctgggtatca gcagaaacca 120
ggaaaagccc ctaaactcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatcc 180
aggttcagcg gccgtggctc tgggacagat ttcactctca ccatcagcac cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgtcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acga 324

<210> 90

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 90

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

<210> 91

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 91

cagggtatta gcgactac

18

<210> 92

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 92

Gln	Gly	Ile	Ser	Asp	Tyr
1				5	

<210> 93

<211> 9

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 93

gctgcatcc

9

<210> 94

<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 94
Ala Ala Ser
1

<210> 95
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 95
caacaggcta acagtttccc gctcact 27

<210> 96
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 96
Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 97
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 97
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcaat aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggcggtg ggtggcagtt atgtgggtata gtgaaagtca taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctggaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctatat attactgtgc gagagatctc 300
ggtgaccccg atgctttttga tatctggggc caaggggacaa tggtcaccgt ctcttca 357

<210> 98
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 98
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Ala Trp Val
35 40 45
Ala Val Met Trp Tyr Ser Glu Ser His Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Leu Gly Asp Pro Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 99
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 99
ggattcacct tcaataacta tggc

24

<210> 100
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 100
Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr Gly
1 5

<210> 101
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 101
atgtggtata gtgaaagtca taaa

24

<210> 102
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 102
Met Trp Tyr Ser Glu Ser His Lys
1 5

<210> 103
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 103
gcgagagatc tcggtgaccc cgatgctttt gatatc 36

<210> 104
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 104
Ala Arg Asp Leu Gly Asp Pro Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 105
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 105
gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtca gggcattagc agttatttag cctggtatca gcaaaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatttatggt gcacccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatagtt accctctcac cttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acga 324

<210> 106
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 106
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Trp Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 107
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 107
cagggcatta gcagttat

18

<210> 108
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 108
Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 109
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 109
ggtgcatcc

9

<210> 110

<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 110
Gly Ala Ser
1

<210> 111
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 111
caacagctta atagttaccc tctcacc 27

<210> 112
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 112
Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 113
<211> 375
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 113
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaggt atgtcatatg atggaagtag taaatactat 180
gaagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgaat 240
ctgcaaatga acagcctgag agttgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaagaaagg 300
gactacgttg agtacgtaga ctctactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct ccgcc 375

<210> 114
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 114
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Gly Met Ser Tyr Asp Gly Ser Ser Lys Tyr Tyr Glu Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Asn
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Arg Asp Tyr Val Glu Tyr Val Asp Ser Tyr Tyr Gly Met
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala
115 120 125

<210> 115
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 115
ggattcacct tcagtagcta tggc

24

<210> 116
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 116
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
1 5

<210> 117
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 117
atgtcatatg atggaagtag taaa

24

<210> 118
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 118
Met Ser Tyr Asp Gly Ser Ser Lys
1 5

<210> 119
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 119
gcgaaagaaa gggactacgt tgagtacgta gactcctact acggtatgga cgtc 54

<210> 120
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 120
Ala Lys Glu Arg Asp Tyr Val Glu Tyr Val Asp Ser Tyr Tyr Gly Met
1 5 10 15
Asp Val

<210> 121
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 121
gccatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgathtag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaggctct aatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tggaacagtt ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattacaatt acccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acga 324

<210> 122

<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 122
Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Val Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 123
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 123
cagggcatta gaaatgat 18

<210> 124
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 124
Gln Gly Ile Arg Asn Asp
1 5

<210> 125
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 125

9

27

$\langle 210 \rangle$ 130

<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 130
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Asp Gly Asn Gly Gly Asn Thr Gly Tyr Ser Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu His
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr His Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Pro Asp Tyr Asp Ser Val Trp Gly Asn Tyr Arg Pro Phe
100 105 110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 131
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 131
ggattcacct ttgatgatta tggc

24

<210> 132
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 132
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Gly
1 5

<210> 133
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 133
attgatggaa atggtggtaa caca

24

<210> 134
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 134
Ile Asp Gly Asn Gly Gly Asn Thr
1 5

<210> 135
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 135
gcgagagatc ccgattatga ttccgtttgg gggaattatc gtccctttga ctac

54

<210> 136
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 136
Ala Arg Asp Pro Asp Tyr Asp Ser Val Trp Gly Asn Tyr Arg Pro Phe
1 5 10 15
Asp Tyr

<210> 137
<211> 342
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 137
gatattgtga tgactcagtc tccagactcc ctgggtgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tccagctcca acgataacaa ctacttagct 120
tggttccagc agaaaccagg acagcctcct aacctactca ttactgggc atccacccgg 180
gattccgggg tccctgaccg attcagtgcc agcgggtctg ggacagattt caccctcgcc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaccaata ttatagttct 300

cctccgacgt tcggccaagg gaccaaggtg gagatcaaac ga

342

<210> 138
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 138
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Ser Ser
20 25 30
Ser Asn Asp Asn Asn Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Asp Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Ala Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ala
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln
85 90 95
Tyr Tyr Ser Ser Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys Arg

<210> 139
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 139
cagagtgttt tatccagctc caacgataac aactac

36

<210> 140
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 140
Gln Ser Val Leu Ser Ser Ser Asn Asp Asn Asn Tyr
1 5 10

<210> 141
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 141
tgggcatcc

9

<210> 142
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 142
Trp Ala Ser
1

<210> 143
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 143
caccaatatt atagttctcc tccgacg

27

<210> 144
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 144
His Gln Tyr Tyr Ser Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 145
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 145
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccattaac agtggtggtt attactggag ctggatccgc 120
cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct cttacagtgg gaataccaac 180
tacaaccgct ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccttgacac tgacctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagac 300
agtgcagtgg atacaggtct ggttgatggt tttgatgtct ggggccaagg aacaatggtc 360
accgtctctt ca 372

<210> 146
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 146
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Asn Ser Gly
20 25 30
Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Thr Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Asp Ser Asp Val Asp Thr Gly Leu Val Asp Gly Phe Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 147
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 147
gggtggctcca ttaacagtgg tgggttattac 30

<210> 148
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 148
Gly Gly Ser Ile Asn Ser Gly Gly Tyr Tyr
1 5 10

<210> 149
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 149
atctcttaca gtgggaatac c 21

<210> 150
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 150
Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr
1 5

<210> 151
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 151
gcgagagaca gtgacgtgga tacaggtctg gttgatggtt ttgatgtc 48

<210> 152
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 152
Ala Arg Asp Ser Asp Val Asp Thr Gly Leu Val Asp Gly Phe Asp Val
1 5 10 15

<210> 153
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 153
gatattgtga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcgagtca ggggtgttagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ccaagctcct gatttatact acatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaggattttg caacttacta ttgtcaacag tctaacagtt ttccattcac tttcggccct 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 154
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 154
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Thr Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Ser Phe Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 155
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 155
cagggtgtta gcagctgg 18

<210> 156
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 156
Gln Gly Val Ser Ser Trp
1 5

<210> 157
<211> 9
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 157
actacatcc

9

<210> 158
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 158
Thr Thr Ser
1

<210> 159
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 159
caacagtcta acagttttcc attcact

27

<210> 160
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 160
Gln Gln Ser Asn Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 161
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 161
gagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctaagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt ctccgtcagt tactacgaca tgcactgggt ccgccaagtt 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggtcctg caggtgacac atattaccca 180

gggtccgtga agggccgatt caccatctcc agagaagatg ccacgaactc cttatatctt 240
caaatacaca gcctgggagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag agagggggct 300
atagcagctc gtccggacga ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 162
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 162
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Val Ser Tyr Tyr
20 25 30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Val Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Gly Pro Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asp Ala Thr Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Ile His Ser Leu Gly Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Glu Gly Ala Ile Ala Ala Arg Pro Asp Asp Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 163
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 163
ggattctccg tcagttacta cgac 24

<210> 164
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 164
Gly Phe Ser Val Ser Tyr Tyr Asp
1 5

<210> 165

<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 165
attggtcctg caggtgacac a 21

<210> 166
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 166
Ile Gly Pro Ala Gly Asp Thr
1 5

<210> 167
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 167
gcaagagagg gggctatagc agctcggtccg gacgactact acggtatgga cgtc 54

<210> 168
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 168
Ala Arg Glu Gly Ala Ile Ala Ala Arg Pro Asp Asp Tyr Tyr Gly Met
1 5 10 15
Asp Val

<210> 169
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 169
gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtc ggaçattagc agttatttag cctgggtatca gcaaaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacaa cttaatagtt acccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acga 324

<210> 170
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 170
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Trp Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 171
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 171
caggacatta gcagttat 18

<210> 172
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 172
Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 173
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 173
gctgcatcc

9

<210> 174
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 174
Ala Ala Ser
1

<210> 175
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 175
caacaactta atagttaccc gctcact

27

<210> 176
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 176
Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 177
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 177

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttggt gattatgcc a tgcactgggt ccggcaagct 120
ccaggggaagg gcctggagt ggtctcaggt attaat t tga atagtggcac cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatt tcaagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaa atga acagtctgag agctgaggac acggccttct attactgtgc aaaagatata 300
gacggctact atcactacgc tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 178
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 178
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Asn Leu Asn Ser Gly Thr Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Ile Asp Gly Tyr Tyr His Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 179
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 179
ggattcacct ttggtgatta tgcc 24

<210> 180
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 180
Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr Ala
1 5

<210> 181
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 181
attaatttga atagtggcac cata

24

<210> 182
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 182
Ile Asn Leu Asn Ser Gly Thr Ile
1 5

<210> 183
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 183
gcaaaagata tagacggcta ctatcactac gctatggacg tc

42

<210> 184
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 184
Ala Lys Asp Ile Asp Gly Tyr Tyr His Tyr Ala Met Asp Val
1 5 10

<210> 185
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 185
gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtca gggcattagc agttatttag cctgggtatca gcaaaaacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctatgat gcatccactt tggaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcaa cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag gttaatagtt accctctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

<210> 186
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 186
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Trp Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 187
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 187
cagggcatta gcagttat 18

<210> 188
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 188
Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 189
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 189
gatgcatcc

9

<210> 190
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 190
Asp Ala Ser
1

<210> 191
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 191
caacaggtta atagttaccc tctcact

27

<210> 192
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 192
Gln Gln Val Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 193
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 193
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcatt aactatggca tacattgggt ccgccagggc 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa tgaatggat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacggtgtat 240
ctggaaatga ataaactgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaagaa 300
gaggactacg gtatggacgt ctgggggtcaa gggaccacgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 194
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 194
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ile Asn Tyr
20 25 30
Gly Ile His Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Glu Trp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Glu Met Asn Lys Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Glu Glu Asp Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 195
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 195
ggattcacct tcattaacta tggc 24

<210> 196
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 196
Gly Phe Thr Phe Ile Asn Tyr Gly
1 5

<210> 197
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 197
atatggtatg atggaagtaa tgaa

24

<210> 198
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 198
Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Glu
1 5

<210> 199
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 199
gcgagagaag aagaggacta cggatatggac gtc

33

<210> 200
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 200
Ala Arg Glu Glu Glu Asp Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 201
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 201
gacatccaga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccgcc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacatctcca acaataacaa ctacttagct 120
tggtaccagc agaaaccagg acagccgcct aagctcctca tttactgggc atccacccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggct atttattact gtcaacaata ttatagttct 300
cctccgacgt tcggccaagg gaccaaagtg gatatcaaa 339

<210> 202
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 202
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Ala Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ile
20 25 30
Ser Asn Asn Asn Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Tyr Tyr Ser Ser Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile
100 105 110
Lys

<210> 203
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 203
cagagtgttt tatacatctc caacaataac aactac 36

<210> 204
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 204
Gln Ser Val Leu Tyr Ile Ser Asn Asn Asn Asn Tyr

1 5 10

<210> 205
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 205
tgggcatcc

9

<210> 206
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 206
Trp Ala Ser
1

<210> 207
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 207
caacaatatt atagttctcc tccgacg

27

<210> 208
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 208
Gln Gln Tyr Tyr Ser Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 209
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 209
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggttaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gacttcaaca tgggctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcacac attagtggta gtggtaatgt catttactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcgccatc tccagggaca acggcaagaa ctcactgtat 240
ctgcaagtga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatatc 300
ggtgactccg atgcgtttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttca 357

<210> 210
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 210
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Phe
20 25 30
Asn Met Gly Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser His Ile Ser Gly Ser Gly Asn Val Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Gly Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Val Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Ile Gly Asp Ser Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 211
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 211
ggattcacct tcagtgactt caac 24

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

<220>
<223> 合成

<400> 212

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Phe Asn
1 5

<210> 213
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 213
attagtggta gtggtaatgt catt

24

<210> 214
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 214
Ile Ser Gly Ser Gly Asn Val Ile
1 5

<210> 215
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 215
gcgagagata tcggtgactc cgatgcgttt gatatc

36

<210> 216
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 216
Ala Arg Asp Ile Gly Asp Ser Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 217
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 217
gacatccagt tgaccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtc ggacattagc agttatttag cctgggtatca gcaaaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccactt tggaaagtgg ggtcccatca 180
agggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagatgttg caacttatta ctgtcaacag cttaatactt acccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acga 324

<210> 218
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 218
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Trp Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Thr Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 219
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 219
caggacatta gcagttat 18

<210> 220
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 220
Gln Asp Ile Ser Ser Tyr

1 5

<210> 221
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 221
ggtgcatcc

9

<210> 222
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 222
Gly Ala Ser
1

<210> 223
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 223
caacagctta atacttacc gctcact

27

<210> 224
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 224
Gln Gln Leu Asn Thr Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 225
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 225
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacatc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt tacctttgat gattatgcc tgcactgggt cgggcaatct 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagtggga atagtgttat caaacactct 180
acggactctg tgagggggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgaa acctgaggac acggcctttt attactgtgc aaaggatgag 300
gatgactgga actaccttga ctactggggc caggggaaccc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 226
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 226
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Val Ile Lys His Ser Thr Asp Ser Val
50 55 60
Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Glu Asp Asp Trp Asn Tyr Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 227
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 227
ggatttacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 228
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 228

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 229
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 229
attagttgga atagtgttat caaa 24

<210> 230
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 230
Ile Ser Trp Asn Ser Val Ile Lys
1 5

<210> 231
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 231
gcaaaggatg aggatgactg gaactacctt gactac 36

<210> 232
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 232
Ala Lys Asp Glu Asp Asp Trp Asn Tyr Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 233
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 233
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca ggatattaac agctggtttag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctatact tcatccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
agattcagcg gcagtgggtc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag tctgacagtt tcccattcac tttcggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa acga 324

<210> 234
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 234
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Thr Ser Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asp Ser Phe Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
100 105

<210> 235
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 235
caggatatta acagctgg 18

<210> 236
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 236
Gln Asp Ile Asn Ser Trp

1 5

<210> 237
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 237
acttcatcc

9

<210> 238
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 238
Thr Ser Ser
1

<210> 239
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 239
caacagtctg acagtttccc attcact

27

<210> 240
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 240
Gln Gln Ser Asp Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 241
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 241
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt cacctttagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcacgt atatggtatg atggaagtaa taagtactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca gttccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300
gagcagaacc tggactatta ccctttagac gtctgggggc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 242
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 242
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Gly Glu Gln Asn Leu Asp Tyr Tyr Pro Leu Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 243
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 243
ggattcacct ttagtaacta tggc 24

<210> 244
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 244
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Gly
1 5

<210> 245
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 245
atatggtatg atggaagtaa taag 24

<210> 246
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 246
Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 247
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 247
gcgagagagg gggagcagaa cctggactat taccctttag acgtc 45

<210> 248
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 248
Ala Arg Glu Gly Glu Gln Asn Leu Asp Tyr Tyr Pro Leu Asp Val
1 5 10 15

<210> 249
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 249
gacatcgtga tgaccacagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgttggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttag gctggatatca acagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tacaaactgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtgtatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattacactt accctctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 250
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 250
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Val Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Tyr Thr Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 251
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 251
caggacatta gaaatgat 18

<210> 252
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 252

Gln Asp Ile Arg Asn Asp
1 5

<210> 253
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 253
gctgcatcc

9

<210> 254
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 254
Ala Ala Ser
1

<210> 255
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 255
ctacaagatt acacttaccc tctcact

27

<210> 256
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 256
Leu Gln Asp Tyr Thr Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 257
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 257
caggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc agatatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggactag ggcttgagtg gatgggctgg atcagcgctt acgatggata cacaaacttt 180
gcacagaagt tccagggcag attcaccatg accacagaca catccacgaa cacagcctac 240
atggaactga ggggcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaggag 300
gaggatgctg cttttgatat ctggggccaa gggacaatgg tcaccgtctc ttca 354

<210> 258
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 258
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Leu Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asp Gly Tyr Thr Asn Phe Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Phe Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Gly Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Glu Asp Ala Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 259
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 259
ggttacacct ttaccagata tggt 24

<210> 260
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 260
Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Gly
1 5

<210> 261
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 261
atcagcgctt acgatggata caca 24

<210> 262
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 262
Ile Ser Ala Tyr Asp Gly Tyr Thr
1 5

<210> 263
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 263
gcgagagagg aggaggatgc tgcttttgat atc 33

<210> 264
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 264
Ala Arg Glu Glu Asp Ala Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 265
<211> 342
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 265
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctagatgtgc ctctggggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtatttta ttcggctcca acaataaaaa ctacttagct 120
tgggtaccagc agaaatcagg acagcctcca aagctgctca tttactgggc atctaccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtact 300
cctcacactt ttggccaggg gaccaagctg gagatcaaac ga 342

<210> 266
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 266
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Asp Val Pro Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Ile Leu Phe Gly
20 25 30
Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Tyr Tyr Ser Thr Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys Arg

<210> 267
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 267
cagagtattt tattcggtc caacaataaa aactac 36

<210> 268
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 268
Gln Ser Ile Leu Phe Gly Ser Asn Asn Lys Asn Tyr
1 5 10

<210> 269
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 269
tgggcatct

9

<210> 270
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 270
Trp Ala Ser
1

<210> 271
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 271
cagcaatatt atagtactcc tcacact

27

<210> 272
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 272
Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro His Thr
1 5

<210> 273
<211> 372
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 273
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctgattaacc cttcacagac cctgtccgtc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtggtt attattggac ctggatacgc 120
cagcaccag gaaagggcct ggagtggatt gggtagatct cttacagtgg gaacaccaac 180
tataatccgt ccctcaagag tgcagttacc atatcagtag acacgggctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tctacttctg tgcgagagac 300
agtgcagtgg acacagctat ggttgatggt attgatatct ggggcccaagg gacaatggtc 360
accgtctctt ca 372

<210> 274
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 274
Gln Val Gln Leu Gln Ser Gly Pro Gly Leu Ile Asn Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30
Gly Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ala Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe
85 90 95
Cys Ala Arg Asp Ser Asp Val Asp Thr Ala Met Val Asp Gly Ile Asp
100 105 110
Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 275
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 275
ggtggctcca tcagcagtgg tggttattat 30

<210> 276
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 276
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr
1 5 10

<210> 277
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 277
atctcttaca gtgggaacac c 21

<210> 278
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 278
Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr
1 5

<210> 279
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 279
gcgagagaca gtgacgtgga cacagctatg gttgatggta ttgatatc 48

<210> 280
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 280
Ala Arg Asp Ser Asp Val Asp Thr Ala Met Val Asp Gly Ile Asp Ile
1 5 10 15

<210> 281

<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 281
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca ggatattagc agctggtag cctgggtatca gcagaaaccg 120
gggagagccc ctaaactcct gatctatact gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttactt ttgtcaacag gctaacagtt tcccattcac tttcggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa acga 324

<210> 282
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 282
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Arg Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Thr Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
100 105

<210> 283
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 283
caggatatta gcagctgg 18

<210> 284
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 284
Gln Asp Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 285
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 285
actgcatcc

9

<210> 286
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 286
Thr Ala Ser
1

<210> 287
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 287
caacaggcta acagtttccc attcact

27

<210> 288
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 288
Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 289
<211> 369

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 289
gaggtgcagc tgttggagtc tggggggaggc ttggtacagc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggatt caccttcagc agttttgccca tgagttgggt ccgccaggct 120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcagtc attagtggta gtggtggcag cacaaatcac 180
gcagactccg tgagggggccg gttcaccatc tccagagaca attccctgaa cacggtgtat 240
ctacaaatgc acagtctgag agccgaggat acggccttat attactgtgt gaaagcggag 300
accagctctt cctacttcta ctacggtatg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc 360
gtctcctca 369

<210> 290
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 290
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Val Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Asn His Ala Asp Ser Val
50 55 60
Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Leu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met His Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Lys Ala Glu Thr Ser Ser Ser Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 291
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 291
ggattcacct tcagcagttt tgcc 24

<210> 292
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 292
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Ala
1 5

<210> 293
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 293
attagtggta gtggtggcag caca

24

<210> 294
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 294
Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 295
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 295
gtgaaagcgg agaccagctc ttcctacttc tactacggta tggacgtc

48

<210> 296
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 296
Val Lys Ala Glu Thr Ser Ser Ser Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 297
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 297
gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtca ggacattagc agttatttag cctgggtatca gcaaaaacca 120
gggaaagtcc ctaacctcct gatctatggt gcacccctct tgcaacctgg ggtcccatca 180
cggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag ttaaataatt accccacttt cggcggaggg 300
accaagctgg agatcaaacg a 321

<210> 298
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 298
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Trp Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Asn Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Asn Tyr Pro Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 299
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 299
caggacatta gcagttat 18

<210> 300
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 300
Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 301
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 301
ggtgcatcc

9

<210> 302
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 302
Gly Ala Ser
1

<210> 303
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 303
caacagttaa ataattaccc cact

24

<210> 304
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 304
Gln Gln Leu Asn Asn Tyr Pro Thr
1 5

<210> 305

<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 305
gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggt gtggtacggc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcc tgcactgggt ccggcaagct 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtcgcaggc attagtgtga atagtggtag tatagactat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatt tccagagaca acgccccaaa ctccctgtat 240
ctgcaaataga acagtctgcg agctggggac acggccttgt attactgtgc aaaagatatt 300
ctggatctag actactacgg tttggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 306
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 306
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Ile Leu Asp Leu Asp Tyr Gly Leu Asp Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 307
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 307
ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 308
<211> 8
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 308

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 309

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 309

attagttgga atagtggtag tata

24

<210> 310

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 310

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 311

<211> 42

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 311

gcaaaagata ttctggatct agactactac ggtttggacg tc

42

<210> 312

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 312

Ala Lys Asp Ile Leu Asp Leu Asp Tyr Tyr Gly Leu Asp Val
1 5 10

<210> 313
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 313
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcgagtca ggacattagc agttatttag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagtcc ctaacctcct gatctatgat gcacccctct tgcaatcagg ggtcccatct 180
cgggttcagt gcagtggatc tgggacagat ttcactctca cctcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg ctagttatta ctgtcaaaat tataacagtg ccccgtagac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 314
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 314
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Asn Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Leu Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Asn Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 315
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 315
caggacatta gcagttat 18

<210> 316
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 316
Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 317
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 317
gatgcatcc

9

<210> 318
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 318
Asp Ala Ser
1

<210> 319
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 319
caaaattata acagtgtccc gtacact

27

<210> 320
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 320
Gln Asn Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Thr
1 5

<210> 321
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 321
gaagtgcaac tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaagt attagttaga atagtggtag cataggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatt tccagagaca acgccaagaa ttccctgtat 240
cttcaaatga acagtctgaa acctgaggac acggccttgt attactgtac aaaagatacc 300
gactacgggtg actaccttga tgcttttgat atctggggcc aagggacaat ggtcgccgctc 360
gcttca 366

<210> 322
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 322
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Lys Asp Thr Asp Tyr Gly Asp Tyr Leu Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Met Val Ala Val Ala Ser
115 120

<210> 323
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 323
ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 324
<211> 8

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 324
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 325
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 325
attagttgga atagtggtag cata 24

<210> 326
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 326
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 327
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 327
acaaaagata ccgactacgg tgactacctt gatgcttttg atatc 45

<210> 328
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 328
Thr Lys Asp Thr Asp Tyr Gly Asp Tyr Leu Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 329
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 329
gatattgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacaactccg acaataagaa gtacttagct 120
tggtaccagc agaaacctgg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctaccggg 180
gaatccggggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga ggatgtggca gtttattact gtcaccaata ttatactact 300
cctccgacgt tcggccaagg gaccaagggtg gaaatcaaa 339

<210> 330
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 330
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Asn
20 25 30
Ser Asp Asn Lys Lys Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln
85 90 95
Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 331
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 331
cagagtgttt tatacaactc cgacaataag aagtac 36

<210> 332

<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 332
Gln Ser Val Leu Tyr Asn Ser Asp Asn Lys Lys Tyr
1 5 10

<210> 333
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 333
tgggcatct

9

<210> 334
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 334
Trp Ala Ser
1

<210> 335
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 335
caccaatatt atactactcc tccgacg

27

<210> 336
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 336
His Gln Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 337
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 337
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggt gtggtacggc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatggca tgagctgggt ccgccaagct 120
ccaggggaagg ggctggagtg tgtctctggt attaattgga atgggtggtag cacagattat 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataa acagtctgag agccgaggac acggcctcgt attactgtgc gagagatggg 300
ggggattggg actacttcga tctctggggc cgtggcacc c tggtcactgt ctcctca 357

<210> 338
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 338
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Cys Val
35 40 45
Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ser Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Gly Asp Trp Asp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 339
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 339
ggattcacct ttgatgatta tggc

<210> 340
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 340
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Gly
1 5

<210> 341
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 341
attaattgga atggtggtag caca

24

<210> 342
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 342
Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 343
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 343
gcgagagatg gtggggattg ggactacttc gatctc

36

<210> 344
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 344

Ala Arg Asp Gly Gly Asp Trp Asp Tyr Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 345
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 345
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgtagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catatatgga gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatacagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttattt ctgtcaggag tataatgact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 346
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 346
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Glu Tyr Asn Asp Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 347
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 347
cagagtgtta gcagcaac

<210> 348

<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 348
Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 349
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 349
ggagcatcc

9

<210> 350
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 350
Gly Ala Ser
1

<210> 351
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 351
caggagtata atgactggcc gctcact

27

<210> 352
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 352
Gln Glu Tyr Asn Asp Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 353
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 353
gaggtgcaac tgggtggagtc tggggggaggt gtggtacggc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatggca tgagctgggt ccgccaagct 120
ccagggaagg ggctggagtg tgtctctggt attagttgga atgggtggtaa cacagattat 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataga acagtctgag agccgaggac acggccttgt atcactgtgc gagagatggg 300
ggggattggg actacttcga tctctggggc cgtggcaccc tggtcactgt ctctca 357

<210> 354
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 354
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Cys Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr His Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Gly Asp Trp Asp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 355
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 355
ggattcacct ttgatgatta tggc

<210> 356
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 356
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Gly
1 5

<210> 357
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 357
attagttgga atggtggtaa caca

24

<210> 358
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 358
Ile Ser Trp Asn Gly Gly Asn Thr
1 5

<210> 359
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 359
gcgagagatg gtggggattg ggactacttc gatctc

36

<210> 360
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 360

Ala Arg Asp Gly Gly Asp Trp Asp Tyr Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 361
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 361
gaaataactga tgaacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagggttagt agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catatatgga gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggtgc tgggacagag ttcaacttta ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg caatttatta ctgtcaggag tataatgact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 362
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 362
Glu Ile Leu Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Glu Tyr Asn Asp Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 363
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 363
cagagtgtta gtagcaac

<210> 364

<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 364
Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 365
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 365
ggagcatcc

9

<210> 366
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 366
Gly Ala Ser
1

<210> 367
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 367
caggagtata atgactggcc gctcact

27

<210> 368
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 368
Gln Glu Tyr Asn Asp Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 369
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 369
gaagtgaac tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgtactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gccttgagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggcag cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tctagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaattg acagcctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aagagatatg 300
atggaagttg acctctacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 370
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 370
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Met Met Glu Val Asp Leu Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 371
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 371
ggattcacct ttgatgatta tgcc

<210> 372
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成

<400> 372
 Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
 1 5

<210> 373
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成

<400> 373
 attagttgga atagtggcag cata

24

<210> 374
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成

<400> 374
 Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
 1 5

<210> 375
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成

<400> 375
 gcaagagata tgatggaagt tgacctctac ggtatggacg tc

42

<210> 376
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成

<400> 376
Ala Arg Asp Met Met Glu Val Asp Leu Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 377
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 377
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacg 60
atcacttgtc gggcgagtca ggatattagc agttggttag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggacagccc ctaagttcct gatctatgaa acatccagtt tgcaaagtgg ggtcccttca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcattctca ccatcagtag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacaa actgacagtt tcccgcacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcag a 321

<210> 378
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 378
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ala Pro Lys Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr Glu Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ile Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Asp Ser Phe Pro His
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Arg
100 105

<210> 379
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 379
caggatatta gcagttgg

<210> 380
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 380
Gln Asp Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 381
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 381
gaaacatcc

9

<210> 382
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 382
Glu Thr Ser
1

<210> 383
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 383
caacaaactg acagtttccc gcacact

27

<210> 384
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 384

Gln Gln Thr Asp Ser Phe Pro His Thr
1 5

<210> 385
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 385
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggt gtggtacggc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggatt cacctttgat gattatggca tgagctgggt cgcgcaagct 120
ccaggggaagg ggctggagtg tgtctctggt attaattgga atgggtggtag cacagattat 180
gcagactctg tgaagggccg attcactatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataga acagtctgag agccgaggac acggccttgt atcactgtgc gagagatggt 300
ggggattggg actacttcga tctctggggc cgtggcaccc tggtcactgt ctctctca 357

<210> 386
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 386
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Cys Val
35 40 45
Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr His Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Gly Asp Trp Asp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 387
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 387
ggattcacct ttgatgatta tggc

<210> 388
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 388
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Gly
1 5

<210> 389
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 389
attaattgga atggtggtag caca 24

<210> 390
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 390
Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 391
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 391
gcgagagatg gtggggattg ggactacttc gatctc 36

<210> 392
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 392
Ala Arg Asp Gly Gly Asp Trp Asp Tyr Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 393
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 393
gaaataactga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagggttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catatatgga gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg caatttatta ctgtcaggag tataatgact ggccgctcac ttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 394
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 394
Glu Ile Leu Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Glu Tyr Asn Asp Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 395
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 395
cagagtgtta gcagcaac

<210> 396
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 396
Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 397
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 397
ggagcatcc

9

<210> 398
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 398
Gly Ala Ser
1

<210> 399
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 399
caggagtata atgactggcc gctcact

27

<210> 400
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 400

Gln Glu Tyr Asn Asp Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 401
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 401
gagggtgcaac tgggtggagtc tggggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggatt caccttcagt agctataaca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcattt ataagtggta gtagtaatta catacactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatt tccagagaca acgccaagaa tgcactgtat 240
ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggctgtat attactgtgc gagagacgac 300
ggtgactacg actgggttcga cccctggggc caggggaacc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 402
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 402
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Ser Gly Ser Ser Asn Tyr Ile His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ala Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Asp Gly Asp Tyr Asp Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 403
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 403
ggattcacct tcagtagcta taac

<210> 404
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 404
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asn
1 5

<210> 405
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 405
ataagtggta gtagtaatta cata

24

<210> 406
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 406
Ile Ser Gly Ser Ser Asn Tyr Ile
1 5

<210> 407
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 407
gcgagagacg acggtgacta cgactggttc gacccc

36

<210> 408
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 408
Ala Arg Asp Asp Gly Asp Tyr Asp Trp Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 409
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 409
gaaattgtgt tgacgcagtc tccagggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagt agtagttact tagcctggta ccagcaaaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtacatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatgata actcatacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 410
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 410
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Thr Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Ser Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 411
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 411
cagagtgtta gtagtagtta c

<210> 412
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 412
Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr
1 5

<210> 413
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 413
ggtacatcc

9

<210> 414
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 414
Gly Thr Ser
1

<210> 415
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 415
cagcagtatg ataactcata cact

24

<210> 416
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 416

Gln Gln Tyr Asp Asn Ser Tyr Thr
1 5

<210> 417
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 417
gagggtgcagc tgggtgcagtc tggggggaggc ctgggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aactttaaca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccaggggaagg ggcctggagtg ggtctcattc attagtagtc ttagtactta tacatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagacgac 300
ggtgaccacg actgggttcga cccctggggc caggggaaccc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 418
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 418
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe
20 25 30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Ser Ser Leu Ser Thr Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Asp Gly Asp His Asp Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 419
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 419
ggattcacct tcagtaactt taac

<210> 420
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 420
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe Asn
1 5

<210> 421
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 421
attagtagtc ttagtactta taca 24

<210> 422
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 422
Ile Ser Ser Leu Ser Thr Tyr Thr
1 5

<210> 423
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 423
gcgagagacg acggtgacca cgactgggttc gacccc 36

<210> 424
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 424
Ala Arg Asp Asp Gly Asp His Asp Trp Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 425
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 425
gaaattgtgt tgacgcagtc tccagacacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgtagt agcaactact tagcctggta ccaacaaaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat agtgcattcca acagggccac tggcatccca 180
gacagattca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag ccgactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgtt ttactgtcaa cagtatgata gttcatacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 426
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 426
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Ser Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Ser Ser Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 427
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 427
cagagtgtta gtagcaacta c

<210> 428
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 428
Gln Ser Val Ser Ser Asn Tyr
1 5

<210> 429
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 429
agtgcattcc

9

<210> 430
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 430
Ser Ala Ser
1

<210> 431
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 431
caacagtatg atagttcata cact

24

<210> 432
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 432

Gln Gln Tyr Asp Ser Ser Tyr Thr
1 5

<210> 433
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 433
gaaatgcagc tggtagagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgacaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caactttgat aattatgcca tacactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctcgagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtaa cataggttat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgttt 240
ctgctaataa acagtctgag acctgacgac tcggccttgt attactgtac aagaggatac 300
aactggaacg cgttatcccc tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 434
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 434
Glu Met Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Asp Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Phe Asp Asn Tyr
20 25 30
Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Asn Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80
Leu Leu Met Asn Ser Leu Arg Pro Asp Asp Ser Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Arg Gly Tyr Asn Trp Asn Ala Leu Ser Pro Met Asp Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 435
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 435

ggattcaact ttgataatta tgcc

24

<210> 436
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 436
Gly Phe Asn Phe Asp Asn Tyr Ala
1 5

<210> 437
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 437
attagttgga atagtggtaa cata

24

<210> 438
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 438
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Asn Ile
1 5

<210> 439
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 439
acaagaggat acaactggaa cgcgttatcc cctatggacg tc

42

<210> 440
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 440
Thr Arg Gly Tyr Asn Trp Asn Ala Leu Ser Pro Met Asp Val
1 5 10

<210> 441
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 441
gacatccaaa tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtagggga cagagtcacc 60
gtcacttgcc gggcgagtca gggcattagc aattatttag cctgggtatca gcaaaaacct 120
ggtaaagttc ctaaactcct gatctatgct gcatccactt tgcaatcagg ggtcccatct 180
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatgttg caagttatta ctgtcaaaac tataacagtg cccctatgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 442
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 442
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Val Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Val Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Asn Tyr Asn Ser Ala Pro Met
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 443
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 443
cagggcatta gcaattat

<210> 444
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 444
Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
1 5

<210> 445
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 445
gctgcatcc

9

<210> 446
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 446
Ala Ala Ser
1

<210> 447
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 447
caaaactata acagtgcccc tatgacg

27

<210> 448
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 448
Gln Asn Tyr Asn Ser Ala Pro Met Thr
1 5

<210> 449
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 449
caggtgcagc tacaacagtg ggacgcagga ctgttgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt tcttactact ggagctggat ccgccagccc 120
ccagggaagg ggctggaatg gattggggaa atcaatcatc gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatctca gtagacacgt ccaagaacca gttctcccta 240
aagctgaggt ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtgcgcg agggggggta 300
gcagctcgtc cggactggca cttctttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 450
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 450
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Asp Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Asn His Arg Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Arg Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Gly Gly Val Ala Ala Arg Pro Asp Trp His Phe Phe Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 451
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 451
ggtgggtcct tcagttctta ctac

24

<210> 452
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 452
Gly Gly Ser Phe Ser Ser Tyr Tyr
1 5

<210> 453
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 453
atcaatcatc gtggaagcac c

21

<210> 454
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 454
Ile Asn His Arg Gly Ser Thr
1 5

<210> 455
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 455
gcgcgagggg gggtagcagc tcgtccggac tggcacttct ttgactac

48

<210> 456
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 456

Ala Arg Gly Gly Val Ala Ala Arg Pro Asp Trp His Phe Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 457

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 457

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctctctgcct ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggtcattcga aatgatttag gctggtttca gcagagacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tacaaagtga ggtcccatca 180
agattcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcaccag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcttcag cataatagtt acccgctcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 458

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 458

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

<210> 459

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 459

caggtcattc gaaatgat

18

<210> 460
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 460
Gln Val Ile Arg Asn Asp
1 5

<210> 461
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 461
gctgcatcc

9

<210> 462
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 462
Ala Ala Ser
1

<210> 463
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 463
cttcagcata atagttaccc gctcacc

27

<210> 464
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 464
Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 465
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 465
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggt gtggtacggc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatggca tgagctgggt ccgccaagtt 120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtctctggt cttaattgga atgggtggaat cacaggttat 180
acagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataga acagtctgag agccgaggac acggccttct atcactgtgc gcgagatagt 300
ggggatcagg atgcttttga tatatggggc caggggacaa tggtcaccgt ctctca 357

<210> 466
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 466
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Leu Asn Trp Asn Gly Gly Ile Thr Gly Tyr Thr Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Phe Tyr His Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Ser Gly Asp Gln Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 467
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 467
ggattcacct ttgatgatta tggc 24

<210> 468
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 468
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Gly
1 5

<210> 469
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 469
cttaattgga atggtggaat caca 24

<210> 470
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 470
Leu Asn Trp Asn Gly Gly Ile Thr
1 5

<210> 471
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 471
gcgcgagata gtggggatca ggatgctttt gatata 36

<210> 472
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 472

Ala Arg Asp Ser Gly Asp Gln Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 473

<211> 318

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 473

caaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtat ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gaggattact cctacttag cctggtacca gcaaaaacct 120
ggccagactc ccaggctcct catctatggg gtatccaccc gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcaactctca ccatacagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tatgacaact ggtatacttt tggccagggg 300
accaagctgg agatcaaa 318

<210> 474

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 474

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

<210> 475

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 475

cagagtatta ctccctac

18

<210> 476
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 476
Gln Ser Ile Thr Pro Tyr
1 5

<210> 477
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 477
ggtgtatcc

9

<210> 478
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 478
Gly Val Ser
1

<210> 479
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 479
cagcagtatg acaactggta tact

24

<210> 480
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 480

Gln Gln Tyr Asp Asn Trp Tyr Thr

1

5

<210> 481

<211> 366

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 481

```

caggtgcagg tgggtggagtc tggggggagggc gtgggtccagc ctggggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcgg cctctggatt caccttcagt gactatggca tgcactgggt cgcgcaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccgtg tccagagaca attccaagaa cactctgtat 240
ctgcaattgg acagcctgag acctgaggac gcggctgtct tttactgtgc gagagagggg 300
gcatttaact tagactacta cgccatggac gtctgggggcc aagggacaac ggtcaccgtc 360
tcctca 366

```

<210> 482

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 482

```

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

```

<210> 483

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 483
ggattcacct tcagtgacta tggc 24

<210> 484
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 484
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Gly
1 5

<210> 485
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 485
atatcatatg atggaagtaa taaa 24

<210> 486
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 486
Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 487
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 487
gcgagagagg gggcatttaa cttagactac tacgccatgg acgtc 45

<210> 488
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 488
Ala Arg Glu Gly Ala Phe Asn Leu Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 489
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 489
gccatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcct ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttag gttggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaacctcct gatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtgggtc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattccaatt acccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa g 321

<210> 490
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 490
Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Ser Asn Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 491
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 491
caggacatta gaaatgat

18

<210> 492
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 492
Gln Asp Ile Arg Asn Asp
1 5

<210> 493
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 493
gctgcatcc

9

<210> 494
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 494
Ala Ala Ser
1

<210> 495
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 495
ctacaagatt ccaattaccc gctcact

27

<210> 496
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 496

Leu Gln Asp Ser Asn Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 497

<211> 670

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 497

Ser	Glu	Val	Gly	Asn	Ser	Gln	Ala	Val	Cys	Pro	Gly	Thr	Leu	Asn	Gly	1	5	10	15
Leu	Ser	Val	Thr	Gly	Asp	Ala	Glu	Asn	Gln	Tyr	Gln	Thr	Leu	Tyr	Lys	20	25	30	
Leu	Tyr	Glu	Arg	Cys	Glu	Val	Val	Met	Gly	Asn	Leu	Glu	Ile	Val	Leu	35	40	45	
Thr	Gly	His	Asn	Ala	Asp	Leu	Ser	Phe	Leu	Gln	Trp	Ile	Arg	Glu	Val	50	55	60	
Thr	Gly	Tyr	Val	Leu	Val	Ala	Met	Asn	Glu	Phe	Ser	Thr	Leu	Pro	Leu	65	70	75	80
Pro	Asn	Leu	Arg	Val	Val	Arg	Gly	Thr	Gln	Val	Tyr	Asp	Gly	Lys	Phe	85	90	95	
Ala	Ile	Phe	Val	Met	Leu	Asn	Tyr	Asn	Thr	Asn	Ser	Ser	His	Ala	Leu	100	105	110	
Arg	Gln	Leu	Arg	Leu	Thr	Gln	Leu	Thr	Glu	Ile	Leu	Ser	Gly	Gly	Val	115	120	125	
Tyr	Ile	Glu	Lys	Asn	Asp	Lys	Leu	Cys	His	Met	Asp	Thr	Ile	Asp	Trp	130	135	140	
Arg	Asp	Ile	Val	Arg	Asp	Arg	Asp	Ala	Glu	Ile	Val	Val	Lys	Asp	Asn	145	150	155	160
Gly	Arg	Ser	Cys	Pro	Pro	Cys	His	Glu	Val	Cys	Lys	Gly	Arg	Cys	Trp	165	170	175	
Gly	Pro	Gly	Ser	Glu	Asp	Cys	Gln	Thr	Leu	Thr	Lys	Thr	Ile	Cys	Ala	180	185	190	
Pro	Gln	Cys	Asn	Gly	His	Cys	Phe	Gly	Pro	Asn	Pro	Asn	Gln	Cys	Cys	195	200	205	
His	Asp	Glu	Cys	Ala	Gly	Gly	Cys	Ser	Gly	Pro	Gln	Asp	Thr	Asp	Cys	210	215	220	
Phe	Ala	Cys	Arg	His	Phe	Asn	Asp	Ser	Gly	Ala	Cys	Val	Pro	Arg	Cys	225	230	235	240
Pro	Gln	Pro	Leu	Val	Tyr	Asn	Lys	Leu	Thr	Phe	Gln	Leu	Glu	Pro	Asn	245	250	255	
Pro	His	Thr	Lys	Tyr	Gln	Tyr	Gly	Gly	Val	Cys	Val	Ala	Ser	Cys	Pro	260	265	270	
His	Asn	Phe	Val	Val	Asp	Gln	Thr	Ser	Cys	Val	Arg	Ala	Cys	Pro	Pro	275	280	285	
Asp	Lys	Met	Glu	Val	Asp	Lys	Asn	Gly	Leu	Lys	Met	Cys	Glu	Pro	Cys	290	295	300	
Gly	Gly	Leu	Cys	Pro	Lys	Ala	Cys	Glu	Gly	Thr	Gly	Ser	Gly	Ser	Arg	305	310	315	320
Phe	Gln	Thr	Val	Asp	Ser	Ser	Asn	Ile	Asp	Gly	Phe	Val	Asn	Cys	Thr	325	330	335	

Lys Ile Leu Gly Asn Leu Asp Phe Leu Ile Thr Gly Leu Asn Gly Asp
340 345 350
Pro Trp His Lys Ile Pro Ala Leu Asp Pro Glu Lys Leu Asn Val Phe
355 360 365
Arg Thr Val Arg Glu Ile Thr Gly Tyr Leu Asn Ile Gln Ser Trp Pro
370 375 380
Pro His Met His Asn Phe Ser Val Phe Ser Asn Leu Thr Thr Ile Gly
385 390 395 400
Gly Arg Ser Leu Tyr Asn Arg Gly Phe Ser Leu Leu Ile Met Lys Asn
405 410 415
Leu Asn Val Thr Ser Leu Gly Phe Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Ala
420 425 430
Gly Arg Ile Tyr Ile Ser Ala Asn Arg Gln Leu Cys Tyr His His Ser
435 440 445
Leu Asn Trp Thr Lys Val Leu Arg Gly Pro Thr Glu Glu Arg Leu Asp
450 455 460
Ile Lys His Asn Arg Pro Arg Arg Asp Cys Val Ala Glu Gly Lys Val
465 470 475 480
Cys Asp Pro Leu Cys Ser Ser Gly Gly Cys Trp Gly Pro Gly Pro Gly
485 490 495
Gln Cys Leu Ser Cys Arg Asn Tyr Ser Arg Gly Gly Val Cys Val Thr
500 505 510
His Cys Asn Phe Leu Asn Gly Glu Pro Arg Glu Phe Ala His Glu Ala
515 520 525
Glu Cys Phe Ser Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Met Glu Gly Thr Ala
530 535 540
Thr Cys Asn Gly Ser Gly Ser Asp Thr Cys Ala Gln Cys Ala His Phe
545 550 555 560
Arg Asp Gly Pro His Cys Val Ser Ser Cys Pro His Gly Val Leu Gly
565 570 575
Ala Lys Gly Pro Ile Tyr Lys Tyr Pro Asp Val Gln Asn Glu Cys Arg
580 585 590
Pro Cys His Glu Asn Cys Thr Gln Gly Cys Lys Gly Pro Glu Leu Gln
595 600 605
Asp Cys Leu Gly Gln Gly Thr Lys Thr His Leu Arg Arg Gly Ser Gly
610 615 620
Trp Arg Thr Lys Thr His Leu Arg Arg Gly Ser Ala Pro Ser Pro Ser
625 630 635 640
Pro Leu Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Gly Gly Glu Gln
645 650 655
Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu His His His His His His
660 665 670

<210> 498
<211> 840
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 498
Ser Glu Val Gly Asn Ser Gln Ala Val Cys Pro Gly Thr Leu Asn Gly
1 5 10 15
Leu Ser Val Thr Gly Asp Ala Glu Asn Gln Tyr Gln Thr Leu Tyr Lys
20 25 30
Leu Tyr Glu Arg Cys Glu Val Val Met Gly Asn Leu Glu Ile Val Leu

500												505												510											
His	Cys	Asn	Phe	Leu	Asn	Gly	Glu	Pro	Arg	Glu	Phe	Ala	His	Glu	Ala																				
515												520												525											
Glu	Cys	Phe	Ser	Cys	His	Pro	Glu	Cys	Gln	Pro	Met	Glu	Gly	Thr	Ala																				
530												535												540											
Thr	Cys	Asn	Gly	Ser	Gly	Ser	Asp	Thr	Cys	Ala	Gln	Cys	Ala	His	Phe																				
545												550												555											
Arg	Asp	Gly	Pro	His	Cys	Val	Ser	Ser	Cys	Pro	His	Gly	Val	Leu	Gly																				
565												570												575											
Ala	Lys	Gly	Pro	Ile	Tyr	Lys	Tyr	Pro	Asp	Val	Gln	Asn	Glu	Cys	Arg																				
580												585												590											
Pro	Cys	His	Glu	Asn	Cys	Thr	Gln	Gly	Cys	Lys	Gly	Pro	Glu	Leu	Gln																				
595												600												605											
Asp	Cys	Leu	Gly	Gln	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala																				
610												615												620											
Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro																				
625												630												635											
Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val																				
645												650												655											
Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val																				
660												665												670											
Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln																				
675												680												685											
Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln																				
690												695												700											
Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala																				
705												710												715											
Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro																				
725												730												735											
Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr																				
740												745												750											
Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser																				
755												760												765											
Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr																				
770												775												780											
Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr																				
785												790												795											
Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe																				
805												810												815											
Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys																				
820												825												830											
Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys																												
835												840																							

<210> 499
<211> 846
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 499
Ser Glu Val Gly Asn Ser Gln Ala Val Cys Pro Gly Thr Leu Asn Gly
1 5 10 15
Leu Ser Val Thr Gly Asp Ala Glu Asn Gln Tyr Gln Thr Leu Tyr Lys
20 25 30

Leu	Tyr	Glu	Arg	Cys	Glu	Val	Val	Met	Gly	Asn	Leu	Glu	Ile	Val	Leu
		35					40					45			
Thr	Gly	His	Asn	Ala	Asp	Leu	Ser	Phe	Leu	Gln	Trp	Ile	Arg	Glu	Val
	50					55					60				
Thr	Gly	Tyr	Val	Leu	Val	Ala	Met	Asn	Glu	Phe	Ser	Thr	Leu	Pro	Leu
65					70					75					80
Pro	Asn	Leu	Arg	Val	Val	Arg	Gly	Thr	Gln	Val	Tyr	Asp	Gly	Lys	Phe
			85						90					95	
Ala	Ile	Phe	Val	Met	Leu	Asn	Tyr	Asn	Thr	Asn	Ser	Ser	His	Ala	Leu
			100					105					110		
Arg	Gln	Leu	Arg	Leu	Thr	Gln	Leu	Thr	Glu	Ile	Leu	Ser	Gly	Gly	Val
	115						120					125			
Tyr	Ile	Glu	Lys	Asn	Asp	Lys	Leu	Cys	His	Met	Asp	Thr	Ile	Asp	Trp
	130					135					140				
Arg	Asp	Ile	Val	Arg	Asp	Arg	Asp	Ala	Glu	Ile	Val	Val	Lys	Asp	Asn
145					150					155					160
Gly	Arg	Ser	Cys	Pro	Pro	Cys	His	Glu	Val	Cys	Lys	Gly	Arg	Cys	Trp
			165						170					175	
Gly	Pro	Gly	Ser	Glu	Asp	Cys	Gln	Thr	Leu	Thr	Lys	Thr	Ile	Cys	Ala
			180					185					190		
Pro	Gln	Cys	Asn	Gly	His	Cys	Phe	Gly	Pro	Asn	Pro	Asn	Gln	Cys	Cys
	195						200					205			
His	Asp	Glu	Cys	Ala	Gly	Gly	Cys	Ser	Gly	Pro	Gln	Asp	Thr	Asp	Cys
	210					215					220				
Phe	Ala	Cys	Arg	His	Phe	Asn	Asp	Ser	Gly	Ala	Cys	Val	Pro	Arg	Cys
225					230					235					240
Pro	Gln	Pro	Leu	Val	Tyr	Asn	Lys	Leu	Thr	Phe	Gln	Leu	Glu	Pro	Asn
			245						250					255	
Pro	His	Thr	Lys	Tyr	Gln	Tyr	Gly	Gly	Val	Cys	Val	Ala	Ser	Cys	Pro
	260						265						270		
His	Asn	Phe	Val	Val	Asp	Gln	Thr	Ser	Cys	Val	Arg	Ala	Cys	Pro	Pro
	275					280					285				
Asp	Lys	Met	Glu	Val	Asp	Lys	Asn	Gly	Leu	Lys	Met	Cys	Glu	Pro	Cys
	290					295					300				
Gly	Gly	Leu	Cys	Pro	Lys	Ala	Cys	Glu	Gly	Thr	Gly	Ser	Gly	Ser	Arg
305					310					315					320
Phe	Gln	Thr	Val	Asp	Ser	Ser	Asn	Ile	Asp	Gly	Phe	Val	Asn	Cys	Thr
			325						330					335	
Lys	Ile	Leu	Gly	Asn	Leu	Asp	Phe	Leu	Ile	Thr	Gly	Leu	Asn	Gly	Asp
	340						345						350		
Pro	Trp	His	Lys	Ile	Pro	Ala	Leu	Asp	Pro	Glu	Lys	Leu	Asn	Val	Phe
	355					360						365			
Arg	Thr	Val	Arg	Glu	Ile	Thr	Gly	Tyr	Leu	Asn	Ile	Gln	Ser	Trp	Pro
	370					375					380				
Pro	His	Met	His	Asn	Phe	Ser	Val	Phe	Ser	Asn	Leu	Thr	Thr	Ile	Gly
385					390					395					400
Gly	Arg	Ser	Leu	Tyr	Asn	Arg	Gly	Phe	Ser	Leu	Leu	Ile	Met	Lys	Asn
			405						410					415	
Leu	Asn	Val	Thr	Ser	Leu	Gly	Phe	Arg	Ser	Leu	Lys	Glu	Ile	Ser	Ala
	420						425						430		
Gly	Arg	Ile	Tyr	Ile	Ser	Ala	Asn	Arg	Gln	Leu	Cys	Tyr	His	His	Ser
	435					440						445			
Leu	Asn	Trp	Thr	Lys	Val	Leu	Arg	Gly	Pro	Thr	Glu	Glu	Arg	Leu	Asp
	450					455					460				
Ile	Lys	His	Asn	Arg	Pro	Arg	Arg	Asp	Cys	Val	Ala	Glu	Gly	Lys	Val
465					470					475					480
Cys	Asp	Pro	Leu	Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Cys	Trp	Gly	Pro	Gly	Pro	Gly
			485						490					495	

Gln Cys Leu Ser Cys Arg Asn Tyr Ser Arg Gly Gly Val Cys Val Thr
500 505 510
His Cys Asn Phe Leu Asn Gly Glu Pro Arg Glu Phe Ala His Glu Ala
515 520 525
Glu Cys Phe Ser Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Met Glu Gly Thr Ala
530 535 540
Thr Cys Asn Gly Ser Gly Ser Asp Thr Cys Ala Gln Cys Ala His Phe
545 550 555 560
Arg Asp Gly Pro His Cys Val Ser Ser Cys Pro His Gly Val Leu Gly
565 570 575
Ala Lys Gly Pro Ile Tyr Lys Tyr Pro Asp Val Gln Asn Glu Cys Arg
580 585 590
Pro Cys His Glu Asn Cys Thr Gln Gly Cys Lys Gly Pro Glu Leu Gln
595 600 605
Asp Cys Leu Gly Gln Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro
610 615 620
Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
625 630 635 640
Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro
645 650 655
Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val
660 665 670
Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr
675 680 685
Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala
690 695 700
Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys
705 710 715 720
Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser
725 730 735
Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro
740 745 750
Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val
755 760 765
Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly
770 775 780
Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp
785 790 795 800
Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp
805 810 815
Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His
820 825 830
Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
835 840 845

<210> 500
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 500
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

			20				25				30					
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	
			35				40				45					
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	
			50				55				60					
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	
65					70				75				80			
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	
			85				90				95					
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	
			100				105				110					
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	
			115				120				125					
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	
			130				135				140					
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	
145					150				155				160			
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	
			165				170				175					
Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	
			180				185				190					
Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	
			195				200				205					
His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	
			210				215				220					
Pro	Gly	Lys														
225																

申請專利範圍

1. 一種分離抗體或其抗原結合片段，其在 25°C 下 ELISA 中以低於 30 pM 的 IC₅₀ 特異結合 ErbB3 並阻斷 NRG1 結合至 ErbB3。
2. 一種分離抗體或其抗原結合片段，其特異結合 ErbB3，且在活體外腫瘤細胞中抑制至少 65% 之 NRG-1 誘導的 Akt 磷酸化。
3. 一種分離抗體或其抗原結合片段，其特異結合 ErbB3，且當與 EGFR 或 ErbB2 的抑制劑組合時在活體外減少 NRG-1 誘導的腫瘤細胞生長達至少 60%。
4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之分離抗體或抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段結合 ErbB3 細胞外域 (SEQ ID NO: 498 的胺基酸 309 至 499) 的域 III 中的抗原決定位。
5. 如申請專利範圍第 4 項之抗體或抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段與位於選自由下列組成之群中之一或多個胺基酸區段中的一或多個胺基酸交互作用：SEQ ID NO: 498 的胺基酸 345-367；SEQ ID NO: 498 的胺基酸 423-439；以及 SEQ ID NO: 498 的胺基酸 451-463。
6. 如申請專利範圍第 5 項之抗體或抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段與 SEQ ID NO: 498 的胺基酸 345-367、SEQ ID NO: 498 的胺基酸 423-439；以及 SEQ ID NO: 498 的胺基酸 451-463 交互作用，如藉由氫/氘交換所測定。
7. 一種特異結合 ErbB3 的分離抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段與包含具有 SEQ ID NO: 306/314 或

322/330 之 HCVR/LCVR 序列對的參考抗體競爭結合至 ErbB3。

8. 一種特異結合 ErbB3 的分離抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段與包含具有 SEQ ID NO：306/314 或 322/330 之 HCVR/LCVR 序列對的參考抗體結合至 ErbB3 上的相同抗原決定位。
9. 一種特異結合 ErbB3 的分離抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段包含：(a)具有選自由下列 SEQ ID NOs 組成之群之胺基酸序列的重鏈可變區(HCVR)的互補決定區(CDR)：2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、242、258、274、290、306、322、338、354、370、386、402、418、434、450、466 及 482；以及(b)具有選自由下列 SEQ ID NOs 組成之群之胺基酸序列的輕鏈可變區(LCVR)的 CDR：10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、234、250、266、282、298、314、330、346、362、378、394、410、426、442、458，474 及 490。
10. 如申請專利範圍第 9 項之分離抗體或抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段包含選自由下列 SEQ ID NOs 組成之群之 HCVR/LCVR 胺基酸序列對的重鏈與輕鏈 CDR：2/10、18/26、34/42、50/58、66/74、82/90、98/106、114/122、130/138、146/154、162/170、178/186、194/202、210/218、226/234、242/250、258/266、274/282、290/298、306/314、322/330、338/346、354/362、370/378、386/394、402/410、418/426、

434/442、450/458、466/474 及 482/490。

11. 如申請專利範圍第 9 項之分離抗體或抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段包含 HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3 域，各別選自由下列 SEQ ID NOs 組成之群：4-6-8-12-14-16；20-22-24-28-30-32；36-38-40-44-46-48；52-54-56-60-62-64；68-70-72-76-78-80；84-86-88-92-94-96；100-102-104-108-110-112；116-118-120-124-126-128；132-134-136-140-142-144；148-150-152-156-158-160；164-166-168-172-174-176；180-182-184-188-190-192；196-198-200-204-206-208；212-214-216-220-222-224；228-230-232-236-238-240；244-246-248-252-254-256；260-262-264-268-270-272；276-278-280-284-286-288；292-294-296-300-302-304；308-310-312-316-318-320；324-326-328-332-334-336；340-342-344-348-350-352；356-358-360-364-366-368；372-374-376-380-382-384；388-390-392-396-398-400；404-406-408-412-414-416；420-422-424-428-430-432；436-438-440-444-446-448；452-454-456-460-462-464；468-470-472-476-478-480；及 484-486-488-492-494-496。
12. 一種特異結合 ErbB3 的分離抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段包含：(a)具有一選自由下列 SEQ ID NOs 組成之群之胺基酸序列的重鏈可變區(HCVR)：2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、242、258、274、290、306、322、338、354、370、386、

- 402、418、434、450、466 及 482；以及(b)具有一選自由下列 SEQ ID NOs 組成之群之胺基酸序列的輕鏈可變區 (LCVR)：10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、234、250、266、282、298、314、330、346、362、378、394、410、426、442、458，474 及 490。
13. 如申請專利範圍第 12 項之分離抗體或抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段包含選自由下列 SEQ ID NOs 組成之群之 HCVR/LCVR 胺基酸序列對：2/10、18/26、34/42、50/58、66/74、82/90、98/106、114/122、130/138、146/154、162/170、178/186、194/202、210/218、226/234、242/250、258/266、274/282、290/298、306/314、322/330、338/346、354/362、370/378、386/394、402/410、418/426、434/442、450/458，466/474 及 482/490。
 14. 一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1 至 3 或 7 至 13 項中任一項之抗體或抗原結合片段，以及醫藥上可接受載劑或稀釋劑。
 15. 一種如申請專利範圍第 14 項之醫藥組成物用於製造供抑制腫瘤生長的藥物之用途。
 16. 如申請專利範圍第 15 項之用途，其中該腫瘤是選自由腎癌、胰臟癌、乳癌、前列腺癌、結腸癌、胃癌及卵巢癌、肺癌與皮膚癌組成之群。
 17. 一種特異結合 ErbB3 的抗體或其抗原結合片段以及第二治療劑之用途，其係用於製造供在個體體內抑制或減少腫瘤生長的藥物，其中該第二治療劑為特異結合 EGFR 或 HER2 的

抗體或其抗原結合片段。

18. 如申請專利範圍第 17 項之用途，其中該特異結合 ErbB3 的抗體為包含選自由下列 SEQ ID NOs 組成之群之 HCVR/LCVR 胺基酸序列對之重鏈與輕鏈 CDR 的抗體或抗原結合片段：2/10、18/26、34/42、50/58、66/74、82/90、98/106、114/122、130/138、146/154、162/170、178/186、194/202、210/218、226/234、242/250、258/266、274/282、290/298、306/314、322/330、338/346、354/362、370/378、386/394、402/410、418/426、434/442、450/458、466/474 及 482/490。
19. 如申請專利範圍第 17 項之用途，其中該第二治療劑為特異結合 EGFR 的抗體或其抗原結合片段。
20. 如申請專利範圍第 17 項之用途，其中該第二治療劑為特異結合 HER2 的抗體或其抗原結合片段。
21. 如申請專利範圍第 17 項之用途，其中該特異結合 ErbB3 的抗體包含具有 SEQ ID NO：306/314 或 322/330 之 HCVR/LCVR 序列對。