



(21) 申请号 201880024346.1
(22) 申请日 2018.02.09
(65) 同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 110650974 A
(43) 申请公布日 2020.01.03
(30) 优先权数据
 62/457,287 2017.02.10 US
(85) PCT国际申请进入国家阶段日
 2019.10.10
(86) PCT国际申请的申请数据
 PCT/US2018/017525 2018.02.09
(87) PCT国际申请的公布数据
 W02018/148476 EN 2018.08.16
(73) 专利权人 瑞泽恩制药公司
 地址 美国纽约州
(72) 发明人 M·凯利 D·马 W·奥尔森
 R·塔瓦莱 G·瑟斯顿
(74) 专利代理机构 北京市君合律师事务所
 11517
 专利代理师 张怡 孙倩

(51) Int.Cl.
 C07K 16/28 (2006.01)
 A61K 51/10 (2006.01)
 C07C 259/00 (2006.01)
 A61K 39/00 (2006.01)
(56) 对比文件
 WO 2017015560 A2,2017.01.26
 CN 105209494 A,2015.12.30
 CN 103923213 A,2014.07.16
 Lars R Perk et al.p-
 Isothiocyanatobenzyl-desferrioxamine: a
 new bifunctional chelate for facile
 radiolabeling of monoclonal antibodies
 with zirconium-89 for immuno-PET imaging.
 《Eur J Nucl Med Mol Imaging》.2009,250-
 259.
 龚洪立等.LAG-3分子在免疫系统的研究进
 展.《复旦学报(医学版)》.2010,(第04期),
 审查员 杨添洪

权利要求书2页 说明书48页
序列表185页 附图12页

(54) 发明名称
 用于免疫-PET成像的放射性标记的抗-LAG3
 抗体

(57) 摘要
 本申请提供了放射性标记的抗-LAG3抗体及
 其在免疫-PET成像中的用途。包括了检测患者或
 样品中LAG3蛋白存在情况的方法。

1. 一种放射性标记的抗体缀合物,所述缀合物包含结合淋巴细胞活化基因-3 (LAG3) 的抗体或其抗原结合片段和正电子发射体,其中所述抗体或其抗原结合片段包含3个重链互补决定区 (HCDR) HCDR1、HCDR2和HCDR3和3个轻链互补决定区 (LCDR) LCDR1、LCDR2和LCDR3,其中所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:420所示;所述HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:422所示;所述HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO: 424所示;所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:428所示;所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:430所示;所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO: 432所示。

2. 根据权利要求1所述的缀合物,还包含螯合部分。

3. 根据权利要求1或2所述的缀合物,其中所述抗体或其抗原结合片段与一个或多个如式(A)所示的部分共价键合:



(A)

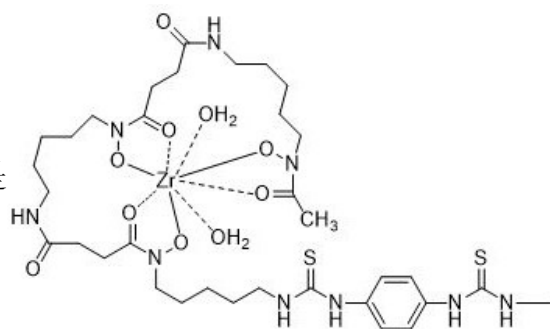
其中L是螯合部分;M是正电子发射体;以及z在每次出现时独立地为0或1;并且

其中至少一个z是1。

4. 根据权利要求2所述的缀合物,其中所述螯合部分包含去铁胺。

5. 根据权利要求3所述的缀合物,其中所述正电子发射体是 ^{89}Zr 。

6. 根据权利要求3所述的缀合物,其中-L-M是



7. 根据权利要求1所述的缀合物,其中抗体或其抗原结合片段与1个、2个或3个如式(A)所示的部分共价键合。

8. 根据权利要求1所述的缀合物,其中所述抗体或其抗原结合片段具有选自下组的一种或多种性质:

(a) 在37°C下,根据表面等离子体共振测定中所测量的,以小于8 nM的结合解离平衡常数(K_D)结合单体人LAG3;

(b) 在25°C下,在表面等离子体共振测定中,以小于10 nM的 K_D 结合单体人LAG3;

(c) 在37°C下,根据表面等离子体共振测定中所测量的,以小于1 nM的 K_D 结合二聚人LAG3;和

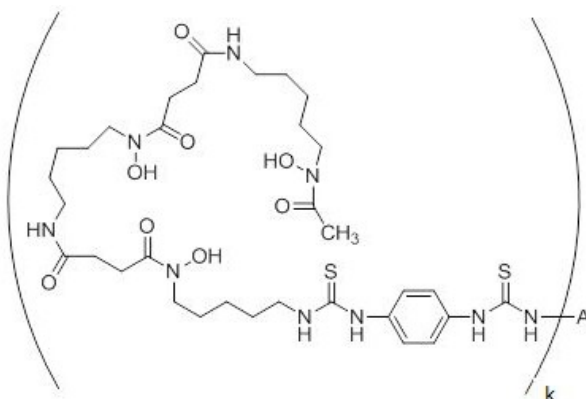
(d) 在25°C下在表面等离子体共振测定中,以小于1.1 nM的 K_D 结合二聚人LAG3。

9. 根据权利要求1所述的缀合物,其中所述抗体包含SEQ ID NO:418所示的HCVR;和SEQ ID NO: 426所示的LCVR。

10. 根据权利要求1-9中任意一项所述的缀合物在制备用于对表达LAG3的组织进行成像的药物中的用途,其中所述药物用于向所述组织施用所述放射性标记的抗体缀合物,和通过正电子发射断层扫描(PET)成像来可视化LAG3的表达情况。

11. 根据权利要求1-9中任意一项所述的缀合物在制备用于确定实体瘤包含LAG3-阳性细胞的诊断试剂中的用途,其中通过正电子发射断层扫描(PET)成像在对象的所述肿瘤中对所述放射性标记的抗体缀合物的定位进行成像来确定实体瘤是否包含LAG3-阳性细胞,其中在所述肿瘤中所述放射性标记的抗体缀合物的存在表明所述肿瘤包含LAG3-阳性细胞。

12. 一种式(III)所示的化合物:



其中A是结

合LAG3的抗体或其抗原结合片段且包含HCDR1、HCDR2和HCDR3和LCDR1、LCDR2和LCDR3,其中所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:420所示;所述HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:422所示;所述HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:424所示;所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:428所示;所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:430所示;所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:432所示;且 k 是1-30。

13. 根据权利要求12所述的化合物,其中所述抗体具有选自下组的一种或多种性质:

(a) 在37°C下,以小于8 nM的结合解离平衡常数(K_D)结合单体人LAG3,其中所述 K_D 由表面等离子体共振测定所测量;

(b) 在25°C下在表面等离子体共振测定中,以小于10 nM的 K_D 结合单体人LAG3;

(c) 在37°C下,以小于1 nM的 K_D 结合二聚人LAG3,其中所述 K_D 由表面等离子体共振测定所测量;和

(d) 在25°C下在表面等离子体共振测定中,以小于1.1 nM的 K_D 结合二聚人LAG3。

14. 根据权利要求12所述的化合物,其中所述抗体或其抗原结合片段包含如SEQ ID NO:418/426所示的重链可变区(HCVR)/轻链可变区(LCVR)氨基酸序列对。

15. 根据权利要求12所述的化合物,其中

(a) k 小于或等于2,或者

(b) k 是1或2。

16. 根据权利要求1-9中任一项所述的缀合物在制备用于检测对象的表达LAG3的淋巴细胞的药物中的用途,其中所述对象患有癌症、病毒感染、细菌感染、真菌感染或寄生虫感染。

用于免疫-PET成像的放射性标记的抗-LAG3抗体

发明领域

[0001] 本公开内容涉及放射性标记的抗-LAG3抗体及其在免疫-PET成像中的用途。

[0002] 序列表

[0003] 序列表的正式副本通过EFS-Web以电子形式与说明书同时提交,序列表为ASCII格式,文件名为“10329W001_SEQ_LIST_ST25.txt”,创建日期为2018年02月09日,大小约为254KB。该ASCII格式文档中包含的序列表是说明书的一部分,并且其全部内容通过引用并入本申请。

背景技术

[0004] T细胞共刺激和共抑制分子(统称为共信号传导分子)在调控T细胞活化、亚群分化、效应功能和存活中起到关键作用(Chen等,2013,Nature Rev.Immunol.13:227-242)。通过T细胞受体(TCR)识别抗原提呈细胞上的同源肽-MHC复合物后,共信号传导受体与T细胞受体在免疫突触中共定位,其中共信号传导受体与TCR信号传导协同作用以促进或抑制T细胞活化和功能(Flies等,2011,Yale J.Biol.Med.84:409-421)。通过共刺激和共抑制信号(“免疫检查点”)之间的平衡来调控最终的免疫应答(Pardoll 2012,Nature Reviews Cancer 12:252-264)。淋巴细胞活化基因-3(LAG3)在介导外周T细胞耐受中作为一种这样的“免疫检查点”发挥功能。

[0005] LAG3(也称为CD223)是在活化的CD4和CD8 T细胞、 $\gamma\delta$ T细胞、自然杀伤T细胞、B细胞、自然杀伤细胞、浆细胞样树突状细胞以及调节性T细胞上表达的一种503个氨基酸的跨膜蛋白受体。LAG3是免疫球蛋白(Ig)超家族成员。LAG3的主要功能是减弱免疫应答。LAG3与II类MHC分子结合从而向表达LAG3的细胞传递负向信号并且下调抗原依赖性的CD4和CD8 T细胞应答。LAG3负向调控T细胞的增殖、产生细胞因子和裂解靶细胞的能力,这称为T细胞的“耗竭”。还有报道称LAG3在增强调节性T(Treg)细胞的功能中起作用(Pardoll 2012,Nature Reviews Cancer 12:252-264)。

[0006] 免疫正电子发射断层扫描(PET)是一种诊断成像工具,其利用正电子发射体标记的单克隆抗体,将抗体的靶向性质与正电子发射断层扫描照相机的灵敏度相结合。参见例如,The Oncologist,12:1379(2007);Journal of Nuclear Medicine,52(8):1171(2011)。免疫-PET能够在体内对抗原和抗体的聚集进行显像和定量,因此可以作为诊断和补充治疗的重要工具。例如,免疫-PET能够在选择针对特定疗法的潜在患者候选人以及在监测治疗中起辅助作用。

[0007] 由于LAG3已成为了肿瘤免疫疗法和感染性免疫疗法的靶点,因而需要针对抗-LAG3疗法的诊断工具,尤其是包括能够检测针对所述疗法的合适的患者候选人的诊断工具。

[0008] 发明概述

[0009] 在本公开内容中包括了用于免疫-PET成像的放射性标记的抗-LAG3抗体缀合物。

[0010] 在一个方面中,所述缀合物包含抗-LAG3抗体或其抗原结合片段、螯合部分和正电

子发射体。

[0011] 本申请还提供了合成所述缀合物的方法以及用于其的合成中间体。

[0012] 本申请还提供了使表达LAG3的组织成像的方法,所述方法包括向所述组织施用本申请所述的放射性标记的抗-LAG3抗体缀合物;和通过正电子发射断层扫描(PET)成像可视化LAG3的表达情况。

[0013] 本申请还提供了使包含表达LAG3的细胞(例如,表达LAG3的瘤内淋巴细胞)的组织成像的方法,所述方法包括向所述组织施用本申请所述的放射性标记的抗-LAG3抗体缀合物,和通过PET成像可视化LAG3的表达情况。

[0014] 本申请还提供了用于检测组织中LAG3的方法,所述方法包括向所述组织施用本申请所述的放射性标记的抗-LAG3抗体缀合物;和通过PET成像可视化LAG3的表达情况。在一个实施方式中,所述组织存在于人类对象中。在某些实施方式中,所述对象是非人哺乳动物。在某些实施方式中,所述对象患有疾病或病症,如癌症、炎性疾病或感染。

[0015] 本申请还提供了用于鉴定适于使用包含LAG3抑制剂的抗肿瘤疗法的患者的方法,所述方法包括选择患有实体瘤的患者,施用本申请所述的放射性标记的抗体缀合物,和通过PET成像显示在所述肿瘤中的所施用的放射性标记的抗体缀合物,其中在所述肿瘤中存在所述放射性标记的抗体缀合物时,将所述患者鉴定为适于使用包含所述LAG3抑制剂的抗肿瘤疗法。

[0016] 本申请还提供了治疗肿瘤的方法,所述方法包括选择患有实体瘤的对象;确定所述实体瘤是LAG3-阳性的;和向需要其的所述对象施用抗肿瘤疗法。在某些实施方式中,所述抗肿瘤疗法包含LAG3抑制剂。在某些实施方式中,所述抗肿瘤疗法包含PD-1/PD-L1信号轴抑制剂(例如,抗-PD-1抗体或抗-PD-L1抗体)。在某些实施方式中,所述抗肿瘤疗法包含LAG3抑制剂和/或PD-1/PD-L1信号轴抑制剂。在某些实施方式中,向所述对象施用本申请所述的放射性标记的抗-LAG3抗体缀合物,和通过正电子发射断层扫描(PET)成像对所述放射性标记的抗体缀合物的定位成像以确定所述肿瘤是否是LAG3-阳性的。在某些实施方式中,进一步向所述对象施用放射性标记的抗-PD-1抗体缀合物,和通过正电子发射断层扫描(PET)成像对所述放射性标记的抗体缀合物的定位成像以确定所述肿瘤是否是PD-1-阳性的。

[0017] 本申请还提供了用于监测抗肿瘤疗法在对象中的有效性的方法,其中所述方法包括选择患有实体瘤的对象,其中所述对象正在接受抗肿瘤疗法的治疗;向所述对象施用本申请所述的放射性标记的抗-LAG3缀合物;通过PET成像对在所述肿瘤中所施用的放射性标记的缀合物的定位进行成像;和确定肿瘤的生长情况,其中与基线相比,所述缀合物的摄入量的减少或放射性标记的信号减弱表明所述抗肿瘤疗法是有效的。在某些实施方式中,所述抗肿瘤疗法包含LAG3抑制剂(例如,抗-LAG3抗体)。在某些实施方式中,所述抗肿瘤疗法包含LAG3抑制剂和PD-1/PD-L1信号轴抑制剂。在某些实施方式中,所述抗肿瘤疗法包含PD-1抑制剂(例如,REGN2810、BGB-A317、纳武单抗、匹利珠单抗(pidilizumab)和帕姆单抗)、PD-L1抑制剂(例如,阿特殊单抗、阿维鲁单抗、度伐鲁单抗、MDX-1105和REGN3504,以及在专利公开号US 2015-0203580中公开的那些抑制剂)、CTLA-4抑制剂(例如,伊匹单抗)、TIM3抑制剂、BTLA抑制剂、TIGIT抑制剂、CD47抑制剂、GITR抑制剂、另一种T细胞共抑制剂或配体的拮抗剂(例如,CD-28、2B4、LY108、LAIR1、ICOS、CD160或VISTA的抗体)、吡啶胺-2,3-双加氧

酶 (IDO) 抑制剂、血管内皮生长因子 (VEGF) 拮抗剂 [例如, US 7,087,411 中所述的“VEGF-Trap”, 如阿柏西普或其他 VEGF 抑制融合蛋白, 或者抗-VEGF 抗体或其抗原结合片段 (例如, 贝伐单抗或雷珠单抗) 或 VEGF 受体的小分子激酶抑制剂 (例如, 舒尼替尼、索拉非尼或帕唑帕尼)]、Ang2 抑制剂 (例如, 奈司珠单抗 (nesvacumab))、转移生长因子 β (TGF β) 抑制剂、表皮生长因子受体 (EGFR) 抑制剂 (例如, 厄洛替尼、西妥昔单抗)、CD20 抑制剂 (例如, 抗-CD20 抗体, 如利妥昔单抗)、肿瘤特异性抗原的抗体 [所述抗原为例如, CA9、CA125、黑色素瘤相关抗原 3 (MAGE3)、癌胚抗原 (CEA)、波形蛋白、肿瘤-M2-PK、前列腺特异性抗原 (PSA)、粘蛋白-1、MART-1 和 CA19-9]、疫苗 (例如, 卡介苗、癌症疫苗)、增加抗原提呈的佐剂 (例如, 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子)、双特异性抗体 (例如, CD3 $\times$ CD20 双特异性抗体, 或 PSMA $\times$ CD3 双特异性抗体)、细胞毒素、化学治疗剂 (例如, 达卡巴嗪、替莫唑胺、环磷酰胺、多西紫杉醇、多柔比星、柔红霉素、顺铂、卡铂、吉西他滨、甲氨蝶呤、米托蒽醌、奥沙利铂、紫杉醇和长春新碱)、环磷酰胺、放射疗法、IL-6R 抑制剂 (例如, 沙里鲁单抗 (sarilumab))、IL-4R 抑制剂 (例如, 度匹鲁单抗)、IL-10 抑制剂、细胞因子 (如 IL-2、IL-7、IL-21 和 IL-15) 以及抗体药物缀合物 (ADC) (例如, 抗-CD19-DM4 ADC, 和抗-DS6-DM4 ADC)。

[0018] 本申请还提供了用于预测患者对抗肿瘤疗法的应答的方法, 所述方法包括选择患有实体瘤的患者; 和确定所述肿瘤是否是 LAG3 阳性的, 其中如果所述肿瘤是 LAG3 阳性的, 则预测所述患者对抗肿瘤疗法产生阳性应答。在某些实施方式中, 通过施用本公开内容的放射性标记的抗-LAG3 抗体缀合物并且通过 PET 成像在肿瘤中对所述放射性标记的抗体缀合物进行定位来确定所述肿瘤是阳性的, 其中在所述肿瘤中所述放射性标记的抗体缀合物的存在表明所述肿瘤是 LAG3-阳性的。在一些实施方式中, 所述抗肿瘤疗法选自 PD-1 抑制剂 (例如, REGN2810、BGB-A317、纳武单抗、匹利珠单抗和帕姆单抗)、PD-L1 抑制剂 (例如, 阿特珠单抗、阿维鲁单抗、度伐鲁单抗、MDX-1105 和 REGN3504)、CTLA-4 抑制剂 (例如, 伊匹单抗)、TIM3 抑制剂、BTLA 抑制剂、TIGIT 抑制剂、CD47 抑制剂、GITR 抑制剂、另一种 T 细胞共抑制剂或配体的拮抗剂 (例如, CD-28、2B4、LY108、LAIR1、ICOS、CD160 或 VISTA 的抗体)、吡咯胺-2,3-双加氧酶 (IDO) 抑制剂、血管内皮生长因子 (VEGF) 拮抗剂 [例如, US 7,087,411 中所述的“VEGF-Trap”, 如阿柏西普或其他 VEGF 抑制融合蛋白, 或者抗-VEGF 抗体或其抗原结合片段 (例如, 贝伐单抗或雷珠单抗) 或 VEGF 受体的小分子激酶抑制剂 (例如, 舒尼替尼、索拉非尼或帕唑帕尼)]、Ang2 抑制剂 (例如, 奈司珠单抗)、转移生长因子 β (TGF β) 抑制剂、表皮生长因子受体 (EGFR) 抑制剂 (例如, 厄洛替尼、西妥昔单抗)、CD20 抑制剂 (例如, 抗-CD20 抗体, 如利妥昔单抗)、肿瘤特异性抗原的抗体 [所述抗原为例如, CA9、CA125、黑色素瘤相关抗原 3 (MAGE3)、癌胚抗原 (CEA)、波形蛋白、肿瘤-M2-PK、前列腺特异性抗原 (PSA)、粘蛋白-1、MART-1 和 CA19-9]、疫苗 (例如, 卡介苗、癌症疫苗)、增加抗原提呈的佐剂 (例如, 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子)、双特异性抗体 (例如, CD3 $\times$ CD20 双特异性抗体, 或 PSMA $\times$ CD3 双特异性抗体)、细胞毒素、化学治疗剂 (例如, 达卡巴嗪、替莫唑胺、环磷酰胺、多西紫杉醇、多柔比星、柔红霉素、顺铂、卡铂、吉西他滨、甲氨蝶呤、米托蒽醌、奥沙利铂、紫杉醇和长春新碱)、环磷酰胺、放射疗法、IL-6R 抑制剂 (例如, 沙里鲁单抗)、IL-4R 抑制剂 (例如, 度匹鲁单抗)、IL-10 抑制剂、细胞因子 (如 IL-2、IL-7、IL-21 和 IL-15) 以及抗体药物缀合物 (ADC) (例如, 抗-CD19-DM4 ADC, 和抗-DS6-DM4 ADC)。

[0019] 本申请还提供了用于预测患者对包含 LAG3 抑制剂的抗肿瘤疗法的应答的方法, 所

述方法包括选择患有实体瘤的患者;和确定所述肿瘤是否是LAG3阳性的,其中如果所述肿瘤是LAG3阳性的,则表明所述患者对包含LAG3抑制剂的抗肿瘤疗法产生阳性应答。在某些实施方式中,通过施用本公开内容的放射性标记的抗-LAG3抗体缀合物并且通过PET成像在肿瘤中对所述放射性标记的抗体缀合物进行定位来确定所述肿瘤是阳性的,其中在所述肿瘤中所述放射性标记的抗体缀合物的存在表明所述肿瘤是LAG3-阳性的。

附图说明

[0020] 图1描述了DF0修饰的抗-LAG3抗体 (mAb1-DF0) 的UV/VIS光谱。

[0021] 图2描述了DF0修饰的抗-LAG3抗体的HPLC-SEC。

[0022] 图3描述了在研究1中⁸⁹Zr放射性标记后同种型-DF0-缀合物的放射性-SEC-HPLC。

[0023] 图4描述了在研究1中⁸⁹Zr放射性标记后抗-LAG3-DF0-缀合物的放射性-SEC-HPLC。

[0024] 图5描述了在研究2中⁸⁹Zr放射性标记后抗-LAG3-DF0-缀合物的放射性-SEC-HPLC。

[0025] 图6描述了在研究1中⁸⁹Zr放射性标记后同种型-DF0-缀合物的UV280-SEC-HPLC色谱图和放射性-iTLC示踪。

[0026] 图7描述了在研究1中⁸⁹Zr放射性标记后抗-LAG3-DF0-缀合物的UV280-SEC-HPLC色谱图和放射性-iTLC示踪。

[0027] 图8描述了在研究2中⁸⁹Zr放射性标记后抗-LAG3-DF0-缀合物的UV280-SEC-HPLC色谱图和放射性-iTLC示踪。

[0028] 图9提供了以5mg/kg (Ms01) 或0.03mg/kg (Ms14) 的蛋白剂量注射⁸⁹Zr-DF0-mAb1的代表性图像,表明使用0.03mg/kg⁸⁹Zr-DF0-mAb1时可以将⁸⁹Zr-DF0-mAb1特异性靶向至Raji/hPBMC肿瘤,而使用5mg/kg⁸⁹Zr-DF0-mAb1时则阻断。在较低剂量0.03mg/kg⁸⁹Zr-DF0-mAb1下,可见脾脏和淋巴结中的特异性摄取。

[0029] 图10显示了在来自PBMC/Raji移植瘤(在肿瘤植入后27天和15天获得)的组织样品中和黑色素瘤临床样品中的LAG3表达情况。

[0030] 图11提供了证明REGN2810(抗人PD-1抗体)和mAb1(抗人LAG-3抗体)在肿瘤微环境中分别增加LAG-3+T细胞和PD-1+T细胞的数据。

[0031] 图12提供了实施例7中研究的黑色素瘤样品的特征。

具体实施方式

[0032] I. 定义

[0033] 除非在本申请中另有定义,否则本申请使用的所有技术和科学术语的含义都与本发明所属领域普通技术人员通常所理解的含义相同。

[0034] 术语“LAG3”指淋巴细胞活化基因-3蛋白,这是一种免疫检查点受体或T细胞共抑制剂,也称为CD223。全长LAG3的氨基酸序列在GenBank中以登录号NP_002277.4提供,在本申请中也称为SEQ ID NO:582。术语“LAG3”还包括3具有SEQ ID NO:574、575或576所示的氨基酸序列的LAG蛋白变体。术语“LAG3”包括重组LAG3或其片段。该术语还涵盖与例如组氨酸标签、小鼠或人Fc或者信号序列(如ROR1的信号序列)偶联的LAG3或其片段。例如,该术语包括以SEQ ID NO:575为例的序列,其在C-末端包含小鼠Fc(mIgG2a),所述小鼠Fc(mIgG2a)与LAG3的全长胞外域的氨基酸残基29-450偶联。以SEQ ID NO:574示例的蛋白变体,在C-末端

包含组氨酸标签,所述组氨酸标签与LAG3全长胞外域的氨基酸残基29-450偶联。除非特别表明是来自非人物种的,否则术语“LAG3”意指人LAG3。

[0035] LAG3是免疫球蛋白(Ig)超家族的成员。LAG3是具有4个胞外Ig样结构域D1至D4的I型跨膜蛋白,并且在包括活化的T细胞、自然杀伤细胞、B细胞、浆细胞样树突状细胞和调节性T细胞在内的瘤内淋巴细胞上表达。LAG3受体与抗原提呈细胞(APC)上存在的II类MHC分子结合。

[0036] 术语“B7-1”是指T淋巴细胞活化抗原,也称为共刺激因子CD80。B7-1是具有包含IgV样区(aa 37-138)和IgC样区(aa 154-232)的胞外N-末端结构域、跨膜结构域(aa 243-263)和C末端胞内区(aa 263-288)的288个氨基酸的膜受体。全长B7-1的氨基酸序列在GenBank中以登录号NP_005182.1提供。

[0037] 如在本申请中所使用的,术语“T细胞共抑制剂”是指通过T细胞活化或抑制调节免疫应答的配体和/或受体。术语“T细胞共抑制剂”也称为T细胞共信号传导分子,其包括但不限于:淋巴细胞活化基因3蛋白(LAG-3,也称为CD223)、程序性死亡-1(PD-1)、细胞毒性T淋巴细胞抗原-4(CTLA-4)、B和T淋巴细胞弱化子(BTLA)、CD-28、2B4、LY108、T细胞免疫球蛋白和粘蛋白-3(TIM3)、T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域蛋白(TIGIT;也称为VSIG9)、白细胞相关的免疫球蛋白样受体1(LAIR1;也称为CD305)、可诱导T细胞共刺激因子(ICOS;也称为CD278)、B7-1(CD80)和CD160。

[0038] 如在本申请中所使用的,术语“抗体”意指由四条多肽链(通过二硫键相互连接的两条重(H)链和两条轻(L)链)构成的免疫球蛋白分子(即“全抗体分子”)以及其多聚体(例如,IgM)或其抗原结合片段。每条重链由重链可变区(“HCVR”或“V_H”)和重链恒定区(由结构域C_H1、C_H2和C_H3构成)构成。每条轻链由轻链可变区(“LCVR”或“V_L”)和轻链恒定区(C_L)构成。V_H和V_L区可进一步细分成称为互补决定区(CDR)的高变区,其穿插分布于被称为框架区(FR)的更保守的区域间。每个V_H和V_L由三个CDR和四个FR构成,其以如下顺序从氨基端向羧基端排列:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。在某些实施方式中,抗体(或其抗原结合片段)的FR可以与人种系序列相同,或者可以是天然的或经人工修饰的。氨基酸共有序列可以基于两个或更多个CDR的并行分析来限定。

[0039] 一个或更多个CDR残基的替换或一个或更多个CDR的删除也是可能的。科学文献中已描述了这样的抗体,其中可省去一个或两个CDR仍可达到结合的目的。Padlan等(1995 FASEB J. 9:133-139)根据已经发表的晶体结构分析了抗体与其抗原之间的接触区,并得出结论:只有约五分之一到三分之一的CDR残基实际接触抗原。Padlan还发现许多抗体中的一个或两个CDR没有氨基酸与抗原接触(参见Vajdos等,2002 J Mol Biol 320:415-428)。

[0040] 可以基于先前的研究,通过分子建模和/或经验从位于Chothia CDR外侧的Kabat CDR区鉴定不接触抗原的CDR残基(例如CDRH2中的残基H60-H65通常是不需要的)。如果CDR或其残基被省略,其通常被在另一人抗体序列或这样序列的共有序列中占据相应位置的氨基酸所替换。还可根据经验选择CDR中替换的位置和替换的氨基酸。经验性替换可以是保守替换或非保守替换。

[0041] 与对应的种系序列相比,本申请公开的抗-LAG3单克隆抗体可在重链和轻链可变结构域的框架区和/或CDR区中包含一个或更多个氨基酸替换、插入和/或缺失。通过将本申请所公开的氨基酸序列与从例如公共抗体序列数据库获得的种系序列进行比较,可容易地

确定这样的突变。本公开内容包括来源于本申请所公开的任意氨基酸序列的抗体和其抗原结合片段,其中一个或多个框架区和/或CDR区中的一个或多个氨基酸突变为抗体来源之种系序列的对应的残基,或者突变为另一人种系序列的对应的残基,或者突变为对应种系残基的保守氨基酸替换(本申请中将这样的序列改变统称为“种系突变”)。本领域的普通技术人员从本申请所公开的重链和轻链可变区序列开始,可容易地产生许多包含一个或多个单种系突变或其组合的抗体和抗原结合片段。在某些实施方式中, V_H 和/或 V_L 结构域中所有的框架和/或CDR残基被突变回抗体来源的原始种系序列中存在的残基。在另一些实施方式中,仅某些残基被突变回原始种系序列,例如,仅FR1的前8个氨基酸或FR4的最后8个氨基酸中存在的突变残基,或者仅CDR1、CDR2或CDR3中存在的突变残基。在其他实施方式中,一个或多个框架和/或CDR残基被突变为不同种系序列(即,不同于所述抗体最初来源的种系序列的种系序列)的对应的残基。另外,本公开中的抗体可包含在框架区和/或CDR区中的两个或多个种系突变的任意组合,例如,其中某些单个的残基被突变为特定种系序列的对应的残基,而不同于原始的种系序列的某些其他残基保持不变或者被突变为不同种系序列的对应的残基。一旦得到抗体和抗原结合片段,可容易地测试包含一个或多个种系突变的抗体和抗原结合片段的一种或更多种期望性质,例如,改善的结合特异性、提高的结合亲和力、改善或增强的拮抗或激动生物学性质(视情况而定)、降低的免疫原性等。以这种一般的方式得到的抗体和抗原结合片段涵盖在本公开内容之内。

[0042] 本公开内容还包括抗-LAG3单克隆抗体,其包含具有一个或多个保守替换的本申请所公开的任意HCVR、LCVR和/或CDR氨基酸序列的变体。例如,本公开内容包括相对于本申请所公开的任意HCVR、LCVR和/或CDR氨基酸序列具有例如10个或更少、8个或更少、6个或更少、4个或更少等的保守氨基酸替换的HCVR、LCVR和/或CDR氨基酸序列的抗-LAG3抗体。

[0043] 如在本申请中所使用的,术语“人抗体”旨在包括具有来源于人种系免疫球蛋白序列的可变区和恒定区的抗体。本公开内容的人mAb可包含例如在CDR中,特别是在CDR3中的不由人种系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基(例如,通过体外随机或位点特异性诱变或通过体内体细胞突变引入的突变)。然而,如在本申请中所使用的,术语“人抗体”并非旨在包括这样的mAb:其中的来源于另一哺乳动物物种(例如,小鼠)种系的CDR序列已被移植到人FR序列上。

[0044] 如在本申请中所使用的,术语“多特异性抗原结合分子”是指双特异性、三特异性或多特异性抗原结合分子及其抗原结合片段。多特异性抗原结合分子可以对一个靶多肽的不同表位有特异性,或者可包含对一个以上靶多肽的表位有特异性的抗原结合结构域。多特异性抗原结合分子可以是单个的多功能多肽,或者它可以是两个或多个多肽彼此共价或非共价缔合的多聚体复合物。术语“多特异性抗原结合分子”包括本公开内容的抗体,其可以与另一个功能性分子(例如,另一种肽或蛋白)连接或共表达。例如,抗体或其片段可与一个或多个其他分子实体(如蛋白质或其片段)功能性地连接(例如,通过化学偶联、基因融合、非共价缔合或其他方式)以产生具有第二结合特异性的双特异性或多特异性抗原结合分子。根据本公开内容,术语“多特异性抗原结合分子”还包括双特异性、三特异性或多特异性抗体或其抗原结合片段。在某些实施方式中,本公开内容的抗体与另一种抗体或其抗原结合片段功能性地连接以产生具有第二结合特异性的双特异性抗体。本公开内容的双特异性和多特异性抗体在本文的其他地方进行了描述。

[0045] 术语“特异性结合”或“与.....特异性结合”等意指抗体或其抗原结合片段与抗原形成复合物,其在生理条件下相对稳定。特异性结合可通过至少约 1×10^{-8} M或更小的平衡解离常数(例如,更小的 K_D 表示更紧密的结合)来表征。用于确定两个分子是否特异性结合的方法是本领域中公知的,并且包括例如,平衡透析、表面等离子共振等。如本申请所述,已经通过表面等离子共振(例如,BIACORE™)鉴定了与LAG3特异性结合的抗体。此外,与LAG3中的一个结构域和一个或更多个另外的抗原结合的多特异性抗体或与LAG3的两个不同区域结合的双特异性抗体仍然认为是如在本申请中所使用的“特异性结合”的抗体。

[0046] 如在本申请中所使用的,术语抗体的“抗原结合部分”、抗体的“抗原结合片段”等包括与抗原特异性地结合形成复合物的任何天然存在的、可酶促获得的、合成的或遗传工程化的多肽或糖蛋白。如在本申请中所使用的,术语抗体的“抗原结合片段”或“抗体片段”是指保留有与LAG3结合的能力的抗体的一个或更多个片段。

[0047] 如在本申请中所使用的,“分离的抗体”意在指基本上不含具有不同抗原特异性的其他抗体(Ab)的抗体(例如,与LAG3特异性结合的分离的抗体或其片段基本上不含与除LAG3之外的其他抗原特异性结合的Ab)。

[0048] 如在本申请中所使用的,术语“表面等离子共振”是指一种光学现象,其允许例如使用BIACORE™系统(Pharmacia Biosensor AB,Uppsala,Sweden and Piscataway,N.J.)通过检测生物传感器基质内蛋白质浓度的改变来分析实时生物分子相互作用。

[0049] 如在本申请中所使用的,术语“ K_D ”意在指特定抗体-抗原相互作用的平衡解离常数。

[0050] 术语“表位”指抗原决定簇,其与抗体分子可变区中的特异性抗原结合位点(称为互补位)相互作用。单个抗原可具有一个以上的表位。因此,不同的抗体可结合抗原上不同的区域,并且可具有不同的生物学效应。术语“表位”还指抗原上的能够引发B和/或T细胞应答的位点。其还指被抗体结合的抗原的区域。表位可按结构或功能进行定义。功能表位通常是结构表位的子集,并且具有直接有助于相互作用的亲和力的那些残基。表位还可以是构象的,即,由非线性氨基酸构成。在某些实施方式中,表位可包含为分子的化学活性表面基团(如氨基酸、糖侧链、磷酸基或磺酰基等)的决定簇,并且在某些实施方式中,表位可以具有具体的三维结构特征和/或特定的电荷特性。

[0051] 当提及核酸或其片段时,术语“基本同一性”或“基本相同”表示当在具有合适的核苷酸插入或缺失的情况下与另一核酸(或其互补链)进行最佳比对时,在至少约90%,更优选至少约95%、96%、97%、98%或99%的核苷酸碱基中存在核苷酸序列同一性,所述同一性通过任何公知的序列同一性的算法(如FASTA、BLAST或GAP)测量。

[0052] 当用于多肽时,术语“基本相似性”或“基本上相似”意指当例如通过程序GAP或BESTFIT使用默认空位权重进行最佳比对时,两条肽序列共有至少90%的序列同一性,甚至更优选至少95%、98%或99%的序列同一性。优选地,不相同的残基位置因保守氨基酸替换而不同。“保守氨基酸替换”是这样的替换:其中氨基酸残基被具有相似化学特性(例如,电荷或疏水性)的侧链(R基)的另一氨基酸残基替换。一般而言,保守氨基酸置换基本上不会改变蛋白质的功能特性。在两个或更多个氨基酸序列通过保守替换彼此不同的情况下,可以向上调节相似性的百分比或程度以校正替换的保守性质。用于进行这种调节的手段是本领域技术人员公知的。参见例如,Pearson(1994)Methods Mol Biol.24:307-331,其通过引

用并入本申请。含有具有类似化学特性之侧链的氨基酸组的实例包括1) 脂肪族侧链: 甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸; 2) 脂肪族-羟基侧链: 丝氨酸和苏氨酸; 3) 含酰胺侧链: 天冬酰胺和谷氨酰胺; 4) 芳香族侧链: 苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸; 5) 碱性侧链: 赖氨酸、精氨酸和组氨酸; 6) 酸性侧链: 天冬氨酸和谷氨酸, 以及7) 含硫侧链: 半胱氨酸和甲硫氨酸。优选的保守氨基酸替换组是: 缬氨酸-亮氨酸-异亮氨酸、苯丙氨酸-酪氨酸、赖氨酸-精氨酸、丙氨酸-缬氨酸、谷氨酸-天冬氨酸以及天冬酰胺-谷氨酰胺。或者, 保守替换是在Gonnet等(1992) Science 256:1443-45 (其通过引用并入本申请) 中公开的PAM250对数似然矩阵(log-likelihood matrix)中具有正值的任何变化。“适度保守”替换是在PAM250对数似然矩阵中具有非负值的任何变化。通常使用序列分析软件来测量多肽的序列相似性。蛋白质分析软件使用指定给多种替换、缺失和其他修饰(包括保守氨基酸替换)的相似性的测量来匹配相似序列。例如, GCG软件包含例如GAP和BESTFIT的程序, 其可使用默认参数来确定密切相关的多肽之间(如来自不同生物体物种的同源多肽之间或野生型蛋白质和其突变蛋白之间)的序列同源性或序列同一性。参见例如, GCG 6.1版。也可利用使用默认或推荐参数的FASTA(GCG6.1版中的一个程序)比较多肽序列。FASTA(例如, FASTA2和FASTA3)提供查询和检索序列之间最佳重叠区的比对和序列同一性百分比(Pearson (2000) 同上)。当将本公开内容中的序列与包含大量来自不同生物体的序列的数据库进行比较时, 另一个优选的算法是使用默认参数的计算机程序BLAST, 尤其是BLASTP或TBLASTN。参见例如, Altschul等(1990) J. Mol. Biol. 215:403-410和(1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-3402, 其各自通过引用并入本申请。

[0053] 短语“治疗有效量”意指将其施用产生所需作用的量。确切的量将取决于治疗的目的并且可由本领域技术人员使用已知的技术来确定(参见例如, Lloyd (1999) The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding)。

[0054] 如在本申请中所使用的, 术语“对象”是指需要改善、预防和/或治疗疾病或病症(如慢性病毒感染、癌症或自身免疫性疾病)的动物, 优选哺乳动物。

[0055] II. 用于免疫-PET成像的放射性标记的LAG3抗体的免疫缀合物

[0056] 本申请提供了与LAG3结合的放射性标记的抗原结合蛋白。在一些实施方式中, 放射性标记的抗原结合蛋白包含与正电子发射体共价连接的抗原结合蛋白。在一些实施方式中, 放射性标记的抗原结合蛋白包含与一个或多个螯合部分共价连接的抗原结合蛋白, 所述螯合部分是能够螯合正电子发射体的化学部分。

[0057] 在一些实施方式中, 本申请提供了结合LAG3的抗原结合蛋白(例如, 抗体), 其中结合LAG3的抗原结合蛋白与一个或多个具有下述结构的部分共价结合:

[0058] $-L-M_z$

[0059] 其中L是螯合部分; M是正电子发射体; 以及z在每次出现时独立地是0或1; 并且其中至少一个z是1。

[0060] 在一些实施方式中, 放射性标记的抗原结合蛋白是式(I)所示的化合物:

[0061] $M-L-A-[L-M_z]_k$

[0062] (I)

[0063] A是结合LAG3的蛋白; L是螯合部分; M是正电子发射体; z是0或1; 以及k是从0-30的整数。在一些实施方式中, k是1。

[0064] 在某些实施方式中,放射性标记的抗原结合蛋白是式(II)所示的化合物:

[0065] $A-[L-M]_k$

[0066] (II)

[0067] 其中A是结合LAG3的蛋白;L是螯合部分;M是正电子发射体;以及k是从1-30的整数。

[0068] 在一些实施方式中,本申请提供了包含具有下述结构的缀合物的组合物:

[0069] $A-L_k$

[0070] 其中A是结合LAG3的蛋白;L是螯合部分;以及k是从1-30的整数;其中缀合物与足量的正电子发射体螯合,以提供适于临床PET成像的比活度(specific activity)。

[0071] 合适的结合蛋白、螯合部分和正电子发射体如下所示。

[0072] A.LAG3结合蛋白

[0073] 合适的LAG3结合蛋白是与LAG3特异性结合的蛋白,包括在PCT/US16/56156中所描述的那些,其全部内容通过引用并入本申请。本公开内容的示例性抗-LAG3抗体列于PCT/US16/56156的表1中,也在下文中呈现。

[0074] 表1:氨基酸序列标识符

[0075]

	SEQ ID NO:							
抗体名称	HCVR	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCVR	LCDR1	LCDR2	LCDR3
H1M14985N	2	4	6	8	10	12	14	16
H1M14987N	18	20	22	24	26	28	30	32
H2M14811N	34	36	38	40	42	44	46	48
H2M14885N	50	52	54	56	58	60	62	64

[0076]

H2M14926N	66	68	70	72	74	76	78	80
H2M14927N	82	84	86	88	90	92	94	96
H2M14931N	98	100	102	104	106	108	110	112
H2M18336N	114	116	118	120	122	124	126	128
H2M18337N	130	132	134	136	138	140	142	144
H4H15477P	146	148	150	152	154	156	158	160
H4H15483P	162	164	166	168	170	172	174	176
H4H15484P	178	180	182	184	186	188	190	192
H4H15491P	194	196	198	200	202	204	206	208
H4H17823P	210	212	214	216	218	220	222	224
H4H17826P2	226	228	230	232	234	236	238	240
H4H17828P2	242	244	246	248	250	252	254	256
H4sH15460P	258	260	262	264	266	268	270	272
H4sH15462P	274	276	278	280	282	284	286	288
H4sH15463P	290	292	294	296	298	300	302	304
H4sH15464P	306	308	310	312	314	316	318	320
H4sH15466P	322	324	326	328	330	332	334	336
H4sH15467P	338	340	342	344	346	348	350	352
H4sH15470P	354	356	358	360	362	364	366	368
H4sH15475P	370	372	374	376	378	380	382	384
H4sH15479P	386	388	390	392	394	396	398	400
H4sH15480P	402	404	406	408	410	412	414	416
H4sH15482P	418	420	422	424	426	428	430	432
H4sH15488P	434	436	438	440	442	444	446	448
H4sH15496P2	450	452	454	456	522	524	526	528
H4sH15498P2	458	460	462	464	522	524	526	528
H4sH15505P2	466	468	470	472	522	524	526	528
H4sH15518P2	474	476	478	480	522	524	526	528
H4sH15523P2	482	484	486	488	522	524	526	528
H4sH15530P2	490	492	494	496	522	524	526	528
H4sH15555P2	498	500	502	504	530	532	534	536
H4sH15558P2	506	508	510	512	530	532	534	536
H4sH15567P2	514	516	518	520	530	532	534	536
H4H14813N	538	540	542	544	546	548	550	552
H4H17819P	554	556	558	560	562	564	566	568

[0077] 表1列出了示例性抗-LAG3抗体的重链可变区 (HCVR)、轻链可变区 (LCVR)、重链互补决定区 (HCDR1、HCDR2和HCDR3) 和轻链互补决定区 (LCDR1、LCDR2和LCDR3) 的氨基酸序列标识符。

[0078] 在一些实施方式中,结合蛋白是包含HCVR的抗体或其抗原结合片段,所述HCVR包含选自表1中列出的任意HCVR氨基酸序列的氨基酸序列,或与其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列。

[0079] 在一些实施方式中,结合蛋白是包含LCVR的抗体或其抗原结合片段,所述LCVR包含选自表1中列出的任意LCVR氨基酸序列的氨基酸序列,或与其具有至少90%、至少95%、

至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列。

[0080] 在一些实施方式中,结合蛋白是包含HCVR和LCVR氨基酸序列对(HCVR/LCVR)的抗体或抗原结合片段,所述HCVR/LCVR包含表1中列出的任意HCVR氨基酸序列以及配对的表1中列出的任意LCVR氨基酸序列。根据某些实施方式,本公开内容提供了抗体或其抗原结合片段,其包含在表1中所列任意示例性抗-LAG3抗体中含有的HCVR/LCVR氨基酸序列对。在某些实施方式中,HCVR/LCVR氨基酸序列对选自下组:SEQ ID NO: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、450/522、458/522、466/522、474/522、482/522、490/522、498/530、506/530、514/530、538/546和554/562。在某些实施方式中,HCVR/LCVR氨基酸序列对选自下述之一:SEQ ID NO:386/394(例如,H4sH15479P)、418/426(例如,H4sH15482P)或538/546(例如,H4sH14813N)。在某些其他实施方式中,HCVR/LCVR氨基酸序列对选自下述之一:SEQ ID NO:458/464(例如,H4sH15498P2)、162/170(例如,H4H15483P)和579/578(例如,H4H15482P)。

[0081] 在一些实施方式中,结合蛋白是包含重链CDR1(HCDR1)的抗体或抗原结合片段,所述HCDR1包含选自表1中列出的任意HCDR1氨基酸序列的氨基酸序列,或与其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列。

[0082] 在一些实施方式中,结合蛋白是包含重链CDR2(HCDR2)的抗体或抗原结合片段,所述HCDR2包含选自表1中列出的任意HCDR2氨基酸序列的氨基酸序列,或与其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列。

[0083] 在一些实施方式中,结合蛋白是包含重链CDR3(HCDR3)的抗体或抗原结合片段,所述HCDR3包含选自表1中列出的任意HCDR3氨基酸序列的氨基酸序列,或与其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列。

[0084] 在一些实施方式中,结合蛋白是包含轻链CDR1(LCDR1)的抗体或抗原结合片段,所述LCDR1包含选自表1中列出的任意LCDR1氨基酸序列的氨基酸序列,或与其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列。

[0085] 在一些实施方式中,结合蛋白是包含轻链CDR2(LCDR2)的抗体或抗原结合片段,所述LCDR2包含选自表1中列出的任意LCDR2氨基酸序列的氨基酸序列,或与其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列。

[0086] 在一些实施方式中,结合蛋白是包含轻链CDR3(LCDR3)的抗体或抗原结合片段,所述LCDR3包含选自表1中列出的任意LCDR3氨基酸序列的氨基酸序列,或与其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列。

[0087] 在一些实施方式中,结合蛋白是包含HCDR3和LCDR3氨基酸序列对(HCDR3/LCDR3)的抗体或抗原结合片段,所述HCDR3/LCDR3包含表1中列出的任意HCDR3氨基酸序列和表1中列出的任意LCDR3氨基酸序列的配对。根据某些实施方式,本公开内容提供了抗体或其抗原结合片段,其包含在表1中所列任意示例性抗-LAG3抗体中所含有的HCDR3/LCDR3氨基酸序列对。在某些实施方式中,HCDR3/LCDR3氨基酸序列对选自下组:SEQ ID NO:392/400(例如,H4sH15479P)、424/432(例如,H4sH15482P)和544/552(例如,H4sH14813N)。

[0088] 在一些实施方式中,结合蛋白是抗体或抗原结合片段,其含有包含在表1中列出的

任意示例性抗-LAG3抗体中的一组6个CDR(即,HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3)。在某些实施方式中,HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3的氨基酸序列组选自下组:SEQ ID NO:388-390-392-396-398-400(例如,H4sH15479P)、420-422-424-428-430-432(例如,H4sH15482P)和540-542-544-548-550-552(例如,H4sH14813N)。

[0089] 在一些实施方式中,结合蛋白是抗体或抗原结合片段,其含有包含在如通过表1中所列任意示例性抗-LAG3抗体所定义的HCVR/LCVR氨基酸序列对中的一组6个CDR(即,HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3)。例如,在一些实施方式中,结合蛋白是抗体或抗原结合片段,其含有包含在选自下组的HCVR/LCVR氨基酸序列对:SEQ ID NO:386/394(例如,H4sH15479P)、418/426(例如,H4sH15482P)和538/546(例如,H4sH14813N),中的HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3氨基酸序列组。用于鉴定HCVR和LCVR氨基酸序列中的CDR的方法和技术在本领域中是公知的并且可用于鉴定本申请公开的特定HCVR和/或LCVR氨基酸序列中的CDR。可用于鉴定CDR边界的示例性常规方式包括,例如Kabat定义、Chothia定义和AbM定义。一般来说,Kabat定义基于序列变异性,Chothia定义基于结构环区的位置,而AbM定义是Kabat与Chothia方法的折衷。参见例如,Kabat,"Sequences of Proteins of Immunological Interest,"National Institutes of Health,Bethesda,Md.(1991);Al-Lazikani等,J.Mol.Biol.273:927-948(1997);和Martin等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 86:9268-9272(1989)。公共数据库也可用于鉴定抗体中的CDR序列。

[0090] 在一些实施方式中,结合蛋白是与包含HCVR的CDR和LCVR的CDR的抗体或其抗原结合片段竞争与LAG3的特异性结合的抗体及其抗原结合片段,其中所述HCVR和LCVR均具有选自表1中列出的HCVR和LCVR序列的氨基酸序列。

[0091] 本申请中使用的其他示例性抗-LAG3抗体包括LAG525(以及U.S.20100233183中公开的其他LAG3抗体)、relatlimab(以及U.S.20110150892中公开的其他LAG3抗体)、GSK2831781(以及U.S.20140286935中公开的其他LAG3抗体)、MGD013(以及W02015200119中公开的其他LAG3抗体)和在U.S.20160222116、U.S.20170022273、U.S.20170097333、U.S.20170137517、U.S.20170267759、U.S.20170290914、U.S.20170334995、W02016126858、W02016200782、W02017087589、W02017087901、W02017106129、W02017149143、W02017198741、W02017219995和W02017220569中公开的LAG3抗体。

[0092] 本申请还提供了阻断LAG3与II类MHC结合的分离的抗体及其抗原结合片段。在一些实施方式中,阻断LAG3结合的抗体或其抗原结合片段可以结合至与LAG3上的II类MHC结合表位相同的表位,或者可以结合至与LAG3上的II类MHC结合表位不同的表位。在某些实施方式中,本公开内容中的阻断LAG3与II类MHC结合的抗体包含HCVR中的CDR,所述HCVR具有选自表1中所列出的HCVR序列的氨基酸序列;以及LCVR中的CDR,所述LCVR具有选自表1中所列出的LCVR序列的氨基酸序列。

[0093] 在替代的实施方式中,本公开内容提供了不阻断LAG3与II类MHC的结合的抗体及其抗原结合片段。

[0094] 在一些实施方式中,结合蛋白是与来自人或其他物种的LAG3特异性结合的抗体及其抗原结合片段。在某些实施方式中,抗体可以与人LAG3和/或食蟹猴LAG3结合。

[0095] 在一些实施方式中,结合蛋白是与参照抗体或其抗原结合片段交叉竞争同LAG3的结合的抗体及其抗原结合片段,其中参照抗体或其抗原结合片段包含HCVR的CDR和LCVR的

CDR,所述HCVR和LCVR均具有选自表1中列出的HCVR和LCVR序列的氨基酸序列。

[0096] 在一个实施方式中,结合蛋白是具有一种或多种下述特征的分离的抗体或其抗原结合片段:(a)阻断LAG3或与II类MHC的结合;(b)与人LAG3和/或食蟹猴LAG3特异性结合;(c)阻断LAG3诱导的T细胞活化受损和挽救T细胞信号传导;和(d)在患有癌症的对象中抑制肿瘤生长和增加存活。

[0097] 在一些实施方式中,抗体或其抗原结合片段可以以激动方式与LAG3特异性结合,即其可以增强或刺激LAG3结合和/或活性;在其他实施方式中,抗体能够以拮抗方式与LAG3特异性结合,即其可以阻断LAG3与其配体结合。

[0098] 在一些实施方式中,抗体或其抗原结合片段可以以中性方式与LAG3特异性结合,即其结合但不阻断也不增强或刺激LAG3的结合和/或活性。

[0099] 在某些实施方式中,抗体或抗原结合片段是双特异性的,其包括针对LAG3的第一结合特异性和针对第二靶表位的第二结合特异性。第二靶表位可以是在LAG3上或在不同蛋白上的另一个表位。在某些实施方式中,靶表位可以是在不同细胞上,包括例如不同T细胞、B细胞、肿瘤细胞或病毒感染的细胞。

[0100] 在某些实施方式中,提供了一种分离的抗体或其抗原结合片段,其与人淋巴细胞活化基因3 (LAG3) 蛋白特异性结合,其中所述抗体或其抗原结合片段具有选自下组的性质:(a) 如25℃下,根据表面等离子体共振测定中所测量的(使用PCT/US16/56156的实施例3中定义的测定形式,或基本上相似的测定),以小于约10nM的结合解离平衡常数(K_D)结合单体人LAG3;(b) 如37℃下,根据表面等离子体共振测定中所测量的,以小于约8nM的 K_D 结合单体人LAG3;(c) 在25℃下,根据表面等离子体共振测定中所测量的,以小于约1.1nM的 K_D 结合二聚体人LAG3;(d) 在37℃下,根据表面等离子体共振测定中所测量的,以小于约1nM的 K_D 结合二聚体人LAG3;(e) 如在流式细胞术测定中所测量的以小于约8nM的 EC_{50} 结合表达hLAG3的细胞;(f) 如在流式细胞术测定中所测量的以小于约2.3nM的 EC_{50} 结合表达mfLAG3的细胞;(g) 如通过细胞粘附测定所确定的,以小于约32nM的 IC_{50} 阻断hLAG3与人II类MHC的结合;(h) 如通过细胞粘附测定所确定的,以小于约30nM的 IC_{50} 阻断hLAG3与小鼠II类MHC的结合;(i) 如通过细胞粘附测定所确定的,阻断超过90%的hLAG3与II类MHC的结合;(j) 如通过荧光素酶报告基因测定所确定的,以小于约9nM的 EC_{50} 挽救LAG3介导的T细胞活性的抑制;和(k) 如在荧光测定中所确定的,以小于约1.2nM的 EC_{50} 与活化的CD4+和CD8+T细胞结合。

[0101] 在一些实施方式中,如25℃或37℃下,根据表面等离子体共振测定中所测量的(例如,使用PCT/US16/56156的实施例3中定义的测定形式,或基本上相似的测定),抗体及其抗原结合片段以大于约1.6分钟的解离半衰期($t^{1/2}$)结合LAG3。在某些实施方式中,如25℃或37℃下,根据表面等离子体共振测定中所测量的(例如,使用PCT/US16/56156的实施例3中定义的测定形式(例如,mAb-捕获或抗原-捕获形式),或基本上相似的测定),抗体或其抗原结合片段以大于约5分钟、大于约10分钟、大于约30分钟、大于约50分钟、大于约60分钟、大于约70分钟、大于约80分钟、大于约90分钟、大于约100分钟、大于约200分钟、大于约300分钟、大于约400分钟、大于约500分钟、大于约600分钟、大于约700分钟、大于约800分钟、大于约900分钟、大于约1000分钟或大于约1100分钟的 $t^{1/2}$ 结合LAG3。

[0102] 在一些实施方式中,如通过PCT/US16/56156的实施例5所定义的流式细胞术测定或基本上相似的测定所测量的,抗体或其抗原结合片段以小于约8nM的 EC_{50} 结合表达人LAG3

的细胞。在某些实施方式中,如通过流式细胞术测定(例如,使用PCT/US16/56156的实施例5中定义的测定形式,或基本上相似的测定)所测量的,抗体或其抗原结合片段以小于约5nM、小于约2nM、小于约1nM或小于约0.5nM的 EC_{50} 结合表达hLAG3的细胞。

[0103] 在一些实施方式中,如通过PCT/US16/56156的实施例5所定义的流式细胞术测定或基本上相似的测定所测量的,抗体或其抗原结合片段以小于约2.5nM的 EC_{50} 结合表达食蟹猴LAG3的细胞。在某些实施方式中,如通过流式细胞术测定(例如,使用PCT/US16/56156的实施例5中定义的测定形式,或基本上相似的测定)所测量的,抗体或其抗原结合片段以小于约2nM或小于约1nM的 EC_{50} 结合表达mfLAG3的细胞。

[0104] 在一些实施方式中,如使用细胞粘附测定(例如,PCT/US16/56156的实施例7所示的或基本上相似的测定)所确定的,抗体或其抗原结合片段以小于约32nM的 IC_{50} 阻断LAG3与II类MHC(例如,人HLA-DR1)的结合。在某些实施方式中,如通过细胞粘附测定(例如,使用PCT/US16/56156的实施例7中定义的测定形式,或基本上相似的测定)所测量的,抗体或其抗原结合片段以小于约25nM、小于约20nM、小于约10nM或小于约5nM的 IC_{50} 阻断LAG3与人II类MHC的结合。

[0105] 在一些实施方式中,如使用细胞粘附测定(例如,PCT/US16/56156的实施例7所示的或基本上相似的测定)所确定的,抗体或其抗原结合片段以小于约30nM的 IC_{50} 阻断LAG3与II类MHC的结合。在某些实施方式中,如通过细胞粘附测定(例如,使用PCT/US16/56156的实施例7中定义的测定形式,或基本上相似的测定)所测量的,抗体或其抗原结合片段以小于约25nM、小于约20nM、小于约10nM或小于约5nM的 IC_{50} 阻断小鼠LAG3与人II类MHC的结合。

[0106] 在一些实施方式中,如通过PCT/US16/56156的实施例7所定义的细胞粘附测定或基本上相似的测定所测量的,抗体或其抗原结合片段阻断LAG3与人或小鼠II类MHC结合超过90%。

[0107] 在一些实施方式中,如通过PCT/US16/56156的实施例8所定义的T细胞/APC荧光素酶报告基因测定或基本上相似的测定所测量的,抗体或其抗原结合片段以小于9nM的 EC_{50} 阻断LAG-诱导的T细胞下调。在某些实施方式中,如通过T细胞/APC荧光素酶报告基因测定(例如,使用PCT/US16/56156的实施例8中定义的测定形式,或基本上相似的测定)所测量的,抗体或其抗原结合片段以小于约5nM、小于约1nM、小于约0.5nM或小于约0.1nM的 EC_{50} 阻断LAG3-诱导的T细胞下调。

[0108] 在一些实施方式中,如通过PCT/US16/56156的实施例9所定义的荧光测定或基本上相似的测定所测量的,抗体或其抗原结合片段以小于约1.2nM的 EC_{50} 结合食蟹猴活化的CD4⁺和CD8⁺T细胞。在某些实施方式中,如通过荧光测定(例如,使用PCT/US16/56156的实施例9中定义的测定形式,或基本上相似的测定)所测量的,抗体或其抗原结合片段以小于约1.1nM、小于约1nM、小于约0.5nM、小于约0.2nM或小于约0.1nM的 EC_{50} 结合食蟹猴活化的CD4⁺和CD8⁺T细胞。

[0109] 在一个实施方式中,抗体或其片段是与LAG3结合的单克隆抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其片段显示出一个或多个下述特征:(i)包含具有选自下组的氨基酸序列的HCVR:SEQ ID NO: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、458、466、474、482、490、498、506、514、538和554,或者与其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的

基本上相似的序列; (ii) 包含具有选自下组的氨基酸序列的LCVR:SEQ ID NO: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、522、530、546和562,或者与其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列; (iii) 包含具有选自下组的氨基酸序列的HCDR3结构域:SEQ ID NO: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、464、472、480、488、496、504、512、520、544和560,或者与其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列;和具有选自下组的氨基酸序列的LCDR3结构域SEQ ID NO: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、528、536、552和568,或者与其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列; (iv) 包含具有选自下组的氨基酸序列的HCDR1结构域:SEQ ID NO: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、460、468、476、484、492、500、508、516、540和556,或者与其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列;具有选自下组的氨基酸序列的HCDR2结构域:SEQ ID NO: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、462、470、478、486、494、502、510、518、542和558,或者与其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列;具有选自下组的氨基酸序列的LCDR1结构域:SEQ ID NO: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、524、532、548和564,或者与其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列;和具有选自下组的氨基酸序列的LCDR2结构域:SEQ ID NO: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、526、534、550和566,或者与其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列; (v) 如在25°C下在表面等离子体共振测定中所测量的,以小于约10nM的结合解离平衡常数(K_D)与单体人LAG3结合; (vi) 如在37°C下在表面等离子体共振测定中所测量的,以小于约8nM的 K_D 与单体人LAG3结合; (vii) 如在25°C下在表面等离子体共振测定中所测量的,以小于约1.1nM的 K_D 与二聚体人LAG3结合; (viii) 如在37°C下在表面等离子体共振测定中所测量的,以小于约1nM的 K_D 与二聚体人LAG3结合; (ix) 如在流式细胞术测定中所测量的,以小于约8nM的 EC_{50} 与表达hLAG3的细胞结合; (x) 如在流式细胞术测定中所测量的,以小于约2.3nM的 EC_{50} 与表达mfLAG3的细胞结合; (xi) 如通过细胞粘附测定所确定的,以小于约32nM的 IC_{50} 阻断hLAG3与人II类MHC的结合; (xii) 如通过细胞粘附测定所确定的,以小于约30nM的 IC_{50} 阻断hLAG3与小鼠II类MHC的结合; (xiii) 如通过细胞粘附测定所确定的,阻断hLAG3与II类MHC的结合超过90%; (xiv) 如通过荧光素酶报告基因测定所确定的,以小于约9nM的 EC_{50} 挽救LAG3介导的T细胞活性抑制; (xv) 如在荧光测定中所确定的,以小于约1.2nM的 EC_{50} 与活化的CD4+和CD8+T细胞结合;和 (xvi) 在患有癌症的对象中抑制肿瘤生长和增加存活。

[0110] 在一个实施方式中,抗体或其片段是阻断LAG3与II类MHC结合的单克隆抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其片段显示出一个或多个下述特征: (i) 包含具有选自下组

的氨基酸序列的HCVR:SEQ ID NO: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、458、466、474、482、490、498、506、514、538和554,或者与其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列;(ii)包含具有选自下组的氨基酸序列的LCVR:SEQ ID NO: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、522、530、546和562,或者与其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列,(iii)包含具有选自下组的氨基酸序列的HCDR3结构域:SEQ ID NO: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、464、472、480、488、496、504、512、520、544和560,或者与其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列;和具有选自下组的氨基酸序列的LCDR3结构域SEQ ID NO: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、528、536、552和568,或者与其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列;(iv)包含具有选自下组的氨基酸序列的HCDR1结构域:SEQ ID NO: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、460、468、476、484、492、500、508、516、540和556,或者与其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列;具有选自下组的氨基酸序列的HCDR2结构域:SEQ ID NO: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、462、470、478、486、494、502、510、518、542和558,或者与其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列;具有选自下组的氨基酸序列的LCDR1结构域:SEQ ID NO: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、524、532、548和564,或者与其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列;和具有选自下组的氨基酸序列的LCDR2结构域:SEQ ID NO: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、526、534、550和566,或者与其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列;(v)如在25℃下在表面等离子体共振测定中所测量的,以小于约10nM的结合解离平衡常数(K_D)与单体人LAG3结合;(vi)如在37℃下在表面等离子体共振测定中所测量的,以小于约8nM的 K_D 与单体人LAG3结合;(vii)如在25℃下在表面等离子体共振测定中所测量的,以小于约1.1nM的 K_D 与二聚体人LAG3结合;(viii)如在37℃下在表面等离子体共振测定中所测量的,以小于约1nM的 K_D 与二聚体人LAG3结合;(ix)如在流式细胞术测定中所测量的,以小于约8nM的 EC_{50} 与表达hLAG3的细胞结合;(x)如在流式细胞术测定中所测量的,以小于2.3nM的 EC_{50} 与表达mLAG3的细胞结合;(xi)如通过细胞粘附测定所确定的,以小于约32nM的 IC_{50} 阻断hLAG3与人II类MHC的结合;(xii)如通过细胞粘附测定所确定的,以小于约30nM的 IC_{50} 阻断hLAG3与小鼠II类MHC的结合;(xiii)如通过细胞粘附测定所确定的,阻断hLAG3与II类MHC的结合超过90%;(xiv)如通过荧光素酶报告基因测定所确定的,以小于约9nM的 EC_{50} 挽救LAG3介导的T细胞活性抑制;(xv)如在荧光测定中所确定的,以小于约1.2nM的 EC_{50} 与活化的CD4+和CD8+T细胞结合;和(xvi)在患有癌症的对象中抑

制肿瘤生长和增加存活。

[0111] 在某些实施方式中,抗体通过与全长蛋白(其氨基酸序列如SEQ ID NO:582中所示)的任何其他区域或片段结合来阻断或抑制LAG3的II类MHC相关结合活性而发挥作用。

[0112] 在某些实施方式中,抗体是双特异性抗体。双特异性抗体能够结合在LAG3的一个结构域中的一个表位,并且还能够结合在LAG3的一个不同结构域中的第二个表位。在某些实施方式中,双特异性抗体结合同一结构域中的两个不同表位。在一个实施方式中,多特异性抗原结合分子包含第一抗原结合特异性,其中所述第一结合特异性包括LAG3的胞外域或其片段;以及包含针对LAG3另一表位的第二抗原结合特异性。

[0113] 在某些实施方式中,抗-LAG3抗体或其抗原结合片段结合LAG3(无论是天然形式的,如在SEQ ID NO:582中所示例的,还是重组生产的,如在SEQ ID NO:574-576中所示例的)或其片段中列举的任意一个或多个区域内的表位。在一些实施方式中,抗体与胞外区域结合,所述胞外区域包含一个或多个选自LAG3的氨基酸残基29-450的氨基酸。在一些实施方式中,抗体与胞外区域结合,所述胞外区域包含一个或多个选自食蟹猴LAG3(例如由SEQ ID NO:576所示例的)的氨基酸残基1-533的氨基酸。

[0114] 在某些实施方式中,抗-LAG3抗体及其抗原结合片段与LAG3胞外区域(SEQ ID NO:588)中的一个或多个表位相互作用。表位可以由位于LAG3的胞外区域内的3个或更多个(例如,3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或更多个)氨基酸的一条或多条连续的序列构成。或者,表位可以由位于LAG3胞外区域内的多个不连续的氨基酸(或氨基酸序列)构成。与示例性抗体H4sH15482P相互作用的LAG3的表位由氨基酸序列LRRAGVTWQHQPDSGPPAAAPGHPLAPGPHPAAPSSWGPRPRRY(SEQ ID NO:589)所定义,其对应于SEQ ID NO:588的氨基酸28至71。因此,本申请还包括了与包含在SEQ ID NO:588的氨基酸28至71所构成的区域内(即,序列LRRAGVTWQHQPDSGPPAAAPGHPLAPGPHPAAPSSWGPRPRRY[SEQ ID NO:589])的一个或多个氨基酸相互作用的抗-LAG3抗体。

[0115] 本公开内容包括与本申请表1中所述的任意特定示例性抗体或具有表1中所述任意示例性抗体CDR序列的抗体结合相同表位或所述表位的一部分的抗-LAG3抗体。同样地,还包括与本申请表1中所述的任意特定示例性抗体或具有表1中所述任意示例性抗体CDR序列的抗体竞争与LAG3或LAG3的片段结合的抗-LAG3抗体。例如,本公开内容包括与本申请提供的一种或多种抗体(例如,H4sH15482P、H4sH15479P、H4sH14813N、H4H14813N、H4H15479P、H4H15482P、H4H15483P、H4sH15498P、H4H15498P、H4H17828P2、H4H17819P和H4H17823P)交叉竞争与LAG3结合的抗-LAG3抗体。

[0116] 本申请所述的抗体和抗原结合片段与LAG3特异性结合并且调节LAG3与II类MHC的相互作用。抗-LAG3抗体可以以较高的亲和性或以较低的亲和性与LAG3结合。在某些实施方式中,抗体是阻断抗体,其中抗体与LAG3结合并阻断LAG3与II类MHC的相互作用。在一些实施方式中,本公开内容中的阻断抗体阻断LAG3与II类MHC的结合和/或刺激或增强T-细胞活化。在一些实施方式中,阻断抗体用于刺激或增强免疫应答和/或用于治疗患有癌症或慢性病毒感染的对象。当向需要其的对象施用,抗体可以减轻对象中由病毒(如人类免疫缺陷病毒(HIV)、乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)、人乳头瘤病毒(HPV)、淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒(LCMV)和猿猴免疫缺陷病毒(SIV))导致的慢性感染。可以将其用于抑制对象中肿瘤细胞的生长。其可以单独使用或作为本领域公知的用于治疗癌症或病毒感染的其

他治疗部分或方式的辅助疗法。在某些实施方式中,将以较低亲和性与LAG3结合的抗-LAG3抗体用作多特异性抗原结合分子,其中第一结合特异性以较低亲和性与LAG3结合和第二结合特异性与选自下组的抗原结合:LAG3的不同表位和另一T细胞共抑制剂。

[0117] 在一些实施方式中,抗体与LAG3结合并逆转耗竭的T细胞的无反应状态。在某些实施方式中,抗体与LAG3结合并抑制调节性T细胞的活性。在一些实施方式中,抗体可以用于刺激或增强免疫应答和/或用于治疗患有癌症、病毒感染、细菌感染、真菌感染或寄生虫感染的对象。当向需要其的受试者施用,抗体可以减轻在对象中由病毒如HIV、LCMV或HBV导致的慢性感染。可以将其用于抑制对象中肿瘤细胞的生长。其可以单独使用或作为本领域公知的用于治疗癌症或病毒感染的其他治疗部分或方式的辅助疗法。

[0118] 在某些实施方式中,本公开内容中的抗体是激动抗体,其中所述抗体与LAG3结合并增强LAG3与II类MHC的相互作用。在一些实施方式中,活化抗体增强LAG3与II类MHC结合和/或抑制或阻止T细胞活化。本公开内容中的活化抗体可以用于抑制对象中的免疫应答和/或用于治疗自身免疫性疾病。

[0119] 如通过体外或体内测定所确定的,某些抗-LAG3抗体能够与LAG3结合并中和其活性。可以使用本领域技术人员公知的任何标准方法(包括如本申请所述的结合测定或活性测定)测量抗体与LAG3结合并中和其活性的能力。

[0120] 用于测量结合活性的非限制性的、示例性的体外测定如PCT/US16/56156中所提供的实施例所示:在实施例3中,通过表面等离子体共振确定了人抗-LAG3抗体对人LAG3的结合亲和性和动力学常数,且在Biacore 4000或T200仪器上进行了所述测量;在实施例4中,使用阻断测定以确定抗-LAG3抗体之间的交叉竞争;实施例5和6描述了抗体与过表达LAG3的细胞的结合;在实施例7中,使用结合测定以确定抗-LAG3抗体在体外阻断LAG3结合II类MHC的能力;在实施例8中,使用荧光素酶测定以确定抗-LAG3抗体在T细胞中拮抗LAG3信号传导的能力;以及在实施例9中,使用荧光测定以确定抗-LAG3抗体结合至活化的猴CD4⁺和CD8⁺T细胞的能力。

[0121] 除非另有特别指明,否则如本申请中所使用的术语“抗体”应理解为涵盖包含两条免疫球蛋白重链和两条免疫球蛋白轻链的抗体分子(即,“全抗体分子”)以及其抗原结合片段。如本申请中所使用的术语抗体的“抗原结合部分”、抗体的“抗原结合片段”等包括与抗原特异性地结合形成复合物的任何天然存在的、可酶促获得的、合成的或经基因工程改造的多肽或糖蛋白。如本申请所使用的,术语抗体的“抗原结合片段”或“抗体片段”是指保留有与LAG3特异性结合的能力的抗体的一个或更多个片段。抗体片段可包括Fab片段、F(ab')₂片段、Fv片段、dAb片段,包含CDR的片段或分离的CDR。在某些实施方式中,术语“抗原结合片段”是指多特异性抗原结合分子的多肽或其片段。在这样的实施方式中,术语“抗原结合片段”包括例如与LAG3特异性结合的II类MHC分子。抗体的抗原结合片段可使用任何适当的标准技术从例如全抗体分子获得,所述技术例如蛋白水解消化或涉及操纵和表达编码抗体可变结构域和(任选地)恒定结构域的DNA的重组基因工程技术。这样的DNA是已知的和/或很容易从例如商业来源、DNA文库(包括,例如噬菌体-抗体文库)获得的,或是可以被合成的。可对DNA进行测序并以化学方式或通过使用分子生物学技术进行操作,从而例如,将一个或更多个可变和/或恒定结构域排列成合适的构型或者引入密码子、产生半胱氨酸残基,修饰、增加或删除氨基酸等。

[0122] 抗原结合片段的非限制性实例包括：(i) Fab片段；(ii) F(ab')₂片段；(iii) Fd片段；(iv) Fv片段；(v) 单链Fv(scFv)分子；(vi) dAb片段；和(vii) 由模拟抗体高变区的氨基酸残基组成的最小识别单元(例如，分离的互补决定区(CDR)，如CDR3肽)，或限制性FR3-CDR3-FR4肽。本申请中使用的表述“抗原结合片段”还涵盖其他工程化分子，如结构域特异性抗体、单域抗体、结构域缺失抗体、嵌合抗体、CDR移植抗体、双抗体、三抗体、四抗体、微抗体、纳米抗体(例如，单价纳米抗体、二价纳米抗体等)、小模块化免疫药物(small modular immune pharmaceutical, SMIP)和鲨鱼可变IgNAR结构域。

[0123] 抗体的抗原结合片段通常包含至少一个可变结构域。可变结构域可具有任何大小或氨基酸组成，并且一般包含至少一个CDR，其邻近一个或多个框架序列或者其与一个或多个框架序列在框内。在具有V_H结构域和V_L结构域的抗原结合片段中，V_H和V_L结构域可以以任何合适的排列彼此相对定位。例如，可变区可以是二聚的并且包含V_H-V_H、V_H-V_L或V_L-V_L二聚体。或者，抗体的抗原结合片段可以包含单体V_H或V_L结构域。

[0124] 在某些实施方式中，抗体的抗原结合片段可包含至少一个可变结构域，其与至少一个恒定结构域共价连接。可在本公开内容中的抗体的抗原结合片段中存在的可变结构域和恒定结构域的非限制性示例构型包括：(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；和(xiv) V_L-C_L。在可变结构域和恒定结构域的任意构型(包括上文列出的任意示例性构型)中，可变结构域和恒定结构域可以彼此直接连接或者可通过完整的或部分的铰链区或接头区连接。铰链区可由至少2个(例如，5、10、15、20、40、60个或更多个)氨基酸组成，其在单个多肽分子中的邻近可变结构域和/或恒定结构域之间产生柔性或半柔性连接。另外，本公开内容中的抗体的抗原结合片段可包含上文列出的任何可变结构域和恒定结构域构型的同二聚体或异二聚体(或其他多聚体)，其彼此和/或与一个或多个单体V_H或V_L结构域非共价缔合(例如，通过二硫键)。

[0125] 对于全抗体分子，抗原结合片段可以是单特异性的或多特异性的(例如，双特异性的)。抗体的多特异性抗原结合片段通常将包含至少两个不同的可变结构域，其中每个可变结构域能够特异性地结合单独的抗原或同一抗原上的不同表位。通过使用本领域中可利用的常规技术，任何多特异性抗体形式(包括本申请公开的示例性双特异性抗体形式)都可以适用于本公开内容的抗体的抗原结合片段。

[0126] 本公开内容中的抗-LAG3抗体和抗体片段涵盖具有与所述抗体的氨基酸序列不同的氨基酸序列、但保留有结合LAG3的能力的蛋白。此类变体抗体和抗体片段当与其母体序列比较时，包括一个或多个氨基酸添加、缺失或置换，但仍显示出与所述抗体基本上相等的生物活性。同样地，本公开内容中的编码抗体的DNA序列包括当与所公开的序列进行比较时，包含一个或多个核苷酸插入、缺失或置换的序列，但是其编码的抗体或抗体片段与本公开内容中的抗体或抗体片段基本上是生物等效的。

[0127] 如果例如两种抗原结合蛋白或抗体是药物等效物或药物替代物，当在相似的实验条件下以相同摩尔剂量(单个剂量或多个剂量)施用时，它们的吸收速率和程度未显示出显著差异，则认为它们是生物等效的。如果一些抗体在其吸收程度上等效但其吸收速率不等效，则它们将被视为等效物或药物替代物，并且由于以下原因而仍可被认为是生物等效的：因为吸收速率中这样的差异是有意为之并且反映在标签上的，而且在例如长期使用时对于

达到有效体内药物浓度不是必需的,并且认为对于所研究的特定药物产品而言是医学不显著的。

[0128] 在一个实施方式中,如果两种抗原结合蛋白在其安全性、纯度或效力方面没有临床意义上的差异,那么它们就是生物等效的。

[0129] 在一个实施方式中,如果患者可以在参照产品和生物产品之间切换一次或更多次且与没有这样切换的持续治疗相比,没有预计的不良作用风险增加(包括免疫原性的临床显著变化)或效力降低,那么认为两种抗原结合蛋白是生物等效的。

[0130] 在一个实施方式中,如果两种抗原结合蛋白在使用条件方面均通过共同的作用机理来起作用(在已知的这样的机理范围内),那么认为它们是生物等效的。

[0131] 可通过体内和/或体外方法证明生物等效性。生物等效性指标包括,例如(a)在人或其他哺乳动物中的体内测试,其中以时间函数的形式测量血液、血浆、血清或其他生物流体中抗体或其代谢物的浓度;(b)已经与人体内生物利用度数据相关联并且对其可合理预测的体外测定;(c)在人类或其他哺乳动物中的体内测试,其中以时间函数的形式测量抗体(或其靶点)的适当急性药理作用;和(d)确定抗体的安全性、有效性或生物利用度或生物等效性的具有良好控制的临床试验。

[0132] 可通过例如对生物活性不需要的末端或内部残基或序列进行残基或序列的多种替换或缺失来构建本公开内容中的抗体的生物等效变体。例如,可缺失或用其他氨基酸来替换对生物活性非必需的半胱氨酸残基以防止在复性后形成不必要的或不正确的分子内二硫键。在另一些情况下,生物等效抗体可包括抗体变体,其包含改变抗体糖基化特征的氨基酸改变,例如消除或除去糖基化的突变。

[0133] 根据本公开内容中的某些实施方式,抗-LAG3抗体包含含有一个或多个突变的Fc结构域,其(例如,在酸性pH下与中性pH下相比)增强或减弱抗体与FcRn受体的结合。例如,本公开内容包括在Fc结构域的C_H2或C_H3区中包含突变的抗LAG3抗体,其中在酸性环境中(例如,pH为约5.5至约6.0的核内体中)所述突变提高Fc结构域对FcRn的亲合性。当向动物施用,这样的突变可使得抗体的血清半衰期延长。此类Fc修饰的非限制性实例包括,例如在位置250(例如,E或Q);250和428(例如,L或F);252(例如,L/Y/F/W或T),254(例如,S或T)和256(例如,S/R/Q/E/D或T)的修饰;或者在位置428和/或433(例如,H/L/R/S/P/Q或K)和/或434(例如,A/W/H/F或Y[N434A、N434W、N434H、N434F或N434Y])的修饰;或者在位置250和/或428的修饰;或者在位置307或308(例如,308F、V308F)和434的修饰。在一个实施方式中,修饰包括428L(例如,M428L)和434S(例如,N434S)修饰;428L、259I(例如,V259I)和308F(例如,V308F)修饰;433K(例如,H433K)和434(例如,434Y)修饰;252、254和256(例如,252Y、254T和256E)修饰;250Q和428L修饰(例如,T250Q和M428L);和307和/或308修饰(例如,308F或308P)。在又一个实施方式中,修饰包括265A(例如,D265A)和/或297A(例如,N297A)修饰。

[0134] 例如,本公开内容包括包含Fc结构域的抗-LAG3抗体,所述Fc结构域包含选自以下的一个或多个突变对或突变组:250Q和248L(例如,T250Q和M248L);252Y、254T和256E(例如,M252Y、S254T和T256E);428L和434S(例如,M428L和N434S);257I和311I(例如,P257I和Q311I);257I和434H(例如,P257I和N434H);376V和434H(例如,D376V和N434H);307A、380A和434A(例如,T307A、E380A和N434A);以及433K和434F(例如,H433K和N434F)。在一个实施方式中,本公开内容包括包含Fc结构域的抗-LAG3抗体,所述Fc结构域在IgG4的铰链区包含

促进二聚体稳定化的S108P突变。前述Fc结构域突变以及在本申请所公开的抗体可变结构域之内的其他突变之所有可能的组合均在本发明范围的考虑之内。

[0135] 本公开内容还包括包含嵌合重链恒定(C_H)区的抗-LAG3抗体,其中所述嵌合C_H区包含来源于一种以上免疫球蛋白同种型的C_H区的区段。例如,本公开内容中的抗体可包含嵌合C_H区,其包含来源于人IgG1、人IgG2或人IgG4分子的C_H2结构域的一部分或全部,以及来源于人IgG1、人IgG2或人IgG4分子的C_H3结构域的一部分或全部。根据某些实施方式,本公开内容中的抗体包含具有嵌合铰链区的嵌合C_H区。例如,嵌合铰链可包含来源于人IgG1、人IgG2或人IgG4铰链区的“上铰链”氨基酸序列(根据EU编号来自216至227位的氨基酸残基),以及来源于人IgG1、人IgG2或人IgG4铰链区的“下铰链”序列(根据EU编号来自228至236位的氨基酸残基)。根据某些实施方式,嵌合铰链区包含来源于人IgG1或人IgG4上铰链的氨基酸残基和来源于人IgG2下铰链的氨基酸残基。在某些实施方式中,本申请所述的含有嵌合C_H区的抗体可表现出经修饰的Fc效应子功能,并且对抗体的治疗或药代动力学特性不会产生不良影响(参见例如,美国专利公开号20140243504,其公开内容通过引用以其整体并入本申请)。在某些实施方式中,Fc区包含选自下组的序列:SEQ ID NO:569、570、571、572和573。

[0136] B. 正电子发射体和螯合部分

[0137] 合适的正电子发射体包括但不限于与螯合部分形成稳定的复合物且具有适于免疫-PET成像目的的物理半衰期的那些正电子发射体。说明性的正电子发射体包括但不限于⁸⁹Zr、⁶⁸Ga、⁶⁴Cu、⁴⁴Sc和⁸⁶Y。合适的正电子发射体还包括直接与LAG3结合蛋白键合的那些正电子发射体,包括但不限于⁷⁶Br和¹²⁴I,以及通过修复基团引入的那些正电子发射体,例如¹⁸F。

[0138] 本申请所述的螯合部分是是与LAG3结合蛋白(例如,抗-LAG3抗体)共价连接的化学部分,并且包含能够螯合正电子发射体的部分(即,能够与正电子发射体反应以形成配位螯合复合物)。合适的部分包括能够有效负载特定金属并形成金属-螯合剂复合物的那些螯合部分,所述复合物在体内足够稳定以用于诊断用途(例如,免疫-PET成像)。说明性的螯合部分包括使正电子发射体的解离最小化并且在矿物质骨、血浆蛋白和/或骨髓中的累积达到适于诊断用途程度的那些螯合部分。

[0139] 螯合部分的实例包括但不限于与正电子发射体⁸⁹Zr、⁶⁸Ga、⁶⁴Cu、⁴⁴Sc和/或⁸⁶Y形成稳定复合物的那些螯合部分。说明性的螯合部分包括但不限于在Nature Protocols,5(4):739,2010;Bioconjugate Chem.,26(12):2579(2015);Chem Commun(Camb),51(12):2301(2015);Mol.Pharmaceutics,12:2142(2015);Mol.Imaging Biol.,18:344(2015);Eur.J.Nucl.Med.Mol.Imaging,37:250(2010);Eur.J.Nucl.Med.Mol.Imaging(2016).doi:10.1007/s00259-016-3499-x;Bioconjugate Chem.,26(12):2579(2015);WO 2015/140212A1;和US 5,639,879中描述的那些,其通过引用整体并入。

[0140] 说明性的螯合部分还包括但不限于包含去铁胺(DFO)、1,4,7,10-四乙酸(DOTA)、二乙烯三胺五乙酸(DTPA)、乙二胺四乙酸(EDTA)、(1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四(亚甲基膦)酸(DOTP)、1R,4R,7R,10R)- $\alpha'\alpha''\alpha'''$ -四甲基-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(DOTMA)、1,4,8,11-四氮杂环十四烷-1,4,8,11-四乙酸(TETA)、H₄octapa、H₆phospa、H₂dedpa、H₅decapa、H₂azapa、H₃OPO、DO2A、1,4,7,10-四(氨基甲酰甲基)-1,4,7,

10-四氮杂环十二烷 (DOTAM)、1,4,7-三氮杂环壬烷-N,N',N''-三乙酸 (NOTA)、1,4,7,10-四(氨基甲酰甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷 (DOTAM)、1,4,8,11-四氮杂双环[6.6.2]十六烷-4,11-二乙酸 (CB-TE2A)、1,4,7,10-四氮杂环十二烷 (Cyclen)、1,4,8,11-四氮杂环十四烷 (Cyclam)、八齿螯合剂,例如DF0*,其能够通过DF0*-pPhe-NCS与抗体缀合(参见Vugt等, Eur J Nucl Med Mol Imaging (2017) 44:286-295)、六齿螯合剂、膦酸盐基螯合剂、大环螯合剂、包含大环对苯二甲酰胺配体的螯合剂、双功能螯合剂、镧孢氨酸C和镧孢氨酸C衍生物螯合剂、三乙酰镧孢氨酸C (TAFC)、铁链霉素E (FOX E)、铁链霉素B (FOX B)、铁色素A (FCHA) 等。

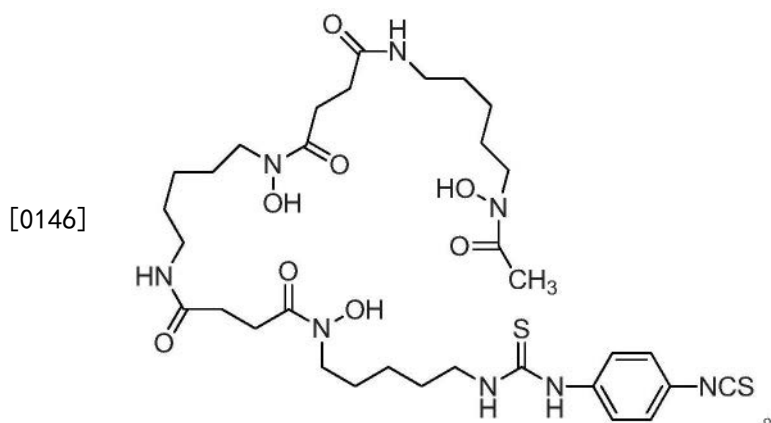
[0141] 在一些实施方式中,螯合部分通过接头部分与LAG3结合蛋白(例如,抗体或其抗原结合片段)共价键合,所述接头部分将螯合部分的螯合部共价连接至结合蛋白。在一些实施方式中,这些接头部分由LAG3结合蛋白的反应性部分(例如,抗体的半胱氨酸或赖氨酸)与连接至螯合剂(含有例如对异硫氰酸基苯基)的反应性部分和在下述缀合方法中提供的反应性部分之间的反应形成。此外,此类接头部分任选地包含用于调节极性、溶解度、空间相互作用、刚性和/或螯合部与LAG3结合蛋白之间长度的化学基团。

[0142] C.放射性标记的抗-LAG3缀合物的制备

[0143] 放射性标记的抗-LAG3蛋白缀合物可以通过以下来制备(1)将LAG3结合蛋白(例如,抗体)与一种分子进行反应,所述分子含有正电子发射体螯合剂和与LAG3结合蛋白的期待的缀合位点反应的部分和(2)载入期待的正电子发射体。

[0144] 合适的缀合位点包括但不限于赖氨酸和半胱氨酸,其均可以是例如天然的或合成的,并且可以例如存在于抗体的重链或轻链上。半胱氨酸缀合位点包括但不限于来自抗体二硫键的突变、插入或还原的那些。用于制备半胱氨酸工程化改造的抗体的方法包括但不限于W02011/056983中公开的那些。位点特异性缀合法还可以用于将缀合反应引导至抗体的特异性位点、实现期待的化学计量和/或实现期待的药物与抗体(DAR)的比例。此类缀合法是本领域普通技术人员所公知的,包括但不限于半胱氨酸工程化改造以及酶促和化学-酶促法,包括但不限于谷氨酰胺缀合、Q295缀合和转谷氨酰胺酶介导的缀合,以及在J.Clin.Immunol.,36:100(2016)中所描述的那些方法,其全部内容通过引用并入本申请。与期待的缀合位点反应的合适部分通常能够有效且容易地将LAG3结合蛋白(例如,抗体)与正电子发射体螯合剂偶联。与赖氨酸和半胱氨酸位点反应的部分包括亲电子基团,这些基团是本领域的普通技术人员所公知的。在某些方面中,当期待的缀合位点是赖氨酸时,反应性部分是异硫氰酸酯(例如,对异硫氰酸基苯基或反应性酯)。在某些方面中,当期待的缀合位点是半胱氨酸时,反应性部分是马来酰亚胺。

[0145] 当螯合剂是去铁胺(DF0)时,合适的反应性部分包括但不限于异硫氰酸基苯基、n-羟基琥珀酰亚胺酯、2,3,5,6四氟苯酚酯、n-琥珀酰亚胺基-S-乙酰硫代乙酸酯,以及在BioMed Research International,Vol 2014,文章ID 203601中描述的那些螯合剂,其全部内容通过引用并入本申请。在某些实施方式中,LAG3结合蛋白是抗体,并且包含正电子发射体螯合剂和与缀合位点反应的的部分的分子是对异硫氰酸基苯基-去铁胺(p-SCN-Bn-DF0):



[0147] 通过将LAG3结合蛋白螯合剂缀合物与正电子发射体孵育足够长的一段时间(能够使所述正电子发射体与螯合剂配位)来实现正电子发射体的载入,例如通过进行本申请提供的实施例中所述的方法,或基本上类似的方法。

[0148] D. 缀合物的说明性实施方式

[0149] 本公开内容包括放射性标记的抗体缀合物,其包含结合人LAG3的抗体或其抗原结合片段和正电子发射体。本公开内容还包括放射性标记的抗体缀合物,其包含结合人LAG3的抗体或其抗原结合片段,螯合部分和正电子发射体。

[0150] 在一些实施方式中,螯合部分包含能够与 ^{89}Zr 形成复合物的螯合剂。在某些实施方式中,螯合部分包含去铁胺。在某些实施方式中,螯合部分是对异硫氰酸基苯基-去铁胺。

[0151] 在一些实施方式中,正电子发射体是 ^{89}Zr 。在一些实施方式中,少于1.0%的抗-LAG3抗体与正电子发射体缀合,少于0.9%的抗-LAG3抗体与正电子发射体缀合,少于0.8%的抗-LAG3抗体与正电子发射体缀合,少于0.7%的抗-LAG3抗体与正电子发射体缀合,少于0.6%的抗-LAG3抗体与正电子发射体缀合,少于0.5%的抗-LAG3抗体与正电子发射体缀合,少于0.4%的抗-LAG3抗体与正电子发射体缀合,少于0.3%的抗-LAG3抗体与正电子发射体缀合,少于0.2%的抗-LAG3抗体与正电子发射体缀合,或者少于0.1%的抗-LAG3抗体与正电子发射体缀合。

[0152] 在一些实施方式中,缀合物中,螯合部分与抗体之比为1至2。

[0153] 在一个特定的实施方式中,螯合部分是对异硫氰酸基苯基-去铁胺且正电子发射体是 ^{89}Zr 。在另一个特定的实施方式中,螯合部分是对异硫氰酸基苯基-去铁胺且正电子发射体是 ^{89}Zr ,且缀合物中螯合部分与抗体之比为1至2。

[0154] 在一些实施方式中,本申请提供了结合LAG3的抗原结合蛋白,其中结合LAG3的所述抗原结合蛋白与一个或多个具有下述结构的部分共价键合:

[0155] $-\text{L}-\text{M}_z$

[0156] 其中L是螯合部分;M是正电子发射体;以及z在每次出现时独立地为0或1;并且其中至少一个z是1。在某些实施方式中,放射性标记的抗原结合蛋白是式(I)所示的化合物:

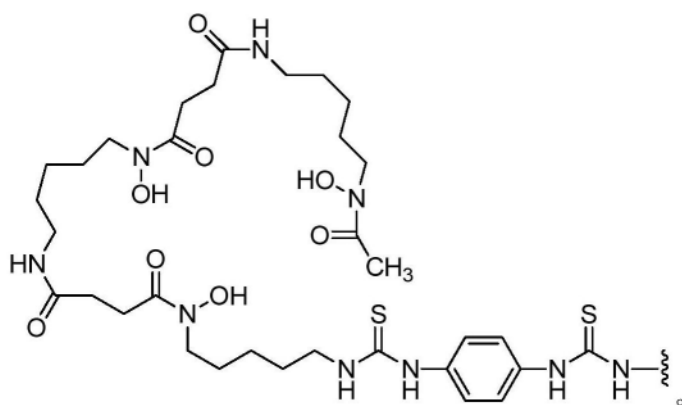
[0157] $\text{M}-\text{L}-\text{A}-[\text{L}-\text{M}_z]_k$

[0158] (I)

[0159] A是结合LAG3的蛋白;L是螯合部分;M是正电子发射体;z是0或1;以及k是从0-30的整数。在一些实施方式中,k是1。

[0160] 在一些实施方式中,L是:

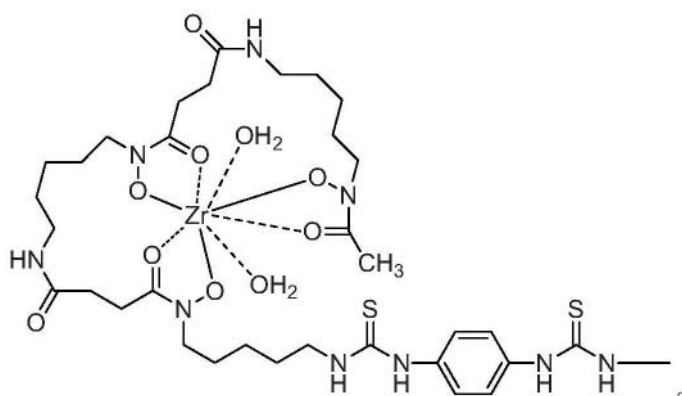
[0161]

[0162] 在一些实施方式中, M是⁸⁹Zr。

[0163] 在一些实施方式中, k是从1至2的整数。在一些实施方式中, k是1。

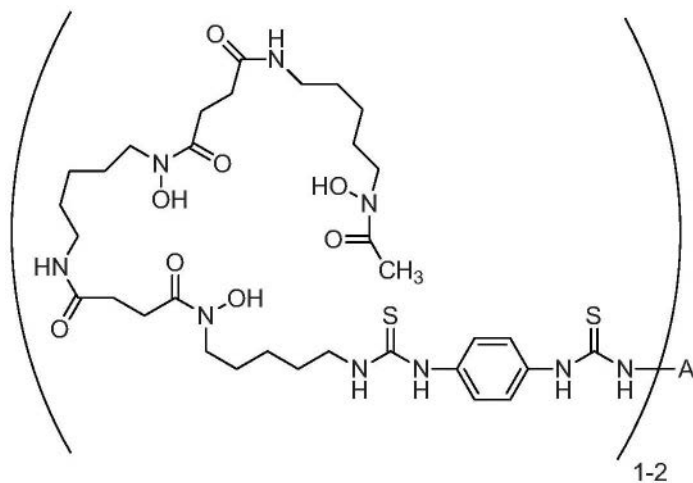
[0164] 在一些实施方式中, -L-M是

[0165]



[0166] 在本公开内容中还包括合成放射性标记的抗体缀合物的方法, 所述方法包括将式(III)所示的化合物:

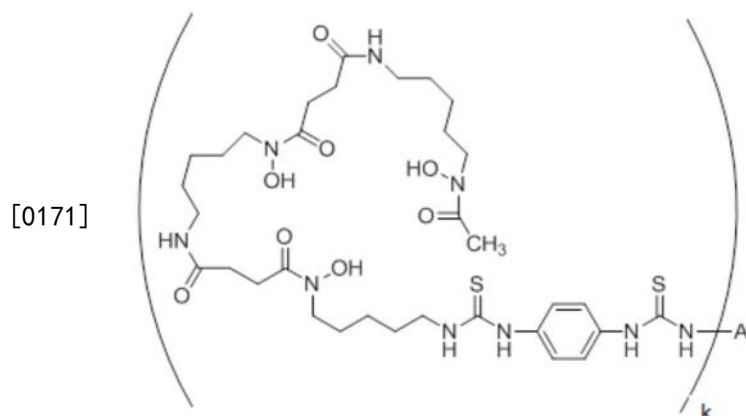
[0167]



(III)

[0168] 与⁸⁹Zr接触, 其中A是结合LAG3的抗体或其抗原结合片段。在某些实施方式中, 通过将结合LAG3的抗体或其抗原结合片段与p-SCN-Bn-DF0接触合成式(III)所示的化合物。[0169] 本申请还提供式(III)所示的化合物与⁸⁹Zr之间反应的产物。

[0170] 本申请提供了式(III)所示的化合物:



[0172] 其中A是结合LAG3的抗体或其抗原结合片段且k是从1-30的整数。在一些实施方式中,k是1或2。

[0173] 在一些实施方式中,本申请提供了包含具有下述结构的缀合物的组合物:

[0174] $A-L_k$

[0175] 其中A是结合LAG3的蛋白;L是螯合部分;以及k是从1-30的整数;其中缀合物与足量以提供适于临床PET成像的比活度的量的正电子发射体螯合。在一些实施方式中,螯合的正电子发射体的量是足量以提供每1-50mg结合LAG3的蛋白约1至约20mCi比活度的量。在一些实施方式中,螯合的正电子发射体的量足量以提供每1-50mg结合LAG3的蛋白高达20mCi、高达15mCi或高达10mCi比活度的量(例如,在约3至约20mCi、约5至约20mCi、约1至约15mCi、约3至约15mCi、约5至约15mCi、约1至约10mCi或者约3至约10mCi范围内)。

[0176] 在一些实施方式中,如在37°C下,根据表面等离子体共振测定中所测量的,抗体或其抗原结合片段以小于约2nM的结合解离平衡常数(K_D)结合单体人LAG3。

[0177] 在一些实施方式中,在25°C下,在表面等离子体共振测定中,抗体或其抗原结合片段以小于约1.5nM的 K_D 结合单体人LAG3。

[0178] 在一些实施方式中,在37°C下,在表面等离子体共振测定中,抗体或其抗原结合片段以小于约90pM的 K_D 结合二聚体人LAG3。

[0179] 在一些实施方式中,在25°C下,在表面等离子体共振测定中,抗体或其抗原结合片段以小于约20pM的 K_D 结合二聚体人LAG3。

[0180] 在一些实施方式中,抗体或其抗原结合片段与参照抗体竞争与人LAG3结合,所述参照抗体包含HCVR的互补决定区(CDR),其中HCVR具有选自表1中所列的HCVR序列组成的组的氨基酸序列;和包含LCVR的CDR,其中LCVR具有选自表1中所列的LCVR序列组成的组的氨基酸序列。在一些实施方式中,参照抗体或其抗原结合片段包含表1中所示的HCVR/LCVR氨基酸序列对。在一些实施方式中,参照抗体包含选自下组的HCVR/LCVR氨基酸序列对:SEQ ID NO: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、450/522、458/522、466/522、474/522、482/522、490/522、498/530、506/530、514/530、538/546和554/562。

[0181] 在一些实施方式中,抗体或其抗原结合片段增强LAG3与II类MHC的结合。在一些实施方式中,抗体或其抗原结合片段阻断LAG3与II类MHC的结合。在一些实施方式中,抗体或

其抗原结合片段不增加或不减少LAG3与其配体的结合。

[0182] 在一些实施方式中,抗体或其抗原结合片段包含HCVR的互补决定区(CDR),其中HCVR具有选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO: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、458、466、474、482、490、498、506、514、538和554;和包含LCVR的CDR,其中LCVR具有选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO: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、522、530、546和562。在某些实施方式中,分离的抗体包含选自下组的HCVR/LCVR氨基酸序列对:SEQ ID NO: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、450/522、458/522、466/522、474/522、482/522、490/522、498/530、506/530、514/530、538/546和554/562。在某些实施方式中,分离的抗体包含选自下组的HCVR/LCVR氨基酸序列对:SEQ ID NO:386/394、418/426、538/546、577/578、579/578和580/581。

[0183] 在一些实施方式中,抗体是与人LAG3特异性结合的人单克隆抗体或其抗原结合片段,其中抗体或其抗原结合片段包含具有选自由表1中所列的重链可变区(HCVR)序列组成的组的氨基酸序列的HCVR。

[0184] 在一些实施方式中,抗体是与人LAG3特异性结合的人单克隆抗体或其抗原结合片段,其中抗体或其抗原结合片段包含具有选自由表1中所列的轻链可变区(LCVR)序列组成的组的氨基酸序列的LCVR。

[0185] 在一些实施方式中,抗体是与人LAG3特异性结合的人单克隆抗体或其抗原结合片段,其中抗体或其抗原结合片段包含(a)HCVR,其具有选自由表1中所列的HCVR序列组成的组的氨基酸序列;和(b)LCVR,其具有选自由表1中所列的LCVR序列组成的组的氨基酸序列。

[0186] 在一些实施方式中,抗体或其抗原结合片段包含在表1中列出的任意一条重链可变区(HCVR)序列中含有的3个重链互补决定区(CDR)(HCDR1、HCDR2和HCDR3);和包含在表1中列出的任意一条轻链可变区(LCVR)序列中含有的3个轻链CDR(LCDR1、LCDR2和LCDR3)。

[0187] 在一些实施方式中,抗体或其抗原结合片段包含:

[0188] (a)HCDR1结构域,其具有选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO: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、460、468、476、484、492、500、508、516、540和556;

[0189] (b)HCDR2结构域,其具有选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO: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、462、470、478、486、494、502、510、518、542和558;

[0190] (c)HCDR3结构域,其具有选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO: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、464、472、480、488、496、504、512、520、544和560;

[0191] (d)LCDR1结构域,其具有选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO: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、524、532、548和564;

[0192] (e) LCDR2结构域,其具有选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO: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、526、534、550和566;和

[0193] (f) LCDR3结构域,其具有选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO: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、528、536、552和568。

[0194] 在一些实施方式中,抗体或抗原结合片段包含选自下组的HCVR/LCVR氨基酸序列对:SEQ ID NO: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、450/522、458/522、466/522、474/522、482/522、490/522、498/530、506/530、514/530、538/546和554/562。在一些实施方式中,抗体或抗原结合片段包含选自下组的HCVR/LCVR氨基酸序列对:SEQ ID NO:386/394、418/426和538/546。

[0195] E. 用于生产抗-LAG3抗体-螯合剂缀合物的规模化生产

[0196] 在本公开内容中包括用于生产与螯合剂缀合的抗-LAG3抗体的按比例放大生产工艺。抗-LAG3抗体-螯合剂缀合物为适于放射性标记的形式。

[0197] 在生产的所有方面中均遵守良好的生产工艺,包括保持无菌环境,进行无菌操作,保存所有工艺的记录以及记录产品质量、纯度、强度和特性及其任何偏离。

[0198] 在一些实施方式中,按比例放大生产工艺比用于研究和开发的生产工艺迅速得多。在一些实施方式中,按比例放大生产工艺能够花费少于12小时,或少于10小时,或少于8小时,或少于6小时,或少于4小时,或者少于或约2小时的时间。

[0199] 在一些实施方式中,第一步包括使用30-50kDa膜对抗-LAG3抗体进行超滤和渗滤(UFDF)以除去赋形剂、干扰缀合的物质和抑制缀合工艺的盐。示例性的膜聚合物包括聚醚砜(PES)、醋酸纤维素(CAR)和再生纤维素(RC)。在该步骤中,抗体在低离子强度和非干扰缓冲溶液中进行缓冲液交换。缓冲液pH可以是在约4.5至约6之间,或约5至约6之间,或约5.3至约5.7之间,或者约5.5。预计可用于本申请中的缓冲系统包括不含伯胺的任何缓冲系统。示例性的缓冲液包括醋酸盐、磷酸盐或柠檬酸盐缓冲液。在预缀合过程中,缓冲液提供了蛋白稳定性。可以进一步减少工艺体积以浓缩抗体,然后进行无菌过滤。

[0200] 预缀合物渗滤(UFDF)后,可以将经浓缩和过滤的抗体转移至无胺的碳酸盐缓冲系统中。碳酸盐缓冲系统可以具有范围从约8.5至约9.6,或从约9.0至约9.6,或从约9.2至约9.4,或从约9.4至约9.6的pH,或者约9.4的pH。

[0201] 将在溶剂中的螯合剂(例如,DF0)加入含抗体的缓冲系统中以达目标浓度,并且可以将额外的溶剂加入溶液中至所需百分比。螯合剂可以摩尔过量地加入抗体,例如螯合剂与抗体的比例为3.5-5:1。总反应体积可达5L。

[0202] 反应温度和反应时间呈负相关。例如,如果反应温度升高,则反应时间缩短。如果反应温度降低,则反应时间延长。也就是说,在高于约18°C的温度下,反应可能需要不到2小时;在低于18°C的温度下,反应可能需要2个多小时。

[0203] 可以通过淬灭(例如,通过加入醋酸)终止缀合反应。

[0204] 在一些实施方式中,进行抗体与去铁胺的缀合以生产DF0-mAb缀合物。在一些实施

方式中,进行抗体与D-SCN-Bn-去铁胺的缀合以生产DF0-mAb缀合物。

[0205] 用于螯合剂的示例性溶剂包括DMSO和DMA。随后的UFDF步骤使用膜,并且基于在缀合步骤中使用的溶剂系统来选择所述膜。例如,DMA溶解PES膜,所以这两者不能用于同一系统中。

[0206] 对于缀合物在长期贮存期间的稳定性而言,碳酸盐缓冲液不是优选的。因此,一旦形成抗体-螯合剂缀合物,就可以将其缓冲液交换至专门被选择来用于长期贮存和稳定性的缓冲液中。示例性的缓冲液包括柠檬酸盐、醋酸盐、磷酸盐、精氨酸和组氨酸缓冲液。可以进行进一步的UFDF步骤以除去残留的盐,并提供缀合的单克隆抗体的合适的浓度、赋形剂水平和pH。可以对所得到的抗体-螯合剂缀合物进行无菌过滤和储存以供随后制剂之用。

[0207] III. 使用放射性标记的免疫缀合物的方法

[0208] 在某些方面中,本公开内容提供了使用本公开内容中的放射性标记的抗体缀合物的诊断和治疗方法。

[0209] 根据一个方面,本公开内容提供了检测组织中LAG3的方法,所述方法包括向组织施用本申请提供的放射性标记的抗-LAG3抗体缀合物;和通过正电子发射断层扫描(PET)成像来可视化LAG3的表达情况。在某些实施方式中,组织包括细胞或细胞系。在某些实施方式中,组织存在于对象中,其中对象是哺乳动物。在某些实施方式中,对象是人类对象。在某些实施方式中,对象患有选自下组的疾病或病症:癌症、感染性疾病和炎症疾病。在一个实施方式中,对象患有癌症。在某些实施方式中,感染性疾病是由例如立克次体细菌、杆菌、克雷伯氏菌、脑膜炎球菌和淋球菌、变形杆菌、肺炎球菌、假单胞菌、链球菌、葡萄球菌、沙雷氏菌、博氏菌、嗜酸芽孢杆菌、衣原体、梭菌、白喉棒杆菌、军团菌、麻风分枝杆菌、麻风分枝杆菌新种(*Mycobacterium lepromatosis*)、沙门氏菌、霍乱弧菌和耶尔森氏菌鼠疫菌引起的细菌感染。在某些实施方式中,感染性疾病是由例如人类免疫缺陷病毒(HIV)、丙型肝炎病毒(HCV)、乙型肝炎病毒(HBV)、疱疹病毒(例如,VZV、HSV-I、HAV-6、HSV-II、CMV和爱泼斯坦巴尔病毒)、人乳头瘤病毒(HPV)、淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒(LCMV)和猿猴免疫缺陷病毒(SIV)引起的病毒感染。在某些实施方式中,感染性疾病是由例如内阿米巴属物种、蛲虫、利什曼虫属物种、弓蛔虫属物种、疟原虫属物种、血吸虫属物种、猪带绦虫、弓形虫和克氏锥虫引起的寄生虫感染。在某些实施方式中,感染性疾病是由例如曲霉菌(烟曲霉、黑曲霉等)、皮肤芽孢杆菌、念珠菌(白色念珠菌、克鲁斯念珠菌、光滑念珠菌、热带念珠菌等)、球孢子菌、新型隐球菌、毛霉属(毛霉菌、犁头霉、根霉等)、荚膜组织胞浆菌、巴西副球孢子菌和申克氏胞丝菌引起的真菌感染。

[0210] 根据一个方面,本公开内容提供了使表达LAG3的组织成像的方法,所述方法包括向所述组织使用本公开内容中的放射性标记的抗-LAG3抗体缀合物;和通过正电子发射断层扫描(PET)成像来可视化LAG3的表达情况。在一个实施方式中,组织包含在肿瘤中。在一个实施方式中,组织包含在肿瘤细胞培养物或肿瘤细胞系中。在一个实施方式中,组织包含在对象的肿瘤病变中。在一个实施方式中,组织是在组织中的瘤内淋巴细胞。在一个实施方式中,组织包含表达LAG3的细胞。

[0211] 根据一个方面,本公开内容提供了用于测量对治疗的应答的方法,其中通过测量炎症来测量对治疗的应答。根据这一方面,所述方法包括向需要其的对象施用本申请提供的放射性标记的抗体缀合物,并通过正电子发射断层扫描(PET)成像来可视化LAG3的表达

情况。在某些实施方式中,炎症存在于对象的肿瘤中。在某些实施方式中,LAG3表达增加与肿瘤中的炎症增加相关。在某些实施方式中,炎症存在于对象的感染组织中。在某些实施方式中,LAG3表达减少与感染组织中的炎症减少相关。

[0212] 根据一个方面,本公开内容提供了用于测量对治疗的应答的方法,其中通过测量炎症来测量对治疗的应答。根据这一方面,所述方法包括(i)向需要其的对象施用本申请提供的放射性标记的抗体缀合物,并通过正电子发射断层扫描(PET)成像来可视化LAG3的表达情况,和(ii)在治疗开始后重复一次或多次步骤(i)。在某些实施方式中,炎症存在于对象的组织中。在某些实施方式中,LAG3表达增加与组织中的炎症增加相关。在某些实施方式中,LAG3表达减少与组织中的炎症减少相关。在某些实施方式中,将在步骤(i)中可视化的LAG3表达情况与在步骤(ii)中可视化的LAG3表达情况进行比较。

[0213] 根据一个方面,本公开内容提供了用于确定患者是否适于包含LAG3抑制剂的抗肿瘤疗法的方法,所述方法包括选择患有实体瘤的患者,施用本公开内容中的放射性标记的抗体缀合物,和通过PET成像在肿瘤中定位所施用的放射性标记的抗体缀合物,其中在肿瘤中存在放射性标记的抗体缀合物表明患者适于包含LAG3抑制剂的抗肿瘤疗法。

[0214] 根据一个方面,本公开内容提供了用于鉴定抗肿瘤疗法(其包含LAG3抑制剂和PD-1/PD-L1信号轴抑制剂)候选人的方法,所述方法包括选择患有实体瘤的患者,施用本公开内容中的放射性标记的抗体缀合物,和通过PET成像在肿瘤中定位所施用的放射性标记的抗体缀合物,其中在肿瘤中放射性标记的抗体缀合物的存在表明患者适于包含LAG3抑制剂的抗肿瘤疗法。在一些实施方式中,进一步向患者施用放射性标记的抗-PD-1缀合物,并且通过PET成像在肿瘤中定位所施用的放射性标记的抗-PD-1缀合物,其中在肿瘤中放射性标记的抗体缀合物的存在表明患者适于包含PD-1/PD-L1信号轴抑制剂的抗肿瘤疗法。

[0215] 本公开内容提供了用于预测患者对抗肿瘤疗法的应答的方法,所述方法包括选择患有实体瘤的患者,确定肿瘤是否为LAG3阳性,其中如果肿瘤是LAG3阳性的,则预测患者对抗肿瘤疗法具有阳性应答。在某些实施方式中,这样来确定肿瘤是阳性的:施用本公开内容中的放射性标记的抗-LAG3抗体缀合物,并通过PET成像在肿瘤中定位放射性标记的抗体缀合物,其中在肿瘤中放射性标记的抗体缀合物的存在表明肿瘤是LAG3阳性的。

[0216] 在一些实施方式中,抗肿瘤疗法选自PD-1抑制剂(例如,REGN2810、BGB-A317、纳武单抗、匹利珠单抗和帕姆单抗)、PD-L1抑制剂(例如,阿特珠单抗、阿维鲁单抗、度伐鲁单抗、MDX-1105和REGN3504,以及在专利公开号US 2015-0203580中公开的那些)、CTLA-4抑制剂(例如,伊匹单抗)、TIM3抑制剂、BTLA抑制剂、TIGIT抑制剂、CD47抑制剂、GITR抑制剂、另一种T细胞共抑制剂或配体的拮抗剂(例如,CD-28、2B4、LY108、LAIR1、ICOS、CD160或VISTA的抗体)、吲哚胺-2,3-双加氧酶(IDO)抑制剂、血管内皮生长因子(VEGF)拮抗剂[例如,US 7,087,411中所述的“VEGF-Trap”,如阿柏西普或其他VEGF抑制融合蛋白,或者抗-VEGF抗体或其抗原结合片段(例如,贝伐单抗或雷珠单抗)或VEGF受体的小分子激酶抑制剂(例如,舒尼替尼、索拉非尼或帕唑帕尼)]、Ang2抑制剂(例如,奈司珠单抗)、转移生长因子 β (TGF β)抑制剂、表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂(例如,厄洛替尼、西妥昔单抗)、CD20抑制剂(例如,抗-CD20抗体,如利妥昔单抗)、肿瘤特异性抗原的抗体[所述抗原为例如,CA9、CA125、黑色素瘤相关抗原3(MAGE3)、癌胚抗原(CEA)、波形蛋白、肿瘤-M2-PK、前列腺特异性抗原(PSA)、粘蛋白-1、MART-1和CA19-9]、疫苗(例如,卡介苗、癌症疫苗)、增加抗原提呈的佐剂(例如,粒细

胞-巨噬细胞集落刺激因子)、双特异性抗体(例如,CD3xCD20双特异性抗体,或PSMAxCD3双特异性抗体)、细胞毒素、化学治疗剂(例如,达卡巴嗪、替莫唑胺、环磷酰胺、多西紫杉醇、多柔比星、柔红霉素、顺铂、卡铂、吉西他滨、甲氨蝶呤、米托蒽醌、奥沙利铂、紫杉醇和长春新碱)、环磷酰胺、放射疗法、IL-6R抑制剂(例如,沙里鲁单抗)、IL-4R抑制剂(例如,度匹鲁单抗)、IL-10抑制剂、细胞因子(如IL-2、IL-7、IL-21和IL-15)以及抗体药物缀合物(ADC)(例如,抗-CD19-DM4 ADC,和抗-DS6-DM4 ADC)。

[0217] 在一些实施方式中,抗肿瘤疗法选自下述:纳武单抗、伊匹单抗、帕姆单抗及其组合。

[0218] 根据一个方面,本公开内容提供了用于预测患者对包含LAG3抑制剂的抗肿瘤疗法的应答的方法,所述方法包括选择患有实体瘤的患者,确定肿瘤是否为LAG3阳性,其中如果肿瘤是LAG3阳性的,则预测患者具有阳性应答。在某些实施方式中,这样来确定肿瘤是阳性的:施用本公开内容中的放射性标记的抗体缀合物,并通过PET成像在肿瘤中定位放射性标记的抗体缀合物,其中在肿瘤中放射性标记的抗体缀合物的存在表明肿瘤是LAG3阳性的。

[0219] 根据一个方面,本公开内容提供了用于预测患者对包含LAG3抑制剂与PD-1/PD-L1信号轴抑制剂联用的抗肿瘤疗法的应答的方法,所述方法包括选择患有实体瘤的患者,确定肿瘤是否为LAG3阳性和PD-1阳性,其中如果肿瘤是LAG3阳性和PD-1阳性的,则预测患者具有阳性应答。在某些实施方式中,这样来确定肿瘤是LAG3阳性的:施用本公开内容中的放射性标记的抗-LAG3缀合物,并通过PET成像在肿瘤中定位放射性标记的抗体缀合物,其中在肿瘤中放射性标记的抗体缀合物的存在表明肿瘤是LAG3阳性的。在某些实施方式中,这样来确定肿瘤是PD-1阳性的:进一步施用放射性标记的抗-PD-1缀合物,并通过PET成像在肿瘤中定位放射性标记的抗-PD-1缀合物,其中在肿瘤中放射性标记的抗体缀合物的存在表明肿瘤是PD-1阳性的。

[0220] 根据一个方面,本公开内容提供了用于检测对象中LAG3阳性肿瘤的方法。根据这一方面,该方法包括选择患有实体瘤的对象,向对象施用本公开内容中的放射性标记的抗体缀合物,并通过PET成像确定放射性标记的抗体缀合物的定位,其中在肿瘤中放射性标记的抗体缀合物的存在表明肿瘤是LAG3阳性的。

[0221] 在一些方面中,向需要其的对象施用约20mg或更低剂量的、约15mg或更低剂量的、约10mg或更低剂量的(例如,2mg或5mg或10mg剂量的)放射性标记的抗-LAG3抗体缀合物。

[0222] 如在本申请中所使用的,表述“需要其的对象”指表现出癌症的一种或多种症状或适应症,和/或已被诊断为癌症(包括实体瘤),且需要对其进行治疗的人类或非人哺乳动物。在很多实施方式中,术语“对象”可以与术语“患者”互换使用。例如,人类对象可以是被诊断为患有原发性或转移性肿瘤和/或具有一种或多种症状或适应症,包括但不限于不明原因的体重减轻、全身无力、持续性疲乏、食欲不振、发烧、盗汗、骨骼疼痛、呼吸短促、腹胀、胸痛/压力、脾脏肿大以及癌症相关生物标记物(例如,CA125)水平升高。该表述包括具有原发性或已建立肿瘤的对象。在特定的实施方式中,该表述包括患有实体瘤(例如,结肠癌、乳腺癌、肺癌、前列腺癌、皮肤癌、肝癌、骨癌、卵巢癌、宫颈癌、胰腺癌、头颈癌和脑癌)和/或需要针对所述实体瘤进行治疗的人类对象。该术语包括患有原发性或转移性肿瘤(晚期恶性肿瘤)的对象。在某些实施方式中,表述“需要其的对象”包括患有实体瘤的患者,且其对此前的疗法(例如,使用抗癌剂治疗)具有抗性或使用此前的疗法难以治疗、或无法充分控制

实体瘤。例如,该表述包括已使用一种或多种此前的疗法进行治疗的对象,如使用化疗进行治疗(例如,卡铂或多西他赛)。在某些实施方式中,表述“需要其的对象”包括患有实体瘤的患者,且其已使用一种或多种此前的疗法进行治疗,但是随后已复发或转移。在某些实施方式中,该术语包括患有炎性疾病或病症的对象,包括但不限于癌症、类风湿性关节炎、动脉粥样硬化、牙周炎、花粉症、心脏病、冠状动脉疾病、感染性疾病、支气管炎、皮炎、脑膜炎、哮喘、肺结核、溃疡性结肠炎、克罗恩病、炎性肠病、肝炎、鼻窦炎、银屑病、过敏、纤维化、狼疮、血管炎、强直性脊柱炎、格雷夫斯病、乳糜泻、纤维肌痛和移植排斥。

[0223] 在某些实施方式中,本公开内容中的方法用于患有实体瘤的对象。术语“肿瘤”、“癌症”和“恶性肿瘤”在本申请中互换使用。如在本申请中所使用的,术语“实体瘤”指通常不含囊肿或液体区域的异常组织块。实体瘤可以是良性的(不是癌症)或恶性的(癌症)。在一些实施方式中,肿瘤是转移性的。出于本公开内容的目的,术语“实体瘤”指恶性实体瘤。该术语包括以形成其的细胞类型命名的不同类型的实体瘤,即肉瘤(sarcomas)、癌(carcinomas)和淋巴瘤(lymphomas)。在某些实施方式中,术语“实体瘤”包括癌,其包括但不限于结直肠癌、卵巢癌、前列腺癌、乳腺癌、脑癌、宫颈癌、膀胱癌、肛门癌、子宫癌、结肠癌、肝癌、黑色素瘤、转移性黑色素瘤、胰腺癌、肺癌、子宫内膜癌、骨癌、睾丸癌、皮肤癌、肾癌、胃癌、食道癌、头颈癌、唾液腺癌和骨髓瘤。

[0224] 在一些实施方式中,可以将本申请公开的方法用于患有癌症的对象,例如患有血癌、脑癌、肾细胞癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、乳腺癌、肝细胞癌、骨癌、结肠癌、非小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌、结直肠癌、间皮瘤、B细胞淋巴瘤和黑色素瘤的对象。在一些方面中,癌症是转移性的,例如转移性黑色素瘤。

[0225] 根据一个方面,本公开内容提供了治疗对象中肿瘤的方法。根据这一方面,该方法包括选择患有实体瘤的对象;确定该肿瘤是LAG3阳性的;和施用一个或多个剂量的LAG3抑制剂。在某些实施方式中,这样来确定肿瘤是LAG3阳性的:向对象施用本公开内容中的放射性标记的抗体缀合物;通过PET成像将肿瘤中的放射性标记的抗体缀合物可视化,其中在肿瘤中放射性标记的抗体缀合物的存在表明肿瘤是LAG3-阳性的。

[0226] 在另一方面中,治疗方法包括将一个或多个剂量的LAG3抑制剂与下述药物联合施用:CTLA-4抑制剂(例如,伊匹单抗)、TIM3抑制剂、BTLA抑制剂、TIGIT抑制剂、CD47抑制剂、GITR抑制剂、另一种T细胞共抑制剂或配体的拮抗剂(例如,CD-28、2B4、LY108、LAIR1、ICOS、CD160或VISTA的抗体)、吡哆胺-2,3-双加氧酶(IDO)抑制剂、血管内皮生长因子(VEGF)拮抗剂[例如,US 7,087,411中所述的“VEGF-Trap”,如阿柏西普或其他VEGF抑制融合蛋白,或者抗-VEGF抗体或其抗原结合片段(例如,贝伐单抗或雷珠单抗)或VEGF受体的小分子激酶抑制剂(例如,舒尼替尼、索拉非尼或帕唑帕尼)]、Ang2抑制剂(例如,奈司珠单抗)、转移生长因子 β (TGF β)抑制剂、表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂(例如,厄洛替尼、西妥昔单抗)、CD20抑制剂(例如,抗-CD20抗体,如利妥昔单抗)、肿瘤特异性抗原的抗体[所述抗原为例如,CA9、CA125、黑色素瘤相关抗原3(MAGE3)、癌胚抗原(CEA)、波形蛋白、肿瘤-M2-PK、前列腺特异性抗原(PSA)、粘蛋白-1、MART-1和CA19-9]、疫苗(例如,卡介苗、癌症疫苗)、增加抗原提呈的佐剂(例如,粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子)、双特异性抗体(例如,CD3xCD20双特异性抗体,或PSMAxCD3双特异性抗体)、细胞毒素、化学治疗剂(例如,达卡巴嗪、替莫唑胺、环磷酰胺、多西紫杉醇、多柔比星、柔红霉素、顺铂、卡铂、吉西他滨、甲氨蝶呤、米托蒽醌、奥沙利

铂、紫杉醇和长春新碱)、环磷酰胺、放射疗法、IL-6R抑制剂(例如,沙里鲁单抗)、IL-4R抑制剂(例如,度匹鲁单抗)、IL-10抑制剂、细胞因子(如IL-2、IL-7、IL-21和IL-15)以及抗体药物缀合物(ADC)(例如,抗-CD19-DM4ADC,和抗-DS6-DM4 ADC)、抗炎药(例如,皮质类固醇和非甾体抗炎药)、膳食补充剂如抗氧化剂或者治疗癌症的任意其他疗法。在某些实施方式中,可以将LAG3抑制剂用于与癌症疫苗(包括树突状细胞疫苗、溶瘤病毒、肿瘤细胞疫苗等)联用,以增强抗肿瘤应答。可以用于与LAG3抑制剂联用的癌症疫苗的实例包括用于黑色素瘤和膀胱癌的MAGE3疫苗、用于乳腺癌的MUC1疫苗、用于脑癌(包括多形性胶质母细胞瘤)的EGFRv3(例如,Rindopepimut)或ALVAC-CEA(用于CEA+癌症)。

[0227] 在某些实施方式中,在方法中可以将LAG3抑制剂用于与放疗联用,以产生长期持久的抗肿瘤应答和/或增强癌症患者的存活。在一些实施方式中,可以将LAG3抑制剂(例如,抗-LAG3抗体)在向癌症患者施用放疗之前、同时或之后施用。例如,可以向肿瘤病变施用一个或多个剂量的放疗,然后施用一个或多个剂量的抗-LAG3抗体。在一些实施方式中,可以向肿瘤病变局部施用放疗以增强患者肿瘤的局部免疫应答(辅助放疗)和/或杀死肿瘤细胞(消融放疗),随后全身施用抗-LAG3抗体。例如,可以将颅内放疗与全身施用抗-LAG3抗体联合给予脑癌患者(例如,多形性胶质母细胞瘤)。在某些实施方式中,可以将抗-LAG3抗体与放疗和化疗剂(例如,替莫唑胺)或VEGF拮抗剂(例如,阿柏西普)联合施用。

[0228] 在某些实施方式中,可以将LAG3抑制剂与一种或多种抗病毒药联合施用,以治疗由例如LCMV、HIV、HPV、HBV或HCV引起的病毒感染。抗病毒药的实例包括但不限于齐多夫定、拉米夫定、阿巴卡韦、利巴韦林、洛匹那韦、依法韦仑、可比司他、替诺福韦、利匹韦林和皮质类固醇。

[0229] 在某些实施方式中,可以将LAG3抑制剂与一种或多种抗细菌药联合施用,以治疗由例如立克次体细菌、杆菌、克雷伯氏菌、脑膜炎球菌和淋球菌、变形杆菌、肺炎球菌、假单胞菌、链球菌、葡萄球菌、沙雷氏菌、博氏菌、嗜酸芽孢杆菌、衣原体、梭菌、白喉棒杆菌、军团菌、麻风分枝杆菌、麻风分枝杆菌新种(*Mycobacterium lepromatosis*)、沙门氏菌、霍乱弧菌和耶尔森氏菌鼠疫菌引起的细菌感染。抗细菌药的实例包括但不限于青霉素类、四环素类、头孢菌素类、喹诺酮类、林可霉素类、大环内酯类、酮内酯类、磺胺类、糖肽类、氨基糖苷类和碳青霉烯类。

[0230] 在某些实施方式中,可以将LAG3抑制剂与一种或多种抗真菌药联合施用,以治疗由例如曲霉菌(烟曲霉、黑曲霉等)、皮肤芽孢杆菌、念珠菌(白色念珠菌、克鲁斯念珠菌、光滑念珠菌、热带念珠菌等)、球孢子菌、新型隐球菌、毛霉属(毛霉菌、犁头霉、根霉等)、荚膜组织胞浆菌、巴西副球孢子菌和申克氏胞丝菌引起的真菌感染。抗真菌药的实例包括但不限于两性霉素B、氟康唑、伏立康唑(voriconazole)、泊沙康唑、伊曲康唑、伏立康唑(voriconazole)、阿尼芬净、卡泊芬净、米卡芬净和氟胞嘧啶。

[0231] 在某些实施方式中,可以将LAG3抑制剂与一种或多种抗寄生虫药联合施用,以治疗由例如内阿米巴属物种、蛲虫、利什曼虫属物种、弓蛔虫属物种、疟原虫属物种、血吸虫属物种、猪带绦虫、弓形虫和克氏锥虫引起的寄生虫感染。抗寄生虫药的实例包括但不限于吡喹酮、奥沙尼喹、甲硝唑、替硝唑、硝唑尼特、去氢依米丁或氯喹、二氯尼特、碘喹啉、氯喹、巴龙霉素、双羟萘酸噻嘧啶、阿苯达唑、硝呋莫司和苯并咪唑。

[0232] 其他治疗活性剂/组分可以在施用LAG3抑制剂之前、同时或之后施用。出于本公开

内容的目的,可以将这种施用方案认为是将LAG3抑制剂与第二种治疗活性组分“联合”施用。

[0233] 在一些方面中,治疗方法包括:选择细菌感染、病毒感染、真菌感染或寄生虫感染的对象;确定在所述对象中的受累组织是LAG3阳性的;以及施用适于所述感染的一个或多个剂量的治疗剂。在某些实施方式中,这样来确定受累组织是LAG3阳性的:向所述对象施用本公开内容中的放射性标记的抗-LAG3缀合物;和在所述对象中通过PET成像使放射性标记的抗体缀合物可视化,其中在组织中放射性标记的抗体缀合物的存在表明所述组织是LAG3阳性的。在某些实施方式中,进行一次或多次给药和可视化的步骤,以监测治疗剂治疗感染的作用。

[0234] 在一些方面中,治疗方法包括选择患有实体瘤的对象;确定所述肿瘤是LAG3-阳性和PD-1-阳性的;和施用一个或多个剂量的LAG3抑制剂和/或一个或多个剂量的PD-1/PD-L1信号轴抑制剂(例如,抗-PD-1抗体或抗-PD-L1抗体)。在某些实施方式中,这样来确定肿瘤是LAG3阳性的:向对象施用本公开内容中的放射性标记的抗-LAG3缀合物;和通过PET成像使在肿瘤中的放射性标记的抗体缀合物可视化,其中在肿瘤中放射性标记的抗体缀合物的存在表明肿瘤是LAG3-阳性的。在某些实施方式中,这样来确定肿瘤是PD-1阳性的:向对象施用本公开内容的放射性标记的抗-PD-1缀合物;和通过PET成像使在肿瘤中的放射性标记的抗-PD-1缀合物可视化,其中在肿瘤中放射性标记的抗-PD-1缀合物的存在表明肿瘤是PD-1-阳性的。

[0235] 抗-PD-1抗体的实例包括REGN2810、BGB-A317、纳武单抗、匹利珠单抗和帕姆单抗。

[0236] 抗-PD-L1抗体的实例包括阿特珠单抗、阿维鲁单抗、度伐鲁单抗、MDX-1105和REGN3504,以及专利公开号US 2015-0203580中公开的那些。

[0237] 可以在LAG3抑制剂施用之前、同时或之后施用PD-1/PD-L1信号轴抑制剂。出于本公开内容的目的,将此类施用方案认为是LAG3抑制剂与PD-1/PD-L1信号轴抑制剂“联用”。

[0238] 如在本申请中所使用的,术语“治疗”等指减轻症状,暂时或永久性消除导致症状的原因,以延迟或抑制肿瘤生长,降低肿瘤细胞负载或肿瘤负荷,促进肿瘤消退,引起肿瘤缩小、坏死和/或消失,预防肿瘤复发,预防或抑制转移,抑制转移性肿瘤生长和/或增加对象存活持续时间。

[0239] 根据一个方面,本公开内容提供了用于监测对象中抗肿瘤疗法有效性的方法,其中所述方法包括选择患有实体瘤的对象,其中使用抗肿瘤疗法对所述对象进行治疗;向所述对象施用本公开内容中的放射性标记的抗-LAG3缀合物;通过PET成像对所施用的放射性标记的缀合物在肿瘤中的定位进行成像;和确定肿瘤生长情况,其中放射性标记的信号与基线相比降低则表明抗肿瘤疗法的有效性。在某些实施方式中,抗肿瘤疗法包含LAG3抑制剂。在某些实施方式中,抗肿瘤疗法还包含PD-1/PD-L1信号轴抑制剂(例如,抗-PD-1抗体或抗-PD-L1抗体)。

[0240] 在某些实施方式中,本公开内容提供了评估肿瘤的炎症状态变化情况的方法,所述方法包括选择患有实体瘤的对象,其中使用抗肿瘤疗法对所述对象进行治疗;向所述对象施用本申请提供的放射性标记的抗-LAG3缀合物;通过PET成像对所施用的放射性标记的缀合物在肿瘤中的定位进行成像;其中放射性标记的信号与基线相比增加则表明炎症增加和抗肿瘤疗法的有效性。在某些实施方式中,抗肿瘤疗法包含LAG3抑制剂和/或PD-1/PD-L1

信号轴抑制剂(例如,抗-PD-1抗体或抗-PD-L1抗体)。在某些实施方式中,所述抗肿瘤疗法包含PD-1抑制剂(例如,REGN2810、BGB-A317、纳武单抗、匹利珠单抗和帕姆单抗)、PD-L1抑制剂(例如,阿特珠单抗、阿维鲁单抗、度伐鲁单抗、MDX-1105和REGN3504,以及在专利公开号US 2015-0203580中公开的那些)、CTLA-4抑制剂(例如,伊匹单抗)、TIM3抑制剂、BTLA抑制剂、TIGIT抑制剂、CD47抑制剂、GITR抑制剂、另一种T细胞共抑制剂或配体的拮抗剂(例如,CD-28、284、LY108、LAIR1、ICOS、CD160或VISTA的抗体)、吡啶胺-2,3-双加氧酶(IDO)抑制剂、血管内皮生长因子(VEGF)拮抗剂[例如,US 7,087,411中所述的“VEGF-Trap”,如阿柏西普或其他VEGF抑制融合蛋白,或者抗-VEGF抗体或其抗原结合片段(例如,贝伐单抗或雷珠单抗)或VEGF受体的小分子激酶抑制剂(例如,舒尼替尼、索拉非尼或帕唑帕尼)]、Ang2抑制剂(例如,奈司珠单抗)、转移生长因子 β (TGF β)抑制剂、表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂(例如,厄洛替尼、西妥昔单抗)、CD20抑制剂(例如,抗-CD20抗体,如利妥昔单抗)、肿瘤特异性抗原的抗体[所述抗原例如,CA9、CA125、黑色素瘤相关抗原3(MAGE3)、癌胚抗原(CEA)、波形蛋白、肿瘤-M2-PK、前列腺特异性抗原(PSA)、粘蛋白-1、MART-1和CA19-9]、疫苗(例如,卡介苗、癌症疫苗)、增加抗原提呈的佐剂(例如,粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子)、双特异性抗体(例如,CD3xCD20双特异性抗体,或PSMAxCD3双特异性抗体)、细胞毒素、化学治疗剂(例如,达卡巴嗪、替莫唑胺、环磷酰胺、多西紫杉醇、多柔比星、柔红霉素、顺铂、卡铂、吉西他滨、甲氨蝶呤、米托蒽醌、奥沙利铂、紫杉醇和长春新碱)、环磷酰胺、放射疗法、IL-6R抑制剂(例如,沙里鲁单抗)、IL-4R抑制剂(例如,度匹鲁单抗)、IL-10抑制剂、细胞因子(如IL-2、IL-7、IL-21和IL-15)以及抗体药物缀合物(ADC)(例如,抗-CD19-DM4 ADC,和抗-DS6-DM4 ADC)。

[0241] 如在本申请中所使用的,针对肿瘤中LAG3的表达,术语“基线”指某一剂量抗肿瘤剂施用之前或施用对象摄入放射性标记的缀合物的数值。使用本领域公知的方法确定放射性标记的缀合物的摄入情况(参见例如,Oosting等,2015,J.Nucl.Med.56:63-69)。在某些实施方式中,抗肿瘤疗法包含LAG3抑制剂。

[0242] 在一些实施方式中,在使用标准免疫疗法治疗之前和之后按次序进行iPET扫描和肿瘤组织活检。此类免疫疗法可以选自下述:纳武单抗、伊匹单抗、帕姆单抗及其组合。

[0243] 为确定抗肿瘤疗法是否是有效的,在基线时以及在施用LAG3抑制剂后的一个或多个时间点对放射性标记的缀合物的摄入情况进行定量。例如,可以在开始使用LAG3抑制剂(例如抗-LAG3抗体)治疗后第2天、第3天、第4天、第5天、第6天、第7天、第8天、第9天、第10天、第11天、第12天、第14天、第15天、第22天、第25天、第29天、第36天、第43天、第50天、第57天、第64天、第71天、第85天;或第1周、第2周、第3周、第4周、第5周、第6周、第7周、第8周、第9周、第10周、第11周、第12周、第13周、第14周、第15周、第16周、第17周、第18周、第19周、第20周、第21周、第22周、第23周、第24周或更长时间结束时,测量所施用的放射性标记的抗体缀合物(例如,放射性标记的抗-LAG3抗体缀合物)的摄入情况。将开始治疗后某一特定时间点的摄入值与基线时的摄入值之间的差异用于确定抗肿瘤疗法的作用是否有效(肿瘤消退或进展)。

[0244] 在某些实施方式中,静脉内或皮下向对象施用放射性标记的抗体缀合物。在某些实施方式中,瘤内施用放射性标记的抗体缀合物。施用后,放射性标记的抗体缀合物定位于肿瘤中。通过PET成像对定位的放射性标记的抗体缀合物进行成像,并且通过本领域公知的

方法测量肿瘤对放射性标记的抗体缀合物的摄入情况。在某些实施方式中,在施用放射性标记的缀合物后1、2、3、4、5、6或7天后进行成像。在某些实施方式中,在施用放射性标记的抗体缀合物的当天进行成像。

[0245] 在某些实施方式中,抗体或其抗原结合片段与LAG3特异性结合。在某些实施方式中,抗-LAG3抗体包含HCVR的CDR,其中所述HCVR具有选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO: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、458、466、474、482、490、498、506、514、538和554;和LCVR的CDR,其中所述LCVR具有选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO: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、522、530、546和562。

[0246] 在某些实施方式中,LAG3抑制剂包含与LAG3特异性结合的抗体或其抗原结合片段。在某些实施方式中,抗-LAG3抗体是BMS986016。在某些其他实施方式中,LAG3抑制剂包含与LAG3特异性结合的抗体或其抗原结合片段。在一个实施方式中,抗-LAG3抗体包含SEQ ID NO:418所示的HCVR和SEQ ID NO:426所示的LCVR。

[0247] IV. 实施例

[0248] 通过下述非限制性实施例来说明本公开内容中的某些实施方式。

[0249] 实施例1:针对LAG3的人抗体的产生

[0250] LAG3片段与小鼠Fc区基因融合产生针对LAG3的人抗体,LAG3片段的范围大约从Genbank登陆号NP_002277.4的氨基酸29-450(SEQ ID NO:582)。直接给予如US 8,502,018B2中所描述的VELOCIMMUNE®小鼠(即,包含编码人免疫球蛋白重链和κ轻链可变区的DNA的经工程化改造的小鼠)或如WO 2013022782中所描述的人源化通用轻链(ULC)VelocImmune®小鼠免疫原和佐剂以刺激产生免疫应答。通过LAG3特异性免疫测定监测抗体的免疫应答。当达到期待的免疫应答时,收集脾细胞并与小鼠骨髓瘤细胞融合以保持其活力,并形成杂交瘤细胞系。筛选和选择杂交瘤细胞系以鉴定生产LAG3特异性抗体的细胞系。使用这种技术,以及上文所述的免疫原,获得了若干抗-LAG3嵌合抗体(即,具有人可变结构域和小鼠恒定结构域的抗体)。可以通过使用人恒定区替代小鼠恒定区获得抗体的全人源形式。将采用这种方法在VELOCIMMUNE®小鼠中产生的示例性抗体命名为H1M14985N、H1M14987N、H2M14811N、H2M14885N、H2M14926N、H2M14927N、H2M14931N、H2M18336N、H2M18337N和H4H14813N。

[0251] 如美国专利7,582,298中所述,还直接从未与骨髓瘤细胞融合的抗原阳性B细胞(来自两种免疫小鼠之一)中分离抗-LAG3抗体,其全部内容通过引用并入本申请。使用这种方法,获得了几种抗-LAG3抗体(即,具有人可变结构域和人恒定结构域的抗体);将采用这种方法产生的示例性抗体命名如下:H4H15477P、H4H15483P、H4H15484P、H4H15491P、H4H17823P、H4H17826P2、H4H17828P2、H4sH15460P、H4sH15462P、H4sH15463P、H4sH15464P、H4sH15466P、H4sH15467P、H4sH15470P、H4sH15475P、H4sH15479P、H4sH15480P、H4sH15482P、H4sH15488P、H4sH15496P2、H4sH15498P2、H4sH15505P2、H4sH15518P2、H4sH15523P2、H4sH15530P2、H4sH15555P2、H4sH15558P2、H4sH15567P2和H4H17819P。

[0252] 从ULC VELOCIMMUNE®小鼠的B-细胞中产生了示例性抗体H4sH15496P2、H4sH15498P2、H4sH15505P2、H4sH15518P2、H4sH15523P2、H4sH15530P2、H4sH15555P2、

H4sH15558P2和H4sH15567P2。

[0253] 在下述实施例中详细描述了使用本实施例所述方法产生的示例性抗体的生物学性质。

[0254] 实施例2:抗-LAG3抗体H4sH15482P与p-SCN-Bn-DF0的缀合

[0255] 为了对母体抗-LAG3抗体H4sH15482P(具有SEQ ID NO:418/426所示的HCVR/LCVR序列对;以下称为mAb1)和同种型对照抗体进行修饰以使其适于放射性标记的免疫PET研究,将螯合剂p-SCN-bn-去铁胺(DF0;Macrocylics,目录号:B-705)附接到抗体上。

[0256] 为了进行修饰,首先通过在4℃下透析过夜(Slide-A-Lyzer透析盒G2 10k MWCO; ThermoScientific)将mAb1从组氨酸缓冲液中缓冲液交换至PBS中,pH 7.2,然后使用PD-10柱(GE Healthcare,目录号:17-0851-01)再缓冲液交换至由50mM碳酸盐缓冲液、150mM NaCl组成的缓冲液中,pH 9.0(缀合缓冲液)。为了确定缓冲液交换后的浓度,使用基于MacVector序列的消光系数 $223400\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ 和分子量 145709g/mol (见表2)在Nanodrop 2000 UV/VIS分光光度计(Thermo Scientific)上对样品进行测量。在15mL聚丙烯管中,将 $1485.24\mu\text{L}$ mAb1(70mg)加入 $5374.8\mu\text{L}$ 缀合缓冲液中。将 $139\mu\text{L}$ 含DF0的DMSO溶液以四分之一的增量加入mAb1溶液中,每次均通过使用移液器上下吹打轻柔混合。最终的溶液是含 10mg/mL mAb1的缀合缓冲液,所述缀合缓冲液中还含有具有3倍摩尔过量的DF0的2% DMSO。将该溶液在37℃水浴中孵育,无需另外搅拌。

[0257] 在37℃下30分钟后,使溶液迅速通过预先用含250mM NaAcO的缓冲液(pH 5.4)(制剂缓冲液)平衡的PD-10脱盐柱(GE Healthcare,目录号:17-0851-01)。使用10K MWCO浓缩器(Amicon Ultra-15离心过滤装置,EMD Millipore,目录号:UFC901024)使溶液体积减少约50%。通过针头过滤器(Acrodisc 13mm针头过滤器,Pall Corporation,目录号:4602)对最终的溶液进行无菌过滤。随后利用UV/VIS分光光度计测量浓度和DF0与抗体的比例(DAR)。见图1。为了进行吸光度测量,在252nm(A₂₅₂)、280nm(A₂₈₀)和600nm(A₆₀₀)下针对制剂缓冲液对DF0缀合的抗体进行测量。为了进行计算,使用下述方程在每个吸光度值处进行背景校正:

$$[0258] \quad A'_{\lambda} = A_{\lambda} - A_{600}$$

[0259] 使用SEC色谱对抗体缀合物的聚集情况进行检测,将25ug样品注入Superdex 200柱(GE Healthcare,目录号:17-5175-01),在280nm下使用PBS流动相(0.75mL/min)监测。见图2。通过SDS-PAGE 4-20%Tris/Gly预制凝胶(Novex)(上样量2ug)评价抗体完整性。使用下述方程计算抗体浓度、缀合物浓度和DAR:

[0260] 抗体浓度计算

$$[0261] \quad \text{Conc mAb (mg/mL)} = \frac{A'_{280}}{\epsilon_{280}} * MW$$

[0262] 缀合物浓度计算

$$[0263] \quad \text{Conc conjugate (mg/mL)} = \frac{A'_{252} - 1.53A'_{280}}{\epsilon_{252} - 1.53\epsilon_{280}} * MW$$

[0264] DAR计算

$$[0265] \quad \text{DAR} = \frac{\epsilon_{252}A'_{280} - \epsilon_{280}A'_{252}}{18800A'_{252} - 28700A'_{280}}$$

[0266] 表2:摩尔消光系数和分子量

[0267]	mAb	MW (g/mol)	ϵ_{280} (M ⁻¹ cm ⁻¹)	ϵ_{252} (M ⁻¹ cm ⁻¹)
	mAb1	145709	223400	87077

[0268] 表3:DF0附接后的UV DAR、聚集百分比和浓度

[0269]	抗体	UV DAR	浓度 (mg/mL)	聚集%
	mAb1	1.48	13.58	1.4%

[0270] 实施例3:DF0缀合单克隆抗体的⁸⁹Zr螯合

[0271] 为了在体内研究中使用免疫PET,使用⁸⁹Zr对DF0缀合的抗-LAG3抗体mAb1和DF0缀合的同种型对照抗体进行放射性标记。

[0272] 首先使DF0缀合抗体在1M HEPES (pH 7.2) 中达到1.25mg/mL。用于每项研究的DF0-Ab缀合物的配方列于表4中。另外,使用表5中所示的每项研究对应的配方制备⁸⁹Zr溶液。⁸⁹Zr-草酸储备液来自3D Imaging。首先使用Capintec CRC-25R剂量校准仪(Capintec#520)确认溶液最终的放射性,然后立即与DF0-Ab缀合物溶液结合,轻柔混合(用移液器上下吹打),随后在室温下孵育45分钟。

[0273] 孵育后,将混合物转移至使用250mM醋酸钠(pH 5.4)预平衡的脱盐柱进行重力脱盐,研究1为PD-10 (GE Healthcare,目录号:17-0851-01),或者,研究2为NAP-5 (GE Healthcare,目录号:17-0853-02)。对于研究1,将反应混合物加入PD-10柱。在反应内容物进入柱床后,弃去流出物。用pH 5.4的250mM乙酸钠(制剂缓冲液)洗脱产物,并按照制生产厂商的说明收集洗脱液。对于研究2,将混合物转移至NAP-5柱,并弃去流出物。用pH 5.4的250mM乙酸钠(制剂缓冲液)洗脱产物,并按照制生产厂商的说明收集洗脱液。接下来,使用UV/VIS分光光度计测量Ab的浓度,利用下述方程使用280nm下适当的消光系数和吸光度进行计算:

[0274] $\text{浓度 (mg/mL)} = 280\text{nm下的吸光度} \div 280\text{nm下的消光系数 (见表6)}$

[0275] 以克为单位测量的最终质量记录在表7中。然后使用剂量校准仪测量放射性并在表7中报告。使用带有串联的UV 280和放射性同位素检测器的SEC-HPLC (Agilent 1260, Lablogic Radio-TLC/HPLC检测器,SCAN-RAM)对最终的物质(5ug)进行分析,该分析使用Superdex 200增加柱,以PBS作为流动相,流速为0.75mL/min。使用放射性示踪剂,通过比较总蛋白峰(~10至16min)与未标记⁸⁹Zr峰(~25min)的积分确定放射化学纯度(100%-未标记⁸⁹Zr的百分比)。通过比较高分子量(HMW)物质峰(10min至~15min)与单体峰(~16min)的积分,利用UV 280追踪确定单体纯度百分比。

[0276] 使用下述方程确定每个放射性标记缀合物的比活度和蛋白回收率(%):

[0277] a. 缀合物的质量 (mg) = 溶液的浓度 (mg/mL) x 溶液的质量 (g)

[0278] b. 比活度 (mCi/mg) = 检测瓶的活度 (mCi) ÷ 缀合物的质量 (mg)

[0279] c. 蛋白回收率 = 初始缀合物质量 (mg) ÷ 缀合物质量 (mg)

[0280] 最后,观察外观并记录在表7中。结果合并在表7中。如图3-5所示的放射性-SEC-HPLC色谱图证实了至少98%的放射化学纯度。如图6-8所示的UV280-HPLC SEC色谱图证实了具有较多的单体产物(99%)。

[0281] 表4:用于放射性标记的DFO-抗体缀合物的制备

放射性标记#	研究#	放射性标记批号	浓度 (mg/mL)	DAR*	缀合物质量 (mg)	总体积 (uL)	终浓度 (mg/mL)
1	1	同种型-DFO- ⁸⁹ Zr	15.4	1.53	250	200	1.25
2	1	mAb1-DFO- ⁸⁹ Zr	13.6	1.48	500	400	1.25
3	2	mAb1-DFO- ⁸⁹ Zr	13.6	1.48	100	80	1.25

[0283] *将DAR定义为DFO与抗体的比值。

[0284] 表5:用于放射性标记的⁸⁹Zr反应溶液的制备

放射性标记	研究#	放射性标记批号	⁸⁹ Zr-o 草酸盐 (uL)	1 M HEPES, pH 7.2 (uL)	终体积 (uL)	最终的活度 (uCi)	比活度 (uCi/uL)
1	1	同种型-DFO- ⁸⁹ Zr	~3	500	1000	995	1.0
2	1	mAb1-DFO- ⁸⁹ Zr	~5	500	2000	2060	1.0
3	2	mAb1-DFO- ⁸⁹ Zr	~6	394	400	2010	5.0

[0286] 表6:缀合物批次的消光系数

放射性标记批号	ϵ_{280} (AUml mg ⁻¹ cm ⁻¹)
同种型-DFO- ⁸⁹ Zr	1.70
mAb1-DFO- ⁸⁹ Zr	1.72

[0288] 表7:用于体内成像和生物分布研究的⁸⁹Zr标记的DFO-Ab缀合物总结

放射性标记	研究#	缀合物批号	外观	放射化学纯度* (%)	单体纯度* (%)	蛋白回收率 (%)	浓度 (mg/mL)	比活度 (mCi/mg)
1	1	同种型-DFO- ⁸⁹ Zr	澄清	99.7%	98.6%	70%	0.108	3.41
2	1	mAb1-DFO- ⁸⁹ Zr	澄清	>99.9%	97.5%	70%	0.133	3.58
3	2	mAb1-DFO- ⁸⁹ Zr	澄清	98.2%	93.8 %	57%	0.121	14.7

[0290] *根据放射性-SEC-HPLC,**根据UV-SEC-HPLC

[0291] 实施例4:免疫反应性

[0292] 按照如下所示测量放射性标记的抗-LAG3抗体和同种型对照抗体的免疫反应性 (IR)。在这些测定中,将20ng各⁸⁹Zr标记的抗体加入终体积为1mL的 15×10^6 个MC38-cOVA/eGFP-mLAG3^{-/-}hLAG3^{Tg}细胞中。持续混合并将样品孵育45分钟(37℃, 5%CO₂),随后使用培养基洗涤2次,以除去任何未结合的抗体。然后在自动 γ 计数器(2470Wizard2, Perkin Elmer)中针对含有相同20ng⁸⁹Zr标记抗体的2个参照标准品对待测细胞球团的放射性活度进行计数。使用标准品的平均值作为总活度的指标来确定样品的免疫反应性百分比。

[0293] 如表8中所示,经过缀合和放射性标记后,⁸⁹Zr标记的抗-LAG3抗体仍保持了免疫反应性,具有86%的IR。

[0294] 表8:⁸⁹Zr螯合的DFO-缀合物的免疫反应性

[0295]	样品	Zr ⁸⁹ CPM
	标准品1	39643
	标准品2	40134
	标准品的平均值	39889
	细胞	34261
	IR	86%

[0296] 实施例5:放射性标记的抗-LAG3抗体在小鼠LAG3阳性肿瘤中的选择性定位

[0297] 植入肿瘤和分配给药组:

[0298] 为了进行体内成像,使用LAG3阳性肿瘤细胞系。首先,使用小鼠结肠癌细胞系MC38-cOVA/eGFP-mLAG3^{-/-}hLAG3^{Tg}。此处,细胞过表达人LAG3和与eGFP融合的全长鸡卵白蛋白,其通过慢病毒(分别为pLVX EF1a和pLKO SSFV)转导引入。对于MC38-cOVA/eGFP-mLAG3^{-/-}hLAG3^{Tg}肿瘤移植,将1x 10⁶个细胞皮下接种至雄性NCr裸小鼠(Taconic, Hudson NY)的左侧肋腹部。一旦肿瘤达到100-150mm³的平均体积(植入后~第7天),将小鼠随机分成5组并给予待测或对照⁸⁹Zr标记的抗体。

[0299] 给药和⁸⁹Zr-DF0-mAb1的生物分布:

[0300] 为了在携带MC38/ova/LAG3肿瘤的裸小鼠中进行初始研究,小鼠以蛋白剂量~0.6mg/kg接受50±1μCi⁸⁹Zr标记的抗体。为了进行生物分布研究,在给药后6天将小鼠麻醉,并且通过心脏穿刺采血。然后,切取肿瘤和正常组织,并放入计数管中。随后,通过在自动γ计数器(Wizard 2470, Perkin Elmer)对样品进行测量采集⁸⁹Zr的计数数据(以CPM计)。还对所有组织称重并使用由注射材料制备的标准品计算每个样品的每克注射剂量百分比(% ID/g)。

[0301] 结果、总结和结论:

[0302] 在本实施例中,携带MC38/ova/hLAG3肿瘤的NCr小鼠以最终剂量50μCi/小鼠接受与⁸⁹Zr缀合的抗-LAG3 mAb1或非结合的抗体。随后将小鼠放置6天直至收集血液、肿瘤和组织,并针对所有样品计算样品的% ID/g。每种抗体的平均% ID/g列于表9中。由此可知,在MC38/ova/hLAG3肿瘤中的⁸⁹Zr缀合的抗-LAG3 mAb1摄取量明显高于其他正常组织,其中肿瘤摄取量为43.1%,显著高于在胸腺中观察到的次高摄取量6.6% ID/g。在非结合抗体中观察到抗-LAG3 mAb1摄取进入肿瘤的特异性显著降低,其肿瘤摄取量为7.8%。

[0303] 表9:

样品	⁸⁹ Zr- mAb1		⁸⁹ Zr-非结合 Ab	
	平均值 %ID/G	标准偏差 %ID/G	平均值 %ID/G	标准偏差 %ID/G
肝脏	0.5	6.2	3.9	0.3
脾脏	4.2	0.8	6.7	0.8
肾脏	5.1	0.8	6.2	1.2
骨	4.3	2.1	4.9	1.0
肺	3.1	2.3	9.3	2.1
心脏	2.6	0.9	6.5	2.4
血液	5.9	3.1	15.7	2.6
胸腺	6.7	1.7	12.1	1.8

[0305]	MC38/ova/LAG3	43.1	9.5	7.8	0.4
	S.BOWEL	1.7	0.5	2.8	0.5

[0306] 实施例6:放射性标记的抗-LAG3抗体在小鼠Raji/PBMC肿瘤中的选择性定位

[0307] 本实施例描述了在共植入Raji细胞和人PBMC的NSG小鼠中锆-89标记的DF0-抗-LAG3抗体缀合物的体内成像和离体生物分布。

[0308] 在本实施例中使用的示例性抗体是MAb1,包含如SEQ ID NO:418/426所示的HCVR/LCVR。

[0309] 植入肿瘤和分配给药组:

[0310] 为证实放射性标记的抗体对LAG3靶向的特异性,将 2×10^6 个Raji细胞和 5×10^5 个人PBMC(批号0151029, ReachBio Research Labs)共植入雌性NSG小鼠(8-10周龄, Jackson Labs)的右侧肋腹部。植入肿瘤14天后,将小鼠随机分成4组,并静脉内注射不同蛋白剂量的 ^{89}Zr -DF0-mAb1。

[0311] 给药和 ^{89}Zr -DF0-mAb1的PET/CT成像:

[0312] 在肿瘤植入后第14天,向携带Raji/hPBMC肿瘤的小鼠注射5、0.3、0.1或0.03mg/kg ^{89}Zr -DF0-mAb1。接受0.1和0.03mg/kg的小鼠分别接受了 ~ 30 或 $\sim 9\mu\text{Ci}$ 放射性标记的 ^{89}Zr -DF0-mAb1。接受5或0.3mg/kg蛋白剂量的小鼠接受 $\sim 30\mu\text{Ci}$ 放射性标记的 ^{89}Zr -DF0-mAb1和附加的非-DF0缀合的mAb1(L5)作为补充剂以产生最终注射的总蛋白剂量。

[0313] 给予 ^{89}Zr -DF0-mAb1后6天评价抗体定位的PET成像。使用Sofie Biosciences G8 PET/CT(Sofie Biosciences and Perkin Elmer)采集PET/CT图像。在采集图像之前,对仪器进行预校正以检测 ^{89}Zr 。能量窗的范围为150至650keV,在视场中心的重建分辨率为1.4mm。使用异氟烷对小鼠进行诱导麻醉,并在成像期间保持连续的异氟烷气流。使用G8采集软件采集静态10分钟的图像,然后使用预先配置的设置重建。针对衰减和其他参数校正图像数据。在PET采集之后获取CT图像,并且随后与PET图像共同配准。使用VivoQuant后处理软件(inviCRO Imaging Services)制作图像。

[0314] ^{89}Zr -DF0-mAb1的生物分布:

[0315] 对于生物分布而言,在最后的时间点(^{89}Zr -DF0-mAb1给药后6天)将小鼠麻醉,并且通过心脏穿刺采血。然后,切取Raji/hPBMC肿瘤和正常组织,放入计数管中并称重。随后,通过在自动 γ 计数器(Wizard 2470, Perkin Elmer)对样品进行测量采集 ^{89}Zr 的计数数据(以CPM计)。使用由注射材料制备的标准品计算每个样品的每克注射剂量百分比(% ID/g)。

[0316] 结果、总结和结论:

[0317] 本研究证实了 ^{89}Zr -DF0-mAb1抗原特异性靶向在NSG小鼠中皮下生长的Raji/hPBMC肿瘤中的人淋巴细胞上表达的LAG3。与较低剂量0.3、0.1和0.03mg/kg ^{89}Zr -DF0-mAb1相比,阻断剂量5mg/kg ^{89}Zr -DF0-mAb1在Raji/hPBMC肿瘤中显示出增加的血液摄入量(% ID/g)和较低的肿瘤摄入量(% ID/g)(表10)。此外,随着蛋白剂量降低,平均肿瘤与血液比率增加,证实了在体内对Lag-3的特异性(表10)。除了靶向在Raji/hPBMC肿瘤中表达的Lag-3以外,较低剂量0.3、0.1和0.03mg/kg ^{89}Zr -DF0-mAb1显示出靶向荷瘤小鼠的脾脏和腋窝淋巴结。施用 ^{89}Zr -DF0-mAb1后第6天的代表性PET图像(图9)证实了,与5mg/kg相比,0.03mg/kg ^{89}Zr -DF0-mAb1对肿瘤、脾脏和腋窝淋巴结具有更高的靶向性。

[0318] 表10:在携带Raji/hPBMC肿瘤的NSG小鼠中以蛋白剂量5、0.3、0.1或0.03mg/kg注

射施用⁸⁹Zr-DFO-mAb1后第6天的离体生物分布。值以% ID/g和肿瘤与血液比率平均值和标准偏差表示

[0319]

样品	⁸⁹ Zr-DFO- mAb1 5 mg/kg		⁸⁹ Zr-DFO- mAb1 0.3 mg/kg		⁸⁹ Zr-DFO- mAb1 0.1 mg/kg		⁸⁹ Zr-DFO- mAb1 0.03 mg/kg	
	平均值 %ID/g	标准偏 差 %ID/g	平均值 %ID/g	标准偏 差 %ID/g	平均值 %ID/g	标准偏 差 %ID/g	平均值 %ID/g	标准偏 差 %ID/g
血液	18.45	1.69	12.17	3.20	8.13	4.28	7.81	5.37
肿瘤	20.52	5.34	40.43	8.09	33.26	10.81	48.92	28.53
胸腺	7.78	0.64	6.57	2.04	7.98	4.71	3.22	2.43
心脏	5.5	0.45	3.74	0.57	2.79	1.14	2.39	1.47
肺	10.14	0.54	8.30	2.40	9.72	1.63	8.14	1.08
脾脏	7.74	0.17	22.32	13.82	103.68	126.79	59.20	40.84
肠	1.82	0.23	1.43	0.20	0.80	0.44	1.19	0.23
肝脏	4.51	0.26	5.56	1.16	9.75	3.87	10.75	5.58
肾脏	6.73	0.99	6.17	1.28	5.77	1.59	5.49	1.56
骨	8.78	1.75	8.39	3.10	8.87	2.64	9.83	1.54
肿瘤与血液比率	1.10	0.21	3.46	1.05	5.44	3.60	9.71	8.27

[0320] 实施例7:Raji/PBMC移植物和临床样品中LAG3的LC-PRM-MS定量

[0321] 使用裂解缓冲液(含8M尿素和1% RapiGest的50mM NH₄HCO₃)裂解冰冻组织样品(Raji/PBMC肿瘤、小鼠脾脏和黑色素瘤组织;对于黑色素瘤组织的来源和特征见图12)。将组织切成小块,并在可以封紧的Dounce匀浆器中使用1mL裂解缓冲液进行匀浆。将裂解物在冰上孵育30min,每10min超声30sec,以实现完全蛋白提取。将裂解物以14,000g离心10min。通过BCA测定测量蛋白浓度。将每个样品稀释为1mg/mL,然后14,000g离心10min,并等分保存在-80℃下。

[0322] 使用未植入的NSG小鼠脾脏裂解物作为替代基质以产生LAG3定量的标准曲线。在每份100μg小鼠脾脏裂解物中加入LAG3.Fc,使其终浓度范围从0.39至50ng/mg蛋白(1:2系列稀释)。将标准品、移植物和临床黑色素瘤裂解物在900μL冷丙酮中沉淀过夜,然后在90μL 8M尿素/TCEP缓冲液中于37℃下变性1小时。将重标记的人LAG3肽(FVWSSLDTPSQR¹³C6¹⁵N₄)加入所有样品中作为内标物。使用IAA在室温下将标准品和待测样品烷基化30min,并通过lys-C(1:100w/w)消化4小时,然后通过胰蛋白酶(1:20w/w)在37℃下消化过夜。使用10%FA淬灭样品以达到终体积100μL。

[0323] 将每个经处理的样品(2μL)注入经过预平衡的纳米C18捕获柱上,并通过简单微量C18分离柱分离。流速为250nL/min(流动相A:水:甲酸/100:0.1[V:V]和流动相B:乙腈:甲酸/100:0.1[V:V])。使用Skyline软件确定保留时间和峰面积。通过将LAG3.Fc参照标准品(hLAG3胰酶消化产生的未标记的LAG3肽FVWSSLDTPSQR¹²C₆¹⁴N₄)与内标物(稳定同位素标记的LAG3肽)的峰面积之比作图来获得校正曲线。使用线性回归计算每个样品中LAG3的浓度。LAG3参照标准品的最低浓度(0.39ng/mg蛋白)在测定的动态范围内,并且将其定义为测定的定量下限。

[0324] 结果、总结和结论:

[0325] 对来自肿瘤移植后27天的4个PBMC/Raji移植物,肿瘤移植后15天的5个移植物以及10个黑色素瘤临床样品的组织样品进行LAG3定量。在表11中列出了肿瘤重量、蛋白量、提取收率和LAG3表达情况。根据下述方程以及估计肿瘤密度为1g/mL计算B_{max}。

$$[0326] \quad B_{\max} \text{ (nM)} = \frac{\text{LAG3 (ng/mg 蛋白)} \times \text{总蛋白量 (mg)} \times 10E6}{5.74 * 10E4 \times \text{肿瘤重量 (mg)}}$$

[0327] 10个黑色素瘤组织样品中的5个经检测呈LAG3阳性,LAG3的平均表达水平为 $2.52 \pm 1.87\text{nM}$ 。该表达水平与第27天($3.79 \pm 1.93\text{nM}$)和第15天($6.06 \pm 4.04\text{nM}$)的Raji/PBMC模型中的相似。见表11,亦见图10。

[0328] 表11:

[0329]

		组织重量 (mg)	总蛋白量 (mg)	蛋白%	Lag3 (ng/mg 蛋白)	Bmax (nM)
黑色素瘤组织	131815T2(3)	290	9.1	3.14%	BLQ	BLQ
	131719T2(3)	230	17.6	7.65%	BLQ	BLQ
	13841T2(1)	220	20.1	9.14%	0.73	1.16
	13788T2(4)	250	24.1	9.64%	1.04	1.75
	13765T2(2)	250	19.4	7.76%	BLQ	BLQ
	131778T2(5)	180	9.2	5.11%	BLQ	BLQ
	131291T2(1)	240	17.4	7.25%	0.84	1.06
	131086T6(1)	180	9.32	5.18%	BLQ	BLQ
	13547T2(1)	220	16.1	7.32%	2.42	3.08
	13524T2(7)	200	13	6.50%	4.90	5.53
	平均值	226	15.5	6.87%	1.99	2.52
	SD	34	5.2	1.96%	1.76	1.87
Raji/PBMC 移植体 (27 天)	85100 0	419.5	20.9	4.98%	4.74	4.10
	85101 8	248.9	10.3	4.14%	1.58	1.14
	85104 23	256.5	9.74	3.80%	6.24	4.12
	85103 19	112.5	5.92	5.26%	6.32	5.78
	平均值	259	11.72	4.54%	4.72	3.79
	SD	126	6.43	0.69%	2.21	1.93
Raji/PBMC 移植体 (15 天)	213_1	140	8.8	6.29%	11.46	12.5
	213_2	260	10.14	3.90%	4.54	3.08
	213_3	230	9.3	4.04%	7.22	5.09
	213_4	160	7.9	4.94%	2.95	2.54
	213_5	50	2.8	5.60%	7.23	7.05
	平均值	168	7.8	4.95%	6.68	6.06
	SD	82	6.43	0.69%	2.21	1.93

[0330] 实施例8:在使用REGN2810(抗-人PD-1Ab)和mAb1(抗-人LAG-3Ab)处理的肿瘤微环境中,T细胞上人LAG-3和PD-1的表达上调

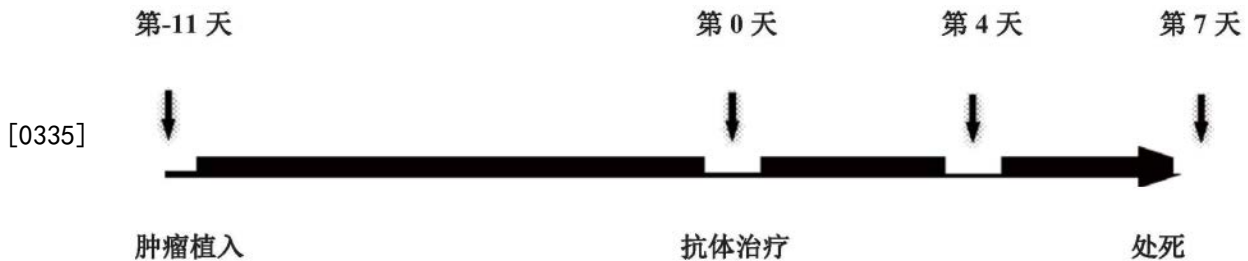
[0331] 进行这项实验以评价在使用REGN2810和mAb1处理后在肿瘤微环境中的T细胞的人LAG-3和PD-1表达水平的调节情况,所述mAb1是使用瑞泽恩拥有专利权的PD-1^{hu/hu}/LAG-3^{hu/wu}双人源化免疫活性小鼠获得的。在本实验中使用的肿瘤细胞系是小鼠结肠癌细胞系MC38(获自在Frederick,MD的NCI,肿瘤免疫学和生物学实验室),在内部对其进行工程化改造以表达与eGFP融合的全长鸡卵白蛋白,因而在此称为MC38-cOVA/eGFP。在来自从荷瘤双人源化小鼠提取的肿瘤中酶促解离的CD4和CD8 T细胞上,离体评价人LAG3的表达水平。按照标准方案,使用市售的与抗体(抗-人LAG3抗体:eBioscience,克隆3DS223H;抗-人PD-1抗体:BioLegend,克隆EH12.2H7)直接缀合的荧光团进行所有的表面染色。简言之,使用PBS洗涤肿瘤细胞1次,使用冰冷的染色缓冲液洗涤1次,在染色缓冲液中使用市售的与抗-人PD-1或抗-人LAG3抗体直接缀合的荧光团,在冰上避光染色30min,再使用2ml PBS洗涤1次。根据生

产厂商的方案(eBioscience),还包括可固定染料eFluor506。在配有DIVA v8的BD FACSCanto II™ IVD10上采集样品。使用FlowJo v10.0.6或更新版本对数据进行进一步分析。

[0332] 结果、总结和结论:

[0333] 表12提供了在临床前肿瘤背景下治疗性给药方案的示意图。将 1×10^6 个MC38-cOVA/eGFP细胞皮下植入PD-1^{hu/hu}/LAG-3^{hu/hu}双人源化免疫活性小鼠。在第11天左右,将小鼠随机分成4组,其平均肿瘤体积为 $\sim100\text{mm}^3$,并按照所示的方案开始治疗。在第二次给药后3天收集肿瘤样品。

[0334] 表12:治疗性给药方案的示意图。



[0336]

组别	治疗	小鼠#
同种型	25mg/kg, 2x周, 2剂, IP	10
REGN2810 (PD-1)	10mg/kg, 2x周, 3剂, IP	12
mAb1 (抗-人LAG-3)	25mg/kg, 2x周, 2剂, IP	12
REGN2810+mAb1	10mg/kg+25mg/kg, 2x周, 2剂, IP	12

[0337] 如表13中所示,在双人源化小鼠中的MC38-cOVA/eGFP同源肿瘤模型中,抗-人PD-1 (REGN2810) 与抗-人LAG3 (mAb1) 的联用显著抑制肿瘤生长。使用hIgG4同种型对照抗体、REGN2810 (抗-人PD-1, hIgG4)、mAb1 (抗-人LAG-3, hIgG4) 以及REGN2810与mAb1的组合治疗荷瘤小鼠 (肿瘤尺寸约 100mm^3),每周2次,给予2剂,并使用卡尺测量肿瘤尺寸。根据 $V=L\times W^2/2$ 计算肿瘤体积。在对照组中,肿瘤尺寸范围从300至 869mm^3 ,中位值是 548mm^3 。REGN2810治疗组显示出肿瘤尺寸缩小 (121至 721mm^3 ,中位数为 466mm^3),但是该差异未达到统计学显著性。尽管mAb1治疗组与同种型对照组之间未显示出差异 (203至 721mm^3 ,中位数为 592mm^3),但是联合治疗显著推迟了肿瘤生长 (113至 621mm^3 ,中位数为 289mm^3 , $p<0.01$)。

[0338] 表13:在双人源化小鼠中的MC38-cOVA/eGFP同源肿瘤模型中抗-人PD-1 (REGN2810) 和抗-人LAG-3 (mAb1) 显著抑制肿瘤生长

[0339]

	同种型**	α hPD-1	α hLAG-3**	联用
小鼠/组	10	12	12	12
最小值	299.9	120.9	202.6	113.4
25%百分位数	437.6	321.3	426.9	192.6
中位数	548.4	465.5	592.1	289.1
75%百分位数	617.6	597.8	631.1	349.7
最大值	868.7	710.6	760.7	631.4

[0340] 如图11所示,REGN2810抗-人PD-1Ab和mAb1抗-人LAG-3分别增加了肿瘤微环境中的LAG-3⁺T细胞和PD-1⁺T细胞。根据生产厂商的方案,使用GentalMAC (Miltenyi Biotech)

将每只小鼠的肿瘤解离。使用一系列抗体将样品染色并通过流式细胞术进行分析。就FSC/SSC、活力、单峰、CD45+CD3+细胞,对所呈现的数据进行预门控,然后就CD4或CD8 T细胞进一步门控。评价不同组之间人LAG-3和人PD-1的表达情况。为了消除可能的Ab交叉竞争,将REGN2810和联合治疗组从人PD-1分析中排除。类似地,也将mAb1和联合治疗组从人LAG-3分析中排除。两次治疗性给药后,REGN2810使肿瘤微环境中人LAG-3+CD4 T细胞的频率显著增加~24% ($p=0.0006$),尽管在使用所检测的给药方案,其似乎对CD8 T细胞上LAG-3的表达具有直接的调节作用。有趣的是,mAb1也使肿瘤微环境中人PD-1+CD4 ($p=0.0026$)和CD8 T细胞 ($p=0.0249$)的频率分别增加~28%。见图11。

[0341] 此处所进行研究的结果清楚地表明使用⁸⁹Zr标记的抗-LAG3抗体能够显著且特异性地定位于肿瘤。可以设想一种情况,其中将抗-LAG3抗体用于选择患有LAG3阳性肿瘤的患者,用于随后单独使用LAG3抑制剂或与其他抗癌疗法(包括PD-1/PD-L1信号轴抑制剂)联用进行治疗。

[0342] 实施例9:用于生产DF0-抗-LAG3抗体缀合物的放大生产工艺

[0343] 本实施例详述了通过将p-SCN-bn-去铁胺(DF0)附接至本申请所述的抗-LAG3抗体(mAb, H4sH15482P)而制备适于放射性标记的抗-LAG3抗体的放大生产工艺:(1)mAb缀合前的超滤和渗滤(UFDF)过程,以除去抑制缀合过程的赋形剂;(2)在缀合前UFDF后,进行mAb与p-SCN-Bn-去铁胺的缀合以生产DF0-mAb缀合物;和(3)缀合后UFDF以除去残留的盐,其提供缀合单克隆抗体的适宜浓度、赋形剂水平和pH。然后,以缓冲状态提供所得到的DF0-mAb缀合物,其具有改善的稳定性,用于随后的制剂。

[0344] (1) 缀合前的超滤和渗滤(UFDF)

[0345] 缀合前,使用Sius Prostream(TangenX Technology Corporation)膜(膜容量 $\leq 500\text{g/m}^2$)将100g mAb缓冲液交换至pH 5.50的5mM醋酸盐缓冲液中以除去残留的盐。减少处理体积以进一步浓缩抗体,然后使用具有 $0.45/0.2\mu\text{m}$ (异质PES双层)或等效孔径的Sartopore 2(Sartorius)膜对抗体进行无菌过滤。醋酸盐缓冲液的温度保持在目标温度 $20\pm 5^\circ\text{C}$ 。将溶液充分混合。

[0346] (2) 缀合

[0347] 将经浓缩和过滤的抗体(20g)转移至含有无胺碳酸盐缓冲系统(56mM碳酸盐, 167mM氯化钠, pH 9.40)的缀合容器中,使得残留醋酸盐的水平可以忽略不计。将DF0(25mM p-SCN-Bn-去铁胺)溶于DMSO中并与其他DMSO一起加入缀合容器,以使得所存在的DMSO的最终量为5%。以DF0与mAb 4.5:1的比例加入摩尔过量的DF0。总反应体积等于2.0L。在整个反应成分的添加过程中以及在整个反应时间内混合缓冲系统。

[0348] 通过使用将温度与反应时间相关联的方程将反应温度控制一定特定的时间。在这种情况下,将反应温度在 $20\pm 2^\circ\text{C}$ 下保持180分钟。通过加入2M醋酸(23mL/L)淬灭反应,使得溶液的pH为6。

[0349] (3) 缀合后UFDF

[0350] 缀合步骤之后,将经淬灭的DF0-mAb缀合溶液缓冲液交换至组氨酸缓冲液(10mM组氨酸, pH 5.50, 加入0.0005% (w/v)超精制聚山梨醇酯80作为剪切保护剂),以除去过程中残留的盐、DMSO和未反应的DF0。渗滤后,将溶液浓缩然后制剂。选择使用组氨酸缓冲液用于在 -80°C 下长期保存蛋白。将在步骤(1)中提及的相同Sius Prostream膜用于最终的UFDF步

骤。使用上文提及的Sartopore 2滤器对所得到的浓缩DF0-mAb缀合物溶液进行无菌过滤。

[0351] 如实施例2中所述确定的UV-DAR(目标值为1.5)和蛋白浓度。

[0352] 表14:摩尔消光系数和分子量

[0353]	抗体	MW (g mol ⁻¹)	ϵ_{280} (L g ⁻¹ cm ⁻¹)	ϵ_{252} (L g ⁻¹ cm ⁻¹)
	H4sH15482P	145709	223400	87077

[0354] 实施例10:使用⁸⁹Zr-DF0-抗-LAG3抗体缀合物对转移性黑色素瘤患者肿瘤中的LAG3免疫PET成像

[0355] 本研究的主要目的是确定⁸⁹Zr-DF0-抗-LAG3抗体缀合物的安全性和耐受性,其中用于放射性标记的缀合物中的抗-LAG3抗体是H4sH15482P。针对安全性通过结果的测量值来监测不良事件和常规实验室检测。

[0356] 本研究的次要目的是:

[0357] • 研究的A部分:考察⁸⁹Zr-DF0-抗-LAG3 PET作为评价肿瘤中LAG3的表达的生物标记物的资格。这将通过评价⁸⁹Zr-DF0-抗-LAG3 PET示踪剂的安全性,确定最佳示踪剂质量剂量和最佳注射后成像时间,建立肿瘤PET信号与基于LAG3的组织表达之间的关系,以及在患者中评价剂量学来实现。A部分包含顺序示踪剂剂量递增设计,以及肿瘤组织活检。在示踪剂注射后第1、4和7天进行的成像和抽血,其能够确定血液混合物的SUV,随后计算成像时的肿瘤与血液之比;基于组织辐射吸收剂量的临床剂量学和根据PET图像采集数据和血液中的示踪剂活性浓度计算的有效剂量;目标肿瘤区域中的标准化摄取值(SUV-在靶组织中衰减校正的活性浓度除以注射时体内的平均活性浓度);目标肿瘤区域(ROI)内的最大SUV(SUV_{max});和使用曲线下面积(AUC_{0-7天})计算的血浆示踪剂活性浓度。

[0358] • B部分研究:通过IO治疗后,通过PET信号与基于组织的LAG3表达和临床结局(客观缓解率和无进展生存期)之间的关联探索⁸⁹Zr-DF0-抗-LAG3 PET的构造和标准的有效性。在使用选自下述的标准免疫疗法治疗之前和之后按顺序进行iPET扫描和肿瘤组织活检:纳武单抗、伊匹单抗、帕姆单抗以及说明书允许的组。

[0359] 免疫-PET(iPET)示踪剂的实用性可以通过测试检测LAG3肿瘤的存在以及由已建立的免疫疗法诱导LAG3信号变化的能力、并且探索iPET信号与临床结局之间的相关性来初步评估(标准验证:针对生物学和临床上有意义的解决)。

[0360] 可以确定⁸⁹Zr-DF0-抗-LAG3的安全、最佳质量剂量,其通过PET、示踪剂PK和剂量学显示出足够的肿瘤摄取。基于临床前小鼠移植物成像和生物分布研究和基于使用未标记的抗-LAG3治疗性抗体的临床和临床前数据来选择3个示踪剂质量剂量水平。计划的质量剂量递增至2mg、5mg和10mg。该方法使用亚治疗(sub-therapeutic)或药理学惰性的剂量,以便不干扰预期的抗肿瘤治疗。

[0361] 最佳质量剂量将显示出至少一处病变中(理想地,在>1处病变,在具有多处转移的患者中)的肿瘤SUV、目标肿瘤病变区域(ROI)的最大SUV(SUV_{max})和肿瘤与血液之比均>1(并且理想地,肿瘤与血液之比为3-4)。

[0362] 在给药后7天的成像窗口期,血浆(或血清)中示踪剂活性和/或血液混合物SUV(本研究的活性PK指标)将是可检测的,表明足够的示踪剂可用于划分进肿瘤病变。肿瘤与血液

信号之比将基于SUV,但也可以使用其他活性浓度单位。这同样适用于血液活性浓度的测量,其可以以绝对单位或标准化单位报告。

[0363] 在活检病变中的LAG3 PET信号强度与使用半定量指标的组织活检中的LAG3表达程度是一致的。

[0364] 放射性自显影LAG3 PET信号与在组织活检样品中的LAG3表达在空间上相关。

[0365] 使用免疫疗法治疗后LAG3 PET信号强度将增加。

[0366] LAG3 PET信号强度的增加与使用免疫疗法治疗后的应答相关。

[0367] 此外,探索性目标和结局指标包括使用肿瘤免疫组化、RNAscope、液相色谱质谱联用(LC/MS)和放射性自显影来确定组织活检样品中LAG3的表达与肿瘤⁸⁹Zr-DF0-抗-LAG3摄取量之间的相关性。仅对于B部分而言,探索性目标包括测量治疗后⁸⁹Zr-DF0-抗-LAG3的信号变化以及⁸⁹Zr-DF0-抗-LAG3的信号与治疗后的临床结局之间的相关性。结局指标包括SUV、SUV_{max}、肿瘤与血液之比,以及免疫疗法治疗后的临床结局(为了计算应答者状态(使用RECIST 1.1和肿瘤体积)的连续CT)、客观缓解率和无进展生存期。

[0368] 患者目标人群

[0369] 目标人群将由年龄为18岁或以上的晚期转移性黑色素瘤患者构成,这些患者已经组织学或细胞学确诊,且具有至少一处适于进行组织活检的病变。患者必须具有小于或等于2的ECOG表现状态,预期寿命至少3个月以及具有足够的器官和骨髓功能。

[0370] 具有较高目标患病指征的入选患者将支持LAG3 iPET肿瘤定位评估,这是本研究的关键结局。免疫治疗后的LAG3表达与临床结局之间相关性的检测要求患者人群具有良好表征的对免疫治疗的临床缓解率。转移性黑色素瘤患者代表了对检查点抑制剂具有已确定的缓解率,以及高水平的LAG3患病和表达的患者人群。

[0371] 研究设计

[0372] 本研究包括A部分(构造验证)和B部分(标准验证)。研究持续时间是A部分9周(筛选4周,示踪剂给药、扫描和组织活检1周,安全性随访4周),B部分18周(筛选4周,示踪剂给药、扫描和组织活检1周,免疫治疗长达8周,第2次示踪剂给药和扫描1周,安全性随访4周)。

[0373] A部分

[0374] A部分是剂量摸索性研究,其中患者接受单次示踪剂给药,随后在7天时间段内接受一系列扫描和组织活检。一旦扫描序列和组织活检完成,可以立即使用标准免疫学方案(根据说明书上的适应症,抗-PD-1单用或与抗-CTLA4联用)对受试者进行治疗。

[0375] A部分中的剂量队列

[0376] A部分包括3个顺序剂量队列,每个队列由3名患者,有可能将队列扩大到总计6名患者(3+3设计)。剂量递增的决策将通过以下方式获知:a)安全性和b) iPET阳性评价结果。将剂量限制性毒性(DLT)定义为施用示踪剂后1周,出现与⁸⁹Zr-DF0-抗-LAG3相关或可能与之相关的3级或更高级(NCTAE)不良事件(AE)。对于血液学实验室AE,将DLT定义为4级或更高级。肿瘤摄取量阳性/肿瘤定位由肿瘤与血液之比大于1定义。将充足的PK定义是在最佳成像时间(注射后4或7天)血液中的SUV范围为1-5。

[0377] 如果满足以下任何条件,则将队列扩展至6名患者:(a)恰好1名患者出现DLT或(b)在3名患者中至少有1名患者显示出肿瘤定位和充足的PK并且有不超过1名患者出现DLT。

[0378] 在完成3或6名受试者的队列时,如果扩展队列中少于3名患者出现DLT,则将剂量

递增至更高的可用剂量。

[0379] 如果满足以下任何条件,则研究的A部分将停止(A部分停止规则):在队列中有超过1名患者出现DLT;两个连续扩展队列中的每一个中均有超过3名患者显示出可视化的肿瘤定位和充足的PK;或者没有用于递增的可用更高剂量。

[0380] 在达到A部分停止规则之后,将按照如下所示选择B部分的剂量:a) 如果2个或3个扩展队列显示出有超过3名患者具有肿瘤定位和充足的PK,则将选择在更多患者中具有肿瘤定位或有更高的肿瘤与血液之比的剂量队列。当这些在队列之间相似时,则将选择更低的剂量。b) 如果1个队列显示出有超过3名患者具有肿瘤定位和充足的PK,则将选择该剂量。c) 如果没有队列显示出有超过3名患者具有肿瘤定位和充足的PK,则研究将终止而不进展至B部分。

[0381] B部分

[0382] B部分将在所定义的示踪剂剂量下以及免疫治疗之前和之后的注射后时间点(在A部分中确定)测量LAG3 iPET信号,以评估围绕LAG3作为肿瘤炎症应答指示剂(探索性目的)的作用的假设。在B部分中的所有患者将接受A部分中确定最佳示踪剂质量剂量和注射后成像时间。

[0383] B部分的患者将在基线时接受LAG3 iPET扫描以及在治疗前接受组织活检。然后,患者将按照说明书接受标准免疫疗法(目前这些是基于PD-1和CTLA-4途径阻断剂的单克隆抗体)。4至8周后,将进行另外的iPET扫描,然后在可能的情况下进行第2次组织活检。

[0384] 在A部分中接受最佳示踪剂质量剂量并达到足够的扫描质量的患者可以有资格进入B部分,并接受共计两次iPET示踪剂注射。在B部分中的受试者总数(包括从A部分中进入的那些)将不超过20人。

[0385] 组织活检注意事项

[0386] 可以根据可及性和尺寸(通常直径至少20mm)选择用于组织活检的病变。所有患者将在第1组iPET扫描的最后一天接受基线组织活检,无论其iPET研究是否为阳性。以这种方式,将收集具有广泛LAG3组织表达的患者的组织,用于确定与LAG3信号之间的相关性,包括阴性患者。组织活检将在注射日期后7天内安排,以尽量减少对患者的治疗延迟。

[0387] 出于实际原因,从组织活检开始,随后是示踪剂给药和扫描,然后是开始治疗的一系列评估可能是优选的。

[0388] 对于B部分,如果可行,可以在第2次扫描后进行第2次组织活检,并且其将是可选的。如果可行,将在同一位点进行顺序组织活检。

[0389] 将在iPET扫描阳性的组织活检肿瘤子集中进行放射性自显影研究,其将针对LAG3对相邻切片染色。

[0390] 研究干预

[0391] A部分

[0392] 筛选后,每名受试者将接受1剂⁸⁹Zr-DF0-抗-LAG3,随后在6-7天之间进行3次顺序iPET扫描。根据动物研究和建模确定的,初始剂量将是2mg。不晚于最后一次iPET扫描后1天,将对受试者进行放射学引导的组织活检。如果可用,还将通过IHC对所获得的肿瘤组织的LAG3表达情况进行分析。

[0393] 对于A部分,组织活检是可选的,因为并非所有受试者都将接受最终确定的最佳示

踪剂剂量。

[0394] 将基于A部分的数据和招募率做出进展至B部分的决策。

[0395] B部分

[0396] 筛选后,每名黑色素瘤患者将接受最佳质量剂量(来自A部分)的⁸⁹Zr-DF0-抗-LAG3,随后在最佳注射后时间点(来自A部分)进行PET扫描。然后,不晚于iPET成像后1天,受试者将接受对病变的放射学引导的组织活检。随后,将使用可用的已获批的免疫治疗方案(按照说明书给药)对患者进行开放标签的治疗。受试者将在免疫疗法开始后4-8周接受第2次扫描。如果可行,将在第2次扫描后进行第2次组织活检,并且其将是可选的。

[0397] 将通过¹⁸F-FDG PET/CT扫描对所有患者进行筛选。PET/CT扫描的CT部分必须具有诊断质量,或者,在筛选期间进行的诊断性CT扫描必须是可用于评估损伤的位置和尺寸的。这些扫描将针对代谢活性/活力和适当尺寸用于评价病变。

[0398] 上述实施方式和实施例仅是说明性的,而非限制性的。本领域技术人员将认识到或将能够使用不超过常规的实验来确定很多等同的具体化合物、材料和方法。所有这些等同物都被认为是在本申请的权利要求范围内并且包含在本申请的权利要求中。

- [0001] 序列表
- [0002] <110> 瑞泽恩制药公司
- [0003] M • 凯利
- [0004] D • 马
- [0005] W • 奥尔森
- [0006] G • 瑟斯顿
- [0007] <120> 用于免疫-PET成像的放射性标记的抗-LAG3抗体
- [0008] <130> 10329W001
- [0009] <140> TBD
- [0010] <141> 2018-02-09
- [0011] <150> 62/457,287
- [0012] <151> 2017-02-10
- [0013] <160> 589
- [0014] <170> PatentIn 3.5版
- [0015] <210> 1
- [0016] <211> 372
- [0017] <212> DNA
- [0018] <213> 人工序列
- [0019] <220>
- [0020] <223> 合成的
- [0021] <400> 1
- [0022] gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
- [0023] tcctgtgtgg cctctggatt caccttttagc acctatgcca tgagttgggt ccgccaggct 120
- [0024] ccagggatgg ggctggagtg ggtctcaagt attagtggta gtggtcgtaa cacatactat 180
- [0025] gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgttt 240
- [0026] cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgttt attactgtgc gaaagagtcc 300
- [0027] gtaactggaa cttctgccta ctactacggt gtggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
- [0028] accgtctcct cg 372
- [0029] <210> 2
- [0030] <211> 124
- [0031] <212> PRT
- [0032] <213> 人工序列
- [0033] <220>
- [0034] <223> 合成的
- [0035] <400> 2
- [0036] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
- [0037] 1 5 10 15
- [0038] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr

[0039]	20	25	30
[0040]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Met Gly Leu Glu Trp Val		
[0041]	35	40	45
[0042]	Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
[0043]	50	55	60
[0044]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe		
[0045]	65	70	75
[0046]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[0047]	85	90	95
[0048]	Ala Lys Glu Ser Val Thr Gly Thr Ser Ser Tyr Tyr Tyr Gly Val Asp		
[0049]	100	105	110
[0050]	Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser		
[0051]	115	120	
[0052]	<210> 3		
[0053]	<211> 24		
[0054]	<212> DNA		
[0055]	<213> 人工序列		
[0056]	<220>		
[0057]	<223> 合成的		
[0058]	<400> 3		
[0059]	ggattcacct ttagcaccta tgcc 24		
[0060]	<210> 4		
[0061]	<211> 8		
[0062]	<212> PRT		
[0063]	<213> 人工序列		
[0064]	<220>		
[0065]	<223> 合成的		
[0066]	<400> 4		
[0067]	Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala		
[0068]	1	5	
[0069]	<210> 5		
[0070]	<211> 24		
[0071]	<212> DNA		
[0072]	<213> 人工序列		
[0073]	<220>		
[0074]	<223> 合成的		
[0075]	<400> 5		
[0076]	attagtggta gtggtcgtaa caca 24		
[0077]	<210> 6		

[0078]	<211> 8
[0079]	<212> PRT
[0080]	<213> 人工序列
[0081]	<220>
[0082]	<223> 合成的
[0083]	<400> 6
[0084]	Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asn Thr
[0085]	1 5
[0086]	<210> 7
[0087]	<211> 51
[0088]	<212> DNA
[0089]	<213> 人工序列
[0090]	<220>
[0091]	<223> 合成的
[0092]	<400> 7
[0093]	gcgaaagagt ccgtaactgg aacttcgtcc tactactacg gtgtggacgt c 51
[0094]	<210> 8
[0095]	<211> 17
[0096]	<212> PRT
[0097]	<213> 人工序列
[0098]	<220>
[0099]	<223> 合成的
[0100]	<400> 8
[0101]	Ala Lys Glu Ser Val Thr Gly Thr Ser Ser Tyr Tyr Tyr Gly Val Asp
[0102]	1 5 10 15
[0103]	Val
[0104]	<210> 9
[0105]	<211> 321
[0106]	<212> DNA
[0107]	<213> 人工序列
[0108]	<220>
[0109]	<223> 合成的
[0110]	<400> 9
[0111]	gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
[0112]	atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agttatttaa attggtatca tcagaaacca 120
[0113]	gggaaagccc caaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaaatgg ggtcccatca 180
[0114]	aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
[0115]	gaagattttg catcttacta ctgtcaacag agttacagaa ccccgctcac tttcggcgga 300
[0116]	gggaccaagg tggagatcaa a 321

[0117]	<210> 10
[0118]	<211> 107
[0119]	<212> PRT
[0120]	<213> 人工序列
[0121]	<220>
[0122]	<223> 合成的
[0123]	<400> 10
[0124]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[0125]	1 5 10 15
[0126]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[0127]	20 25 30
[0128]	Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[0129]	35 40 45
[0130]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[0131]	50 55 60
[0132]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[0133]	65 70 75 80
[0134]	Glu Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Arg Thr Pro Leu
[0135]	85 90 95
[0136]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[0137]	100 105
[0138]	<210> 11
[0139]	<211> 18
[0140]	<212> DNA
[0141]	<213> 人工序列
[0142]	<220>
[0143]	<223> 合成的
[0144]	<400> 11
[0145]	cagagcatta gcagttat 18
[0146]	<210> 12
[0147]	<211> 6
[0148]	<212> PRT
[0149]	<213> 人工序列
[0150]	<220>
[0151]	<223> 合成的
[0152]	<400> 12
[0153]	Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[0154]	1 5
[0155]	<210> 13

[0156] <211> 9
[0157] <212> DNA
[0158] <213> 人工序列
[0159] <220>
[0160] <223> 合成的
[0161] <400> 13
[0162] gctgcatcc 9
[0163] <210> 14
[0164] <211> 3
[0165] <212> PRT
[0166] <213> 人工序列
[0167] <220>
[0168] <223> 合成的
[0169] <400> 14
[0170] Ala Ala Ser
[0171] 1
[0172] <210> 15
[0173] <211> 27
[0174] <212> DNA
[0175] <213> 人工序列
[0176] <220>
[0177] <223> 合成的
[0178] <400> 15
[0179] caacagagtt acagaacccc gctcact 27
[0180] <210> 16
[0181] <211> 9
[0182] <212> PRT
[0183] <213> 人工序列
[0184] <220>
[0185] <223> 合成的
[0186] <400> 16
[0187] Gln Gln Ser Tyr Arg Thr Pro Leu Thr
[0188] 1 5
[0189] <210> 17
[0190] <211> 387
[0191] <212> DNA
[0192] <213> 人工序列
[0193] <220>
[0194] <223> 合成的

[0195]	<400> 17
[0196]	caggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
[0197]	tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt tggtatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
[0198]	ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcactt atatggtatg atggaactaa taaaaagtat 180
[0199]	ggagactccg tgaagggccg attcaccatt tccagagaca attccaagaa cacggtgtat 240
[0200]	ctgcaaata ga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagattgt 300
[0201]	ggacatagtg gcaacgatcg ggggacttac tattactact acggtatgga cgtctggggc 360
[0202]	caagggacca cggtcaccgt ctcctca 387
[0203]	<210> 18
[0204]	<211> 129
[0205]	<212> PRT
[0206]	<213> 人工序列
[0207]	<220>
[0208]	<223> 合成的
[0209]	<400> 18
[0210]	Gln Val Gln Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[0211]	1 5 10 15
[0212]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Trp Tyr
[0213]	20 25 30
[0214]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[0215]	35 40 45
[0216]	Ala Leu Ile Trp Tyr Asp Gly Thr Asn Lys Lys Tyr Gly Asp Ser Val
[0217]	50 55 60
[0218]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
[0219]	65 70 75 80
[0220]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0221]	85 90 95
[0222]	Ala Arg Asp Cys Gly His Ser Gly Asn Asp Arg Gly Thr Tyr Tyr Tyr
[0223]	100 105 110
[0224]	Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
[0225]	115 120 125
[0226]	Ser
[0227]	<210> 19
[0228]	<211> 24
[0229]	<212> DNA
[0230]	<213> 人工序列
[0231]	<220>
[0232]	<223> 合成的
[0233]	<400> 19

[0234]	ggattcacct tcagttggta tggc 24
[0235]	<210> 20
[0236]	<211> 8
[0237]	<212> PRT
[0238]	<213> 人工序列
[0239]	<220>
[0240]	<223> 合成的
[0241]	<400> 20
[0242]	Gly Phe Thr Phe Ser Trp Tyr Gly
[0243]	1 5
[0244]	<210> 21
[0245]	<211> 24
[0246]	<212> DNA
[0247]	<213> 人工序列
[0248]	<220>
[0249]	<223> 合成的
[0250]	<400> 21
[0251]	atatggtatg atggaactaa taaa 24
[0252]	<210> 22
[0253]	<211> 8
[0254]	<212> PRT
[0255]	<213> 人工序列
[0256]	<220>
[0257]	<223> 合成的
[0258]	<400> 22
[0259]	Ile Trp Tyr Asp Gly Thr Asn Lys
[0260]	1 5
[0261]	<210> 23
[0262]	<211> 66
[0263]	<212> DNA
[0264]	<213> 人工序列
[0265]	<220>
[0266]	<223> 合成的
[0267]	<400> 23
[0268]	gcgagagatt gtggacatag tggcaacgat cgggggactt actattacta ctacggtatg 60
[0269]	gacgtc 66
[0270]	<210> 24
[0271]	<211> 22
[0272]	<212> PRT

[0273]	<213>	人工序列
[0274]	<220>	
[0275]	<223>	合成的
[0276]	<400>	24
[0277]	Ala Arg Asp Cys Gly His Ser Gly Asn Asp Arg Gly Thr Tyr Tyr Tyr	
[0278]	1 5 10 15	
[0279]	Tyr Tyr Gly Met Asp Val	
[0280]	20	
[0281]	<210>	25
[0282]	<211>	324
[0283]	<212>	DNA
[0284]	<213>	人工序列
[0285]	<220>	
[0286]	<223>	合成的
[0287]	<400>	25
[0288]	gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
[0289]	atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca	120
[0290]	gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
[0291]	aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct	240
[0292]	gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctccgat caccttcggc	300
[0293]	caagggacac gactggagat taaa	324
[0294]	<210>	26
[0295]	<211>	108
[0296]	<212>	PRT
[0297]	<213>	人工序列
[0298]	<220>	
[0299]	<223>	合成的
[0300]	<400>	26
[0301]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[0302]	1 5 10 15	
[0303]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr	
[0304]	20 25 30	
[0305]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[0306]	35 40 45	
[0307]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[0308]	50 55 60	
[0309]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[0310]	65 70 75 80	
[0311]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro	

[0312]	85	90	95
[0313]	Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys		
[0314]	100	105	
[0315]	<210> 27		
[0316]	<211> 18		
[0317]	<212> DNA		
[0318]	<213> 人工序列		
[0319]	<220>		
[0320]	<223> 合成的		
[0321]	<400> 27		
[0322]	cagagcatta gcagctat 18		
[0323]	<210> 28		
[0324]	<211> 6		
[0325]	<212> PRT		
[0326]	<213> 人工序列		
[0327]	<220>		
[0328]	<223> 合成的		
[0329]	<400> 28		
[0330]	Gln Ser Ile Ser Ser Tyr		
[0331]	1 5		
[0332]	<210> 29		
[0333]	<211> 9		
[0334]	<212> DNA		
[0335]	<213> 人工序列		
[0336]	<220>		
[0337]	<223> 合成的		
[0338]	<400> 29		
[0339]	gctgcatcc 9		
[0340]	<210> 30		
[0341]	<211> 3		
[0342]	<212> PRT		
[0343]	<213> 人工序列		
[0344]	<220>		
[0345]	<223> 合成的		
[0346]	<400> 30		
[0347]	Ala Ala Ser		
[0348]	1		
[0349]	<210> 31		
[0350]	<211> 30		

[0351]	<212>	DNA
[0352]	<213>	人工序列
[0353]	<220>	
[0354]	<223>	合成的
[0355]	<400>	31
[0356]	caacagagtt acagtacccc tccgatcacc 30	
[0357]	<210>	32
[0358]	<211>	10
[0359]	<212>	PRT
[0360]	<213>	人工序列
[0361]	<220>	
[0362]	<223>	合成的
[0363]	<400>	32
[0364]	Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Ile Thr	
[0365]	1	5 10
[0366]	<210>	33
[0367]	<211>	357
[0368]	<212>	DNA
[0369]	<213>	人工序列
[0370]	<220>	
[0371]	<223>	合成的
[0372]	<400>	33
[0373]	caggtgcagc tacagcagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac cctgtccctc 60	
[0374]	acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt ggttactact ggaactggat ccgccagccc 120	
[0375]	ccaggggaagg ggctggagtg ggttggggaa atcagtcata gaggaaccac caactacaac 180	
[0376]	ccgtccctca agagtcgagt caccatatca ctggacacgt ccaagaacca gttctccctg 240	
[0377]	aaactgacct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgttcgag agacgaggaa 300	
[0378]	ctggaattcc gtttctttga ctactggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctcctca 357	
[0379]	<210>	34
[0380]	<211>	119
[0381]	<212>	PRT
[0382]	<213>	人工序列
[0383]	<220>	
[0384]	<223>	合成的
[0385]	<400>	34
[0386]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu	
[0387]	1	5 10 15
[0388]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr	
[0389]	20	25 30

[0390]	Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[0391]	35 40 45
[0392]	Gly Glu Ile Ser His Arg Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
[0393]	50 55 60
[0394]	Ser Arg Val Thr Ile Ser Leu Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
[0395]	65 70 75 80
[0396]	Lys Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
[0397]	85 90 95
[0398]	Arg Asp Glu Glu Leu Glu Phe Arg Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[0399]	100 105 110
[0400]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[0401]	115
[0402]	<210> 35
[0403]	<211> 24
[0404]	<212> DNA
[0405]	<213> 人工序列
[0406]	<220>
[0407]	<223> 合成的
[0408]	<400> 35
[0409]	ggtgggtcct tcagtggta ctac 24
[0410]	<210> 36
[0411]	<211> 8
[0412]	<212> PRT
[0413]	<213> 人工序列
[0414]	<220>
[0415]	<223> 合成的
[0416]	<400> 36
[0417]	Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr
[0418]	1 5
[0419]	<210> 37
[0420]	<211> 21
[0421]	<212> DNA
[0422]	<213> 人工序列
[0423]	<220>
[0424]	<223> 合成的
[0425]	<400> 37
[0426]	atcagtcata gaggaaccac c 21
[0427]	<210> 38
[0428]	<211> 7

[0429]	<212>	PRT
[0430]	<213>	人工序列
[0431]	<220>	
[0432]	<223>	合成的
[0433]	<400>	38
[0434]	Ile Ser His Arg Gly Thr Thr	
[0435]	1	5
[0436]	<210>	39
[0437]	<211>	39
[0438]	<212>	DNA
[0439]	<213>	人工序列
[0440]	<220>	
[0441]	<223>	合成的
[0442]	<400>	39
[0443]	tcgagagacg aggaactgga attccgtttc ttgactac	39
[0444]	<210>	40
[0445]	<211>	13
[0446]	<212>	PRT
[0447]	<213>	人工序列
[0448]	<220>	
[0449]	<223>	合成的
[0450]	<400>	40
[0451]	Ser Arg Asp Glu Glu Leu Glu Phe Arg Phe Phe Asp Tyr	
[0452]	1	5 10
[0453]	<210>	41
[0454]	<211>	321
[0455]	<212>	DNA
[0456]	<213>	人工序列
[0457]	<220>	
[0458]	<223>	合成的
[0459]	<400>	41
[0460]	gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc	60
[0461]	ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctattttag cctggtacca acaaaaacct	120
[0462]	ggccaggctc ccaggtcct cgtctatggt gcatccaaca gggccactgg catcccagcc	180
[0463]	aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct	240
[0464]	gaagattttg cattttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccgctcac tttcggcgga	300
[0465]	gggaccaagg tggagatcaa a	321
[0466]	<210>	42
[0467]	<211>	107

[0468]	<212>	PRT
[0469]	<213>	人工序列
[0470]	<220>	
[0471]	<223>	合成的
[0472]	<400>	42
[0473]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[0474]	1 5 10 15	
[0475]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr	
[0476]	20 25 30	
[0477]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Val	
[0478]	35 40 45	
[0479]	Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly	
[0480]	50 55 60	
[0481]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro	
[0482]	65 70 75 80	
[0483]	Glu Asp Phe Ala Phe Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu	
[0484]	85 90 95	
[0485]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[0486]	100 105	
[0487]	<210>	43
[0488]	<211>	18
[0489]	<212>	DNA
[0490]	<213>	人工序列
[0491]	<220>	
[0492]	<223>	合成的
[0493]	<400>	43
[0494]	cagagtgtta gcagctat	18
[0495]	<210>	44
[0496]	<211>	6
[0497]	<212>	PRT
[0498]	<213>	人工序列
[0499]	<220>	
[0500]	<223>	合成的
[0501]	<400>	44
[0502]	Gln Ser Val Ser Ser Tyr	
[0503]	1 5	
[0504]	<210>	45
[0505]	<211>	9
[0506]	<212>	DNA

[0507] <213> 人工序列
[0508] <220>
[0509] <223> 合成的
[0510] <400> 45
[0511] ggtgcatcc 9
[0512] <210> 46
[0513] <211> 3
[0514] <212> PRT
[0515] <213> 人工序列
[0516] <220>
[0517] <223> 合成的
[0518] <400> 46
[0519] Gly Ala Ser
[0520] 1
[0521] <210> 47
[0522] <211> 27
[0523] <212> DNA
[0524] <213> 人工序列
[0525] <220>
[0526] <223> 合成的
[0527] <400> 47
[0528] cagcagcgta gcaactggcc gctcact 27
[0529] <210> 48
[0530] <211> 9
[0531] <212> PRT
[0532] <213> 人工序列
[0533] <220>
[0534] <223> 合成的
[0535] <400> 48
[0536] Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr
[0537] 1 5
[0538] <210> 49
[0539] <211> 357
[0540] <212> DNA
[0541] <213> 人工序列
[0542] <220>
[0543] <223> 合成的
[0544] <400> 49
[0545] cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

[0546] acctgcactg tctctggtga ctccatcatc agtaatagtt attactgggg ctggatccgc 120
 [0547] cagccccag ggaaggggct ggagtggatt ggcaatttct tttatactgg ggccacctac 180
 [0548] tacaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtg acacgtccaa gaatcagttc 240
 [0549] tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctc tgtattattg tgcgagttat 300
 [0550] aataggaatt accggttcga cccctggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357
 [0551] <210> 50
 [0552] <211> 119
 [0553] <212> PRT
 [0554] <213> 人工序列
 [0555] <220>
 [0556] <223> 合成的
 [0557] <400> 50
 [0558] Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 [0559] 1 5 10 15
 [0560] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile Ile Ser Asn
 [0561] 20 25 30
 [0562] Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 [0563] 35 40 45
 [0564] Trp Ile Gly Asn Phe Phe Tyr Thr Gly Ala Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 [0565] 50 55 60
 [0566] Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 [0567] 65 70 75 80
 [0568] Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
 [0569] 85 90 95
 [0570] Cys Ala Ser Tyr Asn Arg Asn Tyr Arg Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
 [0571] 100 105 110
 [0572] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 [0573] 115
 [0574] <210> 51
 [0575] <211> 30
 [0576] <212> DNA
 [0577] <213> 人工序列
 [0578] <220>
 [0579] <223> 合成的
 [0580] <400> 51
 [0581] ggtgactcca tcatacagtaa tagttattac 30
 [0582] <210> 52
 [0583] <211> 10
 [0584] <212> PRT

- [0585] <213> 人工序列
[0586] <220>
[0587] <223> 合成的
[0588] <400> 52
[0589] Gly Asp Ser Ile Ile Ser Asn Ser Tyr Tyr
[0590] 1 5 10
[0591] <210> 53
[0592] <211> 21
[0593] <212> DNA
[0594] <213> 人工序列
[0595] <220>
[0596] <223> 合成的
[0597] <400> 53
[0598] ttctttttata ctggggccac c 21
[0599] <210> 54
[0600] <211> 7
[0601] <212> PRT
[0602] <213> 人工序列
[0603] <220>
[0604] <223> 合成的
[0605] <400> 54
[0606] Phe Phe Tyr Thr Gly Ala Thr
[0607] 1 5
[0608] <210> 55
[0609] <211> 33
[0610] <212> DNA
[0611] <213> 人工序列
[0612] <220>
[0613] <223> 合成的
[0614] <400> 55
[0615] gcgagttata ataggaatta ccggttcgac ccc 33
[0616] <210> 56
[0617] <211> 11
[0618] <212> PRT
[0619] <213> 人工序列
[0620] <220>
[0621] <223> 合成的
[0622] <400> 56
[0623] Ala Ser Tyr Asn Arg Asn Tyr Arg Phe Asp Pro

[0624]	1	5	10
[0625]	<210>	57	
[0626]	<211>	324	
[0627]	<212>	DNA	
[0628]	<213>	人工序列	
[0629]	<220>		
[0630]	<223>	合成的	
[0631]	<400>	57	
[0632]	gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60		
[0633]	atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120		
[0634]	gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180		
[0635]	aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcaactctca ccatcagcag tctgcaacct 240		
[0636]	gaagattttg caacttactt ctgtcaacag agttacagta cccctccgat caccttcggc 300		
[0637]	caagggacac gactggagat taaa 324		
[0638]	<210>	58	
[0639]	<211>	108	
[0640]	<212>	PRT	
[0641]	<213>	人工序列	
[0642]	<220>		
[0643]	<223>	合成的	
[0644]	<400>	58	
[0645]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
[0646]	1	5	10 15
[0647]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr		
[0648]	20	25	30
[0649]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile		
[0650]	35	40	45
[0651]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
[0652]	50	55	60
[0653]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
[0654]	65	70	75 80
[0655]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro		
[0656]	85	90	95
[0657]	Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys		
[0658]	100	105	
[0659]	<210>	59	
[0660]	<211>	18	
[0661]	<212>	DNA	
[0662]	<213>	人工序列	

[0663] <220>
[0664] <223> 合成的
[0665] <400> 59
[0666] cagagcatta gcagctat 18
[0667] <210> 60
[0668] <211> 6
[0669] <212> PRT
[0670] <213> 人工序列
[0671] <220>
[0672] <223> 合成的
[0673] <400> 60
[0674] Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[0675] 1 5
[0676] <210> 61
[0677] <211> 9
[0678] <212> DNA
[0679] <213> 人工序列
[0680] <220>
[0681] <223> 合成的
[0682] <400> 61
[0683] gctgcatcc 9
[0684] <210> 62
[0685] <211> 3
[0686] <212> PRT
[0687] <213> 人工序列
[0688] <220>
[0689] <223> 合成的
[0690] <400> 62
[0691] Ala Ala Ser
[0692] 1
[0693] <210> 63
[0694] <211> 30
[0695] <212> DNA
[0696] <213> 人工序列
[0697] <220>
[0698] <223> 合成的
[0699] <400> 63
[0700] caacagagtt acagtacccc tccgatcacc 30
[0701] <210> 64

70

[0741]	Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
[0742]	85 90 95
[0743]	Arg Ala Gly Tyr Cys Ser Ser Pro Thr Cys Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Phe
[0744]	100 105 110
[0745]	Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[0746]	115 120 125
[0747]	<210> 67
[0748]	<211> 24
[0749]	<212> DNA
[0750]	<213> 人工序列
[0751]	<220>
[0752]	<223> 合成的
[0753]	<400> 67
[0754]	ggtgggtcct tcagtactta ctac 24
[0755]	<210> 68
[0756]	<211> 8
[0757]	<212> PRT
[0758]	<213> 人工序列
[0759]	<220>
[0760]	<223> 合成的
[0761]	<400> 68
[0762]	Gly Gly Ser Phe Ser Thr Tyr Tyr
[0763]	1 5
[0764]	<210> 69
[0765]	<211> 21
[0766]	<212> DNA
[0767]	<213> 人工序列
[0768]	<220>
[0769]	<223> 合成的
[0770]	<400> 69
[0771]	atcaatcata gtggaaacgc c 21
[0772]	<210> 70
[0773]	<211> 7
[0774]	<212> PRT
[0775]	<213> 人工序列
[0776]	<220>
[0777]	<223> 合成的
[0778]	<400> 70
[0779]	Ile Asn His Ser Gly Asn Ala

[0780]	1	5	
[0781]	<210>	71	
[0782]	<211>	63	
[0783]	<212>	DNA	
[0784]	<213>	人工序列	
[0785]	<220>		
[0786]	<223>	合成的	
[0787]	<400>	71	
[0788]	gcgagagcgg gctattgtag tagtcccacc tgctattcct actactactt cggtatggac	60	
[0789]	gtc	63	
[0790]	<210>	72	
[0791]	<211>	21	
[0792]	<212>	PRT	
[0793]	<213>	人工序列	
[0794]	<220>		
[0795]	<223>	合成的	
[0796]	<400>	72	
[0797]	Ala Arg Ala Gly Tyr Cys Ser Ser Pro Thr Cys Tyr Ser Tyr Tyr Tyr		
[0798]	1	5	10 15
[0799]	Phe Gly Met Asp Val		
[0800]		20	
[0801]	<210>	73	
[0802]	<211>	324	
[0803]	<212>	DNA	
[0804]	<213>	人工序列	
[0805]	<220>		
[0806]	<223>	合成的	
[0807]	<400>	73	
[0808]	gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctctagggga aagagccacc	60	
[0809]	ctctcctgca gggccagtca gagggttata agcagcttct tagcctggta ccagcagaaa	120	
[0810]	cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcttccca	180	
[0811]	gacaggttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcactc tcaccatccg cagactggag	240	
[0812]	cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta actcaccttg gacgttcggc	300	
[0813]	caagggacca aggtggagat caaa	324	
[0814]	<210>	74	
[0815]	<211>	108	
[0816]	<212>	PRT	
[0817]	<213>	人工序列	
[0818]	<220>		

73

[0858]	<400> 77
[0859]	ggtgcatcc 9
[0860]	<210> 78
[0861]	<211> 3
[0862]	<212> PRT
[0863]	<213> 人工序列
[0864]	<220>
[0865]	<223> 合成的
[0866]	<400> 78
[0867]	Gly Ala Ser
[0868]	1
[0869]	<210> 79
[0870]	<211> 27
[0871]	<212> DNA
[0872]	<213> 人工序列
[0873]	<220>
[0874]	<223> 合成的
[0875]	<400> 79
[0876]	cagcagtatg gtaactcacc ttggacg 27
[0877]	<210> 80
[0878]	<211> 9
[0879]	<212> PRT
[0880]	<213> 人工序列
[0881]	<220>
[0882]	<223> 合成的
[0883]	<400> 80
[0884]	Gln Gln Tyr Gly Asn Ser Pro Trp Thr
[0885]	1 5
[0886]	<210> 81
[0887]	<211> 387
[0888]	<212> DNA
[0889]	<213> 人工序列
[0890]	<220>
[0891]	<223> 合成的
[0892]	<400> 81
[0893]	caggtcacct tgaaggagtc tggctctgtg ctggtgaaac ccacagagac cctcacgctg 60
[0894]	acctgcaccg tctctgggtt ctactcagc aatgctggga tgggtgtgag ctgggtccgt 120
[0895]	cagccccctg ggaaggccct ggagtggctt gcacacattt tttcgaatga cgagaagtcc 180
[0896]	tacagcacat ctctgaggac cagactcacc atctccaagg acacctccaa aagccagggtg 240

[0897]	gtccttaccg tgaccaactt ggaccctgtg gacacagcca catatttctg tgcacggata 300
[0898]	ccagagttta ccagctcgtc gtgggctctc tactacttct acggtatgga cgtctggggc 360
[0899]	caagggacca cggtcaccgt ctcctca 387
[0900]	<210> 82
[0901]	<211> 129
[0902]	<212> PRT
[0903]	<213> 人工序列
[0904]	<220>
[0905]	<223> 合成的
[0906]	<400> 82
[0907]	Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu
[0908]	1 5 10 15
[0909]	Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Ala
[0910]	20 25 30
[0911]	Gly Met Gly Val Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
[0912]	35 40 45
[0913]	Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
[0914]	50 55 60
[0915]	Leu Arg Thr Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val
[0916]	65 70 75 80
[0917]	Val Leu Thr Val Thr Asn Leu Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Phe
[0918]	85 90 95
[0919]	Cys Ala Arg Ile Pro Glu Phe Thr Ser Ser Ser Trp Ala Leu Tyr Tyr
[0920]	100 105 110
[0921]	Phe Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
[0922]	115 120 125
[0923]	Ser
[0924]	<210> 83
[0925]	<211> 30
[0926]	<212> DNA
[0927]	<213> 人工序列
[0928]	<220>
[0929]	<223> 合成的
[0930]	<400> 83
[0931]	gggttctcac tcagcaatgc tgggatgggt 30
[0932]	<210> 84
[0933]	<211> 10
[0934]	<212> PRT
[0935]	<213> 人工序列

- [0936] <220>
[0937] <223> 合成的
[0938] <400> 84
[0939] Gly Phe Ser Leu Ser Asn Ala Gly Met Gly
[0940] 1 5 10
[0941] <210> 85
[0942] <211> 21
[0943] <212> DNA
[0944] <213> 人工序列
[0945] <220>
[0946] <223> 合成的
[0947] <400> 85
[0948] atttttttcga atgacgagaa g 21
[0949] <210> 86
[0950] <211> 7
[0951] <212> PRT
[0952] <213> 人工序列
[0953] <220>
[0954] <223> 合成的
[0955] <400> 86
[0956] Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys
[0957] 1 5
[0958] <210> 87
[0959] <211> 63
[0960] <212> DNA
[0961] <213> 人工序列
[0962] <220>
[0963] <223> 合成的
[0964] <400> 87
[0965] gcacggatac cagagttttac cagctcgtcg tgggctctct actacttcta cggtatggac 60
[0966] gtc 63
[0967] <210> 88
[0968] <211> 21
[0969] <212> PRT
[0970] <213> 人工序列
[0971] <220>
[0972] <223> 合成的
[0973] <400> 88
[0974] Ala Arg Ile Pro Glu Phe Thr Ser Ser Ser Trp Ala Leu Tyr Tyr Phe

[0975]	1	5	10	15
[0976]	Tyr Gly Met Asp Val			
[0977]	20			
[0978]	<210> 89			
[0979]	<211> 324			
[0980]	<212> DNA			
[0981]	<213> 人工序列			
[0982]	<220>			
[0983]	<223> 合成的			
[0984]	<400> 89			
[0985]	gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagcgccacc 60			
[0986]	ctctcctgca gggccagtca gagtattacc agcacctact tcgcctggta ccagcagaaa 120			
[0987]	cctggccagg ctcccagget cctcatctat gctacatcca gcagggccac tggcgtccca 180			
[0988]	gacaggttca gtggcagtgg gtctgggacg gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240			
[0989]	cctgatgatt ttgcagtgtg ttactgtcag caatatggta ggtcaccttg gacgttcggc 300			
[0990]	caagggacca aggtggaagt caaa 324			
[0991]	<210> 90			
[0992]	<211> 108			
[0993]	<212> PRT			
[0994]	<213> 人工序列			
[0995]	<220>			
[0996]	<223> 合成的			
[0997]	<400> 90			
[0998]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
[0999]	1	5	10	15
[1000]	Glu Ser Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Thr Ser Thr			
[1001]	20 25 30			
[1002]	Tyr Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu			
[1003]	35 40 45			
[1004]	Ile Tyr Ala Thr Ser Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser			
[1005]	50 55 60			
[1006]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu			
[1007]	65 70 75 80			
[1008]	Pro Asp Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Arg Ser Pro			
[1009]	85 90 95			
[1010]	Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Val Lys			
[1011]	100 105			
[1012]	<210> 91			
[1013]	<211> 21			

[1014]	<212> DNA
[1015]	<213> 人工序列
[1016]	<220>
[1017]	<223> 合成的
[1018]	<400> 91
[1019]	cagagtatta ccagcaccta c 21
[1020]	<210> 92
[1021]	<211> 7
[1022]	<212> PRT
[1023]	<213> 人工序列
[1024]	<220>
[1025]	<223> 合成的
[1026]	<400> 92
[1027]	Gln Ser Ile Thr Ser Thr Tyr
[1028]	1 5
[1029]	<210> 93
[1030]	<211> 9
[1031]	<212> DNA
[1032]	<213> 人工序列
[1033]	<220>
[1034]	<223> 合成的
[1035]	<400> 93
[1036]	gctacatcc 9
[1037]	<210> 94
[1038]	<211> 3
[1039]	<212> PRT
[1040]	<213> 人工序列
[1041]	<220>
[1042]	<223> 合成的
[1043]	<400> 94
[1044]	Ala Thr Ser
[1045]	1
[1046]	<210> 95
[1047]	<211> 27
[1048]	<212> DNA
[1049]	<213> 人工序列
[1050]	<220>
[1051]	<223> 合成的
[1052]	<400> 95

[1053]	cagcaatatg gtaggtcacc ttggacg 27
[1054]	<210> 96
[1055]	<211> 9
[1056]	<212> PRT
[1057]	<213> 人工序列
[1058]	<220>
[1059]	<223> 合成的
[1060]	<400> 96
[1061]	Gln Gln Tyr Gly Arg Ser Pro Trp Thr
[1062]	1 5
[1063]	<210> 97
[1064]	<211> 363
[1065]	<212> DNA
[1066]	<213> 人工序列
[1067]	<220>
[1068]	<223> 合成的
[1069]	<400> 97
[1070]	caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
[1071]	tcctgcaagg cttcttggtta cacctttacc agttatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
[1072]	cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatgataa cacaaactat 180
[1073]	gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accgcagaca catccacgaa tacagcctac 240
[1074]	atggagctaa ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgtgt gcgatggaat 300
[1075]	tggggttccg tctactggta cttegatctc tggggccgtg gcaccctggc cactgtctcc 360
[1076]	tca 363
[1077]	<210> 98
[1078]	<211> 121
[1079]	<212> PRT
[1080]	<213> 人工序列
[1081]	<220>
[1082]	<223> 合成的
[1083]	<400> 98
[1084]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[1085]	1 5 10 15
[1086]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[1087]	20 25 30
[1088]	Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[1089]	35 40 45
[1090]	Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Asp Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
[1091]	50 55 60

[1092]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
[1093]	65 70 75 80
[1094]	Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
[1095]	85 90 95
[1096]	Val Arg Trp Asn Trp Gly Ser Val Tyr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly
[1097]	100 105 110
[1098]	Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1099]	115 120
[1100]	<210> 99
[1101]	<211> 24
[1102]	<212> DNA
[1103]	<213> 人工序列
[1104]	<220>
[1105]	<223> 合成的
[1106]	<400> 99
[1107]	ggttacacct ttaccagtta tggt 24
[1108]	<210> 100
[1109]	<211> 8
[1110]	<212> PRT
[1111]	<213> 人工序列
[1112]	<220>
[1113]	<223> 合成的
[1114]	<400> 100
[1115]	Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Gly
[1116]	1 5
[1117]	<210> 101
[1118]	<211> 24
[1119]	<212> DNA
[1120]	<213> 人工序列
[1121]	<220>
[1122]	<223> 合成的
[1123]	<400> 101
[1124]	atcagcgctt acaatgataa caca 24
[1125]	<210> 102
[1126]	<211> 8
[1127]	<212> PRT
[1128]	<213> 人工序列
[1129]	<220>
[1130]	<223> 合成的

[1131]	<400> 102
[1132]	Ile Ser Ala Tyr Asn Asp Asn Thr
[1133]	1 5
[1134]	<210> 103
[1135]	<211> 42
[1136]	<212> DNA
[1137]	<213> 人工序列
[1138]	<220>
[1139]	<223> 合成的
[1140]	<400> 103
[1141]	gtgcgatgga attgggggttc cgtctactgg tacttcgatc tc 42
[1142]	<210> 104
[1143]	<211> 14
[1144]	<212> PRT
[1145]	<213> 人工序列
[1146]	<220>
[1147]	<223> 合成的
[1148]	<400> 104
[1149]	Val Arg Trp Asn Trp Gly Ser Val Tyr Trp Tyr Phe Asp Leu
[1150]	1 5 10
[1151]	<210> 105
[1152]	<211> 324
[1153]	<212> DNA
[1154]	<213> 人工序列
[1155]	<220>
[1156]	<223> 合成的
[1157]	<400> 105
[1158]	gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
[1159]	ctctcctgca gggccagtca gattattagc agcagctact ttgcctggta ccagcagaaa 120
[1160]	cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcgtcca gcagggccac tggcatccca 180
[1161]	gacaggttca gtggcagtgt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
[1162]	cctgaagatt ttgcaatgta tttctgtcag cagtatggta actcaccttg gacgttcggc 300
[1163]	caagggacca aggtggaaat caaa 324
[1164]	<210> 106
[1165]	<211> 108
[1166]	<212> PRT
[1167]	<213> 人工序列
[1168]	<220>
[1169]	<223> 合成的

[1170]	<400> 106
[1171]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[1172]	1 5 10 15
[1173]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ile Ile Ser Ser Ser
[1174]	20 25 30
[1175]	Tyr Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
[1176]	35 40 45
[1177]	Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
[1178]	50 55 60
[1179]	Gly Ser Val Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
[1180]	65 70 75 80
[1181]	Pro Glu Asp Phe Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Gly Asn Ser Pro
[1182]	85 90 95
[1183]	Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[1184]	100 105
[1185]	<210> 107
[1186]	<211> 21
[1187]	<212> DNA
[1188]	<213> 人工序列
[1189]	<220>
[1190]	<223> 合成的
[1191]	<400> 107
[1192]	cagattatta gcagcagcta c 21
[1193]	<210> 108
[1194]	<211> 7
[1195]	<212> PRT
[1196]	<213> 人工序列
[1197]	<220>
[1198]	<223> 合成的
[1199]	<400> 108
[1200]	Gln Ile Ile Ser Ser Ser Tyr
[1201]	1 5
[1202]	<210> 109
[1203]	<211> 9
[1204]	<212> DNA
[1205]	<213> 人工序列
[1206]	<220>
[1207]	<223> 合成的
[1208]	<400> 109

[1209]	ggtgcgtcc 9
[1210]	<210> 110
[1211]	<211> 3
[1212]	<212> PRT
[1213]	<213> 人工序列
[1214]	<220>
[1215]	<223> 合成的
[1216]	<400> 110
[1217]	Gly Ala Ser
[1218]	1
[1219]	<210> 111
[1220]	<211> 27
[1221]	<212> DNA
[1222]	<213> 人工序列
[1223]	<220>
[1224]	<223> 合成的
[1225]	<400> 111
[1226]	cagcagtatg gtaactcacc ttggacg 27
[1227]	<210> 112
[1228]	<211> 9
[1229]	<212> PRT
[1230]	<213> 人工序列
[1231]	<220>
[1232]	<223> 合成的
[1233]	<400> 112
[1234]	Gln Gln Tyr Gly Asn Ser Pro Trp Thr
[1235]	1 5
[1236]	<210> 113
[1237]	<211> 351
[1238]	<212> DNA
[1239]	<213> 人工序列
[1240]	<220>
[1241]	<223> 合成的
[1242]	<400> 113
[1243]	cagatcacct tgaaggagtc tggctctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
[1244]	acttgcacct tctctgggtt ctcactcaac actcatagag tgggtgtagg ctggatccgg 120
[1245]	cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt atgggaatga tgtaagaac 180
[1246]	tacagcccat ctctggagac caggctcacc atcgccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240
[1247]	gtccttataa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catatttctg ttcgtacata 300

[1248] acgggggaag gaatgtactg gggccaggga accctgggtca ccgtctcctc a 351
 [1249] <210> 114
 [1250] <211> 117
 [1251] <212> PRT
 [1252] <213> 人工序列
 [1253] <220>
 [1254] <223> 合成的
 [1255] <400> 114
 [1256] Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
 [1257] 1 5 10 15
 [1258] Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Asn Thr His
 [1259] 20 25 30
 [1260] Arg Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
 [1261] 35 40 45
 [1262] Trp Leu Ala Leu Ile Tyr Gly Asn Asp Val Lys Asn Tyr Ser Pro Ser
 [1263] 50 55 60
 [1264] Leu Glu Thr Arg Leu Thr Ile Ala Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
 [1265] 65 70 75 80
 [1266] Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Phe
 [1267] 85 90 95
 [1268] Cys Ser Tyr Ile Thr Gly Glu Gly Met Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 [1269] 100 105 110
 [1270] Val Thr Val Ser Ser
 [1271] 115
 [1272] <210> 115
 [1273] <211> 30
 [1274] <212> DNA
 [1275] <213> 人工序列
 [1276] <220>
 [1277] <223> 合成的
 [1278] <400> 115
 [1279] gggttctcac tcaacactca tagagtgggt 30
 [1280] <210> 116
 [1281] <211> 10
 [1282] <212> PRT
 [1283] <213> 人工序列
 [1284] <220>
 [1285] <223> 合成的
 [1286] <400> 116

[1287]	Gly Phe Ser Leu Asn Thr His Arg Val Gly
[1288]	1 5 10
[1289]	<210> 117
[1290]	<211> 21
[1291]	<212> DNA
[1292]	<213> 人工序列
[1293]	<220>
[1294]	<223> 合成的
[1295]	<400> 117
[1296]	atttatggga atgatgttaa g 21
[1297]	<210> 118
[1298]	<211> 7
[1299]	<212> PRT
[1300]	<213> 人工序列
[1301]	<220>
[1302]	<223> 合成的
[1303]	<400> 118
[1304]	Ile Tyr Gly Asn Asp Val Lys
[1305]	1 5
[1306]	<210> 119
[1307]	<211> 27
[1308]	<212> DNA
[1309]	<213> 人工序列
[1310]	<220>
[1311]	<223> 合成的
[1312]	<400> 119
[1313]	tcgtacataa cgggggaagg aatgtac 27
[1314]	<210> 120
[1315]	<211> 9
[1316]	<212> PRT
[1317]	<213> 人工序列
[1318]	<220>
[1319]	<223> 合成的
[1320]	<400> 120
[1321]	Ser Tyr Ile Thr Gly Glu Gly Met Tyr
[1322]	1 5
[1323]	<210> 121
[1324]	<211> 333
[1325]	<212> DNA

- [1326] <213> 人工序列
- [1327] <220>
- [1328] <223> 合成的
- [1329] <400> 121
- [1330] gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgtccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
- [1331] atttcctgta ggtctagtca aaacctcatg tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
- [1332] tttcaccaga ggccaggcca atctccaagg cgtctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
- [1333] tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
- [1334] agcagggtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaaggtag acactggtag 300
- [1335] acatttggcc aggggaccaa gctggagatc aaa 333
- [1336] <210> 122
- [1337] <211> 111
- [1338] <212> PRT
- [1339] <213> 人工序列
- [1340] <220>
- [1341] <223> 合成的
- [1342] <400> 122
- [1343] Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Leu Gly
- [1344] 1 5 10 15
- [1345] Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Asn Leu Met Tyr Ser
- [1346] 20 25 30
- [1347] Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe His Gln Arg Pro Gly Gln Ser
- [1348] 35 40 45
- [1349] Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
- [1350] 50 55 60
- [1351] Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
- [1352] 65 70 75 80
- [1353] Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
- [1354] 85 90 95
- [1355] Thr His Trp Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
- [1356] 100 105 110
- [1357] <210> 123
- [1358] <211> 33
- [1359] <212> DNA
- [1360] <213> 人工序列
- [1361] <220>
- [1362] <223> 合成的
- [1363] <400> 123
- [1364] caaaacctca tgtacagtga tggaaacacc tac 33

[1365]	<210> 124
[1366]	<211> 11
[1367]	<212> PRT
[1368]	<213> 人工序列
[1369]	<220>
[1370]	<223> 合成的
[1371]	<400> 124
[1372]	Gln Asn Leu Met Tyr Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
[1373]	1 5 10
[1374]	<210> 125
[1375]	<211> 9
[1376]	<212> DNA
[1377]	<213> 人工序列
[1378]	<220>
[1379]	<223> 合成的
[1380]	<400> 125
[1381]	aaggtttct 9
[1382]	<210> 126
[1383]	<211> 3
[1384]	<212> PRT
[1385]	<213> 人工序列
[1386]	<220>
[1387]	<223> 合成的
[1388]	<400> 126
[1389]	Lys Val Ser
[1390]	1
[1391]	<210> 127
[1392]	<211> 24
[1393]	<212> DNA
[1394]	<213> 人工序列
[1395]	<220>
[1396]	<223> 合成的
[1397]	<400> 127
[1398]	atgcaaggta cacactggta caca 24
[1399]	<210> 128
[1400]	<211> 8
[1401]	<212> PRT
[1402]	<213> 人工序列
[1403]	<220>

[1404]	<223> 合成的
[1405]	<400> 128
[1406]	Met Gln Gly Thr His Trp Tyr Thr
[1407]	1 5
[1408]	<210> 129
[1409]	<211> 357
[1410]	<212> DNA
[1411]	<213> 人工序列
[1412]	<220>
[1413]	<223> 合成的
[1414]	<400> 129
[1415]	caggtgcagc tgcagcagtg gggcgcagga ctattgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
[1416]	acctgcgctg tctatggtgg gtctttcagt gggttattact ggagctggat ccgccagccc 120
[1417]	ccagggaagg gtctggaatg gattggggaa atcaatcata gaggaaacac caactacaac 180
[1418]	ccgtccctca agagtcgagt caccatatca ctcgacacgt ccaagaaaca gttctccctg 240
[1419]	aacctgagtt ctgtgaccgc cgcggacacg gctatgtatt actgtacgag agacgaagaa 300
[1420]	caggaactac gtttccttga ctactggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctctca 357
[1421]	<210> 130
[1422]	<211> 119
[1423]	<212> PRT
[1424]	<213> 人工序列
[1425]	<220>
[1426]	<223> 合成的
[1427]	<400> 130
[1428]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
[1429]	1 5 10 15
[1430]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
[1431]	20 25 30
[1432]	Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
[1433]	35 40 45
[1434]	Gly Glu Ile Asn His Arg Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
[1435]	50 55 60
[1436]	Ser Arg Val Thr Ile Ser Leu Asp Thr Ser Lys Lys Gln Phe Ser Leu
[1437]	65 70 75 80
[1438]	Asn Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Thr
[1439]	85 90 95
[1440]	Arg Asp Glu Glu Gln Glu Leu Arg Phe Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[1441]	100 105 110
[1442]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[1443]	115
[1444]	<210> 131
[1445]	<211> 24
[1446]	<212> DNA
[1447]	<213> 人工序列
[1448]	<220>
[1449]	<223> 合成的
[1450]	<400> 131
[1451]	ggtgggtctt tcagtgggtta ttac 24
[1452]	<210> 132
[1453]	<211> 8
[1454]	<212> PRT
[1455]	<213> 人工序列
[1456]	<220>
[1457]	<223> 合成的
[1458]	<400> 132
[1459]	Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr
[1460]	1 5
[1461]	<210> 133
[1462]	<211> 21
[1463]	<212> DNA
[1464]	<213> 人工序列
[1465]	<220>
[1466]	<223> 合成的
[1467]	<400> 133
[1468]	atcaatcata gaggaacac c 21
[1469]	<210> 134
[1470]	<211> 7
[1471]	<212> PRT
[1472]	<213> 人工序列
[1473]	<220>
[1474]	<223> 合成的
[1475]	<400> 134
[1476]	Ile Asn His Arg Gly Asn Thr
[1477]	1 5
[1478]	<210> 135
[1479]	<211> 39
[1480]	<212> DNA
[1481]	<213> 人工序列

[1482]	<220>
[1483]	<223> 合成的
[1484]	<400> 135
[1485]	acgagagacg aagaacagga actacgtttc cttgactac 39
[1486]	<210> 136
[1487]	<211> 13
[1488]	<212> PRT
[1489]	<213> 人工序列
[1490]	<220>
[1491]	<223> 合成的
[1492]	<400> 136
[1493]	Thr Arg Asp Glu Glu Gln Glu Leu Arg Phe Leu Asp Tyr
[1494]	1 5 10
[1495]	<210> 137
[1496]	<211> 321
[1497]	<212> DNA
[1498]	<213> 人工序列
[1499]	<220>
[1500]	<223> 合成的
[1501]	<400> 137
[1502]	gagattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
[1503]	ctctcctgca gggccagtca ggatattagc acctacttag cctggtacca acagagagct 120
[1504]	ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcttccaaca gggccactgg catcccagcc 180
[1505]	aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240
[1506]	gaagattttg cattttatta ctgtcaacag cgcagcaact ggccgctcac tttcggcgga 300
[1507]	gggaccgagg tggagatcaa a 321
[1508]	<210> 138
[1509]	<211> 107
[1510]	<212> PRT
[1511]	<213> 人工序列
[1512]	<220>
[1513]	<223> 合成的
[1514]	<400> 138
[1515]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[1516]	1 5 10 15
[1517]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Thr Tyr
[1518]	20 25 30
[1519]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Ala Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[1520]	35 40 45

[1521]	Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[1522]	50 55 60
[1523]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
[1524]	65 70 75 80
[1525]	Glu Asp Phe Ala Phe Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu
[1526]	85 90 95
[1527]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Glu Ile Lys
[1528]	100 105
[1529]	<210> 139
[1530]	<211> 18
[1531]	<212> DNA
[1532]	<213> 人工序列
[1533]	<220>
[1534]	<223> 合成的
[1535]	<400> 139
[1536]	caggatatta gcacctac 18
[1537]	<210> 140
[1538]	<211> 6
[1539]	<212> PRT
[1540]	<213> 人工序列
[1541]	<220>
[1542]	<223> 合成的
[1543]	<400> 140
[1544]	Gln Asp Ile Ser Thr Tyr
[1545]	1 5
[1546]	<210> 141
[1547]	<211> 9
[1548]	<212> DNA
[1549]	<213> 人工序列
[1550]	<220>
[1551]	<223> 合成的
[1552]	<400> 141
[1553]	ggtgcttcc 9
[1554]	<210> 142
[1555]	<211> 3
[1556]	<212> PRT
[1557]	<213> 人工序列
[1558]	<220>
[1559]	<223> 合成的

[1560]	<400> 142
[1561]	Gly Ala Ser
[1562]	1
[1563]	<210> 143
[1564]	<211> 27
[1565]	<212> DNA
[1566]	<213> 人工序列
[1567]	<220>
[1568]	<223> 合成的
[1569]	<400> 143
[1570]	caacagcgca gcaactggcc gctcact 27
[1571]	<210> 144
[1572]	<211> 9
[1573]	<212> PRT
[1574]	<213> 人工序列
[1575]	<220>
[1576]	<223> 合成的
[1577]	<400> 144
[1578]	Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr
[1579]	1 5
[1580]	<210> 145
[1581]	<211> 366
[1582]	<212> DNA
[1583]	<213> 人工序列
[1584]	<220>
[1585]	<223> 合成的
[1586]	<400> 145
[1587]	caggtgcagc tacagcagtg gggcgagga ctgttgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
[1588]	acctgcgttg tccatggtgg gtccttcagt ggttactact ggaactggat ccgccagccc 120
[1589]	ccagggaagg ggctggagtg gattggggaa atcaatcata gaggaacac caactacaac 180
[1590]	ccgtccctca agagtcgagt caccgtatca gaagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
[1591]	aagctgagct ctttgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtgtgag aggagaggat 300
[1592]	tacgattttt ggagtgatta ttataatgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
[1593]	tcctca 366
[1594]	<210> 146
[1595]	<211> 122
[1596]	<212> PRT
[1597]	<213> 人工序列
[1598]	<220>

- [1599] <223> 合成的
- [1600] <400> 146
- [1601] Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
- [1602] 1 5 10 15
- [1603] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Val Val His Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
- [1604] 20 25 30
- [1605] Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
- [1606] 35 40 45
- [1607] Gly Glu Ile Asn His Arg Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
- [1608] 50 55 60
- [1609] Ser Arg Val Thr Val Ser Glu Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
- [1610] 65 70 75 80
- [1611] Lys Leu Ser Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
- [1612] 85 90 95
- [1613] Arg Gly Glu Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Asp Tyr Tyr Asn Asp Tyr Trp
- [1614] 100 105 110
- [1615] Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
- [1616] 115 120
- [1617] <210> 147
- [1618] <211> 24
- [1619] <212> DNA
- [1620] <213> 人工序列
- [1621] <220>
- [1622] <223> 合成的
- [1623] <400> 147
- [1624] ggtgggtcct tcagtgggtta ctac 24
- [1625] <210> 148
- [1626] <211> 8
- [1627] <212> PRT
- [1628] <213> 人工序列
- [1629] <220>
- [1630] <223> 合成的
- [1631] <400> 148
- [1632] Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr
- [1633] 1 5
- [1634] <210> 149
- [1635] <211> 21
- [1636] <212> DNA
- [1637] <213> 人工序列

[1638]	<220>
[1639]	<223> 合成的
[1640]	<400> 149
[1641]	atcaatcata gaggaacac c 21
[1642]	<210> 150
[1643]	<211> 7
[1644]	<212> PRT
[1645]	<213> 人工序列
[1646]	<220>
[1647]	<223> 合成的
[1648]	<400> 150
[1649]	Ile Asn His Arg Gly Asn Thr
[1650]	1 5
[1651]	<210> 151
[1652]	<211> 48
[1653]	<212> DNA
[1654]	<213> 人工序列
[1655]	<220>
[1656]	<223> 合成的
[1657]	<400> 151
[1658]	gtgagaggag aggattacga tttttggagt gattattata atgactac 48
[1659]	<210> 152
[1660]	<211> 16
[1661]	<212> PRT
[1662]	<213> 人工序列
[1663]	<220>
[1664]	<223> 合成的
[1665]	<400> 152
[1666]	Val Arg Gly Glu Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Asp Tyr Tyr Asn Asp Tyr
[1667]	1 5 10 15
[1668]	<210> 153
[1669]	<211> 321
[1670]	<212> DNA
[1671]	<213> 人工序列
[1672]	<220>
[1673]	<223> 合成的
[1674]	<400> 153
[1675]	gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
[1676]	ctctcctgca gggccagtca gactattagc agctacttag cctggcacca acagaaacct 120

[1677]	ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaaa gggccacggg catcccagcc	180
[1678]	aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcaccag cctagagcct	240
[1679]	gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggcctctcac tttcggcgga	300
[1680]	gggaccaagg tggagatcaa a	321
[1681]	<210>	154
[1682]	<211>	107
[1683]	<212>	PRT
[1684]	<213>	人工序列
[1685]	<220>	
[1686]	<223>	合成的
[1687]	<400>	154
[1688]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[1689]	1 5 10 15	
[1690]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ser Ser Tyr	
[1691]	20 25 30	
[1692]	Leu Ala Trp His Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile	
[1693]	35 40 45	
[1694]	Tyr Asp Ala Ser Lys Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly	
[1695]	50 55 60	
[1696]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Ser Leu Glu Pro	
[1697]	65 70 75 80	
[1698]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu	
[1699]	85 90 95	
[1700]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[1701]	100 105	
[1702]	<210>	155
[1703]	<211>	18
[1704]	<212>	DNA
[1705]	<213>	人工序列
[1706]	<220>	
[1707]	<223>	合成的
[1708]	<400>	155
[1709]	cagactatta gcagctac	18
[1710]	<210>	156
[1711]	<211>	6
[1712]	<212>	PRT
[1713]	<213>	人工序列
[1714]	<220>	
[1715]	<223>	合成的

[1716]	<400> 156
[1717]	Gln Thr Ile Ser Ser Tyr
[1718]	1 5
[1719]	<210> 157
[1720]	<211> 9
[1721]	<212> DNA
[1722]	<213> 人工序列
[1723]	<220>
[1724]	<223> 合成的
[1725]	<400> 157
[1726]	gatgcatcc 9
[1727]	<210> 158
[1728]	<211> 3
[1729]	<212> PRT
[1730]	<213> 人工序列
[1731]	<220>
[1732]	<223> 合成的
[1733]	<400> 158
[1734]	Asp Ala Ser
[1735]	1
[1736]	<210> 159
[1737]	<211> 27
[1738]	<212> DNA
[1739]	<213> 人工序列
[1740]	<220>
[1741]	<223> 合成的
[1742]	<400> 159
[1743]	cagcagcgta gcaactggcc tctcact 27
[1744]	<210> 160
[1745]	<211> 9
[1746]	<212> PRT
[1747]	<213> 人工序列
[1748]	<220>
[1749]	<223> 合成的
[1750]	<400> 160
[1751]	Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr
[1752]	1 5
[1753]	<210> 161
[1754]	<211> 372

[1755]	<212> DNA
[1756]	<213> 人工序列
[1757]	<220>
[1758]	<223> 合成的
[1759]	<400> 161
[1760]	caggtgcagc tacagcagtg gggcgcagga ctgttgccgc cttcggagac cctgtccctc 60
[1761]	atctgcgctg tctatgggtg gtccttcagt gggttactact ggagctggat ccgccagccc 120
[1762]	ccaggggaagg ggctggagtg gattggggaa atcaatcata gaggaagcac caactacaac 180
[1763]	ccgtccctca agagtgcagc caccatatca gttgacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
[1764]	aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgttcgag aggcgaggat 300
[1765]	tactatgata gtagtggtta ctctgtactac ttgtgactact ggggccaggg aaccctggtc 360
[1766]	accgtctcct ca 372
[1767]	<210> 162
[1768]	<211> 124
[1769]	<212> PRT
[1770]	<213> 人工序列
[1771]	<220>
[1772]	<223> 合成的
[1773]	<400> 162
[1774]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Pro Pro Ser Glu
[1775]	1 5 10 15
[1776]	Thr Leu Ser Leu Ile Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
[1777]	20 25 30
[1778]	Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
[1779]	35 40 45
[1780]	Gly Glu Ile Asn His Arg Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
[1781]	50 55 60
[1782]	Ser Arg Ala Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
[1783]	65 70 75 80
[1784]	Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
[1785]	85 90 95
[1786]	Arg Gly Glu Asp Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Ser Tyr Tyr Phe Asp
[1787]	100 105 110
[1788]	Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1789]	115 120
[1790]	<210> 163
[1791]	<211> 24
[1792]	<212> DNA
[1793]	<213> 人工序列

- [1794] <220>
[1795] <223> 合成的
[1796] <400> 163
[1797] ggtgggtcct tcagtgggta ctac 24
[1798] <210> 164
[1799] <211> 8
[1800] <212> PRT
[1801] <213> 人工序列
[1802] <220>
[1803] <223> 合成的
[1804] <400> 164
[1805] Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr
[1806] 1 5
[1807] <210> 165
[1808] <211> 21
[1809] <212> DNA
[1810] <213> 人工序列
[1811] <220>
[1812] <223> 合成的
[1813] <400> 165
[1814] atcaatcata gaggaagcac c 21
[1815] <210> 166
[1816] <211> 7
[1817] <212> PRT
[1818] <213> 人工序列
[1819] <220>
[1820] <223> 合成的
[1821] <400> 166
[1822] Ile Asn His Arg Gly Ser Thr
[1823] 1 5
[1824] <210> 167
[1825] <211> 54
[1826] <212> DNA
[1827] <213> 人工序列
[1828] <220>
[1829] <223> 合成的
[1830] <400> 167
[1831] tcgagaggcg aggattacta tgatagtagt gggttactcgt actactttga ctac 54
[1832] <210> 168

99

[1872]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu
[1873]	85 90 95
[1874]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[1875]	100 105
[1876]	<210> 171
[1877]	<211> 18
[1878]	<212> DNA
[1879]	<213> 人工序列
[1880]	<220>
[1881]	<223> 合成的
[1882]	<400> 171
[1883]	cagagtgtta gcagctac 18
[1884]	<210> 172
[1885]	<211> 6
[1886]	<212> PRT
[1887]	<213> 人工序列
[1888]	<220>
[1889]	<223> 合成的
[1890]	<400> 172
[1891]	Gln Ser Val Ser Ser Tyr
[1892]	1 5
[1893]	<210> 173
[1894]	<211> 9
[1895]	<212> DNA
[1896]	<213> 人工序列
[1897]	<220>
[1898]	<223> 合成的
[1899]	<400> 173
[1900]	gatgcatcc 9
[1901]	<210> 174
[1902]	<211> 3
[1903]	<212> PRT
[1904]	<213> 人工序列
[1905]	<220>
[1906]	<223> 合成的
[1907]	<400> 174
[1908]	Asp Ala Ser
[1909]	1
[1910]	<210> 175

[1911]	<211> 27
[1912]	<212> DNA
[1913]	<213> 人工序列
[1914]	<220>
[1915]	<223> 合成的
[1916]	<400> 175
[1917]	cagcagcgta gcaactggcc gctcact 27
[1918]	<210> 176
[1919]	<211> 9
[1920]	<212> PRT
[1921]	<213> 人工序列
[1922]	<220>
[1923]	<223> 合成的
[1924]	<400> 176
[1925]	Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr
[1926]	1 5
[1927]	<210> 177
[1928]	<211> 366
[1929]	<212> DNA
[1930]	<213> 人工序列
[1931]	<220>
[1932]	<223> 合成的
[1933]	<400> 177
[1934]	caggtgcagc tacagcagtg gggcgcagga ctgttgaggc cttcggagac cctgtccctc 60
[1935]	acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt ggttactact ggaattggat ccgccagtcc 120
[1936]	ccagggacgg ggctggagtg gattggggaa atcaatcata gagggaaacat caacttcaac 180
[1937]	ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gaggacacgt ccaaaaacca attctccctg 240
[1938]	aggctgaact ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtgcgag aggagaggat 300
[1939]	tacgatattt ggagtggtta ttataggag tactggggcc aggaaccct ggtcaccgtc 360
[1940]	tcctca 366
[1941]	<210> 178
[1942]	<211> 122
[1943]	<212> PRT
[1944]	<213> 人工序列
[1945]	<220>
[1946]	<223> 合成的
[1947]	<400> 178
[1948]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Arg Pro Ser Glu
[1949]	1 5 10 15

[1950]	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ala	Val	Tyr	Gly	Gly	Ser	Phe	Ser	Gly	Tyr
[1951]				20					25					30		
[1952]	Tyr	Trp	Asn	Trp	Ile	Arg	Gln	Ser	Pro	Gly	Thr	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
[1953]			35					40					45			
[1954]	Gly	Glu	Ile	Asn	His	Arg	Gly	Asn	Ile	Asn	Phe	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys
[1955]		50					55				60					
[1956]	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Glu	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser	Leu
[1957]	65					70					75					80
[1958]	Arg	Leu	Asn	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala
[1959]				85					90					95		
[1960]	Arg	Gly	Glu	Asp	Tyr	Asp	Ile	Trp	Ser	Gly	Tyr	Tyr	Arg	Glu	Tyr	Trp
[1961]			100					105						110		
[1962]	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
[1963]			115					120								
[1964]	<210> 179															
[1965]	<211> 24															
[1966]	<212> DNA															
[1967]	<213> 人工序列															
[1968]	<220>															
[1969]	<223> 合成的															
[1970]	<400> 179															
[1971]	ggtgggtcct tcagtgggta ctac 24															
[1972]	<210> 180															
[1973]	<211> 8															
[1974]	<212> PRT															
[1975]	<213> 人工序列															
[1976]	<220>															
[1977]	<223> 合成的															
[1978]	<400> 180															
[1979]	Gly	Gly	Ser	Phe	Ser	Gly	Tyr	Tyr								
[1980]	1				5											
[1981]	<210> 181															
[1982]	<211> 21															
[1983]	<212> DNA															
[1984]	<213> 人工序列															
[1985]	<220>															
[1986]	<223> 合成的															
[1987]	<400> 181															
[1988]	atcaatcata gaggaacat c 21															

[1989]	<210> 182
[1990]	<211> 7
[1991]	<212> PRT
[1992]	<213> 人工序列
[1993]	<220>
[1994]	<223> 合成的
[1995]	<400> 182
[1996]	Ile Asn His Arg Gly Asn Ile
[1997]	1 5
[1998]	<210> 183
[1999]	<211> 48
[2000]	<212> DNA
[2001]	<213> 人工序列
[2002]	<220>
[2003]	<223> 合成的
[2004]	<400> 183
[2005]	gcgagaggag aggattacga tatttggagt ggttattata gggagtac 48
[2006]	<210> 184
[2007]	<211> 16
[2008]	<212> PRT
[2009]	<213> 人工序列
[2010]	<220>
[2011]	<223> 合成的
[2012]	<400> 184
[2013]	Ala Arg Gly Glu Asp Tyr Asp Ile Trp Ser Gly Tyr Tyr Arg Glu Tyr
[2014]	1 5 10 15
[2015]	<210> 185
[2016]	<211> 321
[2017]	<212> DNA
[2018]	<213> 人工序列
[2019]	<220>
[2020]	<223> 合成的
[2021]	<400> 185
[2022]	gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccact 60
[2023]	ctctcctgca gggccagtc gagtgtttag agctacttag cctggtacca gcagaaacct 120
[2024]	ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaga gggccactgg catcccagcc 180
[2025]	aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240
[2026]	gaagattttg ctgtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggcctctcgc tttcggcgga 300
[2027]	gggaccaagg tggagatcaa a 321

[2028]	<210>	186																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
--------	-------	-----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

[2067]	<211> 9
[2068]	<212> DNA
[2069]	<213> 人工序列
[2070]	<220>
[2071]	<223> 合成的
[2072]	<400> 189
[2073]	gatgcatcc 9
[2074]	<210> 190
[2075]	<211> 3
[2076]	<212> PRT
[2077]	<213> 人工序列
[2078]	<220>
[2079]	<223> 合成的
[2080]	<400> 190
[2081]	Asp Ala Ser
[2082]	1
[2083]	<210> 191
[2084]	<211> 27
[2085]	<212> DNA
[2086]	<213> 人工序列
[2087]	<220>
[2088]	<223> 合成的
[2089]	<400> 191
[2090]	cagcagcgta gcaactggcc tctcgct 27
[2091]	<210> 192
[2092]	<211> 9
[2093]	<212> PRT
[2094]	<213> 人工序列
[2095]	<220>
[2096]	<223> 合成的
[2097]	<400> 192
[2098]	Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Ala
[2099]	1 5
[2100]	<210> 193
[2101]	<211> 357
[2102]	<212> DNA
[2103]	<213> 人工序列
[2104]	<220>
[2105]	<223> 合成的

- [2106] <400> 193
- [2107] caggtgcagc tacagcagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
- [2108] acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt gagttctact ggaactggat ccgccagccc 120
- [2109] ccagagaagg gcctggagtg gattggggaa atcaatcadc gtggaaacac caactacaac 180
- [2110] ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacatgt ccaagaacca gttctccctg 240
- [2111] cagctgaact ctgtgaccgt cgcggacacg gctctgtatt actgtgcgtt tggctacgat 300
- [2112] tttcggagtt cttatgagga cgtctggggc caagggacca cggtcaccgt ctcctca 357
- [2113] <210> 194
- [2114] <211> 119
- [2115] <212> PRT
- [2116] <213> 人工序列
- [2117] <220>
- [2118] <223> 合成的
- [2119] <400> 194
- [2120] Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
- [2121] 1 5 10 15
- [2122] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Glu Phe
- [2123] 20 25 30
- [2124] Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Ile
- [2125] 35 40 45
- [2126] Gly Glu Ile Asn His Arg Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
- [2127] 50 55 60
- [2128] Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Met Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
- [2129] 65 70 75 80
- [2130] Gln Leu Asn Ser Val Thr Val Ala Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala
- [2131] 85 90 95
- [2132] Phe Gly Tyr Asp Phe Arg Ser Ser Tyr Glu Asp Val Trp Gly Gln Gly
- [2133] 100 105 110
- [2134] Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
- [2135] 115
- [2136] <210> 195
- [2137] <211> 24
- [2138] <212> DNA
- [2139] <213> 人工序列
- [2140] <220>
- [2141] <223> 合成的
- [2142] <400> 195
- [2143] ggtgggtcct tcagtgagtt ctac 24
- [2144] <210> 196

- [2145] <211> 8
[2146] <212> PRT
[2147] <213> 人工序列
[2148] <220>
[2149] <223> 合成的
[2150] <400> 196
[2151] Gly Gly Ser Phe Ser Glu Phe Tyr
[2152] 1 5
[2153] <210> 197
[2154] <211> 21
[2155] <212> DNA
[2156] <213> 人工序列
[2157] <220>
[2158] <223> 合成的
[2159] <400> 197
[2160] atcaatcatc gtggaacac c 21
[2161] <210> 198
[2162] <211> 7
[2163] <212> PRT
[2164] <213> 人工序列
[2165] <220>
[2166] <223> 合成的
[2167] <400> 198
[2168] Ile Asn His Arg Gly Asn Thr
[2169] 1 5
[2170] <210> 199
[2171] <211> 39
[2172] <212> DNA
[2173] <213> 人工序列
[2174] <220>
[2175] <223> 合成的
[2176] <400> 199
[2177] gcgtttggct acgattttcg gagttcttat gaggacgtc 39
[2178] <210> 200
[2179] <211> 13
[2180] <212> PRT
[2181] <213> 人工序列
[2182] <220>
[2183] <223> 合成的

[2184]	<400> 200
[2185]	Ala Phe Gly Tyr Asp Phe Arg Ser Ser Tyr Glu Asp Val
[2186]	1 5 10
[2187]	<210> 201
[2188]	<211> 321
[2189]	<212> DNA
[2190]	<213> 人工序列
[2191]	<220>
[2192]	<223> 合成的
[2193]	<400> 201
[2194]	gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
[2195]	ctctcctgca gggccagtc ggaattagc acctacttag cctggcacca acagaaacct 120
[2196]	ggccagcctc ccaggtcct catctatggt tcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
[2197]	aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240
[2198]	gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccctctac tttcggcgga 300
[2199]	gggaccaagg tggagatcaa a 321
[2200]	<210> 202
[2201]	<211> 107
[2202]	<212> PRT
[2203]	<213> 人工序列
[2204]	<220>
[2205]	<223> 合成的
[2206]	<400> 202
[2207]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[2208]	1 5 10 15
[2209]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Thr Tyr
[2210]	20 25 30
[2211]	Leu Ala Trp His Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile
[2212]	35 40 45
[2213]	Tyr Gly Ser Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[2214]	50 55 60
[2215]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
[2216]	65 70 75 80
[2217]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu
[2218]	85 90 95
[2219]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[2220]	100 105
[2221]	<210> 203
[2222]	<211> 18

[2223]	<212> DNA
[2224]	<213> 人工序列
[2225]	<220>
[2226]	<223> 合成的
[2227]	<400> 203
[2228]	caggatatta gcacctac 18
[2229]	<210> 204
[2230]	<211> 6
[2231]	<212> PRT
[2232]	<213> 人工序列
[2233]	<220>
[2234]	<223> 合成的
[2235]	<400> 204
[2236]	Gln Asp Ile Ser Thr Tyr
[2237]	1 5
[2238]	<210> 205
[2239]	<211> 9
[2240]	<212> DNA
[2241]	<213> 人工序列
[2242]	<220>
[2243]	<223> 合成的
[2244]	<400> 205
[2245]	ggttcatcc 9
[2246]	<210> 206
[2247]	<211> 3
[2248]	<212> PRT
[2249]	<213> 人工序列
[2250]	<220>
[2251]	<223> 合成的
[2252]	<400> 206
[2253]	Gly Ser Ser
[2254]	1
[2255]	<210> 207
[2256]	<211> 27
[2257]	<212> DNA
[2258]	<213> 人工序列
[2259]	<220>
[2260]	<223> 合成的
[2261]	<400> 207

[2262]	cagcagcgta gcaactggcc tctcact 27
[2263]	<210> 208
[2264]	<211> 9
[2265]	<212> PRT
[2266]	<213> 人工序列
[2267]	<220>
[2268]	<223> 合成的
[2269]	<400> 208
[2270]	Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr
[2271]	1 5
[2272]	<210> 209
[2273]	<211> 372
[2274]	<212> DNA
[2275]	<213> 人工序列
[2276]	<220>
[2277]	<223> 合成的
[2278]	<400> 209
[2279]	gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc cggggggggtc cctgagactc 60
[2280]	tcctgtgcag cctctggatt caccttcaga agctatgcc a tgagttgggt ccgccaggct 120
[2281]	ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagtt attagtggtg gtggtggtag gacatactac 180
[2282]	acagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagag catgctgtat 240
[2283]	ctgcaaata ga acagcctgag agccgaggac acggccattt attactgtgc gaaagagagg 300
[2284]	gtaactggaa tagaccacta ctactacggt gtggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
[2285]	accgtctcct ca 372
[2286]	<210> 210
[2287]	<211> 124
[2288]	<212> PRT
[2289]	<213> 人工序列
[2290]	<220>
[2291]	<223> 合成的
[2292]	<400> 210
[2293]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2294]	1 5 10 15
[2295]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
[2296]	20 25 30
[2297]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2298]	35 40 45
[2299]	Ser Val Ile Ser Gly Gly Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Thr Asp Ser Val
[2300]	50 55 60

[2301]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Ser Met Leu Tyr
[2302]	65 70 75 80
[2303]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
[2304]	85 90 95
[2305]	Ala Lys Glu Arg Val Thr Gly Ile Asp His Tyr Tyr Tyr Gly Val Asp
[2306]	100 105 110
[2307]	Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[2308]	115 120
[2309]	<210> 211
[2310]	<211> 24
[2311]	<212> DNA
[2312]	<213> 人工序列
[2313]	<220>
[2314]	<223> 合成的
[2315]	<400> 211
[2316]	ggattcacct tcagaagcta tgcc 24
[2317]	<210> 212
[2318]	<211> 8
[2319]	<212> PRT
[2320]	<213> 人工序列
[2321]	<220>
[2322]	<223> 合成的
[2323]	<400> 212
[2324]	Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Ala
[2325]	1 5
[2326]	<210> 213
[2327]	<211> 24
[2328]	<212> DNA
[2329]	<213> 人工序列
[2330]	<220>
[2331]	<223> 合成的
[2332]	<400> 213
[2333]	attagtgggtg gtggtggtag gaca 24
[2334]	<210> 214
[2335]	<211> 8
[2336]	<212> PRT
[2337]	<213> 人工序列
[2338]	<220>
[2339]	<223> 合成的

- [2340] <400> 214
- [2341] Ile Ser Gly Gly Gly Gly Arg Thr
- [2342] 1 5
- [2343] <210> 215
- [2344] <211> 51
- [2345] <212> DNA
- [2346] <213> 人工序列
- [2347] <220>
- [2348] <223> 合成的
- [2349] <400> 215
- [2350] gcgaaagaga gggtaactgg aatagaccac tactactacg gtgtggacgt c 51
- [2351] <210> 216
- [2352] <211> 17
- [2353] <212> PRT
- [2354] <213> 人工序列
- [2355] <220>
- [2356] <223> 合成的
- [2357] <400> 216
- [2358] Ala Lys Glu Arg Val Thr Gly Ile Asp His Tyr Tyr Tyr Gly Val Asp
- [2359] 1 5 10 15
- [2360] Val
- [2361] <210> 217
- [2362] <211> 321
- [2363] <212> DNA
- [2364] <213> 人工序列
- [2365] <220>
- [2366] <223> 合成的
- [2367] <400> 217
- [2368] gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
- [2369] atcacttgcc gggcaagtca gagcattagt agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
- [2370] gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct acatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
- [2371] cggttcagtg gcagtgcac tggaacagat ttactctcg ccatcagcag tctgcaacct 240
- [2372] gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacacta cccccctcac tttcggcgga 300
- [2373] gggaccaagg tggagatcaa a 321
- [2374] <210> 218
- [2375] <211> 107
- [2376] <212> PRT
- [2377] <213> 人工序列
- [2378] <220>

[2379]	<223> 合成的
[2380]	<400> 218
[2381]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[2382]	1 5 10 15
[2383]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[2384]	20 25 30
[2385]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[2386]	35 40 45
[2387]	Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[2388]	50 55 60
[2389]	Ser Ala Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ala Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[2390]	65 70 75 80
[2391]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Leu
[2392]	85 90 95
[2393]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[2394]	100 105
[2395]	<210> 219
[2396]	<211> 18
[2397]	<212> DNA
[2398]	<213> 人工序列
[2399]	<220>
[2400]	<223> 合成的
[2401]	<400> 219
[2402]	cagagcatta gtagctat 18
[2403]	<210> 220
[2404]	<211> 6
[2405]	<212> PRT
[2406]	<213> 人工序列
[2407]	<220>
[2408]	<223> 合成的
[2409]	<400> 220
[2410]	Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[2411]	1 5
[2412]	<210> 221
[2413]	<211> 9
[2414]	<212> DNA
[2415]	<213> 人工序列
[2416]	<220>
[2417]	<223> 合成的

[2418]	<400> 221
[2419]	gctacatcc 9
[2420]	<210> 222
[2421]	<211> 3
[2422]	<212> PRT
[2423]	<213> 人工序列
[2424]	<220>
[2425]	<223> 合成的
[2426]	<400> 222
[2427]	Ala Thr Ser
[2428]	1
[2429]	<210> 223
[2430]	<211> 27
[2431]	<212> DNA
[2432]	<213> 人工序列
[2433]	<220>
[2434]	<223> 合成的
[2435]	<400> 223
[2436]	caacagagtt acactacccc cctcact 27
[2437]	<210> 224
[2438]	<211> 9
[2439]	<212> PRT
[2440]	<213> 人工序列
[2441]	<220>
[2442]	<223> 合成的
[2443]	<400> 224
[2444]	Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Leu Thr
[2445]	1 5
[2446]	<210> 225
[2447]	<211> 390
[2448]	<212> DNA
[2449]	<213> 人工序列
[2450]	<220>
[2451]	<223> 合成的
[2452]	<400> 225
[2453]	gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacaac ctggagggtc cctgagactt 60
[2454]	tcctgtgcag cctctggatt tacattcagc agttatgaaa tgaactgggt cgcagagct 120
[2455]	ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatat atcagtagta gtggtataac caaagactac 180
[2456]	gcaggctctg tgaagggccg agtcaccatc tccagagaca acgccaagaa cttactgtat 240

[2457]	ctgcaaata acagcctgag agccgaggac acggctgttt atcactgtgc gagagatgga 300
[2458]	gggcattacg atattttgac tggttccatg tcctactact actacgcttt ggacgtctgg 360
[2459]	ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctca 390
[2460]	<210> 226
[2461]	<211> 130
[2462]	<212> PRT
[2463]	<213> 人工序列
[2464]	<220>
[2465]	<223> 合成的
[2466]	<400> 226
[2467]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2468]	1 5 10 15
[2469]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[2470]	20 25 30
[2471]	Glu Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2472]	35 40 45
[2473]	Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Asn Thr Lys Asp Tyr Ala Gly Ser Val
[2474]	50 55 60
[2475]	Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Leu Leu Tyr
[2476]	65 70 75 80
[2477]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr His Cys
[2478]	85 90 95
[2479]	Ala Arg Asp Gly Gly His Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Ser Met Ser Tyr
[2480]	100 105 110
[2481]	Tyr Tyr Tyr Ala Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
[2482]	115 120 125
[2483]	Ser Ser
[2484]	130
[2485]	<210> 227
[2486]	<211> 24
[2487]	<212> DNA
[2488]	<213> 人工序列
[2489]	<220>
[2490]	<223> 合成的
[2491]	<400> 227
[2492]	ggatttacat tcagcagtta tgaa 24
[2493]	<210> 228
[2494]	<211> 8
[2495]	<212> PRT

- [2496] <213> 人工序列
[2497] <220>
[2498] <223> 合成的
[2499] <400> 228
[2500] Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Glu
[2501] 1 5
[2502] <210> 229
[2503] <211> 24
[2504] <212> DNA
[2505] <213> 人工序列
[2506] <220>
[2507] <223> 合成的
[2508] <400> 229
[2509] atcagtagta gtggtataac caaa 24
[2510] <210> 230
[2511] <211> 8
[2512] <212> PRT
[2513] <213> 人工序列
[2514] <220>
[2515] <223> 合成的
[2516] <400> 230
[2517] Ile Ser Ser Ser Gly Asn Thr Lys
[2518] 1 5
[2519] <210> 231
[2520] <211> 69
[2521] <212> DNA
[2522] <213> 人工序列
[2523] <220>
[2524] <223> 合成的
[2525] <400> 231
[2526] gcgagagatg gagggcatta cgatatatttg actggttcca tgcctacta ctactacgt 60
[2527] ttggacgtc 69
[2528] <210> 232
[2529] <211> 23
[2530] <212> PRT
[2531] <213> 人工序列
[2532] <220>
[2533] <223> 合成的
[2534] <400> 232

[2535]	Ala Arg Asp Gly Gly His Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Ser Met Ser Tyr	
[2536]	1 5 10 15	
[2537]	Tyr Tyr Tyr Ala Leu Asp Val	
[2538]	20	
[2539]	<210> 233	
[2540]	<211> 324	
[2541]	<212> DNA	
[2542]	<213> 人工序列	
[2543]	<220>	
[2544]	<223> 合成的	
[2545]	<400> 233	
[2546]	gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
[2547]	atcacttgcc gggcaagtca gaggcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca	120
[2548]	gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccgtca	180
[2549]	aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct	240
[2550]	gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctccgat caccttcggc	300
[2551]	caagggacac gactggagat taaa	324
[2552]	<210> 234	
[2553]	<211> 108	
[2554]	<212> PRT	
[2555]	<213> 人工序列	
[2556]	<220>	
[2557]	<223> 合成的	
[2558]	<400> 234	
[2559]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[2560]	1 5 10 15	
[2561]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr	
[2562]	20 25 30	
[2563]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[2564]	35 40 45	
[2565]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[2566]	50 55 60	
[2567]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[2568]	65 70 75 80	
[2569]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro	
[2570]	85 90 95	
[2571]	Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys	
[2572]	100 105	
[2573]	<210> 235	

[2574] <211> 18
[2575] <212> DNA
[2576] <213> 人工序列
[2577] <220>
[2578] <223> 合成的
[2579] <400> 235
[2580] cagagcatta gcagctat 18
[2581] <210> 236
[2582] <211> 6
[2583] <212> PRT
[2584] <213> 人工序列
[2585] <220>
[2586] <223> 合成的
[2587] <400> 236
[2588] Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[2589] 1 5
[2590] <210> 237
[2591] <211> 9
[2592] <212> DNA
[2593] <213> 人工序列
[2594] <220>
[2595] <223> 合成的
[2596] <400> 237
[2597] gctgcatcc 9
[2598] <210> 238
[2599] <211> 3
[2600] <212> PRT
[2601] <213> 人工序列
[2602] <220>
[2603] <223> 合成的
[2604] <400> 238
[2605] Ala Ala Ser
[2606] 1
[2607] <210> 239
[2608] <211> 30
[2609] <212> DNA
[2610] <213> 人工序列
[2611] <220>
[2612] <223> 合成的

[2613]	<400> 239
[2614]	caacagagtt acagtacccc tccgatcacc 30
[2615]	<210> 240
[2616]	<211> 10
[2617]	<212> PRT
[2618]	<213> 人工序列
[2619]	<220>
[2620]	<223> 合成的
[2621]	<400> 240
[2622]	Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Ile Thr
[2623]	1 5 10
[2624]	<210> 241
[2625]	<211> 363
[2626]	<212> DNA
[2627]	<213> 人工序列
[2628]	<220>
[2629]	<223> 合成的
[2630]	<400> 241
[2631]	gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
[2632]	tcctgtgcag cctctggatt cacctttaaa acctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
[2633]	ccagggaggg ggctggagtg ggtctcaggt attagtggta gtggtagtac ctcatactac 180
[2634]	gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attacaagaa gacgctgtct 240
[2635]	ctgcaaataga acagtctgag agccgaggac acggccgttt attactgtgc gctggatata 300
[2636]	atggcaacgg taggaggtct ctttaacaac tggggccagg gaaccctggc caccgtctcc 360
[2637]	tca 363
[2638]	<210> 242
[2639]	<211> 121
[2640]	<212> PRT
[2641]	<213> 人工序列
[2642]	<220>
[2643]	<223> 合成的
[2644]	<400> 242
[2645]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2646]	1 5 10 15
[2647]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Lys Thr Tyr
[2648]	20 25 30
[2649]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val
[2650]	35 40 45
[2651]	Ser Gly Ile Ser Gly Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

[2652]	50	55	60
[2653]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Tyr Lys Lys Thr Leu Ser		
[2654]	65	70	75
[2655]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		80
[2656]		85	90
[2657]	Ala Leu Asp Ile Met Ala Thr Val Gly Gly Leu Phe Asn Asn Trp Gly		95
[2658]		100	105
[2659]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		110
[2660]		115	120
[2661]	<210> 243		
[2662]	<211> 24		
[2663]	<212> DNA		
[2664]	<213> 人工序列		
[2665]	<220>		
[2666]	<223> 合成的		
[2667]	<400> 243		
[2668]	ggattcacct ttaaaaccta tgcc 24		
[2669]	<210> 244		
[2670]	<211> 8		
[2671]	<212> PRT		
[2672]	<213> 人工序列		
[2673]	<220>		
[2674]	<223> 合成的		
[2675]	<400> 244		
[2676]	Gly Phe Thr Phe Lys Thr Tyr Ala		
[2677]	1	5	
[2678]	<210> 245		
[2679]	<211> 24		
[2680]	<212> DNA		
[2681]	<213> 人工序列		
[2682]	<220>		
[2683]	<223> 合成的		
[2684]	<400> 245		
[2685]	attagtggta gtggtagtagtac ctca 24		
[2686]	<210> 246		
[2687]	<211> 8		
[2688]	<212> PRT		
[2689]	<213> 人工序列		
[2690]	<220>		

[2691]	<223> 合成的
[2692]	<400> 246
[2693]	Ile Ser Gly Ser Gly Ser Thr Ser
[2694]	1 5
[2695]	<210> 247
[2696]	<211> 42
[2697]	<212> DNA
[2698]	<213> 人工序列
[2699]	<220>
[2700]	<223> 合成的
[2701]	<400> 247
[2702]	gcgctggata taatggcaac ggtaggaggt ctctttaaca ac 42
[2703]	<210> 248
[2704]	<211> 14
[2705]	<212> PRT
[2706]	<213> 人工序列
[2707]	<220>
[2708]	<223> 合成的
[2709]	<400> 248
[2710]	Ala Leu Asp Ile Met Ala Thr Val Gly Gly Leu Phe Asn Asn
[2711]	1 5 10
[2712]	<210> 249
[2713]	<211> 324
[2714]	<212> DNA
[2715]	<213> 人工序列
[2716]	<220>
[2717]	<223> 合成的
[2718]	<400> 249
[2719]	gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
[2720]	ctctcctgca gggccagtca gagtggttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
[2721]	cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
[2722]	gacaggttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
[2723]	cctgaagatt ttgcagtgtta ttactgtcag cagtatggta gctcaccttg gacgttcggc 300
[2724]	caagggacca aggtggaaat caaa 324
[2725]	<210> 250
[2726]	<211> 108
[2727]	<212> PRT
[2728]	<213> 人工序列
[2729]	<220>

[2730]	<223> 合成的
[2731]	<400> 250
[2732]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[2733]	1 5 10 15
[2734]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
[2735]	20 25 30
[2736]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
[2737]	35 40 45
[2738]	Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
[2739]	50 55 60
[2740]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
[2741]	65 70 75 80
[2742]	Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
[2743]	85 90 95
[2744]	Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[2745]	100 105
[2746]	<210> 251
[2747]	<211> 21
[2748]	<212> DNA
[2749]	<213> 人工序列
[2750]	<220>
[2751]	<223> 合成的
[2752]	<400> 251
[2753]	cagagtgtta gcagcagcta c 21
[2754]	<210> 252
[2755]	<211> 7
[2756]	<212> PRT
[2757]	<213> 人工序列
[2758]	<220>
[2759]	<223> 合成的
[2760]	<400> 252
[2761]	Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr
[2762]	1 5
[2763]	<210> 253
[2764]	<211> 9
[2765]	<212> DNA
[2766]	<213> 人工序列
[2767]	<220>
[2768]	<223> 合成的

[2769]	<400> 253
[2770]	ggtgcatcc 9
[2771]	<210> 254
[2772]	<211> 3
[2773]	<212> PRT
[2774]	<213> 人工序列
[2775]	<220>
[2776]	<223> 合成的
[2777]	<400> 254
[2778]	Gly Ala Ser
[2779]	1
[2780]	<210> 255
[2781]	<211> 27
[2782]	<212> DNA
[2783]	<213> 人工序列
[2784]	<220>
[2785]	<223> 合成的
[2786]	<400> 255
[2787]	cagcagtatg gtagctcacc ttggacg 27
[2788]	<210> 256
[2789]	<211> 9
[2790]	<212> PRT
[2791]	<213> 人工序列
[2792]	<220>
[2793]	<223> 合成的
[2794]	<400> 256
[2795]	Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
[2796]	1 5
[2797]	<210> 257
[2798]	<211> 360
[2799]	<212> DNA
[2800]	<213> 人工序列
[2801]	<220>
[2802]	<223> 合成的
[2803]	<400> 257
[2804]	caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
[2805]	tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agacatacta tcagctgggt gcgacaggcc 120
[2806]	cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaactac 180
[2807]	gcacacaagt tccagggcag agtcacgatt accacggacg aatccacgag cacagcctac 240

[2808] atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtat attattgtgc gagagcccct 300
 [2809] tatacccgac aggggtactt cgatctctgg ggccgtggca ccctgggtcac cgtctcctca 360
 [2810] <210> 258
 [2811] <211> 120
 [2812] <212> PRT
 [2813] <213> 人工序列
 [2814] <220>
 [2815] <223> 合成的
 [2816] <400> 258
 [2817] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 [2818] 1 5 10 15
 [2819] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Arg His
 [2820] 20 25 30
 [2821] Thr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 [2822] 35 40 45
 [2823] Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala His Lys Phe
 [2824] 50 55 60
 [2825] Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Thr Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 [2826] 65 70 75 80
 [2827] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [2828] 85 90 95
 [2829] Ala Arg Ala Pro Tyr Thr Arg Gln Gly Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg
 [2830] 100 105 110
 [2831] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 [2832] 115 120
 [2833] <210> 259
 [2834] <211> 24
 [2835] <212> DNA
 [2836] <213> 人工序列
 [2837] <220>
 [2838] <223> 合成的
 [2839] <400> 259
 [2840] ggaggcacct tcagcagaca tact 24
 [2841] <210> 260
 [2842] <211> 8
 [2843] <212> PRT
 [2844] <213> 人工序列
 [2845] <220>
 [2846] <223> 合成的

[2847]	<400>	260
[2848]	Gly Gly Thr Phe Ser Arg His Thr	
[2849]	1	5
[2850]	<210>	261
[2851]	<211>	24
[2852]	<212>	DNA
[2853]	<213>	人工序列
[2854]	<220>	
[2855]	<223>	合成的
[2856]	<400>	261
[2857]	atcatcccta tcttttggtac agca	24
[2858]	<210>	262
[2859]	<211>	8
[2860]	<212>	PRT
[2861]	<213>	人工序列
[2862]	<220>	
[2863]	<223>	合成的
[2864]	<400>	262
[2865]	Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala	
[2866]	1	5
[2867]	<210>	263
[2868]	<211>	39
[2869]	<212>	DNA
[2870]	<213>	人工序列
[2871]	<220>	
[2872]	<223>	合成的
[2873]	<400>	263
[2874]	gcgagagccc cttatacccg acaggggtac ttcgatctc	39
[2875]	<210>	264
[2876]	<211>	13
[2877]	<212>	PRT
[2878]	<213>	人工序列
[2879]	<220>	
[2880]	<223>	合成的
[2881]	<400>	264
[2882]	Ala Arg Ala Pro Tyr Thr Arg Gln Gly Tyr Phe Asp Leu	
[2883]	1	5 10
[2884]	<210>	265
[2885]	<211>	339

[2886]	<212> DNA
[2887]	<213> 人工序列
[2888]	<220>
[2889]	<223> 合成的
[2890]	<400> 265
[2891]	gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
[2892]	atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acaataagaa ctacttagct 120
[2893]	tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctactca ttctactgggc atctaccgg 180
[2894]	gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
[2895]	atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaaga ttatagtact 300
[2896]	ccgtggacgt tggccaagg gaccaagggtg gaaatcaaa 339
[2897]	<210> 266
[2898]	<211> 113
[2899]	<212> PRT
[2900]	<213> 人工序列
[2901]	<220>
[2902]	<223> 合成的
[2903]	<400> 266
[2904]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[2905]	1 5 10 15
[2906]	Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
[2907]	20 25 30
[2908]	Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[2909]	35 40 45
[2910]	Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
[2911]	50 55 60
[2912]	Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[2913]	65 70 75 80
[2914]	Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
[2915]	85 90 95
[2916]	Asp Tyr Ser Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
[2917]	100 105 110
[2918]	Lys
[2919]	<210> 267
[2920]	<211> 36
[2921]	<212> DNA
[2922]	<213> 人工序列
[2923]	<220>
[2924]	<223> 合成的

- [2925] <400> 267
[2926] cagagtgttt tatacagctc caacaataag aactac 36
[2927] <210> 268
[2928] <211> 12
[2929] <212> PRT
[2930] <213> 人工序列
[2931] <220>
[2932] <223> 合成的
[2933] <400> 268
[2934] Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr
[2935] 1 5 10
[2936] <210> 269
[2937] <211> 9
[2938] <212> DNA
[2939] <213> 人工序列
[2940] <220>
[2941] <223> 合成的
[2942] <400> 269
[2943] tgggcatct 9
[2944] <210> 270
[2945] <211> 3
[2946] <212> PRT
[2947] <213> 人工序列
[2948] <220>
[2949] <223> 合成的
[2950] <400> 270
[2951] Trp Ala Ser
[2952] 1
[2953] <210> 271
[2954] <211> 27
[2955] <212> DNA
[2956] <213> 人工序列
[2957] <220>
[2958] <223> 合成的
[2959] <400> 271
[2960] cagcaagatt atagtactcc gtggacg 27
[2961] <210> 272
[2962] <211> 9
[2963] <212> PRT

[2964]	<213>	人工序列	
[2965]	<220>		
[2966]	<223>	合成的	
[2967]	<400>	272	
[2968]	Gln Gln Asp Tyr Ser Thr Pro Trp Thr		
[2969]	1	5	
[2970]	<210>	273	
[2971]	<211>	354	
[2972]	<212>	DNA	
[2973]	<213>	人工序列	
[2974]	<220>		
[2975]	<223>	合成的	
[2976]	<400>	273	
[2977]	caggtgcagc	tggtgcagtc	tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaagggt 60
[2978]	tcctgcaagg	catctggata	caccttcacc aactactata tacactgggt gcgacaggcc 120
[2979]	cctggacaag	ggcttgactg	gatgggaatt atcaaccctg gtggtggtaa cacaaactac 180
[2980]	gcacagaagt	tcctgggcag	agtcaccatg accagggaca cgtccacgac cacagtctac 240
[2981]	atggagctga	gcagcctgag	atctgaggac acggccatat attactgtgc gagagaaaac 300
[2982]	tggaactctt	actttgacaa	ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354
[2983]	<210>	274	
[2984]	<211>	118	
[2985]	<212>	PRT	
[2986]	<213>	人工序列	
[2987]	<220>		
[2988]	<223>	合成的	
[2989]	<400>	274	
[2990]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
[2991]	1	5	10 15
[2992]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr		
[2993]		20	25 30
[2994]	Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Met		
[2995]		35	40 45
[2996]	Gly Ile Ile Asn Pro Gly Gly Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe		
[2997]		50	55 60
[2998]	Leu Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Thr Thr Val Tyr		
[2999]		65	70 75 80
[3000]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys		
[3001]		85	90 95
[3002]	Ala Arg Glu Asn Trp Asn Ser Tyr Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr		

[3003]	100	105	110
[3004]	Leu Val Thr Val Ser Ser		
[3005]	115		
[3006]	<210> 275		
[3007]	<211> 24		
[3008]	<212> DNA		
[3009]	<213> 人工序列		
[3010]	<220>		
[3011]	<223> 合成的		
[3012]	<400> 275		
[3013]	ggatacacct tcaccaacta ctat 24		
[3014]	<210> 276		
[3015]	<211> 8		
[3016]	<212> PRT		
[3017]	<213> 人工序列		
[3018]	<220>		
[3019]	<223> 合成的		
[3020]	<400> 276		
[3021]	Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Tyr		
[3022]	1 5		
[3023]	<210> 277		
[3024]	<211> 24		
[3025]	<212> DNA		
[3026]	<213> 人工序列		
[3027]	<220>		
[3028]	<223> 合成的		
[3029]	<400> 277		
[3030]	atcaaccctg gtggtggtaa caca 24		
[3031]	<210> 278		
[3032]	<211> 8		
[3033]	<212> PRT		
[3034]	<213> 人工序列		
[3035]	<220>		
[3036]	<223> 合成的		
[3037]	<400> 278		
[3038]	Ile Asn Pro Gly Gly Gly Asn Thr		
[3039]	1 5		
[3040]	<210> 279		
[3041]	<211> 33		

[3042]	<212>	DNA
[3043]	<213>	人工序列
[3044]	<220>	
[3045]	<223>	合成的
[3046]	<400>	279
[3047]	gcgagagaaa actggaactc ttactttgac aac 33	
[3048]	<210>	280
[3049]	<211>	11
[3050]	<212>	PRT
[3051]	<213>	人工序列
[3052]	<220>	
[3053]	<223>	合成的
[3054]	<400>	280
[3055]	Ala Arg Glu Asn Trp Asn Ser Tyr Phe Asp Asn	
[3056]	1	5 10
[3057]	<210>	281
[3058]	<211>	339
[3059]	<212>	DNA
[3060]	<213>	人工序列
[3061]	<220>	
[3062]	<223>	合成的
[3063]	<400>	281
[3064]	gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60	
[3065]	atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acaataagaa cttcttagct 120	
[3066]	tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctaccg 180	
[3067]	gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240	
[3068]	atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca ctttattact gtcagcaata ttatggtgct 300	
[3069]	ccgtggacgt tggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339	
[3070]	<210>	282
[3071]	<211>	113
[3072]	<212>	PRT
[3073]	<213>	人工序列
[3074]	<220>	
[3075]	<223>	合成的
[3076]	<400>	282
[3077]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly	
[3078]	1	5 10 15
[3079]	Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser	
[3080]	20	25 30

[3081]	Ser Asn Asn Lys Asn Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[3082]	35 40 45
[3083]	Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
[3084]	50 55 60
[3085]	Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[3086]	65 70 75 80
[3087]	Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln
[3088]	85 90 95
[3089]	Tyr Tyr Gly Ala Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
[3090]	100 105 110
[3091]	Lys
[3092]	<210> 283
[3093]	<211> 36
[3094]	<212> DNA
[3095]	<213> 人工序列
[3096]	<220>
[3097]	<223> 合成的
[3098]	<400> 283
[3099]	cagagtgttt tatacagctc caacaataag aacttc 36
[3100]	<210> 284
[3101]	<211> 12
[3102]	<212> PRT
[3103]	<213> 人工序列
[3104]	<220>
[3105]	<223> 合成的
[3106]	<400> 284
[3107]	Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Phe
[3108]	1 5 10
[3109]	<210> 285
[3110]	<211> 9
[3111]	<212> DNA
[3112]	<213> 人工序列
[3113]	<220>
[3114]	<223> 合成的
[3115]	<400> 285
[3116]	tgggcatct 9
[3117]	<210> 286
[3118]	<211> 3
[3119]	<212> PRT

- [3120] <213> 人工序列
- [3121] <220>
- [3122] <223> 合成的
- [3123] <400> 286
- [3124] Trp Ala Ser
- [3125] 1
- [3126] <210> 287
- [3127] <211> 27
- [3128] <212> DNA
- [3129] <213> 人工序列
- [3130] <220>
- [3131] <223> 合成的
- [3132] <400> 287
- [3133] cagcaatatt atggtgctcc gtggacg 27
- [3134] <210> 288
- [3135] <211> 9
- [3136] <212> PRT
- [3137] <213> 人工序列
- [3138] <220>
- [3139] <223> 合成的
- [3140] <400> 288
- [3141] Gln Gln Tyr Tyr Gly Ala Pro Trp Thr
- [3142] 1 5
- [3143] <210> 289
- [3144] <211> 357
- [3145] <212> DNA
- [3146] <213> 人工序列
- [3147] <220>
- [3148] <223> 合成的
- [3149] <400> 289
- [3150] caggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
- [3151] tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatacta tcaactgggt gcgacaggcc 120
- [3152] cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtat agcaaactac 180
- [3153] gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accacggacg aatccacgaa cacagcctac 240
- [3154] atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccatit attactgtgc gagagcgaga 300
- [3155] tatggttcgg ggagttatga ctactggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctctca 357
- [3156] <210> 290
- [3157] <211> 119
- [3158] <212> PRT

- [3159] <213> 人工序列
- [3160] <220>
- [3161] <223> 合成的
- [3162] <400> 290
- [3163] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
- [3164] 1 5 10 15
- [3165] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
- [3166] 20 25 30
- [3167] Thr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
- [3168] 35 40 45
- [3169] Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
- [3170] 50 55 60
- [3171] Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Thr Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
- [3172] 65 70 75 80
- [3173] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
- [3174] 85 90 95
- [3175] Ala Arg Ala Arg Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
- [3176] 100 105 110
- [3177] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
- [3178] 115
- [3179] <210> 291
- [3180] <211> 24
- [3181] <212> DNA
- [3182] <213> 人工序列
- [3183] <220>
- [3184] <223> 合成的
- [3185] <400> 291
- [3186] ggaggcacct tcagcagcta tact 24
- [3187] <210> 292
- [3188] <211> 8
- [3189] <212> PRT
- [3190] <213> 人工序列
- [3191] <220>
- [3192] <223> 合成的
- [3193] <400> 292
- [3194] Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Thr
- [3195] 1 5
- [3196] <210> 293
- [3197] <211> 24

[3198]	<212> DNA
[3199]	<213> 人工序列
[3200]	<220>
[3201]	<223> 合成的
[3202]	<400> 293
[3203]	atcatcccta tcttttggtat agca 24
[3204]	<210> 294
[3205]	<211> 8
[3206]	<212> PRT
[3207]	<213> 人工序列
[3208]	<220>
[3209]	<223> 合成的
[3210]	<400> 294
[3211]	Ile Ile Pro Ile Phe Gly Ile Ala
[3212]	1 5
[3213]	<210> 295
[3214]	<211> 36
[3215]	<212> DNA
[3216]	<213> 人工序列
[3217]	<220>
[3218]	<223> 合成的
[3219]	<400> 295
[3220]	gcgagagcga gatatggttc ggggagttat gactac 36
[3221]	<210> 296
[3222]	<211> 12
[3223]	<212> PRT
[3224]	<213> 人工序列
[3225]	<220>
[3226]	<223> 合成的
[3227]	<400> 296
[3228]	Ala Arg Ala Arg Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Asp Tyr
[3229]	1 5 10
[3230]	<210> 297
[3231]	<211> 339
[3232]	<212> DNA
[3233]	<213> 人工序列
[3234]	<220>
[3235]	<223> 合成的
[3236]	<400> 297

[3237] gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
 [3238] atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacacctcca acaataagaa ctacttagct 120
 [3239] tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca ttactgggc atctaccgg 180
 [3240] gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
 [3241] atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttataatact 300
 [3242] ccatggacgt tccggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339
 [3243] <210> 298
 [3244] <211> 113
 [3245] <212> PRT
 [3246] <213> 人工序列
 [3247] <220>
 [3248] <223> 合成的
 [3249] <400> 298
 [3250] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 [3251] 1 5 10 15
 [3252] Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Thr
 [3253] 20 25 30
 [3254] Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 [3255] 35 40 45
 [3256] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 [3257] 50 55 60
 [3258] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 [3259] 65 70 75 80
 [3260] Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
 [3261] 85 90 95
 [3262] Tyr Tyr Asn Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 [3263] 100 105 110
 [3264] Lys
 [3265] <210> 299
 [3266] <211> 36
 [3267] <212> DNA
 [3268] <213> 人工序列
 [3269] <220>
 [3270] <223> 合成的
 [3271] <400> 299
 [3272] cagagtgttt tatacacctc caacaataag aactac 36
 [3273] <210> 300
 [3274] <211> 12
 [3275] <212> PRT

- [3276] <213> 人工序列
[3277] <220>
[3278] <223> 合成的
[3279] <400> 300
[3280] Gln Ser Val Leu Tyr Thr Ser Asn Asn Lys Asn Tyr
[3281] 1 5 10
[3282] <210> 301
[3283] <211> 9
[3284] <212> DNA
[3285] <213> 人工序列
[3286] <220>
[3287] <223> 合成的
[3288] <400> 301
[3289] tgggcatct 9
[3290] <210> 302
[3291] <211> 3
[3292] <212> PRT
[3293] <213> 人工序列
[3294] <220>
[3295] <223> 合成的
[3296] <400> 302
[3297] Trp Ala Ser
[3298] 1
[3299] <210> 303
[3300] <211> 27
[3301] <212> DNA
[3302] <213> 人工序列
[3303] <220>
[3304] <223> 合成的
[3305] <400> 303
[3306] cagcaatatt ataatactcc atggacg 27
[3307] <210> 304
[3308] <211> 9
[3309] <212> PRT
[3310] <213> 人工序列
[3311] <220>
[3312] <223> 合成的
[3313] <400> 304
[3314] Gln Gln Tyr Tyr Asn Thr Pro Trp Thr

[3315]	1	5	
[3316]	<210>	305	
[3317]	<211>	360	
[3318]	<212>	DNA	
[3319]	<213>	人工序列	
[3320]	<220>		
[3321]	<223>	合成的	
[3322]	<400>	305	
[3323]	cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg	60	
[3324]	acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc actaatggag tgggtgtggg ctggatccgt	120	
[3325]	cagccccag gaaaggccct ggagtggctt ggaatcattt attggaatga tgataagcgc	180	
[3326]	tacagcccat ctctgaggag cagactcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg	240	
[3327]	gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga	300	
[3328]	ggcctcttcg gaggttggtt cgaccctgg gccaggga ccttggtcac cgtctcctca	360	
[3329]	<210>	306	
[3330]	<211>	120	
[3331]	<212>	PRT	
[3332]	<213>	人工序列	
[3333]	<220>		
[3334]	<223>	合成的	
[3335]	<400>	306	
[3336]	Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln		
[3337]	1	5	10 15
[3338]	Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Asn		
[3339]		20	25 30
[3340]	Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu		
[3341]		35	40 45
[3342]	Trp Leu Gly Ile Ile Tyr Trp Asn Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser		
[3343]		50	55 60
[3344]	Leu Arg Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val		
[3345]	65	70	75 80
[3346]	Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr		
[3347]		85	90 95
[3348]	Cys Ala His Arg Gly Leu Phe Gly Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln		
[3349]		100	105 110
[3350]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[3351]		115	120
[3352]	<210>	307	
[3353]	<211>	30	

- [3354] <212> DNA
[3355] <213> 人工序列
[3356] <220>
[3357] <223> 合成的
[3358] <400> 307
[3359] gggttctcac tcagcactaa tggagtgggt 30
[3360] <210> 308
[3361] <211> 10
[3362] <212> PRT
[3363] <213> 人工序列
[3364] <220>
[3365] <223> 合成的
[3366] <400> 308
[3367] Gly Phe Ser Leu Ser Thr Asn Gly Val Gly
[3368] 1 5 10
[3369] <210> 309
[3370] <211> 21
[3371] <212> DNA
[3372] <213> 人工序列
[3373] <220>
[3374] <223> 合成的
[3375] <400> 309
[3376] atttattgga atgatgataa g 21
[3377] <210> 310
[3378] <211> 7
[3379] <212> PRT
[3380] <213> 人工序列
[3381] <220>
[3382] <223> 合成的
[3383] <400> 310
[3384] Ile Tyr Trp Asn Asp Asp Lys
[3385] 1 5
[3386] <210> 311
[3387] <211> 36
[3388] <212> DNA
[3389] <213> 人工序列
[3390] <220>
[3391] <223> 合成的
[3392] <400> 311

[3393]	gcacacagag gcctcttcgg aggttggttc gacccc 36
[3394]	<210> 312
[3395]	<211> 12
[3396]	<212> PRT
[3397]	<213> 人工序列
[3398]	<220>
[3399]	<223> 合成的
[3400]	<400> 312
[3401]	Ala His Arg Gly Leu Phe Gly Gly Trp Phe Asp Pro
[3402]	1 5 10
[3403]	<210> 313
[3404]	<211> 321
[3405]	<212> DNA
[3406]	<213> 人工序列
[3407]	<220>
[3408]	<223> 合成的
[3409]	<400> 313
[3410]	gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
[3411]	atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc aggtatttaa attggtatca gcagaaacca 120
[3412]	gggaaagccc ctaacctcct gatctttgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
[3413]	aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
[3414]	gaagattttg caacttactt ctgtcaacag agttacaata ccccgctcac tttcggcgga 300
[3415]	gggaccaagg tggagatcaa a 321
[3416]	<210> 314
[3417]	<211> 107
[3418]	<212> PRT
[3419]	<213> 人工序列
[3420]	<220>
[3421]	<223> 合成的
[3422]	<400> 314
[3423]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[3424]	1 5 10 15
[3425]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Arg Tyr
[3426]	20 25 30
[3427]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile
[3428]	35 40 45
[3429]	Phe Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[3430]	50 55 60
[3431]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

[3432]	65	70	75	80
[3433]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Tyr Asn Thr Pro Leu			
[3434]		85	90	95
[3435]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
[3436]		100	105	
[3437]	<210> 315			
[3438]	<211> 18			
[3439]	<212> DNA			
[3440]	<213> 人工序列			
[3441]	<220>			
[3442]	<223> 合成的			
[3443]	<400> 315			
[3444]	cagagcatta gcaggtat 18			
[3445]	<210> 316			
[3446]	<211> 6			
[3447]	<212> PRT			
[3448]	<213> 人工序列			
[3449]	<220>			
[3450]	<223> 合成的			
[3451]	<400> 316			
[3452]	Gln Ser Ile Ser Arg Tyr			
[3453]	1	5		
[3454]	<210> 317			
[3455]	<211> 9			
[3456]	<212> DNA			
[3457]	<213> 人工序列			
[3458]	<220>			
[3459]	<223> 合成的			
[3460]	<400> 317			
[3461]	gctgcatcc 9			
[3462]	<210> 318			
[3463]	<211> 3			
[3464]	<212> PRT			
[3465]	<213> 人工序列			
[3466]	<220>			
[3467]	<223> 合成的			
[3468]	<400> 318			
[3469]	Ala Ala Ser			
[3470]	1			

- [3471] <210> 319
[3472] <211> 27
[3473] <212> DNA
[3474] <213> 人工序列
[3475] <220>
[3476] <223> 合成的
[3477] <400> 319
[3478] caacagagtt acaataccccc gctcact 27
[3479] <210> 320
[3480] <211> 9
[3481] <212> PRT
[3482] <213> 人工序列
[3483] <220>
[3484] <223> 合成的
[3485] <400> 320
[3486] Gln Gln Ser Tyr Asn Thr Pro Leu Thr
[3487] 1 5
[3488] <210> 321
[3489] <211> 366
[3490] <212> DNA
[3491] <213> 人工序列
[3492] <220>
[3493] <223> 合成的
[3494] <400> 321
[3495] gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc cggggggggtc cctgagactc 60
[3496] tcctgtgcaa tctctggatt cacctttagg agttatgcca tgacctgggt ccgccaggct 120
[3497] ccagggaagg cgctggagtg ggtctcagtt attagtggta gcggtggtaa cacatactac 180
[3498] gcagactccg tgaagggccg gttcacgcgc tccagagaca attccaggaa cacgctgtat 240
[3499] ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat atttctgttc gaaagttgca 300
[3500] gcagctaata attactatta cgcttttgac gtctggggcc aaggggaccac ggtcaccgtc 360
[3501] tcctca 366
[3502] <210> 322
[3503] <211> 122
[3504] <212> PRT
[3505] <213> 人工序列
[3506] <220>
[3507] <223> 合成的
[3508] <400> 322
[3509] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[3510]	1	5	10	15
[3511]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ile Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr			
[3512]	20	25	30	
[3513]	Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Val			
[3514]	35	40	45	
[3515]	Ser Val Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val			
[3516]	50	55	60	
[3517]	Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr			
[3518]	65	70	75	80
[3519]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys			
[3520]	85	90	95	
[3521]	Ser Lys Val Ala Ala Ala Asn Asn Tyr Tyr Tyr Ala Leu Asp Val Trp			
[3522]	100	105	110	
[3523]	Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser			
[3524]	115	120		
[3525]	<210> 323			
[3526]	<211> 24			
[3527]	<212> DNA			
[3528]	<213> 人工序列			
[3529]	<220>			
[3530]	<223> 合成的			
[3531]	<400> 323			
[3532]	ggattcacct ttaggagtta tgcc 24			
[3533]	<210> 324			
[3534]	<211> 8			
[3535]	<212> PRT			
[3536]	<213> 人工序列			
[3537]	<220>			
[3538]	<223> 合成的			
[3539]	<400> 324			
[3540]	Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Ala			
[3541]	1	5		
[3542]	<210> 325			
[3543]	<211> 24			
[3544]	<212> DNA			
[3545]	<213> 人工序列			
[3546]	<220>			
[3547]	<223> 合成的			
[3548]	<400> 325			

[3549]	attagtggta gcggtggtaa caca 24
[3550]	<210> 326
[3551]	<211> 8
[3552]	<212> PRT
[3553]	<213> 人工序列
[3554]	<220>
[3555]	<223> 合成的
[3556]	<400> 326
[3557]	Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr
[3558]	1 5
[3559]	<210> 327
[3560]	<211> 45
[3561]	<212> DNA
[3562]	<213> 人工序列
[3563]	<220>
[3564]	<223> 合成的
[3565]	<400> 327
[3566]	tcgaaagttg cagcagctaa taattactat tacgctttgg acgtc 45
[3567]	<210> 328
[3568]	<211> 15
[3569]	<212> PRT
[3570]	<213> 人工序列
[3571]	<220>
[3572]	<223> 合成的
[3573]	<400> 328
[3574]	Ser Lys Val Ala Ala Ala Asn Asn Tyr Tyr Tyr Ala Leu Asp Val
[3575]	1 5 10 15
[3576]	<210> 329
[3577]	<211> 336
[3578]	<212> DNA
[3579]	<213> 人工序列
[3580]	<220>
[3581]	<223> 合成的
[3582]	<400> 329
[3583]	gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
[3584]	atctcctgca ggtctagtc gaggctcctg catagtaatg gatacaagta tttggattgg 120
[3585]	tacctgcaga agccagggca gtctccacaa ctctgatct atttggtttc taatcgggcc 180
[3586]	tccgggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
[3587]	agcagagtgg aggctgagga tgttgggggtt tattattgca tgcaagctct acaaactccg 300

[3588]	tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336
[3589]	<210> 330
[3590]	<211> 112
[3591]	<212> PRT
[3592]	<213> 人工序列
[3593]	<220>
[3594]	<223> 合成的
[3595]	<400> 330
[3596]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
[3597]	1 5 10 15
[3598]	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
[3599]	20 25 30
[3600]	Asn Gly Tyr Lys Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
[3601]	35 40 45
[3602]	Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
[3603]	50 55 60
[3604]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
[3605]	65 70 75 80
[3606]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
[3607]	85 90 95
[3608]	Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[3609]	100 105 110
[3610]	<210> 331
[3611]	<211> 33
[3612]	<212> DNA
[3613]	<213> 人工序列
[3614]	<220>
[3615]	<223> 合成的
[3616]	<400> 331
[3617]	cagagcctcc tgcataagtaa tggatacaag tat 33
[3618]	<210> 332
[3619]	<211> 11
[3620]	<212> PRT
[3621]	<213> 人工序列
[3622]	<220>
[3623]	<223> 合成的
[3624]	<400> 332
[3625]	Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Lys Tyr
[3626]	1 5 10

- [3627] <210> 333
[3628] <211> 9
[3629] <212> DNA
[3630] <213> 人工序列
[3631] <220>
[3632] <223> 合成的
[3633] <400> 333
[3634] ttggtttct 9
[3635] <210> 334
[3636] <211> 3
[3637] <212> PRT
[3638] <213> 人工序列
[3639] <220>
[3640] <223> 合成的
[3641] <400> 334
[3642] Leu Val Ser
[3643] 1
[3644] <210> 335
[3645] <211> 27
[3646] <212> DNA
[3647] <213> 人工序列
[3648] <220>
[3649] <223> 合成的
[3650] <400> 335
[3651] atgcaagctc tacaaactcc gtacact 27
[3652] <210> 336
[3653] <211> 9
[3654] <212> PRT
[3655] <213> 人工序列
[3656] <220>
[3657] <223> 合成的
[3658] <400> 336
[3659] Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr
[3660] 1 5
[3661] <210> 337
[3662] <211> 381
[3663] <212> DNA
[3664] <213> 人工序列
[3665] <220>

- [3666] <223> 合成的
- [3667] <400> 337
- [3668] caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
- [3669] tcctgtgtag cgtctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
- [3670] ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggaatg atggaagtaa taaatactat 180
- [3671] gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
- [3672] ctccaagtga gcagcctgag agccgatgac acggctgtat attactgtgc gagggacgga 300
- [3673] gaggtcgaat atagcagctc gaattacaac tactacggtc tggatgtctg gggccaaggg 360
- [3674] accacgggtca ccgtctcctc a 381
- [3675] <210> 338
- [3676] <211> 127
- [3677] <212> PRT
- [3678] <213> 人工序列
- [3679] <220>
- [3680] <223> 合成的
- [3681] <400> 338
- [3682] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
- [3683] 1 5 10 15
- [3684] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
- [3685] 20 25 30
- [3686] Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
- [3687] 35 40 45
- [3688] Ala Val Ile Trp Asn Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
- [3689] 50 55 60
- [3690] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
- [3691] 65 70 75 80
- [3692] Leu Gln Val Ser Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
- [3693] 85 90 95
- [3694] Ala Arg Asp Gly Glu Val Glu Tyr Ser Ser Ser Asn Tyr Asn Tyr Tyr
- [3695] 100 105 110
- [3696] Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
- [3697] 115 120 125
- [3698] <210> 339
- [3699] <211> 24
- [3700] <212> DNA
- [3701] <213> 人工序列
- [3702] <220>
- [3703] <223> 合成的
- [3704] <400> 339

- [3705] ggattcacct tcagtaacta tggc 24
[3706] <210> 340
[3707] <211> 8
[3708] <212> PRT
[3709] <213> 人工序列
[3710] <220>
[3711] <223> 合成的
[3712] <400> 340
[3713] Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Gly
[3714] 1 5
[3715] <210> 341
[3716] <211> 24
[3717] <212> DNA
[3718] <213> 人工序列
[3719] <220>
[3720] <223> 合成的
[3721] <400> 341
[3722] atatggaatg atggaagtaa taaa 24
[3723] <210> 342
[3724] <211> 8
[3725] <212> PRT
[3726] <213> 人工序列
[3727] <220>
[3728] <223> 合成的
[3729] <400> 342
[3730] Ile Trp Asn Asp Gly Ser Asn Lys
[3731] 1 5
[3732] <210> 343
[3733] <211> 60
[3734] <212> DNA
[3735] <213> 人工序列
[3736] <220>
[3737] <223> 合成的
[3738] <400> 343
[3739] gcgagggacg gagaggtcga atatagcagc tcgaattaca actactacgg tctggatgtc 60
[3740] <210> 344
[3741] <211> 20
[3742] <212> PRT
[3743] <213> 人工序列

148

[3783]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
[3784]	100 105
[3785]	<210> 347
[3786]	<211> 18
[3787]	<212> DNA
[3788]	<213> 人工序列
[3789]	<220>
[3790]	<223> 合成的
[3791]	<400> 347
[3792]	caggacatta gcaactat 18
[3793]	<210> 348
[3794]	<211> 6
[3795]	<212> PRT
[3796]	<213> 人工序列
[3797]	<220>
[3798]	<223> 合成的
[3799]	<400> 348
[3800]	Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
[3801]	1 5
[3802]	<210> 349
[3803]	<211> 9
[3804]	<212> DNA
[3805]	<213> 人工序列
[3806]	<220>
[3807]	<223> 合成的
[3808]	<400> 349
[3809]	gatgcatcc 9
[3810]	<210> 350
[3811]	<211> 3
[3812]	<212> PRT
[3813]	<213> 人工序列
[3814]	<220>
[3815]	<223> 合成的
[3816]	<400> 350
[3817]	Asp Ala Ser
[3818]	1
[3819]	<210> 351
[3820]	<211> 27
[3821]	<212> DNA

[3822]	<213>	人工序列
[3823]	<220>	
[3824]	<223>	合成的
[3825]	<400>	351
[3826]		caacagtatg atgatctccc gatcacc 27
[3827]	<210>	352
[3828]	<211>	9
[3829]	<212>	PRT
[3830]	<213>	人工序列
[3831]	<220>	
[3832]	<223>	合成的
[3833]	<400>	352
[3834]		Gln Gln Tyr Asp Asp Leu Pro Ile Thr
[3835]	1	5
[3836]	<210>	353
[3837]	<211>	375
[3838]	<212>	DNA
[3839]	<213>	人工序列
[3840]	<220>	
[3841]	<223>	合成的
[3842]	<400>	353
[3843]		gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
[3844]		tcctgtgcag cctctggatt ctcttttcatt aatttttgcca tgaactgggt ccgccaggct 120
[3845]		ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagtt attactggta gtggtactag cacacactac 180
[3846]		gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa aacgctatat 240
[3847]		ctgcaaatga atagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcgg 300
[3848]		ggctatgatt atagtggttc ttactacaac tggttcgacc cctggggcca gggaaccctg 360
[3849]		gtcaccgtct cctca 375
[3850]	<210>	354
[3851]	<211>	125
[3852]	<212>	PRT
[3853]	<213>	人工序列
[3854]	<220>	
[3855]	<223>	合成的
[3856]	<400>	354
[3857]		Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[3858]	1	5 10 15
[3859]		Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe His Asn Phe
[3860]		20 25 30

[3861]	Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[3862]	35 40 45
[3863]	Ser Val Ile Thr Gly Ser Gly Thr Ser Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
[3864]	50 55 60
[3865]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Lys Thr Leu Tyr
[3866]	65 70 75 80
[3867]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3868]	85 90 95
[3869]	Ala Lys Asp Arg Gly Tyr Asp Tyr Ser Gly Ser Tyr Tyr Asn Trp Phe
[3870]	100 105 110
[3871]	Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[3872]	115 120 125
[3873]	<210> 355
[3874]	<211> 24
[3875]	<212> DNA
[3876]	<213> 人工序列
[3877]	<220>
[3878]	<223> 合成的
[3879]	<400> 355
[3880]	ggattctcct ttcataattt tgcc 24
[3881]	<210> 356
[3882]	<211> 8
[3883]	<212> PRT
[3884]	<213> 人工序列
[3885]	<220>
[3886]	<223> 合成的
[3887]	<400> 356
[3888]	Gly Phe Ser Phe His Asn Phe Ala
[3889]	1 5
[3890]	<210> 357
[3891]	<211> 24
[3892]	<212> DNA
[3893]	<213> 人工序列
[3894]	<220>
[3895]	<223> 合成的
[3896]	<400> 357
[3897]	attactggta gtggtactag caca 24
[3898]	<210> 358
[3899]	<211> 8

[3900]	<212>	PRT
[3901]	<213>	人工序列
[3902]	<220>	
[3903]	<223>	合成的
[3904]	<400>	358
[3905]	Ile Thr Gly Ser Gly Thr Ser Thr	
[3906]	1	5
[3907]	<210>	359
[3908]	<211>	54
[3909]	<212>	DNA
[3910]	<213>	人工序列
[3911]	<220>	
[3912]	<223>	合成的
[3913]	<400>	359
[3914]	gcgaaagatc ggggctatga ttatagtgg tcttactaca actggttcga cccc	54
[3915]	<210>	360
[3916]	<211>	18
[3917]	<212>	PRT
[3918]	<213>	人工序列
[3919]	<220>	
[3920]	<223>	合成的
[3921]	<400>	360
[3922]	Ala Lys Asp Arg Gly Tyr Asp Tyr Ser Gly Ser Tyr Tyr Asn Trp Phe	
[3923]	1	5 10 15
[3924]	Asp Pro	
[3925]	<210>	361
[3926]	<211>	327
[3927]	<212>	DNA
[3928]	<213>	人工序列
[3929]	<220>	
[3930]	<223>	合成的
[3931]	<400>	361
[3932]	gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagaatcacc	60
[3933]	atcacttgcc gggcaagtca gagtattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca	120
[3934]	gggaaagccc ctaaactcct gatctttgct gcatcaaatt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
[3935]	aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagtag tctgcaacct	240
[3936]	gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta ccccatcctt attcactttc	300
[3937]	ggccctggga ccaaagtgga tatcaaa	327
[3938]	<210>	362

[3939]	<211>	109
[3940]	<212>	PRT
[3941]	<213>	人工序列
[3942]	<220>	
[3943]	<223>	合成的
[3944]	<400>	362
[3945]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[3946]	1 5 10 15	
[3947]	Asp Arg Ile Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr	
[3948]	20 25 30	
[3949]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[3950]	35 40 45	
[3951]	Phe Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[3952]	50 55 60	
[3953]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[3954]	65 70 75 80	
[3955]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ser	
[3956]	85 90 95	
[3957]	Leu Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys	
[3958]	100 105	
[3959]	<210>	363
[3960]	<211>	18
[3961]	<212>	DNA
[3962]	<213>	人工序列
[3963]	<220>	
[3964]	<223>	合成的
[3965]	<400>	363
[3966]	cagagtatta gcagctat	18
[3967]	<210>	364
[3968]	<211>	6
[3969]	<212>	PRT
[3970]	<213>	人工序列
[3971]	<220>	
[3972]	<223>	合成的
[3973]	<400>	364
[3974]	Gln Ser Ile Ser Ser Tyr	
[3975]	1 5	
[3976]	<210>	365
[3977]	<211>	9

[3978]	<212> DNA
[3979]	<213> 人工序列
[3980]	<220>
[3981]	<223> 合成的
[3982]	<400> 365
[3983]	gctgcatca 9
[3984]	<210> 366
[3985]	<211> 3
[3986]	<212> PRT
[3987]	<213> 人工序列
[3988]	<220>
[3989]	<223> 合成的
[3990]	<400> 366
[3991]	Ala Ala Ser
[3992]	1
[3993]	<210> 367
[3994]	<211> 33
[3995]	<212> DNA
[3996]	<213> 人工序列
[3997]	<220>
[3998]	<223> 合成的
[3999]	<400> 367
[4000]	caacagagtt acagtacccc atccttattc act 33
[4001]	<210> 368
[4002]	<211> 11
[4003]	<212> PRT
[4004]	<213> 人工序列
[4005]	<220>
[4006]	<223> 合成的
[4007]	<400> 368
[4008]	Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ser Leu Phe Thr
[4009]	1 5 10
[4010]	<210> 369
[4011]	<211> 384
[4012]	<212> DNA
[4013]	<213> 人工序列
[4014]	<220>
[4015]	<223> 合成的
[4016]	<400> 369

[4017] gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggagggtc cctgagactc 60
 [4018] tcctgtgcag tctctggatt caccttcagt agttacgaga tgaactgggt ccgccaggct 120
 [4019] ccagggaagg ggctggaatg ggtttcacac attagtagta gtggaagtac catatactac 180
 [4020] gcagactctg tgaagggccg attcaccatg tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240
 [4021] ctgcaaata ga acagcctgag agccgaggac acggctgttt attactgtgc gagagatggg 300
 [4022] aatatctgga gtggttatta tgccgcctac tacttctacg gtatggacgt ctggggccaa 360
 [4023] gggaccacgg tcaccgtctc ctca 384
 [4024] <210> 370
 [4025] <211> 128
 [4026] <212> PRT
 [4027] <213> 人工序列
 [4028] <220>
 [4029] <223> 合成的
 [4030] <400> 370
 [4031] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 [4032] 1 5 10 15
 [4033] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 [4034] 20 25 30
 [4035] Glu Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 [4036] 35 40 45
 [4037] Ser His Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 [4038] 50 55 60
 [4039] Lys Gly Arg Phe Thr Met Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 [4040] 65 70 75 80
 [4041] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [4042] 85 90 95
 [4043] Ala Arg Asp Gly Asn Ile Trp Ser Gly Tyr Tyr Ala Ala Tyr Tyr Phe
 [4044] 100 105 110
 [4045] Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 [4046] 115 120 125
 [4047] <210> 371
 [4048] <211> 24
 [4049] <212> DNA
 [4050] <213> 人工序列
 [4051] <220>
 [4052] <223> 合成的
 [4053] <400> 371
 [4054] ggattcacct tcagtagtta cgag 24
 [4055] <210> 372

- [4056] <211> 8
[4057] <212> PRT
[4058] <213> 人工序列
[4059] <220>
[4060] <223> 合成的
[4061] <400> 372
[4062] Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Glu
[4063] 1 5
[4064] <210> 373
[4065] <211> 24
[4066] <212> DNA
[4067] <213> 人工序列
[4068] <220>
[4069] <223> 合成的
[4070] <400> 373
[4071] attagtagta gtggaagtac cata 24
[4072] <210> 374
[4073] <211> 8
[4074] <212> PRT
[4075] <213> 人工序列
[4076] <220>
[4077] <223> 合成的
[4078] <400> 374
[4079] Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile
[4080] 1 5
[4081] <210> 375
[4082] <211> 63
[4083] <212> DNA
[4084] <213> 人工序列
[4085] <220>
[4086] <223> 合成的
[4087] <400> 375
[4088] gcgagagatg ggaatatctg gagggttat tatgccgcct actacttcta cggtatggac 60
[4089] gtc 63
[4090] <210> 376
[4091] <211> 21
[4092] <212> PRT
[4093] <213> 人工序列
[4094] <220>

[4095]	<223>	合成的
[4096]	<400>	376
[4097]	Ala Arg Asp Gly Asn Ile Trp Ser Gly Tyr Tyr Ala Ala Tyr Tyr Phe	
[4098]	1 5 10 15	
[4099]	Tyr Gly Met Asp Val	
[4100]	20	
[4101]	<210>	377
[4102]	<211>	336
[4103]	<212>	DNA
[4104]	<213>	人工序列
[4105]	<220>	
[4106]	<223>	合成的
[4107]	<400>	377
[4108]	gatattgtga tgaccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc	60
[4109]	atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta cacagtgatg gaaaaaccta cttgagttgg	120
[4110]	cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcttaattt ataagatttc taaccggttc	180
[4111]	tctgggtgcc cagacagaat cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc	240
[4112]	agcagggtgg aagctgagga tgtcgggggtt tattactgca tgcaagctgt acaatttcct	300
[4113]	cggacgttcg gccaaggac caaggtggaa atcaaa	336
[4114]	<210>	378
[4115]	<211>	112
[4116]	<212>	PRT
[4117]	<213>	人工序列
[4118]	<220>	
[4119]	<223>	合成的
[4120]	<400>	378
[4121]	Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly	
[4122]	1 5 10 15	
[4123]	Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser	
[4124]	20 25 30	
[4125]	Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro	
[4126]	35 40 45	
[4127]	Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro	
[4128]	50 55 60	
[4129]	Asp Arg Ile Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile	
[4130]	65 70 75 80	
[4131]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala	
[4132]	85 90 95	
[4133]	Val Gln Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	

[4134]	100	105	110
[4135]	<210> 379		
[4136]	<211> 33		
[4137]	<212> DNA		
[4138]	<213> 人工序列		
[4139]	<220>		
[4140]	<223> 合成的		
[4141]	<400> 379		
[4142]	caaagcctcg tacacagtga tggaaaaacc tac 33		
[4143]	<210> 380		
[4144]	<211> 11		
[4145]	<212> PRT		
[4146]	<213> 人工序列		
[4147]	<220>		
[4148]	<223> 合成的		
[4149]	<400> 380		
[4150]	Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Lys Thr Tyr		
[4151]	1 5 10		
[4152]	<210> 381		
[4153]	<211> 9		
[4154]	<212> DNA		
[4155]	<213> 人工序列		
[4156]	<220>		
[4157]	<223> 合成的		
[4158]	<400> 381		
[4159]	aagatttct 9		
[4160]	<210> 382		
[4161]	<211> 3		
[4162]	<212> PRT		
[4163]	<213> 人工序列		
[4164]	<220>		
[4165]	<223> 合成的		
[4166]	<400> 382		
[4167]	Lys Ile Ser		
[4168]	1		
[4169]	<210> 383		
[4170]	<211> 27		
[4171]	<212> DNA		
[4172]	<213> 人工序列		

[4173]	<220>
[4174]	<223> 合成的
[4175]	<400> 383
[4176]	atgcaagctg tacaatttcc tcggacg 27
[4177]	<210> 384
[4178]	<211> 9
[4179]	<212> PRT
[4180]	<213> 人工序列
[4181]	<220>
[4182]	<223> 合成的
[4183]	<400> 384
[4184]	Met Gln Ala Val Gln Phe Pro Arg Thr
[4185]	1 5
[4186]	<210> 385
[4187]	<211> 366
[4188]	<212> DNA
[4189]	<213> 人工序列
[4190]	<220>
[4191]	<223> 合成的
[4192]	<400> 385
[4193]	caggtgcagc tacagcagtg gggcgcagga ctgttgaacc cttcggagac cctgtccctc 60
[4194]	acctgcgctg tctatggtgg ggccttcagt gattactact ggaattggat ccgccagccc 120
[4195]	ccagggaagg ggctggagtg gattggggaa atcaatcatc gcggaagcac caactacaac 180
[4196]	ccgtccctca agagtcgtgt caccatttca gttgacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
[4197]	aggatgagct ctgtgaccgc cgcggacgcg gctgtgtatt actgtgcgag aggagaggat 300
[4198]	tacgatattt ggaatggtta ttatcaggaa aaatggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
[4199]	tcctca 366
[4200]	<210> 386
[4201]	<211> 122
[4202]	<212> PRT
[4203]	<213> 人工序列
[4204]	<220>
[4205]	<223> 合成的
[4206]	<400> 386
[4207]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Asn Pro Ser Glu
[4208]	1 5 10 15
[4209]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ala Phe Ser Asp Tyr
[4210]	20 25 30
[4211]	Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

[4212]	35	40	45
[4213]	Gly Glu Ile Asn His Arg Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys		
[4214]	50	55	60
[4215]	Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu		
[4216]	65	70	75
[4217]	Arg Met Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Ala		
[4218]	85	90	95
[4219]	Arg Gly Glu Asp Tyr Asp Ile Trp Asn Gly Tyr Tyr Gln Glu Lys Trp		
[4220]	100	105	110
[4221]	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[4222]	115	120	
[4223]	<210> 387		
[4224]	<211> 24		
[4225]	<212> DNA		
[4226]	<213> 人工序列		
[4227]	<220>		
[4228]	<223> 合成的		
[4229]	<400> 387		
[4230]	ggtggggcct tcagtgatta ctac 24		
[4231]	<210> 388		
[4232]	<211> 8		
[4233]	<212> PRT		
[4234]	<213> 人工序列		
[4235]	<220>		
[4236]	<223> 合成的		
[4237]	<400> 388		
[4238]	Gly Gly Ala Phe Ser Asp Tyr Tyr		
[4239]	1	5	
[4240]	<210> 389		
[4241]	<211> 21		
[4242]	<212> DNA		
[4243]	<213> 人工序列		
[4244]	<220>		
[4245]	<223> 合成的		
[4246]	<400> 389		
[4247]	atcaatcatc gcggaagcac c 21		
[4248]	<210> 390		
[4249]	<211> 7		
[4250]	<212> PRT		

[4251]	<213>	人工序列
[4252]	<220>	
[4253]	<223>	合成的
[4254]	<400>	390
[4255]	Ile Asn His Arg Gly Ser Thr	
[4256]	1	5
[4257]	<210>	391
[4258]	<211>	48
[4259]	<212>	DNA
[4260]	<213>	人工序列
[4261]	<220>	
[4262]	<223>	合成的
[4263]	<400>	391
[4264]	gcgagaggag aggattacga tatttggaat gggtattatc aggaaaaa	48
[4265]	<210>	392
[4266]	<211>	16
[4267]	<212>	PRT
[4268]	<213>	人工序列
[4269]	<220>	
[4270]	<223>	合成的
[4271]	<400>	392
[4272]	Ala Arg Gly Glu Asp Tyr Asp Ile Trp Asn Gly Tyr Tyr Gln Glu Lys	
[4273]	1	5 10 15
[4274]	<210>	393
[4275]	<211>	321
[4276]	<212>	DNA
[4277]	<213>	人工序列
[4278]	<220>	
[4279]	<223>	合成的
[4280]	<400>	393
[4281]	gaaatttgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc	60
[4282]	ctctcctgca gggccagtca gagtattagc acctacttag cctggtacca acagaagcct	120
[4283]	ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaga gggccactgg catcccagcc	180
[4284]	aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcaactctca ccatcagcag cctagagcct	240
[4285]	gaagattttg tagtttatta ctgtcaccag cgtagcaact ggcctctcac tttcggcgga	300
[4286]	gggaccaagg tggagatcaa a	321
[4287]	<210>	394
[4288]	<211>	107
[4289]	<212>	PRT

[4290]	<213> 人工序列
[4291]	<220>
[4292]	<223> 合成的
[4293]	<400> 394
[4294]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[4295]	1 5 10 15
[4296]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr
[4297]	20 25 30
[4298]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[4299]	35 40 45
[4300]	Tyr Asp Ala Ser Lys Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[4301]	50 55 60
[4302]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
[4303]	65 70 75 80
[4304]	Glu Asp Phe Val Val Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu
[4305]	85 90 95
[4306]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[4307]	100 105
[4308]	<210> 395
[4309]	<211> 18
[4310]	<212> DNA
[4311]	<213> 人工序列
[4312]	<220>
[4313]	<223> 合成的
[4314]	<400> 395
[4315]	cagagtatta gcacctac 18
[4316]	<210> 396
[4317]	<211> 6
[4318]	<212> PRT
[4319]	<213> 人工序列
[4320]	<220>
[4321]	<223> 合成的
[4322]	<400> 396
[4323]	Gln Ser Ile Ser Thr Tyr
[4324]	1 5
[4325]	<210> 397
[4326]	<211> 9
[4327]	<212> DNA
[4328]	<213> 人工序列

[4329]	<220>
[4330]	<223> 合成的
[4331]	<400> 397
[4332]	gatgcatcc 9
[4333]	<210> 398
[4334]	<211> 3
[4335]	<212> PRT
[4336]	<213> 人工序列
[4337]	<220>
[4338]	<223> 合成的
[4339]	<400> 398
[4340]	Asp Ala Ser
[4341]	1
[4342]	<210> 399
[4343]	<211> 27
[4344]	<212> DNA
[4345]	<213> 人工序列
[4346]	<220>
[4347]	<223> 合成的
[4348]	<400> 399
[4349]	caccagcgta gcaactggcc tctcact 27
[4350]	<210> 400
[4351]	<211> 9
[4352]	<212> PRT
[4353]	<213> 人工序列
[4354]	<220>
[4355]	<223> 合成的
[4356]	<400> 400
[4357]	His Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr
[4358]	1 5
[4359]	<210> 401
[4360]	<211> 351
[4361]	<212> DNA
[4362]	<213> 人工序列
[4363]	<220>
[4364]	<223> 合成的
[4365]	<400> 401
[4366]	caggtgcagc tgcaggagtc ggggccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
[4367]	acctgcactg tctctggtgg ttccttcagt agttactact ggagttggct ccggcagccc 120

[4368] ccaggaaagg ggctggagtg gattggatat atctttttaca gtgggagtag cgactacaac 180
 [4369] ccctccctca agagtcgagt caccatttca gtagacacgt ccaagaagca gttctccctg 240
 [4370] aagctgacct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtctatt actgtgcgcg aacaataagt 300
 [4371] acgtggtggt tcgccccctg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc a 351
 [4372] <210> 402
 [4373] <211> 117
 [4374] <212> PRT
 [4375] <213> 人工序列
 [4376] <220>
 [4377] <223> 合成的
 [4378] <400> 402
 [4379] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 [4380] 1 5 10 15
 [4381] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Phe Ser Ser Tyr
 [4382] 20 25 30
 [4383] Tyr Trp Ser Trp Leu Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 [4384] 35 40 45
 [4385] Gly Tyr Ile Phe Tyr Ser Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 [4386] 50 55 60
 [4387] Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Lys Gln Phe Ser Leu
 [4388] 65 70 75 80
 [4389] Lys Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 [4390] 85 90 95
 [4391] Arg Thr Ile Ser Thr Trp Trp Phe Ala Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 [4392] 100 105 110
 [4393] Val Thr Val Ser Ser
 [4394] 115
 [4395] <210> 403
 [4396] <211> 24
 [4397] <212> DNA
 [4398] <213> 人工序列
 [4399] <220>
 [4400] <223> 合成的
 [4401] <400> 403
 [4402] ggtggttcct tcagtagtta ctac 24
 [4403] <210> 404
 [4404] <211> 8
 [4405] <212> PRT
 [4406] <213> 人工序列

- [4407] <220>
[4408] <223> 合成的
[4409] <400> 404
[4410] Gly Gly Ser Phe Ser Ser Tyr Tyr
[4411] 1 5
[4412] <210> 405
[4413] <211> 21
[4414] <212> DNA
[4415] <213> 人工序列
[4416] <220>
[4417] <223> 合成的
[4418] <400> 405
[4419] atctttttaca gtgggagtag c 21
[4420] <210> 406
[4421] <211> 7
[4422] <212> PRT
[4423] <213> 人工序列
[4424] <220>
[4425] <223> 合成的
[4426] <400> 406
[4427] Ile Phe Tyr Ser Gly Ser Thr
[4428] 1 5
[4429] <210> 407
[4430] <211> 33
[4431] <212> DNA
[4432] <213> 人工序列
[4433] <220>
[4434] <223> 合成的
[4435] <400> 407
[4436] gcgcgaacaa taagtacgtg gtggttcgcc ccc 33
[4437] <210> 408
[4438] <211> 11
[4439] <212> PRT
[4440] <213> 人工序列
[4441] <220>
[4442] <223> 合成的
[4443] <400> 408
[4444] Ala Arg Thr Ile Ser Thr Trp Trp Phe Ala Pro
[4445] 1 5 10

[4446]	<210> 409
[4447]	<211> 318
[4448]	<212> DNA
[4449]	<213> 人工序列
[4450]	<220>
[4451]	<223> 合成的
[4452]	<400> 409
[4453]	gaaatagtga tgacacagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccaggggg aagagccacc 60
[4454]	ctctcctgca gggccagtca gagggttagc aacaacgtag cctggtacca gcagaaacct 120
[4455]	ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccaggc 180
[4456]	aggttcagtg gcagtggttc tggaacagag ttcaacttca ccatcagcag cctgcagtct 240
[4457]	gaagattttg cagttttattc ctgtcagcag tataataact ggctcacttt cggcggaggg 300
[4458]	accaaggtgg agatcaaa 318
[4459]	<210> 410
[4460]	<211> 106
[4461]	<212> PRT
[4462]	<213> 人工序列
[4463]	<220>
[4464]	<223> 合成的
[4465]	<400> 410
[4466]	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
[4467]	1 5 10 15
[4468]	Gly Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asn
[4469]	20 25 30
[4470]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[4471]	35 40 45
[4472]	Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Gly Arg Phe Ser Gly
[4473]	50 55 60
[4474]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
[4475]	65 70 75 80
[4476]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Ser Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Leu Thr
[4477]	85 90 95
[4478]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[4479]	100 105
[4480]	<210> 411
[4481]	<211> 18
[4482]	<212> DNA
[4483]	<213> 人工序列
[4484]	<220>

- [4485] <223> 合成的
[4486] <400> 411
[4487] cagagtgtta gcaacaac 18
[4488] <210> 412
[4489] <211> 6
[4490] <212> PRT
[4491] <213> 人工序列
[4492] <220>
[4493] <223> 合成的
[4494] <400> 412
[4495] Gln Ser Val Ser Asn Asn
[4496] 1 5
[4497] <210> 413
[4498] <211> 9
[4499] <212> DNA
[4500] <213> 人工序列
[4501] <220>
[4502] <223> 合成的
[4503] <400> 413
[4504] ggtgcatcc 9
[4505] <210> 414
[4506] <211> 3
[4507] <212> PRT
[4508] <213> 人工序列
[4509] <220>
[4510] <223> 合成的
[4511] <400> 414
[4512] Gly Ala Ser
[4513] 1
[4514] <210> 415
[4515] <211> 24
[4516] <212> DNA
[4517] <213> 人工序列
[4518] <220>
[4519] <223> 合成的
[4520] <400> 415
[4521] cagcagtata ataactggct cact 24
[4522] <210> 416
[4523] <211> 8

[4524]	<212> PRT	
[4525]	<213> 人工序列	
[4526]	<220>	
[4527]	<223> 合成的	
[4528]	<400> 416	
[4529]	Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Leu Thr	
[4530]	1	5
[4531]	<210> 417	
[4532]	<211> 369	
[4533]	<212> DNA	
[4534]	<213> 人工序列	
[4535]	<220>	
[4536]	<223> 合成的	
[4537]	<400> 417	
[4538]	caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60
[4539]	tcctgtgtag cgtctggatt cactttcagt agttatggca tgcactgggt ccgccaggct	120
[4540]	ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatt atatggtatg atggaagtaa taaatactat	180
[4541]	gcagactccg tgaagggccg attcaccata tccagagaca attccaagaa cacacagtat	240
[4542]	ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gtcagtagct	300
[4543]	acgtctgggg acttcgacta ctacggtatg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc	360
[4544]	gtctcctca	369
[4545]	<210> 418	
[4546]	<211> 123	
[4547]	<212> PRT	
[4548]	<213> 人工序列	
[4549]	<220>	
[4550]	<223> 合成的	
[4551]	<400> 418	
[4552]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg	
[4553]	1	5 10 15
[4554]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
[4555]	20 25 30	
[4556]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[4557]	35 40 45	
[4558]	Ala Ile Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val	
[4559]	50 55 60	
[4560]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Gln Tyr	
[4561]	65 70 75 80	
[4562]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	

[4563]		85		90		95	
[4564]	Ala Ser Val Ala Thr Ser Gly Asp Phe Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val						
[4565]		100		105		110	
[4566]	Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser						
[4567]		115		120			
[4568]	<210> 419						
[4569]	<211> 24						
[4570]	<212> DNA						
[4571]	<213> 人工序列						
[4572]	<220>						
[4573]	<223> 合成的						
[4574]	<400> 419						
[4575]	ggattcactt tcagtagtta tggc 24						
[4576]	<210> 420						
[4577]	<211> 8						
[4578]	<212> PRT						
[4579]	<213> 人工序列						
[4580]	<220>						
[4581]	<223> 合成的						
[4582]	<400> 420						
[4583]	Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly						
[4584]	1		5				
[4585]	<210> 421						
[4586]	<211> 24						
[4587]	<212> DNA						
[4588]	<213> 人工序列						
[4589]	<220>						
[4590]	<223> 合成的						
[4591]	<400> 421						
[4592]	atatggtatg atggaagtaa taaa 24						
[4593]	<210> 422						
[4594]	<211> 8						
[4595]	<212> PRT						
[4596]	<213> 人工序列						
[4597]	<220>						
[4598]	<223> 合成的						
[4599]	<400> 422						
[4600]	Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys						
[4601]	1		5				

[4602]	<210> 423
[4603]	<211> 48
[4604]	<212> DNA
[4605]	<213> 人工序列
[4606]	<220>
[4607]	<223> 合成的
[4608]	<400> 423
[4609]	gcgtcagtag ctacgtctgg ggacttcgac tactacggta tggacgtc 48
[4610]	<210> 424
[4611]	<211> 16
[4612]	<212> PRT
[4613]	<213> 人工序列
[4614]	<220>
[4615]	<223> 合成的
[4616]	<400> 424
[4617]	Ala Ser Val Ala Thr Ser Gly Asp Phe Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val
[4618]	1 5 10 15
[4619]	<210> 425
[4620]	<211> 321
[4621]	<212> DNA
[4622]	<213> 人工序列
[4623]	<220>
[4624]	<223> 合成的
[4625]	<400> 425
[4626]	gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagaaccacc 60
[4627]	ctctcctgca gggccagtca gagaattagc acctacttag cctggtatca acagaaacct 120
[4628]	ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaaa gggccactgg catcccagcc 180
[4629]	aggttcagtg gtagtgggtc tgggacaggc ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240
[4630]	gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagtaact ggcctctcac tttcggcgga 300
[4631]	gggaccaagg tggagatcaa a 321
[4632]	<210> 426
[4633]	<211> 107
[4634]	<212> PRT
[4635]	<213> 人工序列
[4636]	<220>
[4637]	<223> 合成的
[4638]	<400> 426
[4639]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[4640]	1 5 10 15

[4641]	Glu Arg Thr Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Ser Thr Tyr
[4642]	20 25 30
[4643]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[4644]	35 40 45
[4645]	Tyr Asp Ala Ser Lys Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[4646]	50 55 60
[4647]	Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
[4648]	65 70 75 80
[4649]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu
[4650]	85 90 95
[4651]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[4652]	100 105
[4653]	<210> 427
[4654]	<211> 18
[4655]	<212> DNA
[4656]	<213> 人工序列
[4657]	<220>
[4658]	<223> 合成的
[4659]	<400> 427
[4660]	cagagaatta gcacctac 18
[4661]	<210> 428
[4662]	<211> 6
[4663]	<212> PRT
[4664]	<213> 人工序列
[4665]	<220>
[4666]	<223> 合成的
[4667]	<400> 428
[4668]	Gln Arg Ile Ser Thr Tyr
[4669]	1 5
[4670]	<210> 429
[4671]	<211> 9
[4672]	<212> DNA
[4673]	<213> 人工序列
[4674]	<220>
[4675]	<223> 合成的
[4676]	<400> 429
[4677]	gatgcatcc 9
[4678]	<210> 430
[4679]	<211> 3

[4680]	<212> PRT
[4681]	<213> 人工序列
[4682]	<220>
[4683]	<223> 合成的
[4684]	<400> 430
[4685]	Asp Ala Ser
[4686]	1
[4687]	<210> 431
[4688]	<211> 27
[4689]	<212> DNA
[4690]	<213> 人工序列
[4691]	<220>
[4692]	<223> 合成的
[4693]	<400> 431
[4694]	cagcagcgta gtaactggcc tctcact 27
[4695]	<210> 432
[4696]	<211> 9
[4697]	<212> PRT
[4698]	<213> 人工序列
[4699]	<220>
[4700]	<223> 合成的
[4701]	<400> 432
[4702]	Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr
[4703]	1 5
[4704]	<210> 433
[4705]	<211> 357
[4706]	<212> DNA
[4707]	<213> 人工序列
[4708]	<220>
[4709]	<223> 合成的
[4710]	<400> 433
[4711]	gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgagaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60
[4712]	tcctgtaagg gttctggata cagctttact aactactgga tcgtctgggt gcgccagatg 120
[4713]	cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180
[4714]	agccccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240
[4715]	ctgcagtgga gcagcctgaa ggccctcgac accgccatgt attactgtgc gagacgggat 300
[4716]	acgattttcc cttcctatcc cctctggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctcctca 357
[4717]	<210> 434
[4718]	<211> 119

[4719]	<212> PRT
[4720]	<213> 人工序列
[4721]	<220>
[4722]	<223> 合成的
[4723]	<400> 434
[4724]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Arg Lys Pro Gly Glu
[4725]	1 5 10 15
[4726]	Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
[4727]	20 25 30
[4728]	Trp Ile Val Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
[4729]	35 40 45
[4730]	Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
[4731]	50 55 60
[4732]	Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
[4733]	65 70 75 80
[4734]	Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
[4735]	85 90 95
[4736]	Ala Arg Arg Asp Thr Ile Phe Pro Ser Tyr Pro Leu Trp Gly Gln Gly
[4737]	100 105 110
[4738]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[4739]	115
[4740]	<210> 435
[4741]	<211> 24
[4742]	<212> DNA
[4743]	<213> 人工序列
[4744]	<220>
[4745]	<223> 合成的
[4746]	<400> 435
[4747]	ggatacagct ttactaacta ctgg 24
[4748]	<210> 436
[4749]	<211> 8
[4750]	<212> PRT
[4751]	<213> 人工序列
[4752]	<220>
[4753]	<223> 合成的
[4754]	<400> 436
[4755]	Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr Trp
[4756]	1 5
[4757]	<210> 437

- [4758] <211> 24
[4759] <212> DNA
[4760] <213> 人工序列
[4761] <220>
[4762] <223> 合成的
[4763] <400> 437
[4764] atctatcctg gtgactctga tacc 24
[4765] <210> 438
[4766] <211> 8
[4767] <212> PRT
[4768] <213> 人工序列
[4769] <220>
[4770] <223> 合成的
[4771] <400> 438
[4772] Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
[4773] 1 5
[4774] <210> 439
[4775] <211> 36
[4776] <212> DNA
[4777] <213> 人工序列
[4778] <220>
[4779] <223> 合成的
[4780] <400> 439
[4781] gcgagacggg atacgatttt cccttcctat cccctc 36
[4782] <210> 440
[4783] <211> 12
[4784] <212> PRT
[4785] <213> 人工序列
[4786] <220>
[4787] <223> 合成的
[4788] <400> 440
[4789] Ala Arg Arg Asp Thr Ile Phe Pro Ser Tyr Pro Leu
[4790] 1 5 10
[4791] <210> 441
[4792] <211> 336
[4793] <212> DNA
[4794] <213> 人工序列
[4795] <220>
[4796] <223> 合成的

- [4797] <400> 441
- [4798] gatattgtga tgactcagtc tcctctctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
- [4799] atctcctgca ggtctagtca gaggctcctg aatagtaatg gatacaactt tttggattgg 120
- [4800] tacctgcaga agccagggca gtctccacaa ctctgatct atttggtttc taatcgggcc 180
- [4801] tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
- [4802] agcagagtgg aggctgagga tattgggggtt tattactgca tgcaagctct ccaaactccg 300
- [4803] atcaccttcg gccaaaggac acgactggag attaaa 336
- [4804] <210> 442
- [4805] <211> 112
- [4806] <212> PRT
- [4807] <213> 人工序列
- [4808] <220>
- [4809] <223> 合成的
- [4810] <400> 442
- [4811] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
- [4812] 1 5 10 15
- [4813] Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
- [4814] 20 25 30
- [4815] Asn Gly Tyr Asn Phe Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
- [4816] 35 40 45
- [4817] Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
- [4818] 50 55 60
- [4819] Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
- [4820] 65 70 75 80
- [4821] Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ile Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
- [4822] 85 90 95
- [4823] Leu Gln Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
- [4824] 100 105 110
- [4825] <210> 443
- [4826] <211> 33
- [4827] <212> DNA
- [4828] <213> 人工序列
- [4829] <220>
- [4830] <223> 合成的
- [4831] <400> 443
- [4832] cagagcctcc tgaatagtaa tggatacaac ttt 33
- [4833] <210> 444
- [4834] <211> 11
- [4835] <212> PRT

- [4836] <213> 人工序列
[4837] <220>
[4838] <223> 合成的
[4839] <400> 444
[4840] Gln Ser Leu Leu Asn Ser Asn Gly Tyr Asn Phe
[4841] 1 5 10
[4842] <210> 445
[4843] <211> 9
[4844] <212> DNA
[4845] <213> 人工序列
[4846] <220>
[4847] <223> 合成的
[4848] <400> 445
[4849] ttggtttct 9
[4850] <210> 446
[4851] <211> 3
[4852] <212> PRT
[4853] <213> 人工序列
[4854] <220>
[4855] <223> 合成的
[4856] <400> 446
[4857] Leu Val Ser
[4858] 1
[4859] <210> 447
[4860] <211> 27
[4861] <212> DNA
[4862] <213> 人工序列
[4863] <220>
[4864] <223> 合成的
[4865] <400> 447
[4866] atgcaagctc tccaaactcc gatcacc 27
[4867] <210> 448
[4868] <211> 9
[4869] <212> PRT
[4870] <213> 人工序列
[4871] <220>
[4872] <223> 合成的
[4873] <400> 448
[4874] Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Ile Thr

[4875]	1	5	
[4876]	<210>	449	
[4877]	<211>	360	
[4878]	<212>	DNA	
[4879]	<213>	人工序列	
[4880]	<220>		
[4881]	<223>	合成的	
[4882]	<400>	449	
[4883]	cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg	60	
[4884]	acctgcacct tctctgggtt ctactcagc actaatggag tgggtgtggg ctggatccgt	120	
[4885]	cagccccag gaaaggccct ggagtggctt acactcattt attggaatga aaataagcac	180	
[4886]	tacagcccat ctctgaaaaa caggatcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg	240	
[4887]	gtccttacaa tgaccaactt ggaccctgtg gacacagcca cttattactg tgtacacagg	300	
[4888]	ggatggttgg gagcaatctt tgcctactgg ggccagggaa ccttggtcac cgtctcctca	360	
[4889]	<210>	450	
[4890]	<211>	120	
[4891]	<212>	PRT	
[4892]	<213>	人工序列	
[4893]	<220>		
[4894]	<223>	合成的	
[4895]	<400>	450	
[4896]	Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln		
[4897]	1	5	10 15
[4898]	Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Asn		
[4899]		20	25 30
[4900]	Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu		
[4901]		35	40 45
[4902]	Trp Leu Thr Leu Ile Tyr Trp Asn Glu Asn Lys His Tyr Ser Pro Ser		
[4903]		50	55 60
[4904]	Leu Lys Asn Arg Ile Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val		
[4905]	65	70	75 80
[4906]	Val Leu Thr Met Thr Asn Leu Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr		
[4907]		85	90 95
[4908]	Cys Val His Arg Gly Trp Leu Gly Ala Ile Phe Ala Tyr Trp Gly Gln		
[4909]		100	105 110
[4910]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[4911]		115	120
[4912]	<210>	451	
[4913]	<211>	30	

- [4914] <212> DNA
[4915] <213> 人工序列
[4916] <220>
[4917] <223> 合成的
[4918] <400> 451
[4919] gggttctcac tcagcactaa tggagtgggt 30
[4920] <210> 452
[4921] <211> 10
[4922] <212> PRT
[4923] <213> 人工序列
[4924] <220>
[4925] <223> 合成的
[4926] <400> 452
[4927] Gly Phe Ser Leu Ser Thr Asn Gly Val Gly
[4928] 1 5 10
[4929] <210> 453
[4930] <211> 21
[4931] <212> DNA
[4932] <213> 人工序列
[4933] <220>
[4934] <223> 合成的
[4935] <400> 453
[4936] atttattgga atgaaaataa g 21
[4937] <210> 454
[4938] <211> 7
[4939] <212> PRT
[4940] <213> 人工序列
[4941] <220>
[4942] <223> 合成的
[4943] <400> 454
[4944] Ile Tyr Trp Asn Glu Asn Lys
[4945] 1 5
[4946] <210> 455
[4947] <211> 36
[4948] <212> DNA
[4949] <213> 人工序列
[4950] <220>
[4951] <223> 合成的
[4952] <400> 455

[4953]	gtacacaggg gatggttggg agcaatcttt gcctac 36
[4954]	<210> 456
[4955]	<211> 12
[4956]	<212> PRT
[4957]	<213> 人工序列
[4958]	<220>
[4959]	<223> 合成的
[4960]	<400> 456
[4961]	Val His Arg Gly Trp Leu Gly Ala Ile Phe Ala Tyr
[4962]	1 5 10
[4963]	<210> 457
[4964]	<211> 378
[4965]	<212> DNA
[4966]	<213> 人工序列
[4967]	<220>
[4968]	<223> 合成的
[4969]	<400> 457
[4970]	gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
[4971]	tcctgtgcag cctctggatt cacctttact agttatgcc a tgacctgggt ccgccaggct 120
[4972]	ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagat attagtggta gtggtggtag aacatattac 180
[4973]	gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa tatgctgtat 240
[4974]	ctgcaaatga acatcctgag agccgaagac acggccgtat atcattgtgc gaagggaaca 300
[4975]	ggccagcagg tggaccttta caactactac tatgctttgg acgtctgggg ccaagggacc 360
[4976]	acggtcaccg tctcctca 378
[4977]	<210> 458
[4978]	<211> 126
[4979]	<212> PRT
[4980]	<213> 人工序列
[4981]	<220>
[4982]	<223> 合成的
[4983]	<400> 458
[4984]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[4985]	1 5 10 15
[4986]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
[4987]	20 25 30
[4988]	Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[4989]	35 40 45
[4990]	Ser Asp Ile Ser Gly Ser Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[4991]	50 55 60

[4992]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Met Leu Tyr
[4993]	65 70 75 80
[4994]	Leu Gln Met Asn Ile Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr His Cys
[4995]	85 90 95
[4996]	Ala Lys Gly Thr Gly Gln Gln Val Asp Leu Tyr Asn Tyr Tyr Tyr Ala
[4997]	100 105 110
[4998]	Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[4999]	115 120 125
[5000]	<210> 459
[5001]	<211> 24
[5002]	<212> DNA
[5003]	<213> 人工序列
[5004]	<220>
[5005]	<223> 合成的
[5006]	<400> 459
[5007]	ggattcacct ttactagtta tgcc 24
[5008]	<210> 460
[5009]	<211> 8
[5010]	<212> PRT
[5011]	<213> 人工序列
[5012]	<220>
[5013]	<223> 合成的
[5014]	<400> 460
[5015]	Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr Ala
[5016]	1 5
[5017]	<210> 461
[5018]	<211> 24
[5019]	<212> DNA
[5020]	<213> 人工序列
[5021]	<220>
[5022]	<223> 合成的
[5023]	<400> 461
[5024]	attagtggta gtggtggtag aaca 24
[5025]	<210> 462
[5026]	<211> 8
[5027]	<212> PRT
[5028]	<213> 人工序列
[5029]	<220>
[5030]	<223> 合成的

[5031]	<400> 462
[5032]	Ile Ser Gly Ser Gly Gly Arg Thr
[5033]	1 5
[5034]	<210> 463
[5035]	<211> 57
[5036]	<212> DNA
[5037]	<213> 人工序列
[5038]	<220>
[5039]	<223> 合成的
[5040]	<400> 463
[5041]	gcgaagggaa caggccagca ggtggacctt tacaactact actatgcttt ggacgtc 57
[5042]	<210> 464
[5043]	<211> 19
[5044]	<212> PRT
[5045]	<213> 人工序列
[5046]	<220>
[5047]	<223> 合成的
[5048]	<400> 464
[5049]	Ala Lys Gly Thr Gly Gln Gln Val Asp Leu Tyr Asn Tyr Tyr Tyr Ala
[5050]	1 5 10 15
[5051]	Leu Asp Val
[5052]	<210> 465
[5053]	<211> 387
[5054]	<212> DNA
[5055]	<213> 人工序列
[5056]	<220>
[5057]	<223> 合成的
[5058]	<400> 465
[5059]	caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
[5060]	tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt tactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
[5061]	ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaacactat 180
[5062]	gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
[5063]	ctgcaaatga acagcctgag agccgacgac acggctgtct attactgtgc gagagataag 300
[5064]	ggtataagtg gaattaaggg gggttcttac tactactact atgccatgga cgtctggggc 360
[5065]	caagggacca cggtcaccgt ctctctca 387
[5066]	<210> 466
[5067]	<211> 129
[5068]	<212> PRT
[5069]	<213> 人工序列

[5070]	<220>
[5071]	<223> 合成的
[5072]	<400> 466
[5073]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[5074]	1 5 10 15
[5075]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
[5076]	20 25 30
[5077]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[5078]	35 40 45
[5079]	Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys His Tyr Ala Asp Ser Val
[5080]	50 55 60
[5081]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[5082]	65 70 75 80
[5083]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[5084]	85 90 95
[5085]	Ala Arg Asp Lys Gly Ile Ser Gly Ile Lys Gly Gly Ser Tyr Tyr Tyr
[5086]	100 105 110
[5087]	Tyr Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
[5088]	115 120 125
[5089]	Ser
[5090]	<210> 467
[5091]	<211> 24
[5092]	<212> DNA
[5093]	<213> 人工序列
[5094]	<220>
[5095]	<223> 合成的
[5096]	<400> 467
[5097]	ggattcacct tcagttacta tggc 24
[5098]	<210> 468
[5099]	<211> 8
[5100]	<212> PRT
[5101]	<213> 人工序列
[5102]	<220>
[5103]	<223> 合成的
[5104]	<400> 468
[5105]	Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr Gly
[5106]	1 5
[5107]	<210> 469
[5108]	<211> 24

[5109]	<212> DNA
[5110]	<213> 人工序列
[5111]	<220>
[5112]	<223> 合成的
[5113]	<400> 469
[5114]	atatggtatg atggaagtaa taaa 24
[5115]	<210> 470
[5116]	<211> 8
[5117]	<212> PRT
[5118]	<213> 人工序列
[5119]	<220>
[5120]	<223> 合成的
[5121]	<400> 470
[5122]	Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
[5123]	1 5
[5124]	<210> 471
[5125]	<211> 66
[5126]	<212> DNA
[5127]	<213> 人工序列
[5128]	<220>
[5129]	<223> 合成的
[5130]	<400> 471
[5131]	gcgagagata aggtgtataag tggaattaag gggggttctt actactacta ctatgccatg 60
[5132]	gacgtc 66
[5133]	<210> 472
[5134]	<211> 22
[5135]	<212> PRT
[5136]	<213> 人工序列
[5137]	<220>
[5138]	<223> 合成的
[5139]	<400> 472
[5140]	Ala Arg Asp Lys Gly Ile Ser Gly Ile Lys Gly Gly Ser Tyr Tyr Tyr
[5141]	1 5 10 15
[5142]	Tyr Tyr Ala Met Asp Val
[5143]	20
[5144]	<210> 473
[5145]	<211> 360
[5146]	<212> DNA
[5147]	<213> 人工序列

- [5148] <220>
- [5149] <223> 合成的
- [5150] <400> 473
- [5151] gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtaaagc ctgggggggtc ccttagactc 60
- [5152] tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt aacgcctgga tgacctgggt ccgccaggct 120
- [5153] ccagggaagg ggctggagtg ggttggccgt attaaaaaca aaattgatgg tgggacaaca 180
- [5154] gactacgctg caccctgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc aaaaaacacg 240
- [5155] gtttatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtttatta ctgttccacg 300
- [5156] gtggactaca attggtactt cgattttctgg ggccgtggca ccctgggtcac tgtctcctca 360
- [5157] <210> 474
- [5158] <211> 120
- [5159] <212> PRT
- [5160] <213> 人工序列
- [5161] <220>
- [5162] <223> 合成的
- [5163] <400> 474
- [5164] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
- [5165] 1 5 10 15
- [5166] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
- [5167] 20 25 30
- [5168] Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
- [5169] 35 40 45
- [5170] Gly Arg Ile Lys Asn Lys Ile Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
- [5171] 50 55 60
- [5172] Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
- [5173] 65 70 75 80
- [5174] Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
- [5175] 85 90 95
- [5176] Tyr Cys Ser Thr Val Asp Tyr Asn Trp Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Arg
- [5177] 100 105 110
- [5178] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
- [5179] 115 120
- [5180] <210> 475
- [5181] <211> 24
- [5182] <212> DNA
- [5183] <213> 人工序列
- [5184] <220>
- [5185] <223> 合成的
- [5186] <400> 475

- [5187] ggattcactt tcagtaacgc ctgg 24
[5188] <210> 476
[5189] <211> 8
[5190] <212> PRT
[5191] <213> 人工序列
[5192] <220>
[5193] <223> 合成的
[5194] <400> 476
[5195] Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala Trp
[5196] 1 5
[5197] <210> 477
[5198] <211> 30
[5199] <212> DNA
[5200] <213> 人工序列
[5201] <220>
[5202] <223> 合成的
[5203] <400> 477
[5204] attaaaaaca aaattgatgg tgggacaaca 30
[5205] <210> 478
[5206] <211> 10
[5207] <212> PRT
[5208] <213> 人工序列
[5209] <220>
[5210] <223> 合成的
[5211] <400> 478
[5212] Ile Lys Asn Lys Ile Asp Gly Gly Thr Thr
[5213] 1 5 10
[5214] <210> 479
[5215] <211> 33
[5216] <212> DNA
[5217] <213> 人工序列
[5218] <220>
[5219] <223> 合成的
[5220] <400> 479
[5221] tccacggtgg actacaattg gtacttcgat ttc 33
[5222] <210> 480
[5223] <211> 11
[5224] <212> PRT
[5225] <213> 人工序列

186

[5265]	100	105	110
[5266]	Asn Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser		
[5267]	115	120	125
[5268]	Ser		
[5269]	<210> 483		
[5270]	<211> 24		
[5271]	<212> DNA		
[5272]	<213> 人工序列		
[5273]	<220>		
[5274]	<223> 合成的		
[5275]	<400> 483		
[5276]	ggattcacct tcagttttctt tggc 24		
[5277]	<210> 484		
[5278]	<211> 8		
[5279]	<212> PRT		
[5280]	<213> 人工序列		
[5281]	<220>		
[5282]	<223> 合成的		
[5283]	<400> 484		
[5284]	Gly Phe Thr Phe Ser Phe Phe Gly		
[5285]	1 5		
[5286]	<210> 485		
[5287]	<211> 24		
[5288]	<212> DNA		
[5289]	<213> 人工序列		
[5290]	<220>		
[5291]	<223> 合成的		
[5292]	<400> 485		
[5293]	atatggtatg atggaactaa tgaa 24		
[5294]	<210> 486		
[5295]	<211> 8		
[5296]	<212> PRT		
[5297]	<213> 人工序列		
[5298]	<220>		
[5299]	<223> 合成的		
[5300]	<400> 486		
[5301]	Ile Trp Tyr Asp Gly Thr Asn Glu		
[5302]	1 5		
[5303]	<210> 487		

- [5304] <211> 66
- [5305] <212> DNA
- [5306] <213> 人工序列
- [5307] <220>
- [5308] <223> 合成的
- [5309] <400> 487
- [5310] gcgagagata ggggagtggc gacatttacg agggggaatt actactacaa ctacggtatg 60
- [5311] gacgtc 66
- [5312] <210> 488
- [5313] <211> 22
- [5314] <212> PRT
- [5315] <213> 人工序列
- [5316] <220>
- [5317] <223> 合成的
- [5318] <400> 488
- [5319] Ala Arg Asp Arg Gly Val Ala Thr Phe Thr Arg Gly Asn Tyr Tyr Tyr
- [5320] 1 5 10 15
- [5321] Asn Tyr Gly Met Asp Val
- [5322] 20
- [5323] <210> 489
- [5324] <211> 387
- [5325] <212> DNA
- [5326] <213> 人工序列
- [5327] <220>
- [5328] <223> 合成的
- [5329] <400> 489
- [5330] caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
- [5331] tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt ttctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
- [5332] ccaggcaagg ggctggaggg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180
- [5333] gcagactccg tgaagggccg attcaccata tccagagaca attccaagaa catgctgtat 240
- [5334] ctacaaatga ccagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagattcg 300
- [5335] ggtaaaactg gaactgggat aactgggtac tcctactact acggtatgga cgtctggggc 360
- [5336] caagggacca cggtcaccgt ctctctca 387
- [5337] <210> 490
- [5338] <211> 129
- [5339] <212> PRT
- [5340] <213> 人工序列
- [5341] <220>
- [5342] <223> 合成的

[5343]	<400> 490
[5344]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[5345]	1 5 10 15
[5346]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Phe Tyr
[5347]	20 25 30
[5348]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Gly Val
[5349]	35 40 45
[5350]	Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[5351]	50 55 60
[5352]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Met Leu Tyr
[5353]	65 70 75 80
[5354]	Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[5355]	85 90 95
[5356]	Ala Arg Asp Ser Gly Lys Thr Gly Thr Gly Ile Thr Gly Tyr Ser Tyr
[5357]	100 105 110
[5358]	Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
[5359]	115 120 125
[5360]	Ser
[5361]	<210> 491
[5362]	<211> 24
[5363]	<212> DNA
[5364]	<213> 人工序列
[5365]	<220>
[5366]	<223> 合成的
[5367]	<400> 491
[5368]	ggattcacct tcagtttcta tggc 24
[5369]	<210> 492
[5370]	<211> 8
[5371]	<212> PRT
[5372]	<213> 人工序列
[5373]	<220>
[5374]	<223> 合成的
[5375]	<400> 492
[5376]	Gly Phe Thr Phe Ser Phe Tyr Gly
[5377]	1 5
[5378]	<210> 493
[5379]	<211> 24
[5380]	<212> DNA
[5381]	<213> 人工序列

- [5382] <220>
- [5383] <223> 合成的
- [5384] <400> 493
- [5385] atatggtatg atggaagtaa taaa 24
- [5386] <210> 494
- [5387] <211> 8
- [5388] <212> PRT
- [5389] <213> 人工序列
- [5390] <220>
- [5391] <223> 合成的
- [5392] <400> 494
- [5393] Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
- [5394] 1 5
- [5395] <210> 495
- [5396] <211> 66
- [5397] <212> DNA
- [5398] <213> 人工序列
- [5399] <220>
- [5400] <223> 合成的
- [5401] <400> 495
- [5402] gcgagagatt cgggtaaaac tggaactggg ataactgggt actcctacta ctacggtatg 60
- [5403] gacgtc 66
- [5404] <210> 496
- [5405] <211> 22
- [5406] <212> PRT
- [5407] <213> 人工序列
- [5408] <220>
- [5409] <223> 合成的
- [5410] <400> 496
- [5411] Ala Arg Asp Ser Gly Lys Thr Gly Thr Gly Ile Thr Gly Tyr Ser Tyr
- [5412] 1 5 10 15
- [5413] Tyr Tyr Gly Met Asp Val
- [5414] 20
- [5415] <210> 497
- [5416] <211> 354
- [5417] <212> DNA
- [5418] <213> 人工序列
- [5419] <220>
- [5420] <223> 合成的

- [5421] <400> 497
- [5422] cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
- [5423] acctgcactg tctctggtgg ctccatcatt actaatagtt attactgggg ctggatccgc 120
- [5424] cagccccag ggaagggtct ggagtggatt ggtagtatct attatagtgaggaggacctac 180
- [5425] tacaaccgt ccctcgagag tcgagtcacc atatccgtgg acacgtccaa gaaccagttc 240
- [5426] tccctgaagt tgacctctgt gaccgccgca gacacggcta tatattactg tgcgagggaa 300
- [5427] ggggatccgt cgctcgaccc ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354
- [5428] <210> 498
- [5429] <211> 118
- [5430] <212> PRT
- [5431] <213> 人工序列
- [5432] <220>
- [5433] <223> 合成的
- [5434] <400> 498
- [5435] Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
- [5436] 1 5 10 15
- [5437] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ile Thr Asn
- [5438] 20 25 30
- [5439] Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
- [5440] 35 40 45
- [5441] Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
- [5442] 50 55 60
- [5443] Leu Glu Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
- [5444] 65 70 75 80
- [5445] Ser Leu Lys Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr
- [5446] 85 90 95
- [5447] Cys Ala Arg Glu Gly Asp Pro Ser Leu Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr
- [5448] 100 105 110
- [5449] Leu Val Thr Val Ser Ser
- [5450] 115
- [5451] <210> 499
- [5452] <211> 30
- [5453] <212> DNA
- [5454] <213> 人工序列
- [5455] <220>
- [5456] <223> 合成的
- [5457] <400> 499
- [5458] ggtggctcca tcactactaa tagttattac 30
- [5459] <210> 500

- [5460] <211> 10
[5461] <212> PRT
[5462] <213> 人工序列
[5463] <220>
[5464] <223> 合成的
[5465] <400> 500
[5466] Gly Gly Ser Ile Ile Thr Asn Ser Tyr Tyr
[5467] 1 5 10
[5468] <210> 501
[5469] <211> 21
[5470] <212> DNA
[5471] <213> 人工序列
[5472] <220>
[5473] <223> 合成的
[5474] <400> 501
[5475] atctattata gtgggaggac c 21
[5476] <210> 502
[5477] <211> 7
[5478] <212> PRT
[5479] <213> 人工序列
[5480] <220>
[5481] <223> 合成的
[5482] <400> 502
[5483] Ile Tyr Tyr Ser Gly Arg Thr
[5484] 1 5
[5485] <210> 503
[5486] <211> 30
[5487] <212> DNA
[5488] <213> 人工序列
[5489] <220>
[5490] <223> 合成的
[5491] <400> 503
[5492] gcgagggaag gggatccgtc gctcgacccc 30
[5493] <210> 504
[5494] <211> 10
[5495] <212> PRT
[5496] <213> 人工序列
[5497] <220>
[5498] <223> 合成的

[5499]	<400> 504
[5500]	Ala Arg Glu Gly Asp Pro Ser Leu Asp Pro
[5501]	1 5 10
[5502]	<210> 505
[5503]	<211> 363
[5504]	<212> DNA
[5505]	<213> 人工序列
[5506]	<220>
[5507]	<223> 合成的
[5508]	<400> 505
[5509]	gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagac ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
[5510]	tcctgtgcag cctctggatt caccttttagc acctatgcca tgaactgggt ccgccaggct 120
[5511]	ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcacat attagtggta gtgggtggtaa ttcatactcc 180
[5512]	gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctatat 240
[5513]	ctgcaaatac acagcctgcg agccgaggac acggccatat attactgttc gctggatata 300
[5514]	atggctacag taggcggtct ctttgcctac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
[5515]	tca 363
[5516]	<210> 506
[5517]	<211> 121
[5518]	<212> PRT
[5519]	<213> 人工序列
[5520]	<220>
[5521]	<223> 合成的
[5522]	<400> 506
[5523]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Gly
[5524]	1 5 10 15
[5525]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
[5526]	20 25 30
[5527]	Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[5528]	35 40 45
[5529]	Ser His Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Ser Tyr Ser Ala Asp Ser Val
[5530]	50 55 60
[5531]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[5532]	65 70 75 80
[5533]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
[5534]	85 90 95
[5535]	Ser Leu Asp Ile Met Ala Thr Val Gly Gly Leu Phe Ala Tyr Trp Gly
[5536]	100 105 110
[5537]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[5538]	115	120
[5539]	<210> 507	
[5540]	<211> 24	
[5541]	<212> DNA	
[5542]	<213> 人工序列	
[5543]	<220>	
[5544]	<223> 合成的	
[5545]	<400> 507	
[5546]	ggattcacct ttagcaccta tgcc 24	
[5547]	<210> 508	
[5548]	<211> 8	
[5549]	<212> PRT	
[5550]	<213> 人工序列	
[5551]	<220>	
[5552]	<223> 合成的	
[5553]	<400> 508	
[5554]	Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala	
[5555]	1	5
[5556]	<210> 509	
[5557]	<211> 24	
[5558]	<212> DNA	
[5559]	<213> 人工序列	
[5560]	<220>	
[5561]	<223> 合成的	
[5562]	<400> 509	
[5563]	attagtggta gtggtggtaa ttca 24	
[5564]	<210> 510	
[5565]	<211> 8	
[5566]	<212> PRT	
[5567]	<213> 人工序列	
[5568]	<220>	
[5569]	<223> 合成的	
[5570]	<400> 510	
[5571]	Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Ser	
[5572]	1	5
[5573]	<210> 511	
[5574]	<211> 42	
[5575]	<212> DNA	
[5576]	<213> 人工序列	

195

[5616]	35	40	45
[5617]	Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Glu Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
[5618]	50	55	60
[5619]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
[5620]	65	70	75
[5621]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[5622]	85	90	95
[5623]	Gly Arg Asp Gln Gly Ile Ser Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Asn Tyr		
[5624]	100	105	110
[5625]	Asn Tyr Tyr Tyr Gly Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr		
[5626]	115	120	125
[5627]	Val Ser Ser		
[5628]	130		
[5629]	<210> 515		
[5630]	<211> 24		
[5631]	<212> DNA		
[5632]	<213> 人工序列		
[5633]	<220>		
[5634]	<223> 合成的		
[5635]	<400> 515		
[5636]	ggattcatct tcagtttcta tggc 24		
[5637]	<210> 516		
[5638]	<211> 8		
[5639]	<212> PRT		
[5640]	<213> 人工序列		
[5641]	<220>		
[5642]	<223> 合成的		
[5643]	<400> 516		
[5644]	Gly Phe Ile Phe Ser Phe Tyr Gly		
[5645]	1	5	
[5646]	<210> 517		
[5647]	<211> 24		
[5648]	<212> DNA		
[5649]	<213> 人工序列		
[5650]	<220>		
[5651]	<223> 合成的		
[5652]	<400> 517		
[5653]	atatggtatg atggaagtaa tgaa 24		
[5654]	<210> 518		

[5655]	<211> 8
[5656]	<212> PRT
[5657]	<213> 人工序列
[5658]	<220>
[5659]	<223> 合成的
[5660]	<400> 518
[5661]	Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Glu
[5662]	1 5
[5663]	<210> 519
[5664]	<211> 72
[5665]	<212> DNA
[5666]	<213> 人工序列
[5667]	<220>
[5668]	<223> 合成的
[5669]	<400> 519
[5670]	gggagagatc aaggtatttc gtattacgat attttgactg gtaattataa ctattactac 60
[5671]	ggtgtggacg tc 72
[5672]	<210> 520
[5673]	<211> 24
[5674]	<212> PRT
[5675]	<213> 人工序列
[5676]	<220>
[5677]	<223> 合成的
[5678]	<400> 520
[5679]	Gly Arg Asp Gln Gly Ile Ser Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Asn Tyr
[5680]	1 5 10 15
[5681]	Asn Tyr Tyr Tyr Gly Val Asp Val
[5682]	20
[5683]	<210> 521
[5684]	<211> 324
[5685]	<212> DNA
[5686]	<213> 人工序列
[5687]	<220>
[5688]	<223> 合成的
[5689]	<400> 521
[5690]	gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
[5691]	atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
[5692]	gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccgtca 180
[5693]	aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

[5694]	gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctccgat caccttcggc 300
[5695]	caagggacac gactggagat taaa 324
[5696]	<210> 522
[5697]	<211> 108
[5698]	<212> PRT
[5699]	<213> 人工序列
[5700]	<220>
[5701]	<223> 合成的
[5702]	<400> 522
[5703]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[5704]	1 5 10 15
[5705]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[5706]	20 25 30
[5707]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[5708]	35 40 45
[5709]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[5710]	50 55 60
[5711]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[5712]	65 70 75 80
[5713]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro
[5714]	85 90 95
[5715]	Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
[5716]	100 105
[5717]	<210> 523
[5718]	<211> 18
[5719]	<212> DNA
[5720]	<213> 人工序列
[5721]	<220>
[5722]	<223> 合成的
[5723]	<400> 523
[5724]	cagagcatta gcagctat 18
[5725]	<210> 524
[5726]	<211> 6
[5727]	<212> PRT
[5728]	<213> 人工序列
[5729]	<220>
[5730]	<223> 合成的
[5731]	<400> 524
[5732]	Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

[5733]	1	5
[5734]	<210> 525	
[5735]	<211> 9	
[5736]	<212> DNA	
[5737]	<213> 人工序列	
[5738]	<220>	
[5739]	<223> 合成的	
[5740]	<400> 525	
[5741]	gctgcatcc 9	
[5742]	<210> 526	
[5743]	<211> 3	
[5744]	<212> PRT	
[5745]	<213> 人工序列	
[5746]	<220>	
[5747]	<223> 合成的	
[5748]	<400> 526	
[5749]	Ala Ala Ser	
[5750]	1	
[5751]	<210> 527	
[5752]	<211> 30	
[5753]	<212> DNA	
[5754]	<213> 人工序列	
[5755]	<220>	
[5756]	<223> 合成的	
[5757]	<400> 527	
[5758]	caacagagtt acagtacccc tccgatcacc 30	
[5759]	<210> 528	
[5760]	<211> 10	
[5761]	<212> PRT	
[5762]	<213> 人工序列	
[5763]	<220>	
[5764]	<223> 合成的	
[5765]	<400> 528	
[5766]	Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Ile Thr	
[5767]	1	5 10
[5768]	<210> 529	
[5769]	<211> 324	
[5770]	<212> DNA	
[5771]	<213> 人工序列	

- [5772] <220>
[5773] <223> 合成的
[5774] <400> 529
[5775] gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
[5776] ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
[5777] cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
[5778] gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
[5779] cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta gctcaccttg gacgttcggc 300
[5780] caagggacca aggtggaaat caaa 324
[5781] <210> 530
[5782] <211> 108
[5783] <212> PRT
[5784] <213> 人工序列
[5785] <220>
[5786] <223> 合成的
[5787] <400> 530
[5788] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[5789] 1 5 10 15
[5790] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
[5791] 20 25 30
[5792] Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
[5793] 35 40 45
[5794] Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
[5795] 50 55 60
[5796] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
[5797] 65 70 75 80
[5798] Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
[5799] 85 90 95
[5800] Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[5801] 100 105
[5802] <210> 531
[5803] <211> 21
[5804] <212> DNA
[5805] <213> 人工序列
[5806] <220>
[5807] <223> 合成的
[5808] <400> 531
[5809] cagagtgtta gcagcagcta c 21
[5810] <210> 532

[5811] <211> 7
[5812] <212> PRT
[5813] <213> 人工序列
[5814] <220>
[5815] <223> 合成的
[5816] <400> 532
[5817] Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr
[5818] 1 5
[5819] <210> 533
[5820] <211> 9
[5821] <212> DNA
[5822] <213> 人工序列
[5823] <220>
[5824] <223> 合成的
[5825] <400> 533
[5826] ggtgcatcc 9
[5827] <210> 534
[5828] <211> 3
[5829] <212> PRT
[5830] <213> 人工序列
[5831] <220>
[5832] <223> 合成的
[5833] <400> 534
[5834] Gly Ala Ser
[5835] 1
[5836] <210> 535
[5837] <211> 27
[5838] <212> DNA
[5839] <213> 人工序列
[5840] <220>
[5841] <223> 合成的
[5842] <400> 535
[5843] cagcagtatg gtagctcacc ttggacg 27
[5844] <210> 536
[5845] <211> 9
[5846] <212> PRT
[5847] <213> 人工序列
[5848] <220>
[5849] <223> 合成的

[5850]	<400> 536
[5851]	Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
[5852]	1 5
[5853]	<210> 537
[5854]	<211> 357
[5855]	<212> DNA
[5856]	<213> 人工序列
[5857]	<220>
[5858]	<223> 合成的
[5859]	<400> 537
[5860]	caggtgcagc tacagcagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
[5861]	acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt ggttactact ggaactggat ccgccagccc 120
[5862]	ccaggggaagg ggctggagtg ggttggggaa atcagtcata gaggaagcac caactacaac 180
[5863]	ccgtccctca agagtcgagt caccatatca ctggacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
[5864]	aagctgacct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgttcgag agacgaggaa 300
[5865]	ctggaattcc gtttctttga ctactggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctccctca 357
[5866]	<210> 538
[5867]	<211> 119
[5868]	<212> PRT
[5869]	<213> 人工序列
[5870]	<220>
[5871]	<223> 合成的
[5872]	<400> 538
[5873]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
[5874]	1 5 10 15
[5875]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
[5876]	20 25 30
[5877]	Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[5878]	35 40 45
[5879]	Gly Glu Ile Ser His Arg Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
[5880]	50 55 60
[5881]	Ser Arg Val Thr Ile Ser Leu Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
[5882]	65 70 75 80
[5883]	Lys Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
[5884]	85 90 95
[5885]	Arg Asp Glu Glu Leu Glu Phe Arg Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[5886]	100 105 110
[5887]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[5888]	115

[5889]	<210> 539
[5890]	<211> 24
[5891]	<212> DNA
[5892]	<213> 人工序列
[5893]	<220>
[5894]	<223> 合成的
[5895]	<400> 539
[5896]	ggtgggtcct tcagtggtta ctac 24
[5897]	<210> 540
[5898]	<211> 8
[5899]	<212> PRT
[5900]	<213> 人工序列
[5901]	<220>
[5902]	<223> 合成的
[5903]	<400> 540
[5904]	Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr
[5905]	1 5
[5906]	<210> 541
[5907]	<211> 21
[5908]	<212> DNA
[5909]	<213> 人工序列
[5910]	<220>
[5911]	<223> 合成的
[5912]	<400> 541
[5913]	atcagtcata gaggaagcac c 21
[5914]	<210> 542
[5915]	<211> 7
[5916]	<212> PRT
[5917]	<213> 人工序列
[5918]	<220>
[5919]	<223> 合成的
[5920]	<400> 542
[5921]	Ile Ser His Arg Gly Ser Thr
[5922]	1 5
[5923]	<210> 543
[5924]	<211> 39
[5925]	<212> DNA
[5926]	<213> 人工序列
[5927]	<220>

[5928]	<223> 合成的
[5929]	<400> 543
[5930]	tcgagagacg aggaactgga attccgtttc tttgactac 39
[5931]	<210> 544
[5932]	<211> 13
[5933]	<212> PRT
[5934]	<213> 人工序列
[5935]	<220>
[5936]	<223> 合成的
[5937]	<400> 544
[5938]	Ser Arg Asp Glu Glu Leu Glu Phe Arg Phe Phe Asp Tyr
[5939]	1 5 10
[5940]	<210> 545
[5941]	<211> 321
[5942]	<212> DNA
[5943]	<213> 人工序列
[5944]	<220>
[5945]	<223> 合成的
[5946]	<400> 545
[5947]	gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
[5948]	ctctcctgca gggccagtc gagtgtttag agctatttag cctggtacca acaaaaacct 120
[5949]	ggccaggctc ccaggctcct cgtctatggg gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
[5950]	aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
[5951]	gaagattttg cattttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccgctcac tttcggcgga 300
[5952]	gggaccaagg tggagatcaa a 321
[5953]	<210> 546
[5954]	<211> 107
[5955]	<212> PRT
[5956]	<213> 人工序列
[5957]	<220>
[5958]	<223> 合成的
[5959]	<400> 546
[5960]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[5961]	1 5 10 15
[5962]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
[5963]	20 25 30
[5964]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Val
[5965]	35 40 45
[5966]	Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

[5967]	50	55	60
[5968]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro		
[5969]	65	70	75
[5970]	Glu Asp Phe Ala Phe Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu		
[5971]	85	90	95
[5972]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
[5973]	100	105	
[5974]	<210> 547		
[5975]	<211> 18		
[5976]	<212> DNA		
[5977]	<213> 人工序列		
[5978]	<220>		
[5979]	<223> 合成的		
[5980]	<400> 547		
[5981]	cagagtgtta gcagctat 18		
[5982]	<210> 548		
[5983]	<211> 6		
[5984]	<212> PRT		
[5985]	<213> 人工序列		
[5986]	<220>		
[5987]	<223> 合成的		
[5988]	<400> 548		
[5989]	Gln Ser Val Ser Ser Tyr		
[5990]	1	5	
[5991]	<210> 549		
[5992]	<211> 9		
[5993]	<212> DNA		
[5994]	<213> 人工序列		
[5995]	<220>		
[5996]	<223> 合成的		
[5997]	<400> 549		
[5998]	ggtgcatcc 9		
[5999]	<210> 550		
[6000]	<211> 3		
[6001]	<212> PRT		
[6002]	<213> 人工序列		
[6003]	<220>		
[6004]	<223> 合成的		
[6005]	<400> 550		

[6006]	Gly Ala Ser
[6007]	1
[6008]	<210> 551
[6009]	<211> 27
[6010]	<212> DNA
[6011]	<213> 人工序列
[6012]	<220>
[6013]	<223> 合成的
[6014]	<400> 551
[6015]	cagcagcgta gcaactggcc gctcact 27
[6016]	<210> 552
[6017]	<211> 9
[6018]	<212> PRT
[6019]	<213> 人工序列
[6020]	<220>
[6021]	<223> 合成的
[6022]	<400> 552
[6023]	Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr
[6024]	1 5
[6025]	<210> 553
[6026]	<211> 372
[6027]	<212> DNA
[6028]	<213> 人工序列
[6029]	<220>
[6030]	<223> 合成的
[6031]	<400> 553
[6032]	gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
[6033]	tcctgtgtag cctctggatt caccttttagc ctctatgcc a tgacctgggt ccgccaggtt 120
[6034]	ccaggggaagg ggctggaatg ggtctcaact attagtggta gtggtggtgg cacatactac 180
[6035]	acagactccg ttaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240
[6036]	ctgcaaata ga acagcctgag agccgacgac acggccgttt tttactgtac gaaagagagt 300
[6037]	acaactggaa cttactccta cttctacggt atggacgtct ggggcccaagg gaccacggtc 360
[6038]	accgtctcct ca 372
[6039]	<210> 554
[6040]	<211> 124
[6041]	<212> PRT
[6042]	<213> 人工序列
[6043]	<220>
[6044]	<223> 合成的

[6045]	<400> 554
[6046]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[6047]	1 5 10 15
[6048]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Leu Tyr
[6049]	20 25 30
[6050]	Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[6051]	35 40 45
[6052]	Ser Thr Ile Ser Gly Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Thr Asp Ser Val
[6053]	50 55 60
[6054]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[6055]	65 70 75 80
[6056]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Phe Tyr Cys
[6057]	85 90 95
[6058]	Thr Lys Glu Ser Thr Thr Gly Thr Tyr Ser Tyr Phe Tyr Gly Met Asp
[6059]	100 105 110
[6060]	Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[6061]	115 120
[6062]	<210> 555
[6063]	<211> 24
[6064]	<212> DNA
[6065]	<213> 人工序列
[6066]	<220>
[6067]	<223> 合成的
[6068]	<400> 555
[6069]	ggattcacct ttagcctcta tgcc 24
[6070]	<210> 556
[6071]	<211> 8
[6072]	<212> PRT
[6073]	<213> 人工序列
[6074]	<220>
[6075]	<223> 合成的
[6076]	<400> 556
[6077]	Gly Phe Thr Phe Ser Leu Tyr Ala
[6078]	1 5
[6079]	<210> 557
[6080]	<211> 24
[6081]	<212> DNA
[6082]	<213> 人工序列
[6083]	<220>

- [6084] <223> 合成的
[6085] <400> 557
[6086] attagtggta gtggtggtgg caca 24
[6087] <210> 558
[6088] <211> 8
[6089] <212> PRT
[6090] <213> 人工序列
[6091] <220>
[6092] <223> 合成的
[6093] <400> 558
[6094] Ile Ser Gly Ser Gly Gly Gly Thr
[6095] 1 5
[6096] <210> 559
[6097] <211> 51
[6098] <212> DNA
[6099] <213> 人工序列
[6100] <220>
[6101] <223> 合成的
[6102] <400> 559
[6103] acgaaagaga gtacaactgg aacttactcc tacttctacg gtagggacgt c 51
[6104] <210> 560
[6105] <211> 17
[6106] <212> PRT
[6107] <213> 人工序列
[6108] <220>
[6109] <223> 合成的
[6110] <400> 560
[6111] Thr Lys Glu Ser Thr Thr Gly Thr Tyr Ser Tyr Phe Tyr Gly Met Asp
[6112] 1 5 10 15
[6113] Val
[6114] <210> 561
[6115] <211> 321
[6116] <212> DNA
[6117] <213> 人工序列
[6118] <220>
[6119] <223> 合成的
[6120] <400> 561
[6121] gacatccaga tgaccacgtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
[6122] atcacttgcc gggcaagtca gaccattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

[6123]	gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
[6124]	aggttcagtg gcagtgatc tgggacagat ttcactctca ccctcagcgg tctccaacct	240
[6125]	gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta ccccgctcac tttcggcgga	300
[6126]	gggaccaagg tggagatcaa a	321
[6127]	<210>	562
[6128]	<211>	107
[6129]	<212>	PRT
[6130]	<213>	人工序列
[6131]	<220>	
[6132]	<223>	合成的
[6133]	<400>	562
[6134]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[6135]	1 5 10 15	
[6136]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ser Ser Tyr	
[6137]	20 25 30	
[6138]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[6139]	35 40 45	
[6140]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[6141]	50 55 60	
[6142]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Leu Ser Gly Leu Gln Pro	
[6143]	65 70 75 80	
[6144]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu	
[6145]	85 90 95	
[6146]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[6147]	100 105	
[6148]	<210>	563
[6149]	<211>	18
[6150]	<212>	DNA
[6151]	<213>	人工序列
[6152]	<220>	
[6153]	<223>	合成的
[6154]	<400>	563
[6155]	cagaccatta gcagctat	18
[6156]	<210>	564
[6157]	<211>	6
[6158]	<212>	PRT
[6159]	<213>	人工序列
[6160]	<220>	
[6161]	<223>	合成的

[6162]	<400> 564
[6163]	Gln Thr Ile Ser Ser Tyr
[6164]	1 5
[6165]	<210> 565
[6166]	<211> 9
[6167]	<212> DNA
[6168]	<213> 人工序列
[6169]	<220>
[6170]	<223> 合成的
[6171]	<400> 565
[6172]	gctgcatcc 9
[6173]	<210> 566
[6174]	<211> 3
[6175]	<212> PRT
[6176]	<213> 人工序列
[6177]	<220>
[6178]	<223> 合成的
[6179]	<400> 566
[6180]	Ala Ala Ser
[6181]	1
[6182]	<210> 567
[6183]	<211> 27
[6184]	<212> DNA
[6185]	<213> 人工序列
[6186]	<220>
[6187]	<223> 合成的
[6188]	<400> 567
[6189]	caacagagtt acagtacccc gctcact 27
[6190]	<210> 568
[6191]	<211> 9
[6192]	<212> PRT
[6193]	<213> 人工序列
[6194]	<220>
[6195]	<223> 合成的
[6196]	<400> 568
[6197]	Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
[6198]	1 5
[6199]	<210> 569
[6200]	<211> 327

[6201]	<212> PRT															
[6202]	<213> 人工序列															
[6203]	<220>															
[6204]	<223> 合成的															
[6205]	<400> 569															
[6206]	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg
[6207]	1				5					10					15	
[6208]	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
[6209]				20					25					30		
[6210]	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
[6211]				35				40					45			
[6212]	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
[6213]		50					55					60				
[6214]	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr
[6215]	65					70				75					80	
[6216]	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
[6217]				85					90					95		
[6218]	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
[6219]				100					105					110		
[6220]	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
[6221]				115				120					125			
[6222]	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
[6223]		130					135					140				
[6224]	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp
[6225]	145					150					155				160	
[6226]	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe
[6227]				165					170					175		
[6228]	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp
[6229]				180					185					190		
[6230]	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu
[6231]			195					200					205			
[6232]	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg
[6233]		210					215					220				
[6234]	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys
[6235]	225					230				235					240	
[6236]	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp
[6237]				245					250					255		
[6238]	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
[6239]				260					265					270		

[6240]	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser
[6241]			275					280					285			
[6242]	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser
[6243]			290					295					300			
[6244]	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser
[6245]	305						310				315					320
[6246]	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys									
[6247]						325										
[6248]	<210>	570														
[6249]	<211>	326														
[6250]	<212>	PRT														
[6251]	<213>	人工序列														
[6252]	<220>															
[6253]	<223>	合成的														
[6254]	<400>	570														
[6255]	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg
[6256]	1				5					10					15	
[6257]	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
[6258]				20					25					30		
[6259]	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
[6260]			35					40					45			
[6261]	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
[6262]		50						55					60			
[6263]	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr
[6264]	65					70					75					80
[6265]	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
[6266]				85						90					95	
[6267]	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
[6268]				100					105					110		
[6269]	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp
[6270]			115						120				125			
[6271]	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp
[6272]		130						135					140			
[6273]	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly
[6274]	145					150					155					160
[6275]	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn
[6276]					165					170					175	
[6277]	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp
[6278]				180						185					190	

[6279]	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro
[6280]			195					200					205			
[6281]	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu
[6282]			210					215					220			
[6283]	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn
[6284]	225						230					235				240
[6285]	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile
[6286]					245						250					255
[6287]	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr
[6288]					260					265					270	
[6289]	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg
[6290]					275				280					285		
[6291]	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys
[6292]					290				295					300		
[6293]	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu
[6294]	305						310					315				320
[6295]	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys										
[6296]						325										
[6297]	<210> 571															
[6298]	<211> 326															
[6299]	<212> PRT															
[6300]	<213> 人工序列															
[6301]	<220>															
[6302]	<223> 合成的															
[6303]	<400> 571															
[6304]	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg
[6305]	1				5					10					15	
[6306]	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
[6307]					20					25					30	
[6308]	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
[6309]					35					40				45		
[6310]	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
[6311]					50				55					60		
[6312]	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr
[6313]	65						70					75				80
[6314]	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
[6315]					85						90				95	
[6316]	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
[6317]					100					105					110	

[6318]	Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
[6319]	115 120 125
[6320]	Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
[6321]	130 135 140
[6322]	Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
[6323]	145 150 155 160
[6324]	Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
[6325]	165 170 175
[6326]	Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
[6327]	180 185 190
[6328]	Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
[6329]	195 200 205
[6330]	Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
[6331]	210 215 220
[6332]	Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
[6333]	225 230 235 240
[6334]	Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
[6335]	245 250 255
[6336]	Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
[6337]	260 265 270
[6338]	Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg
[6339]	275 280 285
[6340]	Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
[6341]	290 295 300
[6342]	Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu
[6343]	305 310 315 320
[6344]	Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[6345]	325
[6346]	<210> 572
[6347]	<211> 326
[6348]	<212> PRT
[6349]	<213> 人工序列
[6350]	<220>
[6351]	<223> 合成的
[6352]	<400> 572
[6353]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
[6354]	1 5 10 15
[6355]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[6356]	20 25 30

[6357]	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
[6358]			35					40					45			
[6359]	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
[6360]			50					55					60			
[6361]	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr
[6362]	65					70					75					80
[6363]	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
[6364]					85					90					95	
[6365]	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
[6366]					100					105					110	
[6367]	Gly	Gly	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp
[6368]					115					120					125	
[6369]	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp
[6370]					130					135					140	
[6371]	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly
[6372]	145					150					155					160
[6373]	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn
[6374]					165						170					175
[6375]	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp
[6376]					180					185					190	
[6377]	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro
[6378]					195					200					205	
[6379]	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu
[6380]					210					215					220	
[6381]	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn
[6382]	225					230					235					240
[6383]	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile
[6384]					245						250					255
[6385]	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr
[6386]					260					265					270	
[6387]	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg
[6388]					275					280					285	
[6389]	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys
[6390]					290					295					300	
[6391]	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu
[6392]	305					310					315					320
[6393]	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys										
[6394]					325											
[6395]	<210> 573															

[6396]	<211>	326
[6397]	<212>	PRT
[6398]	<213>	人工序列
[6399]	<220>	
[6400]	<223>	合成的
[6401]	<400>	573
[6402]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg	
[6403]	1 5 10 15	
[6404]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr	
[6405]	20 25 30	
[6406]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser	
[6407]	35 40 45	
[6408]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser	
[6409]	50 55 60	
[6410]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr	
[6411]	65 70 75 80	
[6412]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys	
[6413]	85 90 95	
[6414]	Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro	
[6415]	100 105 110	
[6416]	Gly Gly Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp	
[6417]	115 120 125	
[6418]	Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp	
[6419]	130 135 140	
[6420]	Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly	
[6421]	145 150 155 160	
[6422]	Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn	
[6423]	165 170 175	
[6424]	Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp	
[6425]	180 185 190	
[6426]	Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro	
[6427]	195 200 205	
[6428]	Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu	
[6429]	210 215 220	
[6430]	Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn	
[6431]	225 230 235 240	
[6432]	Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile	
[6433]	245 250 255	
[6434]	Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr	

[6435]	260					265					270							
[6436]	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg		
[6437]	275					280					285							
[6438]	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys		
[6439]	290					295					300							
[6440]	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	Arg	Phe	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu		
[6441]	305						310						315	320				
[6442]	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys												
[6443]	325																	
[6444]	<210> 574																	
[6445]	<211> 450																	
[6446]	<212> PRT																	
[6447]	<213> 人工序列																	
[6448]	<220>																	
[6449]	<223> aa 1-478: 人 Lag3 (NP_002277.4的aa29至450) aa																	
[6450]	451-478: myc-myc-hexahistidine 标签																	
[6451]	<400> 574																	
[6452]	Val	Pro	Val	Val	Trp	Ala	Gln	Glu	Gly	Ala	Pro	Ala	Gln	Leu	Pro	Cys		
[6453]	1	5				10					15							
[6454]	Ser	Pro	Thr	Ile	Pro	Leu	Gln	Asp	Leu	Ser	Leu	Leu	Arg	Arg	Ala	Gly		
[6455]	20					25					30							
[6456]	Val	Thr	Trp	Gln	His	Gln	Pro	Asp	Ser	Gly	Pro	Pro	Ala	Ala	Ala	Pro		
[6457]	35					40					45							
[6458]	Gly	His	Pro	Leu	Ala	Pro	Gly	Pro	His	Pro	Ala	Ala	Pro	Ser	Ser	Trp		
[6459]	50					55					60							
[6460]	Gly	Pro	Arg	Pro	Arg	Arg	Tyr	Thr	Val	Leu	Ser	Val	Gly	Pro	Gly	Gly		
[6461]	65	70					75					80						
[6462]	Leu	Arg	Ser	Gly	Arg	Leu	Pro	Leu	Gln	Pro	Arg	Val	Gln	Leu	Asp	Glu		
[6463]	85					90					95							
[6464]	Arg	Gly	Arg	Gln	Arg	Gly	Asp	Phe	Ser	Leu	Trp	Leu	Arg	Pro	Ala	Arg		
[6465]	100					105					110							
[6466]	Arg	Ala	Asp	Ala	Gly	Glu	Tyr	Arg	Ala	Ala	Val	His	Leu	Arg	Asp	Arg		
[6467]	115					120					125							
[6468]	Ala	Leu	Ser	Cys	Arg	Leu	Arg	Leu	Arg	Leu	Gly	Gln	Ala	Ser	Met	Thr		
[6469]	130					135					140							
[6470]	Ala	Ser	Pro	Pro	Gly	Ser	Leu	Arg	Ala	Ser	Asp	Trp	Val	Ile	Leu	Asn		
[6471]	145	150					155					160						
[6472]	Cys	Ser	Phe	Ser	Arg	Pro	Asp	Arg	Pro	Ala	Ser	Val	His	Trp	Phe	Arg		
[6473]	165					170					175							

[6474]	Asn Arg Gly Gln Gly Arg Val Pro Val Arg Glu Ser Pro His His His
[6475]	180 185 190
[6476]	Leu Ala Glu Ser Phe Leu Phe Leu Pro Gln Val Ser Pro Met Asp Ser
[6477]	195 200 205
[6478]	Gly Pro Trp Gly Cys Ile Leu Thr Tyr Arg Asp Gly Phe Asn Val Ser
[6479]	210 215 220
[6480]	Ile Met Tyr Asn Leu Thr Val Leu Gly Leu Glu Pro Pro Thr Pro Leu
[6481]	225 230 235 240
[6482]	Thr Val Tyr Ala Gly Ala Gly Ser Arg Val Gly Leu Pro Cys Arg Leu
[6483]	245 250 255
[6484]	Pro Ala Gly Val Gly Thr Arg Ser Phe Leu Thr Ala Lys Trp Thr Pro
[6485]	260 265 270
[6486]	Pro Gly Gly Gly Pro Asp Leu Leu Val Thr Gly Asp Asn Gly Asp Phe
[6487]	275 280 285
[6488]	Thr Leu Arg Leu Glu Asp Val Ser Gln Ala Gln Ala Gly Thr Tyr Thr
[6489]	290 295 300
[6490]	Cys His Ile His Leu Gln Glu Gln Gln Leu Asn Ala Thr Val Thr Leu
[6491]	305 310 315 320
[6492]	Ala Ile Ile Thr Val Thr Pro Lys Ser Phe Gly Ser Pro Gly Ser Leu
[6493]	325 330 335
[6494]	Gly Lys Leu Leu Cys Glu Val Thr Pro Val Ser Gly Gln Glu Arg Phe
[6495]	340 345 350
[6496]	Val Trp Ser Ser Leu Asp Thr Pro Ser Gln Arg Ser Phe Ser Gly Pro
[6497]	355 360 365
[6498]	Trp Leu Glu Ala Gln Glu Ala Gln Leu Leu Ser Gln Pro Trp Gln Cys
[6499]	370 375 380
[6500]	Gln Leu Tyr Gln Gly Glu Arg Leu Leu Gly Ala Ala Val Tyr Phe Thr
[6501]	385 390 395 400
[6502]	Glu Leu Ser Ser Pro Gly Ala Gln Arg Ser Gly Arg Ala Pro Gly Ala
[6503]	405 410 415
[6504]	Leu Pro Ala Gly His Leu Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu
[6505]	420 425 430
[6506]	Gly Gly Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu His His His His
[6507]	435 440 445
[6508]	His His
[6509]	450
[6510]	<210> 575
[6511]	<211> 655
[6512]	<212> PRT

[6513]	<213>	人工序列
[6514]	<220>	
[6515]	<223>	aa 1-683: 人Lag3 (NP_002277.4的aa29至450) aa
[6516]	451-683:	mIgG2aFc
[6517]	<400>	575
[6518]	Val	Pro Val Val Trp Ala Gln Glu Gly Ala Pro Ala Gln Leu Pro Cys
[6519]	1	5 10 15
[6520]	Ser	Pro Thr Ile Pro Leu Gln Asp Leu Ser Leu Leu Arg Arg Ala Gly
[6521]		20 25 30
[6522]	Val	Thr Trp Gln His Gln Pro Asp Ser Gly Pro Pro Ala Ala Ala Pro
[6523]		35 40 45
[6524]	Gly	His Pro Leu Ala Pro Gly Pro His Pro Ala Ala Pro Ser Ser Trp
[6525]		50 55 60
[6526]	Gly	Pro Arg Pro Arg Arg Tyr Thr Val Leu Ser Val Gly Pro Gly Gly
[6527]	65	70 75 80
[6528]	Leu	Arg Ser Gly Arg Leu Pro Leu Gln Pro Arg Val Gln Leu Asp Glu
[6529]		85 90 95
[6530]	Arg	Gly Arg Gln Arg Gly Asp Phe Ser Leu Trp Leu Arg Pro Ala Arg
[6531]		100 105 110
[6532]	Arg	Ala Asp Ala Gly Glu Tyr Arg Ala Ala Val His Leu Arg Asp Arg
[6533]		115 120 125
[6534]	Ala	Leu Ser Cys Arg Leu Arg Leu Arg Leu Gly Gln Ala Ser Met Thr
[6535]		130 135 140
[6536]	Ala	Ser Pro Pro Gly Ser Leu Arg Ala Ser Asp Trp Val Ile Leu Asn
[6537]	145	150 155 160
[6538]	Cys	Ser Phe Ser Arg Pro Asp Arg Pro Ala Ser Val His Trp Phe Arg
[6539]		165 170 175
[6540]	Asn	Arg Gly Gln Gly Arg Val Pro Val Arg Glu Ser Pro His His His
[6541]		180 185 190
[6542]	Leu	Ala Glu Ser Phe Leu Phe Leu Pro Gln Val Ser Pro Met Asp Ser
[6543]		195 200 205
[6544]	Gly	Pro Trp Gly Cys Ile Leu Thr Tyr Arg Asp Gly Phe Asn Val Ser
[6545]		210 215 220
[6546]	Ile	Met Tyr Asn Leu Thr Val Leu Gly Leu Glu Pro Pro Thr Pro Leu
[6547]	225	230 235 240
[6548]	Thr	Val Tyr Ala Gly Ala Gly Ser Arg Val Gly Leu Pro Cys Arg Leu
[6549]		245 250 255
[6550]	Pro	Ala Gly Val Gly Thr Arg Ser Phe Leu Thr Ala Lys Trp Thr Pro
[6551]		260 265 270

[6552]	Pro Gly Gly Gly Pro Asp Leu Leu Val Thr Gly Asp Asn Gly Asp Phe
[6553]	275 280 285
[6554]	Thr Leu Arg Leu Glu Asp Val Ser Gln Ala Gln Ala Gly Thr Tyr Thr
[6555]	290 295 300
[6556]	Cys His Ile His Leu Gln Glu Gln Gln Leu Asn Ala Thr Val Thr Leu
[6557]	305 310 315 320
[6558]	Ala Ile Ile Thr Val Thr Pro Lys Ser Phe Gly Ser Pro Gly Ser Leu
[6559]	325 330 335
[6560]	Gly Lys Leu Leu Cys Glu Val Thr Pro Val Ser Gly Gln Glu Arg Phe
[6561]	340 345 350
[6562]	Val Trp Ser Ser Leu Asp Thr Pro Ser Gln Arg Ser Phe Ser Gly Pro
[6563]	355 360 365
[6564]	Trp Leu Glu Ala Gln Glu Ala Gln Leu Leu Ser Gln Pro Trp Gln Cys
[6565]	370 375 380
[6566]	Gln Leu Tyr Gln Gly Glu Arg Leu Leu Gly Ala Ala Val Tyr Phe Thr
[6567]	385 390 395 400
[6568]	Glu Leu Ser Ser Pro Gly Ala Gln Arg Ser Gly Arg Ala Pro Gly Ala
[6569]	405 410 415
[6570]	Leu Pro Ala Gly His Leu Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys
[6571]	420 425 430
[6572]	Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
[6573]	435 440 445
[6574]	Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser
[6575]	450 455 460
[6576]	Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp
[6577]	465 470 475 480
[6578]	Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln
[6579]	485 490 495
[6580]	Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser
[6581]	500 505 510
[6582]	Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys
[6583]	515 520 525
[6584]	Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile
[6585]	530 535 540
[6586]	Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro
[6587]	545 550 555 560
[6588]	Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met
[6589]	565 570 575
[6590]	Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn

[6591]	580	585	590
[6592]	Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser		
[6593]	595	600	605
[6594]	Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn		
[6595]	610	615	620
[6596]	Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu		
[6597]	625	630	635
[6598]	His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys		
[6599]	645	650	655
[6600]	<210> 576		
[6601]	<211> 516		
[6602]	<212> PRT		
[6603]	<213> 人工序列		
[6604]	<220>		
[6605]	<223> aa 1-533 (猕猴XP_005570011.1的aa 1至533,已对其进行修饰,使		
[6606]	用基于短尾猴XP_001108923.1的P替代74位的氨基酸)		
[6607]	<400> 576		
[6608]	Ala Pro Val Lys Pro Pro Gln Pro Gly Ala Glu Ile Ser Val Val Trp		
[6609]	1	5	10
[6610]	Ala Gln Glu Gly Ala Pro Ala Gln Leu Pro Cys Ser Pro Thr Ile Pro		
[6611]	20	25	30
[6612]	Leu Gln Asp Leu Ser Leu Leu Arg Arg Ala Gly Val Thr Trp Gln His		
[6613]	35	40	45
[6614]	Gln Pro Asp Ser Gly Pro Pro Ala Pro Ala Pro Gly His Pro Pro Val		
[6615]	50	55	60
[6616]	Pro Gly His Arg Pro Ala Ala Pro Tyr Ser Trp Gly Pro Arg Pro Arg		
[6617]	65	70	75
[6618]	Arg Tyr Thr Val Leu Ser Val Gly Pro Gly Gly Leu Arg Ser Gly Arg		
[6619]	85	90	95
[6620]	Leu Pro Leu Gln Pro Arg Val Gln Leu Asp Glu Arg Gly Arg Gln Arg		
[6621]	100	105	110
[6622]	Gly Asp Phe Ser Leu Trp Leu Arg Pro Ala Arg Arg Ala Asp Ala Gly		
[6623]	115	120	125
[6624]	Glu Tyr Arg Ala Thr Val His Leu Arg Asp Arg Ala Leu Ser Cys Arg		
[6625]	130	135	140
[6626]	Leu Arg Leu Arg Val Gly Gln Ala Ser Met Thr Ala Ser Pro Pro Gly		
[6627]	145	150	155
[6628]	Ser Leu Arg Thr Ser Asp Trp Val Ile Leu Asn Cys Ser Phe Ser Arg		
[6629]	165	170	175

[6630]	Pro	Asp	Arg	Pro	Ala	Ser	Val	His	Trp	Phe	Arg	Ser	Arg	Gly	Gln	Gly
[6631]				180					185					190		
[6632]	Arg	Val	Pro	Val	Gln	Gly	Ser	Pro	His	His	His	Leu	Ala	Glu	Ser	Phe
[6633]				195				200						205		
[6634]	Leu	Phe	Leu	Pro	His	Val	Gly	Pro	Met	Asp	Ser	Gly	Leu	Trp	Gly	Cys
[6635]		210						215					220			
[6636]	Ile	Leu	Thr	Tyr	Arg	Asp	Gly	Phe	Asn	Val	Ser	Ile	Met	Tyr	Asn	Leu
[6637]	225					230					235					240
[6638]	Thr	Val	Leu	Gly	Leu	Glu	Pro	Ala	Thr	Pro	Leu	Thr	Val	Tyr	Ala	Gly
[6639]					245					250						255
[6640]	Ala	Gly	Ser	Arg	Val	Glu	Leu	Pro	Cys	Arg	Leu	Pro	Pro	Ala	Val	Gly
[6641]				260					265						270	
[6642]	Thr	Gln	Ser	Phe	Leu	Thr	Ala	Lys	Trp	Ala	Pro	Pro	Gly	Gly	Gly	Pro
[6643]				275					280						285	
[6644]	Asp	Leu	Leu	Val	Ala	Gly	Asp	Asn	Gly	Asp	Phe	Thr	Leu	Arg	Leu	Glu
[6645]		290					295					300				
[6646]	Asp	Val	Ser	Gln	Ala	Gln	Ala	Gly	Thr	Tyr	Ile	Cys	His	Ile	Arg	Leu
[6647]	305					310					315					320
[6648]	Gln	Gly	Gln	Gln	Leu	Asn	Ala	Thr	Val	Thr	Leu	Ala	Ile	Ile	Thr	Val
[6649]					325					330						335
[6650]	Thr	Pro	Lys	Ser	Phe	Gly	Ser	Pro	Gly	Ser	Leu	Gly	Lys	Leu	Leu	Cys
[6651]				340					345					350		
[6652]	Glu	Val	Thr	Pro	Ala	Ser	Gly	Gln	Glu	His	Phe	Val	Trp	Ser	Pro	Leu
[6653]			355					360						365		
[6654]	Asn	Thr	Pro	Ser	Gln	Arg	Ser	Phe	Ser	Gly	Pro	Trp	Leu	Glu	Ala	Gln
[6655]		370					375						380			
[6656]	Glu	Ala	Gln	Leu	Leu	Ser	Gln	Pro	Trp	Gln	Cys	Gln	Leu	His	Gln	Gly
[6657]	385					390					395					400
[6658]	Glu	Arg	Leu	Leu	Gly	Ala	Ala	Val	Tyr	Phe	Thr	Glu	Leu	Ser	Ser	Pro
[6659]					405					410					415	
[6660]	Gly	Ala	Gln	Arg	Ser	Gly	Arg	Ala	Pro	Gly	Ala	Leu	Arg	Ala	Gly	His
[6661]				420					425					430		
[6662]	Leu	Pro	Leu	Phe	Leu	Ile	Leu	Gly	Val	Leu	Phe	Leu	Leu	Leu	Leu	Val
[6663]			435					440						445		
[6664]	Thr	Gly	Ala	Phe	Gly	Phe	His	Leu	Trp	Arg	Arg	Gln	Trp	Arg	Pro	Arg
[6665]		450					455					460				
[6666]	Arg	Phe	Ser	Ala	Leu	Glu	Gln	Gly	Ile	His	Pro	Pro	Gln	Ala	Gln	Ser
[6667]	465					470					475					480
[6668]	Lys	Ile	Glu	Glu	Leu	Glu	Gln	Glu	Pro	Glu	Leu	Glu	Pro	Glu	Pro	Glu

[6669]		485		490		495
[6670]	Leu Glu Arg Glu Leu Gly Pro Glu Pro Glu Pro Gly Pro Glu Pro Glu					
[6671]		500		505		510
[6672]	Pro Glu Gln Leu					
[6673]		515				
[6674]	<210>	577				
[6675]	<211>	449				
[6676]	<212>	PRT				
[6677]	<213>	人工序列				
[6678]	<220>					
[6679]	<223>	合成的				
[6680]	<400>	577				
[6681]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg					
[6682]	1	5		10		15
[6683]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr					
[6684]		20		25		30
[6685]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val					
[6686]		35		40		45
[6687]	Ala Ile Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val					
[6688]		50		55		60
[6689]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Gln Tyr					
[6690]	65	70		75		80
[6691]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys					
[6692]		85		90		95
[6693]	Ala Ser Val Ala Thr Ser Gly Asp Phe Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val					
[6694]		100		105		110
[6695]	Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly					
[6696]		115		120		125
[6697]	Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser					
[6698]		130		135		140
[6699]	Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val					
[6700]	145	150		155		160
[6701]	Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe					
[6702]		165		170		175
[6703]	Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val					
[6704]		180		185		190
[6705]	Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val					
[6706]		195		200		205
[6707]	Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys					

[6708]	210	215	220
[6709]	Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro		
[6710]	225	230	235 240
[6711]	Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser		
[6712]	245	250	255
[6713]	Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp		
[6714]	260	265	270
[6715]	Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
[6716]	275	280	285
[6717]	Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val		
[6718]	290	295	300
[6719]	Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu		
[6720]	305	310	315 320
[6721]	Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys		
[6722]	325	330	335
[6723]	Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr		
[6724]	340	345	350
[6725]	Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr		
[6726]	355	360	365
[6727]	Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu		
[6728]	370	375	380
[6729]	Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu		
[6730]	385	390	395 400
[6731]	Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys		
[6732]	405	410	415
[6733]	Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu		
[6734]	420	425	430
[6735]	Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly		
[6736]	435	440	445
[6737]	Lys		
[6738]	<210> 578		
[6739]	<211> 214		
[6740]	<212> PRT		
[6741]	<213> 人工序列		
[6742]	<220>		
[6743]	<223> 合成的		
[6744]	<400> 578		
[6745]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
[6746]	1	5	10 15

[6747]	Glu Arg Thr Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Ser Thr Tyr
[6748]	20 25 30
[6749]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[6750]	35 40 45
[6751]	Tyr Asp Ala Ser Lys Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[6752]	50 55 60
[6753]	Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
[6754]	65 70 75 80
[6755]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu
[6756]	85 90 95
[6757]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[6758]	100 105 110
[6759]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[6760]	115 120 125
[6761]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[6762]	130 135 140
[6763]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[6764]	145 150 155 160
[6765]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[6766]	165 170 175
[6767]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[6768]	180 185 190
[6769]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[6770]	195 200 205
[6771]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[6772]	210
[6773]	<210> 579
[6774]	<211> 450
[6775]	<212> PRT
[6776]	<213> 人工序列
[6777]	<220>
[6778]	<223> 合成的
[6779]	<400> 579
[6780]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[6781]	1 5 10 15
[6782]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[6783]	20 25 30
[6784]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[6785]	35 40 45

[6786]	Ala	Ile	Ile	Trp	Tyr	Asp	Gly	Ser	Asn	Lys	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
[6787]	50						55					60				
[6788]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Gln	Tyr
[6789]	65					70					75				80	
[6790]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[6791]				85						90					95	
[6792]	Ala	Ser	Val	Ala	Thr	Ser	Gly	Asp	Phe	Asp	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	Val
[6793]				100					105					110		
[6794]	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly
[6795]			115					120					125			
[6796]	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser
[6797]	130						135					140				
[6798]	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val
[6799]	145					150					155				160	
[6800]	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe
[6801]					165					170					175	
[6802]	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val
[6803]				180					185					190		
[6804]	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val
[6805]			195					200						205		
[6806]	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys
[6807]	210					215					220					
[6808]	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly
[6809]	225					230					235				240	
[6810]	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile
[6811]				245					250					255		
[6812]	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu
[6813]				260					265					270		
[6814]	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His
[6815]			275					280				285				
[6816]	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg
[6817]	290						295					300				
[6818]	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys
[6819]	305					310					315				320	
[6820]	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu
[6821]				325						330				335		
[6822]	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr
[6823]				340					345					350		
[6824]	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu

[6825]	355	360	365
[6826]	Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp		
[6827]	370	375	380
[6828]	Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val		
[6829]	385	390	395
[6830]	Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp		
[6831]	405	410	415
[6832]	Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His		
[6833]	420	425	430
[6834]	Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu		
[6835]	435	440	445
[6836]	Gly Lys		
[6837]	450		
[6838]	<210> 580		
[6839]	<211> 445		
[6840]	<212> PRT		
[6841]	<213> 人工序列		
[6842]	<220>		
[6843]	<223> 合成的		
[6844]	<400> 580		
[6845]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu		
[6846]	1	5	10
[6847]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr		
[6848]	20	25	30
[6849]	Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[6850]	35	40	45
[6851]	Gly Glu Ile Ser His Arg Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys		
[6852]	50	55	60
[6853]	Ser Arg Val Thr Ile Ser Leu Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu		
[6854]	65	70	75
[6855]	Lys Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser		
[6856]	85	90	95
[6857]	Arg Asp Glu Glu Leu Glu Phe Arg Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly		
[6858]	100	105	110
[6859]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe		
[6860]	115	120	125
[6861]	Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu		
[6862]	130	135	140
[6863]	Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp		

[6864]	145	150	155	160
[6865]	Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu			
[6866]		165	170	175
[6867]	Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser			
[6868]		180	185	190
[6869]	Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro			
[6870]		195	200	205
[6871]	Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro			
[6872]		210	215	220
[6873]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu			
[6874]	225	230	235	240
[6875]	Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu			
[6876]		245	250	255
[6877]	Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln			
[6878]		260	265	270
[6879]	Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys			
[6880]		275	280	285
[6881]	Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu			
[6882]		290	295	300
[6883]	Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys			
[6884]	305	310	315	320
[6885]	Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys			
[6886]		325	330	335
[6887]	Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser			
[6888]		340	345	350
[6889]	Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys			
[6890]		355	360	365
[6891]	Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln			
[6892]		370	375	380
[6893]	Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly			
[6894]	385	390	395	400
[6895]	Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln			
[6896]		405	410	415
[6897]	Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn			
[6898]		420	425	430
[6899]	His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys			
[6900]		435	440	445
[6901]	<210>	581		
[6902]	<211>	214		

[6903]	<212>	PRT
[6904]	<213>	人工序列
[6905]	<220>	
[6906]	<223>	合成的
[6907]	<400>	581
[6908]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[6909]	1 5 10 15	
[6910]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr	
[6911]	20 25 30	
[6912]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Val	
[6913]	35 40 45	
[6914]	Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly	
[6915]	50 55 60	
[6916]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro	
[6917]	65 70 75 80	
[6918]	Glu Asp Phe Ala Phe Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu	
[6919]	85 90 95	
[6920]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala	
[6921]	100 105 110	
[6922]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly	
[6923]	115 120 125	
[6924]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala	
[6925]	130 135 140	
[6926]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln	
[6927]	145 150 155 160	
[6928]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser	
[6929]	165 170 175	
[6930]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr	
[6931]	180 185 190	
[6932]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser	
[6933]	195 200 205	
[6934]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys	
[6935]	210	
[6936]	<210>	582
[6937]	<211>	525
[6938]	<212>	PRT
[6939]	<213>	人工序列
[6940]	<220>	
[6941]	<223>	合成的

[6942]	<400> 582
[6943]	Met Trp Glu Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Phe Leu Gln Pro Leu Trp
[6944]	1 5 10 15
[6945]	Val Ala Pro Val Lys Pro Leu Gln Pro Gly Ala Glu Val Pro Val Val
[6946]	20 25 30
[6947]	Trp Ala Gln Glu Gly Ala Pro Ala Gln Leu Pro Cys Ser Pro Thr Ile
[6948]	35 40 45
[6949]	Pro Leu Gln Asp Leu Ser Leu Leu Arg Arg Ala Gly Val Thr Trp Gln
[6950]	50 55 60
[6951]	His Gln Pro Asp Ser Gly Pro Pro Ala Ala Ala Pro Gly His Pro Leu
[6952]	65 70 75 80
[6953]	Ala Pro Gly Pro His Pro Ala Ala Pro Ser Ser Trp Gly Pro Arg Pro
[6954]	85 90 95
[6955]	Arg Arg Tyr Thr Val Leu Ser Val Gly Pro Gly Gly Leu Arg Ser Gly
[6956]	100 105 110
[6957]	Arg Leu Pro Leu Gln Pro Arg Val Gln Leu Asp Glu Arg Gly Arg Gln
[6958]	115 120 125
[6959]	Arg Gly Asp Phe Ser Leu Trp Leu Arg Pro Ala Arg Arg Ala Asp Ala
[6960]	130 135 140
[6961]	Gly Glu Tyr Arg Ala Ala Val His Leu Arg Asp Arg Ala Leu Ser Cys
[6962]	145 150 155 160
[6963]	Arg Leu Arg Leu Arg Leu Gly Gln Ala Ser Met Thr Ala Ser Pro Pro
[6964]	165 170 175
[6965]	Gly Ser Leu Arg Ala Ser Asp Trp Val Ile Leu Asn Cys Ser Phe Ser
[6966]	180 185 190
[6967]	Arg Pro Asp Arg Pro Ala Ser Val His Trp Phe Arg Asn Arg Gly Gln
[6968]	195 200 205
[6969]	Gly Arg Val Pro Val Arg Glu Ser Pro His His His Leu Ala Glu Ser
[6970]	210 215 220
[6971]	Phe Leu Phe Leu Pro Gln Val Ser Pro Met Asp Ser Gly Pro Trp Gly
[6972]	225 230 235 240
[6973]	Cys Ile Leu Thr Tyr Arg Asp Gly Phe Asn Val Ser Ile Met Tyr Asn
[6974]	245 250 255
[6975]	Leu Thr Val Leu Gly Leu Glu Pro Pro Thr Pro Leu Thr Val Tyr Ala
[6976]	260 265 270
[6977]	Gly Ala Gly Ser Arg Val Gly Leu Pro Cys Arg Leu Pro Ala Gly Val
[6978]	275 280 285
[6979]	Gly Thr Arg Ser Phe Leu Thr Ala Lys Trp Thr Pro Pro Gly Gly Gly
[6980]	290 295 300

[6981]	Pro Asp Leu Leu Val Thr Gly Asp Asn Gly Asp Phe Thr Leu Arg Leu
[6982]	305 310 315 320
[6983]	Glu Asp Val Ser Gln Ala Gln Ala Gly Thr Tyr Thr Cys His Ile His
[6984]	325 330 335
[6985]	Leu Gln Glu Gln Gln Leu Asn Ala Thr Val Thr Leu Ala Ile Ile Thr
[6986]	340 345 350
[6987]	Val Thr Pro Lys Ser Phe Gly Ser Pro Gly Ser Leu Gly Lys Leu Leu
[6988]	355 360 365
[6989]	Cys Glu Val Thr Pro Val Ser Gly Gln Glu Arg Phe Val Trp Ser Ser
[6990]	370 375 380
[6991]	Leu Asp Thr Pro Ser Gln Arg Ser Phe Ser Gly Pro Trp Leu Glu Ala
[6992]	385 390 395 400
[6993]	Gln Glu Ala Gln Leu Leu Ser Gln Pro Trp Gln Cys Gln Leu Tyr Gln
[6994]	405 410 415
[6995]	Gly Glu Arg Leu Leu Gly Ala Ala Val Tyr Phe Thr Glu Leu Ser Ser
[6996]	420 425 430
[6997]	Pro Gly Ala Gln Arg Ser Gly Arg Ala Pro Gly Ala Leu Pro Ala Gly
[6998]	435 440 445
[6999]	His Leu Leu Leu Phe Leu Ile Leu Gly Val Leu Ser Leu Leu Leu Leu
[7000]	450 455 460
[7001]	Val Thr Gly Ala Phe Gly Phe His Leu Trp Arg Arg Gln Trp Arg Pro
[7002]	465 470 475 480
[7003]	Arg Arg Phe Ser Ala Leu Glu Gln Gly Ile His Pro Pro Gln Ala Gln
[7004]	485 490 495
[7005]	Ser Lys Ile Glu Glu Leu Glu Gln Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro
[7006]	500 505 510
[7007]	Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Gln Leu
[7008]	515 520 525
[7009]	<210> 583
[7010]	<211> 15
[7011]	<212> PRT
[7012]	<213> 人工序列
[7013]	<220>
[7014]	<223> 合成的
[7015]	<400> 583
[7016]	Glu Asn Pro Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg
[7017]	1 5 10 15
[7018]	<210> 584
[7019]	<211> 17

[7020]	<212>	DNA
[7021]	<213>	人工序列
[7022]	<220>	
[7023]	<223>	合成的
[7024]	<400>	584
[7025]		agcagctctg ccctcat 17
[7026]	<210>	585
[7027]	<211>	22
[7028]	<212>	DNA
[7029]	<213>	人工序列
[7030]	<220>	
[7031]	<223>	合成的
[7032]	<400>	585
[7033]		gctctggctg gtcttcagta tg 22
[7034]	<210>	586
[7035]	<211>	22
[7036]	<212>	DNA
[7037]	<213>	人工序列
[7038]	<220>	
[7039]	<223>	合成的
[7040]	<400>	586
[7041]		ttgccgtatg gttggtttga ac 22
[7042]	<210>	587
[7043]	<211>	665
[7044]	<212>	PRT
[7045]	<213>	人工序列
[7046]	<220>	
[7047]	<223>	hLAG3.Fc
[7048]	<400>	587
[7049]		Leu Gln Pro Gly Ala Glu Val Pro Val Val Trp Ala Gln Glu Gly Ala
[7050]		1 5 10 15
[7051]		Pro Ala Gln Leu Pro Cys Ser Pro Thr Ile Pro Leu Gln Asp Leu Ser
[7052]		20 25 30
[7053]		Leu Leu Arg Arg Ala Gly Val Thr Trp Gln His Gln Pro Asp Ser Gly
[7054]		35 40 45
[7055]		Pro Pro Ala Ala Ala Pro Gly His Pro Leu Ala Pro Gly Pro His Pro
[7056]		50 55 60
[7057]		Ala Ala Pro Ser Ser Trp Gly Pro Arg Pro Arg Arg Tyr Thr Val Leu
[7058]		65 70 75 80

[7059]	Ser	Val	Gly	Pro	Gly	Gly	Leu	Arg	Ser	Gly	Arg	Leu	Pro	Leu	Gln	Pro
[7060]					85					90					95	
[7061]	Arg	Val	Gln	Leu	Asp	Glu	Arg	Gly	Arg	Gln	Arg	Gly	Asp	Phe	Ser	Leu
[7062]					100					105					110	
[7063]	Trp	Leu	Arg	Pro	Ala	Arg	Arg	Ala	Asp	Ala	Gly	Glu	Tyr	Arg	Ala	Ala
[7064]					115					120					125	
[7065]	Val	His	Leu	Arg	Asp	Arg	Ala	Leu	Ser	Cys	Arg	Leu	Arg	Leu	Arg	Leu
[7066]					130					135					140	
[7067]	Gly	Gln	Ala	Ser	Met	Thr	Ala	Ser	Pro	Pro	Gly	Ser	Leu	Arg	Ala	Ser
[7068]					145					150					155	
[7069]	Asp	Trp	Val	Ile	Leu	Asn	Cys	Ser	Phe	Ser	Arg	Pro	Asp	Arg	Pro	Ala
[7070]					165					170					175	
[7071]	Ser	Val	His	Trp	Phe	Arg	Asn	Arg	Gly	Gln	Gly	Arg	Val	Pro	Val	Arg
[7072]					180					185					190	
[7073]	Glu	Ser	Pro	His	His	His	Leu	Ala	Glu	Ser	Phe	Leu	Phe	Leu	Pro	Gln
[7074]					195					200					205	
[7075]	Val	Ser	Pro	Met	Asp	Ser	Gly	Pro	Trp	Gly	Cys	Ile	Leu	Thr	Tyr	Arg
[7076]					210					215					220	
[7077]	Asp	Gly	Phe	Asn	Val	Ser	Ile	Met	Tyr	Asn	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Leu
[7078]					225					230					235	
[7079]	Glu	Pro	Pro	Thr	Pro	Leu	Thr	Val	Tyr	Ala	Gly	Ala	Gly	Ser	Arg	Val
[7080]					245					250					255	
[7081]	Gly	Leu	Pro	Cys	Arg	Leu	Pro	Ala	Gly	Val	Gly	Thr	Arg	Ser	Phe	Leu
[7082]					260					265					270	
[7083]	Thr	Ala	Lys	Trp	Thr	Pro	Pro	Gly	Gly	Gly	Pro	Asp	Leu	Leu	Val	Thr
[7084]					275					280					285	
[7085]	Gly	Asp	Asn	Gly	Asp	Phe	Thr	Leu	Arg	Leu	Glu	Asp	Val	Ser	Gln	Ala
[7086]					290					295					300	
[7087]	Gln	Ala	Gly	Thr	Tyr	Thr	Cys	His	Ile	His	Leu	Gln	Glu	Gln	Gln	Leu
[7088]					305					310					315	
[7089]	Asn	Ala	Thr	Val	Thr	Leu	Ala	Ile	Ile	Thr	Val	Thr	Pro	Lys	Ser	Phe
[7090]					325					330					335	
[7091]	Gly	Ser	Pro	Gly	Ser	Leu	Gly	Lys	Leu	Leu	Cys	Glu	Val	Thr	Pro	Val
[7092]					340					345					350	
[7093]	Ser	Gly	Gln	Glu	Arg	Phe	Val	Trp	Ser	Ser	Leu	Asp	Thr	Pro	Ser	Gln
[7094]					355					360					365	
[7095]	Arg	Ser	Phe	Ser	Gly	Pro	Trp	Leu	Glu	Ala	Gln	Glu	Ala	Gln	Leu	Leu
[7096]					370					375					380	
[7097]	Ser	Gln	Pro	Trp	Gln	Cys	Gln	Leu	Tyr	Gln	Gly	Glu	Arg	Leu	Leu	Gly

[7098]	385	390	395	400
[7099]	Ala Ala Val Tyr Phe Thr Glu Leu Ser Ser Pro Gly Ala Gln Arg Ser			
[7100]		405	410	415
[7101]	Gly Arg Ala Pro Gly Ala Leu Pro Ala Gly His Leu Ile Glu Gly Arg			
[7102]		420	425	430
[7103]	Met Asp Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro			
[7104]		435	440	445
[7105]	Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys			
[7106]		450	455	460
[7107]	Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val			
[7108]	465	470	475	480
[7109]	Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr			
[7110]		485	490	495
[7111]	Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu			
[7112]		500	505	510
[7113]	Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His			
[7114]		515	520	525
[7115]	Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys			
[7116]		530	535	540
[7117]	Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln			
[7118]	545	550	555	560
[7119]	Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu			
[7120]		565	570	575
[7121]	Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro			
[7122]		580	585	590
[7123]	Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn			
[7124]		595	600	605
[7125]	Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu			
[7126]		610	615	620
[7127]	Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val			
[7128]	625	630	635	640
[7129]	Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln			
[7130]		645	650	655
[7131]	Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
[7132]		660	665	
[7133]	<210> 588			
[7134]	<211> 422			
[7135]	<212> PRT			
[7136]	<213> 人工序列			

[7137]	<220>																
[7138]	<223> hLAG3 胞外域P18627																
[7139]	<400> 588																
[7140]	Val	Pro	Val	Val	Trp	Ala	Gln	Glu	Gly	Ala	Pro	Ala	Gln	Leu	Pro	Cys	
[7141]	1				5					10					15		
[7142]	Ser	Pro	Thr	Ile	Pro	Leu	Gln	Asp	Leu	Ser	Leu	Leu	Arg	Arg	Ala	Gly	
[7143]				20					25				30				
[7144]	Val	Thr	Trp	Gln	His	Gln	Pro	Asp	Ser	Gly	Pro	Pro	Ala	Ala	Ala	Pro	
[7145]			35					40					45				
[7146]	Gly	His	Pro	Leu	Ala	Pro	Gly	Pro	His	Pro	Ala	Ala	Pro	Ser	Ser	Trp	
[7147]		50					55					60					
[7148]	Gly	Pro	Arg	Pro	Arg	Arg	Tyr	Thr	Val	Leu	Ser	Val	Gly	Pro	Gly	Gly	
[7149]	65					70					75					80	
[7150]	Leu	Arg	Ser	Gly	Arg	Leu	Pro	Leu	Gln	Pro	Arg	Val	Gln	Leu	Asp	Glu	
[7151]					85					90					95		
[7152]	Arg	Gly	Arg	Gln	Arg	Gly	Asp	Phe	Ser	Leu	Trp	Leu	Arg	Pro	Ala	Arg	
[7153]				100					105					110			
[7154]	Arg	Ala	Asp	Ala	Gly	Glu	Tyr	Arg	Ala	Ala	Val	His	Leu	Arg	Asp	Arg	
[7155]			115					120					125				
[7156]	Ala	Leu	Ser	Cys	Arg	Leu	Arg	Leu	Arg	Leu	Gly	Gln	Ala	Ser	Met	Thr	
[7157]		130					135					140					
[7158]	Ala	Ser	Pro	Pro	Gly	Ser	Leu	Arg	Ala	Ser	Asp	Trp	Val	Ile	Leu	Asn	
[7159]	145					150					155					160	
[7160]	Cys	Ser	Phe	Ser	Arg	Pro	Asp	Arg	Pro	Ala	Ser	Val	His	Trp	Phe	Arg	
[7161]					165					170					175		
[7162]	Asn	Arg	Gly	Gln	Gly	Arg	Val	Pro	Val	Arg	Glu	Ser	Pro	His	His	His	
[7163]				180						185				190			
[7164]	Leu	Ala	Glu	Ser	Phe	Leu	Phe	Leu	Pro	Gln	Val	Ser	Pro	Met	Asp	Ser	
[7165]			195					200					205				
[7166]	Gly	Pro	Trp	Gly	Cys	Ile	Leu	Thr	Tyr	Arg	Asp	Gly	Phe	Asn	Val	Ser	
[7167]		210					215					220					
[7168]	Ile	Met	Tyr	Asn	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Leu	Glu	Pro	Pro	Thr	Pro	Leu	
[7169]	225					230					235					240	
[7170]	Thr	Val	Tyr	Ala	Gly	Ala	Gly	Ser	Arg	Val	Gly	Leu	Pro	Cys	Arg	Leu	
[7171]					245					250					255		
[7172]	Pro	Ala	Gly	Val	Gly	Thr	Arg	Ser	Phe	Leu	Thr	Ala	Lys	Trp	Thr	Pro	
[7173]				260						265				270			
[7174]	Pro	Gly	Gly	Gly	Pro	Asp	Leu	Leu	Val	Thr	Gly	Asp	Asn	Gly	Asp	Phe	
[7175]			275					280					285				

[7176]	Thr	Leu	Arg	Leu	Glu	Asp	Val	Ser	Gln	Ala	Gln	Ala	Gly	Thr	Tyr	Thr	
[7177]	290				295				300								
[7178]	Cys	His	Ile	His	Leu	Gln	Glu	Gln	Gln	Leu	Asn	Ala	Thr	Val	Thr	Leu	
[7179]	305				310				315				320				
[7180]	Ala	Ile	Ile	Thr	Val	Thr	Pro	Lys	Ser	Phe	Gly	Ser	Pro	Gly	Ser	Leu	
[7181]					325				330				335				
[7182]	Gly	Lys	Leu	Leu	Cys	Glu	Val	Thr	Pro	Val	Ser	Gly	Gln	Glu	Arg	Phe	
[7183]					340				345				350				
[7184]	Val	Trp	Ser	Ser	Leu	Asp	Thr	Pro	Ser	Gln	Arg	Ser	Phe	Ser	Gly	Pro	
[7185]					355				360				365				
[7186]	Trp	Leu	Glu	Ala	Gln	Glu	Ala	Gln	Leu	Leu	Ser	Gln	Pro	Trp	Gln	Cys	
[7187]	370				375				380								
[7188]	Gln	Leu	Tyr	Gln	Gly	Glu	Arg	Leu	Leu	Gly	Ala	Ala	Val	Tyr	Phe	Thr	
[7189]	385				390				395				400				
[7190]	Glu	Leu	Ser	Ser	Pro	Gly	Ala	Gln	Arg	Ser	Gly	Arg	Ala	Pro	Gly	Ala	
[7191]					405				410				415				
[7192]	Leu	Pro	Ala	Gly	His	Leu											
[7193]	420																
[7194]	<210> 589																
[7195]	<211> 44																
[7196]	<212> PRT																
[7197]	<213> 人工序列																
[7198]	<220>																
[7199]	<223> hLAG3 表位																
[7200]	<400> 589																
[7201]	Leu	Arg	Arg	Ala	Gly	Val	Thr	Trp	Gln	His	Gln	Pro	Asp	Ser	Gly	Pro	
[7202]	1			5			10			15							
[7203]	Pro	Ala	Ala	Ala	Pro	Gly	His	Pro	Leu	Ala	Pro	Gly	Pro	His	Pro	Ala	
[7204]	20				25				30								
[7205]	Ala	Pro	Ser	Ser	Trp	Gly	Pro	Arg	Pro	Arg	Arg	Tyr					
[7206]	35				40												

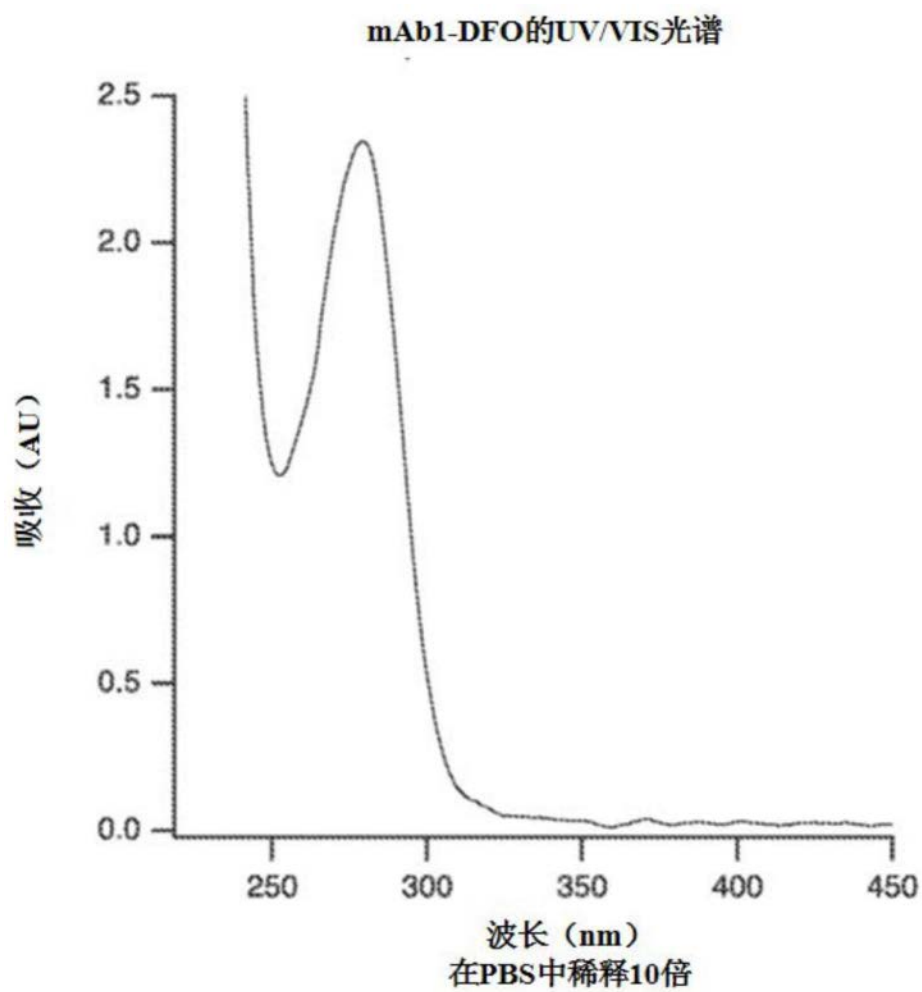


图1

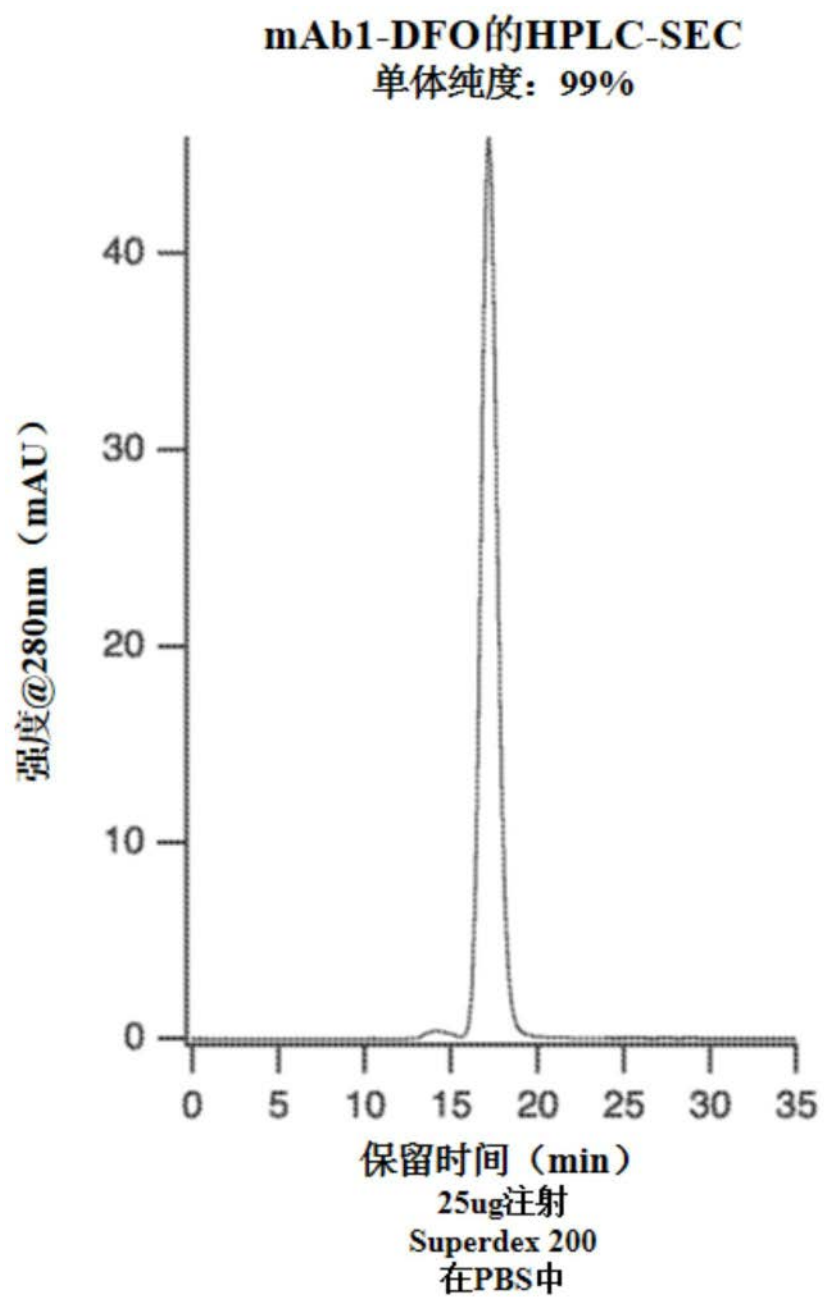


图2

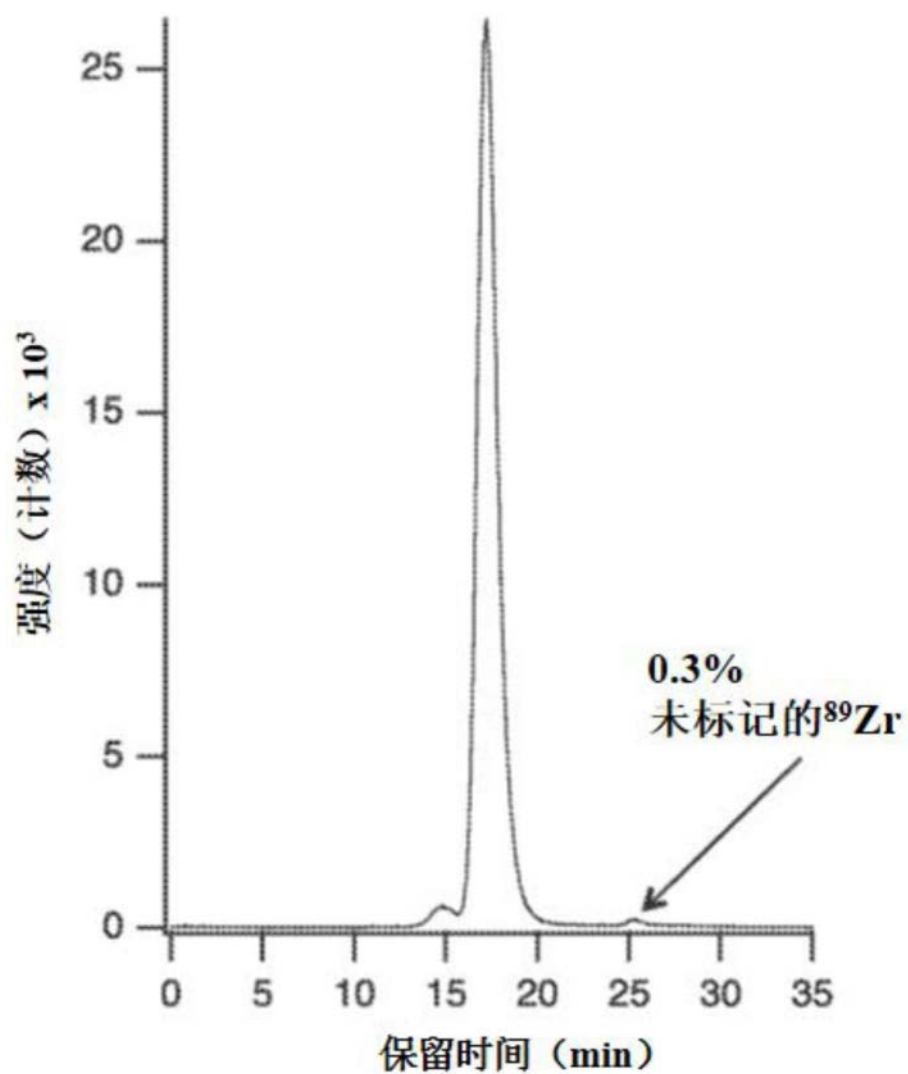
放射性-SEC: 同种型-DFO- ^{89}Zr 

图3

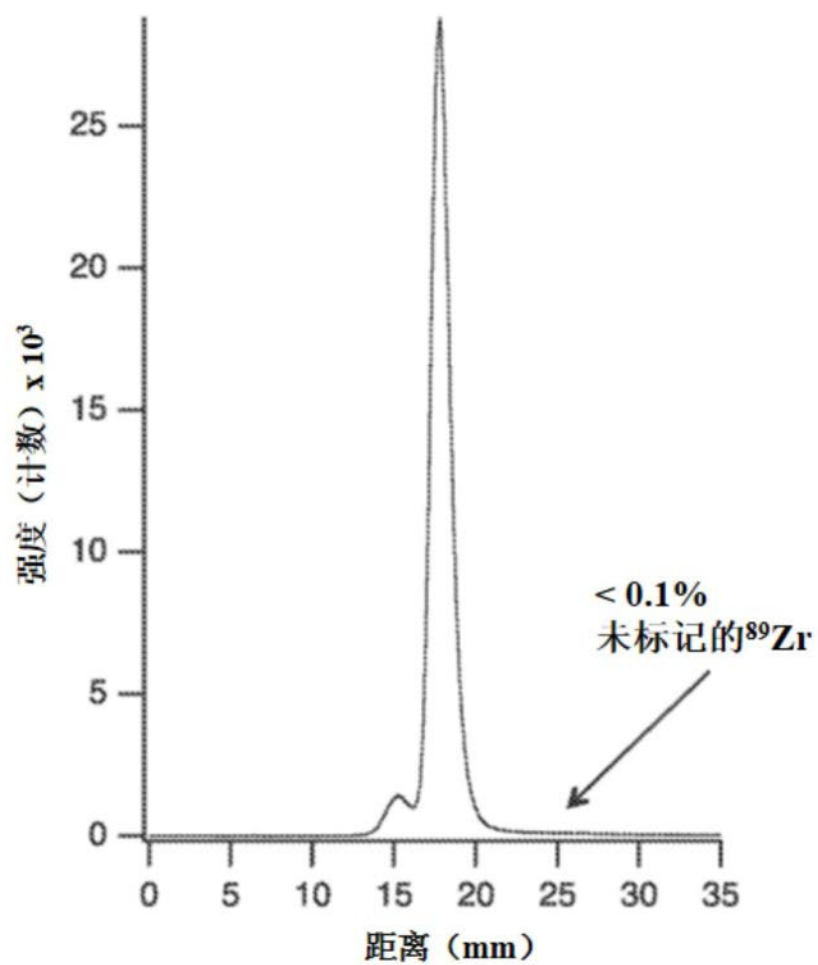
放射性-SEC: mAb1-DFO- ^{89}Zr 

图4

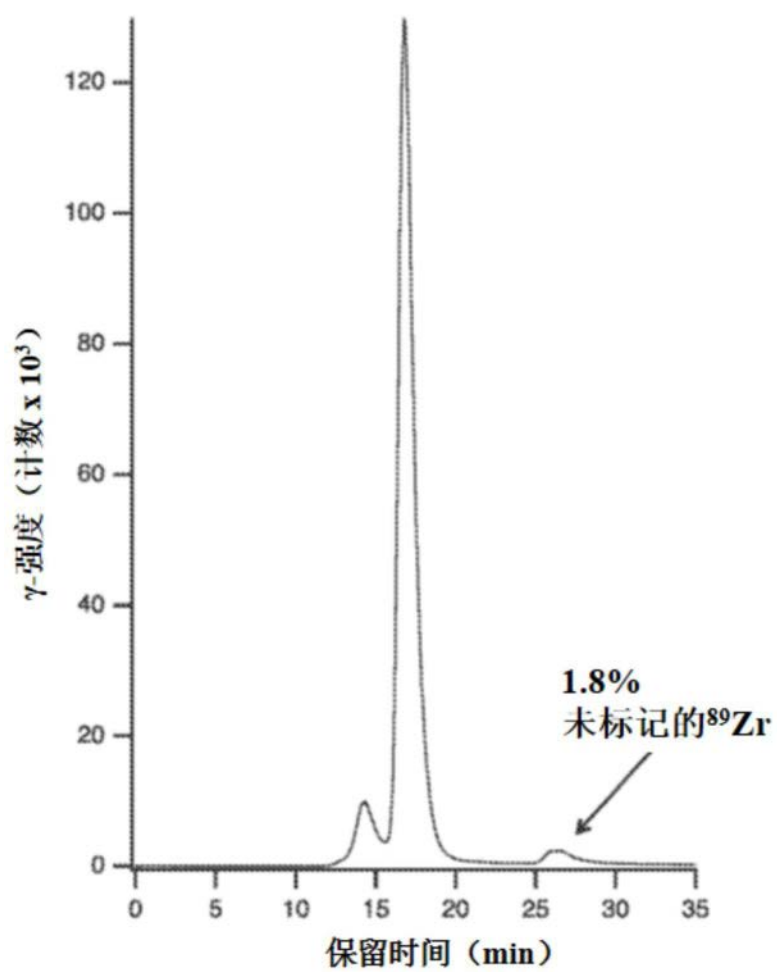
放射性-SEC: mAb1-DFO- ^{89}Zr 

图5

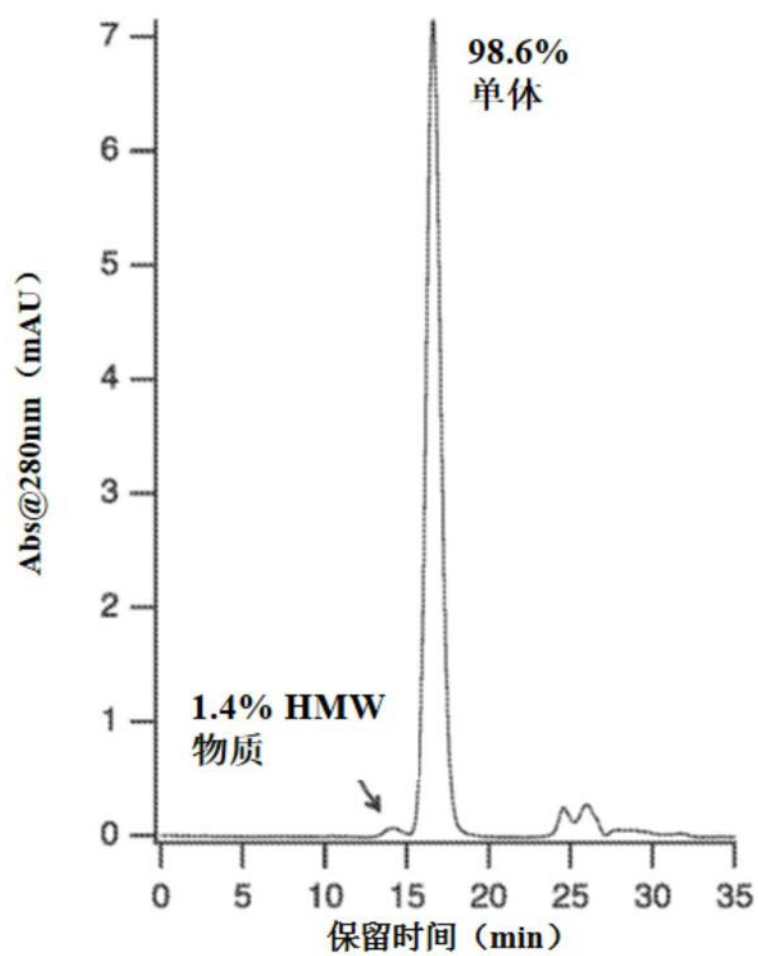
UV-SEC: 同种型-DFO-⁸⁹Zr

图6

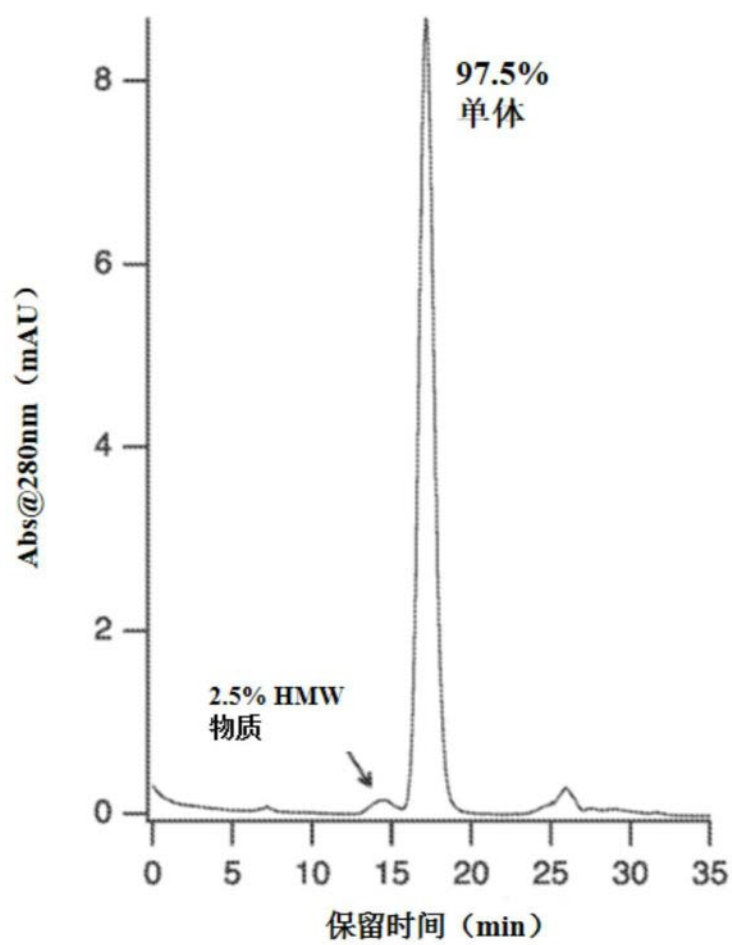
UV-SEC: mAb1-DFO-⁸⁹Zr

图7

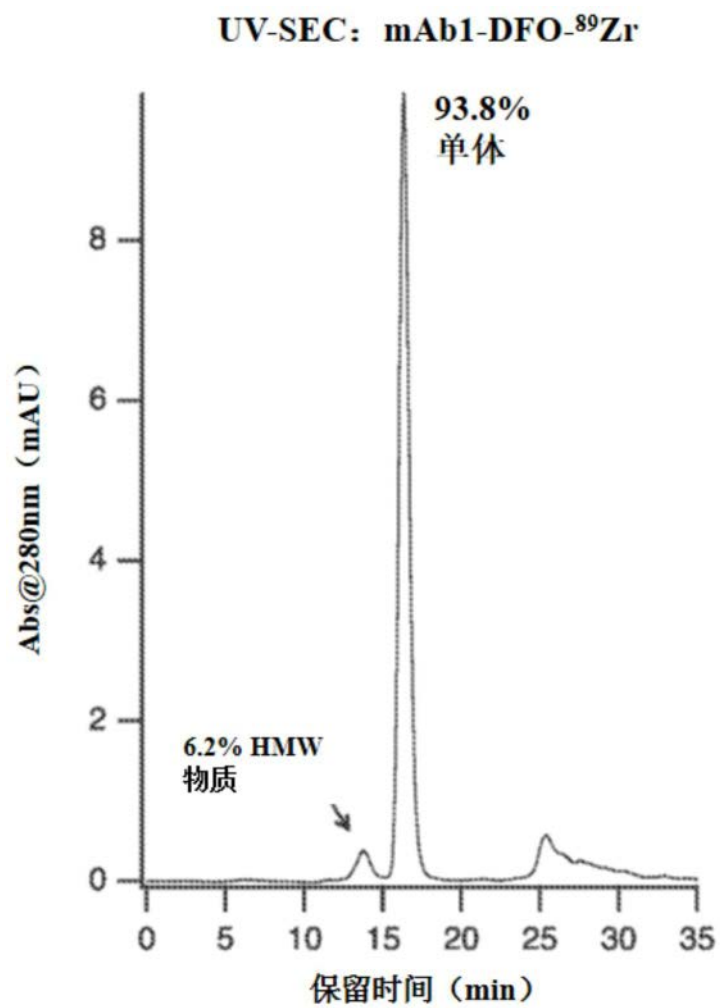


图8

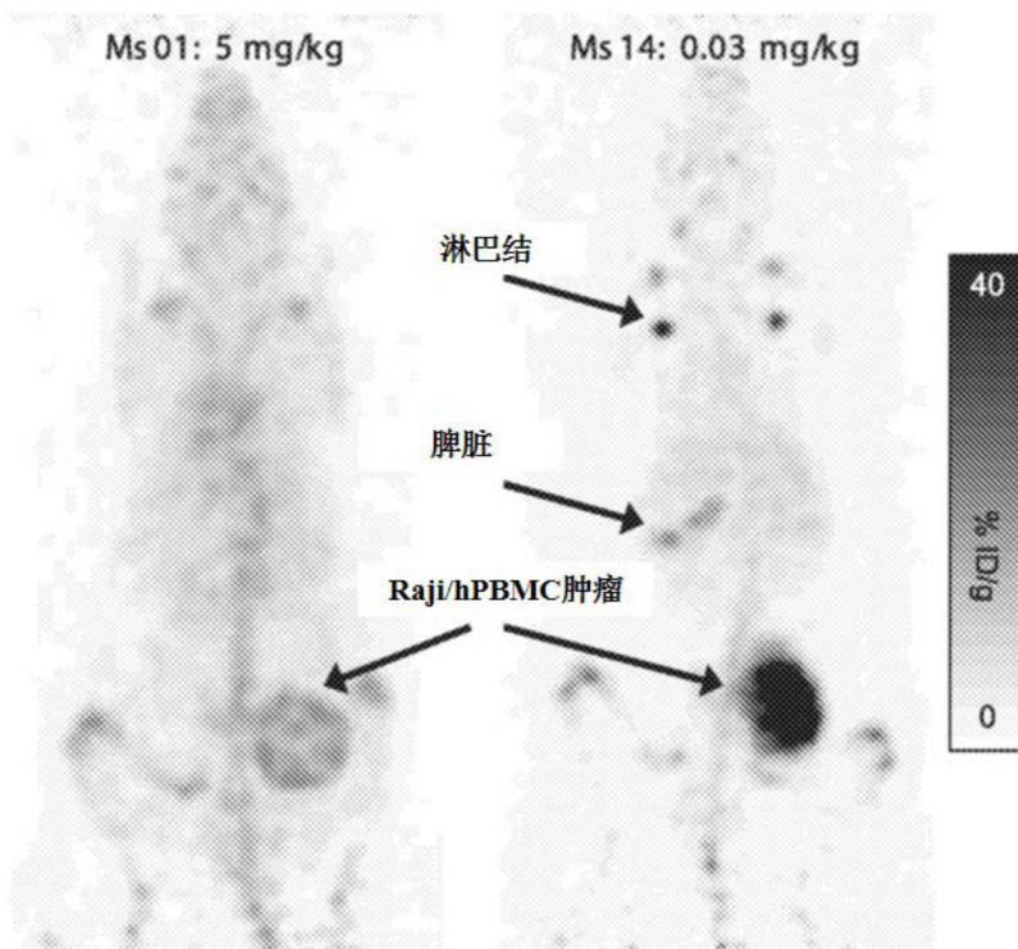


图9

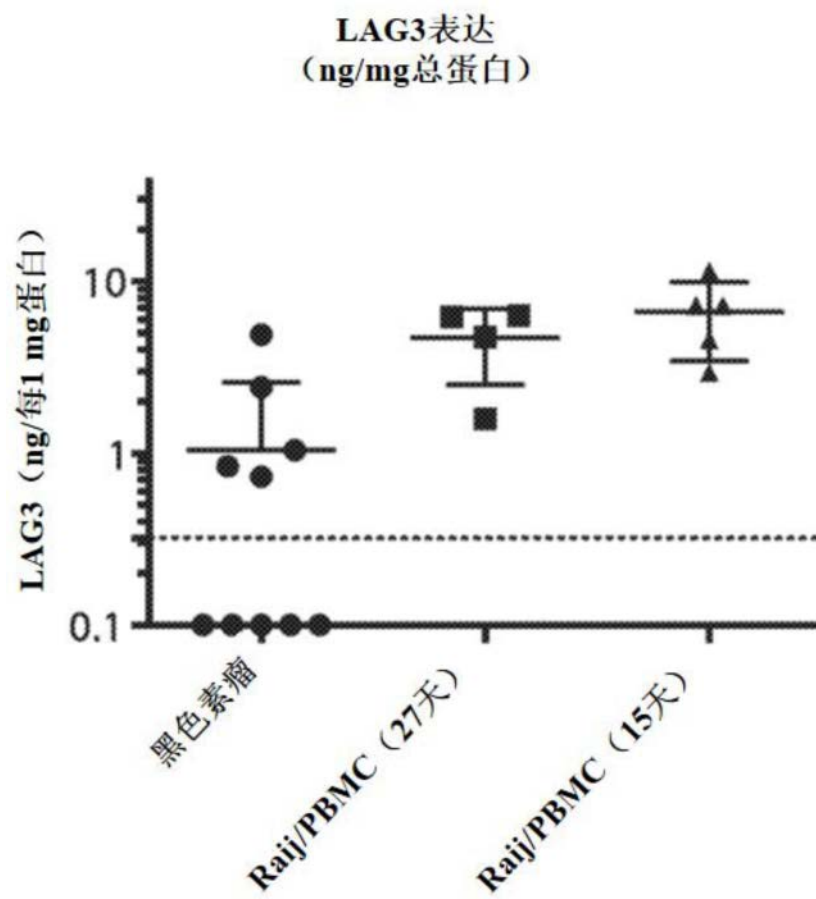


图10

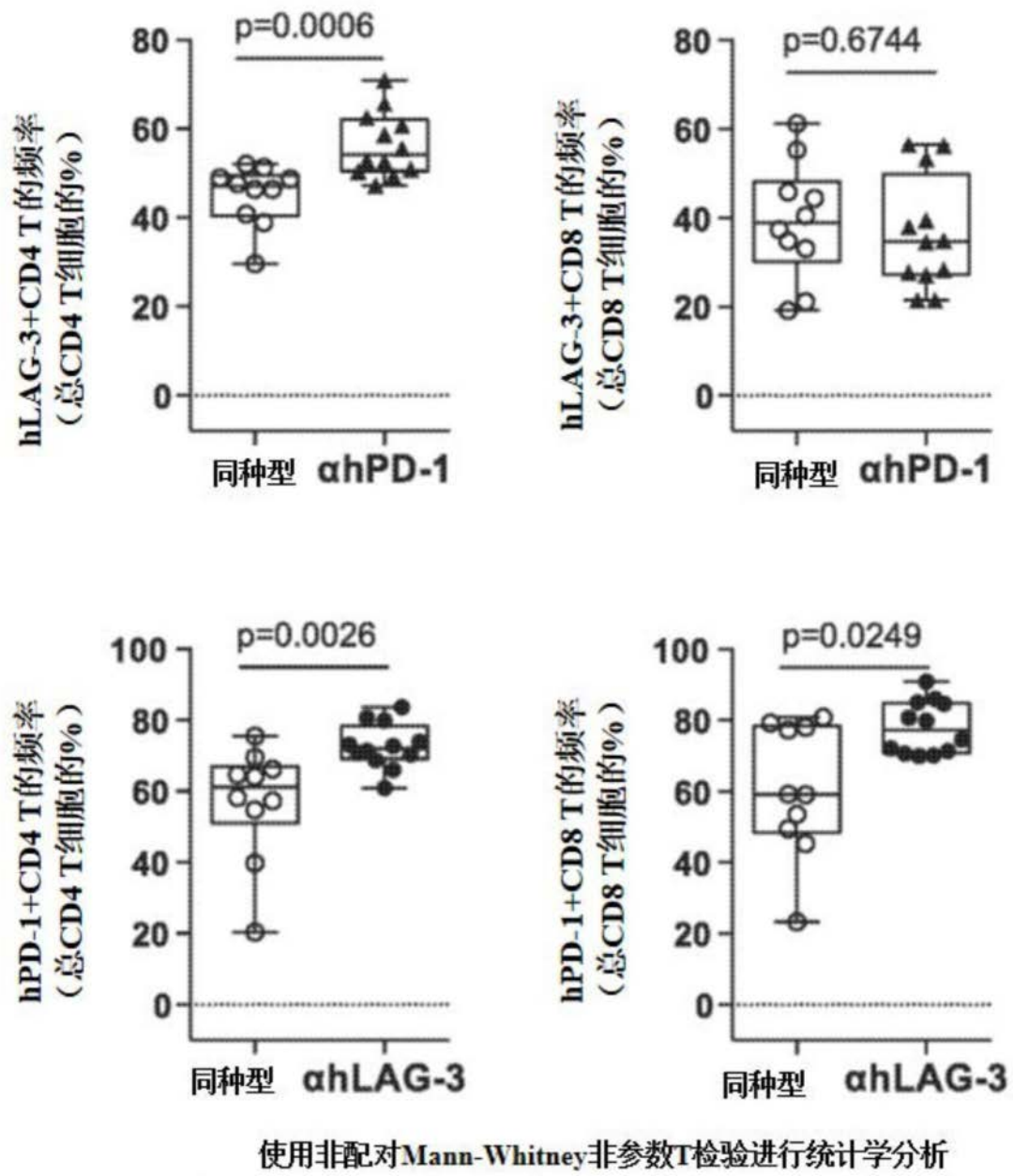


图11

黑色素瘤组织的样品信息

样品 ID	性别	年龄	种族	样品类型	基质	诊断	组织学诊断	TNM	分期	侵袭的 Clark 水平	Breslow 微 分期, cm	肿瘤尺 寸, cm	转移	手术日期	肿瘤含 量%	重量 g
131815T2(3)	M	45	高加索人	FF	皮肤	黑色素瘤	上皮细胞黑 色素瘤	T4bN3 M0	IIIC	V	1	1.8x1x1	9/9 淋 巴结	03/16/2015	95	0.9
131719T2(3)	M	58	高加索人	FF	皮肤	黑色素瘤	梭形细胞黑 色素瘤	T4bN0 M0	IIC	V	1	6x5x1	无	09/23/2014	100	0.8
13841T2(1)	F	51	高加索人	FF	皮肤	黑色素瘤	混合细胞黑 色素瘤	T4aN3 M0	IIB	IV	1.3	3.5x3.5x1. 3	无	02/08/2010	100	0.8
13788T2(4)	F	63	高加索人	FF	皮肤	黑色素瘤	梭形细胞黑 色素瘤	T4bN1 M0	IIIC	III	2.5	7 cm	1/1 淋 巴结	10/23/2009	100	0.7
13765T2(2)	M	56	高加索人	FF	皮肤	黑色素瘤	上皮细胞黑 色素瘤	T4bN3 M0	IIIC	III	0.7	2.5x1.5	6/6 淋 巴结	08/26/2009	90	0.8
131778T2(5)	M	58	高加索人	FF	皮肤	黑色素瘤	上皮细胞黑 色素瘤	T4bN3 M0	IIIC	V	30 mm	5x3x3	11/17 淋巴结	12/15/2014	100	0.7
131291T2(1)	F	33	高加索人	FF	皮肤	黑色素瘤	痣样细胞黑 色素瘤	T4bN3 M0	IIIC	III	15 mm	3x1.5	6/6 淋 巴结	03/15/2012	100	1
131086T6(1)	M	59	高加索人	FF	皮肤	黑色素瘤	上皮细胞黑 色素瘤	T4aN0 M0	IIB	V	10 mm	2.5 cm	无	05/12/2011	75	0.6
13547T2(1)	M	73	高加索人	FF	皮肤和脂 肪组织	黑色素瘤	上皮细胞黑 色素瘤	复发	复发	III	15mm	N/A	1/18 淋 巴结	05/21/2008	100	0.9
13524T2(7)	F	44	高加索人	FF	皮肤	黑色素瘤	上皮细胞黑 色素瘤	T4bN2 aM0	IIIC	III	22 mm	2 cm	2/12 淋 巴结	01/24/2008	100	0.65

图12