



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I618716 B

(45)公告日：中華民國 107 (2018) 年 03 月 21 日

(21)申請案號：102133768

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 09 月 18 日

(51)Int. Cl. : C07K16/28 (2006.01)
A61P35/02 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

(30)優先權：	2012/09/21	美國	61/704,029
	2013/01/17	美國	61/753,461
	2013/02/11	美國	61/763,110
	2013/05/24	美國	61/827,098

(71)申請人：再生元醫藥公司(美國) REGENERON PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國(72)發明人：史密斯 艾瑞克 SMITH, ERIC (US)；帕帕多普洛斯 尼可拉斯 PAPADOPOULOS,
NICHOLAS J. (US)

(74)代理人：林秋琴；陳彥希；何愛文

(56)參考文獻：

US	2009/0022738A1	US	2009/0035322A1
US	2010/0331527A1	WO	2007/093630A1

審查人員：余家嫻

申請專利範圍項數：11 項 圖式數：7 共 470 頁

(54)名稱

抗 CD-3 抗體，結合至 CD 3 及 CD 20 的雙專一性抗原結合分子，及其用途

ANTI-CD3 ANTIBODIES, BISPECIFIC ANTIGEN-BINDING MOLECULES THAT BIND CD3 AND
CD20, AND USES THEREOF

(57)摘要

本發明係提供與 CD3 結合之抗體及彼等之使用方法。根據特定的實施例，本發明抗體係以高親和力與人類 CD3 結合並引發人類 T 細胞增生。本發明包括與 CD3 結合並引發 T 細胞媒介的腫瘤細胞致死之抗體。根據特定的實施例本發明係提供雙專一性抗原結合分子，其包括專一與人類 CD3 結合之第一抗原結合區及專一與人類 CD20 結合之第二抗原結合分子。在特定的實施例中，本發明之雙專一性抗原結合分子能抑制表現 CD20 之 B-細胞腫瘤的生長。本發明之抗體及雙專一性抗原結合分子可用於治療其中上調或引發目標免疫反應為所欲的及/或治療上有利之疾病和病症。例如，本發明之抗體可用於治療各種癌症以及其他-CD20 相關疾病和病症。

The present invention provides antibodies that bind to CD3 and methods of using the same. According to certain embodiments, the antibodies of the invention bind human CD3 with high affinity and induce human T cell proliferation. The invention includes antibodies that bind CD3 and induce T cell-mediated killing of tumor cells. According to certain embodiments, the present invention provides bispecific antigen-binding molecules comprising a first antigen-binding domain that specifically binds human CD3, and a second antigen-binding molecule that specifically binds human CD20. In certain embodiments, the bispecific antigen-binding molecules of the present invention are capable of inhibiting the growth of B-cell tumors expressing CD20. The antibodies and bispecific antigen-binding molecules of the invention are useful for

the treatment of diseases and disorders in which an upregulated or induced targeted immune response is desired and/or therapeutically beneficial. For example, the antibodies of the invention are useful for the treatment of various cancers as well as other CD20-related diseases and disorders.

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

抗 CD-3 抗體，結合至 CD3 及 CD20 的雙專一性抗原結合分子，及其用途
ANTI-CD3 ANTIBODIES, BISPECIFIC ANTIGEN-BINDING
MOLECULES THAT BIND CD3 AND CD20, AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明係關於對CD3具專一性之抗體及其抗原結合片段，及其使用方法。本發明亦關於與CD3及目標分子例如CD20結合之雙專一性抗原結合分子，及其使用方法。

【先前技術】

【0002】 CD3 為一表現在與 T 細胞受體複合物(TCR)有關之 T 細胞上的同源二聚性或異源二聚性抗體，且為 T 細胞活化所需。功能性 CD3 係由四條不同鏈中的二條鏈二聚結合所形成： ϵ 、 ζ 、 δ 和 γ 。CD3 二聚化排列包括 γ/ϵ 、 δ/ϵ 和 ζ/ζ 。抗 CD3 抗體已顯現將 CD3 叢聚在 T 細胞上，藉此以類似 TCR 被胜肽-承載的 MHC 分子所吸引之方式，使 T 細胞活化。因此，抗-CD3 抗體已被提出作為涉及 T 細胞活化作用之治療目的。此外，能與 CD3 和目標抗原結合之雙專一性抗體已被提出作為涉及針對組織和表現目標抗原細胞之 T 細胞免疫反應的治療用途。

【0003】 CD20 為一表現在成熟 B 細胞之細胞膜上的非糖基化磷蛋白。CD20 被視為 B-細胞腫瘤相關抗原，因為有超過 95% 的 B-細胞非何傑金氏淋巴瘤(NHL)和其他 B-細胞惡性腫瘤表現 CD20D，但其在 B-細胞前體、樹突細胞和漿細胞中則無。以 CD20 為目標之治療癌症的方法已為本項技術所知。例如，嵌合抗-CD20 單株抗體利妥昔單抗(rituximab)已用於或建議用於治療癌症，例如 NHL、慢性淋巴性白血病(CLL)和小淋巴性淋巴瘤(SLL)。咸信 CD20 係藉由補體依賴的細胞毒殺作用(CDC)、抗體依賴的細胞媒介細

胞毒殺作用(ADCC)/或引發細胞凋亡和對化學治療的敏感性，殺死 CD20-表現的腫瘤細胞。雖然抗-CD20 腫瘤標靶策略在臨床情況已顯現很大的潛力，但並非所有的病患皆對抗-CD20 治療有反應，且某些病患顯示對抗-CD20 治療發生阻抗性或出現不完全反應(例如，對利妥昔單抗具抗性)。

【0004】 與 CD3 和目標抗原(例如 CD20)結合之雙專一性抗原結合分子應可用於其中特定靶向和 T 細胞媒介的細胞致死(表現此目標抗原為所欲的)之治療情況。

【發明內容】

【0005】 在第一方面本發明係提供與人類 CD3 結合之抗體及其抗原-結合片段。根據本發明此方面之抗體可用於，除了其他外，以表現 CD3 之 T 細胞為目標，及用於刺激 T 細胞活化，例如於其中 T 細胞媒介的致死為有利或所欲之情況下。可包括本發明之抗-CD3 抗體或其抗原-結合部分作為針對特定細胞類型，例如腫瘤細胞或感染原之 CD3-媒介的 T 細胞活化的雙專一性抗體之部分。

【0006】 本發明之示例性抗-CD3 抗體係列於文中的表 1 和表 2。表 1 係列出示例的抗-CD3 抗體之重鏈可變區(HCVR)和輕鏈可變區(LCVR)，以及重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2 和 HCDR3)和輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2 和 LCDR3)之胺基酸序列識別符。表 2 係列出編碼示例的抗-CD3 抗體之 HCVR、LCVR、HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 的核酸分子之序列識別符。

【0007】 本發明係提供包括一 HCVR 之抗體或其抗原結合片段，而該 HCVR 係包括一由表 1 所列的任何 HCVR 胺基酸序列中選出之胺基酸序列，或具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%序列一致性之其實質上類似的序列。

【0008】 本發明係提供包括一 LCVR 之抗體或其抗原結合片段，而該 LCVR 係包括一由表 1 所列的任何 LCVR 胺基酸序列中選出之胺基酸序列，或具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%序列一致性之其實

質上類似的序列。

【0009】 本發明亦提供包括一 HCVR 和 LCVR 胺基酸序列對 (HCVR/LCVR) 之抗體或其抗原結合片段，而該 HCVR 和 LCVR 胺基酸序列對係包括一表 1 所列的任何 HCVR 胺基酸序列與表 1 所列的任何 LCVR 胺基酸序列配對。根據特定的實施例，本發明係提供將一 HCVR/LCVR 胺基酸序列對包含在任何表 1 所列的示例性抗-CD3 抗體中之抗體或其抗原結合片段。在特定的實施例中，HCVR/LCVR 胺基酸序列對係由下列組成之群中選出：SEQ ID NO：2/10(例如 H1H2712N)；114/122(例如 H2M2609N)；514/522 (例如 H2M3563N)；770/778 (例如 H1H5778P)；1050/1234 (例如 H1H7195B)；及 1090/1234 (例如 H1H7208B)。

【0010】 本發明亦提供包括一重鏈 CDR1 (HCDR1) 之抗體或其抗原結合片段，而該重鏈 CDR1 係包括一由表 1 所列的任何 HCDR1 胺基酸序列中選出之胺基酸序列，或具有至少 90%、至少 95%、至少 98% 或至少 99% 序列一致性之其實質上類似的序列。

【0011】 本發明亦提供包括一重鏈 CDR2 (HCDR2) 之抗體或其抗原結合片段，而該重鏈 CDR2 係包括一由表 1 所列的任何 HCDR2 胺基酸序列中選出之胺基酸序列，或具有至少 90%、至少 95%、至少 98% 或至少 99% 序列一致性之其實質上類似的序列。

【0012】 本發明亦提供包括一重鏈 CDR3 (HCDR3) 之抗體或其抗原結合片段，而該重鏈 CDR3 係包括一由表 1 所列的任何 HCDR3 胺基酸序列中選出之胺基酸序列，或具有至少 90%、至少 95%、至少 98% 或至少 99% 序列一致性之其實質上類似的序列。

【0013】 本發明亦提供包括一輕鏈 CDR1 (LCDR1) 之抗體或其抗原結合片段，而該輕鏈 CDR1 係包括一由表 1 所列的任何 LCDR1 胺基酸序列中選出之胺基酸序列，或具有至少 90%、至少 95%、至少 98% 或至少 99% 序列一致性之其實質上類似的序列。

【0014】 本發明亦提供包括一輕鏈 CDR2 (LCDR2) 之抗體或其抗原結合片段，而該輕鏈 CDR2 係包括一由表 1 所列的任何 LCDR2 胺基酸序列

中選出之胺基酸序列，或具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99% 序列一致性之其實質上類似的序列。

【0015】 本發明亦提供包括一輕鏈 CDR3 (LCDR3)之抗體或其抗原結合片段，而該輕鏈 CDR3 係包括一由表 1 所列的任何 LCDR3 胺基酸序列中選出之胺基酸序列，或具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99% 序列一致性之其實質上類似的序列。

【0016】 本發明亦提供包括一 HCDR3 和 LCDR3 胺基酸序列對 (HCDR3/LCDR3)之抗體或其抗原結合片段，而該 HCDR3 和 LCDR3 胺基酸序列對係包括表 1 所列的任何 HCDR3 胺基酸序列與表 1 所列的任何 LCDR3 胺基酸序列配對。根據特定的實施例，本發明係提供包括將一 HCDR3/LCDR3 胺基酸序列對包含在任何表 1 所列的示例性抗-CD3 抗體中之抗體或其抗原結合片段。在特定的實施例中，HCDR3/LCDR3 胺基酸序列對係由下列組成之群中選出：SEQ ID NO：8/16 (例如 H1H2712N)；120/128 (例如 H2M2609N)；520/528 (例如 H2M3563N)；776/784 (例如 H1H5778P)；1056/1240 (例如 H1H7195B)；及 1096/1240 (例如 H1H7208B)。

【0017】 本發明亦提供包括將六個一組的 CDR(亦即 HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3)包含在任何表 1 所列的示例性抗-CD3 抗體中之抗體或其抗原結合片段。在特定的實施例中，此 HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3 胺基酸序列組係由下列組成之群中選出：SEQ ID NO：4-6-8-12-14-16(例如 H1H2712N)；116-118-120-124-126-128(例如 H2M2609N)；516-518-520-524-526-528(例如 H2M3563N)；772-774-776-780-782-784(例如 H1H5778P)；1052-1054-1056-1236-1238-1240 (例如 H1H7195B)；及 1092-1094-1096-1236-1238-1240 (例如 H1H7208B)。

【0018】 在相關的實施例中，本發明係提供包括將六個一組的 CDR(亦即 HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3)包含在如任何表 1 所列的示例性抗-CD3 抗體所定義的 HCVR/LCVR 胺基酸序列對中之抗體或其抗原結合片段。例如，本發明係包括，含有將

HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3 胺基酸序列對包含在由下列組成之群中選出的 HCVR/LCVR 胺基酸序列對中之抗體或其抗原結合片段：SEQ ID NO：2/10(例如 H1H2712N)；114/122 (例如 H2M2609N)；514/522 (例如 H2M3563N)；770/778 (例如 H1H5778P)；1050/1234 (例如 H1H7195B)；and 1090/1234 (例如 H1H7208B)。用於辨識 HCVR 和 LCVR 胺基酸序列中之 CDR 的方法和技術已為本項技術所熟知並可用於辨識文中所揭示的指定 HCVR 及/或 LCVR 胺基酸序列內的 CDR。可用於辨識 CDR 界限之示例性習用法包括，例如 Kabat 定義、Chothia 定義和 AbM 定義。一般而言，Kabat 定義係以序列變異性為基準，Chothia 定義係以結構環區域之位置為基準，而 AbM 定義為介於 Kabat 和 Chothia 法之折衷。參見，例如 Kabat, "Sequences of Proteins of Immunological Interest," National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)；Al-Lazikani 等人, (1997), *J. Mol. Biol.* 273：927-948；及 Martin 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86：9268-9272(1989)。亦可取得公開的資料庫用以辨識抗體內的 CDR 序列。

【0019】 本發明亦提供編碼抗-CD3 抗體或其部分之核酸分子。例如，本發明係提供編碼表 1 中所列的任何 HCVR 胺基酸序列之核酸分子；在特定的實施例中，此核酸分子係包括由表 2 所列的任何 HCVR 核酸序列中選出之多核苷酸序列，或具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%序列一致性之其實質上類似的序列。

【0020】 本發明亦提供編碼表 1 中所列的任何 LCVR 胺基酸序列之核酸分子；在特定的實施例中，此核酸分子係包括由表 2 所列的任何 LCVR 核酸序列中選出之多核苷酸序列，或具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%序列一致性之其實質上類似的序列。

【0021】 本發明亦提供編碼表 1 中所列的任何 HCDR1 胺基酸序列之核酸分子；在特定的實施例中，此核酸分子係包括由表 2 所列的任何 HCDR1 核酸序列中選出之多核苷酸序列，或具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%序列一致性之其實質上類似的序列。

【0022】 本發明亦提供編碼表 1 中所列的任何 HCDR2 胺基酸序列之

核酸分子;在特定的實施例中,此核酸分子係包括由表 2 所列的任何 HCDR2 核酸序列中選出之多核苷酸序列,或具有至少 90%、至少 95%、至少 98% 或至少 99%序列一致性之其實質上類似的序列。

【0023】 本發明亦提供編碼表 1 中所列的任何 HCDR3 胺基酸序列之核酸分子;在特定的實施例中,此核酸分子係包括由表 2 所列的任何 HCDR3 核酸序列中選出之多核苷酸序列,或具有至少 90%、至少 95%、至少 98% 或至少 99%序列一致性之其實質上類似的序列。

【0024】 本發明亦提供編碼表 1 中所列的任何 LCDR1 胺基酸序列之核酸分子;在特定的實施例中,此核酸分子係包括由表 2 所列的任何 LCDR1 核酸序列中選出之多核苷酸序列,或具有至少 90%、至少 95%、至少 98% 或至少 99%序列一致性之其實質上類似的序列。

【0025】 本發明亦提供編碼表 1 中所列的任何 LCDR2 胺基酸序列之核酸分子;在特定的實施例中,此核酸分子係包括由表 2 所列的任何 LCDR2 核酸序列中選出之多核苷酸序列,或具有至少 90%、至少 95%、至少 98% 或至少 99%序列一致性之其實質上類似的序列。

【0026】 本發明亦提供編碼表 1 中所列的任何 LCDR3 胺基酸序列之核酸分子;在特定的實施例中,此核酸分子係包括由表 2 所列的任何 LCDR3 核酸序列中選出之多核苷酸序列,或具有至少 90%、至少 95%、至少 98% 或至少 99%序列一致性之其實質上類似的序列。

【0027】 本發明亦提供編碼 HCVR 之核酸分子,其中該 HCVR 係包括三個一組之 CDR(亦即 HCDR1-HCDR2-HCDR3),其中該 HCDR1-HCDR2-HCDR3 胺基酸序列組係如表 1 所列的任何示例性抗-CD3 抗體所定義。

【0028】 本發明亦提供編碼 LCVR 之核酸分子,其中該 LCVR 係包括三個一組之 CDR(亦即 LCDR1-LCDR2-LCDR3),其中該 LCDR1-LCDR2-LCDR3 胺基酸序列組係如表 1 所列的任何示例性抗-CD3 抗體所定義。

【0029】 本發明亦提供編碼 HCVR 和 LCVR 二者之核酸分子,其中

此 HCVR 係包括表 1 中所列的任何 HCVR 胺基酸序列之胺基酸序列，及其中此 LCVR 係包括表 1 中所列的任何 HCVR 胺基酸序列之胺基酸序列。在特定的實施例中，此核酸分子係包括由表 2 所列的任何 HCVR 核酸序列中選出之多核苷酸序列，或具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99% 序列一致性之其實質上類似的序列，及由表 2 所列的任何 LCVR 核酸序列中選出之多核苷酸序列，或具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99% 序列一致性之其實質上類似的序列。在根據本發明此方面之特定的實施例中，此核酸分子係編碼 HCVR 和 LCVR，其中該 HCVR 和 LCVR 二者皆衍生自表 1 中所列的相同抗-CD3 抗體。

【0030】 本發明亦提供能表現包括抗-CD3 抗體之重鏈或輕鏈可變區之多肽的重組表現載體。例如，本發明係包括重組的表現載體，該載體係包括任何上文所提之核酸分子，亦即編碼表 1 中所列的任何 HCVR、LCVR 及/或 CDR 序列之核酸分子。本發明之範圍亦包括已導入此等載體之宿主細胞，以及藉由在得以產生抗體和抗體片段之條件下培養宿主細胞，並回收所產生的抗體和抗體片段來製造抗體或其部分之方法。

【0031】 本發明亦包括具有修飾的糖基化模式之抗-CD3 抗體。在某些實施例中，修飾以移除不欲的糖基化位置可能為有用的，或在寡糖鏈上缺乏岩藻糖存在之抗體，例如用以增加抗體依賴的細胞毒殺(ADCC)功能(參見 Shield 等人(2002) JBC 277: 26733)。在其他的應用上，可進行半乳糖基化之修飾作用以修改補體依賴的細胞毒殺作用(CDC)。

【0032】 在另一方面，本發明係提供包括專一與 CD3 結合之重組的人類抗體或其片段以及醫藥上可接受載劑之醫藥組成物。在一相關的方面，本發明之特徵為組合抗-CD3 抗體和第二治療劑之組成物。在一實施例中，此第二治療劑為任何有利地與抗-CD3 抗體組合之試劑。可有利地與抗-CD3 抗體組合之示例性試劑包括(不限於)結合及/或活化 CD3 訊號之其他試劑(包括其他抗體或其抗原結合片段等)，及/或不直接與 CD3 結合然而卻活化或刺激免疫細胞活化作用之試劑。涉及本發明抗-CD3 抗體之另外的組合治療及共調配物係揭示於文中的他處。

【0033】 又在另外的方面，本發明係提供使用本發明之抗-CD3 抗體或抗體之抗原結合部分來刺激 T 細胞活化之治療方法，其中該治療方法係包括將一治療上有效量之包括本發明抗體或抗體之抗原結合片段的組成物投予有此需要之對象。所治療的病症為任何藉由刺激 CD3 活性或訊號傳遞加以改善、減輕、抑制或預防之疾病或症狀。

【0034】 根據另外的方面，本發明係提供與 CD3 和目標抗原結合之雙專一性抗原結合分子。根據特定的示例性實施例，此雙專一性抗原結合分子係與 CD3 和 CD20 結合；此等雙專一性抗原結合分子在文中亦稱為「抗-CD3/抗-CD20 雙專一性分子」。抗-CD3/抗-CD20 雙專一性分子之抗-CD20 部分可用於瞄準表現 CD20 之腫瘤細胞(例如 B-細胞腫瘤)，而雙專一性分子之抗-CD3 部分可用於活化 T 細胞。同時與腫瘤細胞上的 CD20 和 T 細胞上的 CD3 結合，促進了活化的 T 細胞之針對性殺死(細胞解離)目標腫瘤細胞。本發明之抗-CD3/抗-CD20 雙專一性分子，除了提他外，係用於治療與 CD20-表現腫瘤相關或由起引起之疾病和病症(例如淋巴瘤)。

【0035】 根據本發明此方面之雙專一性抗原結合分子，係包括專一與人類 CD3 結合之第一抗原結合區及專一與人類 CD20 結合之第二抗原結合區。本發明包括抗-CD3/抗-CD20 雙專一性分子(例如雙專一性抗體)，其中各抗原結合區係包括一重鏈可變區(HCVR)與輕鏈可變區(LCVR)配對。在本發明特定的示例性實施例中，抗-CD3 抗原結合區和抗-CD20 抗原結合區各包括不同、有區別、與共同 LCVR 配對之 HCVR。例如，如文中實例 7 所示，建構雙專一性抗體係包括專一與 CD3 結合之第一抗原結合區，其中該第一抗原結合區係包括衍生自抗-CD3 抗體之 HCVR/LCVR 對；及專一與 CD20 結合之第二抗原結合區，其中該第二抗原結合區係包括衍生自抗-CD20 抗體之 HCVR 與衍生自抗-CD3 抗體之 LCVR 配對(例如，包括在抗-CD3 抗原結合區內的相同 LCVR)。換言之，在文中所揭示的示例性分子中，來自抗-CD20 抗體之 HCVR 與來自抗-CD3 抗體之 LCVR 的配對，產生專一與 CD20 結合之抗原結合區(但不與 CD3 結合)。在此等實施例中，第一和第二抗原結合區係包括不同的抗-CD3 和抗-CD20 HCVR，但享有共同的抗

-CD3 LCVR。

【0036】 本發明係提供抗-CD3/抗-CD20 雙專一性分子，其中專一與 CD3 結合之第一抗原結合區係包括表 1 或表 18 中所列的任何 HCVR 胺基酸序列。專一與 CD3 結合之第一抗原結合區亦包括表 1 或表 19 中所列的任何 LCVR 胺基酸序列。根據特定的實施例，專一與 CD3 結合之第一抗原結合區係包括表 1 或表 17 中所列的任何 HCVR/LCVR 胺基酸序列對。本發明亦提供抗-CD3/抗-CD20 雙專一性分子，其中專一與 CD3 結合之第一抗原結合區係包括如表 1 或表 18 中所列的任何重鏈 CDR1-CDR2-CDR3 胺基酸序列，以及如表 1 或表 19 中所列的任何輕鏈 CDR1-CDR2-CDR3 胺基酸序列。

【0037】 根據特定的實施例，本發明係提供抗-CD3/抗-CD20 雙專一性分子，其中專一與 CD3 結合之第一抗原結合區係包括一重鏈可變區 (HCVR)，其具有由 SEQ ID NO：1250、1266、1282、1298、1314 和 1329 組成之群中選出的胺基序列，或具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%序列一致性之其實質上類似的序列。

【0038】 本發明亦提供抗-CD3/抗-CD20 雙專一性分子，其中專一與 CD3 結合之第一抗原結合區係包括一輕鏈可變區(LCVR)，其具有由 SEQ ID NO：1258、1274、1290、1306、1322 和 1333 組成之群中選出的胺基序列，或具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%序列一致性之其實質上類似的序列。

【0039】 本發明亦提供抗-CD3/抗-CD20 雙專一性分子，其中專一與 CD3 結合之第一抗原結合區係包括一由 SEQ ID NO：1250/1258、1266/1274、1282/1290、1298/1306、1314/1322 和 1329/1333 組成之群中選出的 HCVR 和 LCVR(HCVR/LCVR)胺基酸序列對。

【0040】 本發明亦提供抗-CD3/抗-CD20 雙專一性分子，其中專一與 CD3 結合之第一抗原結合區係包括一重鏈 CDR3(HCDR3)區，其具有由 SEQ ID NO：1256、1272、1288、1304、1320 和 1332 組成之群中選出的胺基序列，或具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%序列一致性之其實質上類似的序列；及一輕鏈 CDR3(LCDR3)，其具有由 SEQ ID NO：1264、

1280、1296、1312、1328 和 1336 組成之群中選出的胺基序列，或具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%序列一致性之其實質上類似的序列。

【0041】 在特定的實施例中，專一與 CD3 結合之第一抗原結合區係包括一由 SEQ ID NO：1256/1264、1272/1280、1288/1296、1304/1312、1320/1328 和 1332/1336 組成之群中選出的 HCDR3/LCDR3 胺基酸序列對。

【0042】 本發明亦提供抗-CD3/抗-CD20 雙專一性抗原結合分子，其中專一與 CD3 結合之第一抗原結合區係包括一重鏈 CDR1 (HCDR1)區，其具有由 SEQ ID NO：1252、1268、1284、1300、1316 和 1330 組成之群中選出的胺基序列，或具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%序列一致性之其實質上類似的序列；及一重鏈 CDR2(HCDR2)區，其具有由 SEQ ID NO：1254、1270、1286、1302、1318 和 1331 組成之群中選出的胺基序列，或具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%序列一致性之其實質上類似的序列；一輕鏈 CDR1(LCDR1)區，其具有由 SEQ ID NO：1260、1276、1292、1308、1324 和 1334 組成之群中選出的胺基序列，或具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%序列一致性之其實質上類似的序列；及一輕鏈 CDR2(LCDR2)區，其具有由 SEQ ID NO：1262、1278、1294、1310、1326c041335 組成之群中選出的胺基序列，或具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%序列一致性之其實質上類似的序列。

【0043】 本發明之特定非限定、示例性抗-CD3/抗-CD20 雙專一性抗原結合分子係包括專一與 CD3 結合之分別含有 HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3 區的第一抗原結合區，其具有由下列組成之群中選出之胺基酸序列：SEQ ID NO：1252-1254-1256-1260-1262-1264(例如 BS3/20-001) ； 1268-1270-1272-1276-1278-1280(例如 BS3/20-002) ； 1284-1286-1288-1292-1294-1296(例如 BS3/20-003) ； 1300-1302-1304-1308-1310-1312(例如 BS3/20-004) ； 1316-1318-1320-1324-1326-1328(例如 BS3-20-005) ； 及 1330-1331-1332-1334-1335-1336(例如 BS3/20-007)。

【0044】 本發明亦提供抗-CD3/抗-CD20 雙專一性分子，其中專一與 CD20 結合之第二抗原結合區係包括一重鏈可變區(HCVR)，其具有 SEQ ID NO：1242 之胺基序列，或具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99% 序列一致性之其實質上類似的序列。

【0045】 本發明亦提供抗-CD3/抗-CD20 雙專一性分子，其中專一與 CD20 結合之第二抗原結合區係包括一輕鏈可變區(LCVR)，其具有由 SEQ ID NO：1258、1274、1290、1306、1322 和 1333 組成之群中選出的胺基序列，或具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%序列一致性之其實質上類似的序列。

【0046】 本發明亦提供抗-CD3/抗-CD20 雙專一性分子，其中專一與 CD20 結合之第二抗原結合區係包括一由 SEQ ID NO：1242/1258、1242/1274、1242/1290、1242/1306、1242/1322 和 1242/1333 組成之群中選出的 HCVR 和 LCVR (HCVR/LCVR)胺基酸序列對。

【0047】 本發明亦提供抗-CD3/抗-CD20 雙專一性分子，其中專一與 CD20 結合之第二抗原結合區係包括一重鏈 CDR3 (HCDR3)區，其具有 SEQ ID NO：1248 之胺基序列，或具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%序列一致性之其實質上類似的序列；及一輕鏈 CDR3(LCDR3)，其具有由 SEQ ID NOs：1264、1280、1296、1312、1328 和 1336 組成之群中選出的胺基序列，或具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%序列一致性之其實質上類似的序列。

【0048】 在特定的實施例中，專一與 CD20 結合之第二抗原結合區係包括一由 SEQ ID NO：1248/1264、1248/1280、1248/1296、1248/1312、1248/1328 和 1248/1336 組成之群中選出的 HCDR3/LCDR3 胺基酸序列對。

【0049】 本發明亦提供抗-CD3/抗-CD20 雙專一性抗原結合分子，其中專一與 CD20 結合之第二抗原結合區係包括一重鏈 CDR1 (HCDR1)區，其具有 SEQ ID NO：1244 之胺基序列，或具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%序列一致性之其實質上類似的序列；一重鏈 CDR2(HCDR2)，其具有 SEQ ID NO：1246 之胺基序列，或具有至少 90%、至少 95%、至少 98%

或至少 99%序列一致性之其實質上類似的序列；一輕鏈 CDR1(LCDR1)，其具有由 SEQ ID NO：1260、1276、1292、1308、1324 和 1334 組成之群中選出的胺基序列，或具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%序列一致性之其實質上類似的序列；及一輕鏈 CDR2(LCDR2)，其具有由 SEQ ID NOs：1262、1278、1294、1310、1326 和 1335 組成之群中選出的胺基序列，或具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%序列一致性之其實質上類似的序列。

【0050】 本發明之特定非限定、示例性抗-CD3/抗-CD20 雙專一性抗原結合分子係包括專一與 CD20 結合之分別含有 HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3 區的第二抗原結合區，其具有由下列組成之群中選出之胺基酸序列：SEQ ID NO：1244-1246-1248-1260-1262-1264(例如 BS3/20-001) ； 1244-1246-1248-1276-1278-1280(例如 BS3/20-002) ； 1244-1246-1248-1292-1294-1296(例如 BS3/20-003) ； 1244-1246-1248-1308-1310-1312(例如 BS3/20-004) ； 1244-1246-1248-1324-1326-1328(例如 BS3-20-005) ； 及 1244-1246-1248-1334-1335-1336(例如 BS3/20-007)。

【0051】 在一相關的實施例中，本發明係包括抗-CD3/抗-CD20 雙專一性抗原結合分子，其中專一與 CD20 結合之第二抗原結合區係包括一重鏈和輕鏈 CDR 區，其係包含在由 SEQ ID NO:1242/1258、1242/1274、1242/1290、1242/1306、1242/1322 和 1242/1333 組成之群中選出的重鏈和輕鏈可變區(HCVR/LCVR)序列內。

【0052】 在另外方面，本發明係提供編碼文中所揭示的抗-CD3/抗-CD20 雙專一性抗原結合分子之任何 HCVR、LCVR 或 CDR 序列的核酸分子，其包括：包含文中表 20 和 21 中所列之多核苷酸序列之核酸分子，以及包括二或多個如表 20 和 21 中所列之多核苷酸序列以其任何功能性組合或排列之核酸分子。攜帶本發明核酸分子之重組的表現載體，和已導入此等載體之宿主細胞亦涵蓋在本發明中，以及藉由在得以產生抗體的條件下

培養此等宿主細胞，並回收所產生的抗體來製造抗體之方法，亦涵蓋在本發明中。

【0053】 本發明包括抗-CD3/抗-CD20 雙專一性抗原結合分子，其中任何專一與 CD3 結合之前述的抗原結合區係與任何專一與 CD20 結合之前述的抗原結合區組合、相連或另外結合，形成一與 CD3 和 CD20 結合之雙專一性抗原結合分子。

【0054】 本發明包括具有修飾糖基化模式之抗-CD3/抗-CD20 雙專一性抗原結合分子。在某些應用中，移除不欲的糖基化位置之修飾作用可能為有用的，或寡糖鏈上缺乏岩藻糖存在的抗體，例如用以增加抗體依賴的細胞毒殺(ADCC)功能(參見 Shield 等人(2002) JBC 277:26733)。在其他的應用上，可進行半乳糖基化之修飾作用以修改補體依賴的細胞毒殺作用(CDC)。

【0055】 在另外方面，本發明係提供包括如文中所揭示的抗-CD3/抗-CD20 雙專一性抗原結合分子及醫藥上可接受載劑之醫藥組成物。在一相關的方面，本發明之特徵為組合抗-CD3/抗-CD20 雙專一性抗原結合分子和第二治療劑之組成物。在一實施例中，此第二治療劑為任何有利地與抗-CD3/抗-CD20 雙專一性抗原結合分子組合之試劑。可有利地與抗-CD3/抗-CD20 雙專一性抗原結合分子組合之示例性試劑係詳細討論於文中的他處。

【0056】 又在另一方面，本發明係提供使用本發明之抗-CD3/抗-CD20 雙專一性抗原結合分子以表現 CD20 之腫瘤細胞為目標或殺死表現 CD20 之腫瘤細胞之方法，其中該治療方法係包括將一治療上有效量之本發明抗-CD3/抗-CD20 雙專一性抗原結合分子投予有此需要之對象。

【0057】 本發明亦包括本發明抗-CD3/抗-CD20 雙專一性抗原結合分子之用途，其係用於製造醫藥品供治療與 CD20 表現有關或由 CD20 所引起的疾病或病症。

【0058】 從確認詳細說明之論述中其他的實施例將變得顯而易見。

【0059】 圖 1 係顯示在經皮下植入 Raji 腫瘤細胞和 PBMC 混合物之 NOD/SCID 小鼠中，於腫瘤移植後及在腫瘤移植當天開始以人類 Fc (hFc, 實線)或 CD3xCD20 雙專一性抗體(BS3/20-007, 虛線)治療，隨時間變化的腫瘤體積(以 mm^3 表示)。

【0060】 圖 2 係顯示在經皮下植入 Raji 腫瘤細胞和 PBMC 混合物之 NOD/SCID 小鼠中，於腫瘤移植後及在腫瘤移植後第 7 天當天開始以人類 Fc (hFc, 實線)或 CD3xCD20 雙專一性抗體(BS3/20-007, 虛線)治療後，隨時間變化的腫瘤體積(以 mm^3 表示)。

【0061】 圖 3 係顯示以三種不同劑量的雙專一性抗體 BS3/20-001 (0.01、0.1 或 1.0 mg/kg)；低劑量抗-CD20 對照抗體(對照 V, 0.01 mg/kg)；或高劑量抗-CD20 對照抗體(對照 III (1.0 mg/kg)治療的獼猴血液樣本中，隨時間變化的 B 細胞數($\times 1000/\mu\text{L}$)之作圖。

【0062】 圖 4 係顯示以三種不同劑量的雙專一性抗體 BS3/20-001 (0.01、0.1 或 1.0 mg/kg)；低劑量抗-CD20 對照抗體(對照 V, 0.01 mg/kg)；或高劑量抗-CD20 對照抗體(對照 III (1.0 mg/kg)治療的獼猴血液樣本中，隨時間變化的 T 細胞數($\times 1000/\mu\text{L}$)之作圖。

【0063】 圖 5A、5B、5C 和 5D 係顯示以單一劑量的 BS3/20-001 (0.01、0.1 或 1.0 mg/kg)、低劑量的抗-CD20 對照抗體(0.01 mg/kg Control V)或高劑量抗-CD20 對照抗體(1.0 mg/kg Control III)治療的獼猴，個別 IFN- γ 、IL-2、IL-6 和 TNF- α 之給劑前和給劑後的量。

【0064】 圖 6 係顯示(係以表現之 Log2 倍性變化來表示)，在不同時間點由經 0.01 mg/kg 對照 V (抗-CD20 抗體)；1.0 mg/kg 對照 III (抗-CD20 抗體)；及 0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg 和 1.0 mg/kg BS3/20-001 (抗-CD3xCD20 雙專一性抗體)治療的獼猴所採集的血液樣本中測定的 CD20 表現樣態。

【0065】 圖 7 係顯示經 1.0 mg/kg (空心三角形), 0.1 mg/kg (空心正方形)或 0.01 mg/kg (空心菱形)之 CD3xCD20 雙專一性抗體治療的獼猴之血液樣本中，隨時間變化的 CD3xCD20 雙專一性抗體(BS3/20-001)之總血清濃度($\mu\text{g/mL}$)。

詳細說明

【0066】 在描述本發明之前，應了解，本發明不限於所述的特定方法和實驗條件，因為此等方法和條件可改變。亦應了解，文中所用的術語僅作為描述特定實施例之目的，且不希望受限，因為本發明之範圍將僅受限於所附的申請專利範圍。

【0067】 除非另有說明，否則所有文中所用的技術和科學術語係具有如本發明所屬技術之一般技術者所正常理解之相同意義。如文中所用，術語「大約」當用於有關特定引述的數值時，係指該值可從該引述值做不大於 1% 的變化。例如，如文中所用，「約 100」一詞包括 99 和 101 及所有介於之間的值(例如 99.1、99.2、99.3、99.4 等)。

【0068】 雖然在施行或試驗本發明時可使用任何該等與文中所述的方法和物質類似或相當者，但較佳的方法和物質為目前所描述。本說明書中所提及之所有的專利、申請案和非專利申請案係以全文引用的方式併入本文中。

定義

【0069】 「CD3」一詞，如文中所用，係指表現在與 T 細胞上作為多分子 T 細胞受體(TCR)之部分的抗原，且其係由下列四條受體鏈中的二條鏈所形成的同源二聚體或異源二聚體所組成：CD3- ϵ 、CD3- δ 、CD3- ζ 及 CD3- γ 。人類 CD3- ϵ 係包括如 SEQ ID NO：1370 所述之胺基酸序列；人類 CD3- δ 係包括如 SEQ ID NO：1371 所述之胺基酸序列。除非明確地指出係來自非人類物種，否則所有關於文中之蛋白、多肽和蛋白片段希望係指人類版本的各蛋白、多肽和蛋白片段。因此，除非明確地指出係來非人類物種，例如「小鼠 CD3」、「猴子 CD3」等，否則「CD3」一詞係指人類 CD3。

【0070】 如文中所用，「與 CD3 結合之抗體」或「抗-CD3 抗體」包括專一性辨識單一 CD3 亞單元(例如 ϵ 、 δ 、 γ 或 ζ)之抗體及其抗原結合片段，以及專一性辨識二個 CD3 亞單元之二聚複合物(例如， γ/ϵ 、 δ/ϵ 及 ζ/ζ CD3

二聚體)的抗體及其抗原結合片段。本發明之抗體及抗原結合片段可與可溶性 CD3 及/或細胞表面表現的 CD3 結合。可溶性 CD3 包括天然的 CD3 蛋白以及重組的 CD3 蛋白變體，例如，缺乏跨膜區或另外不與細胞膜結合之單聚和二聚 CD3 結構。

【0071】 如文中所用，「細胞表面表現的 CD3」一詞，係指一或多個 CD3 蛋白，其在活體內或活體外係表現在細胞表面，使得至少一部分的 CD3 蛋白係暴露於細胞膜的胞外側且易接近抗體的抗原結合部分。「細胞表面表現的 CD3」包括包含在細胞膜中之功能性 T 細胞受體環境內的 CD3 蛋白。「細胞表面表現的 CD3」一詞包括表現為細胞表面上的同源二聚體或異源二聚體(例如， γ/ϵ 、 δ/ϵ 及 ζ/ζ CD3 二聚體)之部分的 CD3 蛋白。「細胞表面表現的 CD3」一詞亦包括自我表現，在細胞表面上無其他 CD3 鏈類型之 CD3 鏈(例如，CD3- ϵ 、CD3- δ 或 CD3- γ)。「細胞表面表現的 CD3」可包括或由表現於正常表現 CD3 蛋白之細胞表面的 CD3 蛋白所組成。另外，「細胞表面表現的 CD3」可包括或由表現於正常不會表現 CD3 蛋白在其表面上但經人工工程化表現 CD3 在其表面上之細胞表面的 CD3 蛋白所組成。

【0072】 如文中所用，「抗-CD3 抗體」一詞，包括帶有單一專一性之單價抗體，以及包括結合 CD3 之第一臂及結合第二(目標)抗原之第二臂的雙專一性抗體，其中抗-CD3 臂係包括任何如文中表 1 或表 18/19 中所列的 HCVR/LCVR 或 CDR 序列。抗-CD3 雙專一性抗體之實例係描述於文中之他處。術語「抗原-結合分子」包括抗體和抗體之抗原結合片段，其包括，例如雙專一性抗體。

【0073】 術語「抗體」如文中所用，係指包括至少一個與特定抗原(例如 CD3)專一結合或相互作用之互補決定區(CDR)的任何抗原結合分子或分子複合物。術語「抗體」，如文中所用，係包括：包含藉由雙硫鍵相連接的四條多肽鏈、二條重(H)鏈和二條輕(L)鏈之免疫球蛋白分子(亦即「全抗體分子」)以及其多聚體(例如 IgM)。各重鏈係包括一重鏈可變區(文中縮寫為 HCVR 或 V_H)及一重鏈恆定區。各重鏈恆定區係包括三個區， C_{H1} 、 C_{H2} 和 C_{H3} 。各輕鏈係包括一輕鏈可變區(文中縮寫為 LCVR 或 V_L)及一輕鏈恆

定區。輕鏈恆定區係包括一個區(C_L1)。 V_H 和 V_L 區可進一步細分為高變區，稱為互補決定區(CDR)，其間散佈著較保守性區域，稱為架構區(FR)。各 V_H 和 V_L 係由三個 CDR 和四個 FR 所組成，以下列順序由胺基端排列至羧基端：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。在本發明不同的實施例中，抗-CD3 抗體(或其抗原結合部分)之 FR 可與人類胚原系序列相同，或經自然或人工修飾。胺基酸共有序列可以二或多個 CDR 之並排(side-by-side)分析為基準來定義。

【0074】 術語「抗體」，如文中所用，亦包括全抗體分子之抗原結合片段。術語抗體之「抗原結合部分」、抗體之「抗原結合片段」等等，如文中所用，包括任何與抗原專一性結合形成複合物之天然生成、酵素製得、合成或基因工程化的多肽或糖蛋白。抗體之抗原結合片段可使用任何適合的標準技術，例如蛋白質水解消化作用或涉及編碼抗體可變區和(視需要)恆定區之 DNA 操作和表現的重組基因工程技術，衍生自例如全抗體分子。此 DNA 為已知的及/或可容易地從例如市面來源、DNA 資料庫(包括，例如取得噬菌體-抗體資料庫)取得或可合成的。此 DNA 可用化學或藉由使用分子生物技術來定序和操作，例如將一或多個可變及/或恆定區排列成適合的組態，或導入密碼子，產生半胱胺酸殘基、修飾、增添或刪除胺基酸等。

【0075】 抗原結合片段之非限定實例包括：(i)Fab 片段；(ii) F(ab')₂ 片段；(iii)Fd 片段；(iv)Fv 片段；(v)單鏈 Fv (scFv)分子；(vi)dAb 片段；和 (vii)由模擬抗體高變區之胺基酸殘基所組成的最小識別單位(例如單離的互補決定區(CDR)，例如 CDR3 胜肽)或限制性 FR3-CDR3-FR4 胜肽。其他工程化分子，例如區域專一性抗體、單區抗體、區域刪除抗體、嵌合抗體、CDR-嫁接抗體、雙抗體、三抗體、四抗體、微抗體、奈米抗體(例如單價奈米抗體、雙價奈米抗體等)、小模組免疫醫藥(SMIP)及鯊可變 IgNAR 區，亦涵蓋在文中所用的「抗原結合片段」之詞語內。

【0076】 抗體之抗原結合片段典型地係包括至少一可變區。可變區可為任何大小或胺基酸組成之區域且一般應包括與一或多個架構序列相鄰或在其架構內之 CDR。在具有 V_L 區與 V_H 區結合之抗原結合片段中， V_H 和

V_L 區可以任何適合的排列位於彼此相對處。例如可變區可為二聚化並含有 V_H-V_H 、 V_H-V_L 或 V_L-V_L 二聚體。另外，抗體之抗原結合片段可含有單體 V_H 或 V_L 區。

【0077】 在特定的實施例中，抗體之抗原結合片段可含有至少一個可變區與至少一個恆定區共價連接。在本發明之抗體的抗原結合片段內可發現的可變區和恆定區之非限定、示例性組態包括：(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) $V_L-C_H2-C_H3$ ；及(xiv) V_L-C_L 。在任何可變區和恆定區之組態中，包括上列任何的示例性組態，可變區和恆定區可直接彼此相連接或可藉由完整或部分的絞鏈區或連接子區相連。絞鏈區可由至少 2 個(例如 5、10、15、20、40、60 或更多個)胺基酸所組成，使其在單一多肽分子中相鄰的可變及/或恆定區間產生柔性和半柔性連結。再者，在本發明之抗體的抗原結合片段可包括以非共價彼此相互連結及/或與一或多個單體 V_H 或 V_L 區相連結(例如以雙硫鍵)之任何上列的可變和恆定區組態之同源二聚體或異源二聚體(或其他多聚體)。

【0078】 如同全抗體分子，抗原結合片段可為單專一性或多專一性(例如雙專一性)。抗體之多專一性抗原結合片段典型地應包括至少二個不同的可變區，其中各可變區能專一與個別的抗原結合或與相同抗原上不同的抗原決定基結合。任何多專一性抗體模式，包括文中所揭示的示例性雙專一性抗體模式，可使用本項技術中可取得的習用技術來改造，使其適用於本發明抗體之抗原結合片段狀況。

【0079】 本發明之抗體可經由補體-依賴的細胞毒殺作用(CDC)或抗體-依賴的細胞媒介之細胞毒殺作用(ADCC)來作用。「補體-依賴的細胞毒殺作用(CDC)」係指在補體的存在下藉由本發明之抗體解離抗原-表現細胞。

「抗體-依賴的細胞媒介之細胞毒殺作用(ADCC)」係指細胞媒介的反應，其中表現 Fc 受體(FcR)之非專一性細胞毒性細胞(例如天然的殺手(NK)細胞、嗜中性細胞和巨噬細胞)辨識出目標細胞上的結合抗體並據此導致目標細胞

的解離。CDC 和 ADCC 可使用本項技術所熟知和可取得的分析來測量。(參見，例如美國專利第 5,500,362 號和第 5,821,337 號，及 Clynes 等人(1998) Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 95 : 652-656)。抗體的恆定區對於抗體固定補體和媒介細胞-依賴的細胞毒殺作用之能力很重要。因此，抗體之同型可依其是否為抗體所欲的媒介細胞毒殺作用為基準加以選擇。

【0080】 在本發明特定的實施例中，本發明之抗-CD3 抗體(單專一性或雙專一性)為人類抗體。術語「人類抗體」，如文中所用，希望係包括具有衍生自人類生殖系免疫球蛋白序列之可變和恆定區的抗體。本發明之人類抗體可包括非由人類生殖系免疫球蛋白序列所編碼之胺基酸殘基(例如藉由隨機或活體外位置專一性誘變所導入之突變或活體內體細胞突變)，例如在 CDR 中及特別是 CDR3。然而，術語「人類抗體」，如文中所用，不希望包括其中衍生自另外哺乳動物物種(例如小鼠)之生殖系的 CDR 序列已稼接在人類架構序列上之抗體。

【0081】 本發明之抗體，在某些實施例中可為重組的人類抗體。術語「重組的人類抗體」，如文中所用，希望包括由重組方法，例如使用重組的表現載體轉染至宿主細胞(進一步詳述於下)所製備、表現、產生或單離之所有人類抗體，由重組的組合人類抗體庫(進一步詳述於下)單離出之抗體，由經轉殖人類免疫球蛋白基因之動物(例如小鼠)單離出的抗體(參見，例如 Taylor 等人 (1992) Nucl. Acids Res. 20 : 6287-6295)，或由任何其他涉及將人類免疫球蛋白基因序列與 DNA 序列拼接之方法所製備、表現、產生或單離之抗體。此等重組的人類抗體具有衍生自人類生殖系免疫球蛋白序列之可變區和恆定區。然而，在特定的實施例中，此等重組的人類抗體係在活體外經誘發突變(或當使用以人類 Ig 序列基因轉殖之動物時，為活體內體細胞誘發突變)，且因此重組抗體之 V_H 和 V_L 區的胺基酸序列(當衍生自人類生殖系 V_H 和 V_L 序列或與其有關時)其為可能非天然存在於活體內人類抗體生殖系庫中之序列。

【0082】 人類抗體可以二種與絞鏈異質性有關之形式存在。第一種形式，包括約 150-160 kDa 之安定的四鏈結構之免疫球蛋白分子，其中此二聚

體係藉由鏈間重鏈雙硫鍵聚集一起。第二種形式，二聚體並非經由雙硫鍵相連接且此約 75-80 kDa 之分子係由共價偶合的輕鏈和重鏈(半抗體)所組成。這些形式極難單離，即使在親和純化後。

【0083】 在各種完整的 IgG 同型中，第二種形式出現的頻率係因(但不限於)與抗體之絞鏈區同型有關之結構差異所致。在人類 IgG4 絞鏈之絞鏈區中單一胺基酸取代可顯著地降低第二種形式出現(Angal 等人(1993) *Molecular Immunology* 30 : 105)至典型地使用人類 IgG1 絞鏈所觀察到的程度。本發明係涵蓋絞鏈、C_H2 或 C_H3 區中具有一或多個突變之抗體，該突變例如在製造上可能為所希望的，用以改善所欲的抗體形式之產率。

【0084】 本發明之抗體可為單離的抗體。「單離的抗體」，如文中所用，係指經鑑定及從至少一種其天然環境之組成份單離及/或回收之抗體。例如，從至少一種生物體，或從組織或細胞之組成份單離或移出之抗體，其中就本發明之目的，該存在自然界或為自然產生的抗體為一「單離的抗體」。單離的抗體亦包括重組細胞內原位抗體。單離的抗體為歷經至少一純化或單離步驟之抗體。根據特定的實施例，單離的抗體可能實質上無其他細胞物質及/或化學物。

【0085】 本發明亦包括與 CD3 結合之單-臂抗體。如文中所用，「單-臂抗體」係指包括單一抗體重鏈和單一抗體輕鏈之抗原結合分子。本發明之單-臂抗體可包括如文中表 1 或表 18/19 中所述之任何 HCVR/LCVR 或 CDR 胺基酸序列。

【0086】 相較於可從其衍生抗體之對應的生殖系序列，文中所揭示的抗-CD3 抗體可在重鏈和輕鏈可變區之架構及/或 CDR 區中包括一或多個胺基酸取代、插入及/或刪除。此等突變可藉由將文中所揭示之胺基酸序列與得自，例如公開的抗體序列資料庫之生殖系序列相比較，加以容易地確定。本發明包括由任何文中所揭示的胺基酸序列所衍生之抗體及其抗原結合片段，其中在一或多個架構及/或 CDR 區中的一或多個胺基酸係突變成衍生抗體之生殖系序列的對應殘基，或另一種人類生殖系序列之對應殘基，或對應生殖系殘基之保守胺基酸取代(此等序列之改變在文中共同稱為「生殖系

突變」)。本項技術之一般技術者，由文中所揭示之重鏈和輕鏈可變區序列開始，可容易地製造許多包括一或多個個別的生殖系突變或其組合之抗體和抗原結合片段。在特定的實施例中， V_H 及/或 V_L 區內的所有架構及/或 CDR 殘基係突變回到衍生此抗體之原始生殖系序列中所發現的殘基。在其他實施例中，僅特定的殘基突變回到原始的生殖系序列，例如僅在 FR1 的前 8 個胺基酸中或 FR4 的後 8 個胺基酸中發現突變的殘基，或僅在 CDR1、CDR2 或 CDR3 內發現突變的殘基。在其他的實施例中，一或多個架構及/或 CDR 殘基係突變成不同生殖系序列之對應殘基(亦即與最初衍生抗體之生殖系序列不同的生殖系序列)。再者，本發明之抗體在架構及/或 CDR 區內可含有任何二或多個生殖系突變之組合，例如，其中特定的個別殘基係突變成特定生殖系序列之對應殘基，而與原始生殖系序列不同的其他殘基係維持原樣或突變成不同生殖系序列之對應殘基。一旦得到後，含有一或多個生殖系突變之抗體和抗原結合片段可容易地試驗其一或多種所欲的性質，例如結合專一性改善、結合親和力增加、拮抗或促效性生物性質改善或增進(視情況而定)、致免疫力降低等。以此通用方法所得的抗體和抗原結合片段係涵蓋在本發明中。

【0087】 本發明亦包括抗-CD3 抗體，其包含任何具有一或多個保守取代之文中所揭示的 HCVR、LCVR 及/或 CDR 胺基酸序列的變體。例如，本發明包括抗-CD3 抗體，其相對於文中表 1 所述之任何 HCVR、LCVR 及/或 CDR 胺基酸序列，係具有含例如 10 個或更少、8 個或更少、6 個或更少、4 個或更少之保守性胺基酸取代的 HCVR、LCVR 及/或 CDR 胺基酸序列。

【0088】 術語「抗原決定基」係指與抗體分子可變區中稱為補位(paratope)的特定抗原結合位置相互作用之抗原決定位。單一抗原可具有一個以上的抗原決定基。因此，不同的抗體可與抗原的不同區域結合並可具有不同的生物效應。抗原決定基可為構型或線性。構型抗原決定基係由直鏈多肽鏈不同線段之空間上並列的胺基酸所產生。線性抗原決定基係由多肽鏈相鄰的胺基酸殘基所產生。在特定的情況下，抗原決定基可包括抗原上的醣類基團、磷醯基或磺醯基。

【0089】 術語「實質上一致」或「實質上相同」當係指核酸或其片段時，係表示當以適當的核苷酸插入或刪除與另一核酸(或其互補股)最佳化對齊時，以任何熟知的序列一致性演算法，例如下文所論述的 FASTA、BLAST 或 Gap 來測量，有至少約 95%，及更佳地至少約 96%、97%、98%或 99%之核苷酸鹼基具核苷酸序列一致性。與參照核酸分子具有實質上一致性的核酸分子，在特定情況下，可編碼與參照核酸分子所編碼的多肽具有相同或實質上類似胺基酸序列之多肽。

【0090】 如應用於多肽，術語「實質上類似」係指二個胜肽序列，當以 GAP 或 BESTFIT 程式使用內建缺位權重最佳化對齊時，享有至少 95%序列一致性，甚佳地至少 98%或 99%序列一致性。較佳地，不同的殘基位置係相差在保守性胺基酸取代。「保守性胺基酸取代」為其中一胺基酸殘基係經另一帶有類似化學性質(例如電荷或疏水性)側鏈(R 基)之胺基酸殘基所取代。一般而言，保守性胺基酸取代實質上不會改變蛋白質的功能特性。在其中彼此有二或多個保守性取代之不同胺基酸序列的案例中，可調高序列一致性之百分比或類似程度以修正此保守性取代作用之性質。調整之方法已為熟習本項技術者所熟知。參見，例如 Pearson (1994) *Methods Mol. Biol.* 24: 307-331，其係以引用的方式併入本文中。具有類似化學性質之側鏈的胺基酸基團實例包括(1)脂系側鏈：甘胺酸、丙胺酸、纈胺酸、白胺酸及異白胺酸；(2)脂系-羥基側鏈：絲胺酸及蘇胺酸；(3)含醯胺側鏈：天門冬醯胺酸和麩醯胺酸；(4)芳香側鏈：苯丙胺酸、酪胺酸及色胺酸；(5)鹼性側鏈：離胺酸、精胺酸及組胺酸；(6)酸性側鏈：天門冬胺酸和麩胺酸，及(7)含硫側鏈有半胱胺酸和甲硫胺酸。較佳的保守性胺基酸取代基群有：纈胺酸-白胺酸-異白胺酸、苯丙胺酸-酪胺酸、離胺酸-精胺酸、丙胺酸-纈胺酸、麩胺酸-天門冬胺酸及天門冬醯胺酸-麩醯胺酸。另外，保守性置換為在 Gonnet 等人(1992) *Science* 256: 1443-1445(其係以引用的方式併入本文中)所揭示的 PAM250 對數似然矩陣中具有正值之任何變化。「中度保守性」置換為在 PAM250 對數似然矩陣中具有非負值之任何變化。

【0091】 多肽之序列類似性，其亦指序列一致性，典型地係使用序列

分析軟體來測量。蛋白分析軟體使用分配至各種取代、刪除和其他修飾作用(包括保守性胺基酸取代)之類似度量值配出類似的序列。例如，GCG 軟體含有例如 Gap 和 Bestfit 程式，其可用於內定參數，測定密切相關的多肽間，例如來自不同生物物種之同源多肽，或野生型和其突變蛋白間之序列同源性或序列一致性。參見，例如 GCG Version 6.1。多肽序列亦可使用 FASTA，利用內定或建議參數，一種 GCG Version 6.1 內的程式，作比較。FASTA(例如 FASTA2 和 FASTA3)提供查詢序列和搜尋序列間最佳重疊區之比對和序列一致性百分比(Pearson (2000) *supra*)。當本發明序列與含有較大量來自不同生物體的序列資料庫作比較時，另一較佳的演算法為使用內定參數之電腦程式 BLAST，特別是 BLASTP 或 TBLASTN。參見，例如 Altschul 等人(1990) *J. Mol. Biol.* 215:403-410 及 Altschul 等人(1997) *Nucleic Acids Res.* 25:3389-402，其各自係以引用的方式併入本文中。

雙專一性抗原結合分子

【0092】 本發明之抗體可為單專一性、雙專一性或多專一性。多專一性抗體可對一目標多肽之不同的抗原決定基具專一性或可含有對一個以上的目標多肽具專一性之抗原結合區。參見，例如 Tutt 等人, 1991, *J. Immunol.* 147:60-69; Kufer 等人, 2004, *Trends Biotechnol.* 22:238-244。本發明之抗-CD3 抗體可與其他的功能分子，例如另一胜肽或蛋白相連結或共表現。例如，抗體或其片段可與一或多個其他的分子實體，例如另外的抗體或抗體片段功能性連接(例如以化學偶合、基因融合、非共價連結或其他)，產生帶有第二結合專一性之雙專一性或多專一性抗體。

【0093】 文中使用「抗-CD3 抗體」希望係包括單專一性抗-CD3 抗體以及包括 CD3-結合臂及與目標分子結合之第二臂的雙專一性抗體。因此，本發明包括雙專一性抗體，其中免疫球蛋白之一臂係與人類 CD3 結合，而免疫球蛋白之另一臂係對第二目標抗原具專一性。與雙專一性 CD3 抗體結之另一臂結合的目標抗原可為任何表現在細胞、組織、器官、微生物或病毒上或在其鄰近地區之抗原，而對抗此抗原的標靶免疫反應為所欲的。CD3-

結合臂可包括如表 1 或表 18/19 中所述之任何 HCVR/LCVR 或 CDR 胺基酸序列。在特定的實施例中，CD3-結合臂係與人類 CD3 結合並引發人類 T 細胞增生。

【0094】 在其中抗體的一臂係與 CD3 結合而另一臂係與目標抗原結合之本發明雙專一性抗體的情況下，此目標抗原可為一腫瘤相關的抗原。專一性腫瘤-相關抗原之非限定實例包括，例如 AFP、ALK、BAGE 蛋白、 β -連環蛋白(β -catenin)、bcr-abl、BRCA1、BORIS、CA9、碳酸酐酶 IX、半胱天冬酶-8(caspase-8)、CCR5、CD19、CD20、CD30、CD40、CDK4、CEA、CTLA4、細胞週期素-B1(cyclin-B1)、CYP1B1、EGFR、EGFRvIII、ErbB2/Her2、ErbB3、ErbB4、ETV6-AML、EpCAM、EphA2、Fra-1、FOLR1、GAGE 蛋白(例如 GAGE-1、-2)、GD2、GD3、GloboH、磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3(Glypican-3)、GM3、gp100、Her2、HLA/B-raf、HLA/k-ras、HLA/MAGE-A3、hTERT、LMP2、MAGE 蛋白(例如 MAGE-1、-2、-3、-4、-6 及-12)、MART-1、間皮素(mesothelin)、ML-IAP、Muc1、Muc2、Muc3、Muc4、Muc5、Muc16 (CA-125)、MUM1、NA17、NY-BR1、NY-BR62、NY-BR85、NY-ESO1、OX40、p15、p53、PAP、PAX3、PAX5、PCTA-1、PLAC1、PRLR、PRAME、PSMA (FOLH1)、RAGE 蛋白、Ras、RGS5、Rho、SART-1、SART-3、Steap-1、Steap-2、生存素(survivin)、TAG-72、TGF- β 、TMPRSS2、Tn、TRP-1、TRP-2、酪胺酸酶和 uroplakin-3。

【0095】 在其中抗體的一臂係與 CD3 結合而另一臂係與目標抗原結合之本發明雙專一性抗體的情況下，此目標抗原可為一感染性疾病-相關的抗原。感染性疾病-相關的抗原之非限定實例包括，例如表現在病毒顆粒表面上，或優先表現在經病毒感染的細胞上之抗原，其中該病毒係由下列組成之群中選出：HIV、肝炎(A、B 或 C)、皰疹病毒(例如 HSV-1、HSV-2、CMV、HAV-6、VZV、埃-巴病毒(Epstein Barr virus))、腺病毒、流感病毒、黃病毒、伊科病毒、鼻病毒、柯薩奇病毒疹、冠狀病毒、呼吸道融合瘤病毒、腮腺炎病毒、輪狀病毒、麻疹病毒、德國麻疹病毒、微小病毒、牛痘病毒、HTLV、登革熱病毒、乳突病毒、軟疣病毒、小兒麻痺病毒、狂犬病

病毒、JC 病毒及蟲媒病毒性腦炎病毒。另外，目標抗原可為表現在細菌表面，或優先表現在經細菌感染的細胞上之抗原，其中該細菌係由下列組成之群中選出：衣原體、立克次體、分枝桿菌、葡萄球菌、鏈球菌、肺炎雙球菌、腦膜炎球菌、淋病球菌、克雷伯氏菌、變形桿菌、沙雷氏菌、假單胞菌、退伍軍人菌、白喉菌、沙門氏菌、桿菌、霍亂菌、破傷風菌、肉毒桿菌、炭疽病菌、瘟病菌、鉤端螺旋體及萊姆病菌。在特定的實施例中，目標抗原可為表現在真菌表面，或優先表現在經真菌感染的細胞上之抗原，其中該真菌係由下列組成之群中選出：念珠菌(*Candida*)(白色念珠菌(*albicans*)、克柔念珠菌(*krusei*)、光滑念珠菌(*glabrata*)、熱帶念珠菌(*tropicalis*)等)、新型隱球菌(*Cryptococcus neoformans*)、麴菌(*Aspergillus*)(煙麴黴菌(*fumigatus*)、黑麴菌(*niger*)等)、毛黴目(毛黴屬(*mucor*)、犁頭黴屬(*absidia*)、根黴屬(*rhizopus*)等)、申克氏孢子絲菌(*Sporothrix schenkii*)、皮炎芽生菌(*Blastomyces dermatitidis*)、巴西副孢子菌(*Paracoccidioides brasiliensis*)、粗球孢子菌(*Coccidioides immitis*)及組織胞漿菌(*Histoplasma capsulatum*)。在特定的實施例中，目標抗原可為表現在寄生蟲表面，或優先表現在經寄生蟲感染的細胞上之抗原，其中該寄生蟲係由下列組成之群中選出：痢疾阿米巴原蟲(*Entamoeba histolytica*)、結腸小袋條蟲(*Balantidium coli*)、福氏耐格裡變形蟲(*Naegleria fowleri*)、棘阿米巴原蟲(*Acanthamoeba* sp.)、梨型鞭毛蟲(*Giardia lamblia*)、隱孢子蟲(*Cryptosporidium* sp.)、陰道毛滴蟲(*Pneumocystis carinii*)、間日瘧原蟲(*Plasmodium vivax*)、果氏巴貝蟲(*Babesia microti*)、布氏錐蟲(*Trypanosoma brucei*)、枯西氏錐蟲(*Trypanosoma cruzi*)、杜氏利什曼原蟲(*Leishmania donovani*)、弓漿蟲(*Toxoplasma gondii*)、巴西鼠鉤蟲(*Nippostrongylus brasiliensis*)、狐條蟲(*Taenia crassiceps*)及馬來血絲蟲(*Brugia malayi*)。專一性病原-相關抗原之非限定實例包括，例如 HIV gp120、HIV CD4、肝炎 B 糖蛋白 L、肝炎 B 糖蛋白 M、肝炎 B 糖蛋白 S、肝炎 C E1、肝炎 C E2、肝細胞專一性蛋白、單純疱疹病毒 gB、巨細胞病毒 gB 及 HTLV 胞膜蛋白。

【0096】 根據特定示例性實施例，本發明包括專一與 CD3 和 CD20

結合之雙專一性抗原結合分子。此等分子在文中可稱為，例如「抗-CD3/抗-CD20」或「抗-CD3xCD20」或「CD3xCD20」雙專一性分子，或其他類似術語。

【0097】 除非有指出係來自非人類物種(例如「小鼠 CD20」、「猴子 CD20」等)，否則術語「CD20」如文中所用，係指人類 CD20 蛋白。人類 CD20 蛋白具有如 SEQ ID NO：1369 所示之胺基酸序列。

【0098】 如文中所用「抗原結合分子」一詞係指與特定抗原專一結合之包括或包含至少一個互補決定區(CDR)單獨或與一或多個另外的 CDR 及/或架構區(FR)組合之蛋白、多肽或分子複合物。在特定的實施例中，抗原結合分子為一抗體或抗體之片段，如該等術語於文中他處所定義。

【0099】 如文中所用，「雙專一性抗原結合分子」一詞係指包括至少一第一抗原結合區和一第二抗原結合區之蛋白、多肽或分子複合物。與特定抗原專一結合之雙專一性抗原結合分子內的各抗原結合區係包括至少一個 CDR 單獨或與一或多個另外的 CDR 及/或 FR 組合。在本發明內文中，第一抗原結合區係與第一抗原(例如 CD3)專一結合，而第二抗原結合區係與第二，不同的抗原(例如 CD20)專一結合。

【0100】 在本發明特定的示例性實施例中，此雙專一性抗原結合分子為一雙專一性抗體。雙專一性抗體之各抗原結合區係包括一重鏈可變區(HCVR)和一輕鏈可變區(LCVR)。就包括第一和第二抗原結合區之雙專一性抗原結合分子(例如雙專一性抗體)之情況，第一抗原結合區的 CDR 可以字首「A1」來定名，而第二抗原結合區之 CDR 可以字首「A2」來定名。因此，第一抗原結合區之 CDR 在文中可稱為 A1-HCDR1、A1-HCDR2 及 A1-HCDR3；而第二抗原結合區之 CDR 在文中可稱為 A2-HCDR1、A2-HCDR2 及 A2-HCDR3。

【0101】 第一抗原結合區和第二抗原結合區可直接或間接彼此相連形成本發明之雙專一性抗原結合分子。另外，第一抗原結合區和第二抗原結合區可各自與個別的多聚體化區域連接。一多聚體化區域與另一多聚體化區域之連接幫助二個抗原結合區間的連接，藉此形成雙專一性抗原結合

分子。如文中所用，「多聚體化區域」為具有與相同或類似結構或組成之第二多聚體化區域連接之能力的任何巨大分子、蛋白、多肽、胜肽或胺基酸。例如，多聚體化區域可為包括免疫球蛋白 C_H3 區之多肽。多聚體化組份之非限定實例為免疫球蛋白之 Fc 部分(包括 C_H2-C_H3 區)，例如選自同型 IgG1、IgG2、IgG3 和 IgG4 之 IgG 的 Fc 區，以及各同型群組內任何異型。

【0102】 本發明之雙專一性抗原結合分子典型地將包括二個多聚體化區域，例如二個 Fc 區，其為個別抗體重鏈之各自個別的部分。第一和第二多聚體化區可為相同的 IgG 同型，例如 IgG1/IgG1、IgG2/IgG2、IgG4/IgG4 等之多聚體化區。另外，第一和第二多聚體化區可為不同的 IgG 同型，例如 IgG1/IgG2、IgG1/IgG4、IgG2/IgG4 等之多聚體化區。

【0103】 在特定的實施例中，此多聚體化區域為 Fc 片段或含有至少一個半胱胺酸殘基之 1 至約 200 個胺基酸長的胺基酸序列。在其他實施例中，多聚體化區域為半胱胺酸殘基或含半胱胺酸殘基之短胜肽。其他的多聚體化區域包括含有或由白胺酸拉鏈、螺旋-環模體或卷曲螺旋模體所組成之胜肽或多肽。

【0104】 任何雙專一性抗體格式或技術皆可用於製造本發明之雙專一性抗原結合分子。例如，具有第一抗原結合專一性之抗體或其片段可功能性連接(例如以化學偶合、基因融合、非共價連結或其他)至一或多個其他分子實體，例如具有第二抗原結合專一性之另外的抗體或其片段，以產生雙專一性抗原結合分子。可用於本發明內文中之特定示例性雙專一性模式包括(不限於)，例如 scFv-為基礎或雙抗體雙專一性模式、IgG-scFv 融合、雙可變區(DVD)-Ig、細胞融合瘤(Quadroma)、knobs-into-holes、共同輕鏈(例如 knobs-into-holes 之共同輕鏈等)、CrossMab、CrossFab、(SEED)body、白胺酸拉鏈、Duobody、IgG1/IgG2、雙作用 Fab (DAF)-IgG 和 Mab² 雙專一模式(參見，例如 Klein 等人 2012, mAbs 4:6, 1-11 及文中所引述的參考文獻，作為前述模式之審視)。

【0105】 在本發明之雙專一性抗原結合分子的情況下，相較於野生型、自然生成的 Fc 區之版本，多聚體化區，例如 Fc 區可包括一或多個胺基酸

變化(例如插入、刪除或取代)。例如，本發明係包括在 Fc 區中包含一或多個修飾，造成經修飾的 Fc 區在 Fc 和 FcRn 之間具有修飾的結合交互作用(例如促進或減少)之雙專一性抗原結合分子。在一實施例中，此雙專一性抗原結合分子係包括 C_H2 或 C_H3 區中之修飾，其中該修飾增加了酸性環境中 Fc 區對 FcRn 之親和力(例如在其中 pH 範圍從約 5.5 至約 6.0 的核內體中)。此等 Fc 修飾之非限定實例包括，例如位置 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)之修飾；或位置 428 及/或 433(例如 L/R/S/P/Q 或 K)及/或 434(例如 H/F 或 Y)之修飾；或位置 250 及/或 428 之修飾；或位置 307 或 308 (例如 308F、V308F)和 434 之修飾。在一實施例中，此修飾包括 428L(例如 M428L)和 434S(例如 N434S)修飾；428L、259I (例如 V259I)和 308F(例如 V308F)修飾；433K(例如 H433K)和 434(例如 434Y)修飾；252、254 和 256(例如 252Y、254T 和 256E)修飾；250Q 和 428L 修飾(例如 T250Q 和 M428L)；及 307 及/或 308 修飾(例如 308F 或 308P)。

【0106】 本發明亦包括包含第一 Ig C_H3 區及第二 Ig C_H3 區之雙專一性抗原結合分子，其中第一和第二 Ig C_H3 區至少有一胺基酸互不相同，且相較於無此胺基差異之雙專一性抗體，其中至少一胺基酸之差異降低了雙專一性抗體與蛋白 A 之結合。在一實施例中，第一 Ig C_H3 區結合蛋白 A 而第二 Ig C_H3 區含有降低或消除蛋白 A 結合之突變，例如 H95R 修飾(IMGT 之外顯子編號；EU 編號為 H435R)。第二 C_H3 可進一步包括 Y96F 修飾(IMGT；EU 為 Y436F)。在第二 C_H3 中可發現的另外修飾作用，就 IgG1 抗體之情況而言係包括：D16E、L18M、N44S、K52N、V57M 和 V82I (IMGT；EU 為 D356E、L358M、N384S、K392N、V397M 和 V422I)；就 IgG2 抗體之情況為 N44S、K52N 和 V82I (IMGT；EU 為 N384S、K392N 和 V422I)；及就 IgG4 抗體之情況為 Q15R、N44S、K52 N、V57M、R69K、E79Q 和 V82I (IMGT；EU 為 Q355R、N384S、K392N、V397M、R409K、E419Q 和 V422I)。

【0107】 在特定的實施例中，Fc 區可為衍生自一個以上的免疫球蛋白同型之嵌合、組合的 Fc 序列。例如，嵌合的 Fc 區可包括部分或全部衍

生自人類 IgG1、人類 IgG2 或人類 IgG4 C_H2 區之 C_H2 序列，及部分或全部衍生自人類 IgG1、人類 IgG2 或人類 IgG4 之 C_H3 序列。嵌合的 Fc 區亦可含有嵌合的絞鏈區。例如，嵌合絞鏈可包括一衍生自人類 IgG1、人類 IgG2 或人類 IgG4 絞鏈區之「上絞鏈」序列，與衍生自人類 IgG1、人類 IgG2 或人類 IgG4 絞鏈區之「下絞鏈」序列組合。可包括在文中所述的任何抗原-結合分子中之嵌合 Fc 區的特定實例，從 N-至 C-端係包括：[IgG4 C_H1]-[IgG4 上絞鏈]-[IgG2 下絞鏈]-[IgG4 CH2]-[IgG4 CH3]。可包括在文中所述的任何抗原-結合分子中之嵌合 Fc 區的另外實例，從 N-至 C-端係包括：[IgG1 C_H1]-[IgG1 上絞鏈]-[IgG2 下絞鏈]-[IgG4 CH2]-[IgG1 CH3]。可包括在本發明之任何抗原-結合分子中之嵌合 Fc 區的此等及其他實例，係描述於 2013 年 2 月 1 日申請的美國臨時申請案第 61/759,578 號，其係以其全文併入本文中。具有這些一般結構排列之嵌合 Fc 區及其變體，可具有改變的 Fc 受體結合，其相應地影響 Fc 效應子功能。

序列變體

【0108】 相較於可從其衍生個別的抗原結合區之對應的生殖系序列，本發明之抗體和雙專一性抗原結合分子可在重鏈和輕鏈可變區之架構及/或 CDR 區中包括一或多個胺基酸取代、插入及/或刪除。此等突變可藉由將文中所揭示之胺基酸序列與得自，例如公開的抗體序列資料庫之生殖系序列相比較，加以容易地確定。本發明之抗原結合分子可包括由任何文中所揭示的示例胺基酸序列所衍生之抗原結合區，其中在一或多個架構及/或 CDR 區中的一或多個胺基酸係突變成從其衍生抗體之生殖系序列的對應殘基，或另一種人類生殖系序列之對應殘基，或對應生殖系殘基之保守胺基酸取代(此等序列之改變在文中共同稱為「生殖系突變」)。本項技術之一般技術者，由文中所揭示之重鏈和輕鏈可變區序列開始，可容易地製造許多包括一或多個個別的生殖系突變或其組合之抗體和抗原結合片段。在特定的實施例中，V_H 及/或 V_L 區內的所有架構及/或 CDR 殘基係突變回到從其衍生此抗原結合區之原始生殖系序列中所發現的殘基。在其他實施例中，僅特

定的殘基突變回到原始的生殖系序列，例如僅在 FR1 的前 8 個胺基酸中或 FR4 的後 8 個胺基酸中發現突變的殘基，或僅在 CDR1、CDR2 或 CDR3 內發現突變的殘基。在其他的實施例中，一或多個架構及/或 CDR 殘基係突變成不同生殖系序列之對應殘基(亦即與最初從其衍生抗原結合區之生殖系序列不同的生殖系序列)。再者，本發明之抗原結合區在架構及/或 CDR 區內可含有任何二或多個生殖系突變之組合，例如，其中特定的個別殘基係突變成特定生殖系序列之對應殘基，而與原始生殖系序列不同的其他殘基係維持原樣或突變成不同生殖系序列之對應殘基。一旦得到後，含有一或多個生殖系突變之抗原結合區可容易地試驗其一或多種所欲的性質，例如結合專一性改善、結合親和力增加、拮抗或促效性生物性質改善或增進(視情況而定)、致免疫力降低等。以此通用方法所得之包括一或多個抗原結合區的雙專一性抗原結合分子係涵蓋在本發明中。

【0109】 本發明亦包括抗原結合分子，其中一或多個抗原結合區係包含任何具有一或多個保守取代之文中所揭示的 HCVR、LCVR 及/或 CDR 胺基酸序列的變體。例如，本發明係包括包含抗原結合區之抗原結合分子，其具有相對於文中所揭示的任何 HCVR、LCVR 及/或 CDR 胺基酸序列，係帶有例如 10 個或更少、8 個或更少、6 個或更少、4 個或更少之保守性胺基酸取代的 HCVR、LCVR 及/或 CDR 胺基酸序列。「保守性胺基酸取代」為其中一胺基酸殘基係經另一帶有類似化學性質(例如電荷或疏水性)側鏈(R 基)之胺基酸殘基所取代。一般而言，保守性胺基酸取代實質上並不會改變蛋白質的功能特性。具有類似化學性質之側鏈的胺基酸基團實例包括(1)脂系側鏈：甘胺酸、丙胺酸、纈胺酸、白胺酸及異白胺酸；(2)脂系-羥基側鏈：絲胺酸及蘇胺酸；(3)含醯胺側鏈：天門冬醯胺酸和麩醯胺酸；(4)芳香側鏈：苯丙胺酸、酪胺酸及色胺酸；(5)鹼性側鏈：離胺酸、精胺酸及組胺酸；(6)酸性側鏈：天門冬胺酸和麩胺酸，及(7)含硫側鏈有半胱胺酸和甲硫胺酸。較佳的保守性胺基酸取代基群有：纈胺酸-白胺酸-異白胺酸、苯丙胺酸-酪胺酸、離胺酸-精胺酸、丙胺酸-纈胺酸、麩胺酸-天門冬胺酸及天門冬醯胺酸-麩醯胺酸。另外，保守性置換為在 Gonnet 等人(1992) Science 256：

1443-1445(其係以引用的方式併入本文中)所揭示的 PAM250 對數似然矩陣中具有正值之任何變化。「中度保守性」置換為在 PAM250 對數似然矩陣中具有非負值之任何變化。

【0110】 本發明亦包括包含抗原結合區之抗原結合分子，其中該抗原結合區係帶有與文中所揭示的任何 HCVR、LCVR 及/或 CDR 胺基酸序列實質上一致的 HCVR、LCVR 及/或 CDR 胺基酸序列。術語「實質上一致」或「實質上相同」當係指胺基酸段時，係表示當，例如以 GAP 或 BESTFIT 程式使用內建缺位權重最佳化對齊時，二個胺基酸序列享有至少約 95% 序列一致性，及甚佳地至少 98% 或 99% 之序列一致性。較佳地，不同的殘基位置係相差在保守性胺基酸取代。在其中彼此有二或多個保守性取代之不同胺基酸序列的案例中，可調高序列一致性之百分比或類似程度以修正此保守性取代作用之性質。調整之方法已為熟習本項技術者所熟知。參見，例如 Pearson (1994) *Methods Mol. Biol.* 24 : 307-331)，其係以引用的方式併入本文中。

【0111】 多肽之序列類似性，其亦稱為序列一致性，典型地係使用序列分析軟體來測量。蛋白分析軟體使用分配至各種取代、刪除和其他修飾作用(包括保守性胺基酸取代)之類似度量值配出類似的序列。例如，GCG 軟體含有例如 Gap 和 Bestfit 程式，其可以內定參數用於測定密切相關的多肽間，例如來自不同生物物種之同源多肽，或介於野生型和其突變蛋白之序列同源性或序列一致性。參見，例如 GCG Version 6.1。多肽序列亦可使用 FASTA，利用內定或建議參數，GCG Version 6.1 內的程式來作比較。FASTA(例如 FASTA2 和 FASTA3)提供查詢序列和搜尋序列間最佳重疊區之比對和序列一致性百分比(Pearson (2000) *supra*)。當本發明序列與含有較大量來自不同物種的序列資料庫作比較時，另一較佳的演算法為使用內定參數之電腦程式 BLAST，特別是 BLASTP 或 TBLASTN。參見，例如 Altschul 等人(1990) *J. Mol. Biol.* 215 : 403-410 及(1997) *Nucleic Acids Res.* 25 : 3389-402)，其各自係以引用的方式併入本文中。

pH-依賴結合

【0112】 本發明包括具有 pH-依賴結合特性之抗-CD3 抗體和抗-CD3/抗-CD20 雙專一性抗原結合分子。例如，本發明之抗-CD3 抗體在酸性 pH 時，相較於中性 pH，可能出現與 CD3 結合降低。另外，本發明之抗-CD3 抗體在酸性 pH 時，相較於中性 pH，可能出現與 CD3 結合增加。「酸性 pH」一詞係包括低於約 6.2 之 pH 值，例如約 6.0、5.95、5.9、5.85、5.8、5.75、5.7、5.65、5.6、5.55、5.5、5.45、5.4、5.35、5.3、5.25、5.2、5.15、5.1、5.05、5.0 或更低。如文中所用，「中性 pH」一詞係指約 7.0 至約 7.4 之 pH。「中性 pH」一詞係包括約 7.0、7.05、7.1、7.15、7.2、7.25、7.3、7.35 及 7.4 之 pH 值。

【0113】 在特定的情況下，「在酸性 pH 時，相較於中性 pH.....結合降低」係就在酸性 pH 時抗體與其抗原結合之 K_D 值和在中性 pH 時抗體與其抗原結合之 K_D 值的比率(或反之亦然)來表示。例如，抗體或其抗原結合片段在酸性 pH 時，相較於中性 pH，就本發明之目的，若抗體或其抗原結合片段出現約 3 或更大之酸性/中性 K_D 比率，可能被視為出現與 CD3 結合降低。在特定的示例性實施例中，本發明之抗體或其抗原結合片段的酸性/中性 K_D 比率可為約 3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5、10.0、10.5、11.0、11.5、12.0、12.5、13.0、13.5、14.0、14.5、15.0、20.0、25.0、30.0、40.0、50.0、60.0、70.0、100.0 或更大。

【0114】 具有 pH-依賴結合特性之抗體可，例如藉由在酸性 pH 時，相較於中性 pH，針對與特定抗原之結合降低(或提高)，篩選一抗體群組來取得。另外，胺基酸層級之抗原結合區的修飾作用可能產生具有 pH-依賴結合特性之抗體。例如，藉由將一或多個抗原結合區的胺基酸(例如在 CDR 內)以組胺酸殘基取代，可得到相對於中性 pH，在酸性 pH 時具有抗原結合降低之抗體。

包括 Fc 變體之抗體

【0115】 根據本發明特定的實施例，係提供包括一 Fc 區之抗-CD3

抗體及抗-CD3/抗-CD20 雙專一性抗原結合分子，其中該 Fc 區係包括一或多個增進或減少抗體與 FcRn 受體結合之突變，例如在酸性 pH 時，相較於中性 pH。例如，本發明係包括在 Fc 區域之 C_H2 或 a C_H3 區中包含一突變之抗體，其中該突變係增加 Fc 區與 FcRn 在酸性環境之親和力(例如在 pH 範圍從約 5.5 至約 6.0 之核內體中)。當投予動物時，此等突變可使抗體的血清半衰期增加。此等 Fc 修飾之非限定實例包括，例如位置 250(例如 E 或 Q)；250 和 428(例如 L 或 F)之修飾；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)；或位置 428 及/或 433(L/R/S/P/Q 或 K)及/或 434(例如 H/F 或 Y)之修飾；或位置 250 及/或 428 之修飾；或位置 307 或 308(例如 308F、V308F)和 434 之修飾。在一實施例中，此修飾係包括 428L(例如 M428L)和 434S(例如 N434S)修飾；428L、259I(例如 V259I)和 308F(例如 V308F)修飾；433K(例如 H433K)和 434(例如 434Y)修飾；252、254 和 256(例如 252Y、254T 和 256E)修飾；250Q 和 428L 修飾(例如 T250Q 和 M428L)；和 307 及/或 308 修飾(例如 308F 或 308P)。

【0116】 例如，本發明包括抗-CD3 抗體及抗-CD3/抗-CD20 雙專一性抗原結合分子，其係包括包含一或多對由下列組成之群中選出的突變之 Fc 區：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)；以及 433K 和 434F(例如 H433K 和 N434F)。在文中所述的抗體可變區內所有可能的前述 Fc 區突變之組合，和其他突變係涵蓋在本發明的範圍內。

抗體和雙專一性抗原結合分子之生物特性

【0117】 本發明係包括與人類 CD3 結合及引發 T 細胞增生之抗體及其抗原結合片段。例如，本發明包括抗-CD3 抗體，其當藉由活體外 T 細胞增生分析，例如使用文中實例 4 所定義的分析模式(例如在抗-CD3 抗體的存在下評估 Jurkat 細胞或人類 PBMC 之增生)或實質上類似的分析測量時，係以低於約 0.33 pM 之 EC₅₀ 值引發人類 T 細胞增生。在特定的實施例中，本發明之抗體或抗原結合片段，當藉由活體外 T 細胞增生分析，例如使用文

中實例 4 所定義的分析模式或實質上類似的分析測量時，係以低於約 0.32 pM，低於約 0.31 pM，低於約 0.30 pM，低於約 0.28 pM，低於約 0.26 pM，低於約 0.24 pM，低於約 0.22 pM，或，低於約 0.20 pM 之 EC_{50} 值引發人類 T 細胞增生(例如 Jurkat 細胞增生及/或 PBMC 增生)。

【0118】 本發明亦包括與人類 CD3 結合及引發 T-細胞媒介的腫瘤細胞致死之抗體及其抗原結合片段。例如，本發明係包括抗-CD3 抗體，其當以活體外 T-細胞媒介的腫瘤細胞致死分析，例如使用文中實例 6 所定義的分析模式(例如在抗-CD3 抗體的存在下評估 U937 腫瘤細胞被人類 PBMC 殺死之程度)或實質上類似的分析測量時，係以低於約 2.3 pM 之 EC_{50} 值引發 T-細胞媒介的腫瘤細胞致死。在特定的實施例中，本發明之抗體或抗原結合片段，當以活體外 T-細胞媒介的腫瘤細胞致死分析，例如使用文中實例 6 所定義的分析模式或實質上類似的分析測量時，係以低於低於約 2.3 pM，低於約 2.2 pM，低於約 2.1 pM，低於約 2.0 pM，低於約 1.8 pM，低於約 1.6 pM，低於約 1.4 pM，低於約 1.2 pM，低於約 1.0 pM，低於約 0.8 pM，低於約 0.6 pM，或低於約 0.5 pM 之 EC_{50} 值引發 T-細胞媒介的腫瘤細胞致死(例如 PBMC-媒介的 U937 細胞致死)。

【0119】 本發明係包括以高親和力與人類 CD3 結合之抗體及其抗原結合片段。本發明亦包括以中或低親和力與人類 CD3 結合之抗體及其抗原結合片段，依照治療情況及所預的特定標靶性質。例如，就其中一臂與 CD3 結合而另一臂與目標抗原(例如 CD20)結合之雙專一性抗原結合分子的情況，可能希望目標抗原結合臂係以高親和力與目標抗原結合，同時抗-CD3 臂僅以中度或低親和力與 CD3 結合。以此方式，可達到優先將抗原結合分子之目標對準表現目標抗原之細胞，同時避免一般/非標靶 CD3 結合及後續與其有關的不良副作用。

【0120】 根據特定的實施例，本發明係包括，當以表面電漿子共振，例如使用文中實例 3 所定義的分析模式所測定，係以(例如於 25°C)低於約 15 nM 之 K_D 與人類 CD3 結合之抗體及抗體的抗原結合片段。在特定的實施例中，本發明之抗體或抗原結合片段，如以表面電漿子共振，例如使用文

中實例 3 所定義的分析模式(例如 mAb-捕捉或抗原-捕捉模式)或實質上類似的分析所測定，係以低於約 5 nM，低於約 2 nM，低於約 1 nM，低於約 800 pM，低於約 600 pM，低於約 500 pM，低於約 400 pM，低於約 300 pM，低於約 200 pM，低於約 180 pM，低於約 160 pM，低於約 140 pM，低於約 120 pM，低於約 100 pM，低於約 80 pM，低於約 60 pM，低於約 40 pM，低於約 20 pM 或低於約 10 pM 之 K_D 與 CD3 結合。

【0121】 本發明亦包括，如以表面電漿子共振於 25°C 或 37°C，例如使用文中實例 3 所定義的分析模式或實質上類似的分析所測定，係以大於約 10 分鐘的解離半衰期($t_{1/2}$)與 CD3 結合之抗體及其抗原結合片段。在特定的實施例中，本發明之抗體或抗原結合片段，如以表面電漿子共振於 25°C 或 37°C，例如使用文中實例 3 所定義的分析模式(例如 mAb-捕捉或抗原-捕捉模式)或實質上類似的分析所測定，係以大於約 20 分鐘，大於約 30 分鐘，大於約 40 分鐘，大於約 50 分鐘，大於約 60 分鐘，大於約 70 分鐘，大於約 80 分鐘，大於約 90 分鐘，大於約 100 分鐘，大於約 200 分鐘，大於約 300 分鐘，大於約 400 分鐘，大於約 500 分鐘，大於約 600 分鐘，大於約 700 分鐘，大於約 800 分鐘，大於約 900 分鐘，大於約 1000 分鐘，或大於約 1200 分鐘之 $t_{1/2}$ 與 CD3 結合。

【0122】 本發明係包括能同時與人類 CD3 和人類 CD20 結合之雙專一性抗原結合分子(例如雙專一性抗體)。根據特定的實施例，本發明之雙專一性抗原結合分子係與表現 CD3 及/或 CD20 之細胞專一性相互作用。雙專一性抗原結合分子與表現 CD3 及/或 CD20 之細胞結合的程度可藉由如文中實例 8 所說明的螢光活化的細胞分選(FACS)來評估。例如，本發明包括與表現 CD3 但不表現 CD20(例如 Jurkat)之人類 T 細胞株，表現 CD20 但不表現 CD3(例如 Raji)之人類 B 細胞株及/或靈長類 T-細胞(例如獼猴週邊血液單核細胞[PBMC])專一結合之雙專一性抗原結合分子。本發明係包括，如使用實例 8 中所述之 FACS 分析或實質上類似分析所測定，係以從約 9.0×10^{-6} 至約 2.0×10^{-9} 或更低之 EC_{50} 值與任何前述細胞和細胞株結合之雙專一性抗原結合分子。

【0123】 本發明亦包括具有一或多項由下列組成之群中選出之特性的抗-CD3/抗-CD20 雙專一性抗原結合分子：(a)於活體外引發 PBMC 增生(參見，例如文中實例 9)；(b)在人類全血中活化 T-細胞，引起 IFN γ 釋放及 CD25 上調(參見，例如文中實例 10)；(c)在抗-CD20-阻抗的細胞株上引發 T-細胞媒介的細胞毒殺(參見，例如文中實例 11)；(d)引發對人類 B-細胞的細胞毒殺(例如 Raji；參見，例如實例 13)；(e)在人類免疫細胞重建之小鼠中去除 B-細胞(例如 CD19+ B-細胞)(參見，例如文中實例 14)；及(f)於小鼠異種移植中減少 B-細胞腫瘤體積(例如 Raji 腫瘤體積)(參見，例如實例 15)。

【0124】 本發明包括能於一對象中去除 B 細胞之抗-CD3/抗-CD20 雙專一性抗原結合分子(參見，例如實例 16)。例如，根據特定的實施例，係提供抗-CD3/抗-CD20 雙專一性抗原結合分子，其中係將雙專一性抗原結合分子單一投予一對象(例如以約 0.1 mg/kg、約 0.08 mg/kg、約 0.06 mg/kg、約 0.04 mg/kg、約 0.04 mg/kg、約 0.02 mg/kg、約 0.01 mg/kg 或更低的劑量)，使此對象之 B 細胞數目下降(例如由此對象所採集的血液樣本中)至可偵測量以下。在特定的實施例中，單一投予約 0.1 mg/kg 劑量之抗-CD3/抗-CD20 雙專一性抗原結合分子，係在將雙專一性抗原結合分子投予此對象後約第 7 天、約第 6 天、約第 5 天、約第 4 天、約第 3 天、約第 2 天、約第 1 天，使此對象之 B 細胞數目下降至可偵測量以下。根據特定的實施例，單一投予約 0.01 mg/kg 劑量之本發明抗-CD3/抗-CD20 雙專一性抗原結合分子，在投予後，直到至少約 7 天、8 天、9 天、10 天、11 天、12 天、13 天、14 天、15 天、16 天、17 天、18 天或更多天，使此 B 細胞數目仍在可偵測量以下。如文中所用，「可偵測量以下」一詞係指在從一對象抽取的血液樣本中，使用標準的 B 細胞偵測分析，例如如文中實例 16 中所述之 B 細胞標記的 FACS 分析，無法直接或間接偵測到 B 細胞。

【0125】 在相關的實施例，係提供抗-CD3/抗-CD20 雙專一性抗原結合分子，其中在投予約 0.01 mg/kg 單一劑量之抗原結合分子至此對象後約第 1 天至約第 28 天，從一對象抽出的每微升血液之 B 細胞，比投予前由此對象抽出的每微升血液之 B 細胞數目低 25%。在特定其他的實施例中，係

提供抗-CD3/抗-CD20 雙專一性抗原結合分子，其中在投予約 0.01 mg/kg 單一劑量之抗原結合分子至此對象後約第 1 天至約第 56 天，從一對象抽出的每微升血液之 B 細胞，比投予前由此對象抽出的每微升血液之 B 細胞數目低 50%。

【0126】 本發明亦提供抗-CD3/抗-CD20 雙專一性抗原結合分子，當投予一對象，其造成不超過一次短暫的 T 細胞降低。例如，係提供抗-CD3/抗-CD20 雙專一性抗原結合分子，當以約 0.01 mg/kg 之劑量投予一對象時，在投與後第 1 天造成 T 細胞下降，但其中每微升血液之 T 細胞數在之後的時間點即回復(例如在投予後約第 2 天、第 7 天、第 14 天、第 28 天、第 42 天、第 56 或之後)。例如，本發明係提供抗-CD3/抗-CD20 雙專一性抗原結合分子，其中在投予約 0.01 mg/kg 劑量之抗原結合分子至一對象後約第 14 天至約第 56 天，從該對象抽出的每微升血液之 T 細胞，係等於或大於投予雙專一性抗原結合分子之前由該對象抽出的每微升血液之 T 細胞數目。

抗原決定基定位及相關技術

【0127】 與本發明抗原結合分子結合之 CD3 上的抗原決定基可由 3 或多個(例如 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 個或更多)CD3 蛋白之胺基酸的單一連續序列所組成。另外，抗原決定基可由多數個 CD3 之非連續胺基酸(或胺基酸序列)所組成。本發明之抗體可與包含在單一 CD3 鏈(例如 CD3- ϵ 、CD3- δ 或 CD3- γ)內的胺基酸相互作用，或可與二或多條不同 CD3 鏈上的胺基酸相互作用。術語「抗原決定基」，如文中所用，係指與抗體分子可變區中稱為補位(paratope)的特定抗原結合位置相互作用之抗原決定位。單一抗原可具有一個以上的抗原決定基。因此，不同的抗體可與抗原的不同區域結合並可具有不同的生物效應。抗原決定基可為構型或線性。構型抗原決定基係由直鏈多肽鏈不同線段之空間上並列的胺基酸所產生。線性抗原決定基係由多肽鏈相鄰的胺基酸殘基所產生。在特定的情況下，抗原決定基可包括抗原上的醣類基團、磷醯基或磺醯基。

【0128】 各種本項技術之一般技術者已知的技術皆可用於測定抗體之抗原結合區是否與多肽或蛋白內的「一或多個胺基酸交互作用」。示例的技術包括，例如習用的交叉阻斷分析，例如描述於 *Antibodies*, Harlow and Lane (Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harb., NY) 中，丙胺酸掃描突變分析、胜肽墨點分析(Reineke(2004), *Methods Mol Biol* 248 : 443-463)及胜肽裂解分析。此外，可使用例如抗原決定基切除、抗原決定基萃取及抗原之化學修飾等方法(Tomer(2000) *Protein Science* 9 : 487-496)。可用於辨識多肽內與抗體之抗原結合區相互作用之胺基酸的另外方法係以質譜偵測氫/氘交換。一般而言，氫/氘交換方法係包括以氘標定有關的蛋白，接著讓抗體與氘標定的蛋白結合。接著，將蛋白/抗體複合物轉置於水中，讓除了受抗體保護的殘基(其仍為氘標定)以外的所有殘基發生氫-氘交換。解離抗體後，將目標蛋白以蛋白酶裂解並以質譜分析，藉此找出氘標定殘基，其係相當於與抗體交互作用之專一性胺基酸。參見，例如 Ehring (1999) *Analytical Biochemistry* 267(2):252-259 ; Engen 和 Smith (2001) *Anal. Chem.* 73:256A-265A。抗原/抗體複合物之 X-光晶體學亦可用於抗原決定基定位之目的。

【0129】 本發明進一步係包括與任何文中所述之特定示例性抗體相同之抗原決定基結合的抗-CD3 抗體(例如，包括如文中表 1 所述之任何胺基序的抗體)。同樣的，本發明亦包括與任何文中所述之特定示例性抗體(例如，包括如文中表 1 所述之任何胺基序的抗體)競爭與 CD3 結合之抗-CD3 抗體。

【0130】 本發明亦包括雙專一性抗原結合分子，其包含專一與人類 CD3 結合之第一抗原結合區，及專一與人類 CD20 結合之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區係與任何文中所述之特定示例性 CD3-專一抗原結合區相同之 CD3 上的抗原決定基結合，及/或其中第二抗原結合區係與任何文中所述之特定示例性 CD20-專一抗原結合區相同之 CD20 上的抗原決定基結合。

【0131】 同樣的，本發明亦包括雙專一性抗原結合分子，其包含專一

與人類 CD3 結合之第一抗原結合區，及專一與人類 CD20 結合之第二抗原結合區，其中第一抗原結合區係與任何文中所述之特定示例性 CD3-專一抗原結合區競爭與 CD3 之結合，及/或其中第二抗原結合區係與任何文中所述之特定示例性 CD20-專一抗原結合區競爭與 CD20 之結合。

【0132】 藉由使用本項技術中已知的習用方法，可容易地測定特定的抗原結合分子(例如抗體)或其抗原結合區是否與本發明之參照抗原結合分子相同的抗原決定基結合或是與其競爭結合。例如，測定試驗抗體是否如同本發明參照的雙專一性抗原結合分子與 CD3 或 CD20)上相同的抗原決定基結合，首先係讓參照的雙專一性分子與 CD3 蛋白(或 CD20 蛋白)結合。接著，評估試驗抗體與 CD3(或 CD20)分子結合之能力。若試驗抗體在與參照的雙專一性抗原結合分子飽和結合後，能與 CD3(或 CD20)結合，則其可結論出，該試驗抗體係與參照的雙專一性抗原結合分子不同的 CD3(或 CD20)抗原決定基結合。另一方面，若試驗抗體在與參照的雙專一性抗原結合分子飽和結合後，不能與 CD3(或 CD20)分子結合，則試驗抗體可能與和本發明之參照的雙專一性抗原結合分子結合的抗原決定基相同之 CD3(或 CD20)抗原決定基結合。然後可進行另外例行的實驗(例如胜肽突變和結合分析)，以確定所觀察到無試驗抗體結合事實上是否係由於與和參照的雙專一性抗原結合分子相同的抗原決定基結合所致，或是否是立體阻斷(或另外的現象)造成無觀察到結合。此類實驗可使用 ELISA、RIA、Biacore、流式細胞儀或本項技術中可取得的另外其他量性或質性抗體-結合分析來進行。依照本發明特定的實施例，如於競爭性結合分析中所測，若例如一 1-、5-、10-、20-或 100-倍過量的抗原結合蛋白抑制另一抗體之結合至少 50%，但較佳地 75%、90%或甚至 99%，則二種抗原結合蛋白係與相同(或重疊)的抗原決定基結合(參見，例如 Junghans 等人, *Cancer Res.* 1990 50:1495-1502)。另外，若基本上降低或消除一抗原結合蛋白之結合的抗原中所有的胺基酸突變，係降低或消除另一種抗原結合蛋白之結合，則二種抗原結合蛋白被認為係與相同的抗原決定基結合。若僅一亞群的胺基酸突變降低或消除一抗原結合蛋白之結合或消除另一種抗原結合蛋白之結合，則二種抗原結合蛋白被

認為具有「重疊的抗原決定基」。

【0133】 為了測定一抗體或其抗原結合區是否與參照的抗原結合分子競爭結合，係以二個定向進行上述結合方法：第一定向：讓參照的抗原結合分子在飽和的條件下與 CD3 蛋白(或 CD20 蛋白)結合，接著評估試驗抗體與 CD3(或 CD20)分子之結合。第二定向：讓試驗抗體在飽和的條件下與 CD3(或 CD20)分子結合，接著評估參照的抗原結合分子與 CD3(或 CD20)分子之結合。若在二個定向中，僅有第一(飽和)抗原結合分子能與 CD3(或 CD20)分子結合，則結論出試驗抗體和參照的抗原結合分子係競爭與 CD3(或 CD20)結合。本項技術之一般技術者應了解，與參照的抗原結合分子競爭結合之抗體可能不一定係與參照抗體相同之抗原決定基結合，但可能藉由與重疊或相鄰的抗原決定基結合，在立體上阻斷參照抗體之結合。

製備抗原結合區及建構雙專一性分子

【0134】 對特定抗原專一之抗原結合區可藉由任何本項技術中已知的抗體生產技術來製備。一旦獲得後，對二種不同抗原(例如 CD3 和 CD20)專一之二種不同的抗原結合區可以相對彼此適合的排列使用習用方法，產生本發明之雙專一性抗原結合分子。(可用於建構本發明雙專一性抗原結合分子之示例的雙專一性抗體模式之論述係提供於文中他處)。在特定的實施例中，本發明之多專一性抗原結合分子的一或多個個別組份(例如重鏈和輕鏈)係衍生自嵌合、人源化或全人類抗體。製造此等抗體之方法已為本項技術所熟知。例如，可使用 VELOCIMMUNE™技術製備一或多條本發明雙專一性抗原結合分子之重鏈及/或輕鏈。使用 VELOCIMMUNE™技術(或任何其他人類抗體產生技術)，起初先單離對特定抗原(例如 CD3 或 CD20)具高親和力之具有人類可變區和小鼠恆定區的嵌合抗體。將抗體定性並就所欲的性質來選擇，包括親和力、選擇性、抗原決定基等。以所欲的人類恆定區置換小鼠恆定區產生本發明全人類抗體，及/或輕鏈其可併入本發明之雙專一性抗原結合分子中。

【0135】 基因工程動物可用於製造人類雙專一性抗原結合分子。例如，

可使用不能重排和表現內生性小鼠免疫球蛋白輕鏈可變序列之基因改造小鼠，其中小鼠僅表現一或二個由人類免疫球蛋白序列操作上在內生性小鼠 κ 基因座連接小鼠 κ 輕鏈恆定基因所編碼的人類輕鏈可變區。此基因改造小鼠可用於製造包括連結相同輕鏈之二種不同重鏈的全人類雙專一性抗原結合分子，該輕鏈係包括衍生自二種不同人類輕鏈可變區基因片段其中一種之可變區。(參見，例如 US 2011/0195454 就此工程化小鼠詳細論述及將其用於製造雙專一性抗原結合分子)。

生物等效性

【0136】 本發明係涵蓋具有與文中所揭示的示例分子不同但保留與 CD3 及/或 CD20 結合能力之胺基酸序列的抗原結合分子。此等變體分子，當與親代序列相比較時，可包括一或多個胺基酸之添加、刪除或取代，但具有與所述的雙專一性抗原結合分子實質上相當之生物活性。

【0137】 本發明係包括與文中所述的任何示例性抗原結合分子為生物等效之抗原結合分子。二種抗原結合蛋白或抗體，若例如其為醫藥同等物或醫藥替代品，當於類似的實驗條件下以單一劑量或多劑量之相同的莫耳劑量投予時，其吸收速率和程度並無顯示顯著的差異，則係視為生物等效的。某些抗原結合分子若其吸收程度相當但是吸收速率不同應可視為等效物或醫藥替代品，且仍可視為生物等效，因為此等吸收速率上的差異為故意的並反映在標示上，對於達到例如長期使用之有效體藥濃度並非必要的，且就特定藥物產品的研究上被視為無醫療上的顯著性。

【0138】 在一實施例中，二種抗原結合蛋白若在其安全性、純度及效力上不具有臨床上有意義的差異，則為生物等效的。

【0139】 在一實施例中，若相較於無此變更之持續治療，病患可在參照產品和生物產品間作一或多次變更而無預期的有害效應之風險增加(包括臨床上致免疫性之明顯改變或效用減低)，則二種抗原結合蛋白為生物等效的。

【0140】 在一實施例中，若二種抗原結合蛋白係藉由共同的機制或作

用機制作用於症狀或所用症狀，而達到此等機制已知的程度，則二者係為生物等效的。

【0141】 生物等效性可藉由活體內和活體外方法來驗證。生物等效性測量包括，例如(a)人類或其他哺乳動物之活體內試驗，其中係測量血液、血漿、血清或其他生物體液中隨時間變化之抗體或其代謝物濃度；(b)與人類活體內生物可利用性數據有相互關係及可合理預測此數據之活體外試驗；(c)人類或其他哺乳動物之活體內試驗，其中係測量隨時間變化之抗體(或其目標)的適當急性藥理效用；及(d)已建立抗原結合蛋白之安全性、效力或生物可利用性或生物等效性之良好對照的臨床試驗。

【0142】 文中所述之示例性雙專一性抗原結合分子的生物等效變體可藉由，例如製造各種殘基或序列之取代，或刪除生物活性不需要的末端或內部殘基或序列來建構。例如，生物活性不需要的半胱胺酸殘基可刪除或以其他的胺基酸置換，以防止因變性而形成不必要或不正確的分子內雙硫橋。在其他內容中，生物等效的抗原結合蛋白可包括文中所述之示例性雙專一性抗原結合分子的變體，其包含修飾分子之糖基化特性的胺基酸改變，例如消除或移除糖基化之突變。

物種選擇性和物種交叉反應

【0143】 根據本發明特定的實施例，抗原結合分子係提供與人類 CD3 結合但不與其他物種 CD3 結合。亦提供與人類 CD20 結合但不與其他物種 CD20 結合之抗原結合分子。本發明亦包括與人類 CD3 及來自一或多種非人類物種之 CD3 結合的抗原結合分子；及/或與人類 CD20 及來自一或多種非人類物種之 CD20 結合的抗原結合分子。

【0144】 根據本發明特定的示例性實施例，抗原結合分子係提供與人類 CD3 及/或人類 CD20 結合，以及可或不可與(視情況而定)一或多種小鼠、大鼠、天竺鼠、倉鼠、沙鼠、豬、貓、狗、兔、山羊、綿羊、牛、馬、駱駝、獼猴、絨猴、恆河猴或黑猩猩 CD3 及/或 CD20 結合。例如，在本發明特定的示例性實施例中，係提供包括與人類 CD3 和獼猴 CD3 結合之第一抗

原結合區及專一與人類 CD20 結合之第二抗原結合區的雙專一性抗原結合分子。

免疫接合物

【0145】 本發明涵蓋與療效成份，例如細胞毒素、化療藥物、免疫抑制劑或放射性同位素接合之抗原結合分子(免疫接合物)。細胞毒性劑包括任何對細胞有害之試劑。用於形成免疫接合物之適合的細胞毒性劑及化療劑實例已為本項技術所知(參見，例如 WO 05/103081)。

治療調配物及給藥

【0146】 本發明係提供包括本發明之抗原結合分子的醫藥組成物。本發明之醫藥組成物係與適合的載劑、賦形劑和其他提供改善轉移、運送、耐受性及類似性質之藥劑所調配。許多適合的調配物可參見所有醫藥化學家已知的處方集：賓州伊斯頓馬克出版公司之 Remington's Pharmaceutical Sciences。這些調配物包括，例如散劑、糊膏、軟膏、軟凍、蠟、油、脂質、含脂質(陽離子或陰離子)之囊泡 (例如 LIPOFECTIN™, Life Technologies, Carlsbad, CA)、DNA 接合物、無水吸收糊膏、水包油和油包水乳劑、乳劑碳蠟(各種分子量之聚乙二醇)、半固體凝膠及含碳蠟(carbowax)之半固體混合物。亦參見 Powell 等人 "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52 : 238-311。

【0147】 投予病患之抗原結合分子劑量可依照病患的年齡和體型大小、標的疾病、症狀、給藥路徑及其類似因素而不同。較佳的劑量典型地係根據體重或體表面積來計算。當本發明之雙專一性抗原結合分子係用於成人病患之治療目的時，有利的一般可以靜脈給予約 0.01 至約 20 毫克/kg 體重，更佳地約 0.02 至約 7，約 0.03 至約 5，或約 0.05 至約 3 毫克/kg 體重之單一劑量的本發明雙專一性抗原結合分子。依照症狀之嚴重度，治療之頻率和作用期可調整。給予雙專一性抗原結合分子之有效劑量和時程可依經驗來決定；例如可以定期評估來監看病患進步，並據此調整劑量。再者，

物種間劑量之衡量可使用本項技術熟知的方法來進行(例如 Mordenti 等人, 1991, *Pharmaceut. Res.* 8 : 1351)。

【0148】 各種的遞送系統已為所知並可用於投予本發明之醫藥組成物，例如包膠之微脂體、微粒、微膠囊、能表現突變病毒之重組細胞、受體媒介的內吞作用(參見，例如 Wu 等人 (1987) *J. Biol. Chem.* 262 : 4429-4432)。導入方法包括(但不限於)皮內、肌肉內、腹膜內、靜脈內、皮下、鼻內、硬膜外和口服路徑。組成物可以任何方便的路徑，例如以輸注或團注、以經由上皮或黏膜層(例如口腔黏膜、直腸和腸黏膜等)吸收來給藥，並可與其他生物活性劑共同給藥。給藥可為全身性或局部的。

【0149】 本發明之醫藥組成物可以標準針或注射器由皮下或靜脈內來遞送。此外，就皮下遞送而言，筆型遞送裝置可容易地用於遞送本發明之醫藥組成物。此筆型遞送裝置可為重複使用型或拋棄型。可重複使用的筆型遞送裝置一般係利用含有醫藥組成物之可更換補充匣。一旦匣內的所有醫藥組成物投予後而補充匣變空，此空匣可容易丟棄並更換新的含醫藥組成物之補充匣。然後此筆型遞送裝置便可再使用。在拋棄型筆型遞送裝置中無可置換的補充匣。取而代之的，拋棄型筆型遞送裝置係預先填充醫藥組成物收藏在裝置內的儲槽中。一旦醫藥組成物的儲槽變空，整個裝置便可丟棄。

【0150】 許多可重複使用的筆型和自動注射器遞送裝置已應用於皮下遞送本發明之醫藥組成物。實例包括(但不限於)AUTOPEN™ (Owen Mumford, Inc., Woodstock, UK)、DISETRONIC™ 筆(Disetronic Medical Systems, Bergdorf, Switzerland)、HUMALOG MIX 75/25™ 筆、HUMALOG™ 筆、HUMALIN 70/30™ 筆(Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN)、NOVOPEN™ I、II 及 III (Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark)、NOVOPEN JUNIOR™ (Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark)、BD™ 筆(Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ)、OPTIPEN™、OPTIPEN PRO™、OPTIPEN STARLET™ 及 OPTICLIK™ (sanofi-aventis, Frankfurt, Germany)，僅提出一些。用於皮下遞送本發明醫藥組成物之拋棄型筆型遞送裝置包括(但不限於)SOLOSTAR™ 筆

(sanofi-aventis)、FLEXPENT™ (Novo Nordisk)及 KWIKPEN™ (Eli Lilly)、SURECLICK™ 自動注射器 (Amgen, Thousand Oaks, CA)、PENLET™ (Haselmeier, Stuttgart, Germany)、EPIPEN (Dey, L.P.)及 HUMIRA™ 筆 (Abbott Labs, Abbott Park IL)，僅提出一些。

【0151】 在特定的情況下，醫藥組成物可以控制釋放系統來遞送。在一實施例中，可使用幫浦(參見 Langer, *supra*；Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14：201)。在另一實施例中，可使用聚合物質；參見 Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Raton, Florida。又在另外的實施例中，控制釋放系統可放置在靠近組成物的目標處，因此僅需要全身劑量之一部分(參見，例如 Goodson, 1984, in Medical Applications of Controlled Release, *supra*, vol. 2, pp. 115-138)。其他的控制釋放系統係論述於 Langer, 1990, Science 249：1527-1533 之評論中。

【0152】 可注射的製備物可包括用於靜脈內、皮下、皮內及肌肉內注射、點滴輸注等之劑型。這些可注射製備物可以公開已知的方法來製備。例如，可注射製備物可，例如藉由將上述抗體或其鹽溶解、懸浮或乳化於注射上習用的無菌水性媒劑或油性媒劑中來製備。注射用之水性媒劑有，例如生理食鹽水、含葡萄糖之等張溶液和其他佐劑等，其可與適合的增溶劑例如醇(例如乙醇)、多醇(例如丙二醇、聚乙二醇)、非離子介面活性劑[例如聚山梨醇酯 80、HCO-50(氫化蓖麻油之聚環氧乙烷(50 莫耳)加合物)]等組合使用。油性媒劑，可使用芝麻油、大豆油等，其可與增溶劑例如苯甲酸苯甲基酯、苯甲醇等組合使用。因此所製備的注射液較佳地係填充於適當的安瓶中。

【0153】 有利地，上述之口服或非經腸用途之醫藥組成物係製備成適合活性成份劑量之單位劑型。此等單位劑量之劑型包括，例如錠劑、片劑、膠囊、注射劑(安瓶)、栓劑等。所含的前述抗體之量一般每單位劑量之劑型為約 5 至約 500 毫克；特別是注射形式，較佳的前述抗體係含有約 5 至約 100 毫而其他劑型為約 10 至約 250 毫克。

抗原結合分子之治療用途

【0154】 本發明係包括：包含於一有此需要之對象中投予包括專一與 CD3 和目標抗原(例如 CD20)結合之抗-CD3 抗體或雙專一性抗原結合分子的治療組成物之方法。此治療組成物可包括任何文中所揭示之抗體或雙專一性抗原結合分子以及醫藥上可接受之載劑或稀釋劑。如文中所用，「有此需要之對象」一詞係指具有一或多種癌症之症候或適應症之人類或非人類動物(例如表現腫瘤或患有任何下文所指的癌症之對象)，或另外可從抑制或降低 CD20 活性或去除 CD20+ B 細胞而得利之對象。

【0155】 本發明之抗體及雙專一性抗原結合分子(及包括彼等之治療組成物)可用於，除了其他外，治療其中刺激、活化及/或以免疫反應為目標應為有利的疾病或病症。特言之，本發明之抗-CD3/抗-CD20 雙專一性抗原結合分子可用於治療、預防及/或改善任何與 CD20 表現或活性或 CD20+ B 細胞增生有關或由其所媒介之疾病或病症。達成本發明治療方法之作用機制係包括在效應子細胞的存在下殺死表現 CD20 之細胞，例如，藉由 CDC、細胞凋亡、ADCC、吞噬作用或藉由二或多種這些機制的組合。可使用本發明之雙專一性抗原結合分子抑制或殺死的表現 CD20 細胞包括，例如致腫瘤細胞。

【0156】 本發明之抗原結合分子可用於治療，例如發生於腦及腦膜、口咽、肺及支氣管樹、胃腸道、男性和女性生殖道、肌肉、骨骼、皮膚和附屬件、結締組織、脾、免疫系統、造血細胞和骨髓、肝及泌尿道和特定的感官器官例如眼睛之原生及/或轉移腫瘤。在特定的實施例中，本發明之雙專一性抗原結合分子可用於治療一或多種下列癌症：腎細胞癌、胰臟癌、乳癌、頭和頸癌、前列腺癌、惡性膠質瘤、骨肉瘤、大腸直腸癌、胃癌(例如帶有 MET 增幅之胃癌)、惡性間皮瘤、多發性骨髓瘤、卵巢癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、滑液肉瘤、甲狀腺癌和黑色素瘤。根據特定的示例性實施例，本發明之雙專一性抗原結合分子可用於治療 B 細胞癌(例如何傑金氏淋巴瘤、非何傑金氏淋巴瘤[NHL]、前軀 B 細胞淋巴母細胞白血病/淋巴瘤、成熟 B 細胞腫瘤、B 細胞慢性淋巴性白血病/小淋巴性淋巴瘤、B 細

胞前淋巴性白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤、被套細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、皮膚濾泡中心淋巴瘤、週邊區域淋巴瘤、毛狀細胞淋巴瘤、瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、漿細胞瘤、漿細胞骨髓瘤、移植後淋巴增生病症、華氏(Waldenstrom's)巨球蛋白血症及間變性大細胞淋巴瘤)。

【0157】 根據本發明特定的實施例，抗原結合分子可用於治療患有 B 細胞淋巴瘤(例如 NHL)，其對單獨的抗-CD20 治療具阻抗性或反應不完全(例如對利妥昔單抗具抗性)之病患。

【0158】 本發明亦包括於一對象中治療殘餘癌之方法。如文中所用，術語「殘餘癌」係指以抗癌療法治療後，在一對象中存在或持續留有一或多個癌細胞。

【0159】 根據特定方面，本發明係提供治療與 CD20 表現有關的疾病或病症(例如 B 細胞淋巴瘤)之方法，其包括在一對象已接受抗-CD20 單一治療後，將一或多種文中他處所述的雙專一性抗原結合分子投予該對象(例如在投予包括抗-CD20 抗體，如利妥昔單抗之醫藥組成物後)。例如，本發明係包括治療 B 細胞淋巴瘤之方法，其包括在一病患已接受抗-CD20 單一治療後 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、1 週、2 週、3 週或 4 週、2 個月、4 個月、6 個月、8 個月、1 年或更久，將抗-CD3/抗-CD20 雙專一性抗原結合分子投與該對象。

組合治療及調配物

【0160】 本發明係提供包括將包含文中所述之任何示例性抗體和雙專一性抗原結合分子之醫藥組成物與一或多種另外的治療劑組合給藥之方法。可與本發明之抗原結合分子組合或組合給藥之示例性另外的治療劑包括，例如 EGFR 拮抗劑(例如抗-EGFR 抗體[例如，西妥昔單抗(cetuximab)或帕尼單抗(panitumumab)]或 EGFR 之小分子抑制劑[例如，吉非替尼(gefitinib)或厄洛替尼(erlotinib)])，另外的 EGFR 家族成員之拮抗劑，例如 Her2/ErbB2、ErbB3 或 ErbB4(例如抗-ErbB2、抗-ErbB3 或抗-ErbB4 抗體或 ErbB2、ErbB3 或 ErbB4 活性之小分子抑制劑)，EGFRvIII 之拮抗劑(例如專

一與 EGFRvIII 結合之抗體)，cMET 拮抗劑(例如抗-cMET 抗體)，IGF1R 拮抗劑(例如抗-IGF1R 抗體)，B-raf 抑制劑(例如威羅菲尼(vemurafenib)、索拉非尼(sorafenib)、GDC-0879、PLX-4720)，PDGFR- α 抑制劑(例如抗-PDGFR- α 抗體)，PDGFR- β 抑制劑(例如抗-PDGFR- β 抗體)，VEGF 拮抗劑(例如 VEGF-Trap，參見例如 US 7,087,411 (文中亦稱為"VEGF-抑制融合蛋白")、抗-VEGF 抗體(例如貝伐單抗(bevacizumab))、VEGF 受體之小分子激媒抑制劑(例如舒尼替尼(sunitinib)、索拉非尼(sorafenib)或帕唑帕尼(pazopanib))、DLL4 拮抗劑(例如揭示於 US 2009/0142354 中之抗-DLL4 抗體，如 REGN421)、Ang2 拮抗劑(例如揭示於 US 2011/0027286 中之抗-Ang2 抗體，例如 H1H685P)、FOLH1 拮抗劑(例如抗-FOLH1 抗體)、PRLR 拮抗劑(例如抗-PRLR 抗體)、STEAP1 或 STEAP2 拮抗劑(例如抗-STEAP1 抗體或抗-STEAP2 抗體)、TMPRSS2 拮抗劑(例如抗-TMPRSS2 抗體)、MSLN 拮抗劑(例如抗-MSLN 抗體)、CA9 拮抗劑(例如抗-CA9 抗體)、尿溶蛋白(uroplakin)拮抗劑(例如抗-尿溶蛋白抗體)、單價 CD20 拮抗劑(例如單價抗-CD20 抗體如利妥昔單抗)等。可有利地與本發明之抗原結合分子組合之其他試劑包括細胞激素抑制劑，其包括小分子細胞激素抑制劑和抗體及與細胞激素，例如 IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-9、IL-11、IL-12、IL-13、IL-17、IL-18 或其個別的受體結合之抗體。

【0161】 本發明亦包括包含文中所提及之任何抗原結合分子與一或多種下列抑制劑之治療組合：VEGF、Ang2、DLL4、EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4、EGFRvIII、cMet、IGF1R、B-raf、PDGFR- α 、PDGFR- β 、FOLH1、PRLR、STEAP1、STEAP2、TMPRSS2、MSLN、CA9、uroplakin 或任何前述的細胞激素，其中該抑制劑為一適配體、反義分子、核糖酵素、siRNA、肽體、奈米抗體或抗體片段(例如 Fab 片段；F(ab')₂ 片段；Fd 片段；Fv 片段；scFv；dAb 片段；或其他工程化分子，例如二抗體、三抗體、四抗體、微小抗體和最效識別單元)。本發明之抗原結合分子亦可與抗病毒、抗生素、鎮痛劑、皮質類固醇及/或 NSAID 組合給藥及/或共調配。本發明之抗原結合分子亦可作為同時包括放射線治療及/或習用化療之治療療法的一部分來給

藥。

【0162】 另外的治療活性組份可在投予本發明抗原結合分子之前、同時或之後不久給藥(就本揭示文之目的，此等給藥療法係被視為是本發明之抗原結合分子與另外的治療活性組份「組合」給藥)。

【0163】 本發明係包括其中本發明之抗原結合分子係與一或多種如文中他處所述之另外的治療活性組份共調配之醫藥組成物。

給藥療法

【0164】 根據本發明特定的實施例，可於一定義的時程將多劑量的抗原結合分子(例如抗-CD3 抗體或專一與 CD20 和 CD3 結合之雙專一性抗原結合分子)投予一對象。根據本發明此方面之方法係包括先後將多劑量之本發明抗原結合分子投予一對象。如文中所用，「先後給藥」係指各劑量之抗原結合分子係於不同的時間點投予該對象，例如以預計的間隔隔開之不同日(例如小時、日、週或月)。本發明係包括，包含將一單一起始劑量之抗原結合分子先後投予病患，接著一或多個第二劑量之抗原結合分子及視需要接著一或多個第三劑量之抗原結合分子之方法。

【0165】 術語「起始劑量」、「第二劑量」和「第三劑量」係指投予本發明抗原結合分子之暫時順序。因此，「起始劑量」為治療療法開始時所投予之劑量(亦稱為「基線」劑量)；「第二劑量」為在起始劑量之後所投予之劑量；而「第三劑量」為在第二劑量之後所投予之劑量。起始、第二和第三劑量皆可含有相同量之抗原結合分子，但就給藥的頻率而言，一般可彼此不同。在特定的實施例中，然而，包含在起始、第二及/或第三劑量中之抗原結合分子之量，在治療期間可互不相同(例如，若適當經上調或下調)。在特定的實施例中，係在治療療法開始時投予二或多個(例如 2、3、4 或 5 個)劑量為「承載劑量」，接著以較低頻率為基礎，投予後續劑量(例如「維持劑量」)。

【0166】 在本發明一示例性的實施例中，各第二及/或第三劑量係緊接前面劑量之後的 1 至 26 週(例如 1、1½、2、2½、3、3½、4、4½、5、5½、

6、6½、7、7½、8、8½、9、9½、10、10½、11、11½、12、12½、13、13½、14、14½、15、15½、16、16½、17、17½、18、18½、19、19½、20、20½、21、21½、22、22½、23、23½、24、24½、25、25½、26、26½或更久)給藥。

「緊接前面劑量」一詞，如文中所用，係指在一多重給藥之順序中，抗原結合分子之劑量，在每個相鄰接的劑量給藥之前係以無插入劑量之順序給藥。

【0167】 根據本發明此方面之方法可包括將任何數目之第二及/或第三劑量之抗原結合分子(例如抗-CD3 抗體或專一與 CD20 和 CD3 結合之雙專一性抗原結合分子)，投予一病患。例如，在特定的實施例中，僅將一單一第二劑量投予該病患。在其他實施例中，係將二或多個(例如 2、3、4、5、6、7、8 或更多)第二劑量投予該病患。同樣的，在特定的實施例中，僅將一單一第三劑量投予該病患。在其他實施例中，係將二或多個(例如 2、3、4、5、6、7、8 或更多)第三劑量投予該病患。

【0168】 在涉及多重第二劑量之實施例中，各第二劑量可與其他第二劑量相同的頻率來給藥。例如，各第二劑量可在緊接前面劑量後 1 至 2 週，投予該病患。同樣的，在涉及多重第三劑量之實施例中，各第三劑量可與其他第三劑量相同的頻率來給藥。例如，各第三劑量可在緊接前面劑量後 2 至 4 週，投予該病患。另外，投予病患之第二及/或第三劑量的頻率，在治療法期間可不同。在治療期間，給藥頻率亦可依照個別病患之需求在臨床檢查後由醫師做調整。

抗體之診斷用途

【0169】 本發明之抗-CD3 抗體亦可用於偵測或測量樣本中之 CD3 或 CD3-表現細胞，例如供作診斷目的。例如抗-CD3 抗體或其片段可用於診斷特徵為 CD3 異常表現(例如過度表現，表現不足，無表現等)之症狀或疾病。CD3 之示例性診斷分析可包括，例如將得自病患的樣本與本發明之抗-CD3 抗體接觸，其中該抗-CD3 抗體係以可偵測的標記或受體分子標定。另外，未標定的抗-CD3 抗體可與本身經可偵測標記標定之第二抗體組合用於診斷

用途。可偵測標記或受體分子可為放射性同位素，例如 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{32}P 、 ^{35}S 或 ^{125}I ；螢光或化學螢光基團，例如螢光素異硫氰酸酯或羅丹明(rhodamine)；或酵素例如鹼性磷酸酶、 β 半乳糖苷酶、辣根過氧化酶或螢光素酶(luciferase)。可用於偵測或測量樣本之 CD3 的特定示例分析包括酵素連結免疫吸附法(ELISA)、放射性免疫分析(RIA)及螢光活化細胞分類(FACS)。根據本發明可用於 CD3 診斷分析之樣本係包括含有可偵測量之 CD3 蛋白或其片段，其係在正常或病理條件下由病患所得來之任何組織或液體樣本。一般而言，最初將測量得自健康病患(例如未患有與異常 CD3 量或活性有關的疾病或症狀之病患)之特定樣本中 CD3 的量，建立一基線或標準的 CD3 量。然後可將此 CD3 之基線量與得自疑似患有 CD3 相關疾病或症狀之個體的樣本中所測量之 CD3 量作比較。

【圖式簡單說明】

圖 1 係顯示在經皮下植入 Raji 腫瘤細胞和 PBMC 混合物之 NOD/SCID 小鼠中，於腫瘤移植後及在腫瘤移植當天開始以人類 Fc (hFc, 實線)或 CD3xCD20 雙專一性抗體(BS3/20-007, 虛線)治療，隨時間變化的腫瘤體積(以 mm^3 表示)。

圖 2 係顯示在經皮下植入 Raji 腫瘤細胞和 PBMC 混合物之 NOD/SCID 小鼠中，於腫瘤移植後及在腫瘤移植後第 7 天當天開始以人類 Fc (hFc, 實線)或 CD3xCD20 雙專一性抗體(BS3/20-007, 虛線)治療後，隨時間變化的腫瘤體積(以 mm^3 表示)。

圖 3 係顯示以三種不同劑量的雙專一性抗體 BS3/20-001 (0.01、0.1 或 1.0 mg/kg)；低劑量抗-CD20 對照抗體(對照 V, 0.01 mg/kg)；或高劑量抗-CD20 對照抗體(對照 III (1.0 mg/kg)治療的獼猴血液樣本中，隨時間變化的 B 細胞數($\times 1000/\mu\text{L}$)之作圖。

圖 4 係顯示以三種不同劑量的雙專一性抗體 BS3/20-001 (0.01、0.1 或 1.0 mg/kg)；低劑量抗-CD20 對照抗體(對照 V, 0.01 mg/kg)；或高劑量抗-CD20 對照抗體(對照 III (1.0 mg/kg)治療的獼猴血液樣本中，隨時間變化的

T 細胞數($\times 1000/\mu\text{L}$)之作圖。

圖 5A、5B、5C 和 5D 係顯示以單一劑量的 BS3/20-001 (0.01、0.1 或 1.0 mg/kg)、低劑量的抗-CD20 對照抗體(0.01 mg/kg Control V)或高劑量抗-CD20 對照抗體(1.0 mg/kg Control III)治療的獼猴，個別 IFN- γ 、IL-2、IL-6 和 TNF- α 之給劑前和給劑後的量。

圖 6 係顯示(係以表現之 Log2 倍性變化來表示)，在不同時間點由經 0.01 mg/kg 對照 V (抗-CD20 抗體)；1.0 mg/kg 對照 III (抗-CD20 抗體)；及 0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg 和 1.0 mg/kg BS3/20-001 (抗-CD3 $\times$ CD20 雙專一性抗體)治療的獼猴所採集的血液樣本中測定的 CD20 表現樣態。

圖 7 係顯示經 1.0 mg/kg (空心三角形), 0.1 mg/kg (空心正方形)或 0.01 mg/kg (空心菱形)之 CD3 $\times$ CD20 雙專一性抗體治療的獼猴之血液樣本中，隨時間變化的 CD3 $\times$ CD20 雙專一性抗體(BS3/20-001)之總血清濃度($\mu\text{g/mL}$)。

【實施方式】

實例

【0170】 提出下列實例以提供本項技術之一般技術者如何製造及使用本發明方法和組合物之完整揭示和說明，但不希望限制發明者所認為之發明範圍。雖已盡力確保所用的相關數字(例如量、溫度等)之正確性，但仍應考量某些實驗誤差和偏差。除非另有指出，否則份數係為重量之份數，分子量為平均分子量，溫度係以攝氏度數表示，而壓力係為或接近大氣壓。

實例 1.產生抗-CD3 抗體

【0171】 以表現 CD3 之細胞或以編碼 CD3 之 DNA 使 VELOCIMMUNE[®]小鼠(亦即，包括編碼人類免疫球蛋白重鏈和 κ 輕鏈可變區之 DNA 的工程化小鼠)免疫，而得到抗-CD3 抗體。以 CD3-專一性免疫分析監測抗體免疫反應。當達到所欲的免疫反應時，收取脾臟細胞並與小鼠骨髓瘤細胞融合以保留其生存力及形成融合瘤細胞株。篩選及選擇融合瘤細胞株用以辨識產生 CD3-專一性抗體之細胞株。使用此技術得到數種抗

-CD3 嵌合抗體(亦即，具有人類可變區和小鼠恆定區之抗體)。此外，如 US 2007/0280945A1 中所述，直接從沒有與骨髓瘤細胞融合的抗原陽性 B 細胞單離數種全人類抗-CD3 抗體。

【0172】 依照此實例之方法所產生的示例性抗-CD3 抗體之特定生物性質係詳述於下列所述的實例中。

實例 2.重鏈和輕鏈可變區胺基酸和核酸序列

【0173】 表 1 係列出所選的本發明抗-CD3 抗體之重鏈和輕鏈可變區及 CDR 的胺基酸序列識別符。對應的核酸序列識別符係列於表 2 中。

表 1：胺基酸序列識別符

	SEQ ID NO：							
抗體名稱	HCVR	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCVR	LCDR1	LCDR2	LCDR3
H1H2712N	2	4	6	8	10	12	14	16
H1M2692N	18	20	22	24	26	28	30	32
H1M3542N	34	36	38	40	42	44	46	48
H1M3544N	50	52	54	56	58	60	62	64
H1M3549N	66	68	70	72	74	76	78	80
H1M3613N	82	84	86	88	90	92	94	96
H2M2689N	98	100	102	104	106	108	110	112
H2M2690N	114	116	118	120	122	124	126	128
H2M2691N	130	132	134	136	138	140	142	144
H2M2704N	146	148	150	152	154	156	158	160
H2M2705N	162	164	166	168	170	172	174	176
H2M2706N	178	180	182	184	186	188	190	192
H2M2707N	194	196	198	200	202	204	206	208
H2M2708N	210	212	214	216	218	220	222	224
H2M2709N	226	228	230	232	234	236	238	240
H2M2710N	242	244	246	248	250	252	254	256
H2M2711N	258	260	262	264	266	268	270	272
H2M2774N	274	276	278	280	282	284	286	288
H2M2775N	290	292	294	296	298	300	302	304
H2M2776N	306	308	310	312	314	316	318	320

H2M2777N	322	324	326	328	330	332	334	336
H2M2778N	338	340	342	344	346	348	350	352
H2M2779N	354	356	358	360	362	364	366	368
H2M2789N	370	372	374	376	378	380	382	384
H2M2862N	386	388	390	392	394	396	398	400
H2M2885N	402	404	406	408	410	412	414	416
H2M2886N	418	420	422	424	426	428	430	432
H2M3540N	434	436	438	440	442	444	446	448
H2M3541N	450	452	454	456	458	460	462	464
H2M3543N	466	468	470	472	474	476	478	480
H2M3547N	482	484	486	488	490	492	494	496
H2M3548N	498	500	502	504	506	508	510	512
H2M3563N	514	516	518	520	522	524	526	528
H1H5751P	530	532	534	536	538	540	542	544
H1H5752P	546	548	550	552	554	556	558	560
H1H5753B	562	564	566	568	570	572	574	576
H1H5754B	578	580	582	584	586	588	590	592
H1H5755B	594	596	598	600	602	604	606	608
H1H5756B	610	612	614	616	618	620	622	624
H1H5757B	626	628	630	632	634	636	638	640
H1H5758B	642	644	646	648	650	652	654	656
H1H5761P	658	660	662	664	666	668	670	672
H1H5763P	674	676	678	680	682	684	686	688
H1H5764P	690	692	694	696	698	700	702	704
H1H5769P	706	708	710	712	714	716	718	720
H1H5771P	722	724	726	728	730	732	734	736
H1H5772P	738	740	742	744	746	748	750	752
H1H5777P	754	756	758	460	762	764	766	768
H1H5778P	770	772	774	776	778	780	782	784
H1H5780P	786	788	790	792	794	796	798	800
H1H5781P	802	804	806	808	810	812	814	816
H1H5782P	818	820	822	824	826	828	830	832
H1H5785B	834	836	838	840	842	844	846	848
H1H5786B	850	852	854	856	858	860	862	864
H1H5788P	866	868	870	872	874	876	878	880

H1H5790B	882	884	886	888	890	892	894	896
H1H5791B	898	900	902	904	906	908	910	912
H1H5792B	914	916	918	920	922	924	926	928
H1H5793B	930	932	934	936	938	940	942	944
H1H5795B	946	948	950	952	954	956	958	960
H1H5796B	962	964	966	968	970	972	974	976
H1H5797B	978	980	982	984	986	988	990	992
H1H5798B	994	996	998	1000	1002	1004	1006	1008
H1H5799P	1010	1012	1014	1016	1018	1020	1022	1024
H1H5801B	1026	1028	1030	1032	1034	1036	1038	1040
H1H7194B	1042	1044	1046	1048	1234	1236	1238	1240
H1H7195B	1050	1052	1054	1056	1234	1236	1238	1240
H1H7196B	1058	1060	1062	1064	1234	1236	1238	1240
H1H7198B	1066	1068	1070	1072	1234	1236	1238	1240
H1H7203B	1074	1076	1078	1080	1234	1236	1238	1240
H1H7204B	1082	1084	1086	1088	1234	1236	1238	1240
H1H7208B	1090	1092	1094	1096	1234	1236	1238	1240
H1H7211B	1098	1100	1102	1104	1234	1236	1238	1240
H1H7221B	1106	1108	1110	1112	1234	1236	1238	1240
H1H7223B	1114	1116	1118	1120	1234	1236	1238	1240
H1H7226B	1122	1124	1126	1128	1234	1236	1238	1240
H1H7232B	1130	1132	1134	1136	1234	1236	1238	1240
H1H7233B	1138	1140	1142	1144	1234	1236	1238	1240
H1H7241B	1146	1148	1150	1152	1234	1236	1238	1240
H1H7242B	1154	1156	1158	1160	1234	1236	1238	1240
H1H7250B	1162	1164	1166	1168	1234	1236	1238	1240
H1H7251B	1170	1172	1174	1176	1234	1236	1238	1240
H1H7254B	1178	1180	1182	1184	1234	1236	1238	1240
H1H7258B	1186	1188	1190	1192	1234	1236	1238	1240
H1H7269B	1194	1196	1198	1200	1234	1236	1238	1240
H1H7279B	1202	1204	1206	1208	1234	1236	1238	1240
H1xH7221G	1210	1212	1214	1216	1234	1236	1238	1240
H1xH7221G3	1218	1220	1222	1224	1234	1236	1238	1240
H1xH7221G5	1226	1228	1230	1232	1234	1236	1238	1240

表 2：核酸序列識別符

抗體名稱	SEQ ID NO：							
	HCVR	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCVR	LCDR1	LCDR2	LCDR3
H1H2712N	1	3	5	7	9	11	13	15
H1M2692N	17	19	21	23	25	27	29	31
H1M3542N	33	35	37	39	41	43	45	47
H1M3544N	49	51	53	55	57	59	61	63
H1M3549N	65	67	69	71	73	75	77	79
H1M3613N	81	83	85	87	89	91	93	95
H2M2689N	97	99	101	103	105	107	109	111
H2M2690N	113	115	117	119	121	123	125	127
H2M2691N	129	131	133	135	137	139	141	143
H2M2704N	145	147	149	151	153	155	157	159
H2M2705N	161	163	165	167	169	171	173	175
H2M2706N	177	179	181	183	185	187	189	191
H2M2707N	193	195	197	199	201	203	205	207
H2M2708N	209	211	213	215	217	219	221	223
H2M2709N	225	227	229	231	233	235	237	239
H2M2710N	241	243	245	247	249	251	253	255
H2M2711N	257	259	261	263	265	267	269	271
H2M2774N	273	275	277	279	281	283	285	287
H2M2775N	289	291	293	295	297	299	301	303
H2M2776N	305	307	309	311	313	315	317	319
H2M2777N	321	323	325	327	329	331	333	335
H2M2778N	337	339	341	343	345	347	349	351
H2M2779N	353	355	357	359	361	363	365	367
H2M2789N	369	371	373	375	377	379	381	383
H2M2862N	385	387	389	391	393	395	397	399
H2M2885N	401	403	405	407	409	411	413	415
H2M2886N	417	419	421	423	425	427	429	431
H2M3540N	433	435	437	439	441	443	445	447
H2M3541N	449	451	453	455	457	459	461	463
H2M3543N	465	467	469	471	473	475	477	479
H2M3547N	481	483	485	487	489	491	493	495
H2M3548N	497	499	501	503	505	507	509	511

H2M3563N	513	515	517	519	521	523	525	527
H1H5751P	529	531	533	535	537	539	541	543
H1H5752P	545	547	549	551	553	555	557	559
H1H5753B	561	563	565	567	569	571	573	575
H1H5754B	577	579	581	583	585	587	589	591
H1H5755B	593	595	597	599	601	603	605	607
H1H5756B	609	611	613	615	617	619	621	623
H1H5757B	625	627	629	631	633	635	637	639
H1H5758B	641	643	645	647	649	651	653	655
H1H5761P	657	659	661	663	665	667	669	671
H1H5763P	673	675	677	679	681	683	685	687
H1H5764P	689	691	693	695	697	699	701	703
H1H5769P	705	707	709	711	713	715	717	719
H1H5771P	721	723	725	727	729	731	733	735
H1H5772P	737	739	741	743	745	747	749	751
H1H5777P	753	755	757	759	761	763	765	767
H1H5778P	769	771	773	775	777	779	781	783
H1H5780P	785	787	789	791	793	795	797	799
H1H5781P	801	803	805	807	809	811	813	815
H1H5782P	817	819	821	823	825	827	829	831
H1H5785B	833	835	837	839	841	843	845	847
H1H5786B	849	851	853	855	857	859	861	863
H1H5788P	865	867	869	871	873	875	877	879
H1H5790B	881	883	885	887	889	891	893	895
H1H5791B	897	899	901	903	905	907	909	911
H1H5792B	913	915	917	919	921	923	925	927
H1H5793B	929	931	933	935	937	939	941	943
H1H5795B	945	947	949	951	953	955	957	959
H1H5796B	961	963	965	967	969	971	973	975
H1H5797B	977	979	981	983	985	987	989	991
H1H5798B	993	995	997	999	1001	1003	1005	1007
H1H5799P	1009	1011	1013	1015	1017	1019	1021	1023
H1H5801B	1025	1027	1029	1031	1033	1035	1037	1039
H1H7194B	1041	1043	1045	1047	1233	1235	1237	1239
H1H7195B	1049	1051	1053	1055	1233	1235	1237	1239

H1H7196B	1057	1059	1061	1063	1233	1235	1237	1239
H1H7198B	1065	1067	1069	1071	1233	1235	1237	1239
H1H7203B	1073	1075	1077	1079	1233	1235	1237	1239
H1H7204B	1081	1083	1085	1087	1233	1235	1237	1239
H1H7208B	1089	1091	1093	1095	1233	1235	1237	1239
H1H7211B	1097	1099	1101	1103	1233	1235	1237	1239
H1H7221B	1105	1107	1109	1111	1233	1235	1237	1239
H1H7223B	1113	1115	1117	1119	1233	1235	1237	1239
H1H7226B	1121	1123	1125	1127	1233	1235	1237	1239
H1H7232B	1129	1131	1133	1135	1233	1235	1237	1239
H1H7233B	1137	1139	1141	1143	1233	1235	1237	1239
H1H7241B	1145	1147	1149	1151	1233	1235	1237	1239
H1H7242B	1153	1155	1157	1159	1233	1235	1237	1239
H1H7250B	1161	1163	1165	1167	1233	1235	1237	1239
H1H7251B	1169	1171	1173	1175	1233	1235	1237	1239
H1H7254B	1177	1179	1181	1183	1233	1235	1237	1239
H1H7258B	1185	1187	1189	1191	1233	1235	1237	1239
H1H7269B	1193	1195	1197	1199	1233	1235	1237	1239
H1H7279B	1201	1203	1205	1207	1233	1235	1237	1239
H1xH7221G	1209	1211	1213	1215	1233	1235	1237	1239
H1xH7221G3	1217	1219	1221	1223	1233	1235	1237	1239
H1xH7221G5	1225	1227	1229	1231	1233	1235	1237	1239

【0174】 抗體典型地在文中係根據下列命名法來指稱：Fc 字首(例如「H1H」、「H1M」、「H2M」等)，接著數字識別碼(例如，如表 1 中所示之「2712」、「2692」等)，接著「P」、「N」或「B」字尾。因此，根據此命名法，一抗體在文中可稱為，例如「H1H2712N」、「H1M2692N」、「H2M2689N」等。在用於文中之抗體命名上 H1H、H1M 和 H2M 字首係指抗體特定的 Fc 區同型。例如，「H1H」抗體具有人類 IgG1 Fc，「H1M」抗體具有小鼠 IgG1 Fc，「H2M」抗體具有小鼠 IgG2 Fc(在抗體的名稱中所有的可變區為全人類的係以第一個「H」指出)。本項技術之一般技術者應了解，具有特定 Fc 同型之抗體可轉變為具有不同 Fc 同型之抗體(例如帶有人類 IgG1 Fc 之抗體可轉變為帶有人類 IgG4 之抗體等)，但在任何情況下，

可變區(包括 CDR)-其係以如表 1 所示的數字識別碼表示-則仍不變，且結合性質預期為相同的或實質上類似的，與 Fc 之性質無關。

用於下列實例之對照結構

【0175】 各種對照結構(抗-CD3 抗體)係包括在下列實驗中，作為比較之目的：「OKT-3」一種抗 T 細胞表面抗原之小鼠單株抗體，可得自美國菌種中心(ATCC)型號 CRL-8001；及「SP34」一種市售的小鼠單株抗體，係得自加州聖地牙哥 Biolegend 公司(型號 302914)，反應抗人類 T 淋巴細胞上 T3 複合物之 ϵ 鏈。

實例 3. 表面電漿子共振衍生的人類單株抗-CD3 抗體之結合親和力和動力學常數

【0176】 人類單株抗-CD3 抗體之結合親和力和動力學常數係以表面電漿子共振於 25°C 使用抗體捕捉模式(表 3、5 和 7)或抗原捕捉模式(表 4、6 和 8)來測定。測量係於 T200 Biacore 儀器上進行。

【0177】 在抗體捕捉模式中，係將 Biacore 感測器表面以用於融合瘤捕捉之兔抗-小鼠 Fc(抗體字首 H1M 或 H2M)或以用於人類 IgG 模式抗體之小鼠抗-人類 Fc 表面(抗體字首 H1H)衍生化。將帶有人類 Fc 標籤(hFc Δ Adp/hFc；SEQ ID NO：1372/1373)或小鼠 Fc 標籤(mFc Δ Adp/mFc；SEQ ID NO：1374/1375)之可溶性異源二聚體 CD3 蛋白(hCD3- ϵ /hCD3- δ ；SEQ ID NOs：1370/1371)注射於抗體捕捉表面上並記錄結合反應。異源二聚體 CD3 蛋白係使用 Davis 等人(US2010/0331527)中所述的方法來純化。

【0178】 在抗原捕捉模式中，異源二聚體 CD3 係使用兔抗-小鼠 Fc 或小鼠抗-人類 Fc 來捕捉，並將個別的抗體注射於捕捉的抗原上。

【0179】 抗體係以其習用的二價模式(表 3 至 6)或以單價 1-臂組態(表 7 和 8)來分析，其中係將來自抗體之第二 Fb 移除並僅表現 Fc 部分(CH2-CH3)。

【0180】 動力學結合(k_a)和解離(k_d)速率常數係藉由處理並將數據與

1:1 結合模型擬合，使用 Scrubber 2.0 曲線擬合軟體來測定。結合解離平衡常數(K_D)和解離半衰期($t_{1/2}$)係由動力學速率常數如下所計算： K_D (M) = k_d/k_a ；及 $t_{1/2}$ (min) = $(\ln 2)/(60 \cdot k_d)$ 。NT = 未試驗；NB = 未觀察到結合。

表 3：融合瘤 mAb(H1M 和 H2M)之 Biacore 結合親和力

25°C 之結合/抗體捕捉模式				
抗體	k_a (Ms ⁻¹)	k_d (s ⁻¹)	K_D (體積莫耳)	$T_{1/2}$ (min)
H2M2689N	7.73E+05	3.23E-03	4.18E-09	4
H2M2690N	9.70E+03	2.02E-04	2.09E-08	57
H2M2691N	1.03E+04	2.07E-04	2.01E-08	56
H1M2692N	8.05E+03	4.34E-04	5.39E-08	27
H2M2704N	3.46E+04	6.92E-04	2.00E-08	17
H2M2705N	6.62E+04	9.10E-04	1.37E-08	13
H2M2706N	3.29E+04	4.44E-03	1.35E-07	3
H2M2707N	2.95E+04	1.87E-03	6.35E-08	6
H2M2708N	6.94E+04	6.12E-04	8.82E-09	19
H2M2709N	NT	NT	NT	NT
H2M2710N	6.72E+04	7.53E-04	1.12E-08	15
H2M2711N	6.72E+04	7.67E-04	1.14E-08	15
H1M2712N	9.32E+03	2.19E-04	2.35E-08	53
H2M2774N	7.79E+04	9.18E-04	1.18E-08	13
H2M2775N	6.97E+04	6.26E-04	8.98E-09	18
H2M2776N	6.29E+04	6.39E-04	1.02E-08	18
H2M2777N	3.70E+04	1.63E-03	4.39E-08	7
H2M2778N	2.13E+04	1.89E-04	8.90E-09	61
H2M2779N	2.18E+04	2.28E-04	1.05E-08	51
H2M2789N	NT	NT	NT	NT
H2M2862N	3.72E+04	3.00E-03	8.07E-08	4
H2M2885N	6.82E+04	6.51E-04	9.54E-09	18
H2M2886N	7.29E+04	6.53E-04	8.96E-09	18
H2M3540N	3.77E+04	6.11E-04	1.62E-08	19
H2M3541N	7.10E+03	1.35E-03	1.89E-07	9
H1M3542N	2.37E+04	5.08E-04	2.14E-08	23

H2M3543N	7.53E+03	2.26E-04	3.00E-08	51
H1M3544N	9.69E+03	1.42E-04	1.46E-08	82
H2M3547N	2.18E+04	3.47E-04	1.59E-08	33
H2M3548N	3.87E+04	5.04E-03	1.30E-07	2
H1M3549N	1.18E+04	9.19E-04	7.76E-08	13
H2M3563N	3.24E+04	1.19E-04	3.66E-09	97
H1M3613N	1.93E+04	3.04E-04	1.57E-08	38

表 4：融合瘤 mAb(H1M 和 H2M)之 Biacore 結合親和力

25°C 之結合/抗原捕捉模式				
抗體	k_a ($M s^{-1}$)	k_d (s^{-1})	K_D (體積莫耳)	$T_{1/2}$ (min)
H2M2689N	1.71E+06	9.97E-05	5.83E-11	116
H2M2690N	7.51E+04	6.35E-06	7.99E-11	1820
H2M2691N	3.94E+04	9.98E-06	2.54E-10	1158
H1M2692N	4.19E+04	9.90E-06	2.38E-10	1167
H2M2704N	1.32E+06	2.48E-04	1.87E-10	47
H2M2705N	2.43E+06	3.41E-04	1.40E-10	34
H2M2706N	5.63E+05	3.06E-04	5.44E-10	38
H2M2707N	3.99E+05	2.85E-04	7.15E-10	41
H2M2708N	1.73E+06	2.27E-04	1.31E-10	51
H2M2709N	NT	NT	NT	NT
H2M2710N	1.59E+06	2.43E-04	1.53E-10	48
H2M2711N	1.59E+06	2.40E-04	1.51E-10	48
H1M2712N	4.75E+04	1.37E-05	2.95E-10	846
H2M2774N	2.49E+06	3.36E-04	1.35E-10	34
H2M2775N	1.56E+06	2.16E-04	1.38E-10	53
H2M2776N	1.58E+06	2.22E-04	1.40E-10	52
H2M2777N	5.80E+05	3.21E-04	5.54E-10	36
H2M2778N	1.50E+05	6.57E-06	4.68E-11	1758
H2M2779N	1.28E+05	1.23E-05	9.38E-11	941
H2M2789N	NT	NT	NT	NT
H2M2862N	5.91E+05	3.21E-04	5.41E-10	36
H2M2885N	1.37E+06	1.52E-04	1.11E-10	76
H2M2886N	1.42E+06	1.36E-04	9.56E-11	85

H2M3540N	2.55E+06	5.87E-04	2.31E-10	20
H2M3541N	8.40E+04	1.16E-03	1.38E-08	10
H1M3542N	4.37E+05	2.00E-04	4.57E-10	58
H2M3543N	1.22E+05	7.96E-05	6.53E-10	145
H1M3544N	5.74E+04	5.98E-05	1.04E-09	193
H2M3547N	4.70E-05	1.00E-05	2.15E-11	1155
H2M3548N	NT	NT	NT	NT
H1M3549N	2.81E+05	2.89E-04	1.03E-09	40
H2M3563N	6.16E+05	4.77E-05	7.73E-11	242
H1M3613N	2.20E+05	9.60E-05	4.35E-10	120

表 5：人類 Fc mAb(H1H)之 Biacore 結合親和力

25°C 之結合/抗體捕捉模式				
抗體	k_a ($M s^{-1}$)	k_d (s^{-1})	K_D (體積莫耳)	$T_{1/2}$ (min)
H1H2690N	NT	NT	NT	NT
H1H2712N	3.06E+03	2.70E-04	8.82E-08	43
H1H5751P	4.01E+03	5.18E-04	1.29E-07	22
H1H5752P	NB	NB	NB	NB
H1H5753B	NT	NT	NT	NT
H1H5755B	8.21E+03	4.72E-04	5.75E-08	24
H1H5756B	8.15E+03	2.66E-04	3.26E-08	43
H1H5757B	6.63E+03	7.85E-04	1.18E-07	15
H1H5758B	5.02E+03	1.17E-03	2.33E-07	10
H1H5761P	4.72E+03	2.44E-02	5.16E-06	0
H1H5763P	1.85E+04	5.40E-02	2.92E-06	0
H1H5764P	4.16E+03	1.59E-02	3.82E-06	1
H1H5769P	7.80E+03	9.41E-04	1.21E-07	12
H1H5771P	3.00E+04	6.26E-04	2.09E-08	18
H1H5772S	1.56E+04	1.55E-03	9.96E-08	7
H1H5777P	1.35E+04	3.02E-03	2.24E-07	4
H1H5778P	5.52E+03	1.54E-04	2.78E-08	75
H1H5780P	1.31E+04	3.99E-04	3.04E-08	29
H1H5781P	8.61E+03	4.97E-04	5.77E-08	23
H1H5782P	NB	NB	NB	NB

H1H5785B	NT	NT	NT	NT
H1H5786B	1.26E+04	1.08E-03	8.54E-08	11
H1H5788P	2.88E+03	2.91E-04	1.01E-07	40
H1H5790B	1.82E+04	5.17E-04	2.83E-08	22
H1H5791B	1.09E+04	7.90E-04	7.25E-08	15
H1H5792B	NT	NT	NT	NT
H1H5793B	8.54E+03	3.82E-04	4.47E-08	30
H1H5795B	1.73E+04	5.76E-04	3.33E-08	20
H1H5796B	1.47E+04	8.91E-04	6.05E-08	13
H1H5797B	NT	NT	NT	NT
H1H5798B	NT	NT	NT	NT
H1H5799P	1.36E+04	7.88E-03	5.79E-07	1
H1H5801B	6.57E+03	1.62E-03	2.46E-07	7
OKT3	2.10E+06	2.00E+00	1.00E-06	0.35 秒

表 6：人類 Fc mAb(H1H)之 Biacore 結合親和力

25°C 之結合/抗原捕捉模式				
抗體	k_a ($M s^{-1}$)	k_d (s^{-1})	K_D (體積莫耳)	$T_{1/2}$ (min)
H1H2690N	NT	NT	NT	NT
H1H2712N	8.93E+04	8.68E-05	9.71E-10	133
H1H5751P	7.24E+04	2.47E-04	3.42E-09	47
H1H5752P	NB	NB	NB	NB
H1H5753B	NT	NT	NT	NT
H1H5755B	2.15E+05	2.01E-04	9.36E-10	57
H1H5756B	1.44E+05	1.11E-04	7.67E-10	105
H1H5757B	1.80E+05	2.95E-04	1.64E-09	39
H1H5758B	1.42E+05	5.62E-04	3.97E-09	21
H1H5761P	2.11E+05	1.13E-02	5.34E-08	1
H1H5763P	1.84E+05	1.70E-02	9.24E-08	1
H1H5764P	3.50E+05	7.36E-03	2.10E-08	2
H1H5769P	1.19E+05	5.23E-04	4.41E-09	22
H1H5771P	9.23E+05	3.42E-04	3.71E-10	34
H1H5772S	5.19E+05	8.69E-04	1.67E-09	13
H1H5777P	4.83E+05	1.70E-03	3.52E-09	7

H1H5778P	3.99E+05	3.42E-05	8.56E-11	338
H1H5780P	4.78E+05	1.71E-04	3.58E-10	68
H1H5781P	1.40E+05	2.68E-04	1.92E-09	43
H1H5782P	NB	NB	NB	NB
H1H5785B	NT	NT	NT	NT
H1H5786B	3.00E+06	4.24E-04	1.41E-10	27
H1H5788P	7.06E+04	1.64E-04	2.33E-09	70
H1H5790B	9.25E+05	2.36E-04	2.54E-10	49
H1H5791B	7.86E+05	3.40E-04	4.33E-10	34
H1H5792B	NT	NT	NT	NT
H1H5793B	4.78E+05	1.59E-04	3.33E-10	73
H1H5795B	1.58E+06	2.29E-04	1.45E-10	50
H1H5796B	1.05E+05	2.44E-04	2.32E-09	47
H1H5797B	NT	NT	NT	NT
H1H5798B	NT	NT	NT	NT
H1H5799P	7.18E+05	5.64E-03	7.85E-09	2
H1H5801B	3.31E+05	1.12E-03	3.38E-09	10
OKT3	3.94E+06	2.18E-02	5.53E-09	0.5

表 7：單價 1-臂 mAb 之 Biacore 結合親和力

25°C 之結合/抗體捕捉模式				
抗體	k_a ($M s^{-1}$)	k_d (s^{-1})	K_D (體積莫耳)	$T_{1/2}$ (min)
H1H7194P	1.16E+04	1.51E-04	1.30E-08	76
H1H7195P	3.13E+04	9.89E-05	3.16E-09	117
H1H7196P	1.07E+04	4.43E-04	4.13E-08	26
H1H7198P	2.63E+04	1.58E-04	6.02E-09	73
H1H7203P	1.46E+04	2.67E-04	1.83E-08	43
H1H7204P	1.43E+04	3.62E-04	2.53E-08	32
H1H7208P	NT	NT	NT	NT
H1H7211P	1.41E+04	1.59E-04	1.13E-08	73
H1H7221P	1.07E+04	2.92E-04	2.75E-08	40
H1H7223P	1.60E+04	3.07E-04	1.92E-08	38
H1H7226P	1.30E+04	3.55E-04	2.72E-08	33
H1H7232P	8.03E+03	1.77E-03	2.20E-07	7

H1H7233P	1.11E+04	2.69E-04	2.42E-08	43
H1H7241P	1.34E+04	2.95E-04	2.20E-08	39
H1H7242P	2.15E+04	6.64E-04	3.09E-08	17
H1H7250P	2.34E+04	2.47E-04	1.05E-08	47
H1H7251P	2.56E+04	1.07E-03	4.17E-08	11
H1H7254P	2.60E+04	3.88E-04	1.49E-08	30
H1H7258P	1.26E+04	3.02E-04	2.40E-08	38
H1H7269P	2.57E+04	6.24E-03	2.43E-07	2
H1H7279P	NB	NB	NB	NB
H1xH7221G	NT	NT	NT	NT
H1xH7221G3	NB	NB	NB	NB
H1xH7221G5	NB	NB	NB	NB

表 8：單價 1-臂 mAb 之 Biacore 結合親和力

25°C 之結合/抗原捕捉模式				
抗體	k_a ($M s^{-1}$)	k_d (s^{-1})	K_D (體積莫耳)	$T_{1/2}$ (min)
H1H7194P	3.50E+05	8.43E-05	2.41E-10	137
H1H7195P	5.66E+05	7.14E-05	1.26E-10	162
H1H7196P	1.85E+05	4.61E-04	2.49E-09	25
H1H7198P	6.28E+05	7.07E-05	1.12E-10	163
H1H7203P	4.79E+05	2.38E-04	4.98E-10	48
H1H7204P	1.73E+05	3.65E-04	2.12E-09	32
H1H7208P	NT	NT	NT	NT
H1H7211P	3.45E+05	9.61E-05	2.79E-10	120
H1H7221P	1.36E+05	2.39E-04	1.75E-09	48
H1H7223P	1.87E+05	2.86E-04	1.53E-09	40
H1H7226P	4.18E+05	2.36E-04	5.65E-10	49
H1H7232P	1.49E+05	1.49E-03	1.00E-08	8
H1H7233P	1.61E+05	2.04E-04	1.27E-09	57
H1H7241P	1.87E+05	2.36E-04	1.26E-09	49
H1H7242P	3.83E+05	1.01E-03	2.63E-09	11
H1H7250P	2.31E+05	1.89E-04	8.20E-10	61
H1H7251P	4.47E+05	1.19E-03	2.67E-09	10
H1H7254P	4.33E+05	3.30E-04	7.62E-10	35

H1H7258P	1.33E+05	2.90E-04	2.18E-09	40
H1H7269P	2.77E+05	6.89E-03	2.49E-08	2
H1H7279P	NB	NB	NB	NB
H1xH7221G	NT	NT	NT	NT
H1xH7221G3	NB	NB	NB	NB
H1xH7221G5	NB	NB	NB	NB

【0181】 如表 38 所示，數種本發明之抗-CD3 抗體，在抗體捕捉或抗原捕捉的模式中，係以高親力與 CD3 結合。

實例 4.抗-CD3 抗體結合及增生人類 T-細胞

【0182】 試驗本發明之抗-CD3 抗體其與人類 T 細胞結合並引發其增生之能力。使用 Jurkat 細胞(CD3+人類 T-細胞株)評估結合，而週邊血液單核細胞(PBMC)之增生係使用 ATP 催化之定量化(CellTiter Glo®)來評估。抗-CD3 抗體 OKT3 作為正性對照而不相關的同型匹配抗體係作為負性對照。

【0183】 使用下列方法得到 FACS 數據：將每孔 2×10^5 個細胞以連續稀釋的抗體於冰上培養 30 分鐘。培養後，清洗細胞並加入二級抗體及另再培養 30 分鐘。培養後，清洗細胞、再懸浮於含 1% BSA 之冷的 PBS 中並用流式細胞儀，以藉由側向和前向散射閘控的活 Jurkat 細胞來分析。細胞結合效價之 EC_{50} 係使用 Prism 軟體以使用 4-參數非線性迴歸分析所計算的值來測定。

【0184】 使用下列方法得到增生數據：將人類 PBMC (5×10^4 /孔)以 3-倍連續稀釋之抗-CD3 抗體及一固定濃度的市售抗-CD28 抗體(200ng/ml)於 96 孔盤中以 37°C 培養 72 h。培養後，加入 CellTiter Glo®並使用 VICTOR X5 多標籤盤式判讀儀(PerkinElmer)測量發光。於 GraphPad Prism 中使用 4-參數非線性迴歸分析計算細胞生存力之 EC_{50} (ATP 催化的定量化)。

【0185】 結合及增生實驗之結果彙總於表 9-11 中。

表 9：融合瘤抗-CD3 mAb 結合&增生人類 T 細胞

抗體	EC50 [M] FACS	EC50 [M]

	JURKAT	hPBMC 增生
H2M2689N	NB	0.00E+00
H2M2690N	4.37E-09	5.37E-12
H2M2691N	6.77E-09	3.43E-11
H1M2692N	5.99E-09	1.42E-10
H2M2704N	8.45E-10	2.93E-12
H2M2705N	2.96E-10	1.76E-11
H2M2706N	2.37E-09	3.86E-12
H2M2707N	1.24E-07	1.92E-12
H2M2708N	6.58E-10	2.69E-08
H2M2709N	7.11E-10	2.48E-11
H2M2710N	7.10E-10	2.11E-10
H2M2711N	1.16E-09	6.48E-10
H1M2712N	2.19E-08	1.28E-10
H2M2774N	3.52E-10	4.92E-10
H2M2775N	1.32E-09	1.09E-09
H2M2776N	4.91E-10	2.84E-11
H2M2777N	2.16E-09	2.51E-11
H2M2778N	3.62E-09	0.00E+00
H2M2779N	NT	0.00E+00
H2M2789N	NT	2.85E-08
H2M2862N	7.68E-09	6.72E-13
H2M2885N	2.09E-09	2.49E-12
H2M2886N	3.97E-09	2.69E-12
H2M3540N	3.99E-09	3.16E-12
H2M3541N	3.70E-09	6.40E-12
H1M3542N	2.01E-09	0.00E+00
H2M3543N	5.63E-09	6.12E-12
H1M3544N	2.32E-08	0.00E+00
H2M3547N	2.71E-09	5.02E-12
H2M3548N	1.10E-09	1.89E-12
H1M3549N	2.30E-09	0.00E+00
H2M3563N	1.07E-09	7.74E-12
H1M3613N	1.03E-08	0.00E+00
同型對照	NB	0.00E+00

NB：無結合；NT：未試驗

表 10：人類 Fc 抗-CD3 mAb 結合&增生人類 T 細胞

抗體	EC50 [M] FACS JURKAT	EC50 [M] hPBMC 增生
H1H5751P	2.12E-09	9.29E-12
H1H5752P	3.43E-10	1.09E-12
H1H5753B	NB	9.14E-11
H1H5755B	1.23E-09	4.24E-12
H1H5756B	NB	0.00E+00
H1H5757B	3.38E-09	4.86E-12
H1H5758B	1.90E-09	2.13E-12
H1H5761P	2.10E-09	3.62E-13
H1H5763P	2.76E-09	3.11E-13
H1H5764P	8.80E-10	3.27E-13
H1H5769P	4.10E-09	6.17E-12
H1H5771P	NT	6.35E-12
H1H5772S	6.64E-10	4.42E-12
H1H5777P	5.71E-10	3.04E-12
H1H5778P	6.85E-10	5.04E-12
H1H5780P	7.62E-10	3.44E-12
H1H5781P	1.23E-09	6.08E-12
H1H5782P	NB	5.17E-12
H1H5785B	NB	0.00E+00
H1H5786B	1.10E-09	1.79E-12
H1H5788P	3.53E-09	4.62E-12
H1H5790B	3.55E-09	2.71E-12
H1H5791B	3.77E-09	1.75E-12
H1H5792B	5.87E-09	6.47E-12
H1H5793B	4.62E-09	3.28E-12
H1H5795B	2.04E-09	3.09E-12
H1H5796B	9.82E-09	4.37E-12
H1H5797B	3.96E-08	1.07E-11
H1H5798B	5.57E-09	2.59E-12

H1H5799P	NT	1.63E-13
H1H5801B	1.55E-08	1.09E-12
OKT3	1.96E-10	3.30E-13
同型對照	NB	0.00E+00

NB：無結合；NT：未試驗

表 11：單價 1-臂抗-CD3 mAb 結合&增生人類 T 細胞

抗體	EC50 [M] FACS JURKAT	EC50 [M] hPBMC 增生
H1H7194P	1.50E-09	2.37E-12
H1H7195P	3.42E-10	2.42E-12
H1H7196P	3.44E-08	1.27E-12
H1H7198P	7.26E-10	2.55E-12
H1H7203P	3.24E-09	1.64E-12
H1H7204P	2.29E-09	1.51E-12
H1H7208P	5.19E-08	1.46E-12
H1H7211P	7.01E-10	2.75E-12
H1H7221P	1.40E-09	2.60E-12
H1H7223P	9.37E-10	1.07E-12
H1H7226P	7.95E-10	9.52E-13
H1H7232P	1.50E-09	1.03E-12
H1H7233P	7.15E-10	7.34E-13
H1H7241P	1.01E-09	1.05E-12
H1H7242P	1.83E-09	2.13E-12
H1H7250P	1.37E-09	2.43E-12
H1H7251P	1.45E-09	1.30E-12
H1H7254P	1.09E-09	2.80E-12
H1H7258P	1.07E-09	2.17E-12
H1H7269P	1.95E-09	1.15E-12
H1H7279P	NB	0.00E+00
同型對照	NB	0.00E+00

NB：無結合；NT：未試驗

【0186】 如表 7-9 所示，大量主要的本發明抗-CD3 抗體與人類細胞結合並引發 T 細胞增生。

實例 5.抗-CD3 抗體結合&增生猴子 T 細胞

【0187】 將一本發明之抗-CD3 抗體亞群，就其與猴子 T 細胞結合及引發猴子 T 細胞增生之能力進行試驗。

【0188】 使用下列方法得到 FACS 數據：將每孔 2×10^5 個細胞以連續稀釋的抗體於冰上培養 30 分鐘。培養後，清洗細胞並加入二級抗體及另再培養 30 分鐘。培養後，清洗細胞、再懸浮於含 1% BSA 之冷的 PBS 中並以流式細胞儀分析。將 CD4+ 猴子 T 細胞藉由側向和前向散射，及對 CD2+CD4+CD20- 群族進行閘控。細胞結合效價之 EC_{50} 係以 GraphPad Prism 使用 4-參數非線性迴歸分析所計算。

【0189】 使用下列方法得到增生數據：將剛單離出的獼猴衍生 PBMC (5×10^4 /孔)以 3-倍連續稀釋之抗-CD3 抗體及一固定濃度的市售抗-CD28 抗體(500ng/ml)於 96 孔盤中以 37°C 培養 72 h。培養後，加入 CellTiter Glo® 並使用 VICTOR X5 多標籤盤式判讀儀(PerkinElmer)測量發光。於 GraphPad Prism 中使用 4-參數非線性迴歸分析計算細胞生存力之 EC_{50} (ATP 催化的定量作用)。

【0190】 結合及增生實驗之結果係彙總於表 12 和 13 中。

表 12：抗-CD3 mAb 結合&增生猴子 PBMC

抗體	EC50 [M] FACS PBMCs	EC50 [M] hPBMC 增生
H1H2690N	5.66E-09	2.71E-12
H1H2712N	2.29E-09	2.72E-12
H2M3547N	1.12E-10	NT
H2M3563N	1.65E-10	NT
H1H5761P	NT	2.81E-09
H1H5763P	NT	0.00E+00

H1H5764P	NT	4.06E-10
H1H5769P	NT	8.33E-13
H1H5771P	NT	2.74E-12
H1H5772S	NT	1.47E-12
H1H5778P	NT	5.93E-13
H1H5780P	NT	3.13E-13
H1H5781P	NT	7.92E-13
H1H5788P	NT	2.01E-12
OKT3	NB	NT
SP34	7.03E-11	1.71E-12

NB：無結合；NT：未試驗

表 13：單價 1-臂抗-CD3 mAb 結合&增生猴子 PBMC

抗體	EC50 [M] FACS PBMCs	EC50 [M] hPBMC 增生
H1H7194P	NT	4.84E-12
H1H7195P	NT	1.36E-12
H1H7196P	NT	1.40E-08
H1H7198P	NT	2.29E-12
H1H7203P	NT	4.97E-13
H1H7204P	NT	1.26E-11
H1H7208P	NT	7.02E-12
H1H7211P	NT	2.81E-13
H1H7221P	NT	1.72E-12
H1H7223P	NT	6.75E-11
H1H7226P	NT	2.26E-11
H1H7232P	NT	4.90E-11
H1H7233P	NT	4.35E-12
H1H7241P	NT	2.05E-11
H1H7242P	NT	1.38E-11
H1H7250P	NT	7.27E-11
H1H7251P	NT	1.83E-11
H1H7254P	NT	8.88E-11
H1H7258P	NT	1.11E-11

NB：無結合；NT：未試驗

【0191】 如表 12 和 13 所示，數種本發明之抗-CD3 抗體係與 CD2+CD4+猴子 T-細胞結合並引發其增生。OKT3 不會驅使猴子 PBMC 增生，而 SP34 具有抗猴子 PBMC 活性。

實例 6.抗-CD3 mAb 支持 T-細胞媒介的腫瘤細胞致死

【0192】 抗-CD3 抗體經由 Fc/FcR 相互作用，轉導(redirect)T 細胞媒介的致死之能力係使用鈣黃綠素(calcein)為基礎之 U937 致死分析來研究。簡言之，由 Ficoll-Paque 上單離人類 PBMC 並於數天的期間以含人類 IL-2 (30 U/ml)和 T 細胞活化微珠(抗-CD3/CD28)之媒劑活化。以鈣黃綠素標定 U937 細胞，及然後以活化的 T 細胞以 10：1 效應子：標靶比率使用 3-倍連續稀釋抗體與 3 小時的期間在 37°C 下培養。培養後，將測定盤離心並將上清液轉置於半透明黑透明底測定盤中，進行螢光分析。EC₅₀ 值，定義為引發 50% 細胞毒殺之 CD3 抗體的體積莫耳濃度，係於 GraphPad Prism 中使用 4-參數非線性迴歸分析所計算。使用融合瘤抗體、人類 Fc 抗體和單價單-臂抗體之結果係分別如表 14、15 和 16 所示。

表 14：融合瘤抗-CD3 mAb 轉導 T-細胞之 U937 細胞致死

抗體	U937 細胞毒殺 人類 T-細胞[M]
H2M2689N	0.00E+00
H2M2690N	2.79E-11
H2M2691N	2.34E-11
H1M2692N	3.59E-10
H2M2704N	2.49E-12
H2M2705N	1.73E-12
H2M2706N	7.91E-12
H2M2707N	7.21E-12
H2M2708N	3.27E-12
H2M2709N	3.47E-12

H2M2710N	3.97E-12
H2M2711N	3.66E-12
H1M2712N	3.14E-10
H2M2774N	2.46E-12
H2M2775N	3.38E-12
H2M2776N	4.06E-12
H2M2777N	4.86E-12
H2M2778N	0.00E+00
H2M2779N	6.75E-10
H2M2789N	NT
H2M2862N	7.66E-12
H2M2885N	3.71E-12
H2M2886N	8.06E-12
H2M3540N	1.25E-11
H2M3541N	5.39E-11
H1M3542N	2.92E-11
H2M3543N	1.31E-11
H1M3544N	1.72E-10
H2M3547N	3.17E-11
H2M3548N	5.50E-12
H1M3549N	1.07E-10
H2M3563N	4.05E-11
H1M3613N	8.66E-10
同型對照	0.00E+00

NT：未試驗

表 15：人類 Fc 模式抗-CD3 mAb 轉導 T-細胞之 U937 細胞致死

抗體	U937 細胞毒殺 人類 T-細胞[M]
H1H5751P	1.30E-10
H1H5752P	1.85E-11
H1H5753B	3.79E-10
H1H5755B	5.16E-11
H1H5756B	7.69E-11

H1H5757B	9.65E-11
H1H5758B	8.86E-08
H1H5761P	2.00E-12
H1H5763P	NT
H1H5764P	NT
H1H5769P	5.65E-11
H1H5771P	NT
H1H5772S	6.89E-13
H1H5777P	4.87E-13
H1H5778P	3.41E-13
H1H5780P	4.03E-12
H1H5781P	1.83E-12
H1H5782P	5.18E-12
H1H5785B	4.43E-11
H1H5786B	6.10E-11
H1H5788P	1.54E-11
H1H5790B	8.71E-11
H1H5791B	8.01E-11
H1H5792B	1.40E-10
H1H5793B	8.85E-11
H1H5795B	6.74E-11
H1H5796B	5.03E-10
H1H5797B	5.76E-10
H1H5798B	1.81E-10
H1H5799P	NT
H1H5801B	9.23E-11
OKT3	2.35E-12
同型對照	0.00E+00

NT：未試驗

表 16：單株 1-臂抗-CD3 mAb 轉導 T-細胞之 U937 細胞致死

抗體	U937 細胞毒殺 人類 T-細胞[M]
H1H7194P	4.71E-12

H1H7195P	6.10E-12
H1H7196P	1.96E-11
H1H7198P	5.21E-12
H1H7203P	5.47E-12
H1H7204P	1.08E-11
H1H7208P	4.59E-11
H1H7211P	7.89E-12
H1H7221P	9.21E-12
H1H7223P	5.30E-12
H1H7226P	1.04E-11
H1H7232P	9.96E-12
H1H7233P	1.19E-11
H1H7241P	1.23E-11
H1H7242P	7.50E-12
H1H7250P	5.91E-12
H1H7251P	1.81E-12
H1H7254P	4.18E-12
H1H7258P	1.53E-11
H1H7269P	1.08E-11
H1H7279P	0.00E+00
同型對照	0.00E+00

NT：未試驗

如表 14-16 所示，在此分析中大部的抗-CD3 抗體，以及 OKT3，支持轉導的 T 細胞媒介的致死。所觀察到的致死(或信係依賴抗體 Fc 與 U937 上的 Fc 受體接合，導致 CD3 叢聚在鄰近的 T 細胞上)係藉由加入非專一性人類 IgG (數據未顯示)來壓制。

實例 7.產生與 CD3 和 CD20 結合的雙專一性抗體

【0193】 使用其中將來自抗-CD3 抗體之輕鏈與來自抗-CD20 抗體之重鏈組合的標準方法建構包括抗-CD3-專一結合區和抗-CD20-專一結合區和之雙專一性抗體。用於建構此實例之雙專一性抗體之抗-CD3 抗體係藉由將 VelocImmune®小鼠以表現 CD3 的細胞或以編碼 CD3 的 DNA 致免疫所

得來，或就 BS3/20-007 和-009 之情況，係來自已知的抗-CD3 抗體(亦即，如 WO2004/106380 中所述之抗-CD3 抗體"L2K")。用於建構此實例之雙專一性抗體之抗-CD20 抗體係如 US 7,879,984 中所述。

【0194】 依照本實例所製造的雙專一性抗體係包括二個個別的抗原決定區(亦即結合臂)。第一抗原結合區包括衍生自抗-CD20 抗體之重鏈可變區("CD20-VH")與衍生自抗-CD3 抗體的輕鏈可變區("CD3-VL")配對。CD20-VH/CD3-VL 之配對產生專一辨識 CD20 之抗原結合區。第二抗原結合區包括衍生自抗-CD3 抗體之重鏈可變區("CD3-VH")與衍生自抗-CD3 抗體的輕鏈可變區("CD3-VL")配對。CD3-VH/CD3-VL 之配對產生專一辨識 CD3 之抗原結合區。在本實例中所製造的所有雙專一性抗體係使用相同的 CD20-VH 並稱為 "CD20-VH-A" (BS3/20-009 除外，其係使用稱為 "CD20-VH-B"之不同的 CD20-VH)。然而，在下列實例之不同的雙專一性抗體中，係使用數種不同的 CD3-VH 和 CD3-VL 組份(稱為"CD3-VH-A、CD3-VH-B 等，及 CD3-VL-A、CD3-VL-B 等，係衍生自不同的抗-CD3 抗體)。

【0195】 各種依照此實例所製造的雙專一性抗體之抗原結合區的組份部分彙總，係列於表 17 中。

表 17

雙專一性抗體 識別符	抗-CD20 抗原結合區		抗-CD3 抗原結合區	
	重鏈可變區	輕鏈可變區	重鏈可變區	輕鏈可變區
BS3/20-001	CD20-VH-A	CD3-VL-A	CD3-VH-A	CD3-VL-A
BS3/20-002	CD20-VH-A	CD3-VL-B	CD3-VH-B	CD3-VL-B
BS3/20-003	CD20-VH-A	CD3-VL-C	CD3-VH-C	CD3-VL-C
BS3/20-004	CD20-VH-A	CD3-VL-D	CD3-VH-D	CD3-VL-D
BS3/20-005	CD20-VH-A	CD3-VL-E	CD3-VH-E	CD3-VL-E
BS3/20-007	CD20-VH-A	CD3-VL-F [#]	CD3-VH-F [#]	CD3-VL-F [#]
BS3/20-009*	CD20-VH-B	CD3-VL-F [#]	CD3-VH-F [#]	CD3-VL-F [#]

[#] CD3-VH-F 和 CD3-VL-F 之重鏈和輕鏈可變區係衍生自如 WO2004/106380 中所述，稱為"L2K"之抗-CD3 抗體。

* BS3/20-009 之抗-CD20 臂，包括 CD20-VH-B/CD3-VL-F 配對，為非功能性；亦即其不與 CD20 結合。然而，抗-CD3 臂(包括 CD3-VH-F/CD3-VL-F 配對)係專一與 CD3 結合。因此，BS3/20-009 保留此實例中所產生的其他雙專一性分子之一般「雙專一性」結構，但其僅與 CD3 結合。

【0196】 表 18 和 19 係列出用於此實例雙專一性抗體之各種重鏈可變區(表 18)和輕鏈可變區(表 19)及其對應的 CDR 之胺基酸序列辨識符。

表 18(重鏈可變區胺基酸序列)

	SEQ ID NO			
重鏈辨識符	HCVR	HCDR1	HCDR2	HCDR3
CD20-VH-A	1242	1244	1246	1248
CD20-VH-B	1338	1340	1342	1344
CD3-VH-A	1250	1252	1254	1256
CD3-VH-B	1266	1268	1270	1272
CD3-VH-C	1282	1284	1286	1288
CD3-VH-D	1298	1300	1302	1304
CD3-VH-E	1314	1316	1318	1320
CD3-VH-F	1329	1330	1331	1332

表 19(輕鏈可變區胺基酸序列)

	SEQ ID NO			
輕鏈辨識符	LCVR	LCDR1	LCDR2	LCDR3
CD3-VL-A	1258	1260	1262	1264
CD3-VL-B	1274	1276	1278	1280
CD3-VL-C	1290	1292	1294	1296
CD3-VL-D	1306	1308	1310	1312
CD3-VL-E	1322	1324	1326	1328
CD3-VL-F	1333	1334	1335	1336

【0197】 此外，表 20 和 21 係列出用於編碼此實例雙專一性抗體之重鏈可變區(表 20)和輕鏈可變區(表 21)及其對應的 CDR 之核苷酸序列的序列辨識符。

表 20 (編碼重鏈可變區序列的核苷酸)

	SEQ ID NO			
輕鏈辨識符	HCVR	HCDR1	HCDR2	HCDR3
CD20-VH-A	1241	1243	1245	1247
CD20-VH-B	1337	1339	1341	1343
CD3-VH-A	1249	1251	1253	1255
CD3-VH-B	1265	1267	1269	1271
CD3-VH-C	1281	1283	1285	1287
CD3-VH-D	1297	1299	1301	1303
CD3-VH-E	1313	1315	1317	1319

表 21 (編碼重鏈可變區序列的核苷酸)

	SEQ ID NO			
輕鏈辨識符	LCVR	LCDR1	LCDR2	LCDR3
CD3-VL-A	1257	1259	1261	1263
CD3-VL-B	1273	1275	1277	1279
CD3-VL-C	1289	1291	1293	1295
CD3-VL-D	1305	1307	1309	1311
CD3-VL-E	1321	1323	1325	1327

【0198】 除了上述的雙專一性抗體外，下列對照抗體亦用於下列實例所述的特定實驗中：

【0199】 對照 I：單株抗體"OKT-3" 抗人類 T-細胞表面抗原，如 US 4,361,549 中所述並可得自融合瘤 CRL-8001 (American Type Culture Collection, Manassas, VA)。

【0200】 對照 II：抗體"SP34"反應性對抗 T 淋巴細胞上的 T3 複合物之 ϵ 鏈，可得自 BD Pharmagen 公司，型號# 55052。

【0201】 對照 III：抗-CD20 治療性抗體，如 US 5,736,137 中所揭示，帶有 Rituxan (利妥昔單抗)之重鏈和輕鏈序列。

【0202】 對照 IV：單株抗-CD20 抗體，如 US 7,879,984 中所揭示稱為"3B9-10"，及文中所述為包括 SEQ ID NO：1242/1346 之 HCVR/LCVR 胺基酸序列對和 SEQ ID NO：1244-1246-1248-1348-1350-1352 之 HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3 胺基酸序列的抗體。

【0203】 對照 V：單株抗-CD20 抗體，如中 US 7,879,984 所揭示稱為 "10F2-13"，及文中所述為包括 SEQ ID NO：1354/1362 之 HCVR/LCVR 胺基酸序列對及 SEQ ID NO：1356-1358-1360-1364-1366-1368 之 HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3 胺基酸序列的抗體。

實例 8.CD20xCD3 雙專一性抗體選擇性與 Jurkat、Raji 和猴子 T-細胞結合

【0204】 CD20 x CD3 雙專一性抗體及對照組結構，如實例 1 所述，係經由 FACS 就其與 Jurkat(CD3⁺、CD20⁻-人類 T-細胞株)、Raji(CD3⁻、CD20⁺-人類 B-細胞株)或獼猴 PBMC("mkT 細胞")結合之能力，進行試驗。

【0205】 使用下列方法得到 FACS 數據：將每孔 2×10^5 個細胞以連續稀釋的抗體於冰上培養 30 分鐘。培養後，清洗細胞並加入適當的二級抗體 (Jurkat, RAJI 細胞)或二級抗體混合液(用於獼猴 PBMC)及另再培養 30 分鐘。培養後，清洗細胞、再懸浮於含 1% BSA 之冷的 PBS 中並以流式細胞儀於 BD FACS Canto II 上分析。Jurkat 和 Raji 細胞係以側向和前向散射閘，而獼猴 T 細胞亦以 CD2⁺CD4⁺群族閘控。細胞結合效價之 EC_{50} 係使用 Prism 軟體以使用 4-參數非線性迴歸分析所計算的值來測定。結果係如表 22 所示。

表 22. CD3xCD20 雙專一性抗體之 EC_{50} 結合值(體積莫耳)

抗體	FACS-Jurkat	FACS-RAJI	FACS-mkT 細胞
對照 I(抗-CD3)	1.96E-10	NB	NB
對照 II(抗-CD3)	(+)	NB	7.03E-11
對照 IV(抗-CD20)	無結合	(+)	NB
BS3/20-001	3.85E-08	5.99E-08	8.74E-06
BS3/20-002	5.62E-08	1.15E-08	NT
BS3/20-003	5.67E-08	9.24E-08	2.48E-08
BS3/20-004	4.89E-08	1.02E-08	NT
BS3/20-005	1.95E-09	8.17E-08	NT

(+) EC_{50} 未測定，但觀察到結合；NB 無結合；NT 未試驗

【0206】 如表 22 所示，依照其專一性，試驗抗體的鑲板顯示各種細胞上之一範圍的結合親和力。雙專一性抗體(BS3/20-001、-002、-003、-004

和-005)顯示與二種人類目標株結合之能力。一亞群的抗體亦顯示與獼猴細胞結合的能力(對照 II、BS3/20-001 和 BS3/20-003)。抗-CD3 對照 I(OKT3)、抗-CD3 對照 II (SP34)及抗-CD20 對照 IV 分別與 Jurkat、獼猴 T 細胞及 RAJI 結合。

實例 9.活體外 CD20 x CD3 雙專一性抗體引發 PBMC 增生

【0207】 選擇的 CD20 x CD3 雙專一性抗體及對照組結構刺激週邊血液單核細胞(PBMC)及引發增生作用之能力係使用 ATP 催化的定量化 (CellTiter Glo®)來評估。PBMC 之活化造成細胞激素釋放，其驅動細胞增生。

【0208】 使用下列方法得到增生數據：將人類或獼猴衍生的 PBMC (5×10^5 /孔)以 3-倍連續稀釋之抗-CD3 xCD20 或對照抗體於 96 孔盤中以 37°C 培養 72 h。培養後，加入 CellTiter Glo®並使用 VICTOR X5 多標籤盤式判讀儀(PerkinElmer)測量發光。使用 Prism 軟體測定細胞生存力之 EC_{50} (ATP 催化的定量)。數值係使用 4-參數非線性迴歸分析所計算並如表 23 所示。

表 23.以抗-CD20 x CD3 雙專一性抗體引發人類和獼猴 PBMC 增生之 EC_{50}

抗體	人類 PBMC 增生 EC_{50} [M]	獼猴 PBMC 增生 EC_{50} [M]
對照 I	3.30E-13	NA
對照 II	8.93E-12	1.71E-12
BS3/20-001	1.08E-11*	4.02E-11*
BS3/20-002	8.59E-12*	2.60E-11*
BS3/20-003	9.55E-12*	2.78E-11*
BS3/20-004	1.45E-12*	NT
BS3/20-005	1.05E-12*	NT

(*)數據為 3 或多次獨立分析之中央值。無(*)數據為 1 或 2 次獨立分析之代表/平均值。NA =無活性；NT =未試驗。

【0209】 如表 23 所示，所有的本發明之 CD20 x CD3 雙專一性抗體皆為人類或獼猴 PBMC 之活化劑。一般而言，抗-CD3 單專一性二價母源抗體(對照 I 和 II)比雙專一性對應物大 2-10 倍效力。對照 I(OKT3)無法驅動猴

子 PBMC 增生，而對照 II (SP34)具有抗人類和猴子 PBMC 之活性。

實例 10.在人類全血中，CD20 x CD3 雙專一性抗體活化 T-細胞並引發 IFN γ 釋放及 CD25 上調

【0210】 將選擇的CD20 x CD3 雙專一性抗體就其於人類全血中活化 T 細胞之能力進行試驗。T 細胞活化的程度係藉由測量干擾素- γ (IFN γ)分泌以及就 CD8+T 細胞 CD25 之上調來測定。

【0211】 干擾素- γ (IFN γ)分泌係藉由將肝素化的全血與 5-倍連續稀釋的雙專一性抗體混合，於 96-孔盤中來定量。20 小時後，將測定盤離心 5 分鐘並移除血漿進行 ELISA 分析，以測定 IFN γ 量。將推斷的 IFN γ 濃度對抗體濃度作圖，並使用 Prism 軟體使用 4-參數非線性迴歸分析計算 EC₅₀ 值。

【0212】 就 CD8+T-細胞之 CD25 表現分析，係在以抗體培養和移除血漿後，將 150 μ l 的血轉置於一深孔盤並以 1.5 mL RBC 解離緩衝液解離 15 分鐘。清洗細胞二次，於室溫以 hFcR 阻斷試劑阻斷 10 分鐘，及然後於 4°C 以直接與 CD2、CD19、CD4、CD8 和 CD25 接合的抗體培養 30 min。接著，清洗細胞二次，之後以 FACSCanto 細胞儀及 FlowJo 軟體分析。

【0213】 將表示活化標記 CD25 之 CD2+CD8+T 細胞的百分比對抗體濃度作圖，並使用 Prism 軟體使用 4-參數非線性迴歸分析計算 EC₅₀ 值。結果係如表 24 所示。

表 24：全血中雙專一性抗體媒介的 CD25 上調及 IFN γ 產生之 EC₅₀

雙專一性抗體	CD25 上調之 EC ₅₀ [M]	IFN γ 產生之 EC ₅₀ [M]	最大 IFN γ (pg/mL)
BS3/20-001	1.3E-10	3.9E-10	1815
BS3/20-003	1.7E-10	5.7E-10	1693
BS3/20-004	2.9E-10	2.3E-09	5810

至少 3 個獨立實驗之中央值(BS3/20-003 之 IFN- γ 表現除外，其為 n=2)

【0214】 如表 24 所示，全血中 CD20 x CD3 雙專一性抗體媒介的 CD8+T 細胞之 CD25 上調，具有範圍從 130-290 pM 之 EC₅₀ 值，帶有範圍從 390 pM 至 2 nM 稍高的對應 IFN γ 之 EC₅₀ 值。在媒介 CD25 上調和 IFN γ

產生上如 EC₅₀ 所測，BS3/20-004 比 BS3/20-001 和 BS3/20-003 具有稍低的效力，然而，在全血培養中 BS3/20-004 可引發較大量的 IFN γ 。

實例 11. 於利妥昔單抗抵抗的細胞株上 CD20 x CD3 雙專一性抗體引發 T 細胞媒介的細胞毒殺

【0215】 所選的 CD20 x CD3 雙專一性抗體及對照結構媒介補體-依賴的細胞毒殺(CDC)及 T 細胞媒介的細胞毒殺之能力係使用母體 Raji 細胞及 Raji SCID 株來評估。後者(Raji SCID 株)係衍生自的個別的抗-CD20 阻抗腫瘤，其係由皮下注射 Raji 細胞之免疫缺陷小鼠在以抗-CD20 mAb 利妥昔單抗治療後所單離。在此實例中係使用四種細胞株(Raji SCID 1-4)。

【0216】 CD20 之表現和 Raji 細胞株上的補體抑制分子 CD55 及 CD59 係以 FACS 來測定。簡言之，將 1×10^6 細胞於個別的試管中以直接與 CD20、CD55 和 CD59 接合之抗體培養 30 分鐘。清洗細胞二次，之後藉由 FACSCanto 細胞儀及以 FlowJo 軟體分析，得到 FACS。

【0217】 為了測定抗-CD20 及抗-CD3xCD20 抗體媒介 T 細胞定向的 Raji 細胞株致死之能力，係將鈣黃綠素標定的 Raji 細胞於 37°C 以預活化的 T 細胞(以 rhIL-2 (30U/mL)和抗-CD3/CD28 活化微珠活化之 ficoll-單離的人類 PBMC)及由 2 nM 開始之抗體的 3-倍連續稀釋液培養 2 小時。培養後，將測定盤離心並將上清液轉置於半透明黑色透明底之測定盤，以 485nm 發射光進行 530nm 螢光偵測。以自發性(目標細胞單獨)及最大釋放(以清潔劑解離的目標細胞)值為基礎，測定細胞毒殺百分比。使用 Prism 軟體使用 4-參數非線性迴歸分析計算 EC₅₀ 值。

【0218】 為了測定抗體媒介的 CDC 之活性，係將 Raji 以 5%正常人類血清補體和由 100 nM 開始之抗體的 3-倍連續稀釋液培養。於 37°C 培養 4.5 小時後，使用 CellTiter Glo®測定死亡細胞。以自發性(目標細胞單獨)及最大釋放(以清潔劑解離的目標細胞)值為基礎，測定細胞毒殺百分比。使用 Prism 軟體使用 4-參數非線性迴歸分析計算 EC₅₀ 值。

【0219】 結果係如表 25 所示。

表 25.抗體媒介的 CDC 和 T 細胞媒介的細胞毒殺之 EC50

細胞株	CD20 MFI	%	CDC			T-細胞媒介的細胞毒殺	
			BS3/20-007	對照 IV (抗-CD20)	對照 III (抗-CD20)	BS3/20-007	對照 IV (抗-CD20)
Raji	1709	8.81	2.62E-09	2.47E-10	9.66E-11	1.66E-12	無活性
Raji SCID1	570	80.7	1.01E-07	5.19E-08	8.56E-08	1.11E-12	無活性
Raji SCID2	1373	9.1	8.83E-09	2.29E-10	5.87E-11	6.52E-13	無活性
Raji SCID3	1151	97.3	3.77E-08	5.71E-09	2.55E-08	2.93E-13	無活性
Raji SCID4	1717	64.6	1.40E-07	1.14E-09	5.29E-09	1.53E-12	無活性

【0220】 相較於母體 Raji 細胞，四種 Raji SCID 株中有 2 種顯示降低的 CD20 表現(表 25；細胞株 Raji SCID 1 和 3)，具有明顯較高的細胞表現補體抑制分子 CD55 和 CD59 之百分比。Raji SCID 細胞對抗-CD20 或抗-CD20 x CD3 抗體所媒介的 CDC 之敏感性係依 CD55/CD59 表現細胞之百分比而定，而非 CD20 的量，其使得目標細胞上 CD55/CD59 表現增加，抑制 CDC。

【0221】 抗-CD20 抗體(對照 IV &對照 III [利妥席單抗])在媒介 CDC 上比抗-CD20 x CD3 (BS3/20-007)更有效力，因為此雙專一性對 CD20 為單價的。然而，與 CDC 相反，T 細胞媒介的細胞毒殺並非依 CD20 或 CD55/CD59 量而定，因為所有的細胞株在抗-CD20 x CD3 雙專一性抗體的存在下，同樣易感受到活化的 T 細胞所導致的細胞死亡。另外，在 CDC 分析中，雙專一性抗體在媒介 T 細胞依賴的 Raji 細胞致死上比抗-CD20 抗體效力強 100-1000 倍。

實例 12.在 CD20 x CD3 雙專一性抗體的存在下，CD8+ T-細胞上之 CD25 上調係視 CD20 濃度而定

【0222】 為了評估是否較高濃度的目標細胞(CD20+淋巴瘤)能使 CD20 x CD3 雙專一性抗體之效力增加，係將人類週邊血液單核細胞在伯基特氏淋巴瘤-衍生細胞株，亦即 Raji 之存在下共培養。

【0223】 CD8+T-細胞上之 CD25 上調係使用下列方法來測定：將人類 PBMC ($5 \times 10^5/\text{mL}$)，其係經由富含單核細胞白血球細胞單離術-衍生的血液以 Ficoll 離心所單離，在有($1 \times 10^5/\text{mL}$)或無 Raji 細胞的存在下，於 37°C 在 96-孔平底盤中以 5-倍雙專一性抗體之連續稀釋液培養。48 小時後，清洗細胞 2x，於室溫以 hFcR 阻斷試劑阻斷 10 分鐘，及然後於 4°C 以直接與 CD2、CD19、CD4、CD8 和 CD25 接合之抗體培養 30 分鐘。染色後，將細胞清洗二次，之後藉由 FACSCanto 細胞儀及以 FlowJo 軟體分析，得到 FACS。將表現 CD25 之活化的 CD2+CD8+ T 細胞百分比對抗體濃度作圖，並使用 Prism 軟體使用 4-參數非線性迴歸分析計算 EC_{50} 值。結果係如表 26 所示。

表 26.人類 PBMC 以 CD20 x CD3 雙專一性抗體加或減 Raji 細胞培養後，

CD8+ T-細胞上之 CD25 上調

抗體	PBMC		PBMC + Raji	
	EC_{50} (M)	Max % CD25+	EC_{50} (M)	Max % CD25+
BS3/20-001	1.12E-10	14.2	1.35E-12	92.2
BS3/20-003	3.65E-10	21.1	3.38E-13	94.4

【0224】 如表 26 所示，活化的 T 細胞，當在 Raji (目標)細胞的存在下培養時，顯現 CD25 上調，及隨後 EC_{50} 值下降 100-倍。

實例 13.CD20 x CD3 雙專一性抗體在活化的 T 細胞存在下，引發對 Raji 細胞之細胞毒殺

【0225】 CD20 x CD3 雙專一性抗體對轉導 T-細胞媒介的 CD-20 表現 Raji 細胞之致死的能力係於活體外以細胞毒殺分析來試驗。此外，亦研究雙專一性和母體抗-CD3 抗體經由 Fc/FcR 相互作用殺死 U937 細胞二者之能力。

【0226】 鈣黃綠素致死分析係使用下列方法來進行：人類和獼猴 PBMC 係分別經由 ficoll-Plaque 或經由淋巴細胞(Lympholyte)哺乳動物細胞單離媒劑所單離。此單離的 PBMC 係以含重組的 IL-2 ($30\text{U}/\text{ml}$)和 T-細胞活化微珠(用於人類 PBMC 為抗-CD3/CD28，用於獼猴 PBMC 為抗

-CD2/CD3/CD28)之媒劑，經過數天的時間活化。

【0227】 將目標細胞(Raji 用於 CD20 媒介的致死，及 U937 用於 FcR 媒介的致死)以鈣黃綠素標定，並以活化的 T 細胞於 10：1 效應子：目標之比率使用抗體的 3-倍連續稀釋液在 37°C 培養 3 小時的時間。培養後，將測定盤離心並將上清液轉置於半透明黑色透明底測定盤中，進行螢光分析。EC₅₀ 值，定義為引發 50%細胞毒殺之雙專一性抗體的體積莫耳濃度，係使用 Prism 來測定。其值係使用 4-參數非線性迴歸分析所計算。結果係彙總於表 27 中。

表 27. D20 x CD3-引發的 Raji 和 U937 細胞之細胞毒殺的 EC₅₀ 值

抗體	Raji 細胞毒殺 T-細胞[M]	U937 細胞毒殺人類 T-細胞[M]	Raji 細胞毒殺猴子 T-細胞[M]
對照 I(抗-CD3)	NA	3.04E-12	NA
BS3/20-001	5.63E-11*	8.86E-11*	1.27E-12*
BS3/20-002	7.71E-11*	8.24E-10	NT
BS3/20-003	7.38E-11*	8.10E-11*	4.36E-14
BS3/20-004	1.29E-11*	6.07E-11	NT
BS3/20-005	1.95E-11	1.48E-10	NT

(*)數據為 3 或多次獨立分析之中央值。無(*)數據為 1 或 2 次獨立分析之代表/平均值。NA =無活性；NT = 未試驗。

【0228】 如表 27 所示，含有人類-專一性或人類/獼猴交叉反應性抗-CD3 臂之雙專一性 CD20 x CD3 抗體，在人類活化的 T 細胞之存在下能專一性轉導對 Raji 細胞之細胞毒殺。在獼猴活化的 T 細胞之存在下，當其以 BS3/20-001 或 BS3/20-003(具有抗-CD3 臂，活化猴子 T 細胞之雙專一性抗體)培養時，殺死 Raji。所有的雙專一性抗體以及對照 I、抗-CD3 mAb，在 U937 Fc/FcR 依賴的致死分析中顯現活性。此活性能藉由於反應中添加阻斷非專一性人類 IgG 來阻斷(數據未顯示)。

實例 14.CD3 x CD20 雙專一性抗體可在經人類免疫細胞重建的小鼠中去除 CD19+B-細胞

【0229】 為了測定活體內 CD3xCD20 雙專一性抗體給藥之效力，係在將 10 μ g 或 0.1 μ g 的抗-CD3xCD20 雙專一性抗體投予經人類免疫細胞重建的小鼠後，經由 FACS 檢測 CD19+ B-細胞及 CD2+ T-細胞量之變化。

【0230】 簡言之，將新生的 BALB/Rag2^{null}/ γ _c^{null} 小鼠以 2 x 150 Rads 放射線照射並以 4x10⁵ 個人類 CD34⁺造血祖源細胞經由肝內注射重建。12 週後，以流式細胞儀測定週邊血液中重建的人類免疫系統之組份。典型地，在重建後 3 個月，介於 10%-60%百分比的週邊血液白細胞為人類 CD45⁺，其中 40%-70%為 B 細胞，15%-40%為 T 細胞及剩餘的為小族群的天然殺手和樹突細胞。

【0231】 重建後 5 個月，將小鼠以腹膜內注射 10 μ g 或 0.1 μ g 的抗-CD3xCD20 雙專一性抗體 BS3/20-007、10 μ g 的單價 1-臂 CD3 抗體 (BS3/20-009，參見表 1)或 10 μ g 的不相關 hIgG 同型對照。在注射後 1、8 和 20 天，將小鼠以眼球後採血並以流式細胞儀(FACS)測定週邊血液中的免疫細胞族群。

【0232】 就 FACS 分析，係將 100 μ l 的血液以 1.5 ml RBC 解離緩衝液於 Eppendorf 試管中培養三分鐘。將細胞以 0.4xg 離心五分鐘，以 FACS 清洗液(PBS+3%FBS)清洗 2x，並於室溫下以小數 Fc 阻斷試劑阻斷 10 分鐘。然後於 4°C 以直接與 CD2、CD19、CD4、CD8、hCD45、hHLA-DR 和 mCD45 接合之抗體培養 30 分鐘。染色後，將細胞清洗二次，之後藉由 FACSCanto 細胞儀及以 FlowJo 軟體分析，得到 FACS。結果係如表 28 所示。

表 28：經人類免疫細胞重建的小鼠中循環的 CD45、CD19 和 CD2 陽性細胞之百分比

		同型對照 (10 μ g)		BS3/20-007 (10 μ g)		BS3/20-007 (0.1 μ g)			BS3/20-009 [1-臂 CD3] (10 μ g)	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
小鼠 ID										
天										
%huCD45 ⁺	Pre	13.7	14.8	16.1	30.9	37.2	22.5	25.5	26.6	33.3
	1d	7.7	10.8	0.01	0.13	1.7	1.2	0.8	2.7	8.9

	8d	14.1	12.7	0.12	0.16	3.3	7.7	3.9	3.2	4.5
	25d	13.0	7.3	0.15	0.12	9.0	1.2	1.0	2.8	5.1
%CD19+ (huCD45+)	1d	58.7	66.8	0.00	7.69	20.2	7.0	5.2	75.3	87.1
	8d	66.2	56.2	0.00	0.00	21.3	0.4	0.0	70.4	76.6
	25d	37.3	62.8	9.7	2.6	58.3	0.7	0.6	38.9	51.3
%CD2+ (huCD45+)	1d	58.7	66.8	0.00	7.69	20.2	7.0	5.2	75.3	87.1
	8d	66.2	56.2	0.00	0.00	21.3	0.4	0.0	70.4	76.6
	25d	37.3	62.8	9.7	2.6	58.3	0.7	0.6	38.9	51.3

【0233】 如表 28 所示，單一 10 μg 劑量之抗-CD3xCD20 雙專一性抗體 BS3/20-007 使 2 隻經治療小鼠中 hCD45+細胞消失，其在實驗期間並未恢復。單一 0.1 μg 劑量的 BS3/20-007，在 3 隻經治療的小鼠中有 2 隻於注射後 24 小時降低循環的 hCD45+細胞，包括 CD19+B 細胞及 CD2+T-細胞。一但去除後，在經 0.1 μg BS3/20-007 治療的反應小鼠中，hCD45+細胞之百分比並無顯著的恢復。然而，仍留在這些小鼠中的細胞為佔優勢的 hCD2+T-細胞，而 CD19+B 細胞並未出現在反應小鼠中，即使在治療後的 25 天。在二隻經治療的小鼠中，單一 10 μg 劑量的單價 1-臂 CD3 抗體(BS3/20-009)亦持續，但中度降低 CD45+細胞，值得注意地為 CD2+T-細胞。單一 10 μg 劑量的不相關 hIgG1 對照對於循環的 hCD45+、hCD19+hCD2+細胞之百分比無顯著效應。

實例 15.以 CD20 x CD3 雙專一性抗體治療減小 NOD/SCID 小鼠之 Raji 腫瘤體積

【0234】 為了評估所選的抗-CD3xCD20 雙專一性抗體在降低 Raji 腫瘤生長上的效用，係將 NOD/SCID 小鼠(Taconic)以皮下植入 2×10^6 Raji 腫瘤細胞和 8×10^6 人類 PBMC 之混合物。由腫瘤植入當天開始，以每隻小鼠 1 μg 劑量的人類 Fc(hFc)或 CD3xCD20 雙專一性抗體(BS3/20-007)每週治療小鼠三次(每組治療組 N=20 隻小鼠)。試劑係以腹膜內(i.p.)注射來遞送。腫瘤大

小係使用游標尺每週測量三次，並以體積=(長度 x 寬²)/2 來計算腫瘤體積。結果係如圖 1 所示。

【0235】 在第二個實驗中，係將 NOD/SCID 小鼠以皮下植入 2×10^6 個 Raji 腫瘤細胞和 4×10^6 人類 PBMC 之混合物。在腫瘤植入後 7 天讓腫瘤變得明顯，開始以 CD3xCD20 雙專一性抗體(BS3/20-007)或對照試劑(hFc)治療。小鼠係以每隻小鼠 1 μ g 劑量，每週治療二次(每組治療組 N=6 隻小鼠)。試劑係以皮下注射，遠離腫瘤移植位置。腫瘤大小係使用游標尺每週測量二次，並以體積=(長度 x 寬²)/2 來計算腫瘤體積。結果係如圖 2 所示。

【0236】 此實例驗證，以 CD3xCD20 雙專一性抗體 BS3/20-007 治療在腫瘤移植時及腫瘤已建立二者，對於抑制腫瘤生長皆為有效的。在二個研究中，相對於對照組，於移植後 25 天小鼠的腫瘤體積下降。

實例 16.CD20 x CD3 雙專一性抗體消除獼猴中之 B-細胞族群並具有典型單株抗體之藥物動力學樣態

【0237】 於長尾獼猴(*Macaca fascicularis*)中進行一初探性非-GLP 毒性學和藥理學研究，以測定 CD3xCD20 雙專一性抗體對消除這些動物中 B-細胞族群之能力。將雄性的動物組成三隊。第 1 隊接受雙專一性抗體 BS3/20-001 並包括三組不同給劑組(0.01、0.10 和 1.00 mg/kg)，每組給劑組具有 3-4 隻動物。第 2 隊為二隻動物隊，其係接受低劑量的抗-CD20 對照抗體(對照 V；0.01 mg/kg)。第 3 隊為四隻動物對，係接受高劑量的抗-CD20 對照抗體(對照 III；1.0 mg/kg)。在第 7 天及給劑之前抽取血液，以便建立這些動物的 B 和 T 細胞之基線量。以 0.01、0.10 或 1.00 mg/kg 給劑的藥物係經由 i.v.輸注給藥並於給劑後 5 分鐘、5 小時及 1、4、7 和 14 天抽血。在給劑後第 14 天後，每二週抽一次血直到研究結束。血液樣本係以 FACS 對 B 和 T 細胞標記分析並測定這些細胞類性之絕對數。血清樣本亦使用標準的分析方法就細胞激素量(IFN γ 、IL-2、IL-6 和 TNF α)作分析。結果係如圖 3(B-細胞)、圖 4(T-細胞)和圖 5A-5D(細胞激素)所示。

【0238】 如本實例所示，投予 CD3xCD20 雙專一性抗體使循環的 B-

細胞消除至第一個時間點所測量的基線量(第 1 天)。在對照組中並未看到此消除。在雙專一性組隊中仍維持 B 細胞消除，直到給劑後二週，且在 0.01 和 0.10 mg/kg 劑量組中藉著 B 細胞量逐漸恢復直到實驗在給劑後約 11 週時結束。然而在 1.0 mg/kg 組中，在此實驗期間(11 週)並未見到 B 細胞量恢復。在此實驗中亦監測 T 細胞量。於雙專一性組中，在給劑後第 1 天觀察到循環的 T 細胞暫時性消失。在這些組中，於第四個時間點當天 T 細胞回到基線量並維持此基線量直到實驗結束。此外，就 BS3/20-001 在 5 小時時血清細胞激素量顯現劑量和時間依賴的反應，其與 T 細胞活化相符(參見圖 5A-5D)。

【0239】 在此實驗期間亦分析週邊血液之基因表現量。血液樣本係從動物於給劑前的時間點(第 7 天給劑前和緊接給劑前)及於給劑後 5、24、72、96 和 168 小時所取得。從這些樣本中單離 RNA 並以微陣列分析。當與給劑前的量及對照組之基因表現量作比較時，觀察到經雙專一性抗體治療的動物中 B-細胞標記之基因表現明顯降低；此效應類似於從經 1.0 mg/kg 對照 III(相當利妥昔單抗之抗-CD20 抗體)治療之動物得來的樣本中所觀察到的效應。所觀察到的 B 細胞標記表現之變化與經治療的動物之血液中所偵測到的 B 細胞消失相符。經 CD3xCD20 雙專一性抗體治療的動物之樣本中 T 細胞標記基因之表現顯示最初下降，接著在 24 小時的時間點回到正常量。此外，在雙專一性組中，與發炎反應有關的基因顯現最初上調，但 24 小時後回到正常量或正常量以下。最後，CD20 基因表現訊號之原始強度的檢測顯示，經 CD3xCD20 雙專一性抗體治療的動物之 B 細胞消除多於經對照抗-CD20 抗體治療的動物(參見圖 6 及表 29)。

表 29.在第 7 天的 CD20 基因表現量

抗體	劑量 mg/kg	CD20 表現 (原始強度)
對照 V (抗-CD20)	0.01	26485.44
	0.01	24335.17
對照 III (抗-CD20)	1.0	1813.46
	1.0	47.09

	1.0	98.88
	1.0	70.52
BS3/20-001	0.01	24.93
	0.01	226.45
	0.01	4.78
	0.01	8.12
	0.1	8.26
	0.1	5.62
	0.1	4.82
	0.1	23.61
	1.0	9.38
	1.0	9.19
	1.0	8.22

【0240】 如表 29 所示，在給劑後七天，所有 CD3xCD20 動物之 CD20 訊號的原始強度仍在背景量，但其中一隻則否，而 4 隻經 1 mg/kg 的對照 III 治療的動物中有 3 隻顯現邊緣或可偵測的 CD20 訊號量。

【0241】 在相同的實驗中，雙專一性抗體之藥物動力學樣態(圖 7)係藉由在給劑前及於 0.083、5、24、48、72、168、336、504 和 840 小時取得血液樣本來評估。所產生的血清樣本係以直接酵素連結免疫吸附分析 (ELISA) 分析，用以測定總雙專一性抗體之濃度。血清總雙專一性 (BS3/20-001) 濃度數據係以非代謝區分析 (Phoenix WinNonLin) 來分析，用以測定藥物動力學參數。結果係如表 30 所示 (AUC = 曲線下面積對時間； C_{max} = 在有關基質中所觀察到的化合物最大濃度)。

表 30：獼猴中 BS3/20-001 之藥物動力學參數

參數	單位	0.01 mg/kg		0.10 mg/kg		1.0 mg/kg	
		平均	SD	平均	SD	平均	SD
C_{max}	μg/mL	0.261	0.0413	2.32	0.274	33.4	4.20
$C_{max}/劑量$	kg*μg/mL/mg	26.1	4.13	23.2	2.74	33.4	4.20
t_{max}	hr	0.083	0.00	0.083	0.00	0.083	0.00
AUC _{all}	μg*hr/mL	4.42	2.37	289	87.2	4940	1080
AUC _{all} /劑量	hr*kg*μg/mL/mg	442	237	2890	872	4940	1080

【0242】 在獼猴中，以 0.01、0.10 或 1.0 mg/kg 的 BS3/20-001 之單一

靜脈給劑後，在第一取樣時間點(0.083 hr)觀察到平均尖峰濃度(C_{max})分別為 0.261、2.32 和 33.4 $\mu\text{g/mL}$ 。在 0.01、0.1 和 1.0 mg/kg 劑量時觀察到 4.42、289 和 4940 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 之平均 AUC_{all} 值。每 mg/kg 442、2890 和 4940 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 之劑量-正常化 AUC 值($\text{AUC}_{all}/\text{Dose}$)顯示血漿暴露(AUC_{all})隨著劑量漸增以非線性方式增加。隨著抗體劑量增加，觀察到血漿藥物暴露大於正比例的增加，其顯示 BS3/20-001 可能經歷某些目標-媒介的清除。在獼猴中，BS3/20-001 之整個藥物動力學樣態為典型的單株抗體給劑。

【0243】 本發明並不希望被限制於文中所述的特定實施例之範圍中。實際上，除了該等文中所述之外，由前述說明及伴隨的圖示，各種本發明之修改對熟習本項技術者為顯而易見。此等修改係希望落在所附的申請專利範圍內。

【符號說明】 無

【生物材料寄存】 無

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

【序列表】(請換頁單獨記載)

序列表

<110> 再生元醫藥公司

<120> 抗CD-3抗體，結合至CD3及CD20的雙專一性抗原結合分子，及其用途

<130> 9250A

<140> 102133768

<141> 2013-09-18

<150> 61/704,029

<151> 2012-09-21

<150> 61/753,461

<151> 2013-01-17

<150> 61/763,110

<151> 2013-02-11

<150> 61/827,098

<151> 2013-05-24

<160> 1375

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 369

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1

gaagtgaac	tggtggagtc	tgggggaggc	ttagtacagc	ctggcgggtc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	ccactggatt	cacctttgat	gattttacca	tgcactgggt	ccggcaagct	120
ccaggggaagg	gcctggagtg	ggtctcaggt	atcagttgga	atagtggtag	cataggctat	180
gtggactctg	tgaagggccg	attcaccatc	tccagagaca	acgccaagaa	ctccctgtat	240
ctgcaaata	gaacagtcctg	agctgaggac	acggccttgt	actactgtgc	aaaagataat	300
agtggtctacg	gctattatta	ctacggtatg	gacgtctggg	gccaaaggac	cacggtcacc	360
gtctcctca						369

<210> 2

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 2

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

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

<210> 3
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 3
ggattcacct ttgatgattt tacc 24

<210> 4
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 4
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Phe Thr
1 5

<210> 5
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 5
atcagttgga atagtggtag cata 24

<210> 6
<211> 8
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 6

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 7

<211> 48

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 7

gcaaaagata atagtggcta cggctattat tactacggta tggacgtc 48

<210> 8

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 8

Ala Lys Asp Asn Ser Gly Tyr Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 9

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 9

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc cagtgttagc aggaactcag cctggtagca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg caatttatta ctgtcagcag tataataatt ggccctctcac ttctggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 10

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

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

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

<220>
<223> 合成的

<400> 11
cacagtgttta gcaggaac 18

<210> 12
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 12
His Ser Val Ser Arg Asn
1 5

<210> 13
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 13
ggtgcatcc 9

<210> 14
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 14
Gly Ala Ser
1

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

<220>
<223> 合成的

<400> 15
cagcagtata ataattggcc tctcact 27

<210> 16
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

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

<210> 17
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 17
gaagtgcaac tggatggaatc ggggggaggc ttggtacagc ctggcgggic cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt ctccctttgat gattatacca tgcactgggt ccggcaacct 120
ccaggggaagg gccatggagt ggtctcaggt attagtggga atagtggtag cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagctctgag agctggggac acggccttgt actactgtgc aaaagataat 300
agtggctacg gctattacta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 18

<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 18
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Asn Ser Gly Tyr Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

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

<220>
<223> 合成的

<400> 19
ggattctcct ttgatgatta tacc

24

<210> 20
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

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

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

<220>
<223> 合成的

<400> 21
attagtigga atagtggtag cata 24

<210> 22
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

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

<210> 23
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 23
gcaaaagata atagtggcta cggctattac tactactacg gtatggacgt c 51

<210> 24
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 24
Ala Lys Asp Asn Ser Gly Tyr Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15
Val

<210> 25
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 25
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctccigca gggccagtca gagggttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccagactcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
agggtcagtg gcagtggttc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagctc 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tattataact ggctctcac tticggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 26
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 26
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

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

<220>
<223> 合成的

<400> 27
cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 28
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 28
Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 29
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 29
ggtgcatcc

9

<210> 30
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 30
Gly Ala Ser
1

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

<220>
<223> 合成的

<400> 31
cagcagiatatt ataactggcc tctcact

27

<210> 32
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 32
Gln Gln Tyr Tyr Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 33
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 33
gaagtacagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggatt cccctttgct gattatacca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcagat attagttaga atagtggtag caaaggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataa acagtctgag aactgaggac acggccttct attactgtgc aaaagatatg 300
agtggctacg cccactactt ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 34
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 34
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Pro Phe Ala Asp Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Asp Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Met Ser Gly Tyr Ala His Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

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

<220>
<223> 合成的

<400> 35
ggattcccct ttgctgatta tacc 24

<210> 36
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 36
Gly Phe Pro Phe Ala Asp Tyr Thr
1 5

<210> 37
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 37
attagtigga atagtggttag caaa 24

<210> 38
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 38
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys
1 5

<210> 39
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 39
gcaaaagata tgagtggcta cgcccactac ttctactacg gtatggacgt c 51

<210> 40
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 40
Ala Lys Asp Met Ser Gly Tyr Ala His Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15
Val

<210> 41
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 41
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc ggccaagtca gagcattagc agctatttaa attggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctccgat caccttcggc 300
caagggacac gactggagat taaa 324

<210> 42
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 42
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Pro Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro
85 90 95
Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

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

<220>
<223> 合成的

<400> 43
cagagcatta gcagctat

<210> 44
<211> 6

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

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

<210> 45
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 45
gctgcatcc 9

<210> 46
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 46
Ala Ala Ser
1

<210> 47
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 47
caacagagtt acagtacccc tccgatacc 30

<210> 48
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 48

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Ile Thr
1 5 10

<210> 49
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 49
gaagtacaac tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcagggtc cctaagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacccttgat gattatacca tgcactgggt ccggcaagtt 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagtggga atagtggcag ctggcctac 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttccctgtat 240
ctgcaaataa acagtcttca ccctgaggac acggccctct attactgtgt aaaagatggt 300
agtggctacg gccactactc ctactacggt ttggacgtct ggggccaggg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 50
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

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

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

<220>
<223> 合成的

<400> 51
ggattcacct ttgatgatta tacc 24

<210> 52
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 52
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Thr
1 5

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

<220>
<223> 合成的

<400> 53
attagttagga atagtggcag ctg 24

<210> 54
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 54
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Leu
1 5

<210> 55
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 55
gtaaaagatg gtagtggcta cggccactac tcctactacg gtttggacgt c 51

<210> 56
<211> 17
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 56

Val Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly His Tyr Ser Tyr Tyr Gly Leu Asp
1 5 10 15
Val

<210> 57

<211> 324

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 57

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatcca 180
gacagggtca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgtt ttactgtcag cagtatggta gttcaccttg gacgttcggc 300
caagggacca aggtggaaat caaa 324

<210> 58

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 58

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

<210> 59

<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 59
cagagtgtta gcagcagcta c 21

<210> 60
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 60
Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr
1 5

<210> 61
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 61
ggtgcatcc 9

<210> 62
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 62
Gly Ala Ser
1

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

<220>
<223> 合成的

<400> 63

cagcagtatg gtagttcacc ttggacg

27

<210> 64
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 64
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
1 5

<210> 65
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 65
gaagtacagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggatt cccctttgct gattatacca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcagat attagttaga atagtggtag cataggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag aactgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatatg 300
agtggctacg cccactactt ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 66
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 66
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Pro Phe Ala Asp Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Asp Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Met Ser Gly Tyr Ala His Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

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

<220>
<223> 合成的

<400> 67
ggattccccct ttgctgatta tacc

24

<210> 68
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 68
Gly Phe Pro Phe Ala Asp Tyr Thr
1 5

<210> 69
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 69
attagttagga atagtggtag cata

24

<210> 70
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 70
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 71
<211> 51
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 71

gcaaaagata tgagtggcta cgcccactac ttctactacg gtatggacgt c 51

<210> 72

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 72

Ala Lys Asp Met Ser Gly Tyr Ala His Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15
Val

<210> 73

<211> 324

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 73

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatcittgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggaac tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctccgat caccttcggc 300
caagggacac gactggagat taaa 324

<210> 74

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 74

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

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

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

<220>
<223> 合成的

<400> 75
cagagcatta gcagctat 18

<210> 76
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

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

<210> 77
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 77
gctgcatcc 9

<210> 78
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 78
Ala Ala Ser
1

<210> 79
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 79
caacagagtt acagtacccc tccgatcacc 30

<210> 80
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 80
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Ile Thr
1 5 10

<210> 81
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 81
gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgaaactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccttttgc gattatacca tgcactgggt ccgacaaggt 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcagat attagtggga atagtggtag taaaggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag aactgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatatg 300
agtggctacg cccactacta ctactacgct ttggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 82
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 82
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ala Asp Tyr

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

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

<220>
<223> 合成的

<400> 83
ggattcacct ttgctgatta tacc 24

<210> 84
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 84
Gly Phe Thr Phe Ala Asp Tyr Thr
1 5

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

<220>
<223> 合成的

<400> 85
attagttgga atagtggtag taaa 24

<210> 86
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 86
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys
1 5

<210> 87
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 87
gcaaaagata tgagtggcta cgcccactac tactactacg ctttggacgt c 51

<210> 88
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 88
Ala Lys Asp Met Ser Gly Tyr Ala His Tyr Tyr Tyr Tyr Ala Leu Asp
1 5 10 15
Val

<210> 89
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 89
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtc gagcattagc aactatitaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta acccccgat caccttcggc 300
caagggacac gactggagat taaa 324

<210> 90
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

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

<210> 91
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 91
cagagcatta gcaactat 18

<210> 92
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 92
Gln Ser Ile Ser Asn Tyr
1 5

<210> 93
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 93
gctgcatcc 9

<210> 94
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 94
Ala Ala Ser
1

<210> 95
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 95
caacagagtt acagtaaccc cccgatcacc 30

<210> 96
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 96
Gln Gln Ser Tyr Ser Asn Pro Pro Ile Thr
1 5 10

<210> 97
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 97
caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccitcagt agaaaaggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccagtcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgac agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaagaaggg 300
gggcatgact atgggtgtac ctttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 98

<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 98
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Lys
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Val Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Gly Gly His Asp Tyr Gly Gly Thr Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

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

<220>
<223> 合成的

<400> 99
ggattcacct tcagtagaaa aggc 24

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

<220>
<223> 合成的

<400> 100
Gly Phe Thr Phe Ser Arg Lys Gly
1 5

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

<220>
<223> 合成的

<400> 101
atatcatatg atggaagtaa taaa 24

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

<220>
<223> 合成的

<400> 102
Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 103
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 103
gcgaaagaag gggggcatga ctatggtggt acctttgact ac 42

<210> 104
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 104
Ala Lys Glu Gly Gly His Asp Tyr Gly Gly Thr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 105
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 105
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc aggcgagtc ggacattaac aactatttaa atiggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagttcct gatctacgat gcatccaatt tggaacacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatatattg caacatatatta ctgtcaacag tatgatgatc tcccatcac tttcggccct 300
gggaccaaaag tggatatcaa a 321

<210> 106
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

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

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

<220>
<223> 合成的

<400> 107
caggacattt acaactat 18

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

<220>
<223> 合成的

<400> 108
Gln Asp Ile Asn Asn Tyr
1 5

<210> 109
<211> 9

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 109
gatgcatcc

9

<210> 110
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 110
Asp Ala Ser
1

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

<220>
<223> 合成的

<400> 111
caacagtatg atgatctccc attcact

27

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

<220>
<223> 合成的

<400> 112
Gln Gln Tyr Asp Asp Leu Pro Phe Thr
1 5

<210> 113
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 113

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatacca tgcactgggt cgggcaagct 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagtggga atagtggtag tataggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa gtccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataat 300
agtggctacg gtcactacta ctacggaatg gacgtctggg gcccaaggac cacggtcacc 360
gtcgccica 369

<210> 114
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

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

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

<220>
<223> 合成的

<400> 115
ggattcacct ttgatgatta tacc 24

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

<220>
<223> 合成的

<400> 116

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Thr
1 5

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

<220>
<223> 合成的

<400> 117
attagttgga atagtggtag tata 24

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

<220>
<223> 合成的

<400> 118
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 119
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 119
gcaaaagata atagtggcta cggtcactac tactacggaa tggacgtc 48

<210> 120
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

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

<210> 121
<211> 321
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 121

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcaaaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggg gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtc 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcac tatattaact ggcccttcac tticggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 122

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 122

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

<210> 123

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 123

cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 124

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 124
Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

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

<220>
<223> 合成的

<400> 125
ggtgcatcc

9

<210> 126
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 126
Gly Ala Ser
1

<210> 127
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 127
cagcactata ttaactggcc tctcact

27

<210> 128
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 128
Gln His Tyr Ile Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 129
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 129
gaagtgcagc tggatggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctttgat gattatacca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttaga atagtggtag tataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa gtccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataat 300
agtggctacg gtcactacta ctacggaatg gacgtctggg gcccaaggac cacggtcacc 360
gtcgccctca 369

<210> 130
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

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

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

<220>
<223> 合成的

<400> 131
ggattcacct ttgatgatta tacc

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

<220>
<223> 合成的

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

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

<220>
<223> 合成的

<400> 133
attagttagga atagtggtag tata 24

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

<220>
<223> 合成的

<400> 134
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 135
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 135
gcaaaagata atagtggcta cggtcactac tactacggaa tggacgtc 48

<210> 136
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 136

Ala Lys Asp Asn Ser Gly Tyr Gly His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 137

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 137

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtggttagc agcaacttag cctggtacca gcaaaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcac tatattaact ggctctcac ttctggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 138

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 138

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

<210> 139

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 139
cagagtgtta gcagcaac

18

<210> 140
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 140
Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

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

<220>
<223> 合成的

<400> 141
ggtgcatcc

9

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

<220>
<223> 合成的

<400> 142
Gly Ala Ser
1

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

<220>
<223> 合成的

<400> 143
cagcactata ttaactggcc tctcact

27

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

<220>
<223> 合成的

<400> 144
Gln His Tyr Ile Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 145
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 145
cagggtgcagt tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtggtg cgtctggatt caccctcaga agttatggca tgcactgggt ccgccagact 120
ccaggcaggg ggctggagtg ggtggcaatg atatatatg atggaaataa taaatactat 180
gcagactccg tgaggggccg attcaccgtt tccagagaca attccaagaa caccctgtat 240
ctgcaaataga gcagcctgag agccgaggac acggctctat atttctgtgc gcgagggcct 300
gggtacaact ggctcgaccc ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 146
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

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

<210> 147
<211> 24
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 147

ggattcacct tcagaagtta tggc

24

<210> 148

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 148

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly
1 5

<210> 149

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 149

atatattatg atggaaataa taaa

24

<210> 150

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 150

Ile Tyr Tyr Asp Gly Asn Asn Lys
1 5

<210> 151

<211> 33

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 151

gcgcgagggc ctgggtacaa ctggctcgac ccc

33

<210> 152
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 152
 Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro
 1 5 10

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 153
 gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagtattagc aggaacttgg cctggtacca gcaraaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatggg gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
 aggttcagtg gcagttgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataacc ggctctcac tttcggcgga 300
 gggaccgagg tggagatcaa a 321

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

<220>
 <223> 合成的

<220>
 <221> VARIANT
 <222> 38
 <223> Xaa = any amino acid

<220>
 <221> VARIANT
 <222> 38
 <223> Xaa = Any Amino Acid

<400> 154
 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Arg Asn
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Xaa Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45

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

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

<220>
<223> 合成的

<400> 155
cagagtatta gcaggaac 18

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

<220>
<223> 合成的

<400> 156
Gln Ser Ile Ser Arg Asn
1 5

<210> 157
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 157
ggtgcatcc 9

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

<220>
<223> 合成的

<400> 158
Gly Ala Ser

1

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

<220>
<223> 合成的

<400> 159
cagcagtata ataaccggcc tctcact

27

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

<220>
<223> 合成的

<400> 160
Gln Gln Tyr Asn Asn Arg Pro Leu Thr
1 5

<210> 161
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 161
caggtgcagt tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
gcctgtgttg cgtctggatt caccctcaga agttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg gactgcagtg ggtggcaatg atttactatg atggtaagaa taaatattat 180
gcagactccg tgagggggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240
ctgcaaatga acaatctgag agtcgaggac acggctatgt atttctgtgc gcgagggcct 300
gggtacaatt ggctcgaccc ctggggccag ggaaccctgg tcactgtttc ctca 354

<210> 162
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 162
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ala Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr

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

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

<220>
<223> 合成的

<400> 163
ggattcacct tcagaagtta tggc 24

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

<220>
<223> 合成的

<400> 164
Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly
1 5

<210> 165
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 165
atttactatg atggttaagaa taaa 24

<210> 166
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的
 <400> 166
 Ile Tyr Tyr Asp Gly Lys Asn Lys
 1 5

<210> 167
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 167
 gcgcgagggc ctgggtacaa ttggctcgac ccc 33

<210> 168
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 168
 Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro
 1 5 10

<210> 169
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 169
 gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtcg gagaattagc agcaacttgg cctggtacca gcaaaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tagcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
 gaggatgttg cagtttatta ctgtcagcaa catcataact ggccctctac tticggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 170
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

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

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

<220>
<223> 合成的

<400> 171
cagagaatta gcagcaac 18

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

<220>
<223> 合成的

<400> 172
Gln Arg Ile Ser Ser Asn
1 5

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

<220>
<223> 合成的

<400> 173
ggtgcatcc 9

<210> 174
<211> 3

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 174
Gly Ala Ser
1

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

<220>
<223> 合成的

<400> 175
cagcaacatc ataactggcc tctcact 27

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

<220>
<223> 合成的

<400> 176
Gln Gln His His Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 177
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 177
cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tccgtgtgctg cgtctggatt taccttcaga agttatgcc a tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatg gtatactatg atggaaataa tcaatactat 180
gcagactccg tgagggggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt atttctgtgc gcgagggcct 300
gggtacaact ggctcgaccc ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 178
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

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

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

<220>
<223> 合成的

<400> 179
ggattttacct tcagaagtta tgcc

24

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

<220>
<223> 合成的

<400> 180
Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Ala
1 5

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

<220>
<223> 合成的

<400> 181
gtatactatg atggaaataa tcaa 24

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

<220>
<223> 合成的

<400> 182
Val Tyr Tyr Asp Gly Asn Asn Gln
1 5

<210> 183
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 183
gcgcgagggc ctgggtacaa ctggctcgac ccc 33

<210> 184
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 184
Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro
1 5 10

<210> 185
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 185
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc aggaacttgg cctggtacca gcaaaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccggcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggcctctcac tticggcgga 300
gggaccaagg tggatgacaa a 321

<210> 186
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

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

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

<220>
<223> 合成的

<400> 187
cagagtgtta gcaggaac

18

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

<220>
<223> 合成的

<400> 188
Gln Ser Val Ser Arg Asn
1 5

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

<220>
<223> 合成的

<400> 189
ggtgcatcc 9

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

<220>
<223> 合成的

<400> 190
Gly Ala Ser
1

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

<220>
<223> 合成的

<400> 191
cagcagtata ataactggcc tctcact 27

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

<220>
<223> 合成的

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

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

<220>
<223> 合成的

<400> 193
caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtattg cgtctggatt taccttcaga agttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatg atatattatg atggaaacaa taaatactat 180

gcagactccg tgaggggccg attcaccatc tccagagaca actccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt atttctgtgc gcgagggcct 300
gggtacaact ggctcgaccc ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

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

<220>
<223> 合成的

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

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

<220>
<223> 合成的

<400> 195
ggatttacct tcagaagtta tggc 24

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

<220>
<223> 合成的

<400> 196
Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly
1 5

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 197
 atatatattatg atggaaacaa taaa

24

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 198
 Ile Tyr Tyr Asp Gly Asn Asn Lys
 1 5

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 199
 gcgcgagggc ctgggtacaa ctggctcgac ccc

33

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 200
 Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro
 1 5 10

<210> 201
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 201
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccaca ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcaacttg cctggtagca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataaca ggcctctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 202
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

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

<210> 203
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 203
cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 204
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 204
Gln Ser Val Ser Ser Asn

1

5

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

<220>
<223> 合成的

<400> 205
ggtgcatcc 9

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

<220>
<223> 合成的

<400> 206
Gly Ala Ser
1

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

<220>
<223> 合成的

<400> 207
cagcagtata ataacaggcc tctcact 27

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

<220>
<223> 合成的

<400> 208
Gln Gln Tyr Asn Asn Arg Pro Leu Thr
1 5

<210> 209
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 209
cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc cgggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgctg cgtctggatt caccctcaga agttttggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaggg gactggagtg ggtggcaatg atatatattg atggaaaaaa taaatactat 180
gcagactccg tgagggggccg attcaccatt tccagagaca attccaagaa caccctgtat 240
ctggaaatga gtagcctgag agccgaggac acggctgtat atttctgtgc gcgagggcct 300
gggtacaact ggctcgaccc ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

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

<220>
<223> 合成的

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

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

<220>
<223> 合成的

<400> 211
ggattcacct tcagaagttt tggc 24

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

<220>
<223> 合成的

<400> 212
Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly
1 5

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

<220>
<223> 合成的

<400> 213
atatattttg atggaaaaaa taaa 24

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

<220>
<223> 合成的

<400> 214
Ile Tyr Phe Asp Gly Lys Asn Lys
1 5

<210> 215
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 215
gcgcgagggc ctgggtacaa ctggctcgac ccc 33

<210> 216
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 216
Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro
1 5 10

<210> 217
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 217
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagtcacc 60
ctctcctgta gggccagtc gagtattagc aggaacttgg cctgggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggg gcatccacca gggccactgg tgtcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggic tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctacagtct 240
gaagattttg cagtttttca ctgtcagcag tataataata ggcctctcac tttcggcgga 300
gggaccgagg tggagatcaa a 321

<210> 218
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

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

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

<220>
<223> 合成的

<400> 219
cagagtatta gcaggaac

<210> 220
<211> 6

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 220
Gln Ser Ile Ser Arg Asn
1 5

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

<220>
<223> 合成的

<400> 221
ggtgcatcc 9

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

<220>
<223> 合成的

<400> 222
Gly Ala Ser
1

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

<220>
<223> 合成的

<400> 223
cagcagtata ataataggcc tctcact 27

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

<220>
<223> 合成的

<400> 224

Gln Gln Tyr Asn Asn Arg Pro Leu Thr
1 5

<210> 225
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 225
caggtgcaat tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc cggggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgctg cgtctggatt caccttcaga agttttggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaggg gactggagtg ggtggcaatg atatatttg atggaaaaaa taaatactat 180
gcagactccg tgagggggccg attcaccatt tccagagaca attccaagaa caccctgtat 240
ctggaaatga gtagcctgag agccgaggac acggctgtat atttctgtgc gcgagggcct 300
gggtacaact ggctcgacct ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 226
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

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

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

<220>
<223> 合成的

<400> 227
ggattcacct tcagaagttt tggc 24

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

<220>
<223> 合成的

<400> 228
Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly
1 5

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

<220>
<223> 合成的

<400> 229
atatattttg atggaaaaaa taaa 24

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

<220>
<223> 合成的

<400> 230
Ile Tyr Phe Asp Gly Lys Asn Lys
1 5

<210> 231
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 231
gcgcgagggc ctgggtacaa ctggctcgac ccc 33

<210> 232
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 232
Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro
1 5 10

<210> 233
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 233
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagtcacc 60
ctctcctgta gggccagtica gagtattagc aggaacttgg cctgggtacca gcaraaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggg gcatccacca gggccactgg tgtcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctacagtct 240
gaagattttg cagtttttca ctgtcagcag tataataata ggctctcac tttcggcgga 300
gggaccgagg tggagatcaa a 321

<210> 234
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> VARIANT
<222> 38
<223> Xaa = Any amino acid

<220>
<221> VARIANT
<222> 38
<223> Xaa = Any Amino Acid

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

Thr Phe Gly Gly⁸⁵ Gly Thr Glu Val Glu⁹⁰ Ile Lys
100 105 95

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

<220>
<223> 合成的

<400> 235
cagagtatta gcaggaac 18

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

<220>
<223> 合成的

<400> 236
Gln Ser Ile Ser Arg Asn
1 5

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

<220>
<223> 合成的

<400> 237
ggtgcatcc 9

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

<220>
<223> 合成的

<400> 238
Gly Ala Ser
1

<210> 239
<211> 27

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 239
cagcagtata ataataggcc tctcact 27

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

<220>
<223> 合成的

<400> 240
Gln Gln Tyr Asn Asn Arg Pro Leu Thr
1 5

<210> 241
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 241
cagggtgcaat tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc cggggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgctg cgtctggatt caccctcaga agttttggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaggg gactggagtg ggtggcaatg atatatittg atggaaaaaa taaatactat 180
gcagactccg tgaggggccg attcaccatt tccagagaca attccaagaa caccctgtat 240
ctggaaatga gcagcctgag agccgaggac acggctgtat atttctgtgc gcgagggcct 300
gggtacaatt ggctcgaccc ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 242
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 242
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Met Ile Tyr Phe Asp Gly Lys Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

<220>
<223> 合成的

<400> 243
ggattcacct tcagaagttt tggc 24

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

<220>
<223> 合成的

<400> 244
Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly
1 5

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

<220>
<223> 合成的

<400> 245
atatattttg atggaaaaaa taaa 24

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

<220>
<223> 合成的

<400> 246
Ile Tyr Phe Asp Gly Lys Asn Lys

1 5

<210> 247
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 247
gcgcgagggc ctgggtacaa ttggctcgac ccc 33

<210> 248
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 248
Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro
1 5 10

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

<220>
<223> 合成的

<400> 249
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgta gggccagtca gagtgttagc aggaacttgg cctggtacca gcaaaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tgtcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctacagtct 240
gaagattttg cagtttttca ctgtcagcag tataataata ggcctctcac tttcggcgga 300
gggaccgagg tggagatcaa a 321

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

<220>
<223> 合成的

<400> 250
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Asn

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

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

<220>
<223> 合成的

<400> 251
cagagtgtta gcaggaac 18

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

<220>
<223> 合成的

<400> 252
Gln Ser Val Ser Arg Asn
1 5

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

<220>
<223> 合成的

<400> 253
ggtgcatcc 9

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

<220>
<223> 合成的

<400> 254
Gly Ala Ser
1

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

<220>
<223> 合成的

<400> 255
cagcagtata ataataggcc tctcact 27

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

<220>
<223> 合成的

<400> 256
Gln Gln Tyr Asn Asn Arg Pro Leu Thr
1 5

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

<220>
<223> 合成的

<400> 257
caggtgcaat tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc cgggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgctg cgtctggatt caccttcaga agttttggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaggg gactggagtg ggtggcaatg atatatittg atggaaaaaa taaatactat 180
gcagactccg tgagggggccg attcaccatt tccagagaca attccaagaa caccctgtat 240
ctggaaatga gcagcctgag agccgaggac acggctgtat atttctgtgc gcgagggcct 300
gggtacaatt ggctcgaccc ctgggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

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

<220>
<223> 合成的

<400> 258

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

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

<220>
<223> 合成的

<400> 259
ggattcacct tcagaagttt tggc 24

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

<220>
<223> 合成的

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

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

<220>
<223> 合成的

<400> 261
atatattttg atggaaaaaa taaa 24

<210> 262
<211> 8

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 262
Ile Tyr Phe Asp Gly Lys Asn Lys
1 5

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

<220>
<223> 合成的

<400> 263
gcgcgagggc ctgggtacaa ttggctcgac ccc 33

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

<220>
<223> 合成的

<400> 264
Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro
1 5 10

<210> 265
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 265
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgta gggccagtca gagtgttagc aggaacttgg cctggtacca gcaaaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tgtcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctacagtct 240
gaagattttg cagtttttca ctgtcagcag tataataata ggcctctcac tticggcgga 300
gggaccgagg tggagatcaa a 321

<210> 266
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

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

<210> 267
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 267
cagagtgtta gcaggaac 18

<210> 268
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 268
Gln Ser Val Ser Arg Asn
1 5

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

<220>
<223> 合成的

<400> 269
ggtgcatcc 9

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

<220>
<223> 合成的

<400> 270
Gly Ala Ser
1

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

<220>
<223> 合成的

<400> 271
cagcagtata ataataggcc tctcact 27

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

<220>
<223> 合成的

<400> 272
Gln Gln Tyr Asn Asn Arg Pro Leu Thr
1 5

<210> 273
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 273
caggtgcagt tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgttg cgtctggatt caccctcaga agttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg gactgcagtg ggtggcaatg atttactatg atggtaagaa taaatattat 180
gcagactccg tgaggggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agccgaagac acggctatgt atttctgtgc gcgagggcct 300
gggtacaact ggctcgacct ctggggccag ggaaccctgg tcactgtctc ctca 354

<210> 274

<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

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

<210> 275
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 275
ggattcacct tcagaagtta tggc 24

<210> 276
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 276
Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly
1 5

<210> 277
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 277
atttactatg atggtaagaa taaa 24

<210> 278
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 278
Ile Tyr Tyr Asp Gly Lys Asn Lys
1 5

<210> 279
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 279
gcgcgagggc ctgggtacaa ctggctcgac ccc 33

<210> 280
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 280
Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro
1 5 10

<210> 281
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 281
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtcg gagaattagc agcaacttgg cctggtacca gcaaaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tagcccagcc 180

aggttcagtg gcagtggggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagatgttg cagtttatta ctgtcagcaa cataataact ggcctctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 282
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

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

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

<220>
<223> 合成的

<400> 283
cagagaatta gcagcaac 18

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

<220>
<223> 合成的

<400> 284
Gln Arg Ile Ser Ser Asn
1 5

<210> 285
<211> 9

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 285
ggtgcatcc 9

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

<220>
<223> 合成的

<400> 286
Gly Ala Ser
1

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

<220>
<223> 合成的

<400> 287
cagcaacata ataactggcc tctcact 27

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

<220>
<223> 合成的

<400> 288
Gln Gln His Asn Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 289
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 289

cagggtgcaat tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc cgggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgctg cgtcttggttt caccttcaga agttttggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaggg gactggagtg ggtggcaatg atatatittg atggaaaaaa taaatactat 180
gcagactccg tgagggggccg attcaccatt tccagagaca attccaagaa caccctgtat 240
ctggaaatga gtagcctgag agccgaggac acggctgtat atttctgtgc gcgagggcct 300
gggtacaact ggctcgacct ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 290
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

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

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

<220>
<223> 合成的

<400> 291
ggtttcacct tcagaagttt tggc 24

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

<220>
<223> 合成的

<400> 292
Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly

1 5

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

<220>
<223> 合成的

<400> 293
atataattttg atggaaaaaa taaa 24

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

<220>
<223> 合成的

<400> 294
Ile Tyr Phe Asp Gly Lys Asn Lys
1 5

<210> 295
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 295
gcgcgagggc ctgggtacaa ctggctcgac ccc 33

<210> 296
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 296
Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro
1 5 10

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

<220>
<223> 合成的

<400> 297
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagtcac 60
ctctcctgta gggccagtc gagtattagc aggaacttgg cctggfacc gcaaaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggg gcaaccacca gggccactgg tgtcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggggc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctacagtct 240
gaagattttg cagtttttta ctgtcagcag tataataata ggctctcac tttcggcgga 300
gggaccgagg tggagatcaa a 321

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

<220>
<223> 合成的

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

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

<220>
<223> 合成的

<400> 299
cagagtatta gcaggaac 18

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

<220>
<223> 合成的

<400> 300
Gln Ser Ile Ser Arg Asn
1 5

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

<220>
<223> 合成的

<400> 301
ggtgcaacc 9

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

<220>
<223> 合成的

<400> 302
Gly Ala Thr
1

<210> 303
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 303
cagcagtata ataataggcc tctcact 27

<210> 304
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

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

<210> 305

<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 305
caggtgcaat tggtaggagtc tgggggaggc gtggtccagc cggggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgctg cgtctgggtt caccctcaga agttttggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaggg gactggagtg ggtggcaatg atatatittg atggaaaaaa taaatactat 180
gcagactccg tgagggggccg attcaccatt tccagagaca attccaagaa caccctgtat 240
ctggaaatga gtagcctgag agccgaggac acggctgtat atttctgtgc gcgagggcct 300
gggtacaact ggctcgaccc ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 306
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

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

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

<220>
<223> 合成的

<400> 307
ggtttcacct tcagaagttt tggc 24

<210> 308
<211> 8

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 308
Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly
1 5

<210> 309
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 309
atatatitttg atggaaaaaa taaa 24

<210> 310
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 310
Ile Tyr Phe Asp Gly Lys Asn Lys
1 5

<210> 311
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 311
gcgcgagggc ctgggtacaa ctggctcgac ccc 33

<210> 312
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 312

Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro
1 5 10

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

<220>
<223> 合成的

<400> 313
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagtcac 60
ctctcctgta gggccagtc gagtattagc aggaacttgg cctggtacca gcaraaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggg gcaaccacca gggccactgg tgtcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggggc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctacagtct 240
gaagattttg cagtttttta ctgtcagcag tataataata ggccctcac tttcggcgga 300
gggaccgagg tggagatcaa a 321

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

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> VARIANT
<222> 38
<223> Xaa = Any amino acid

<220>
<221> VARIANT
<222> 38
<223> Xaa = Any Amino Acid

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

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

<220>
<223> 合成的

<400> 315
cagagtatta gcaggaac

18

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

<220>
<223> 合成的

<400> 316
Gln Ser Ile Ser Arg Asn
1 5

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

<220>
<223> 合成的

<400> 317
ggtgcaacc

9

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

<220>
<223> 合成的

<400> 318
Gly Ala Thr
1

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

<220>
<223> 合成的

<400> 319
cagcagtata ataataggcc tctcact

27

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

<220>
<223> 合成的

<400> 320
Gln Gln Tyr Asn Asn Arg Pro Leu Thr
1 5

<210> 321
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 321
cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtattg cgctctggatt taccttcaga agttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatg atatatatg atggaaacaa taaatactat 180
gcagactccg tgagggggccg attcaccatc tccagagaca actccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataga acagccctgag agccgatgac acggctgtgt atttctgtgc gcgagggcct 300
gggtacaact ggctcgaccc ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 322
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

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

Leu Val Thr Val Ser Ser

100105110

115

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

<220>
<223> 合成的

<400> 323

ggattttacct tcagaagtta tggc

24

<210> 324
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 324

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly

15

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

<220>
<223> 合成的

<400> 325

atatattatg atggaaacaa taaa

24

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

<220>
<223> 合成的

<400> 326

Ile Tyr Tyr Asp Gly Asn Asn Lys

15

<210> 327
<211> 33

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 327
gcgcgagggc ctgggtacaa ctggctcgac ccc 33

<210> 328
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 328
Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro
1 5 10

<210> 329
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 329
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccaca ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctccttga gggccagtca gagggttagc agcaacttgg cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccacttg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagttttatta ctgtcagcag tataataaca ggccctcacac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 330
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 330
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

<210> 331
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 331
cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 332
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 332
Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

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

<220>
<223> 合成的

<400> 333
ggtgcatcc 9

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

<220>
<223> 合成的

<400> 334
Gly Ala Ser
1

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 335
 cagcagtata ataacaggcc tctcact

27

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 336
 Gln Gln Tyr Asn Asn Arg Pro Leu Thr
 1 5

<210> 337
 <211> 372
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 337
 gaagtgcagc tggatggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
 tccgtgtcag cctctggatt cacctttgat gattattcca tgcactgggt ccggcaagct 120
 ccagggaagg gccatggagt ggtctcaggt attagtggga atagtcgtag catagactat 180
 gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagataat 300
 agtggctaig gccgctatta ctactacggg atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
 tccgtctcct ca 372

<210> 338
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 338
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30

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

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

<220>
<223> 合成的

<400> 339
ggattcacct ttgatgatta ttcc 24

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

<220>
<223> 合成的

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

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

<220>
<223> 合成的

<400> 341
attagttgga atagtcgtag cata 24

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

<220>

<223> 合成的

<400> 342

Ile Ser Trp Asn Ser Arg Ser Ile
1 5

<210> 343

<211> 51

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 343

gtaaaagata atagtggcta tggccgctat tactactacg ggatggacgt c 51

<210> 344

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 344

Val Lys Asp Asn Ser Gly Tyr Gly Arg Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15
Val

<210> 345

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 345

aaaatagtga tgacgcagtc tcccgccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtttag ggcaacttag cctggtagca gcaaaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactag tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggttc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagttttatt ctgtcagcac tattataact ggccctctcac ttctggcgga 300
gggaccaagg tggagatcag a 321

<210> 346

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

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

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

<220>
<223> 合成的

<400> 347
cagagtgtta gcggcaac 18

<210> 348
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

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

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

<220>
<223> 合成的

<400> 349
ggtgcatcc 9

<210> 350

<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 350
Gly Ala Ser
1

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

<220>
<223> 合成的

<400> 351
cagcactatt ataactggcc tctcact

27

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

<220>
<223> 合成的

<400> 352
Gln His Tyr Tyr Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 353
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 353
gaagtgcac tggtggagtc tgggggaggc ttagtacagc ctggcgggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag ccactggatt cacccttcat gatcttacca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt atcagttgga atagtggtag cataggctat 180
gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt actactgtgc aaaagataat 300
agtggctacg gctattatta ctacggtatg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc 360
gtctcctca 369

<210> 354
<211> 123

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 354
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Thr Gly Phe Thr Phe Asp Asp Phe
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Asn Ser Gly Tyr Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

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

<220>
<223> 合成的

<400> 355
ggattcacct ttgatgattt tacc 24

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

<220>
<223> 合成的

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

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

<220>

<223> 合成的

<400> 357

atcagttgga atagtggtag cata

24

<210> 358

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 358

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile

1

5

<210> 359

<211> 48

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 359

gcaaaagata atagtggcta cggctattat tactacggta tggacgtc

48

<210> 360

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 360

Ala Lys Asp Asn Ser Gly Tyr Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1

5

10

15

<210> 361

<211> 339

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 361

gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgttitta tacagctcca acaataagaa ctacttagct 120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgtca ttactgggc atctaccg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtact 300
ccgtacactt ttggccaggg gaccaagctg gagatcaaa 339

<210> 362
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 362
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30
Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Tyr Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 363
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 363
cagagtgttt tatacagctc caacaataag aactac 36

<210> 364
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 364
Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr
1 5 10

<210> 365

<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 365
tgggcatct 9

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

<220>
<223> 合成的

<400> 366
Trp Ala Ser
1

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

<220>
<223> 合成的

<400> 367
cagcaatatt atagtactcc gtacact 27

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

<220>
<223> 合成的

<400> 368
Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr
1 5

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

<220>
<223> 合成的

<400> 369
caggtcacct tgaaggagtc tggtcctgcg ctggtgaaac ccacacagac cctcacactg 60
acctgcacct tctctgggtt ctctctcagc actagtggaa tgtgtgtgag ctggatccgt 120
cagccccag ggaaggccct ggagtggcct gcacgcattg attgggatga tgataaatac 180
tacagcacat ctctgaagac caggctcacc atctccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240
gtccttacaa tgaccaacat ggacctgtg gacacagcca cgtattactg tgcacggatg 300
gatatagtgg gagctagagg ggggtgggtt gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctca 369

<210> 370
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

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

<210> 371
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 371
gggttctcac tcagcactag tggaatgtgt 30

<210> 372
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 372
Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Gly Met Cys
1 5 10

<210> 373
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 373
attgattggg atgatgataa a 21

<210> 374
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 374
Ile Asp Trp Asp Asp Asp Lys
1 5

<210> 375
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 375
gcacggatgg atatatgtggg agctagaggg ggggtggttcg acccc 45

<210> 376
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 376
Ala Arg Met Asp Ile Val Gly Ala Arg Gly Gly Trp Phe Asp Pro
1 5 10 15

<210> 377
<211> 321

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 377
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc gggcattagc aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

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

<220>
<223> 合成的

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

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

<220>
<223> 合成的

<400> 379
cagggcatta gcaattat 18

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

<220>
<223> 合成的

<400> 380
Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
1 5

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

<220>
<223> 合成的

<400> 381
gctgcatcc 9

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

<220>
<223> 合成的

<400> 382
Ala Ala Ser
1

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

<220>
<223> 合成的

<400> 383
caacagtata atagttaccc gtcact 27

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

<220>
<223> 合成的

<400> 384
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 385
<211> 404
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 385
caggtgcagt tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgctg cgtctggatt caccttcaga agttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatg atatatatg atggaaataa taaaaagtat 180
gcagactccg tgagggggccg attcaccatt tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag agtcgaggac acggctgtgt atttctgtgc gcgagggcct 300
gggtacaact ggctcgaccc ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctgagccaaa 360
acaacagccc cacccttita tccactggcc cctggaagct tggg 404

<210> 386
<211> 134
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 386
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Met Ile Tyr Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Lys Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Pro Val Tyr Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Gly Ser Leu
130

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

<220>
<223> 合成的

<400> 387
ggattcacct tcagaagtta tggc 24

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

<220>
<223> 合成的

<400> 388
Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly
1 5

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

<220>
<223> 合成的

<400> 389
atatattatg atggaaataa taaa 24

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

<220>
<223> 合成的

<400> 390
Ile Tyr Tyr Asp Gly Asn Asn Lys
1 5

<210> 391
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 391
gcgcgagggc ctgggtacaa ctggctcgac ccc 33

<210> 392
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

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

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

<220>
<223> 合成的

<400> 393
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctccctgca gggccagtca gagtgttagc aggaacttgg cctgggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggg gcatccacca gggccactga tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcattctca acatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cactttatta ctgtcaacaa tatagtaact ggcctctcac tttcggcgga 300
gggaccgagg tggagatcaa a 321

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

<220>
<223> 合成的

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

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

<220>
<223> 合成的

<400> 395
cagagtgtta gcaggaac 18

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

<220>
<223> 合成的

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

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

<220>
<223> 合成的

<400> 397
ggtgcatcc 9

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

<220>
<223> 合成的

<400> 398
Gly Ala Ser
1

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

<220>
<223> 合成的

<400> 399
caacaatata gtaactggcc tctcact 27

<210> 400

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

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

<210> 401
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 401
caggtgcaat tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc cgggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgctg cgtctgggtt caccttcaga agttttggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaggg gactggagtg ggtggcaatg atatatittg atggaaaaaa taaatactat 180
gcagactccg tgagggggccg attcaccatt tccagagaca attccaagaa caccctgtat 240
ctggaaatga gtagcctgag agccgaggac acggctgtat atttctgtgc gcgagggcct 300
gggtacaact ggctcgacct ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 402
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

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

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 403
 ggtttcacct tcagaagttt tggc

24

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 404
 Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly
 1 5

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 405
 atatatatttg atggaaaaaa taaa

24

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

<220>
 <223> 合成的

<400> 406
 Ile Tyr Phe Asp Gly Lys Asn Lys
 1 5

<210> 407
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 407
gcgcgagggc ctgggtacaa ctggctcgac ccc 33

<210> 408
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

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

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

<220>
<223> 合成的

<400> 409
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagtcac 60
ctctcctgta gggccagtca gagtattagc aggaacttgg cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggg gcaaccacca gggccactgg tgtcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctacagtct 240
gaagattttg cagtttttta ctgtcagcag tataataata ggcctctcac tttcggcgga 300
gggaccgagg tggagatcaa a 321

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

<220>
<223> 合成的

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

100

105

<210> 411
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 411
cagagtatta gcaggaac

18

<210> 412
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 412
Gln Ser Ile Ser Arg Asn
1 5

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

<220>
<223> 合成的

<400> 413
ggtgcaacc

9

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

<220>
<223> 合成的

<400> 414
Gly Ala Thr
1

<210> 415
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 415
cagcagtata ataataggcc tctcact 27

<210> 416
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 416
Gln Gln Tyr Asn Asn Arg Pro Leu Thr
1 5

<210> 417
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 417
caggtgcaat tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc cgggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgctg cgctctggtt caccctcaga agtitttgga tgcactgggt cggccaggct 120
ccaggcaggg gactggagtg ggtggcaatg atatatittg atggaaaaaa taaatactat 180
gcagactccg tgagggggccg attcaccatt tccagagaca attccaagaa caccctgtat 240
ctggaaatga gtagcctgag agccgaggac acggctgtat atttctgtgc gcgagggcct 300
gggtacaact ggctcgaccc ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 418
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

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

<220>
<223> 合成的

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

<220>
<223> 合成的

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

<220>
<223> 合成的

<400> 421
atatattttg atggaaaaaa taaa 24

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

<220>
<223> 合成的

<400> 422
Ile Tyr Phe Asp Gly Lys Asn Lys
1 5

<210> 423
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 423
gcgcgagggc ctgggtacaa ctggctcgac ccc 33

<210> 424
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 424
Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro
1 5 10

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

<220>
<223> 合成的

<400> 425
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagtcac 60
ctctcctgta gggccagtc gagtattagc aggaacttgg cctgggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggg gcaaccacca gggccactgg tgtcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctacagtct 240
gaagattttg cagtttttta ctgtcagcag tataataata ggccctctcac tticggcgga 300
gggaccgagg tggagatcaa a 321

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

<220>
<223> 合成的

<400> 426
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Val Ile Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Arg Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

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

<210> 427
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 427
cagagtatta gcaggaac 18

<210> 428
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 428
Gln Ser Ile Ser Arg Asn
1 5

<210> 429
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 429
ggtgcaacc 9

<210> 430
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 430

Gly Ala Thr
1

<210> 431
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 431
cagcagtata ataataggcc tctcact 27

<210> 432
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 432
Gln Gln Tyr Asn Asn Arg Pro Leu Thr
1 5

<210> 433
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 433
cagggtgcacc tggaagagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgttcag cgtctggttt caccctcagt agttatgcca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaactaa taaatattat 180
ttagattccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgttt 240
ctgcaaataa acagcctgag agccgaagac acggctgtgt attactgtgc gagagatcgg 300
ggaagtataa taaccactg gggccaggga accctgggtca ccgtctcctc a 351

<210> 434
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 434
Gln Val His Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

<210> 435
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 435
ggtttcacct tcagtagtta tgcc

24

<210> 436
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 436
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 437
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 437
atatggtatg atggaactaa taaa

24

<210> 438
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 438
Ile Trp Tyr Asp Gly Thr Asn Lys
1 5

<210> 439
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 439
gcgagagatc ggggaagtat aataaccac 30

<210> 440
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 440
Ala Arg Asp Arg Gly Ser Ile Ile Thr His
1 5 10

<210> 441
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 441
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctataggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaacattagc agctatitaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag acttacagta cccctccgat caccttcggc 300
caagggacac gactggagat taaa 324

<210> 442
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 442

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

<210> 443

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 443

cagaacatta gcagctat

18

<210> 444

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 444

Gln Asn Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 445

<211> 9

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 445

gctgcatcc

9

<210> 446

<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 446
Ala Ala Ser
1

<210> 447
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 447
caacagactt acagtacccc tccgatcacc 30

<210> 448
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 448
Gln Gln Thr Tyr Ser Thr Pro Pro Ile Thr
1 5 10

<210> 449
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 449
gaagtacagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacggc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacccttgat gattatacca tgcactgggt ccgccaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcagat attagtggga atagtgggac cataggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatatg 300
agtggctacg cccactacta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 450
<211> 124

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 450
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Arg Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Asp Ile Ser Trp Asn Ser Gly Thr Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Met Ser Gly Tyr Ala His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 451
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 451
ggattcacct ttgatgatta tacc 24

<210> 452
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 452
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Thr
1 5

<210> 453
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 453
attagttagga atagtgggac cata 24

<210> 454
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 454
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Thr Ile
1 5

<210> 455
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 455
gcaaaagata tgagtggcta cgcccactac tactactacg gtagggacgt c 51

<210> 456
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 456
Ala Lys Asp Met Ser Gly Tyr Ala His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15
Val

<210> 457
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 457
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatitaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctccgat caccttcggc 300
caagggacac gactggagat taaa 324

<210> 458
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 458
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro
85 90 95
Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 459
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 459
cagagcatta gcagctat 18

<210> 460
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 460
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 461

<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 461
gctgcatcc 9

<210> 462
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 462
Ala Ala Ser
1

<210> 463
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 463
caacagagtt acagtacccc tccgatcacc 30

<210> 464
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 464
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Ile Thr
1 5 10

<210> 465
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 465
gaagtgcagc tggtaggagtc tgggggagggc ttggtacagc ctggcagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatacca tgcactgggt cgggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctccgat attagtggga atagtggtag cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccgtc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag aggtgaggac acggccctgt attactgtgc aaaagatatg 300
agtggctacg cccactacgg ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 466
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 466
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Asp Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Gly Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Met Ser Gly Tyr Ala His Tyr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 467
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 467
ggattcacct ttgatgatta tacc 24

<210> 468
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 468
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Thr
1 5

<210> 469
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 469
attagttagga atagtggtag cata 24

<210> 470
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 470
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 471
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 471
gcaaaagata tgagtggcta cgcccactac ggctactacg gtatggacgt c 51

<210> 472
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 472
Ala Lys Asp Met Ser Gly Tyr Ala His Tyr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15
Val

<210> 473
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 473
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacitgcc gggcaagtca gagcattagg aactatttaa attgggatca gcagaaacca 120
 gggaaagtcc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagtg gcagttgcat tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
 gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta accctccgat caccttcggc 300
 caagggacac gactggagat taaa 324

<210> 474
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 474
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Asn Pro Pro
 85 90 95
 Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 475
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 475
 cagagcatta ggaactat

18

<210> 476
 <211> 6
 <212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 476

Gln Ser Ile Arg Asn Tyr
1 5

<210> 477

<211> 9

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 477

gctgcatcc

9

<210> 478

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 478

Ala Ala Ser
1

<210> 479

<211> 30

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 479

caacagagtt acagtaaccc tccgatcacc

30

<210> 480

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 480

Gln Gln Ser Tyr Ser Asn Pro Pro Ile Thr

1

5

10

<210> 481
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 481
gaagcgcagc tgggtggaatc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtacaa cctctggatt caccittgat gattatacca tgcactgggt cgggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagt gatctctgat attagttgga atgggtggaac caaaggctat 180
gcggtactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgcaaaaaa ctccctgtat 240
ctgcaaatgg acagtctgag aggtgaggac acggccttat attacttgtt aaaagataaa 300
agtggctacg ggcacttcta cttcggtttg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc 360
gtctctca 369

<210> 482
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 482
Glu Ala Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Thr Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Ser Asp Ile Ser Trp Asn Gly Gly Thr Lys Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Gly Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly His Phe Tyr Phe Gly Leu Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 483
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 483
ggattcacct ttgatgatta tacc 24

<210> 484
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 484
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Thr
1 5

<210> 485
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 485
attagttgga atggtggaac caaa 24

<210> 486
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 486
Ile Ser Trp Asn Gly Gly Thr Lys
1 5

<210> 487
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 487
gtaaaagata aaagtggcta cgggcacttc tacttcggtt tggacgtc 48

<210> 488
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 488
Val Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly His Phe Tyr Phe Gly Leu Asp Val
1 5 10 15

<210> 489
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 489
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgactgcgt ctgtaggaga cagagtcacc 60
ttcacttgcc gggcaagtca gagcattagc aggcatttaa gttggatatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tggaaagtgg ggtcccttca 180
aggttcagtg gcagttggatc tgggacagat ttactcttca ccatcagcag tctgcaccct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agctacagta accctccgat caccttcggc 300
caagggacac gactggagat taaa 324

<210> 490
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 490
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Phe Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Arg His
20 25 30
Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu His Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Asn Pro Pro
85 90 95
Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 491
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 491
cagagcatta gcaggcat 18

<210> 492
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 492
Gln Ser Ile Ser Arg His
1 5

<210> 493
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 493
gctgcatcc 9

<210> 494
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 494
Ala Ala Ser
1

<210> 495
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 495
caacagagct acagtaaccc tccgatcacc 30

<210> 496

<211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 496
 Gln Gln Ser Tyr Ser Asn Pro Pro Ile Thr
 1 5 10

<210> 497
 <211> 369
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 497
 gaagtgcagt tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caagtttgct gattatgcca tgcactgggt cgggcaagct 120
 ccaggggaagg gccctggagtg ggtctcagag attagtggga atagtggtag cataggttat 180
 gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaatga acagctctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagataaa 300
 agtggctacg ggcactacta tatcggtatg gacgtctggg gcccaaggac cacggtcatc 360
 gtctcctcc 369

<210> 498
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 498
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Lys Phe Ala Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Glu Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly His Tyr Tyr Ile Gly Met Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Ile Val Ser Ser
 115 120

<210> 499
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 499
ggattcaagt ttgctgatta tgcc 24

<210> 500
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 500
Gly Phe Lys Phe Ala Asp Tyr Ala
1 5

<210> 501
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 501
attagttgga atagtggttag cata 24

<210> 502
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 502
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 503
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 503

gtaaaagata aaagtggcta cgggcactac tatatcggta tggacgtc

48

<210> 504

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 504

Val Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly His Tyr Tyr Ile Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 505

<211> 324

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 505

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagtattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctccgat caccttcggc 300
caagggacac gactggagat taaa 324

<210> 506

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 506

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

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 507
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 507
cagagtattt gcagctat

18

<210> 508
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 508
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 509
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 509
gctgcatcc

9

<210> 510
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 510
Ala Ala Ser
1

<210> 511
<211> 30
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 511

caacagagtt acagtacccc tccgatcacc 30

<210> 512

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 512

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Ile Thr
1 5 10

<210> 513

<211> 372

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 513

gaagtgcacc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctcttgatt cacctttgat gattatacca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccaggggaagg gccitggagt ggtctccgat attagttaga atagtggtag cataggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccgtc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataa acagtctgag aggtgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatatg 300
agtggctacg gccactacgg caagtacggg atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 514

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 514

Glu Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Asp Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

<210> 515
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 515
ggattcacct ttgatgatta tacc 24

<210> 516
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 516
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Thr
1 5

<210> 517
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 517
attagttgga atagtggtag cata . 24

<210> 518
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 518
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile

1 5

<210> 519
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 519
gcaaaaagata tgagtggcta cggccactac ggcaagtacg gtatggacgt c 51

<210> 520
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 520
Ala Lys Asp Met Ser Gly Tyr Gly His Tyr Gly Lys Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15
Val

<210> 521
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 521
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagg agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagtcc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaacag tctgcaacct 240
gacgattitg caacttacta ctgtcaacag acttacagta accctccgat caccttcggc 300
caagggacac gactggagat taaa 324

<210> 522
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 522
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

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

<210> 523
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 523
cagagcatta ggagctat 18

<210> 524
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 524
Gln Ser Ile Arg Ser Tyr
1 5

<210> 525
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 525
gctgcatcc 9

<210> 526
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 526
Ala Ala Ser
1

<210> 527
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 527
caacagactt acagtaaccc tccgatcacc 30

<210> 528
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 528
Gln Gln Thr Tyr Ser Asn Pro Pro Ile Thr
1 5 10

<210> 529
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 529
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggagac ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccittgat gattatacca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccaggaagg gcctggagtg ggtctcaatt attagttgga atggtaatac cattgactat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
cttcaaatac acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataag 300
agtggctacg gacacttcta ctattacgtt ttggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 530
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 530
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ile Ile Ser Trp Asn Gly Asn Thr Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly His Phe Tyr Tyr Tyr Val Leu Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 531
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 531
ggattcacct ttgatgatta tacc 24

<210> 532
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 532
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Thr
1 5

<210> 533
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 533
attagtigga atggtataac catt 24

<210> 534
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 534
Ile Ser Trp Asn Gly Asn Thr Ile
1 5

<210> 535
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 535
gcaaaagata agagtggcta cggacacttc tactattacg ttttggacgt c 51

<210> 536
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 536
Ala Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly His Phe Tyr Tyr Tyr Val Leu Asp
1 5 10 15
Val

<210> 537
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 537
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattaac aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctatgct gcttccagtt tgcaaagtgg ggtcccgtca 180
agggttcagtg gcagtggttc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctctcaacag agttacagtt tcccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaatatcaa a 321

<210> 538
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 538
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Ser Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 539
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 539
cagagcatta acaactat

18

<210> 540
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 540
Gln Ser Ile Asn Asn Tyr
1 5

<210> 541
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 541
gctgcttcc 9

<210> 542
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 542
Ala Ala Ser
1

<210> 543
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 543
caacagagtt acagtttccc gtggacg 27

<210> 544
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 544
Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro Trp Thr
1 5

<210> 545
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 545
caggatgcagc tggatggagtc ggggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagaccc 60
tcctgtgcag cgtctggatt tagtttcagg gactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggtaagg gactagagtg gatggcacac ataiggtata atggaaagaa taaatattat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctatat 240
ctgcaaatga acagcctgag acccgaggac acggctgtat attattgtgc gagagatggt 300
gtatcagcac gtgggtactcc atttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 546
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 546
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Pro Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Arg Asp Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Ala His Ile Trp Tyr Asn Gly Lys Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Val Ser Ala Arg Gly Thr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 547
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 547
ggatttagtt tcagggacta tggc

24

<210> 548
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 548
Gly Phe Ser Phe Arg Asp Tyr Gly
1 5

<210> 549
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 549
 atatggtata atggaaagaa taaa

24

<210> 550
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 550
 Ile Trp Tyr Asn Gly Lys Asn Lys
 1 5

<210> 551
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 551
 gcgagagatg gigtatcagc acgtggtact ccatttgact ac

42

<210> 552
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 552
 Ala Arg Asp Gly Val Ser Ala Arg Gly Thr Pro Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 553
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 553
gaaacgacac tcacgcagtc tccagcattc atgtcagcgg ctccaggaga caaagtcagc 60
atctcctgca ttgccagcca gtacattgat gatgatgtga actggtacca acagaaacca 120
ggagaaactg ctattttcat tattcaagaa gcttctactc tcgttcctgg aatctcacct 180
cgattcagtg gcagcgggta tggaacacat tttaccctca caattaataa catagattct 240
gaggatgctg cattttactt ctgtctccaa catgataatt tcccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 554
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 554
Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro Ala Phe Met Ser Ala Ala Pro Gly
1 5 10 15
Asp Lys Val Ser Ile Ser Cys Ile Ala Ser Gln Tyr Ile Asp Asp Asp
20 25 30
Val Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Thr Ala Ile Phe Ile Ile
35 40 45
Gln Glu Ala Ser Thr Leu Val Pro Gly Ile Ser Pro Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr Gly Thr His Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Ile Asp Ser
65 70 75 80
Glu Asp Ala Ala Phe Tyr Phe Cys Leu Gln His Asp Asn Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 555
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 555
cagtacattg atgatgat 18

<210> 556
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 556

Gln Tyr Ile Asp Asp Asp
1 5

<210> 557
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 557
gaagcttct 9

<210> 558
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 558
Glu Ala Ser
1

<210> 559
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 559
ctccaacatg ataatttccc gtacact 27

<210> 560
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 560
Leu Gln His Asp Asn Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 561
<211> 384
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 561

cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctcttattt caccctttagc agttttgcca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggcagg gcctggagtg ggtctcagct attagtggta gggcttcagc tattagtgg 180
agtgggtggta tcacatacta cgcagactcc gtgaagggcc ggttcatcat ctccagagac 240
aatccaaga acacgctgta tctgcaaatg agcggcctga gagccgagga cacggccgta 300
tattactgtg cgaaaggccc ctatttgact acagtcaccc cctttgacta ctggggccag 360
ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 562

<211> 128

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 562

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

<210> 563

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 563

tatttcacct ttagcagttt tgcc

24

<210> 564

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 564

Tyr Phe Thr Phe Ser Ser Phe Ala
1 5

<210> 565

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 565

attagtggta gtggtggtat caca

24

<210> 566

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 566

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ile Thr
1 5

<210> 567

<211> 42

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 567

gcgaaaggcc cctatttgac tacagtcacc ccctttgact ac

42

<210> 568

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 568

Ala Lys Gly Pro Tyr Leu Thr Thr Val Thr Pro Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 569
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 569
gacatccagt tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtcggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc ggggattag agctggtag cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctatgct gtaaccagtt tgcaaaatgg ggtcccatca 180
aggtticagcg gcagtggatc tgggacagat ttcaccctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagactttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tccattcac tttcggccct 300
gggaccaagc tggagatcaa acga 324

<210> 570
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 570
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Val Ser Ser Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 571
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 571
caggggatta gcagctgg

<210> 572
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 572
Gln Gly Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 573
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 573
gctgtatcc

9

<210> 574
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 574
Ala Val Ser
1

<210> 575
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 575
caacaggcta acagtttccc attcact

27

<210> 576
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 576
Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 577
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 577
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgct gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagtggga atagtggtag tataggttat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataa acagtctgag agctgaggac acggccctat attactgtgt aaaagataat 300
agtggctacg catcctacta ctacggtatg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc 360
gtctcctca 369

<210> 578
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 578
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ala Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Lys Asp Asn Ser Gly Tyr Ala Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 579
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 579
ggattcacct ttgctgatta tgcc 24

<210> 580
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 580
Gly Phe Thr Phe Ala Asp Tyr Ala
1 5

<210> 581
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 581
attagttagga atagtggtag tata 24

<210> 582
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 582
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 583
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 583
gtaaaagata atagtggcta cgcatacctac tactacggta tggacgtc 48

<210> 584

<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 584
Val Lys Asp Asn Ser Gly Tyr Ala Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 585
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 585
gacatccagt tgaccagtc cccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatitaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180
aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactitca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatatgg caacatatta ctgtcaacag tatgataatc tcccatcac tttcggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa acga 324

<210> 586
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 586
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
100 105

<210> 587
<211> 18

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 587
cagagcatta gcagctat 18

<210> 588
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 588
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 589
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 589
gatgcatcc 9

<210> 590
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 590
Asp Ala Ser
1

<210> 591
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 591

caacagtatg ataatctccc attcact

27

<210> 592
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 592
Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Phe Thr
1 5

<210> 593
<211> 378
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 593
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaaag ggctggagtg ggtgacagtt atattacatg atggaagtta taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctacat 240
ctgcaaataga acagcctgag aactgaggac acggctgtat attactgtgc gaaagggcct 300
atgtttcggg gagtccctta caaccactac tatggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca 378

<210> 594
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 594
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Thr Val Ile Leu His Asp Gly Ser Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu His
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Gly Pro Met Phe Arg Gly Val Pro Tyr Asn His Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 595
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 595
ggattcacct tcagtaacta tggc 24

<210> 596
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 596
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Gly
1 5

<210> 597
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 597
atattacatg atggaagtta taaa 24

<210> 598
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 598
Ile Leu His Asp Gly Ser Tyr Lys
1 5

<210> 599
<211> 57
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 599

gcgaaagggc ctaigtcttcg gggagtcctt tacaaccact actatgggat ggacgtc 57

<210> 600

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 600

Ala Lys Gly Pro Met Phe Arg Gly Val Pro Tyr Asn His Tyr Tyr Gly
1 5 10 15
Met Asp Val

<210> 601

<211> 324

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 601

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcatcaga aatgatctag gctgggatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtctcatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcatcttca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagg tggaatcaa acga 324

<210> 602

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 602

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

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

<210> 603
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 603
cagggcatca gaaatgat 18

<210> 604
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 604
Gln Gly Ile Arg Asn Asp
1 5

<210> 605
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 605
gctgcatcc 9

<210> 606
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 606
Ala Ala Ser
1

<210> 607
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 607
ctacagcata atagttaccc gtacact 27

<210> 608
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 608
Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 609
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 609
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cgtcaggttt ccccttcagt cgctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggaatg ggtgacattt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg cgaagggccg attcaccatc accagagaca attccaagaa cacggtgtat 240
ctgcaaattg acagcctgag agccgatgac acggctgttt attatttgtt gagagatcag 300
gcagctctct actattttga ctcttggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 610
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 610
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Pro Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

<210> 611
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 611
ggttttcccct tcagtcgcta tggc 24

<210> 612
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 612
Gly Phe Pro Phe Ser Arg Tyr Gly
1 5

<210> 613
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 613
atatggtaatg atggaagtaa taaa 24

<210> 614
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 614
Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 615
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 615
gtgagagatc aggcagctct ctactatitit gactct 36

<210> 616
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 616
Val Arg Asp Gln Ala Ala Leu Tyr Tyr Phe Asp Ser
1 5 10

<210> 617
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 617
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc gggatttagc aggtggtag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctctgct gcatccagtt tgcaaagtgg agtcccatca 180
aggttcagcg gcagtgatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcgg cctgcagcct 240
gaagattitg caacttacta ttgtcaaaag gctaacagtt tccctttcac tticggccct 300
gggaccaagc tggagatcaa acga 324

<210> 618
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 618
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Arg Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Ser Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Ala Asn Ser Phe Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 619
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 619
cagggtatta gcaggtgg 18

<210> 620
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 620
Gln Gly Ile Ser Arg Trp
1 5

<210> 621
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 621
gctgcatcc 9

<210> 622
<211> 3
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 622

Ala Ala Ser

1

<210> 623

<211> 27

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 623

caaaaggcta acagtttccc ttctact

27

<210> 624

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 624

Gln Lys Ala Asn Ser Phe Pro Phe Thr

1

5

<210> 625

<211> 378

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 625

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtgacagtt atattacatg atggaagtaa tagatactct 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctttat 240
ctgcaaatga acatcctgag agttgaggac acggctgtgt attactgtac gaaaggggct 300
atggttcggg gagtccctta caatcactac tacggcatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca 378

<210> 626

<211> 126

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 626
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Thr Val Ile Leu His Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Ser Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ile Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Lys Gly Ala Met Val Arg Gly Val Pro Tyr Asn His Tyr Tyr Gly
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 627
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 627
ggattcacct tcagtagtta tggc 24

<210> 628
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 628
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
1 5

<210> 629
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 629
atattacatg atggaagtaa taga 24

<210> 630
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 630
Ile Leu His Asp Gly Ser Asn Arg
1 5

<210> 631
<211> 57
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 631
acgaaagggg ctatggttcg gggagtcct tacaatcact actacggcat ggacgtc 57

<210> 632
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 632
Thr Lys Gly Ala Met Val Arg Gly Val Pro Tyr Asn His Tyr Tyr Gly
1 5 10 15
Met Asp Val

<210> 633
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 633
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatcttag gctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct aatctatgct gcatccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttacactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtagac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa acga 324

<210> 634
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 634
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 635
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 635
cagggcatta gaaatgat 18

<210> 636
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 636
Gln Gly Ile Arg Asn Asp
1 5

<210> 637
<211> 9
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 637

gctgcatcc

9

<210> 638

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 638

Ala Ala Ser

1

<210> 639

<211> 27

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 639

ctacagcata atagttaccc gtacact

27

<210> 640

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 640

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr

1

5

<210> 641

<211> 378

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 641

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

```

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtgacagtt atattacatg atggaagtaa tagatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctttat 240
ctgcaaatga acatcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtac gaaaggggct 300
atggttcggg gagtccctta caatcactac tacggcatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcttca                                     378

```

<210> 642
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

```

<400> 642
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1      5      10      15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20     25     30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35     40     45
Thr Val Ile Leu His Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50     55     60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65     70     75     80
Leu Gln Met Asn Ile Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85     90     95
Thr Lys Gly Ala Met Val Arg Gly Val Pro Tyr Asn His Tyr Tyr Gly
100    105    110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115    120    125

```

<210> 643
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

```

<400> 643
ggattcacct tcagtagcta tggc                                     24

```

<210> 644
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

```

<400> 644
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly

```

1 5

<210> 645
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 645
atattacatg atggaagtaa taga 24

<210> 646
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 646
Ile Leu His Asp Gly Ser Asn Arg
1 5

<210> 647
<211> 57
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 647
acgaaagggg ctatggttcg gggagtcct tacaatcact actacggcat ggacgtc 57

<210> 648
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 648
Thr Lys Gly Ala Met Val Arg Gly Val Pro Tyr Asn His Tyr Tyr Gly
1 5 10 15
Met Asp Val

<210> 649
<211> 324

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 649
gacatcgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatitag gctggatatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gcatccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagttggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa acga 324

<210> 650
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 650
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 651
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 651
cagggcatta gaaatgat 18

<210> 652
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 652
Gln Gly Ile Arg Asn Asp
1 5

<210> 653
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 653
gctgcatcc

9

<210> 654
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 654
Ala Ala Ser
1

<210> 655
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 655
ctacagcata atagttaccc gtacact

27

<210> 656
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 656
Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 657
 <211> 378
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 657
 caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctgggagggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccitcagt agctatggca tgcactgggt cggccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagact attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt tt tactgtgc gaaaggggct 300
 atggttcggg gagtccctta caactactac tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
 acggtcaccg tctctca 378

<210> 658
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 658
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Tyr Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Phe Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Gly Ala Met Val Arg Gly Val Pro Tyr Asn Tyr Tyr Tyr Gly
 100 105 110
 Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 659
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 659
 ggattcacct tcagtagcta tggc

24

<210> 660
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 660
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
1 5

<210> 661
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 661
atatcatatg atggaagtaa taaa 24

<210> 662
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 662
Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 663
<211> 57
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 663
gcgaaagggg ctatggttcg gggagtcct tacaactact actacggtat ggacgtc 57

<210> 664
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 664

Ala Lys Gly Ala Met Val Arg Gly Val Pro Tyr Asn Tyr Tyr Tyr Gly
 1 5 10 15
 Met Asp Val

<210> 665

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 665

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtttca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtacac ttttggccag 300
 gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 666

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 666

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

<210> 667

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 667
cagggcatta gaaatgat

18

<210> 668
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 668
Gln Gly Ile Arg Asn Asp
1 5

<210> 669
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 669
gctgcatcc

9

<210> 670
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 670
Ala Ala Ser
1

<210> 671
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 671
ctacagcata atagttaccc gtacact

27

<210> 672

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 672
Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 673
<211> 378
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 673
cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggact caccctcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
acagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attctaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaggggcc 300
atggttcggg gagtccctta caactactac tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tcctctca 378

<210> 674
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 674
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Thr Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Gly Ala Met Val Arg Gly Val Pro Tyr Asn Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 675
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 675
ggactcacct tcagtagcta tggc 24

<210> 676
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 676
Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
1 5

<210> 677
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 677
atatcatatg atggaagtaa taaa 24

<210> 678
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 678
Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 679
<211> 57
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 679

gcgaaagggg ccatgggttcg gggagtcctt tacaactact actacggtat ggacgtc 57

<210> 680

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 680

Ala	Lys	Gly	Ala	Met	Val	Arg	Gly	Val	Pro	Tyr	Asn	Tyr	Tyr	Tyr	Gly
1				5					10					15	
Met	Asp	Val													

<210> 681

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 681

gacatccaga	tgaccagtc	tccatcctcc	ctgtctgcat	ctgtaggaga	cagagtcacc	60
atcacttgcc	gggcaagtca	gggcattaga	aatgatittag	gctgggtatca	gcagaaacca	120
gggaaagccc	ctaagcgctt	gatctatgct	gcgtccagtt	tgcaaagtgg	ggtcccatca	180
aggttcagcg	gcagtggatc	tgggacagaa	tccactctca	caatcagcag	cctgcagcct	240
gaagattttg	caacttatta	ctgtctacag	cataatagtt	accgttacac	ttttggccag	300
gggaccaagc	tgagatcaa	a				321

<210> 682

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 682

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

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

<210> 683
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 683
cagggcatta gaaatgat 18

<210> 684
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 684
Gln Gly Ile Arg Asn Asp
1 5

<210> 685
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 685
gctgcgtcc 9

<210> 686
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 686
Ala Ala Ser
1

<210> 687

<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 687
ctacagcata atagttaccc gtacact

27

<210> 688
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 688
Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 689
<211> 378
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 689
cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagg agctttggca tgcactgggt cgcgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt attcatatg atggaaatta taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
cigcaaataga acagcctgag agctgaggac acggctgtac attactgtgc gaaaggggct 300
atggttcggg gagtccctta caacttctac tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca 378

<210> 690
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 690
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val His Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Gly Ala Met Val Arg Gly Val Pro Tyr Asn Phe Tyr Tyr Gly
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 691
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 691
ggattcacct tcaggagctt tggc 24

<210> 692
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 692
Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly
1 5

<210> 693
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 693
atttcatatg atggaaatta taaa 24

<210> 694
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 694
Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Tyr Lys
1 5

<210> 695
<211> 57
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 695
gcgaaagggg ctatggttcg gggagtcctt tacaacttct actacggtat ggacgtc 57

<210> 696
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 696
Ala Lys Gly Ala Met Val Arg Gly Val Pro Tyr Asn Phe Tyr Tyr Gly
1 5 10 15
Met Asp Val

<210> 697
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 697
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggtcattaga aatgatittag gctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg gatcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtaacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 698
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 698
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 699
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 699
caggtcatta gaaatgat 18

<210> 700
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 700
Gln Val Ile Arg Asn Asp
1 5

<210> 701
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 701
gctgcatcc 9

<210> 702
<211> 3
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 702

Ala Ala Ser

1

<210> 703

<211> 27

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 703

ctacagcata atagttaccc gtacact

27

<210> 704

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 704

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr

1

5

<210> 705

<211> 369

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 705

gagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctttgat gattatacca tgcactgggt cgggcaagtt 120
ccaggaaaagg gcctggagtg gatctcaggt attagtggga atagtggtag catggactat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tctagagaca acgccaggaa ctccctgttt 240
ctgcaaattga acagtgtgag aactgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataag 300
agtggctacg gctccttcta ctacggtatg gacgtctggg gccaggggac cacggtcacc 360
gtctcctca

<210> 706

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 706
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Met Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Val Arg Thr Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Ser Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 707
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 707
ggattcacct ttgatgatta tacc

24

<210> 708
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 708
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Thr
1 5

<210> 709
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 709
attagtigga atagtggtag catg 24

<210> 710
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 710
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Met
1 5

<210> 711
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 711
gcaaaagata agagtggcta cggctccttc tactacggta tggacgtc 48

<210> 712
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 712
Ala Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Ser Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 713
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 713
gaaatttgtt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga cagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgcagc agcatctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatccat ggtgcgtcca ccagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtg gtcagggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcag cagcgtgctc actcaccgta cacttttggc 300
caggggacca agctggagat caaa 324

<210> 714
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 714
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Asp Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ile
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile His Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ala His Ser Pro
85 90 95
Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 715
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 715
cagagtgtca gcagcatcta c

21

<210> 716
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 716
Gln Ser Val Ser Ser Ile Tyr
1 5

<210> 717
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 717
ggtgcgtcc 9

<210> 718
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 718
Gly Ala Ser
1

<210> 719
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 719
cagcagcgtg ctcactcacc gtacact 27

<210> 720
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 720
Gln Gln Arg Ala His Ser Pro Tyr Thr
1 5

<210> 721
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 721
gaagtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggctt cagctttgat aattatgcc a tgcactgggt ccggcaagct 120
ccaggacagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggttag cagagactat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaggaa ctccctgttt 240
ctgcaaatga acagtctgag taatgaggac acggccatgt attactgcgc aaaagataag 300
agtggctacg gctcctactt ctacggtatg gacgtctggg gccaaggagac cacggtcacc 360
gtctcctca 369

<210> 722
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 722
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Asp Asn Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Arg Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Ser Asn Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Ser Tyr Phe Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 723
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 723
ggcttcagct ttgataatta tgcc

24

<210> 724
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 724
Gly Phe Ser Phe Asp Asn Tyr Ala
1 5

<210> 725
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 725
 attagttagga atagtggtag caga

24

<210> 726
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 726
 Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Arg
 1 5

<210> 727
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 727
 gcaaaagata agagtggcta cggctcctac ttctacggta tggacgtc

48

<210> 728
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 728
 Ala Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Ser Tyr Phe Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10 15

<210> 729
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 729
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga cagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtattaga aacatctatt tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatccat ggtgcgtcca ccagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtcagggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcag cagcgtgtta gtttaccgta cacttttggc 300
caggggacca agctggagat caaa 324

<210> 730
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 730
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Asp Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Asn Ile
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile His Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Val Ser Leu Pro
85 90 95
Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 731
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 731
cagagtatta gaaacatcta t 21

<210> 732
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 732

Gln Ser Ile Arg Asn Ile Tyr
1 5

<210> 733
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 733
ggtgcggtcc 9

<210> 734
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 734
Gly Ala Ser
1

<210> 735
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 735
cagcagcggtg ttagttttacc gtacact 27

<210> 736
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 736
Gln Gln Arg Val Ser Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 737
<211> 369
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 737

caggatgcagc tggatggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggcctt cagctttgat gattatgccca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccaggacagg gcctggagtg ggcttcaggt attagtggga atggtagtag cagagactat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaggaa ctccctgttt 240
ctgcaaataa acagctctgtt tactgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataag 300
agtggctacg gctcctactt ctacggtatg gacgtctggg gcccaaggac cacggtcacc 360
gtctcctca 369

<210> 738

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 738

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

<210> 739

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 739

ggcttcagct ttgatgatta tgcc

24

<210> 740

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 740

Gly Phe Ser Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 741

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 741

attagttgga atggtggtag caga

24

<210> 742

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 742

Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Arg
1 5

<210> 743

<211> 48

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 743

gcaaaagata agagtggcta cggctcctac ttctacggta tggacgtc

48

<210> 744

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 744

Ala Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Ser Tyr Phe Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 745
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 745
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcatt ctgtctttgt ctccagggga cagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtattaga aacatctatt tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatccat ggtgcgtcca ccagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtggt gtcagggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcag cagcgtgtta gttcaccgta cacttttggc 300
caggggacca agctggagat caaa 324

<210> 746
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 746
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Ile Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Asp Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Asn Ile
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile His Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Val Ser Ser Pro
85 90 95
Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 747
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 747
cagagtatta gaaacatcta t

<210> 748
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 748
Gln Ser Ile Arg Asn Ile Tyr
1 5

<210> 749
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 749
ggtgcgtcc 9

<210> 750
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 750
Gly Ala Ser
1

<210> 751
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 751
cagcagcgtg ttagttcacc gtacact 27

<210> 752
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 752
Gln Gln Arg Val Ser Ser Pro Tyr Thr
1 5

<210> 753
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 753
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt cgggcaagct 120
ccaggaaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagtggga atagtggtag cagagactat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaggaa ctccctgttt 240
ctgcaaataa acagtctgag tactgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataag 300
agtggctacg gctcctacta ctacggtatg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc 360
gtctcctca 369

<210> 754
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 754
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Arg Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Ser Thr Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 755
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>	
<223>	合成的
<400>	755
ggattcacct ttgatgatta tgcc	24
<210>	756
<211>	8
<212>	PRT
<213>	人工序列
<220>	
<223>	合成的
<400>	756
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala	
1 5	
<210>	757
<211>	24
<212>	DNA
<213>	人工序列
<220>	
<223>	合成的
<400>	757
attagttagga atagtggtag caga	24
<210>	758
<211>	8
<212>	PRT
<213>	人工序列
<220>	
<223>	合成的
<400>	758
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Arg	
1 5	
<210>	759
<211>	48
<212>	DNA
<213>	人工序列
<220>	
<223>	合成的
<400>	759
gcaaaagata agagtggcta cggctcctac tactacggta tggacgtc	48
<210>	760

<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 760
Ala Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 761
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 761
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga cagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtattaga agcatctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatccat ggtgcgtcca ccagggccac tggcatcca 180
gacaggttca gtggcagtggt gtcagggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagttaa ttactgtcag cagcgtgta gtcaccgta cacttttggc 300
caggggacca agctggagat caaa 324

<210> 762
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 762
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Asp Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Ser Ile
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile His Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Val Ser Ser Pro
85 90 95
Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 763
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 763
cagagtatta gaagcatcta c 21

<210> 764
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 764
Gln Ser Ile Arg Ser Ile Tyr
1 5

<210> 765
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 765
ggtgcgtcc 9

<210> 766
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 766
Gly Ala Ser
1

<210> 767
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 767

cagcagcgtg ttagctcacc gtacact

27

<210> 768

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 768

Gln Gln Arg Val Ser Ser Pro Tyr Thr

1 5

<210> 769

<211> 369

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 769

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcagggtc cctgagactc 60

tcctgtgtag cctctggatt caccitttgct gatittacca tgcactgggt cgggcaagcg 120

ccagggaagg gcctttagtg ggtctcaggt attagttaga atagtaatag tatagactat 180

gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa atccctgttt 240

ctgcaaattgt ccagctctgag agctgaggac acggccttat attactgtgt caaagacaga 300

agcggatata gcagatticta ctacggtatg gacgtctggg gccaaggac cacggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 770

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 770

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ala Asp Phe

20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Asn Ser Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu Phe

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Lys Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Arg Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 771
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 771
ggattcacct ttgctgattt tacc 24

<210> 772
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 772
Gly Phe Thr Phe Ala Asp Phe Thr
1 5

<210> 773
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 773
attagttgga atagtaatag tata 24

<210> 774
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 774
Ile Ser Trp Asn Ser Asn Ser Ile
1 5

<210> 775
<211> 48
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 775

gtcaaagaca gaagcggata tagcagattc tactacggta tggacgtc 48

<210> 776

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 776

Val Lys Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Arg Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 777

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 777

gaaatttgtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccatc 60
ctctcctgca gggccagtca gaatatattat agcaacttgg cctgggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggg gcatccacca gggccactgg tgtcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttactcttca ccatccgcag cctgcaatct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacaa tattataatt ggccgatcac tttcggccac 300
gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 778

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 778

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Ile Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asn Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Arg Ser Leu Gln Ser

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

<210> 779
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 779
cagaatattta atagcaac 18

<210> 780
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 780
Gln Asn Ile Asn Ser Asn
1 5

<210> 781
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 781
ggtgcatcc 9

<210> 782
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 782
Gly Ala Ser
1

<210> 783
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 783
caacaatatt ataattggcc gatcact 27

<210> 784
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 784
Gln Gln Tyr Tyr Asn Trp Pro Ile Thr
1 5

<210> 785
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 785
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt cgggcaagct 120
ccaggaaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagtggga atgggtggtag taaagactat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acaccaggaa ctccctgtct 240
ctgcaaataa acagtctgag aattgaagac acggccttat attactgtgc aaaagataag 300
agtggctacg gctccttcta ctacggtttg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc 360
gtctcctca 369

<210> 786
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 786
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

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

<210> 787
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 787
ggattcacct ttgatgatta tgcc
24

<210> 788
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 788
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 789
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 789
attagttgga atggtggtag taaa
24

<210> 790
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 790
Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Lys
1 5

<210> 791
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 791
gcaaaagata agagtggcta cggctccttc tactacggtt tggacgtc 48

<210> 792
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 792
Ala Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Ser Phe Tyr Tyr Gly Leu Asp Val
1 5 10 15

<210> 793
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 793
gaaatagtgt tgacacagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga cagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtattaga agcatctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatccat ggtgcgtcca ccagggccac tggcatcca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtcagggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcag cagcgtgtta gctcaccgta cacttttggc 300
caggggacca agctggagat caaa 324

<210> 794
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 794

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

<210> 795
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 795
cagagtatta gaagcatcta c 21

<210> 796
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 796
Gln Ser Ile Arg Ser Ile Tyr
1 5

<210> 797
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 797
ggtgcgtcc 9

<210> 798
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 798
Gly Ala Ser
1

<210> 799
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 799
cagcagcgtg ttagctcacc gtacact 27

<210> 800
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 800
Gln Gln Arg Val Ser Ser Pro Tyr Thr
1 5

<210> 801
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 801
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctttgat gatttcacca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccaggaaagg gcctggagtg ggtctcagat attagttgga atagtggtag catagactat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatt tccagagaca atgccaggaa ctccctgttt 240
ctacaaatga gcagtctgag aactgaggac acggcctcgt attactgtat aaaagataag 300
agtggctacg gctcctacaa ctacggtctg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc 360
gtctcctca 369

<210> 802
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 802
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Phe
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Asp Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Ser Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ile Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Ser Tyr Asn Tyr Gly Leu Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 803
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 803
ggattcacct ttgatgattt cacc 24

<210> 804
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 804
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Phe Thr
1 5

<210> 805
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 805

attagttagga atagtggtag cata 24

<210> 806
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 806
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 807
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 807
ataaaagata agagtggcta cggctcctac aactacggtc tggacgtc 48

<210> 808
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 808
Ile Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Ser Tyr Asn Tyr Gly Leu Asp Val
1 5 10 15

<210> 809
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 809
gaaatttgtt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga cagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcatctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatccat ggtgcgtcca ccagggccac tggcatcca 180
gacaggttca gtggcagtg gtcggggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcacttta ttactgtcac cagcgtgtta gttaccgta cacttttggc 300
caggggacca agctggagat caaa 324

<210> 810
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 810
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Asp Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ile
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile His Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Leu Tyr Tyr Cys His Gln Arg Val Ser Ser Pro
85 90 95
Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 811
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 811
cagagtgtta gcagcatcta c 21

<210> 812
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 812
Gln Ser Val Ser Ser Ile Tyr
1 5

<210> 813
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 813
ggtgcgtcc

9

<210> 814
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 814
Gly Ala Ser
1

<210> 815
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 815
caccagcgtg ttagttcacc gtacact

27

<210> 816
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 816
His Gln Arg Val Ser Ser Pro Tyr Thr
1 5

<210> 817
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 817
gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcc a tgcactgggt ccggcaagct 120
ccaggaaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag taaagactat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acaccaggaa ctccctgttt 240

ctgcaaatga acagtctgag aactgaagac acggccttat attactgtgc aaaagataag 300
agtggctacg gctccttcta ctacggtatg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc 360
gtctcctca 369

<210> 818
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 818
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Thr Arg Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Ser Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 819
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 819
ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 820
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 820
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 821
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 821
attagttagga atagtggtag taaa 24

<210> 822
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 822
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys
1 5

<210> 823
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 823
gcaaaagata agagtggcta cggctccttc tactacggta tggacgtc 48

<210> 824
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 824
Ala Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Ser Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 825
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 825
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtc gagtaattagt agctgggtgg cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggtatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attctccgtt cggccaaggg 300
accaaggttg aaatcaaa 318

<210> 826
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 826
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Pro
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 827
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 827
cagagtatta gtagctgg 18

<210> 828
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 828
Gln Ser Ile Ser Ser Trp

1

5

<210> 829
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 829
aaggcgtct

9

<210> 830
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 830
Lys Ala Ser
1

<210> 831
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 831
caacagtata atagttattc tccg

24

<210> 832
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 832
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Pro
1 5

<210> 833
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 833

```
cagggtgcaac tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctgggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggact caccitcagt acctatgtca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggcggtg ggtggcagtt atagcaaatg atggaagtaa taaatattat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca actccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaata ga atagcctgag acctgaggac acggctgtgt atttttgtgc gaaagagggg 300
ggtaccagtg ggtcctacta ttactatgga atggacgtct ggggtcaagg gactacggtc 360
accgtcicct ca 372
```

<210> 834

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 834

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

<210> 835

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 835

```
ggactcacct tcagtaccta tgtc 24
```

<210> 836

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 836

Gly Leu Thr Phe Ser Thr Tyr Val
1 5

<210> 837

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 837

atagcaaagtg atggaagtaa taaa

24

<210> 838

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 838

Ile Ala Asn Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 839

<211> 51

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 839

gcgaaagagg ggggtaccag tgggtcctac tattactatg gaatggacgt c

51

<210> 840

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 840

Ala Lys Glu Gly Gly Thr Ser Gly Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 841
<211> 342
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 841
gacatccaga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtccttta ttcaactcca tcaataagaa ctacttagct 120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagcttctcc ttactgggc atctaccgg 180
gaatccggga tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcaccagcc tgcaggctga agatgtggca ctttattact gtcagcaata ttatagtatt 300
ccgtggacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac ga 342

<210> 842
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 842
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Phe Asn
20 25 30
Ser Ile Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Leu Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Thr Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Tyr Tyr Ser Ile Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys Arg

<210> 843
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 843
cagagtcittt tattcaactc catcaataag aactac 36

<210> 844
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 844
Gln Ser Leu Leu Phe Asn Ser Ile Asn Lys Asn Tyr
1 5 10

<210> 845
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 845
tgggcatct 9

<210> 846
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 846
Trp Ala Ser
1

<210> 847
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 847
cagcaatatt atagtattcc gtggacg 27

<210> 848
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 848
Gln Gln Tyr Tyr Ser Ile Pro Trp Thr
1 5

<210> 849
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 849
cagggtgcagc tgggtggagtc tgggggctgaa gtgaagaagc ctgggggcctc agtgaaggctc 60
tccitgcaaga ctctctggata caccttcacc ggctactata tgcactggat acgacaggcc 120
ccttgacaag ggctttagtg gatgggatgg atcaacccta aaagtgggtg cacaattat 180
gcacagaagt ttacagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
atggaactga gcaggctgag atccgacgac atggccgtgt attatigtgc gagaatgggg 300
gacgggtgcag tgtttgactt ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 850
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 850
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Pro Lys Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Met Gly Asp Gly Ala Val Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 851
<211> 24
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 851

ggatacacct tcaccggcta ctat

24

<210> 852

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 852

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr
1 5

<210> 853

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 853

atcaacccta aaagtgggtgg caca

24

<210> 854

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 854

Ile Asn Pro Lys Ser Gly Gly Thr
1 5

<210> 855

<211> 33

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 855

gcgagaatgg gggacggtgc agtgtttgac ttc

33

<210> 856
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 856
 Ala Arg Met Gly Asp Gly Ala Val Phe Asp Phe
 1 5 10

<210> 857
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 857
 gccatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gaggattagc agctttttaa attggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatact gcatccaatt tacaaaatgg ggtcccatca 180
 aggttcagtg gcagttggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
 gaagattttg ctacttacta ctgtcaacag agttacagga ccccgctcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

<210> 858
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 858
 Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Ser Ser Phe
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Arg Thr Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 859
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 859
cagaggatttgcagcttt 18

<210> 860
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 860
Gln Arg Ile Ser Ser Phe
1 5

<210> 861
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 861
actgcatcc 9

<210> 862
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 862
Thr Ala Ser
1

<210> 863
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 863
caacagagtt acaggacccc gctcact

27

<210> 864
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 864
Gln Gln Ser Tyr Arg Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 865
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 865
gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccittgat gattatacca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gccctggagt ggctctcagg attagtggga acagtggtag cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatt tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ttgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggcctgt ttactgtgc aaaagatcaa 300
agtggttacg gccactacta ctacggtatg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc 360
gtctcctca 369

<210> 866
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 866
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Phe Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Gln Ser Gly Tyr Gly His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 867
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 867
ggattcacct ttgatgatta tacc 24

<210> 868
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 868
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Thr
 1 5

<210> 869
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 869
attagttagga acagtggtag cata 24

<210> 870
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 870
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
 1 5

<210> 871

<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 871
gcaaaagatc aaagtgggta cggccactac tactacggta tggacgtc 48

<210> 872
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 872
Ala Lys Asp Gln Ser Gly Tyr Gly His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 873
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 873
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgta gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggg gcatccacca gggccactga tatccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcaactctca ccatcagcag cctgcagctt 240
gaagattttg cagtttatca ctgtcagcag tataataact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 874
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 874
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Asp Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

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

<210> 875
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 875
cagagtgttta gcagcaac 18

<210> 876
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 876
Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 877
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 877
ggtgcatcc 9

<210> 878
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 878
Gly Ala Ser
1

<210> 879
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 879
cagcagtata ataactggcc gctcact 27

<210> 880
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 880
Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 881
<211> 387
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 881
gagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt tactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcattg atggaaagaa taaatattat 180
gcagactccg tgatgggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa tacactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac tcggctgtgt ttttctgtgc gaggctttac 300
gacattttga ctggtttatgg agccggttac agctaccact acggtatgga cgtctggggc 360
caagggacca cggtcaccgt ctccctca 387

<210> 882
<211> 129
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 882
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr

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

<210> 883
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 883
ggattcacct tcagttacta tggc
24

<210> 884
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 884
Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr Gly
1 5

<210> 885
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 885
atatcatttg atggaaagaa taaa
24

<210> 886
<211> 8
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 886

Ile Ser Phe Asp Gly Lys Asn Lys
1 5

<210> 887

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 887

gcgaggtctt acgacatttt gactggttat ggagccggtt acagctacca ctacggtatg 60
gacgtc 66

<210> 888

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 888

Ala Arg Ser Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Gly Ala Gly Tyr Ser Tyr
1 5 10 15
His Tyr Gly Met Asp Val
20

<210> 889

<211> 324

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 889

gccatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaggattagc agcttttttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct aatctatact gcatccaatt tacaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcaacttca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagga ccccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acga 324

<210> 890

<211> 108

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 890
Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Ser Ser Phe
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Arg Thr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 891
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 891
cagaggatta gcagcttt 18

<210> 892
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 892
Gln Arg Ile Ser Ser Phe
1 5

<210> 893
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 893
actgcatcc 9

<210> 894
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 894
Thr Ala Ser
1

<210> 895
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 895
caacagagtt acaggacccc gtcact 27

<210> 896
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 896
Gln Gln Ser Tyr Arg Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 897
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 897
caggatgcagc tggatggagtc tggggctgaa gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaaga ctcttgata caccctctcc ggctattata tgcactggat gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg attaaccta aaagtgggtg cacaattat 180
gcacagaagt ttcaggacag agtcgcatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
atggaactga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaatgggg 300
gacggtgcag tgtttgactt ctgggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 898
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 898
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Leu Ser Gly Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Pro Lys Ser Gly Val Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Asp Arg Val Ala Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Met Gly Asp Gly Ala Val Phe Asp Phe Trp Ala Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 899
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 899
ggatacaccc tctccggcta ttat

24

<210> 900
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 900
Gly Tyr Thr Leu Ser Gly Tyr Tyr
1 5

<210> 901
<211> 24
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 901

attaacccta aaagtgggtgt caca

24

<210> 902

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 902

Ile Asn Pro Lys Ser Gly Val Thr
1 5

<210> 903

<211> 33

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 903

gcgagaatgg gggacggtgc agtgtttgac ttc

33

<210> 904

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 904

Ala Arg Met Gly Asp Gly Ala Val Phe Asp Phe
1 5 10

<210> 905

<211> 324

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 905

gacatccagt tgaccacgtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaggattagc agcttttttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct aatctatact gcatccaatt tacaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagga ccccgctcac tticggcgga 300
gggaccaagc tggagatcaa acga 324

<210> 906
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 906
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Ser Ser Phe
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Arg Thr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 907
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 907
cagaggatta gcagcttt 18

<210> 908
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 908
Gln Arg Ile Ser Ser Phe
1 5

<210> 909
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 909
actgcatcc 9

<210> 910
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 910
Thr Ala Ser
1

<210> 911
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 911
caacagagtt acaggacccc gtcact 27

<210> 912
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 912
Gln Gln Ser Tyr Arg Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 913
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 913
cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtgtcaact atatcattg atggaagtaa caaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag acctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaagggggg 300
ggtaccagtg ggtcctactt ttactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 914
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 914
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Ser Phe Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Gly Gly Gly Thr Ser Gly Ser Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 915
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 915
ggattcacct tcagtagcta tggc 24

<210> 916
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 916
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
1 5

<210> 917
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 917
atatcatttg atggaagtaa caaa 24

<210> 918
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 918
Ile Ser Phe Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 919
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 919
gcgaaagggg ggggtaccag tgggtcctac ttttactacg gtatggacgt c 51

<210> 920
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 920
Ala Lys Gly Gly Gly Thr Ser Gly Ser Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15
Val

<210> 921
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 921
gccatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaggattagc agctttttaa attgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct aatctatact gcatccaatt tacaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagga ccccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagc tggagatcaa acga 324

<210> 922
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 922
Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Ser Ser Phe
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Arg Thr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 923
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 923
cagaggatta gcagcttt

<210> 924
<211> 6

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 924
Gln Arg Ile Ser Ser Phe
1 5

<210> 925
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 925
actgcatcc 9

<210> 926
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 926
Thr Ala Ser
1

<210> 927
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 927
caacagagtt acaggacccc gtcact 27

<210> 928
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 928

Gln Gln Ser Tyr Arg Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 929
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 929
caggttcagc tgggtgcagtc tgggactgag gtgaagaagc ctggggcctc aatgaaggtc 60
tcctgcaagg ctcttgata caccttcacc ggctactata ttactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagt gatgggatgg atcaacccta acagtgaigt cacaaagtat 180
gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccttg accagggaca cgtccatcag tgcagcctat 240
attgacctga gcaggctgag atctgacgac acggccattt attactgtgc gagaatgggg 300
gacgggtgcag tgtttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 930
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 930
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Thr Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Met Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Asp Val Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Ala Ala Tyr
65 70 75 80
Ile Asp Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Met Gly Asp Gly Ala Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 931
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 931
ggatacacct tcaccggcta ctat 24

<210> 932
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 932
Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr
1 5

<210> 933
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 933
atcaacccta acagtgatgt caca 24

<210> 934
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 934
Ile Asn Pro Asn Ser Asp Val Thr
1 5

<210> 935
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 935
gcgagaatgg gggacggtgc agtgtttgac tac 33

<210> 936
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 936
Ala Arg Met Gly Asp Gly Ala Val Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 937
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 937
gacatccagt tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca acgcattagc agctatttaa attggatatca acagaaacca 120
gggaaagccc ctaagggtgct gatctctgtt gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggtatt tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaggattctg catcttacta ctgtcaacag agttacaata ccccgctcac tttcggcggc 300
gggaccaagc tggagatcaa acga 324

<210> 938
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 938
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45
Ser Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ser Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Asn Thr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 939
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220> <223> 合成的	
<400> 939 caacgcatta gcagctat	18
<210> 940 <211> 6 <212> PRT <213> 人工序列	
<220> <223> 合成的	
<400> 940 Gln Arg Ile Ser Ser Tyr 1 5	
<210> 941 <211> 9 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 合成的	
<400> 941 gttgcatcc	9
<210> 942 <211> 3 <212> PRT <213> 人工序列	
<220> <223> 合成的	
<400> 942 Val Ala Ser 1	
<210> 943 <211> 27 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 合成的	
<400> 943 caacagagtt acaatacccc gtcact	27
<210> 944	

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 944
Gln Gln Ser Tyr Asn Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 945
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 945
gaggtgcagc tggaggagtc tggggctgaa gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaaga ctcttgata cagtttcatt ggctattata tacactggat gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgaatg gatgggatgg atcaacccta agagtgggtg cacaattat 180
gcacagaggt ttcagggcag ggtcaccaatg accagggaca cgtccatcag tactgcctac 240
atggaactga gcaggctgaa atctgacgac acggccgtgt atttctgtgc gagaatgggg 300
gacggtgcag tgtttgactt ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 946
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 946
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ser Phe Ile Gly Tyr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Pro Lys Ser Gly Val Thr Asn Tyr Ala Gln Arg Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Lys Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Arg Met Gly Asp Gly Ala Val Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 947
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 947
ggatacagtt tcattggcta ttat 24

<210> 948
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 948
Gly Tyr Ser Phe Ile Gly Tyr Tyr
1 5

<210> 949
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 949
atcaacccta agagtgggtg caca 24

<210> 950
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 950
Ile Asn Pro Lys Ser Gly Val Thr
1 5

<210> 951
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 951
gcgagaatgg gggacggtgc agtgtttgac ttc 33

<210> 952
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 952
Ala Arg Met Gly Asp Gly Ala Val Phe Asp Phe
1 5 10

<210> 953
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 953
gacatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaggattagc agctttttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagtcc ctaagctcct gatctatact gcatccaatt tacaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcactggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagga ccccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaaaag tggatatcaa acga 324

<210> 954
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 954
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Ser Ser Phe
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Thr Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Arg Thr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg

100

105

<210> 955
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 955
cagaggatta gcagcttt

18

<210> 956
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 956
Gln Arg Ile Ser Ser Phe
1 5

<210> 957
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 957
actgcatcc

9

<210> 958
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 958
Thr Ala Ser
1

<210> 959
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 959
caacagagtt acaggacccc gctcact 27

<210> 960
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 960
Gln Gln Ser Tyr Arg Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 961
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 961
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggctgaa gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaaga ctcttgata caccctcacc ggctactata tgcactggat acgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacccta aaagtgggtgg cacaaattat 180
gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
atggaactga gcaggctgag atccgacgac atggccgtgt attattgtgc gagaatgggg 300
gacggtgcag tgtttgactt ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 962
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 962
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Pro Lys Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

<210> 963
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 963
ggatacacct tcaccggcta ctat 24

<210> 964
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 964
Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr
1 5

<210> 965
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 965
atcaacccta aaagtgggtgg caca 24

<210> 966
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 966
Ile Asn Pro Lys Ser Gly Gly Thr
1 5

<210> 967
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 967
gcgagaatgg gggacggatgc agtgattgac ttc 33

<210> 968
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 968
Ala Arg Met Gly Asp Gly Ala Val Phe Asp Phe
1 5 10

<210> 969
<211> 327
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 969
gacatcgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtgatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctccgct cactttcggc 300
ggagggacca aagtggatat caaacga 327

<210> 970
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 970
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

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

<210> 971
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 971
cagagcatta gcagctat 18

<210> 972
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 972
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 973
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 973
gctgcatcc 9

<210> 974
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 974

Ala Ala Ser
1

<210> 975
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 975
caacagagtt acagtacccc tccgctcact 30

<210> 976
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 976
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Leu Thr
1 5 10

<210> 977
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 977
caggttcagc tgggtgcagtc tgggactgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg ctcttgata caccttcacc ggctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagt gatgggatgg atcaacccta acagtgatgt cacaactat 180
gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccttg accagggaca cgtccatcag tacagcctac 240
attgacctga gcaggctgag atctgacgac acggccattt attactgtgc gagaatgggg 300
gacgggtgcag tgtttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 978
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 978
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Thr Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

<210> 979
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 979
ggatacacct tcaccggcta ctat 24

<210> 980
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 980
Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr
1 5

<210> 981
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 981
atcaacccta acagtgatgt caca 24

<210> 982
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 982
Ile Asn Pro Asn Ser Asp Val Thr
1 5

<210> 983
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 983
gcgagaatgg gggacggtgc agtgtttgac tac 33

<210> 984
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 984
Ala Arg Met Gly Asp Gly Ala Val Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 985
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 985
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gcgcattagc agctatitaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaggtgct gatctctgtt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggtticagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccattagtag tctgcaacct 240
gaggattttg catcttacta ctgtcaacag agttacaata ccccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acga 324

<210> 986
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 986
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45
Ser Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Asn Thr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 987
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 987
cagcgcatta gcagctat 18

<210> 988
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 988
Gln Arg Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 989
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 989
gttgcatcc 9

<210> 990

<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 990
Val Ala Ser
1

<210> 991
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 991
caacagagtt acaatacccc gctcact 27

<210> 992
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 992
Gln Gln Ser Tyr Asn Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 993
<211> 381
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 993
caggtgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc ttgggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctcagt agctatgaca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtggtaatac catacattac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa ctcactttat 240
ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gaaagccggt 300
cccgtacgg tgacacggag gtactactac tactacggtt tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 994
<211> 127

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 994
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ile His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ala Gly Pro Ala Thr Val Thr Arg Arg Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr
100 105 110
Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 995
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 995
ggattcacct tcagtagcta tgac 24

<210> 996
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 996
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp
1 5

<210> 997
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 997
attagtagta gtggtataac cata

24

<210> 998
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 998
Ile Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ile
1 5

<210> 999
<211> 60
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 999
gcgaaagccg gtcccgctac ggtgacacgg aggtactact actactacgg ttgggacgtc 60

<210> 1000
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1000
Ala Lys Ala Gly Pro Ala Thr Val Thr Arg Arg Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15
Gly Leu Asp Val
20

<210> 1001
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1001
gacatcgtga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtacgaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagaattagc agctatttaa attggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagggtcct gatctatact gcatccagtt tgcaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagactttg caacttacta ctgtcagcag agttacagga ccccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acga 324

<210> 1002
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1002
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Arg
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45
Tyr Thr Ala Ser Ser Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Arg Thr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 1003
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1003
cagagaatta gcagctat 18

<210> 1004
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1004
Gln Arg Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 1005
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1005
actgcatcc

9

<210> 1006
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1006
Thr Ala Ser
1

<210> 1007
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1007
cagcagagtt acaggacccc gtcact

27

<210> 1008
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1008
Gln Gln Ser Tyr Arg Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 1009
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1009
caggtgcagc tggtagagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg ctctctggata cacattcatc ggctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacccta aaagtgggtg cacaactat 180
gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accgggggaca cgtccatcag cacagcctac 240
atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt ttactgtgc gagaatgggg 300
gacggtgcaa tgtttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 1010
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1010
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile Gly Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Pro Lys Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Gly Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Phe Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Met Gly Asp Gly Ala Met Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 1011
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1011
ggatacacat tcacgggcta ctat 24

<210> 1012
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1012
Gly Tyr Thr Phe Ile Gly Tyr Tyr
1 5

<210> 1013
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1013
atcaacccta aaagtggagg caca 24

<210> 1014
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1014
Ile Asn Pro Lys Ser Gly Gly Thr
1 5

<210> 1015
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1015
gcgagaatgg gggacggtagc aatgtttgac tac 33

<210> 1016
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1016
Ala Arg Met Gly Asp Gly Ala Met Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 1017
<211> 321

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1017
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtc gagaaattagc agctatttaa attggtatca gcagaaagca 120
gggaaagccc ctaaggctct gatctatact gcattccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgattcagtg gcagttggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta ccccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 1018
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1018
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ala Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45
Tyr Thr Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1019
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1019
cagagaatta gcagctat 18

<210> 1020
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1020
Gln Arg Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 1021
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1021
actgcatcc

9

<210> 1022
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1022
Thr Ala Ser
1

<210> 1023
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1023
caacagagtt acagtacccc gctcact

27

<210> 1024
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1024
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 1025
 <211> 375
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 1025
 cagggtgcagc tgggtacagtc tggggggaggc gtggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccittgat gattatgcca tgcactgggt ccgtcaagct 120
 ccagggaagg gtctggagtg ggtctctctt attagtgggg atggtggttag cacatactat 180
 gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acagcaaaaa ctccctgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag aactgaggac accgccttgt attactgtgc aaaagatgat 300
 agcagctcgt cctggtacta ctactactac ggtatggacg tctggggccg agggaccacg 360
 gtcaccgtct cctca 375

<210> 1026
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 1026
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Leu Ile Ser Gly Asp Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Asp Asp Ser Ser Ser Ser Trp Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 1027
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 1027
 ggattcacct ttgatgatta tgcc

24

<210> 1028
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1028
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 1029
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1029
attagtgggg atggtggtag caca 24

<210> 1030
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1030
Ile Ser Gly Asp Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 1031
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1031
gcaaaagatg atagcagctc gtcctggtac tactactact acggtatgga cgtc 54

<210> 1032
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1032

Ala Lys Asp Asp Ser Ser Ser Ser Trp Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
 1 5 10 15
 Asp Val

<210> 1033

<211> 324

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1033

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gcgcattagc agctatttaa attggatatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagggtgct gatctctgtt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
 gaggattttg catcttacta ctgtcaacag agttacaata ccccgctcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa acga 324

<210> 1034

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1034

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

<210> 1035

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1035
cagcgcatta gcagctat 18

<210> 1036
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1036
Gln Arg Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 1037
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1037
gttgcatcc 9

<210> 1038
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1038
Val Ala Ser
1

<210> 1039
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1039
caacagagtt acaatacccc gtcact 27

<210> 1040

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1040
Gln Gln Ser Tyr Asn Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 1041
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1041
gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacccttggg gattatacca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctccgat attagttaga atagtggtag caaagactat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctctat 240
cttcaaatga acagtctgag aactgaggat acggcctttt attactgtgc aaaagatagt 300
aggggctacg gtctctacta ccacctcggt ttggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 1042
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1042
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Asp Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Ser Arg Gly Tyr Gly Leu Tyr Tyr His Leu Gly Leu Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1043
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1043
ggattcacct ttggtgatta tacc

24

<210> 1044
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1044
Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr Thr
1 5

<210> 1045
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1045
attagttgga atagtggtag caaa

24

<210> 1046
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1046
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys
1 5

<210> 1047
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1047

gcaaaagata gtaggggcta cggctctctac taccacctcg gtttggacgt c 51

<210> 1048

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1048

Ala	Lys	Asp	Ser	Arg	Gly	Tyr	Gly	Leu	Tyr	Tyr	His	Leu	Gly	Leu	Asp
1				5				10					15		
Val															

<210> 1049

<211> 372

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1049

gagggtgcagc	tggtggagtc	tgggggaggc	ttggtgcagc	ctggcaggtc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	ccctctggatt	cacctttgct	gattatacca	tgcactgggt	cgggcaagct	120
ccagggaagg	gccctggagt	ggtctcagat	attagttgga	atagtggtag	tatagcctat	180
gcggtactctg	tgaagggccg	attcaccatc	tccagagaca	acgccaagaa	ctccctctat	240
cttcaaataga	acagtctgag	aactgaggac	acggcctttt	attactgtgc	aaaagatagt	300
aggggctacg	gtcactataa	gtacctcggt	ttggacgtct	ggggccaagg	gaccacggtc	360
accgtctcct	ca					372

<210> 1050

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1050

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
1				5				10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ala	Asp	Tyr
			20					25					30		
Thr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35				40					45				
Ser	Asp	Ile	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Ile	Ala	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50				55					60					
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr

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

<210> 1051
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1051
ggattcacct ttgctgatta tacc 24

<210> 1052
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1052
Gly Phe Thr Phe Ala Asp Tyr Thr
1 5

<210> 1053
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1053
attagttgga atagtggtag tata 24

<210> 1054
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1054
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 1055
 <211> 51
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 1055
 gcaaaagata gtaggggcta cggtcactat aagtacctcg gtttggacgt c 51

<210> 1056
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 1056
 Ala Lys Asp Ser Arg Gly Tyr Gly His Tyr Lys Tyr Leu Gly Leu Asp
 1 5 10 15
 Val

<210> 1057
 <211> 372
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 1057
 gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc atggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt ccccttcaat gattacacca tgcactgggt ccggcaagtc 120
 ccagggaggg gcctggagtg ggtctcagat attagtggga atagcggcag taaaggctat 180
 gcggactctg tgaagggtcg attcatcatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtac 240
 ctgcaaataga acagctctgag agttgaagac acggccttgt attacttgtt aaaagatgga 300
 agtggctacg ggaggttcca ttattacgct atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
 accgtctcct ca 372

<210> 1058
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 1058
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Met Val Gln Pro Gly Arg

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

<210> 1059
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1059
ggattccccct tcaatgatta cacc 24

<210> 1060
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1060
Gly Phe Pro Phe Asn Asp Tyr Thr
1 5

<210> 1061
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1061
attagttgga atagcggcag taaa 24

<210> 1062
<211> 8
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1062

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys
1 5

<210> 1063

<211> 51

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1063

gtaaaagatg gaagtggtc cgggagggtc cattattacg ctatggacgt c 51

<210> 1064

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1064

Val Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Arg Phe His Tyr Tyr Ala Met Asp
1 5 10 15
Val

<210> 1065

<211> 372

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1065

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggtggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacccttgct gattatacca tgcactgggt ccgccaagtt 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcagat attagttgga atagtggtag caaagactat 180
gcggaactctg tgaagggccg cttcacatc tccagagaca acgccaagaa ttctctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaagac acggccttgt attacttgtt aaaatatgga 300
agtggctacg ggaaattcta cttctacgct atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 1066

<211> 124

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1066
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ala Asp Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Asp Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Phe Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr Phe Tyr Ala Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1067
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1067
ggattcacct ttgctgatta tacc

24

<210> 1068
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1068
Gly Phe Thr Phe Ala Asp Tyr Thr
1 5

<210> 1069
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1069
attagttagga atagtggtag caaa 24

<210> 1070
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1070
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys
1 5

<210> 1071
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1071
gtaaaatatg gaagtggcta cgggaaattc tacttctacg ctatggacgt c 51

<210> 1072
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1072
Val Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr Phe Tyr Ala Met Asp
1 5 10 15
Val

<210> 1073
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1073
gaggtgcagc tggtgcagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccittgct gattatacca tgcactgggt ccggcaaaact 120

ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag caaagactat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataga acagtctgag aactgaggac acggccttgt attactgtgc aaaatatgga 300
agtggctacg ggagataattt cttctacgct atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 1074
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1074
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ala Asp Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Arg Tyr Phe Phe Tyr Ala Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1075
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1075
ggattcacct ttgctgatta tacc 24

<210> 1076
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1076
Gly Phe Thr Phe Ala Asp Tyr Thr
1 5

<210> 1077
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1077
attagttagga atagtggtag caaa

24

<210> 1078
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1078
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys
1 5

<210> 1079
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1079
gcaaaatatg gaagtggtta cgggagatat ttctttctacg ctatggacgt c

51

<210> 1080
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1080
Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Arg Tyr Phe Phe Tyr Ala Met Asp
1 5 10 15
Val

<210> 1081
<211> 372
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1081

gagggtgcagc tgggtggagtc aaggggagcc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cgccctttaat gattatacca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccaggaagg gcctggagtg ggtctcagat attagtggga atagtaatag taaagactat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccaic tccagagaca atgccaagaa ctccctctat 240
ctacaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagatgga 300
agtggctacg ggaaattttc cctctacgct ttggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 1082

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1082

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

<210> 1083

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1083

ggattcgcct ttaatgatta tacc

24

<210> 1084

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1084

Gly Phe Ala Phe Asn Asp Tyr Thr
1 5

<210> 1085

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1085

attagttagga atagtaatag taaa

24

<210> 1086

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1086

Ile Ser Trp Asn Ser Asn Ser Lys
1 5

<210> 1087

<211> 51

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1087

gtaaaagatg gaagtggcta cgggaaattt tccctctacg ctttggacgt c

51

<210> 1088

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1088

Val Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Ser Leu Tyr Ala Leu Asp

15

10

5

1
Val

<210> 1089
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1089
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggttcacc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag ccctctggatt caaatitgat gattatacca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctagagtg ggtctcagat attagttaga atagtggtag taaaggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagga ttccctatat 240
ctgcagatgg acagtctgag agctgcagac acggccttct attacigtgc aaaagataaa 300
agtggctacg gccacttcta ctactacgct atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 1090
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1090
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Lys Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Asp Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asp Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ala Ala Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly His Phe Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1091
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1091

ggattcaaatt ttgatgattta tacc

24

<210> 1092

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1092

Gly Phe Lys Phe Asp Asp Tyr Thr
1 5

<210> 1093

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1093

attagttgga atagtggttag taaa

24

<210> 1094

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1094

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys
1 5

<210> 1095

<211> 51

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1095

gcaaaagata aaagtggcta cggccacttc tactactacg ctatggacgt c

51

<210> 1096

<211> 17

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1096
Ala Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly His Phe Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp
1 5 10 15
Val

<210> 1097
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1097
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacacc ctggcaggtc cctaagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caagtttgct gattatacca tgcactgggt cgggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcagat attagttaga atagtggtag taaaggctat 180
gcggaactctg taaagggccg attcaccatc tccagagaca atgacaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataga acagtctgag aggtgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatgga 300
agtggctacg ggaggttcca cttctacgct atcgacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 1098
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1098
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Lys Phe Ala Asp Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Asp Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Asp Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Gly Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Arg Phe His Phe Tyr Ala Ile Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1099
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1099
ggattcaagt ttgctgatta tacc

24

<210> 1100
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1100
Gly Phe Lys Phe Ala Asp Tyr Thr
1 5

<210> 1101
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1101
attagttgga atagtggttag taaa

24

<210> 1102
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1102
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys
1 5

<210> 1103
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1103
gcaaaagatg gaagtggcta cgggaggttc cacttctacg ctatcgacgt c 51

<210> 1104
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1104
Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Arg Phe His Phe Tyr Ala Ile Asp
1 5 10 15
Val

<210> 1105
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1105
gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggatt cacccttgat gattattcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagtggga atagtggtag caaagactat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaagac acggccttgt attactgtgc aaaatatgga 300
agtggctacg ggaagttcta ccactacggt ttggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 1106
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1106
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

<210> 1107
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1107
ggattcacct ttgatgatta ttcc 24

<210> 1108
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1108
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser
1 5

<210> 1109
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1109
attagttgga atagtggtag caaa 24

<210> 1110
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1110
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys

1 5

<210> 1111
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1111
gcaaaatatg gaagtggcta cgggaagttc taccactacg gtttggacgt c 51

<210> 1112
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1112
Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr His Tyr Gly Leu Asp
1 5 10 15
Val

<210> 1113
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1113
caggtgcagt tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccittgct gattatacca tgcactgggt ccggcaggct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcagat attagttaga atagtggtag catgggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa atccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag aactgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatgga 300
agtggctacg ggaaatactt cttctacgct atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 1114
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1114

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

<210> 1115
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1115
ggattcacct ttgctgatta tacc 24

<210> 1116
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1116
Gly Phe Thr Phe Ala Asp Tyr Thr
1 5

<210> 1117
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1117
attagttgga atagtggtag catg 24

<210> 1118
<211> 8

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1118
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Met
1 5

<210> 1119
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1119
gcaaaagatg gaagtggcta cgggaaatac ttcttctacg ctatggacgt c 51

<210> 1120
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1120
Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Tyr Phe Phe Tyr Ala Met Asp
1 5 10 15
Val

<210> 1121
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1121
gaggtgcagc tggtgcagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccititct gattatacta tgcatitgggt ccggcaaggt 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcagat attagttaga atagtggtag taaaggctat 180
acggactctg tgaagggccg aittaccatt tccagagaca acgccaagaa gtccctgtat 240
ctacaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt actacttgtt aaaagatgga 300
agtggctacg ggaaatacca ctctacgct atggacgtct ggggccaagg gaccctggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 1122

<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1122
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Asp Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys Gly Tyr Thr Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Tyr His Phe Tyr Ala Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1123
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1123
ggattcacct tttctgatta tact 24

<210> 1124
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1124
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Thr
1 5

<210> 1125
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1125
attagttgga atagtggtag taaa 24

<210> 1126
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1126
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys
1 5

<210> 1127
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1127
gtaaaagaatg gaagtggtcga cgggaaatac cacttctacg ctatggacgt c 51

<210> 1128
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1128
Val Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Tyr His Phe Tyr Ala Met Asp
1 5 10 15
Val

<210> 1129
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1129
gaggtgcagc tggtggagtc ggggggaggc ttggttcacc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatacca tgcactgggt cgggcaagct 120
ccaggggaagg gcctggaatg ggtctcagat attagttaga atagtggtag cagaggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagata atgccgagaa ctccctgtac 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataaa 300
agtggctacg gccactacta ctactacgct atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 1130
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1130
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Asp Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Arg Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly His Tyr Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1131
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1131
ggattcacct ttgatgatta tacc 24

<210> 1132
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1132
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Thr

1 5

<210> 1133
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1133
attagttgga atagtggtag caga 24

<210> 1134
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1134
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Arg
1 5

<210> 1135
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1135
gcaaaagata aaagtggtta cggccactac tactactacg ctatggacgt c 51

<210> 1136
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1136
Ala Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly His Tyr Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp
1 5 10 15
Val

<210> 1137
<211> 372

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1137
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcgggtc cctgagactc 60
tcctgtgaag cctctggatt caccctttgct gattatacct tgcactgggt ccggcaagct 120
ccaggggaagg gcctggaatg ggtctcagat attagtggga atagtggcac cagaggctat 180
gcggactctg tgagggggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa gtccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag atctgaggac acggccttgt attacttgtt gaaagatgga 300
agtggctacg ggagatatataa ttctctacgct atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 1138
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1138
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ala Asp Tyr
20 25 30
Thr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Asp Ile Ser Trp Asn Ser Gly Thr Arg Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Arg Tyr Asn Phe Tyr Ala Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1139
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1139
ggattcacct ttgctgatta tacc

24

<210> 1140
<211> 8

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1140
Gly Phe Thr Phe Ala Asp Tyr Thr
1 5

<210> 1141
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1141
attagttgga atagtggcac caga 24

<210> 1142
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1142
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Thr Arg
1 5

<210> 1143
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1143
gtgaaagatg gaagtggtta cgggagatat aatttctacg ctatggacgt c 51

<210> 1144
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1144

Val Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Arg Tyr Asn Phe Tyr Ala Met Asp
 1 5 10 15
 Val

<210> 1145
 <211> 369
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 1145
 gaggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ttgggtcagc ctggcaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt tacctttgct gactatacca tgcactgggt cgggcaaggt 120
 ccagggaagg gcctggagtg ggtctcagat attggttggga atagtaatac tataggctat 180
 gcggactctg tgaagggccg attcgccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctccaatga acagtctgcg acctgaggac acggccctat attacttgtt aaaggataaa 300
 agtggctacg ggaaattcca atacggtttg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc 360
 gtctcctca 369

<210> 1146
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 1146
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ala Asp Tyr
 20 25 30
 Thr Met His Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Asp Ile Gly Trp Asn Ser Asn Thr Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Gln Tyr Gly Leu Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 1147
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

 <400> 1147
 ggatttacct ttgctgacta tacc 24

 <210> 1148
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 合成的

 <400> 1148
 Gly Phe Thr Phe Ala Asp Tyr Thr
 1 5

 <210> 1149
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 合成的

 <400> 1149
 attggttggga atagtaatac tata 24

 <210> 1150
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 合成的

 <400> 1150
 Ile Gly Trp Asn Ser Asn Thr Ile
 1 5

 <210> 1151
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 合成的

 <400> 1151
 gtaaaggata aaagtggcta cgggaaattc caatacgggtt tggacgtc 48

 <210> 1152

<211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 1152
 Val Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Gln Tyr Gly Leu Asp Val
 1 5 10 15

<210> 1153
 <211> 369
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 1153
 gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt tacatttgac gattatacca tgcactgggt ccggcaaggt 120
 ccagggaagg gcctggagtg ggtctcagat attggttggg atagtaacag tataggctat 180
 gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctccaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttgt atttctgtgt aaaggataaa 300
 agtggctacg ggaaattttt catcggtttg gacgtctggg gccaaaggac aatggtcacc 360
 gtctcttca 369

<210> 1154
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 1154
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30
 Thr Met His Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Asp Ile Gly Trp Asn Ser Asn Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Val Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Phe Ile Gly Leu Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 1155
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1155
ggatttacat ttgacgatta tacc 24

<210> 1156
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1156
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Thr
1 5

<210> 1157
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1157
atttggttggga atagtaacag tata 24

<210> 1158
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1158
Ile Gly Trp Asn Ser Asn Ser Ile
1 5

<210> 1159
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1159

gtaaaggata aaagtggcta cgggaaattt ttcacgggtt tggacgtc

48

<210> 1160

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1160

Val	Lys	Asp	Lys	Ser	Gly	Tyr	Gly	Lys	Phe	Phe	Ile	Gly	Leu	Asp	Val
1				5					10					15	

<210> 1161

<211> 369

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1161

caggtgcagt	tggtggagtc	tggtggagtc	ttggtacagc	ctggcaggtc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	cctctggatt	tacatttgac	gattatacca	tgactgggt	cgggcaaggt	120
ccagggaagg	gcctggagtg	ggtctcagat	attggttgga	atagtaatac	taaaggctat	180
gcggactctg	tgaagggccg	attcaccatc	tccagagaca	acgccaagaa	ttccctgtat	240
ctccaaatga	acagtcigag	acctgaggac	acggccttgt	atttctgtgt	gaaggataaa	300
agtggctacg	ggaaattttt	catcggtttg	gacgtctggg	gccaagggac	aatggtcacc	360
gtctcttca						369

<210> 1162

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1162

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

Val Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Phe Ile Gly Leu Asp Val
100 85 90 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1163
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1163
ggattttacat ttgacgatta tacc 24

<210> 1164
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1164
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Thr
1 5

<210> 1165
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1165
atttggttgga atagtaatac taaa 24

<210> 1166
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1166
Ile Gly Trp Asn Ser Asn Thr Lys
1 5

<210> 1167
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 1167
 gtgaaggata aaagtggcta cgggaaattt ttcacggtt tggacgtc 48

<210> 1168
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 1168
 Val Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Phe Ile Gly Leu Asp Val
 1 5 10 15

<210> 1169
 <211> 369
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 1169
 gaggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggcggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgct gattatacca tgcactgggt ccggcaaggt 120
 ccagggacgg gcctggagtg ggtctcagat attggttgga gtggtggtag tttaggctat 180
 gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ttggaaatga acaatctgcg acctgaagac acggccttgt attatttgtt aaaggataaa 300
 agtggctacg ggaaattcca gtacggtttg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc 360
 gtctcctca 369

<210> 1170
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 1170
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ala Asp Tyr
 20 25 30
 Thr Met His Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Thr Gly Leu Glu Trp Val

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

<210> 1171
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1171
ggattcacct ttgctgatta tacc 24

<210> 1172
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1172
Gly Phe Thr Phe Ala Asp Tyr Thr
1 5

<210> 1173
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1173
attggttgga gtggtggtag ttta 24

<210> 1174
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1174
Ile Gly Trp Ser Gly Gly Ser Leu
1 5

<210> 1175
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1175
gtaaaggata aaagtggcta cgggaaattc cagtacgggt tggacgtc 48

<210> 1176
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1176
Val Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Gln Tyr Gly Leu Asp Val
1 5 10 15

<210> 1177
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1177
gagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctgggtt taaatttgat gggtatacca tgcactgggt cgggcaaggt 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcagat attggttggg atagtaacac tataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctccaaatga acagctctgag accagaggac acggccctgt atttctgtgt aaaggataaa 300
agtggctacg ggaaattttt catcggtttg gacgtctggg gccaaaggac aatggtcacc 360
gtctcttca 369

<210> 1178
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1178
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Lys Phe Asp Gly Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Asp Ile Gly Trp Asn Ser Asn Thr Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Phe Cys
85 90 95
Val Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Phe Ile Gly Leu Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1179
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1179
gggttttaaatttgatgggtta tacc 24

<210> 1180
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1180
Gly Phe Lys Phe Asp Gly Tyr Thr
1 5

<210> 1181
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1181
attggttgga atagtaacac tata 24

<210> 1182

<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1182
Ile Gly Trp Asn Ser Asn Thr Ile
1 5

<210> 1183
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1183
gtaaaggata aaagtggcta cgggaaattt ttcacggtt tggacgtc 48

<210> 1184
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1184
Val Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Phe Ile Gly Leu Asp Val
1 5 10 15

<210> 1185
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1185
caggtgcagc tggatggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatacca tgcactgggt cgggcaaggt 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcagat attggttggg atagtaatac tataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaggaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagctctgcg acctgaagac acggccttat attacttgtt aaaggataaa 300
agtggctacg ggaaattcca atacggtttg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc 360
gtctcctca 369

<210> 1186
<211> 123

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1186
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Asp Ile Gly Trp Asn Ser Asn Thr Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Gln Tyr Gly Leu Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1187
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1187
ggattcacct ttgatgatta tacc 24

<210> 1188
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1188
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Thr
1 5

<210> 1189
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1189
attggttgga atagtaatac tata 24

<210> 1190
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1190
Ile Gly Trp Asn Ser Asn Thr Ile
1 5

<210> 1191
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1191
gtaaaggata aaagtggcta cgggaaattc caatacgggtt tggacgtc 48

<210> 1192
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1192
Val Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Gln Tyr Gly Leu Asp Val
1 5 10 15

<210> 1193
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1193
cagggtgcaac tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag ccctctggatt caagtttgat gattatacca tgcactgggt ccggcaaggt 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcagac attagttaga gtggtggttag catagactat 180
acggactctg tgaagggccg attctccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag agttgaagac acggccttgt attatttgtt aaaagataaa 300
agtggctacg ggaagtactc ttacggtttg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc 360
gtctctca 369

<210> 1194
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1194
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Lys Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Asp Ile Ser Trp Ser Gly Gly Ser Ile Asp Tyr Thr Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Ser Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Lys Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1195
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1195
ggattcaagt ttgatgatta tacc 24

<210> 1196
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1196
Gly Phe Lys Phe Asp Asp Tyr Thr
1 5

<210> 1197
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 1197
 attagttaga gtggtggttag cata 24

<210> 1198
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 1198
 Ile Ser Trp Ser Gly Gly Ser Ile
 1 5

<210> 1199
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 1199
 gtaaaagata aaagtggcta cgggaagtac tcttacgggtt tggacgtc 48

<210> 1200
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 1200
 Val Lys Asp Lys Ser Gly Tyr Gly Lys Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp Val
 1 5 10 15

<210> 1201
 <211> 357
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 1201
gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtaaagc cggggggggtc ccttagaatc 60
tcctgtgcag cctctggatt ctcctttcatt aacgcctgga tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggttggccgt attaaaagca taagtgatgg tgggacaaca 180
gactacgtcg catccgtgaa aggcagattc accatctcaa gagaagattc aaaaaatatg 240
ctgtttctgg aaatgaatag tctgaaaacc gaggacacag ccgtgtttta ctgtaccaca 300
gaggtcgcta gaactccgaa ctactggggc cggggaaccc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 1202
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1202
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ile Asn Ala
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Arg Ile Lys Ser Ile Ser Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asp Ser Lys Asn Met
65 70 75 80
Leu Phe Leu Glu Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Phe
85 90 95
Tyr Cys Thr Thr Glu Val Ala Arg Thr Pro Asn Tyr Trp Gly Arg Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 1203
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1203
ggattctctt tcattaacgc ctgg 24

<210> 1204
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1204
Gly Phe Ser Phe Ile Asn Ala Trp
1 5

<210> 1205
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1205
attaaaagca taagtgatgg tgggacaaca 30

<210> 1206
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1206
Ile Lys Ser Ile Ser Asp Gly Gly Thr Thr
1 5 10

<210> 1207
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1207
accacagagg tcgctagaac tccgaactac 30

<210> 1208
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1208
Thr Thr Glu Val Ala Arg Thr Pro Asn Tyr
1 5 10

<210> 1209
<211> 372

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1209
gaagtacagc ttgtagaatc cggcggagga ctggtacaac ctggaagaag tcttagactg 60
agttgcgag ctagtgggtt tacattcgac gattacagca tgcattgggt gaggcaagct 120
cctggtaaag gattggaatg ggttagcggg atatcatgga actcaggaag caagggatac 180
gccgacagcg tgaaaggccg atttacaata tctagggaca acgcaaaaaa ctctctctac 240
cttcaaataa actctcttag ggcagaagac acagcattgt attattgcgc aaaatacggc 300
agtggttatg gcaagtttta tcattatgga ctggacgtgt ggggacaagg gacaacagtg 360
acagtgaagta gc 372

<210> 1210
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1210
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr His Tyr Gly Leu Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1211
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1211
gggtttacat tcgacgatta cagc 24

<210> 1212
<211> 8

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1212
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser
1 5

<210> 1213
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1213
atatcatgga actcaggaag caag

24

<210> 1214
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1214
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys
1 5

<210> 1215
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1215
gcaaaatacg gcagtggtta tggcaagttt tatcattatg gactggacgt g

51

<210> 1216
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1216

Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr His Tyr Gly Leu Asp
1 5 10 15
Val

<210> 1217
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1217
gaagtacaac tggtcgaatc tggaggaggt cttgttcaac ctggtcgatc acttcgcctt 60
tcttgtgccg cttctggttt cactttcgac gattatagca tgcattgggt acgacaggct 120
cccggaaaag ggctggaatg ggtgtcagga attagttgga actcaggaag tattggatac 180
gctgattcag tcaaaggacg cttcacaatc tcaagggaca acgctaaaaa ctcactttat 240
ttgcaaataa actctctccg cgctgaagat accgctctct attattgcgc caaagatggg 300
tctggttacg gttattttta ctactatgga atggacgttt ggggcccaagg aacaactgtc 360
acagtatcat cc 372

<210> 1218
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1218
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Tyr Phe Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1219
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

 <400> 1219
 ggtttcactt tcgacgattt tagc 24

 <210> 1220
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 合成的

 <400> 1220
 Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser
 1 5

 <210> 1221
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 合成的

 <400> 1221
 attagttaga actcaggaag tatt 24

 <210> 1222
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 合成的

 <400> 1222
 Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
 1 5

 <210> 1223
 <211> 51
 <212> DNA
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 合成的

 <400> 1223
 gccaaagatg ggtctggtta cggttatatt tactactatg gaatggacgt t 51

 <210> 1224

<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1224
Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Tyr Phe Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15
Val

<210> 1225
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1225
gaagtgcaac tcgttgaaag cggaggagga ctgggccagc ccggcagatc tctcagattg 60
tcttgcgctg catccggatt tacatttgac gactattcaa tgcactgggt acggcaagcc 120
ccaggtaaag gactcgaatg ggtaagcggc atatcttga actcaggcag tattggctac 180
gcagattcag taaaaggaag attcactatt tcaagggata atgctaagaa cagtctctac 240
ttgcaaataa atagcttgcg cgcagaagat acagcacttt attattgtgc aaaagatgga 300
agcggttatg ggaaatttta ttattatggg atggatgtat ggggtcaagg tacaacagtt 360
actgtgtcaa gt 372

<210> 1226
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1226
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

<210> 1227
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

$\langle 220 \rangle$
 $\langle 223 \rangle$ 合成的

<400> 1227
ggatttacat ttgacgacta ttca

24

<210>	1228
<211>	8
<212>	PRT
<213>	人工序列

$\langle 220 \rangle$
 $\langle 223 \rangle$ 合成的

<400> 1228
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser
1 5

<210>	1229
<211>	24
<212>	DNA
<213>	人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1229
atatcttgga actcaggcag tatt

24

<210>	1230
<211>	8
<212>	PRT
<213>	人工序列

$\langle 220 \rangle$
 $\langle 223 \rangle$ 合成的

<400> 1230
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210>	1231
<211>	51
<212>	DNA
<213>	人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1231
gcaaaagatg gaagcgggta tgggaaattt tattattatg gtatggatgt a 51

<210> 1232
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1232
Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15
Val

<210> 1233
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1233
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attgggatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccgtca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctccgat caccttcggc 300
caagggacac gactggagat taaa 324

<210> 1234
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1234
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

<210> 1235
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1235
cagagcatta gcagctat 18

<210> 1236
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1236
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 1237
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1237
gctgcatcc 9

<210> 1238
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1238
Ala Ala Ser
1

<210> 1239
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1239
caacagagtt acagtacccc tccgatcacc 30

<210> 1240
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1240
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Ile Thr
1 5 10

<210> 1241
<211> 382
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1241
gaagtacagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggatt cacctttaat gattatgcc a tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggaatg ggtctcagtt attagtigga atagtgatag cataggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatgc acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataat 300
cactatgggt cggggagtta ttactactac caatacggta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc ag 382

<210> 1242
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1242
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asp Tyr
20 25 30

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

<210> 1243
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1243
ggattcacct ttaatgatta tgcc 24

<210> 1244
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1244
Gly Phe Thr Phe Asn Asp Tyr Ala
1 5

<210> 1245
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1245
attagttgga atagtgatag cata 24

<210> 1246
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1246

Ile Ser Trp Asn Ser Asp Ser Ile
1 5

<210> 1247

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1247

gcaaaagata atcactatgg ttcggggagt tattactact accaatacgg tatggacgtc 60

<210> 1248

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1248

Ala Lys Asp Asn His Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gln Tyr
1 5 10 15
Gly Met Asp Val
20

<210> 1249

<211> 369

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1249

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacccttcat gattatacca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttaga atagtggtag tataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa gtccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataat 300
agtggctacg gtcactacta ctacggaatg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc 360
gtcgccctca 369

<210> 1250

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1250
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Asn Ser Gly Tyr Gly His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ala Ser
115 120

<210> 1251
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1251
ggattcacct ttgatgatta tacc 24

<210> 1252
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1252
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Thr
1 5

<210> 1253
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1253
attagttgga atagtggtag tata 24

<210> 1254
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1254
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 1255
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1255
gcaaaagata atagtggcta cggtcactac tactacggaa tggacgtc 48

<210> 1256
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1256
Ala Lys Asp Asn Ser Gly Tyr Gly His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 1257
<211> 320
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1257
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcaacttag cctggtacca gcaaaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcac tatattaact ggctctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa 320

<210> 1258
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1258
Ala Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro
1 5 10 15
Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser
20 25 30
Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80
Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ile Asn Trp Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1259
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1259
cagagtgtta gcagcaac

18

<210> 1260
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1260
Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 1261
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1261
ggtgcatcc 9

<210> 1262
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1262
Gly Ala Ser
1

<210> 1263
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1263
cagcactata ttaactggcc tctcact 27

<210> 1264
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1264
Gln His Tyr Ile Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 1265
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1265
gaagtgcaac tggatggagtc tgggggaggc ttagtacagc ctggcgggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag ccactggatt caccittgat gatittacca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt atcagttgga atagtggtag cataggctat 180

gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataa acagtctgag agctgaggac acggccttgt actactgtgc aaaagataat 300
agtggctacg gctattatta ctacggtatg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc 360
gtctcctca 369

<210> 1266
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1266
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Thr Gly Phe Thr Phe Asp Asp Phe
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Asn Ser Gly Tyr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1267
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1267
ggattcacct ttgatgattt tacc 24

<210> 1268
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1268
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Phe Thr
1 5

<210> 1269
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1269
atcagttgga atagtggtag cata 24

<210> 1270
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1270
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 1271
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1271
gcaaaagata atagtggtgta cggctattat tactacggta tggacgtc 48

<210> 1272
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1272
Ala Lys Asp Asn Ser Gly Tyr Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 1273
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1273

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc cagtgttagc aggaactcag cctggtagca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg caatttatta ctgtcagcag tataataatt ggcctctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

```

<210> 1274

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1274

```

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

```

<210> 1275

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1275

cacagtgtta gcaggaac

18

<210> 1276

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1276

His Ser Val Ser Arg Asn
1 5

<210> 1277
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1277
ggtgcatcc

9

<210> 1278
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1278
Gly Ala Ser
1

<210> 1279
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1279
cagcagtata ataattggcc tctcact

27

<210> 1280
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1280
Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 1281
<211> 369
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1281

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacccttggat gattatacca tgcactgggt cgggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag tataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa gtccctgtat 240
ctgcaaataa acagctctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataat 300
agtggctacg gtcactacta ctacggaatg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc 360
gtcgccctca
    
```

<210> 1282

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1282

```

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

<210> 1283

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1283

ggattcacct ttgatgatta tacc

24

<210> 1284

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1284

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Thr
1 5

<210> 1285

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1285

attagttgga atagtggtag tata 24

<210> 1286

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1286

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 1287

<211> 48

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1287

gcaaaagata atagtggtgta cggtcactac tactacggaa tggacgtc 48

<210> 1288

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1288

Ala Lys Asp Asn Ser Gly Tyr Gly His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 1289
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1289
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcaaaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggtgc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcac tatattaact ggctctcac tticggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 1290
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1290
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ile Asn Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1291
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1291
cagagtgtta gcagcaac

18

<210> 1292
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1292
Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 1293
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1293
ggtgcatcc

9

<210> 1294
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1294
Gly Ala Ser
1

<210> 1295
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1295
cagcactata ttaactggcc tctcact

27

<210> 1296
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1296
Gln His Tyr Ile Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 1297
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1297
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgctg cgtctggatt taccttcaga agttatgcc a tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatg gtatactatg atggaaataa tcaatactat 180
gcagactccg tgagggggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt atttctgtgc gcgagggcct 300
gggtacaact ggctcgaccc ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 1298
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1298
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Met Val Tyr Tyr Asp Gly Asn Asn Gln Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 1299
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1299
ggattttacct tcagaagtta tgcc

24

<210> 1300
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1300
Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Ala
1 5

<210> 1301
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1301
gtatactatg atggaaataa tcaa

24

<210> 1302
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1302
Val Tyr Tyr Asp Gly Asn Asn Gln
1 5

<210> 1303
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1303
gcgcgagggc ctgggtacaa ctggctcgac ccc

33

<210> 1304
<211> 11

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1304
Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro
1 5 10

<210> 1305
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1305
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc aggaacttgg cctggtacca gcaaaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgg gcatccacca gggccactgg tatcccggcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggctctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggatgcaa a 321

<210> 1306
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1306
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Val Ile Lys
100 105

<210> 1307
<211> 18
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1307

cagagtgttta gcaggaac

18

<210> 1308

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1308

Gln Ser Val Ser Arg Asn
1 5

<210> 1309

<211> 9

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1309

ggtgcatcc

9

<210> 1310

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1310

Gly Ala Ser
1

<210> 1311

<211> 27

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1311

cagcagtata ataactggcc tctcact

27

<210> 1312
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 1312
 Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu Thr
 1 5

<210> 1313
 <211> 354
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 1313
 caggtgcagt tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 gcctgtgttg cgtctggatt caccctcaga agttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg gactgcagtg ggtggcaatg atttactatg atggtaagaa taaatattat 180
 gcagactccg tgagggggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240
 ctgcaaatga acaatctgag agtcgaggac acggctatgt atttctgtgc gcgagggcct 300
 gggtacaatt ggctcgacct ctgggggccag ggaaccctgg tcactgtttc ctca 354

<210> 1314
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 1314
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ala Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Gln Trp Val
 35 40 45
 Ala Met Ile Tyr Tyr Asp Gly Lys Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 1315
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1315
ggattcacct tcagaagtta tggc 24

<210> 1316
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1316
Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly
1 5

<210> 1317
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1317
atttactatg atggttaagaa taaa 24

<210> 1318
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1318
Ile Tyr Tyr Asp Gly Lys Asn Lys
1 5

<210> 1319
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1319

gcgcgagggc ctgggtacaa ttggctcgac ccc

33

<210> 1320

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1320

Ala Arg Gly Pro Gly Tyr Asn Trp Leu Asp Pro
1 5 10

<210> 1321

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1321

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtcaga gagaattagc agcaacttgg cctggtacca gcaaaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggc gcatccacca gggccactgg tagcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaggatgttg cagtttatta ctgtcagcaa catcataact ggcctctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 1322

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1322

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 85 90 95
105

<210> 1323
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1323
cagagaatta gcagcaac 18

<210> 1324
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1324
Gln Arg Ile Ser Ser Asn
1 5

<210> 1325
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1325
ggtgcatcc 9

<210> 1326
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1326
Gly Ala Ser
1

<210> 1327
<211> 27

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1327
cagcaacatc ataactggcc tctcact

27

<210> 1328
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1328
Gln Gln His His Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 1329
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1329
Asp Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Thr Thr Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 1330
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1330

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr
1 5

<210> 1331

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1331

Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr
1 5

<210> 1332

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1332

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 1333

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1333

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

100

105

<210> 1334
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1334
Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Tyr
1 5 10

<210> 1335
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1335
Asp Thr Ser
1

<210> 1336
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1336
Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
1 5

<210> 1337
<211> 367
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1337
gaagtgcagc tggatggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tccgtgtcag cctctggatt caccctttat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagctgga atagtatac cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttat attactgtac aaaagatggc 300
agctatgggc acttctactc cggtttggac gtciggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tcctcag 367

<210> 1338
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1338
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Tyr Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Asp Thr Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Lys Asp Gly Ser Tyr Gly His Phe Tyr Ser Gly Leu Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1339
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1339
ggattcacct tttatgatta tgcc 24

<210> 1340
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1340
Gly Phe Thr Phe Tyr Asp Tyr Ala
1 5

<210> 1341
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1341
attagctgga atagtgatac cata

24

<210> 1342
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1342
Ile Ser Trp Asn Ser Asp Thr Ile
1 5

<210> 1343
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1343
acaaaagatg gcagctatgg tcacttctac tccggtttgg acgtc

45

<210> 1344
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1344
Thr Lys Asp Gly Ser Tyr Gly His Phe Tyr Ser Gly Leu Asp Val
1 5 10 15

<210> 1345
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1345
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctccttgca gggccagtc gagtgtttag agcaacttag cctggtagca gcagaaacct 120
ggccaggctc cccgactcct catctatggt acatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggtgc tgggacagag ttactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacaa tataataact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 1346
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1346
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Thr Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1347
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1347
cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 1348
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1348
Gln Ser Val Ser Ser Asn

1 5

<210> 1349
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1349
ggtacatcc 9

<210> 1350
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1350
Gly Thr Ser
1

<210> 1351
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1351
caacaatata ataactggcc gtcact 27

<210> 1352
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1352
Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 1353
<211> 379
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1353
gaagagcaac tggtaggagtc tgggggagac ttggtacagc ctggcaggctc cctgaggctc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttcat gattacacca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagtggga atagtggaag tctaggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa gtccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttat attactgtgc aaaagatccc 300
tccttatgggt cggggtcgta tcactcctac tacggaatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcactg tctcctcag 379

<210> 1354
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1354
Glu Glu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe His Asp Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Leu Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Pro Ser Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr His Ser Tyr Tyr Gly
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 1355
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1355
ggattcacct ttcatgatta cacc 24

<210> 1356
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1356
Gly Phe Thr Phe His Asp Tyr Thr
1 5

<210> 1357
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1357
attagttgga atagtggaag tcta

24

<210> 1358
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1358
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Leu
1 5

<210> 1359
<211> 57
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1359
gcaaaagatc cctcttatgg ttcggggtcg tatcactcct actacggaat ggacgtc

57

<210> 1360
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1360
Ala Lys Asp Pro Ser Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr His Ser Tyr Tyr Gly
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 1361
<211> 322
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1361
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgct gggccagtca gagtattagc aggtacttag tctggtacca acagaaatgt 120
ggccaggcac ccagactcct catctatgaa gcatctaaga gggccaccgg catcccagtc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactcttca ccatcagcag cctagagtct 240
gaagattttg cagtttatta ttgtcagcag cgtttcaatt ggcctctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 1362
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1362
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Trp Ala Ser Gln Ser Ile Ser Arg Tyr
20 25 30
Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Cys Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Glu Ala Ser Lys Arg Ala Thr Gly Ile Pro Val Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Phe Asn Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1363
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1363
cagagtatta gcaggtac

<210> 1364
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1364
Gln Ser Ile Ser Arg Tyr
1 5

<210> 1365
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1365
gaagcatct 9

<210> 1366
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1366
Glu Ala Ser
1

<210> 1367
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1367
cagcagcgtt tcaattggcc tctcact 27

<210> 1368
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1368

Gln Gln Arg Phe Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 1369

<211> 297

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> hCD20

<400> 1369

```

Met Thr Thr Pro Arg Asn Ser Val Asn Gly Thr Phe Pro Ala Glu Pro
1      5      10      15
Met Lys Gly Pro Ile Ala Met Gln Ser Gly Pro Lys Pro Leu Phe Arg
20      25      30
Arg Met Ser Ser Leu Val Gly Pro Thr Gln Ser Phe Phe Met Arg Glu
35      40      45
Ser Lys Thr Leu Gly Ala Val Gln Ile Met Asn Gly Leu Phe His Ile
50      55      60
Ala Leu Gly Gly Leu Leu Met Ile Pro Ala Gly Ile Tyr Ala Pro Ile
65      70      75      80
Cys Val Thr Val Trp Tyr Pro Leu Trp Gly Gly Ile Met Tyr Ile Ile
85      90      95
Ser Gly Ser Leu Leu Ala Ala Thr Glu Lys Asn Ser Arg Lys Cys Leu
100     105     110
Val Lys Gly Lys Met Ile Met Asn Ser Leu Ser Leu Phe Ala Ala Ile
115     120     125
Ser Gly Met Ile Leu Ser Ile Met Asp Ile Leu Asn Ile Lys Ile Ser
130     135     140
His Phe Leu Lys Met Glu Ser Leu Asn Phe Ile Arg Ala His Thr Pro
145     150     155     160
Tyr Ile Asn Ile Tyr Asn Cys Glu Pro Ala Asn Pro Ser Glu Lys Asn
165     170     175
Ser Pro Ser Thr Gln Tyr Cys Tyr Ser Ile Gln Ser Leu Phe Leu Gly
180     185     190
Ile Leu Ser Val Met Leu Ile Phe Ala Phe Phe Gln Glu Leu Val Ile
195     200     205
Ala Gly Ile Val Glu Asn Glu Trp Lys Arg Thr Cys Ser Arg Pro Lys
210     215     220
Ser Asn Ile Val Leu Leu Ser Ala Glu Glu Lys Lys Glu Gln Thr Ile
225     230     235     240
Glu Ile Lys Glu Glu Val Val Gly Leu Thr Glu Thr Ser Ser Gln Pro
245     250     255
Lys Asn Glu Glu Asp Ile Glu Ile Ile Pro Ile Gln Glu Glu Glu
260     265     270
Glu Glu Thr Glu Thr Asn Phe Pro Glu Pro Pro Gln Asp Gln Glu Ser
275     280     285
Ser Pro Ile Glu Asn Asp Ser Ser Pro
290     295

```

<210> 1370
 <211> 104
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> hCD3 epsilon

<400> 1370
 Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Lys Val
 1 5 10 15
 Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr Cys Pro Gln Tyr Pro Gly
 20 25 30
 Ser Glu Ile Leu Trp Gln His Asn Asp Lys Asn Ile Gly Gly Asp Glu
 35 40 45
 Asp Asp Lys Asn Ile Gly Ser Asp Glu Asp His Leu Ser Leu Lys Glu
 50 55 60
 Phe Ser Glu Leu Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr Val Cys Tyr Pro Arg Gly
 65 70 75 80
 Ser Lys Pro Glu Asp Ala Asn Phe Tyr Leu Tyr Leu Arg Ala Arg Val
 85 90 95
 Ser Glu Asn Ser Met Glu Met Asp
 100

<210> 1371
 <211> 79
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> hCD3 delta

<400> 1371
 Phe Lys Ile Pro Ile Glu Glu Leu Glu Asp Arg Val Phe Val Asn Cys
 1 5 10 15
 Asn Thr Ser Ile Thr Trp Val Glu Gly Thr Val Gly Thr Leu Leu Ser
 20 25 30
 Asp Ile Thr Arg Leu Asp Leu Gly Lys Arg Ile Leu Asp Pro Arg Gly
 35 40 45
 Ile Tyr Arg Cys Asn Gly Thr Asp Ile Tyr Lys Asp Lys Glu Ser Thr
 50 55 60
 Val Gln Val His Tyr Arg Met Ser Gln Ser Ser Val Glu Leu Asp
 65 70 75

<210> 1372
 <211> 227
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> hFc-delta-Adp

<400> 1372

```

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 1      5      10      15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
      20      25      30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
      35      40      45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
      50      55      60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
      65      70      75      80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
      85      90      95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
      100      105      110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
      115      120      125
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
      130      135      140
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
      145      150      155      160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
      165      170      175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
      180      185      190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
      195      200      205
His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
      210      215      220
Pro Gly Lys
      225

```

<210> 1373

<211> 227

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> hFc

<400> 1373

```

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

```

<220>
<223> mFc-delta-Adp

<400> 1374															
Glu	Pro	Arg	Gly	Pro	Thr	Ile	Lys	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Lys	Cys	Pro
1				5					10					15	
Ala	Pro	Asn	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	
			20				25					30			
Ile	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser	Leu	Ser	Pro	Ile	Val	Thr	Cys	Val
		35					40					45			
Val	Val	Asp	Val	Ser	Glu	Asp	Asp	Pro	Asp	Val	Gln	Ile	Ser	Trp	Phe
	50					55					60				
Val	Asn	Asn	Val	Glu	Val	His	Thr	Ala	Gln	Thr	Gln	Thr	His	Arg	Glu
65					70					75					80
Asp	Tyr	Asn	Ser	Thr	Leu	Arg	Val	Val	Ser	Ala	Leu	Pro	Ile	Gln	His
				85					90					95	
Gln	Asp	Trp	Met	Ser	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys	Cys	Lys	Val	Asn	Asn	Lys
			100					105					110		
Asp	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Arg	Thr	Ile	Ser	Lys	Pro	Lys	Gly	Ser
		115					120					125			
Val	Arg	Ala	Pro	Gln	Val	Tyr	Val	Leu	Pro	Pro	Pro	Glu	Glu	Glu	Met
	130					135					140				
Thr	Lys	Lys	Gln	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Met	Val	Thr	Asp	Phe	Met	Pro
145					150					155					160
Glu	Asp	Ile	Tyr	Val	Glu	Trp	Thr	Asn	Asn	Gly	Lys	Thr	Glu	Leu	Asn
				165					170					175	
Tyr	Lys	Asn	Thr	Glu	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Tyr	Phe	Met
			180					185					190		
Tyr	Ser	Lys	Leu	Arg	Val	Glu	Lys	Lys	Asn	Trp	Val	Glu	Arg	Asn	Ser
		195					200					205			
Tyr	Ser	Cys	Ser	Val	Val	His	Glu	Gly	Leu	His	Asn	Arg	Phe	Thr	Thr

210

Lys Ser Phe Ser Arg Thr

225

215

Pro Gly Lys

230

220

<210> 1375
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> mFc

<400> 1375
Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro
1 5 10 15
Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys
20 25 30
Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val
35 40 45
Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe
50 55 60
Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu
65 70 75 80
Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His
85 90 95
Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys
100 105 110
Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser
115 120 125
Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met
130 135 140
Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro
145 150 155 160
Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn
165 170 175
Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met
180 185 190
Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser
195 200 205
Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr
210 215 220
Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
225 230

發明摘要

※ 申請案號：102133768

※ 申請日：102/09/18

C07K 16/28 (2006.01)
※IPC 分類：A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

抗 CD-3 抗體，結合至 CD3 及 CD20 的雙專一性抗原結合分子，及其用途

ANTI-CD3 ANTIBODIES, BISPECIFIC ANTIGEN-BINDING

MOLECULES THAT BIND CD3 AND CD20, AND USES THEREOF

【中文】

本發明係提供與 CD3 結合之抗體及彼等之使用方法。根據特定的實施例，本發明抗體係以高親和力與人類 CD3 結合並引發人類 T 細胞增生。本發明包括與 CD3 結合並引發 T 細胞媒介的腫瘤細胞致死之抗體。根據特定的實施例本發明係提供雙專一性抗原結合分子，其包括專一與人類 CD3 結合之第一抗原結合區及專一與人類 CD20 結合之第二抗原結合分子。在特定的實施例中，本發明之雙專一性抗原結合分子能抑制表現 CD20 之 B-細胞腫瘤的生長。本發明之抗體及雙專一性抗原結合分子可用於治療其中上調或引發目標免疫反應為所欲的及/或治療上有利之疾病和病症。例如，本發明之抗體可用於治療各種癌症以及其他-CD20 相關疾病和病症。

【英文】

The present invention provides antibodies that bind to CD3 and methods of using the same. According to certain embodiments, the antibodies of the invention bind human CD3 with high affinity and induce human T cell proliferation. The invention includes antibodies that bind CD3 and induce T cell-mediated killing of tumor cells. According to

certain embodiments, the present invention provides bispecific antigen-binding molecules comprising a first antigen-binding domain that specifically binds human CD3, and a second antigen-binding molecule that specifically binds human CD20. In certain embodiments, the bispecific antigen-binding molecules of the present invention are capable of inhibiting the growth of B-cell tumors expressing CD20. The antibodies and bispecific antigen-binding molecules of the invention are useful for the treatment of diseases and disorders in which an upregulated or induced targeted immune response is desired and/or therapeutically beneficial. For example, the antibodies of the invention are useful for the treatment of various cancers as well as other CD20-related diseases and disorders.

【代表圖】

【本案指定代表圖】： 無

【本代表圖之符號簡單說明】：
無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

certain embodiments, the present invention provides bispecific antigen-binding molecules comprising a first antigen-binding domain that specifically binds human CD3, and a second antigen-binding molecule that specifically binds human CD20. In certain embodiments, the bispecific antigen-binding molecules of the present invention are capable of inhibiting the growth of B-cell tumors expressing CD20. The antibodies and bispecific antigen-binding molecules of the invention are useful for the treatment of diseases and disorders in which an upregulated or induced targeted immune response is desired and/or therapeutically beneficial. For example, the antibodies of the invention are useful for the treatment of various cancers as well as other CD20-related diseases and disorders.

【代表圖】

【本案指定代表圖】： 無

【本代表圖之符號簡單說明】：
無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

申請專利範圍

1. 一種人類抗體或其抗原結合片段，當以表面電漿子共振分析於 25°C 測量時，其係以低於約 5 nM 之結合解離平衡常數(K_D)與人類 CD3 結合，其中該抗體或其抗原結合片段活體外引發人類 T-細胞及猴子 T-細胞增生，且其包含由下列組成之群中選出之重鏈可變區(HCVR)/輕鏈可變區(LCVR)胺基酸序列對內的六個互補決定區(CDRs)：SEQ ID NOs: 2/10、114/122、706/714、722/730、738/746、770/778、786/794、802/810、866/874、1042/1234、1050/1234、1058/1234、1066/1234、1074/1234、1082/1234、1098/1234、1106/1234、1114/1234、1122/1234、1138/1234、1146/1234、1154/1234、1162/1234、1170/1234、1178/1234 及 1186/1234。
2. 如申請專利範圍第 1 項之人類抗體或其抗原結合片段，當以表面電漿子共振分析於 25°C 測量時，其係以低於約 500 pM 之 K_D 與人類 CD3 結合。
3. 如申請專利範圍第 2 項之人類抗體或其抗原結合片段，當以表面電漿子共振分析於 25°C 測量時，其係以低於約 100 pM 之 K_D 與人類 CD3 結合。
4. 如申請專利範圍第 1 項之人類抗體或其抗原結合片段，當以表面電漿子共振分析於 25°C 測量時，其係以大於約 10 分鐘之解離半衰期($t_{1/2}$)與人類 CD3 結合。
5. 如申請專利範圍第 4 項之人類抗體或其抗原結合片段，當以表面電漿子共振分析於 25°C 測量時，其係以大於約 100 分鐘之 $t_{1/2}$ 與人類 CD3 結合。
6. 如申請專利範圍第 1 項之人類抗體或其抗原結合片段，其包括由下列組成之群中選出之 HCVR/LCVR 胺基酸序列對的重鏈和輕鏈 CDR：SEQ ID NO：2/10；114/122；及 770/778。
7. 如申請專利範圍第 6 項之人類抗體或其抗原結合片段，其係包括分別由下列組成之群中選出的

HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3 區：SEQ ID NO：4-6-8-12-14-16；116-118-120-124-126-128；及 772-774-776-780-782-784。

8. 如申請專利範圍第 1 項之人類抗體或其抗原結合片段，其係包括由下列組成之群中選出的 HCVR/LCVR 胺基酸序列對：SEQ ID NO：2/10、114/122、706/714、722/730、738/746、770/778、786/794、802/810、866/874、1042/1234、1050/1234、1058/1234、1066/1234、1074/1234、1082/1234、1098/1234、1106/1234、1114/1234、1122/1234、1138/1234、1146/1234、1154/1234、1162/1234、1170/1234、1178/1234 及 1186/1234。
9. 如申請專利範圍第 8 項之人類抗體或其抗原結合片段，其係包括由下列組成之群中選出的 HCVR/LCVR 胺基酸序列對：SEQ ID NO：2/10；114/122；和 770/778。
10. 一種醫藥組成物，其係包括如申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項之人類抗體或其抗原結合片及醫藥上可接受載劑或稀釋劑。
11. 一種如申請專利範圍第 10 項之醫藥組成物之用途，其係用於製造於一有此需要的對象中治療腫瘤之醫藥品。