



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110713537 B

(45) 授权公告日 2023. 04. 21

(21) 申请号 201810768301.7

(22) 申请日 2018.07.13

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110713537 A

(43) 申请公布日 2020.01.21

(73) 专利权人 江苏怀瑜药业有限公司
地址 226236 江苏省南通市启东市启东高
新技术产业开发区黄海路30号

(72) 发明人 胡颖莹 曹晓丹 金姿含 王荔娜
王远东 邵小慧 胡少平 潘明明
刘妍 邵微 李妍妍 蓝小绚
顾莹 朱思然 刘礼乐 段清

(74) 专利代理机构 上海一平知识产权代理有限
公司 31266
专利代理师 胡丹 徐迅

(51) Int.Cl.

C07K 16/18 (2006.01)

C12N 15/13 (2006.01)

G01N 33/68 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 47/68 (2017.01)

A61P 35/00 (2006.01)

审查员 马岚

权利要求书2页 说明书98页
序列表120页 附图10页

(54) 发明名称

一种SEMA4D抗体及其制备方法和应用

(57) 摘要

本发明公开了一种靶向SEMA4D的抗体、其制备方法和用途。具体地,本发明公开了一种新的靶向SEMA4D的鼠源抗体或全人单克隆抗体。本发明还公开了制备所述的单克隆抗体的方法。本发明的单克隆抗体能够高特异性地结合SEMA4D抗原,其具有很高的亲和力并且具有显著抗肿瘤等活性。

1. 一种抗SEMA4D抗体,其特征在于,所述抗体的重链可变区包括以下三个互补决定区CDR:

SEQ ID NO:322所示的VH-CDR1,

SEQ ID NO:323所示的VH-CDR2,和

SEQ ID NO:324所示的VH-CDR3;以及

所述抗体的轻链可变区包括以下三个互补决定区CDR:

SEQ ID NO:326所示的VL-CDR1,

SEQ ID NO:327所示的VL-CDR2,和

SEQ ID NO:328所示的VL-CDR3。

2. 如权利要求1所述的抗体,其特征在于,所述抗体为鼠源抗体、嵌合抗体、人源化抗体或全人抗体。

3. 如权利要求1所述的抗体,其特征在于,所述抗体的重链可变区氨基酸序列如SEQ ID NO:443所示;和所述抗体的轻链可变区氨基酸序列如SEQ ID NO:444所示。

4. 一种重组蛋白,其特征在于,所述的重组蛋白包括:

(i) 如权利要求1-3中任一项所述的抗体;以及

(ii) 协助表达和/或纯化的标签序列。

5. 一种多核苷酸,其特征在于,所述多核苷酸编码选自下组的多肽:

(1) 如权利要求1-3中任一项所述的抗体;以及

(2) 如权利要求4所述的重组蛋白。

6. 一种载体,其特征在于,所述载体含有本发明权利要求5所述的多核苷酸。

7. 一种遗传工程化的宿主细胞,其特征在于,所述宿主细胞含有权利要求6所述的载体或基因组中整合有权利要求5所述的多核苷酸。

8. 一种抗体偶联物,其特征在于,该抗体偶联物含有:

(a) 抗体部分,所述抗体部分选自如权利要求1-3中任一项所述的抗体;和

(b) 与所述抗体部分偶联的偶联部分,所述偶联部分选自下组:可检测标记物、药物、毒素、细胞因子、放射性核素、酶、或其组合。

9. 一种免疫细胞,其特征在于,所述免疫细胞表达或在细胞膜外暴露有权利要求1-3中任一项所述的抗体。

10. 一种药物组合物,其特征在于,所述药物组合物含有:

(i) 活性成分,所述活性成分选自下组:如权利要求1-3中任一项所述的抗体、如权利要求4所述的重组蛋白、如权利要求8所述的抗体偶联物、权利要求9所述的免疫细胞、或其组合;以及

(ii) 药学上可接受的载体。

11. 一种活性成分的用途,其特征在于,所述活性成分选自下组:如权利要求1-3中任一项所述的抗体、如权利要求4所述的重组蛋白、如权利要求8所述的抗体偶联物、权利要求9所述的免疫细胞、或其组合,其中所述活性成分被用于 (a) 制备诊断试剂或试剂盒;和/或 (b) 制备治疗与SEMA4D表达或功能异常相关的癌症的药物。

12. 一种体外非诊断性检测样品中SEMA4D蛋白的方法,其特征在于,所述方法包括步骤:

(1) 在体外,将所述样品与如权利要求1-3中任一项所述的抗体接触;

(2) 检测是否形成抗原-抗体复合物,其中形成复合物就表示样品中存在SEMA4D蛋白。

13. 一种体外检测样品中SEMA4D蛋白的组合物,其特征在于,其包括如权利要求1-3中任一项所述的抗体、如权利要求4所述的重组蛋白、如权利要求8所述的抗体偶联物、或其组合作为活性成分。

14. 一种检测板,其特征在于,所述的检测板包括:基片或支撑板和测试条,所述的测试条含有如权利要求1-3中任一项所述的抗体、如权利要求4所述的重组蛋白、如权利要求8所述的抗体偶联物、或其组合。

15. 一种试剂盒,其特征在于,所述试剂盒中包括:

(1) 第一容器,所述第一容器中含有如权利要求1-3任一项所述的抗体;和

(2) 第二容器,所述第二容器中含有二抗,所述二抗为抗如权利要求1-3任一项所述的抗体的抗体;

或者,

所述试剂盒含有如权利要求14所述的检测板。

16. 一种重组多肽的制备方法,其特征在于,该方法包括:

(a) 在适合表达的条件下,培养如权利要求7所述的宿主细胞;

(b) 从培养物中分离出重组多肽,所述的重组多肽是如权利要求1-3中任一项所述的抗体或如权利要求5所述的重组蛋白。

17. 一种药物组合,其特征在于,包括:

(i) 第一活性成分,所述第一活性成分包括如权利要求1-3中任一项所述的抗体、或如权利要求4所述的重组蛋白、或如权利要求8所述的抗体偶联物、或如权利要求9所述的免疫细胞、或如权利要求10所述的药物组合物、或其组合;

(ii) 第二活性成分,所述第二活性成分包括第二抗体、或化疗剂;

其中,所述第二抗体为CTLA4抗体或PD-1抗体。

18. 权利要求1-3中任一项所述的抗体,或权利要求4所述的重组蛋白、或权利要求8所述的抗体偶联物、或权利要求9所述的免疫细胞、或权利要求10所述的药物组合物与第二抗体或化疗剂的组合在制备用于治疗SEMA4D表达或功能异常相关的癌症的药物中的用途,其中,所述第二抗体为CTLA4抗体或PD-1抗体。

一种SEMA4D抗体及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明属于抗体领域,具体地涉及一种SEMA4D抗体及其制备方法和应用。

背景技术

[0002] 近几年,肿瘤免疫治疗已成为肿瘤治疗领域的焦点,其中针对免疫检查点的治疗性单克隆抗体已在一些肿瘤类型如黑色素瘤和非小细胞肺癌等的治疗中显示了抗肿瘤活性,靶向细胞毒T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)和程序性死亡分子1及其配体(programmed cell death 1/programmed cell death ligand 1,PD-1/PD-L1)的免疫检查点抗体已获得美国FDA的批准。

[0003] 然而,单一用药响应率低是现有肿瘤免疫疗法的主要问题。2014年,美国FDA首先批准使用PD-1抗体治疗黑色素瘤。相关临床试验数据显示,nivolumab试验组的患者客观响应率为32%,一年生存期比例为73%。Pembrolizumab试验组的患者6个月生存期比例为34%-38%。之后,针对非小细胞肺癌的临床试验数据显示,pembrolizumab使用患者的客观响应率仅为19.4%,PD-L1抗体atezolizumab、durvalumab使用患者的客观响应率仅为15%、14%。截止目前,针对PD-1或PD-L1抗体开展的肿瘤免疫临床试验已涉及小细胞肺癌、头颈癌、肾细胞癌、膀胱癌、卵巢癌、乳腺癌、淋巴瘤等多种疾病。除了针对霍奇金淋巴瘤患者,nivolumab、pembrolizumab使用组的客观响应率超过60%,其余临床试验数据显示,不同PD-1或PD-L1抗体治疗患者的客观相应率仅达到10%-26%。因此,肿瘤免疫联合治疗是提高现有治疗效果、增加病人获益的重要方法。

[0004] 通过分析对免疫检查点抗体有响应的病人的肿瘤微环境发现,大部分响应者都具有T淋巴细胞浸润的表型。免疫检查点抗体正是通过激活病人自身免疫系统中的T细胞来杀死肿瘤细胞。那么,为了提高大部分没有T淋巴细胞甚至没有免疫细胞浸润表型的病人的治疗效果,解决方法之一就是诱导免疫细胞浸润从而增强肿瘤免疫疗法的治疗效果。

[0005] 轴突导向因子4D(Semaphorin 4D,SEMA4D),也被称为CD100,是Semaphorins家族成员之一。该家族成员包含分泌型和膜结合型蛋白,分为8个亚型,在N端均具有一个大约为500个氨基酸的保守的“Sema”结构域。SEMA4D是1个分子量为150kDa的跨膜蛋白,在细胞表面表达为同源二聚体,其胞外结构域可被蛋白酶切割下来,形成240kDa的有活性的可溶型蛋白,该可溶性SEMA4D同样具有生物活性。SEMA4D在许多器官中有表达,包括脾脏、胸腺等淋巴器官和脑、心脏等其他非淋巴器官。SEMA4D在静息T细胞上具有高表达水平,但是在静息B细胞、抗原呈递细胞(APC)上表达量较低。已被证实SEMA4D的3个受体,分别为Plexin B1、Plexin B2和CD72。它们和SEMA4D的亲合力为Plexin B1最高,Plexin B2次之,CD72最低。研究表明,膜结合型或者可溶型的SEMA4D可以和受体Plexin B1结合,激活下游信号通路。

[0006] 已知SEMA4D与某些癌症发展关系密切。在头颈癌、结肠癌、前列腺癌、乳腺癌、肺癌中都观测到SEMA4D表达量的增高。SEMA4D参与癌症发展的机制之一是诱导血管内皮细胞的激活和迁移并促进肿瘤的生长和转移,另一个是它可以抑制免疫细胞的迁移。

[0007] 现有Vaccinex的抗人源SEMA4D抗体筛选方法单一,即杂交瘤技术结合人源化得到。体外活性实验结果提示,VX15抗体可能通过抑制髓系抑制性细胞进而促进T细胞活性,而该效果只有在高浓度条件下才可以实现。同时动物体内实验发现,SEMA4D抗体VX15单独使用对于抑制肿瘤生长和转移的没有明显作用。并且,在Colon26、MC38等肿瘤模型中,VX15与免疫检查点PD-1抗体联用后不能有效抑制肿瘤的生长。因此限制了SEMA4D抗体在肿瘤免疫治疗联用中的发展和应用。

发明内容

[0008] 为了克服目前抗人源SEMA4D抗体筛选方法单一,体外活性实验效果较差,以及现有SEMA4D抗体与免疫检查点PD-1抗体联用后不能有效抑制肿瘤的生长的缺点,本发明采用多种抗体筛选技术获得了多样性的抗体序列。

[0009] 本发明还获得了与多种免疫检查点抗体联用都能有效抑制肿瘤生长的SEMA4D抗体。

[0010] 在本发明的第一方面,提供了一种抗体的重链可变区,所述的重链可变区包括以下三个互补决定区CDR:

[0011] SEQ ID NO:8n+2所示的VH-CDR1,

[0012] SEQ ID NO:8n+3所示的VH-CDR2,和

[0013] SEQ ID NO:8n+4所示的VH-CDR3;

[0014] 其中,各n独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40或41;

[0015] 其中,上述氨基酸序列中任意一种氨基酸序列还包括任选地经过添加、缺失、修饰和/或取代至少一个氨基酸的,并能够保留SEMA4D结合亲和力的衍生序列。

[0016] 在另一优选例中,所述VH-CDR2为SEQ ID NO:436所示的氨基酸序列。

[0017] 在另一优选例中,所述VH-CDR2为SEQ ID NO:440所示的氨基酸序列。

[0018] 在另一优选例中,所述重链可变区具有SEQ ID NO:8n+1所示的氨基酸序列,其中,n为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40或41。

[0019] 在另一优选例中,所述取代为第52位天冬氨酸N突变成天冬酰胺D,和/或第54位丝氨酸S突变成丙氨酸A。

[0020] 在另一优选例中,所述重链可变区具有SEQ ID NO:435所示的氨基酸序列。

[0021] 在另一优选例中,所述重链可变区具有SEQ ID NO:439所示的氨基酸序列。

[0022] 在另一优选例中,所述重链可变区具有SEQ ID NO:443所示的氨基酸序列。

[0023] 在本发明的第二方面,提供了一种抗体的重链,所述的重链具有如本发明的第一方面所述的重链可变区。

[0024] 在本发明的第三方面,提供了一种抗体的轻链可变区,所述的轻链可变区包括以下三个互补决定区CDR:

[0025] SEQ ID NO:8n+6所示的VL-CDR1,

[0026] SEQ ID NO:8n+7所示的VL-CDR2,和

[0027] SEQ ID NO:8n+8所示的VL-CDR3;

[0028] 其中,各n独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40或41;

[0029] 其中,上述氨基酸序列中任意一种氨基酸序列还包括任选地经过添加、缺失、修饰和/或取代至少一个氨基酸的,并能够保留SEMA4D结合亲和力的衍生序列。

[0030] 在另一优选例中,所述VL-CDR3为SEQ ID NO:438所示的氨基酸序列。

[0031] 在另一优选例中,所述VL-CDR3为SEQ ID NO:442所示的氨基酸序列。

[0032] 在另一优选例中,所述轻链可变区具有SEQ ID NO:8n+5所示的氨基酸序列,其中,n为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40或41。

[0033] 在另一优选例中,所述取代为第97位天冬氨酸N突变成丝氨酸S,和/或第98位甘氨酸G突变成丙氨酸A。

[0034] 在另一优选例中,所述轻链可变区具有SEQ ID NO:437所示的氨基酸序列。

[0035] 在另一优选例中,所述轻链可变区具有SEQ ID NO:441所示的氨基酸序列。

[0036] 在另一优选例中,所述轻链可变区具有SEQ ID NO:444所示的氨基酸序列。

[0037] 在另一优选例中,所述轻链可变区具有SEQ ID NO:445所示的氨基酸序列。

[0038] 在本发明的第四方面,提供了一种抗体的轻链,所述的轻链具有如本发明的第三方面所述的轻链可变区。

[0039] 在本发明的第五方面,提供了一种抗体,所述抗体具有:

[0040] (1) 如本发明的第一方面所述的重链可变区;和/或

[0041] (2) 如本发明的第三方面所述的轻链可变区;

[0042] 或者,所述抗体具有:如本发明的第二方面所述的重链;和/或如本发明的第四方面所述的轻链,

[0043] 其中,上述氨基酸序列中任意一种氨基酸序列还包括任选地经过添加、缺失、修饰和/或取代至少一个氨基酸的,并能够保留SEMA4D结合亲和力的衍生序列。

[0044] 在另一优选例中,上述任一CDR的氨基酸序列中包含经过添加、缺失、修饰和/或取代1、2或3个氨基酸的衍生CDR序列,并且使得含有所述衍生CDR序列的VH和VL所构成的衍生抗体能够保留与SEMA4D结合的亲和力。

[0045] 在另一优选例中,所述的衍生抗体与SEMA4D结合的亲和力F1与相应非衍生的抗体与SEMA4D结合的亲和力F0之比(F1/F0)为0.5-2,较佳地为0.7-1.5,和更佳地0.8-1.2。

[0046] 在另一优选例中,所述添加、缺失、修饰和/或取代的氨基酸数量为1-5个(如1-3个,较佳地1-2个,更佳地1个)。

[0047] 在另一优选例中,所述的经过添加、缺失、修饰和/或取代至少一个氨基酸的,并能够保留SEMA4D结合亲和力的衍生序列为同源性或序列相同性为至少96%的氨基酸序列。

[0048] 在另一优选例中,所述的抗体还包括重链恒定区和/或轻链恒定区。

[0049] 在另一优选例中,所述的重链恒定区为人源的,和/或所述的轻链恒定区为人源的。

[0050] 在另一优选例中,所述抗体的重链可变区还包括人源的框架区,和/或所述抗体的轻链可变区还包括人源的框架区。

[0051] 在另一优选例中,所述抗体选自下组:动物源抗体、嵌合抗体、人源化抗体、全人抗

体、或其组合。

[0052] 在另一优选例中,所述的抗体是部分或全人源化、或全人的单克隆抗体。

[0053] 在另一优选例中,所述的抗体为双链抗体、或单链抗体。

[0054] 在另一优选例中,所述抗体为抗体全长蛋白、或抗原结合片段。

[0055] 在另一优选例中,所述抗体为双特异性抗体、或多特异性抗体。

[0056] 在另一优选例中,所述的抗体为药物偶联物形式。

[0057] 在另一优选例中,所述抗体具有选自下组的一个或多个特性:

[0058] (a) 抑制肿瘤细胞迁移或转移;

[0059] (b) 抑制肿瘤生长。

[0060] 在另一优选例中,所述的抗体具有如本发明的第一方面所述的重链可变区和如本发明的第三方面所述的轻链可变区;

[0061] 其中,所述的重链可变区和所述的轻链可变区包括选自下组的CDR:

[0062]	VH-CDR1 序列编号	VH-CDR2 序列编号	VH-CDR3 序列编号	VL-CDR1 序列编号	VL-CDR2 序列编号	VL-CDR3 序列编号
	2	3	4	6	7	8
	10	11	12	14	15	16
	18	19	20	22	23	24
	26	27	28	30	31	32

[0063]

34	35	36	38	39	40
42	43	44	46	47	48
50	51	52	54	55	56
58	59	60	62	63	64
66	67	68	70	71	72
74	75	76	78	79	80
82	83	84	86	87	88
90	91	92	94	95	96
98	99	100	102	103	104
106	107	108	110	111	112
114	115	116	118	119	120
122	123	124	126	127	128
130	131	132	134	135	136
138	139	140	142	143	144
146	147	148	150	151	152
154	155	156	158	159	160
162	163	164	166	167	168
170	171	172	174	175	176
178	179	180	182	183	184
186	187	188	190	191	192
194	195	196	198	199	200
202	203	204	206	207	208
210	211	212	214	215	216
218	219	220	222	223	224
226	227	228	230	231	232
234	235	236	238	239	240
242	243	244	246	247	248
250	251	252	254	255	256
258	259	260	262	263	264
266	267	268	270	271	272
274	275	276	278	279	280
282	283	284	286	287	288
290	291	292	294	295	296
298	299	300	302	303	304
306	307	308	310	311	312
314	315	316	318	319	320
322	323	324	326	327	328
330	331	332	334	335	336
330	436	332	334	335	438
330	440	332	334	335	438
330	436	332	334	335	442
330	440	332	334	335	442

[0064] 其中,上述氨基酸序列中任意一种氨基酸序列还包括任选地经过添加、缺失、修饰和/或取代至少一个氨基酸的,并能够保留SEMA4D结合亲和力的衍生序列。

[0065] 在另一优选例中,所述抗体的重链可变区含有SEQ ID NO:8n+1所示的氨基酸序列;和/或所述抗体的轻链可变区含有SEQ ID NO:8n+5所示的氨基酸序列,其中,各n独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40或41。

[0066] 在另一优选例中,其中,各n独立地为40、41、38、19、12、4、13或7。

[0067] 在另一优选例中,所述抗体的重链可变区含有SEQ ID NO:8n+1所示的氨基酸序列,其中,n为40、41、38、19、12、4、13或7。

[0068] 在另一优选例中,所述抗体的轻链可变区含有SEQ ID NO:8n+5所示的氨基酸序列,其中,n为40、41、38、19、12、4、13或7。

[0069] 在另一优选例中,所述抗体的重链可变区含有SEQ ID NO:321所示的氨基酸序列,并且所述抗体的轻链可变区含有SEQ ID NO:325所示的氨基酸序列。

[0070] 在另一优选例中,所述抗体的重链可变区含有SEQ ID NO:329所示的氨基酸序列,并且所述抗体的轻链可变区含有SEQ ID NO:333所示的氨基酸序列。

[0071] 在另一优选例中,所述抗体的重链可变区含有SEQ ID NO:305所示的氨基酸序列,并且所述抗体的轻链可变区含有SEQ ID NO:309所示的氨基酸序列。

[0072] 在另一优选例中,所述抗体的重链可变区含有SEQ ID NO:153所示的氨基酸序列,并且所述抗体的轻链可变区含有SEQ ID NO:157所示的氨基酸序列。

[0073] 在另一优选例中,所述抗体的重链可变区含有SEQ ID NO:97所示的氨基酸序列,并且所述抗体的轻链可变区含有SEQ ID NO:101所示的氨基酸序列。

[0074] 在另一优选例中,所述抗体的重链可变区含有SEQ ID NO:33所示的氨基酸序列,并且所述抗体的轻链可变区含有SEQ ID NO:37所示的氨基酸序列。

[0075] 在另一优选例中,所述抗体的重链可变区含有SEQ ID NO:105所示的氨基酸序列,并且所述抗体的轻链可变区含有SEQ ID NO:109所示的氨基酸序列。

[0076] 在另一优选例中,所述抗体的重链可变区含有SEQ ID NO:57所示的氨基酸序列,并且所述抗体的轻链可变区含有SEQ ID NO:61所示的氨基酸序列。

[0077] 在另一优选例中,所述的抗体选自下组:

抗体编号	克隆	VH 序列编号	VL 序列编号
1	2D5-b1	443	444
2	5D8-h2b4	439	445
3	2D5	321	325
4	5D8	329	333
[0078] 5	167H6H5	305	309
6	31C11G2	153	157
7	31G10C5	97	101
8	17H4B2	33	37
9	32C8F10	105	109
10	30B1C7	57	61

[0079] 在另一优选例中,所述重链可变区的氨基酸序列与如序列表中SEQ ID NO:321、SEQ ID NO:329、SEQ ID NO:305、SEQ ID NO:153、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:443、SEQ ID NO:439所示的氨基酸序列至少有80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的序列同源性或序列相同性。

[0080] 在另一优选例中,所述轻链可变区的氨基酸序列与如序列表中SEQ ID NO:325、SEQ ID NO:333、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:157、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:444、SEQ ID NO:445所示的氨基酸序列至少有80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的序列同源性或序列相同性。

性。

[0081] 在本发明的第六方面,提供了一种重组蛋白,所述的重组蛋白包括:

[0082] (i) 如本发明的第一方面所述的重链可变区、如本发明的第二方面所述的重链、如本发明的第三方面所述的轻链可变区、如本发明的第四方面所述的轻链、或如本发明的第五方面所述的抗体;以及

[0083] (ii) 任选的协助表达和/或纯化的标签序列。

[0084] 在另一优选例中,所述的标签序列包括6His标签。

[0085] 在另一优选例中,所述的重组蛋白(或多肽)包括融合蛋白。

[0086] 在另一优选例中,所述的重组蛋白为单体、二聚体、或多聚体。

[0087] 在另一优选例中,所述重组蛋白包括:

[0088] (i) 选自下组的抗体,

抗体编号	克隆	VH序列编号	VL序列编号
1	2D5-b1	443	444
2	5D8-h2b4	439	445
3	2D5	321	325
4	5D8	329	333
5	167H6H5	305	309
6	31C11G2	153	157
7	31G10C5	97	101
8	17H4B2	33	37
9	32C8F10	105	109
10	30B1C7	57	61

[0090] 以及

[0091] (ii) 任选的协助表达和/或纯化的标签序列。

[0092] 在本发明的第七方面,提供了一种多核苷酸,所述多核苷酸编码选自下组的多肽:

[0093] (1) 如本发明的第一方面所述的重链可变区、如本发明的第二方面所述的重链、如本发明的第三方面所述的轻链可变区、如本发明的第四方面所述的轻链、或如本发明的第五方面中任一项所述的抗体;以及

[0094] (2) 如本发明的第六方面所述的重组蛋白。

[0095] 在另一优选例中,编码所述重链可变区的多核苷酸如SEQ ID NO:2n+337所示;和/或,编码所述轻链可变区的多核苷酸如SEQ ID NO:2n+338所示,各n独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40或41。

[0096] 在另一优选例中,编码所述重链可变区序列的多核苷酸和编码所述轻链可变区序列的多核苷酸选自下组:

[0097]	克隆	编码VH的多核苷酸的序列编号	编码VL的多核苷酸的序列编号
	2D5	417	418
	5D8	419	420
	167H6H5	413	414
	31C11G2	375	376
	31G10C5	361	362
	17H4B2	345	346
	32C8F10	363	364
	30B1C7	351	352

[0098] 在本发明的第八方面,提供了一种载体,所述载体含有本发明的第七方面所述的多核苷酸。

[0099] 在另一优选例中,所述的载体包括:细菌质粒、噬菌体、酵母质粒、植物细胞病毒、哺乳动物细胞病毒如腺病毒、逆转录病毒、或其他载体。

[0100] 在本发明的第九方面,提供了一种遗传工程化的宿主细胞,所述宿主细胞含有本发明的第八方面所述的载体或基因组中整合有本发明的第七方面所述的多核苷酸。

[0101] 在本发明的第十方面,提供了一种抗体偶联物,该抗体偶联物含有:

[0102] (a) 抗体部分,所述抗体部分选自下组:如本发明的第一方面所述的重链可变区、如本发明的第二方面所述的重链、如本发明的第三方面所述的轻链可变区、如本发明的第四方面所述的轻链、或如本发明的第五方面所述的抗体、或其组合;和(b) 与所述抗体部分偶联的偶联部分,所述偶联部分选自下组:可检测标记物、药物、毒素、细胞因子、放射性核素、酶、或其组合。

[0103] 在另一优选例中,所述的抗体部分与所述的偶联部分通过化学键或接头进行偶联。

[0104] 在本发明的第十一方面,提供了一种免疫细胞,所述免疫细胞表达或在细胞膜外暴露有本发明的第五方面所述的抗体。

[0105] 在另一优选例中,所述的免疫细胞包括NK细胞、T细胞。

[0106] 在另一优选例中,所述的免疫细胞来自人或非人哺乳动物(如鼠)。

[0107] 在本发明的第十二方面,提供了一种药物组合物,所述药物组合物含有:

[0108] (i) 活性成分,所述活性成分选自下组:如本发明的第一方面所述的重链可变区、如本发明的第二方面所述的重链、如本发明的第三方面所述的轻链可变区、如本发明的第四方面所述的轻链、或如本发明的第五方面所述的抗体、如本发明的第六方面所述的重组蛋白、如本发明的第十方面所述的抗体偶联物、本发明的第十一方面所述的免疫细胞、或其组合;以及

[0109] (ii) 药学上可接受的载体。

[0110] 在另一优选例中,所述的药物组合物为液态制剂。

[0111] 在另一优选例中,所述的药物组合物为注射剂。

[0112] 在另一优选例中,所述的药物组合物包括0.01~99.99%的如本发明的第五方面所述的抗体、如本发明的第六方面所述的重组蛋白、如本发明的第十方面所述的抗体偶联

物、本发明的第十一方面所述的免疫细胞、或其组合和0.01~99.99%的药用载体,所述百分比为占所述药物组合物的质量百分比。

[0113] 在本发明的第十三方面,提供了一种活性成分的用途,所述活性成分选自下组:如本发明的第一方面所述的重链可变区、如本发明的第二方面所述的重链、如本发明的第三方面所述的轻链可变区、如本发明的第四方面所述的轻链、或如本发明的第五方面所述的抗体、如本发明的第六方面所述的重组蛋白、如本发明的第十方面所述的抗体偶联物、本发明的第十一方面所述的免疫细胞、或其组合,其中所述活性成分被用于(a)制备诊断试剂或试剂盒;和/或(b)制备预防和/或治疗与SEMA4D表达或功能异常相关的疾病的药物。

[0114] 在另一优选例中,所述的诊断试剂为检测片或检测板。

[0115] 在另一优选例中,所述SEMA4D表达或功能异常相关的疾病选自下组:癌症、自身免疫疾病或炎症疾病。

[0116] 在另一优选例中,所述诊断试剂或试剂盒用于:

[0117] (1)检测样品中SEMA4D蛋白;和/或

[0118] (2)检测肿瘤细胞中内源性的SEMA4D蛋白;和/或

[0119] (3)检测表达SEMA4D蛋白的肿瘤细胞;

[0120] 而所述药物用于预防和/或治疗与SEMA4D表达或功能异常相关的疾病,所述与SEMA4D表达或功能异常相关的疾病为癌症、自身免疫疾病或炎症疾病。

[0121] 在另一优选例中,所述癌症为结肠癌、肺癌、头颈癌、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌或胰腺癌。

[0122] 在另一优选例中,所述自身免疫疾病或炎症疾病为多发性硬化或关节炎。

[0123] 在另一优选例中,所述的抗体为药物偶联物(ADC)形式。

[0124] 在另一优选例中,所述的诊断试剂或试剂盒用于诊断SEMA4D相关疾病。

[0125] 在另一优选例中,所述的诊断试剂或试剂盒用于检测样品中SEMA4D蛋白。

[0126] 在本发明的第十四方面,提供了一种体外检测(包括诊断性或非诊断性)样品中SEMA4D蛋白的方法,所述方法包括步骤:

[0127] (1)在体外,将所述样品与如本发明的第五方面所述的抗体接触;

[0128] (2)检测是否形成抗原-抗体复合物,其中形成复合物就表示样品中存在SEMA4D蛋白。

[0129] 在本发明的第十五方面,提供了一种体外检测样品中SEMA4D蛋白的组合物,其包括如本发明的第五方面所述的抗体、如本发明的第六方面所述的重组蛋白、如本发明的第十方面所述的抗体偶联物、本发明的第十一方面所述的免疫细胞、或其组合作为活性成分。

[0130] 在本发明的第十六方面,提供了一种检测板,所述的检测板包括:基片(支撑板)和测试条,所述的测试条含有如本发明的第五方面所述的抗体、如本发明的第六方面所述的重组蛋白、如本发明的第十方面所述的抗体偶联物、本发明的第十一方面所述的免疫细胞、或其组合。

[0131] 在本发明的第十七方面,提供了一种试剂盒,所述试剂盒中包括:

[0132] (1)第一容器,所述第一容器中含有本发明的抗体;和/或

[0133] (2)第二容器,所述第二容器中含有抗本发明抗体的二抗;

[0134] 或者,

- [0135] 所述试剂盒含有如本发明的第十六方面所述的检测板。
- [0136] 在本发明的第十八方面,提供了一种重组多肽的制备方法,该方法包括:
- [0137] (a) 在适合表达的条件下,培养如本发明的第九方面所述的宿主细胞;
- [0138] (b) 从培养物中分离出重组多肽,所述的重组多肽是如本发明的第五方面所述的抗体或如本发明的第六方面所述的重组蛋白。
- [0139] 在本发明的第十九方面,提供了一种药物组合,包括:
- [0140] (i) 第一活性成分,所述第一活性成分包括如本发明的第五方面所述的抗体1、或如本发明的第六方面所述的重组蛋白、或如本发明的第十方面所述的抗体偶联物、或如本发明的第十一方面所述的免疫细胞、或如本发明的第十二方面所述的药物组合物、或其组合;
- [0141] (ii) 第二活性成分,所述第二活性成分包括第二抗体、或化疗剂。
- [0142] 在另一优选例中,所述第二抗体选自下组:CTLA4抗体、PD-1抗体。
- [0143] 在另一优选例中,所述的第二抗体为PD-1抗体。
- [0144] 在另一优选例中,所述化疗剂选自下组:多西他赛、卡铂、或其组合。
- [0145] 在本发明的第二十方面,提供了本发明的第五方面所述的抗体,或本发明的第六方面所述的重组蛋白、或本发明的第十方面所述的抗体偶联物、或本发明的第十一方面所述的免疫细胞、和/或本发明的第十二方面所述的药物组合物与第二抗体或化疗剂的组合在制备用于治疗SEMA4D表达或功能异常相关的疾病的药物中的用途。
- [0146] 在另一优选例中,所述第二抗体选自下组:CTLA4抗体、PD-1抗体。
- [0147] 在另一优选例中,所述的第二抗体为PD-1抗体。
- [0148] 在本发明的第二十一方面,提供了一种治疗与SEMA4D表达或功能异常相关的疾病的方法,向有需要的对象施用有效量的如本发明的第五方面所述的抗体、或如本发明的第六方面所述的重组蛋白、或如本发明的第十方面所述的抗体偶联物、或如本发明的第十一方面所述的免疫细胞、或如本发明的第十二方面所述的药物组合物、或其组合。
- [0149] 在另一优选例中,所述与SEMA4D表达或功能异常相关的疾病为癌症、自身免疫疾病或炎症疾病。
- [0150] 在另一优选例中,所述癌症选自下组:结肠癌、肺癌、头颈癌、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌或胰腺癌。
- [0151] 在另一优选例中,所述自身免疫疾病为多发性硬化。
- [0152] 在另一优选例中,所述炎症疾病为关节炎。
- [0153] 在另一优选例中,所述的方法还包括:在施用第一活性成分之前、之中和/或之后,向所述对象施用安全有效量的第二抗体。
- [0154] 在另一优选例中,所述的第二抗体选自下组:PD-1抗体、CTLA4抗体。
- [0155] 在另一优选例中,所述的第二抗体为PD-1抗体。
- [0156] 应理解,在本发明范围内中,本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合,从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅,在此不再一一累述。

附图说明

[0157] 图1为纯化的hSEMA4D ECD-His的生物活性检测结果图。

[0158] 图2A和图2B为流式细胞分析 (FACS) 方法检测293F及Renca重组细胞系人源SEMA4D蛋白表达水平的结果图。SEMA4D抗体购自R&D systems;阴性对照指同型抗体对照。

[0159] 图3为酶联免疫吸附 (ELISA) 检测蛋白免疫原免疫后小鼠血清抗体效价的结果图。

[0160] 图4为FACS检测生物素化hSEMA4D ECD-His与人PlexinB1稳转细胞株的结合反应。

[0161] 图5A和图5B为酶联免疫吸附检测SEMA4D纯化抗体与hSEMA4D ECD-His的结合活性。

[0162] 图6A、图6B和图6C为流式细胞分析方法检测CHO-K1重组细胞系人源、猴源、鼠源SEMA4D蛋白表达水平的结果图。SEMA4D抗体购自R&D systems或eBioscience;阴性对照指同型抗体对照。

[0163] 图7A和图7B为流式细胞分析实验检测SEMA4D纯化抗体与人源SEMA4D重组细胞CHO-K1 hSEMA4D的结合活性。

[0164] 图8A和图8B为流式细胞分析实验检测SEMA4D纯化抗体与猴源SEMA4D重组细胞CHO-K1 cSEMA4D的结合活性。

[0165] 图9A和图9B为流式细胞分析实验检测SEMA4D纯化抗体与鼠源SEMA4D重组细胞CHO-K1 mSEMA4D的结合活性。

[0166] 图10为流式细胞分析方法检测293F重组细胞系人源Plexin B1蛋白表达水平的结果图。Plexin B1抗体购自R&D systems;阴性对照指同型抗体对照。

[0167] 图11A和图11B为SEMA4D纯化抗体封闭生物素化的hSEMA4D ECD-His与SEMA4D受体Plexin B1的结合活性的结果图。

[0168] 图12A和图12B为SEMA4D纯化抗体阻断SEMA4D蛋白对细胞脱落诱导作用的结果图。

[0169] 图13为SEMA4D抗体中和SEMA4D蛋白对髓系抑制性细胞 (MDSC) 的诱导作用。

[0170] 图14A、图14B和图14C为小鼠体内实验检测SEMA4D抗体与PD-1抗体联用抑制肿瘤生长及延长生存期限的活性。

具体实施方式

[0171] 本发明人通过广泛而深入的研究,分别通过噬菌体展示技术和杂交瘤技术,意外地获得一组具有全新氨基酸序列、识别不同抗原表位的全人源或者人源化的SEMA4D抗体。所述SEMA4D抗体可以和人SEMA4D结合,具有高亲和力(nM范围)。所述SEMA4D抗体能阻断SEMA4D和受体Plexin B1的结合;在细胞水平上,SEMA4D抗体能够抑制肿瘤细胞的脱落。本发明的SEMA4D抗体或其突变体(例如2D5-b1、5D8-h2)能够有效中和SEMA4D对MDSC的诱导作用,动物体内实验结果表明,本发明的SEMA4D抗体或其突变体(例如2D5-b1、5D8-h2b4),与不同免疫检查点抗体(例如CTLA4抗体、PD-1抗体)联用能有效抑制或者延缓肿瘤生长,提高对CTLA4、PD-1抗体的响应率,延长生存期限(例如在CT26模型中,本发明的SEMA4D抗体与CTLA4抗体或PD-1抗体联用均能够显著抑制肿瘤生长)。本发明显著提高了SEMA4D抗体的体外活性,并拓宽了SEMA4D抗体在肿瘤免疫联合治疗中的发展和应用。在此基础上完成了本发明。

[0172] 术语

[0173] 抗体

[0174] 如本文所用,术语“抗体”或“免疫球蛋白”是有相同结构特征的约150000道尔顿的异四聚糖蛋白,其由两个相同的轻链(L)和两个相同的重链(H)组成。每条轻链通过一个共价二硫键与重链相连,而不同免疫球蛋白同种型的重链间的二硫键数目不同。每条重链和轻链也有规则间隔的链内二硫键。每条重链的一端有可变区(VH),其后是多个恒定区。每条轻链的一端有可变区(VL),另一端有恒定区;轻链的恒定区与重链的第一个恒定区相对,轻链的可变区与重链的可变区相对。特殊的氨基酸残基在轻链和重链的可变区之间形成界面。

[0175] 如本文所用,术语“可变”表示抗体中可变区的某些部分在序列上有所不同,它形成了各种特定抗体对其特定抗原的结合和特异性。然而,可变性并不均匀地分布在整个抗体可变区中。它集中于轻链和重链可变区中称为互补决定区(CDR)或超变区中的三个片段中。可变区中较保守的部分称为构架区(FR)。天然重链和轻链的可变区中各自包含四个FR区,它们大致上呈 β -折叠构型,由形成连接环的三个CDR相连,在某些情况下可形成部分 β 折叠结构。每条链中的CDR通过FR区紧密地靠在一起并与另一链的CDR一起形成了抗体的抗原结合部位(参见Kabat等,NIH Publ.No.91-3242,卷I,647-669页(1991))。恒定区不直接参与抗体与抗原的结合,但是它们表现出不同的效应功能,例如参与抗体的依赖于抗体的细胞毒性。

[0176] 脊椎动物抗体(免疫球蛋白)的“轻链”可根据其恒定区的氨基酸序列归为明显不同的两类(称为 κ 和 λ)中的一类。根据其重链恒定区的氨基酸序列,免疫球蛋白可以分为不同的种类。主要有5类免疫球蛋白:IgA、IgD、IgE、IgG和IgM,其中一些还可进一步分成亚类(同种型),如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA和IgA2。对应于不同类免疫球蛋白的重链恒定区分别称为 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 、和 μ 。不同类免疫球蛋白的亚单位结构和三维构型是本领域人员所熟知的。

[0177] 一般,抗体的抗原结合特性可由位于重链和轻链可变区的3个特定的区域来描述,称为可变区域(CDR),将该段间隔成4个框架区域(FR),4个FR的氨基酸序列相对比较保守,不直接参与结合反应。这些CDR形成环状结构,通过其间的FR形成的 β 折叠在空间结构上相互靠近,重链上的CDR和相应轻链上的CDR构成了抗体的抗原结合位点。可以通过比较同类型的抗体的氨基酸序列来确定是哪些氨基酸构成了FR或CDR区域。

[0178] 本发明不仅包括完整的抗体,还包括具有免疫活性的抗体的片段或抗体与其他序列形成的融合蛋白。因此,本发明还包括所述抗体的片段、衍生物和类似物。

[0179] 在本发明中,抗体包括用本领域技术人员熟知技术所制备的鼠的、嵌合的、人源化的或者全人的抗体。重组抗体,例如嵌合的和人源化的单克隆抗体,包括人的和非人的部分,可以通过标准的DNA重组技术获得,它们都是有用的抗体。嵌合抗体是一个分子,其中不同的部分来自不同的动物种,例如具有来自鼠的单克隆抗体的可变区,和来自人免疫球蛋白的恒定区的嵌合抗体(见例如美国专利4,816,567和美国专利4,816,397,在此通过引用方式整体引入本文)。人源化的抗体是指来源于非人物种的抗体分子,具有一个或多个来源于非人物种的互补决定区(CDRs)和来源于人免疫球蛋白分子的框架区域(见美国专利5,585,089,在此通过引用方式整体引入本文)。这些嵌合和人源化的单克隆抗体可以采用本领域熟知的DNA重组技术制备。

[0180] 在本发明中,抗体可以是单特异性、双特异性、三特异性、或者更多的多重特异性。

[0181] 在本发明中,本发明的抗体还包括其保守性变异体,指与本发明抗体的氨基酸序列相比,有至多10个,较佳地至多8个,更佳地至多5个,最佳地至多3个氨基酸被性质相似或相近的氨基酸所替换而形成多肽。这些保守性变异多肽最好根据表A进行氨基酸替换而产生。

[0182] 表A

[0183]

最初的残基	代表性的取代	优选的取代
Ala (A)	Val;Leu;Ile	Val
Arg (R)	Lys;Gln;Asn	Lys
Asn (N)	Gln;His;Lys;Arg	Gln
Asp (D)	Glu	Glu
Cys (C)	Ser	Ser
Gln (Q)	Asn	Asn
Glu (E)	Asp	Asp
Gly (G)	Pro;Ala	Ala
His (H)	Asn;Gln;Lys;Arg	Arg
Ile (I)	Leu;Val;Met;Ala;Phe	Leu
Leu (L)	Ile;Val;Met;Ala;Phe	Ile
Lys (K)	Arg;Gln;Asn	Arg
Met (M)	Leu;Phe;Ile	Leu
Phe (F)	Leu;Val;Ile;Ala;Tyr	Leu
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Ser	Ser
Trp (W)	Tyr;Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp;Phe;Thr;Ser	Phe
Val (V)	Ile;Leu;Met;Phe;Ala	Leu

[0184] 分离的蛋白质

[0185] 本发明还提供一种分离的蛋白质,其包括SEMA4D抗体的重链CDR1、重链CDR2和重链CDR3中的一种或多种,和/或,SEMA4D抗体的轻链CDR1、轻链CDR2和轻链CDR3中的一种或多种,

[0186] 所述重链CDR1-3的序列如下:

[0187] SEQ ID NO:8n+2所示的CDR1,

[0188] SEQ ID NO:8n+3所示的CDR2,

[0189] SEQ ID NO:8n+4所示的CDR3;

[0190] 所述轻链CDR1-3的序列如下:

[0191] SEQ ID NO:8n+6所示的CDR1',

[0192] SEQ ID NO:8n+7所示的CDR2',和

[0193] SEQ ID NO:8n+8所示的CDR3';

[0194] 各n独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、

22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40或41；

[0195] 较佳地n为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40或41；

[0196] 又更佳地，n为40、41、38、19、12、4、13或7；

[0197] 其中，上述氨基酸序列中任意一种氨基酸序列还包括任选地经过添加、缺失、修饰和/或取代至少一个氨基酸的，并能够保留SEMA4D结合亲和力的衍生序列。

[0198] 在另一优选例中，所述经过添加、缺失、修饰和/或取代至少一个氨基酸序列所形成的序列优选为同源性或序列相同性为至少80%，较佳地至少85%，更佳地至少为90%，最佳地至少95%的氨基酸序列。

[0199] 在另一优选例中，本发明所述的分离的蛋白质包括SEMA4D抗体的重链可变区和/或SEMA4D抗体的轻链可变区，所述抗体的重链可变区含有SEQ ID NO:8n+1所示的氨基酸序列，所述抗体的轻链可变区含有SEQ ID NO:8n+5所示的氨基酸序列，其中，各n独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40或41。

[0200] 在另一优选例中，本发明所述的分离的蛋白质包括SEMA4D抗体的重链可变区和SEMA4D抗体的轻链可变区，所述抗体的重链可变区含有SEQ ID NO:8n+1所示的氨基酸序列，且所述抗体的轻链可变区含有SEQ ID NO:8n+5所示的氨基酸序列，其中，n为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40或41。

[0201] 在另一优选例中，所述分离的蛋白质及其包括的重链CDR1-3、轻链CDR1-3的氨基酸序列的序列编号如表1所示：

[0202] 表1重链CDR1-3、轻链CDR1-3的氨基酸序列的序列编号

[0203]

分离的 蛋白质 编号	VH-CDR1 序列编号	VH-CDR2 序列编号	VH-CDR3 序列编号	VL-CDR1 序列编号	VL-CDR2 序列编号	VL-CDR3 序列编号
1	2	3	4	6	7	8
2	10	11	12	14	15	16
3	18	19	20	22	23	24
4	26	27	28	30	31	32
5	34	35	36	38	39	40
6	42	43	44	46	47	48
7	50	51	52	54	55	56
8	58	59	60	62	63	64
9	66	67	68	70	71	72
10	74	75	76	78	79	80
11	82	83	84	86	87	88
12	90	91	92	94	95	96
13	98	99	100	102	103	104
14	106	107	108	110	111	112
15	114	115	116	118	119	120
16	122	123	124	126	127	128
17	130	131	132	134	135	136
18	138	139	140	142	143	144
19	146	147	148	150	151	152
20	154	155	156	158	159	160
21	162	163	164	166	167	168
22	170	171	172	174	175	176
23	178	179	180	182	183	184
24	186	187	188	190	191	192
25	194	195	196	198	199	200
26	202	203	204	206	207	208
27	210	211	212	214	215	216
28	218	219	220	222	223	224
29	226	227	228	230	231	232
30	234	235	236	238	239	240
31	242	243	244	246	247	248
32	250	251	252	254	255	256
33	258	259	260	262	263	264
34	266	267	268	270	271	272
35	274	275	276	278	279	280
36	282	283	284	286	287	288
37	290	291	292	294	295	296
38	298	299	300	302	303	304
39	306	307	308	310	311	312
40	314	315	316	318	319	320
41	322	323	324	326	327	328
42	330	331	332	334	335	336
43	330	436	332	334	335	438
44	330	440	332	334	335	438
45	330	436	332	334	335	442
46	330	440	332	334	335	442

[0204] 其中,上述氨基酸序列中任意一种氨基酸序列还包括任选地经过添加、缺失、修饰和/或取代至少一个氨基酸的,并能够保留SEMA4D结合亲和力的衍生序列。

[0205] 较佳地,所述的蛋白质还包括抗体重链恒定区和/或抗体轻链恒定区,所述的抗体重链恒定区为本领域常规,较佳地为大鼠源抗体重链恒定区或人源抗体重链恒定区,更佳

地为人源抗体重链恒定区。所述的抗体轻链恒定区为本领域常规,较佳地为大鼠源轻链抗体恒定区或人源抗体轻链恒定区,更佳地为人源抗体轻链恒定区。

[0206] 所述的蛋白质为本领域常规的蛋白质,较佳地,其为抗体全长蛋白、抗原抗体结合域蛋白质片段、双特异性抗体、多特异性抗体、单链抗体(single chain antibody fragment, scFv)、单域抗体(single domain antibody, sdAb)和单区抗体(Single-domain antibody)中的一种或多种,以及上述抗体所制得的单克隆抗体或多克隆抗体。所述单克隆抗体可以由多种途径和技术进行研制,包括杂交瘤技术、噬菌体展示技术、单淋巴细胞基因克隆技术等,主流是通过杂交瘤技术从野生型或转基因小鼠制备单克隆抗体。

[0207] 所述的抗体全长蛋白为本领域常规的抗体全长蛋白,其包括重链可变区、轻链可变区、重链恒定区和轻链恒定区。所述的蛋白质的重链可变区和轻链可变区与人源重链恒定区和人源轻链恒定区构成全人源抗体全长蛋白。较佳地,所述的抗体全长蛋白为IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。

[0208] 所述的单链抗体为本领域常规的单链抗体,其包括重链可变区、轻链可变区和15~20个氨基酸的短肽。

[0209] 所述的抗原抗体结合域蛋白质片段为本领域常规的抗原抗体结合域蛋白质片段,其包括轻链可变区、轻链恒定区和重链恒定区的Fd段。较佳地,所述的抗原抗体结合域蛋白质片段为Fab和F(ab')。

[0210] 所述的单域抗体为本领域常规的单域抗体,其包括重链可变区和重链恒定区。

[0211] 所述的单区抗体为本领域常规的单区抗体,其仅包括重链可变区。

[0212] 其中,所述蛋白质的制备方法为本领域常规的制备方法。所述制备方法较佳地为:从重组表达该蛋白质的表达转化体中分离获得或者通过人工合成蛋白质序列获得。所述的从重组表达该蛋白质的表达转化体中分离获得优选如下方法:将编码所述蛋白质并且带有点突变的核酸分子克隆到重组载体中,将所得重组载体转化到转化体中,得到重组表达转化体,通过培养所得重组表达转化体,即可分离纯化获得所述蛋白质。

[0213] 抗SEMA4D的抗体

[0214] 本发明提供一种针对SEMA4D的高特异性和高亲和力的抗体,其包括重链和轻链,所述重链含有重链可变区(VH)氨基酸序列,所述轻链含有轻链可变区(VL)氨基酸序列。

[0215] 优选地,重链可变区(VH)包括以下三个互补决定区CDR:

[0216] SEQ ID NO:8n+2所示的CDR1,

[0217] SEQ ID NO:8n+3所示的CDR2,和

[0218] SEQ ID NO:8n+4所示的CDR3;

[0219] 轻链可变区(VL)包括以下三个互补决定区CDR:

[0220] SEQ ID NO:8n+6所示的CDR1',

[0221] SEQ ID NO:8n+7所示的CDR2',和

[0222] SEQ ID NO:8n+8所示的CDR3';

[0223] 各n独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40或41;较佳地n为40、41、38、19、12、4、13或7。

[0224] 其中,上述氨基酸序列中任意一种氨基酸序列还包括任选地经过添加、缺失、修饰

和/或取代至少一个氨基酸的,并能够保留SEMA4D结合亲和力的衍生序列。

[0225] 在另一优选例中,所述经过添加、缺失、修饰和/或取代至少一个氨基酸序列所形成的序列优选为同源性或序列相同性为至少80%,较佳地至少85%,更佳地至少为90%,最佳地至少95%的氨基酸序列。

[0226] 本领域普通技术人员公知的测定序列同源性或相同性的方法包括但不限于:计算机分子生物学(Computational Molecular Biology),Lesk,A.M.编,牛津大学出版社,纽约,1988;生物计算:信息学和基因组项目(Biocomputing:Informatics and Genome Projects),Smith,D.W.编,学术出版社,纽约,1993;序列数据的计算机分析(Computer Analysis of Sequence Data),第一部分,Griffin,A.M.和Griffin,H.G.编,Humana Press,新泽西,1994;分子生物学中的序列分析(Sequence Analysis in Molecular Biology),von Heinje,G.,学术出版社,1987和序列分析引物(Sequence Analysis Primer),Gribskov,M.与Devereux,J.编M Stockton Press,纽约,1991和Carillo,H.与Lipman,D.,SIAM J.Applied Math.,48:1073(1988)。测定相同性的优选方法要在测试的序列之间得到最大的匹配。测定相同性的方法编译在公众可获得的计算机程序中。优选的测定两条序列之间相同性的计算机程序方法包括但不限于:GCG程序包(Devereux,J.等,1984)、BLASTP、BLASTN和FASTA(Altschul,S,F.等,1990)。公众可从NCBI和其它来源得到BLASTX程序(BLAST手册,Altschul,S.等,NCBI NLM NIH Bethesda,Md.20894;Altschul,S.等,1990)。熟知的Smith Waterman算法也可用于测定相同性。

[0227] 本发明的抗体可以是双链或单链抗体,并且可以是选自动物源抗体、嵌合抗体、人源化抗体,更优选为人源化抗体、人-动物嵌合抗体,更优选为全人源化抗体。

[0228] 本发明所述抗体衍生物可以是单链抗体、和/或抗体片段,如:Fab、Fab'、(Fab')₂或该领域内其他已知的抗体衍生物等,以及IgA、IgD、IgE、IgG以及IgM抗体或其他亚型的抗体中的任意一种或几种。

[0229] 其中,所述动物优选为哺乳动物,如鼠。

[0230] 本发明抗体可以是靶向SEMA4D(例如人SEMA4D)的嵌合抗体、人源化抗体、CDR嫁接和/或修饰的抗体。

[0231] 本发明上述内容中,所述添加、缺失、修饰和/或取代的氨基酸数量,优选为不超过初始氨基酸序列总氨基酸数量的40%,更优选为不超过35%,更优选为1-33%,更优选为5-30%,更优选为10-25%,更优选为15-20%。

[0232] 本发明上述内容中,更优选地,所述添加、缺失、修饰和/或取代的氨基酸数量,可以是1-7个,更优选为1-5个,更优选为1-3个,更优选为1-2个。

[0233] 在另一优选例中,所述抗体的重链可变区含有SEQ ID NO:8n+1所示的氨基酸序列,其中,n为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40或41。

[0234] 在另一优选例中,所述抗体的轻链可变区含有SEQ ID NO:8n+5所示的氨基酸序列,其中,n为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40或41。

[0235] 在另一优选例中,所述靶向SEMA4D的抗体的重链可变区(VH)氨基酸序列,和/或,轻链可变区氨基酸序列如下表2所示:

[0236] 表2

抗体编号	VH序列编号	VL序列编号
1	443	444
2	439	445
3	321	325
4	329	333
5	305	309
6	153	157
7	97	101
8	33	37
9	105	109
10	57	61

[0238] 在另一优选例中,所述靶向SEMA4D的抗体为2D5-b1、5D8-h2b4、2D5、5D8、167H6H5、31C11G2、31G10C5、17H4B2、32C8F10或30B1C7。

[0239] 核酸

[0240] 本发明还提供一种核酸,其编码上述的分离的蛋白质或抗SEMA4D的抗体的重链可变区或轻链可变区。

[0241] 较佳地,编码所述重链可变区的核酸的核苷酸序列如序列表SEQ ID NO:2n+337所示;和/或,编码所述轻链可变区的核酸的核苷酸序列如序列表SEQ ID NO:2n+338所示,各n独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40或41。

[0242] 更佳地,编码所述重链可变区的核酸的核苷酸序列如序列表SEQ ID NO:2n+337所示,且编码所述轻链可变区的核酸的核苷酸序列如序列表SEQ ID NO:2n+338所示;其中,n为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40或41。

[0243] 所述核酸的制备方法为本领域常规的制备方法,较佳地,包括以下的步骤:通过基因克隆技术获得编码上述蛋白质的核酸分子,或者通过人工全序列合成的方法得到编码上述蛋白质的核酸分子。

[0244] 本领域技术人员知晓,编码上述蛋白质的氨基酸序列的碱基序列可以适当引入替换、缺失、改变、插入或增加来提供一个多聚核苷酸的同系物。本发明中多聚核苷酸的同系物可以通过对编码该蛋白序列基因的一个或多个碱基在保持抗体活性范围内进行替换、缺失或增加来制得。

[0245] 载体

[0246] 本发明还提供一种包含所述核酸的重组表达载体。

[0247] 其中所述重组表达载体可通过本领域常规方法获得,即:将本发明所述的核酸分子连接于各种表达载体上构建而成。所述的表达载体为本领域常规的各种载体,只要其能够容载前述核酸分子即可。所述载体较佳地包括:各种质粒、粘粒、噬菌体或病毒载体等。

[0248] 本发明还提供一种包含上述重组表达载体的重组表达转化体。

[0249] 其中,所述重组表达转化体的制备方法为本领域常规的制备方法,较佳地为:将上

述重组表达载体转化至宿主细胞中制得。所述的宿主细胞为本领域常规的各种宿主细胞，只要能满足使上述重组表达载体稳定地自行复制，且所携带所述的核酸可被有效表达即可。较佳地，所述宿主细胞为E.coli TG1或E.coli BL21细胞(表达单链抗体或Fab抗体)，或者HEK293或CHO细胞(表达全长IgG抗体)。将前述重组表达质粒转化至宿主细胞中，即可得本发明优选的重组表达转化体。其中所述转化方法为本领域常规转化方法，较佳地为化学转化法，热激法或电转法。

[0250] 抗体的制备

[0251] 本发明抗体或其片段的DNA分子的序列可以用常规技术，比如利用PCR扩增或基因组文库筛选等方法获得。此外，还可将轻链和重链的编码序列融合在一起，形成单链抗体。

[0252] 一旦获得了有关的序列，就可以用重组法来大批量地获得有关序列。这通常是将其克隆入载体，再转入细胞，然后通过常规方法从增殖后的宿主细胞中分离得到有关序列。

[0253] 此外，还可用人工合成的方法来合成有关序列，尤其是片段长度较短时。通常，通过先合成多个小片段，然后再进行连接可获得序列很长的片段。

[0254] 目前，已经可以完全通过化学合成来得到编码所述的本发明的抗体(或其片段，或其衍生物)的DNA序列。然后可将该DNA序列引入本领域中已知的各种现有的DNA分子(或如载体)和细胞中。此外，还可通过化学合成将突变引入本发明蛋白序列中。

[0255] 本发明还涉及包含上述的适当DNA序列以及适当启动子或者控制序列的载体。这些载体可以用于转化适当的宿主细胞，以使其能够表达蛋白质。

[0256] 宿主细胞可以是原核细胞，如细菌细胞；或是低等真核细胞，如酵母细胞；或是高等真核细胞，如哺乳动物细胞。优选的动物细胞包括(但并不限于)：CHO-S、HEK-293细胞。

[0257] 通常，在适合本发明抗体表达的条件下，培养转化所得的宿主细胞。然后用常规的免疫球蛋白纯化步骤，如蛋白A-Sepharose、羟基磷灰石层析、凝胶电泳、透析、离子交换层析、疏水层析、分子筛层析或亲和层析等本领域技术人员熟知的常规分离纯化手段纯化得到本发明的抗体。

[0258] 所得单克隆抗体可用常规手段来鉴定。比如，单克隆抗体的结合特异性可用免疫沉淀或体外结合试验(如放射性免疫测定(RIA)或酶联免疫吸附测定(ELISA))来测定。单克隆抗体的结合亲和力和例如可用Munson等, Anal. Biochem., 107:220 (1980)的Scatchard分析来测定。

[0259] 本发明的抗体可在细胞内、或在细胞膜上表达、或分泌到细胞外。如果需要，可利用其物理的、化学的和其它特性通过各种分离方法分离和纯化重组的蛋白。这些方法是本领域技术人员所熟知的。这些方法的例子包括但不限于：常规的复性处理、用蛋白沉淀剂处理(盐析方法)、离心、渗透破菌、超声处理、超离心、分子筛层析(凝胶过滤)、吸附层析、离子交换层析、高效液相层析(HPLC)和其它各种液相层析技术及这些方法的结合。

[0260] 抗体-药物偶联物(ADC)

[0261] 本发明还提供了基于本发明抗体的抗体偶联药物(antibody-drug conjugate, ADC)。

[0262] 典型地，所述抗体偶联药物包括所述抗体、以及效应分子，所述抗体与所述效应分子偶联，并优选为化学偶联。其中，所述效应分子优选为具有治疗活性的药物。此外，所述效应分子可以是毒蛋白、化疗药物、小分子药物或放射性核素中的一种或多种。

[0263] 本发明抗体与所述效应分子之间可以通过偶联剂进行偶联。所述偶联剂的例子可以是非选择性偶联剂、利用羧基的偶联剂、肽链、利用二硫键的偶联剂中的任意一种或几种。所述非选择性偶联剂是指使效应分子和抗体形成共价键连接的化合物，如戊二醛等。所述利用羧基的偶联剂可以是顺乌头酸酐类偶联剂（如顺乌头酸酐）、酰基脲类偶联剂（偶联位点为酰基脲）中的任意一种或几种。

[0264] 抗体上某些残基（如Cys或Lys等）用于与多种功能基团相连，其中包括成像试剂（例如发色基团和荧光基团），诊断试剂（例如MRI对比剂和放射性同位素），稳定剂（例如乙二醇聚合物）和治疗剂。抗体可以被偶联到功能剂以形成抗体-功能剂的偶联物。功能剂（例如药物，检测试剂，稳定剂）被偶联（共价连接）至抗体上。功能剂可以直接地、或者是通过接头间接地连接于抗体。

[0265] 抗体可以偶联药物从而形成抗体药物偶联物（ADCs）。典型地，ADC包含位于药物和抗体之间的接头。接头可以是可降解的或者是不可降解的接头。可降解的接头典型地在细胞内环境下容易降解，例如在目标位点处接头发生降解，从而使药物从抗体上释放出来。合适的可降解的接头包括，例如酶降解的接头，其中包括可以被细胞内蛋白酶（例如溶酶体蛋白酶或者内体蛋白酶）降解的含有肽基的接头，或者糖接头例如，可以被葡萄糖苷酸酶降解的含葡萄糖苷酸的接头。肽基接头可以包括，例如二肽，例如缬氨酸-瓜氨酸，苯丙氨酸-赖氨酸或者缬氨酸-丙氨酸。其它合适的可降解的接头包括，例如，pH敏感接头（例如pH小于5.5时水解的接头，例如脲接头）和在还原条件下会降解的接头（例如二硫键接头）。不可降解的接头典型地在抗体被蛋白酶水解的条件下释放药物。

[0266] 连接到抗体之前，接头具有能够和某些氨基酸残基反应的活性反应基团，连接通过活性反应基团实现。巯基特异性的活性反应基团是优选的，并包括：例如马来酰亚胺类化合物，卤代酰胺（例如碘、溴或氯代的）；卤代酯（例如碘、溴或氯代的）；卤代甲基酮（例如碘、溴或氯代），苄基卤代物（例如碘、溴或氯代的）；乙烯基砜，吡啶基二硫化物；汞衍生物例如3,6-二-（汞甲基）二氧六环，而对离子是醋酸根、氯离子或者硝酸根；和聚亚甲基二甲基硫醚硫酸盐。接头可以包括，例如，通过硫代丁二酰亚胺连接到抗体上的马来酰亚胺。

[0267] 药物可以是任何细胞毒性，抑制细胞生长或者免疫抑制的药物。在实施方式中，接头连接抗体和药物，而药物具有可以和接头成键的功能性基团。例如，药物可以具有可以和连接物成键的氨基，羧基，巯基，羟基，或者酮基。在药物直接连接到接头的情况下，药物在连接到抗体之前，具有反应的活性基团。

[0268] 有用的药物类别包括，例如，抗微管蛋白药物、DNA小沟结合试剂、DNA复制抑制剂、烷化试剂、抗生素、叶酸拮抗物、抗代谢药物、化疗增敏剂、拓扑异构酶抑制剂、长春花生物碱等。特别有用的细胞毒性药物类的例子包括，例如，DNA小沟结合试剂、DNA烷基化试剂、和微管蛋白抑制剂、典型的细胞毒性药物包括、例如奥瑞他汀（auristatins）、喜树碱（camptothecins）、多卡霉素/倍癌霉素（duocarmycins）、依托泊甙（etoposides）、美登木素（maytansines）和美登素类化合物（maytansinoids）（例如DM1和DM4）、紫杉烷（taxanes）、苯二氮卓类（benzodiazepines）或者含有苯二氮卓的药物（benzodiazepine containing drugs）（例如吡咯并[1,4]苯二氮卓类（PBDs），吲哚啉苯并二氮卓类（indolinobenzodiazepines）和噁唑啉烷并苯并二氮卓类（oxazolidinobenzodiazepines））和长春花生物碱（vinca alkaloids）。

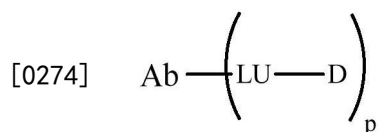
[0269] 在本发明中,药物-接头可以用于在一个简单步骤中形成ADC。在其它实施方式中,双功能连接物化合物可以用于在两步或多步方法中形成ADC。例如,半胱氨酸残基在第一步骤中与接头的反应活性部分反应,并且在随后的步骤中,接头上的功能性基团与药物反应,从而形成ADC。

[0270] 通常,选择接头上功能性基团,以利于特异性地与药物部分上的合适的反应活性基团进行反应。作为非限制性的例子,基于叠氮化合物的部分可以用于特异性地与药物部分上的反应性炔基基团反应。药物通过叠氮和炔基之间的1,3-偶极环加成,从而共价结合于接头。其它的有用的功能性基团包括,例如酮类和醛类(适合与酰肼类和烷氧基胺反应),膦(适合与叠氮反应);异氰酸酯和异硫氰酸酯(适合与胺类和醇类反应);和活化的酯类,例如N-羧基琥珀酰亚胺酯(适合与胺类和醇类反应)。这些和其它的连接策略,例如在《生物偶联技术》,第二版(Elsevier)中所描述的,是本领域技术人员所熟知的。本领域技术人员能够理解,对于药物部分和接头的选择性反应,当选择了一个互补对的反应活性功能基团时,该互补对的每一个成员既可以用于接头,也可以用于药物。

[0271] 本发明还提供了制备ADC的方法,可进一步地包括:将抗体与药物-接头化合物,在足以形成抗体偶联物(ADC)的条件下进行结合。

[0272] 在某些实施方式中,本发明方法包括:在足以形成抗体-接头偶联物的条件下,将抗体与双功能接头化合物进行结合。在这些实施方式中,本发明方法还进一步地包括:在足以将药物部分通过接头共价连接到抗体的条件下,将抗体接头偶联物与药物部分进行结合。

[0273] 在一些实施方式中,抗体药物偶联物ADC如下分子式所示:



[0275] 其中:

[0276] Ab是抗体,

[0277] LU是接头;

[0278] D是药物;

[0279] 而且下标p是选自1到8的值。

[0280] 检测用途和试剂盒

[0281] 本发明的抗体或其ADC可用于检测应用,例如用于检测样本,从而提供诊断信息。

[0282] 本发明中,所采用的样本(样品)包括细胞、组织样本和活检标本。本发明使用的术语“活检”应包括本领域技术人员已知的所有种类的活检。因此本发明中使用的活检可以包括例如肿瘤的切除样本、通过内窥镜方法或器官的穿刺或针刺活检制备的组织样本。

[0283] 本发明中使用的样本包括固定的或保存的细胞或组织样本。

[0284] 本发明还提供了一种指含有本发明的抗体(或其片段)的试剂盒,在本发明的一个优选例中,所述的试剂盒还包括容器、使用说明书、缓冲剂等。在优选例中,本发明的抗体可以固定于检测板。

[0285] 应用

[0286] 本发明还提供了本发明抗体、抗体偶联物ADC、分离的蛋白质、重组蛋白、和/或免

疫细胞的用途,例如用于制备诊断制剂或制备药物。

[0287] 较佳地,所述的药物是用于预防和/或治疗与SEMA4D表达或功能异常相关的疾病的药物。

[0288] 本发明中,所述与SEMA4D表达或功能异常相关的疾病是本领域常规的与SEMA4D表达或功能异常相关的疾病。较佳地,所述与SEMA4D表达或功能异常相关的疾病为癌症、自身免疫疾病或炎症疾病。

[0289] 本发明中,所述癌症为本领域常规的癌症,较佳地为结肠癌、肺癌、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌或胰腺癌。本发明中,所述自身免疫疾病或炎症疾病为本领域常规的自身免疫疾病或炎症疾病,较佳地为多发性硬化或关节炎。

[0290] 本发明抗体、ADC、分离的蛋白质、重组蛋白、和/或免疫细胞的用途,包括(但不限于):

[0291] (i) 诊断、预防和/或治疗肿瘤发生、生长和/或转移,尤其是SEMA4D高表达的肿瘤。所述肿瘤包括(但不限于):结肠癌、肺癌、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌或胰腺癌。

[0292] (ii) 诊断、预防和/或治疗自身免疫疾病,所述自身免疫疾病包括(但不限于):多发性硬化。

[0293] (iii) 诊断、预防和/或治疗炎症疾病,所述炎症疾病包括(但不限于):关节炎。

[0294] 药物组合物

[0295] 本发明还提供了一种组合物。在优选例中,所述的组合物是药物组合物,它含有上述的抗体或其活性片段或其融合蛋白或其ADC或相应的免疫细胞,以及药学上可接受的载体。通常,可将这些物质配制于无毒的、惰性的和药学上可接受的水性载体介质中,其中pH通常约为5-8,较佳地pH约为6-8,尽管pH值可随被配制物质的性质以及待治疗的病症而有所变化。

[0296] 配制好的药物组合物可以通过常规途径进行给药,其中包括(但不限于):瘤内、腹膜内、静脉内、或局部给药。典型地,本发明所述的药物组合物的给药途径较佳地为注射给药或口服给药。所述注射给药较佳地包括静脉注射、肌肉注射、腹腔注射、皮内注射或皮下注射等途径。所述的药物组合物为本领域常规的各种剂型,较佳地为固体、半固体或液体的形式,可以为水溶液、非水溶液或混悬液,更佳地为片剂、胶囊、颗粒剂、注射剂或输注剂等。

[0297] 本发明所述抗体也可以是由核苷酸序列在细胞内表达用于的细胞治疗,比如,所述抗体用于嵌合抗原受体T细胞免疫疗法(CAR-T)等。

[0298] 本发明所述的药物组合物是用于预防和/或治疗与SEMA4D表达或功能异常相关的疾病的药物组合物。

[0299] 本发明的药物组合物可直接用于结合SEMA4D蛋白分子,因而可用于预防和治疗肿瘤等疾病。

[0300] 本发明的药物组合物含有安全有效量(如0.001-99wt%,较佳地0.01-90wt%,更佳地0.1-80wt%)的本发明上述的单克隆抗体(或其偶联物)以及药学上可接受的载体或赋形剂。这类载体包括(但不限于):盐水、缓冲液、葡萄糖、水、甘油、乙醇、及其组合。药物制剂应与给药方式相匹配。本发明的药物组合物可以被制成针剂形式,例如用生理盐水或含有葡萄糖和其他辅剂的水溶液通过常规方法进行制备。药物组合物如针剂、溶液宜在无菌

条件下制造。活性成分的给药量是治疗有效量,例如每天约1微克/千克体重-约5毫克/千克体重。

[0301] 本发明中,较佳地,本发明所述的药物组合物还包括一种或多种药用载体。所述的药用载体为本领域常规药用载体,所述的药用载体可以为任意合适的生理学或药学上可接受的药物辅料。所述的药物辅料为本领域常规的药物辅料,较佳的包括药学上可接受的赋形剂、填充剂或稀释剂等。更佳地,所述的药物组合物包括0.01~99.99%的上述蛋白质和0.01~99.99%的药用载体,所述百分比为占所述药物组合物的质量百分比。

[0302] 本发明中,较佳地,所述的药物组合物的施用量为有效量,所述有效量为能够缓解或延迟疾病、退化性或损伤性病症进展的量。所述有效量可以以个体基础来测定,并将部分基于待治疗症状和所寻求结果的考虑。本领域技术人员可以通过使用个体基础等上述因素和使用不超过常规的实验来确定有效量。

[0303] 使用药物组合物时,是将安全有效量的免疫偶联物施用于哺乳动物,其中该安全有效量通常至少约10微克/千克体重,而且在大多数情况下不超过约50毫克/千克体重,较佳地该剂量是约10微克/千克体重-约20毫克/千克体重。当然,具体剂量还应考虑给药途径、病人健康状况等因素,这些都是熟练医师技能范围内的。

[0304] 本发明提供上述药物组合物在制备预防和/或治疗与SEMA4D表达或功能异常相关的疾病的药物中的应用。较佳地,所述与SEMA4D表达或功能异常相关的疾病为癌症、自身免疫疾病或炎症疾病。

[0305] 检测样品中SEMA4D蛋白的方法、组合物

[0306] 本发明还提供一种检测样品中SEMA4D蛋白(例如检测过表达SEMA4D细胞)的方法,包括如下的步骤:上述的抗体与待检样品在体外接触,检测上述的抗体与所述待检样品是否结合形成抗原-抗体复合物即可。

[0307] 所述的过表达的含义为本领域常规,指SEMA4D蛋白在待检样品中的RNA或蛋白质的过表达(由于转录增加、转录后加工、翻译、翻译后加工以及蛋白质降解改变),以及由于蛋白质运送模式改变(核定位增加)而导致的局部过表达和功能活性提高(如在底物的酶水解作用增加的情况下)。

[0308] 本发明中,上述是否结合形成抗原-抗体复合物的检测方式是本领域常规的检测方式,较佳地为流式细胞实验(FACS)检测。

[0309] 本发明提供一种检测样品中SEMA4D蛋白的组合物,其包括上述的抗体、重组蛋白、抗体偶联物、免疫细胞、或其组合作为活性成分。较佳地,其还包括上述的抗体的功能片段组成的化合物作为活性成分。

[0310] 在符合本领域常识的基础上,上述各优选条件,可任意组合,即得本发明各较佳实例。

[0311] 本发明的主要优点在于:

[0312] (1) SEMA4D抗体可以和人SEMA4D结合,具有高亲和力(nM范围);

[0313] (2) SEMA4D抗体与猴或鼠的SEMA4D具有交叉反应;

[0314] (3) SEMA4D抗体能阻断SEMA4D和受体Plexin B1的结合;

[0315] (4) 在细胞水平上,SEMA4D抗体能够抑制肿瘤细胞的脱落;

[0316] (5) 在细胞水平上,SEMA4D抗体能够抑制髓系抑制性细胞(MDSC)的生成;

[0317] (6) 在小鼠体内,SEMA4D抗体本身能够有效延缓肿瘤生长,与免疫检查点

[0318] CTLA4、PD-1抗体联用能有效抑制或者延缓肿瘤生长,提高对CTLA4、PD-1抗体的响应率,延长生存期限。

[0319] 下面结合具体实施例,进一步详陈本发明。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明详细条件的实验方法,通常按照常规条件如美国Sambrook.J等著《分子克隆实验室指南》(黄培堂等译,北京:科学出版社,2002年)中所述的条件,或按照制造厂商所建议的条件(例如商品说明书)。除非另外说明,否则百分比和份数按重量计算。以下实施例中所用的实验材料和试剂如无特别说明均可从市售渠道获得。

[0320] 实施例中所述的“室温”是指进行试验的操作间的温度,一般为15~30℃。

[0321] 实施例1杂交瘤技术制备SEMA4D抗体

[0322] (一) 免疫原的制备

[0323] A. 蛋白免疫原:

[0324] 将含有编码人源SEMA4D蛋白胞外区(hSEMA4D ECD) Met22-Arg734的核苷酸序列(如序列表SEQ ID No.421所示)克隆到带有His标签的pCP载体(克隆步骤由上海睿智化学研究有限公司完成),National Research Councell Canada)并按已建立的标准分子生物学方法制备质粒,具体方法参见[Sambrook,J.,Fritsch,E.F.,and Maniatis,T.(1989).Molecular Cloning:A Laboratory Manual,Second Edition(Plainview,New York:Cold Spring Harbor Laboratory Press)].CHO-S细胞(购自Gibco)使用聚醚酰亚胺(PEI,购自Polyscience)进行瞬时转染,并使用CDFortiCHO培养基(购自Gibco)在37℃下进行扩大培养。8-10天后收集细胞培养液,离心去除细胞成分,得到含人源SEMA4D蛋白胞外区的培养上清液。将培养上清液上样到Ni亲和层析柱(购自GE Healthcare),同时用紫外(UV)检测仪监测紫外吸收值(A280nm)的变化。上样后用磷酸缓冲液(pH7.8)清洗Ni亲和层析柱,直到紫外吸收值回到基线,然后用0-500mM的咪唑进行梯度洗脱。收集从Ni亲和层析柱上洗脱下来的带His标签的人源SEMA4D蛋白胞外区,用透析卡(购自Thermo Scientific)在4℃下将蛋白透析到PBS磷酸缓冲液(pH7.8)中,透析后的蛋白经超滤管(购自Millipore)浓缩,经0.22μm无菌过滤后分装保存于-80℃。即获得纯化的人源SEMA4D蛋白胞外区,作为免疫原,即hSEMA4D ECD-His。该免疫原在使用前进行一系列质控检测,如检测其蛋白浓度、纯度、分子量、生物活性等。

[0325] 其中,免疫原的生物活性采用细胞脱落实验检测(具体方法参见实施例5)。结果如图1和表3所示,该免疫原可以刺激肿瘤细胞脱落。

[0326] 表3免疫原的生物活性检测

[0327]	发光强度 (RLU)	蛋白免疫原浓度 (μg/mL)				
		5	2	1	0.5	0
		131765.75	110210.35	167051.20	391382.50	549948.45

[0328] B. 细胞免疫原:

[0329] 将含有编码人源SEMA4D全长的核苷酸序列(如序列表SEQ ID No.422所示)克隆到

pLVX-IRES-Hyg载体(购自Clontech),并按上述方法制备质粒。利用X-treme GENE HP DNA Transfection Reagent(购自Roche)包装慢病毒,并感染293F/Renca细胞(293F购自Invitrogen,Renca购自ATCC)。感染后的细胞在含有100/150 μ g/mL抗生素及10%胎牛血清的培养基中培养两周。用有限稀释法在96孔培养板中进行亚克隆,并置于37℃、5%(v/v) CO₂条件下培养,大约2周后选择部分单克隆孔扩增到6孔板中。对扩增后的克隆用商业化的SEMA4D抗体(购自R&D Systems)经FACS进行筛选。选择长势较好、荧光强度(MFI)较高、单克隆的细胞株继续扩大培养并液氮冻存,即获得表达人源SEMA4D的稳转细胞株。

[0330] 表4表达人源SEMA4D的293F/Renca细胞FACS筛选检测结果

序号	转染细胞克隆号	SEMA4D抗体		IgG亚型对照	
		阳性细胞 (%)	平均荧光 强度	阳性细胞 (%)	平均荧光强 度
1	293F hSEMA4D 31	99.06	11769	0.30	26
2	293F hSEMA4D 54	98.82	21009	0.44	26
[0331] 3	293F hSEMA4D 63	99.42	13437	0.40	29
4	293F hSEMA4D 64	99.31	15379	0.47	27
5	Renca hSEMA4D 5	85.08	3668	0.28	39
6	Renca hSEMA4D 11	86.97	5912	0.53	40
7	Renca hSEMA4D 13	89.58	6885	0.16	35
8	Renca hSEMA4D 49	88.53	6084	0.61	39

[0332] 具体选择结果如图2A-B和表4所示,表4中阳性细胞(%)指阳性细胞占总细胞数目的百分比。结果说明已经制得一系列人源SEMA4D表达阳性的293F/Renca稳转细胞株。

[0333] C.DNA免疫原:

[0334] 将含有编码人源SEMA4D全长的核苷酸序列(如序列表SEQ ID No.422,同细胞免疫原所示)克隆到pCP载体,并按上述方法制备质粒pCP-hSEMA4D。

[0335] (二)杂交瘤细胞的制备和抗体筛选

[0336] A.采用6~8周龄雌性SJM小鼠(购自上海斯莱克实验动物有限责任公司),小鼠在SPF条件下饲养。初次免疫时,将步骤(一)获得的蛋白免疫原(即hSEMA4D ECD-His)用弗氏完全佐剂乳化后腹腔注射0.2mL,即每只小鼠注射50 μ g蛋白免疫原。加强免疫时,免疫原用弗氏不完全佐剂乳化后腹腔注射0.2mL,即每只小鼠注射25 μ g蛋白免疫原。初次免疫与第一次加强免疫之间间隔2周,以后每次加强免疫之间间隔3周。每次加强免疫1周后采血,用ELISA和FACS检测血清中蛋白免疫原的抗体效价和特异性,结果如图3和表5所示。

[0337] 表5 ELISA检测蛋白免疫原免疫后SJM小鼠血清抗体效价

[0338]	OD 450 nm	血清稀释度						
	批次	1:100	1:10 ³	1:10 ⁴	1:10 ⁵	1:10 ⁶	1:10 ⁷	空白对照
	3251(SJL, TB2)	3.38	3.33	2.99	1.29	0.21	0.08	0.11
	3254(SJL, TB2)	3.10	3.31	2.75	1.11	0.18	0.08	0.08
	3258(SJL, TB2)	3.34	3.32	3.10	1.36	0.27	0.09	0.06
	3259(SJL, TB2)	3.20	3.40	2.99	1.42	0.26	0.08	0.08

[0339] 结果说明,经蛋白免疫原免疫后的小鼠的血清对免疫原均有不同程度的结合,呈现抗原抗体反应,其中最高稀释度在一百万左右。其中空白对照为1% (w/w) BSA,其中批次指第二次加强免疫后第七天的小鼠血清,表中的数据为OD450nm值。

[0340] B. 采用6~8周龄雌性Balb/c和SJL小鼠(购自上海斯莱克实验动物有限责任公司),小鼠在SPF条件下饲养。将步骤(一)获得的细胞免疫原(即293F hSEMA4D及Renca hSEMA4D)在T-75细胞培养瓶中扩大培养至90%汇合度,吸尽培养基,用DMEM基础培养基(购自Invitrogen)洗涤2次,然后用无酶细胞解离液(购自Invitrogen) 37℃处理直至细胞从培养皿壁上可脱落,收集细胞。用DMEM基础培养基洗涤2次,进行细胞计数后用磷酸盐缓冲液稀释至 2×10^7 细胞/mL。其中,Renca hSEMA4D细胞用10μg/mL丝裂霉素C处理4小时,后用磷酸盐缓冲液洗涤2次,稀释至 2×10^7 细胞/mL。每只小鼠每次免疫时腹腔注射0.5mL细胞悬液。初次免疫与第一次加强免疫之间间隔2周,以后每次加强免疫之间间隔3周。每次加强免疫1周后采血,用FACS检测血清中细胞免疫原的抗体效价和特异性。在第二次加强免疫后, FACS检测血清抗体效价达到1:1000以上(具体方法参见实施例3中的相关内容)。

[0341] C. 采用6~8周龄雌性Balb/c和SJL小鼠(购自上海斯莱克实验动物有限责任公司),小鼠在SPF条件下饲养。免疫时,将步骤(一)获得的DNA免疫原(即pCP-hSEMA4D)包裹在1.0μm的金粉微粒上(购自Bio-RAD),用Helios基因枪(Bio-RAD No.165-2431)进行注射,每只小鼠每次免疫注射4μg,免疫4次。初次免疫与第一次加强免疫,以及以后每次加强免疫之间间隔2周。每次加强免疫1周后采血,用ELISA和FACS检测血清中蛋白免疫原的抗体效价和特异性。在第三次加强免疫后, FACS检测血清抗体效价达到1:1000以上(具体方法参见实施例3中的相关内容)。

[0342] 步骤A、B、C完成后,对所选择的每只小鼠做最后一次免疫,腹腔注射25μg蛋白免疫原A(针对免疫原A进行免疫反应的小鼠)、含有人源SEMA4D表达的HEK293或者Renca稳转细胞系(针对免疫原B进行免疫反应的小鼠)、25μg蛋白免疫原A(针对免疫原C进行免疫反应的小鼠)。3-4天后处死小鼠,收集脾细胞。将脾脏研磨并通过70μm滤膜去除组织残渣,获得脾细胞悬液。用DMEM基础培养基(购自invitrogen) 1000转每分钟离心清洗细胞3次,然后按活细胞数目4:1比率与小鼠骨髓瘤细胞SP2/0(购自ATCC)混合,采用PEG, 50% (w/v) (购自Sigma,货号wt1450)介导的融合方法进行细胞融合(参见J Immunol Methods.1980;35:1-21.)。融合后的细胞稀释到含20% (w/w) 胎牛血清和1×HAT的DMEM培养基中。然后按 1×10^5 个/200μL每孔加入到96孔细胞培养板中,放入37℃、5% (v/v) CO₂培养箱中培养。9-14天后用ELISA或Acumen(微孔板细胞检测法)筛选细胞融合板上清,将ELISA中OD 450nm>1.0和Acumen中MFI值>100的阳性克隆扩增到24孔板,在含10% (w/w) HT胎牛血清的DMEM在37℃、

5% (v/v) CO₂条件下扩大培养。培养3天后收集24孔板中细胞上清液,收集上清液,对上清液进行抗体亚型分析,同时用FACS确定对CHO-K1 hSEMA4D的结合活性(结合活性的检测方法请分别参见实施例3),配体受体结合实验确定对SEMA4D受体的封闭活性(封闭活性的检测方法请分别参见实施例4),细胞脱落实验确定对SEMA4D诱导细胞脱落的抑制作用(抑制细胞脱落的检测方法请分别参见实施例5)。

[0343] 根据24孔板筛选结果,挑选FACS实验中平均荧光强度MFI值>150和细胞脱落实验中对SEMA4D诱导的细胞脱落有抑制作用>20%杂交瘤细胞作为符合条件的阳性克隆,选择符合条件的杂交瘤细胞用有限稀释法在96孔板中进行亚克隆,用含10% (w/w) FBS的DMEM培养基(购自invitrogen)在37℃、5% (v/v) CO₂条件下培养。亚克隆后10天用ELISA或Acumen进行初步筛选,挑选单个阳性单克隆扩增到24孔板继续培养。3天后用FACS评估对CHO-K1 hSEMA4D的结合活性,用配体受体结合实验评估对SEMA4D受体的封闭活性,用细胞脱落实验评估对SEMA4D诱导细胞脱落的抑制作用。其中,评估标准为MFI值>150和细胞脱落实验中对SEMA4D诱导的细胞脱落有抑制作用>50%。

[0344] 根据24孔板样品的检测结果,挑选出最优的克隆,并于含10% (w/w) FBS的DMEM培养基中(购自invitrogen)在37℃、5% (v/v) CO₂条件下将最优克隆进行扩大培养,液氮冻存即得最优的杂交瘤细胞,并可用于后续的抗体生产和纯化。

[0345] (三) 杂交瘤来源的先导抗体的生产和纯化

[0346] 由于杂交瘤细胞产生的抗体浓度较低,仅约1~10μg/mL且所得的抗体浓度变化较大;此外,培养基中细胞培养所产生的多种蛋白和培养基所含胎牛血清成分对很多生物活性分析方法有不同程度的干扰,因此需要进行小规模(1~5mg)的抗体生产纯化。

[0347] 将步骤(二)所得的杂交瘤细胞接种到T-75细胞培养瓶并用生产培养基(Hybridoma serum free medium,购自Invitrogen)驯化传代3代。待其生长状态良好,接种细胞培养转瓶。每个2升的培养转瓶中加入500mL生产培养基,接种细胞密度为 1.0×10^5 个/mL。盖紧瓶盖,将转瓶置于37℃培养箱中的转瓶机上,转速为3转/分钟。连续旋转培养14天后,收集细胞培养液,过滤去除细胞,并用0.45μm的滤膜过滤至培养上清液澄清。澄清的培养上清液可马上进行纯化或置于-30℃冻存。

[0348] 用2mL蛋白A柱(购自GE Healthcare)纯化200mL杂交瘤细胞培养上清液中的单克隆抗体。蛋白A柱先用3~5倍柱体积的平衡缓冲液(PBS磷酸缓冲液,pH7.4)平衡,然后将澄清的培养上清液上样到蛋白A柱,控制流速在1mL/分钟。上样完毕后用平衡缓冲液清洗蛋白A柱,平衡缓冲液的体积为蛋白A柱柱床体积的3~5倍。用洗脱液(0.1M柠檬酸缓冲液,pH4.5)洗脱结合在蛋白A柱上的单克隆抗体,用核酸蛋白检测仪监测洗脱情况(A280紫外吸收峰)。收集洗脱的单克隆抗体,加入10% (v/v) 1.0M Tris-HCl,pH8.0的缓冲液中和pH。然后立即用PBS磷酸缓冲液透析过夜,第二天换液1次并继续透析3小时。收集透析后的单克隆抗体,用0.22μm的滤器进行无菌过滤,无菌保存,即得纯化的SEMA4D抗体作为先导抗体。

[0349] 将纯化的SEMA4D抗体进行蛋白浓度(A280/1.4)、纯度、内毒(Lonza试剂盒)等检测分析,结果如表6所示,说明纯化的先导抗体的内毒素浓度在4.5EU/mg以内。

[0350] 表6SEMA4D纯化抗体的检测分析

[0351]

克隆号	抗体纯度	蛋白浓度 (mg/mL)	内毒素 (EU/mg)
8G4E12	> 90%	0.87	1.35
17H4B2	> 90%	0.94	1.38
12G10H1	> 90%	0.41	2.12
31G10C5	> 90%	0.23	3.42
32C8F10	> 90%	0.67	0.88
37C4F7	> 90%	0.29	1.81
37F11F9	> 90%	0.16	4.17
38H2E3	> 90%	0.83	1.53
42B7G2	> 90%	0.48	1.45
31C11G2	> 90%	0.49	0.55
84A2C4	> 90%	0.70	0.74
131H4A2	> 90%	0.78	2.45
142D6D11	> 90%	0.53	3.99
167H6H5	> 90%	0.50	0.82
166E12G6	> 90%	0.70	0.38

[0352] 实施例2噬菌体展示技术制备SEMA4D抗体

[0353] (一) SEMA4D蛋白的生物素化

[0354] 用0.15M的 Na_2HCO_3 透析实施例1制备的蛋白免疫原(即hSEMA4D ECD-His),终浓度为1mg/mL。将Biotin-NHS(购自Sigma Aldrich)溶解于DMF中,终浓度为10mg/mL。将Biotin-X-NHS和蛋白免疫原按摩尔比8:1的比例混合,室温放置30分钟后,加入1M的 NH_4Cl 终止反应。然后用PBS磷酸缓冲液(pH7.4)4℃透析过夜以去除游离的生物素,得到生物素化的免疫原(即生物素化的hSEMA4D ECD-His)。用BCA蛋白浓度测定试剂盒(购自Pierce)测定生物素化hSEMA4D ECD-His的浓度。

[0355] 生物素化hSEMA4D ECD-His的活性采用FACS方法测定。将表达人源SEMA4D受体Plexin B1的稳转细胞株293F hPlexin B1(稳转细胞株构建具体方法参见实施例4中的相关内容)和293F细胞在T-175细胞培养瓶中扩大培养至90%汇合度。吸尽培养基,用PBS磷酸缓冲液(购自Invitrogen)洗涤1次,然后用细胞解离液(TrypLE™ Express Enzyme,购自Life technology)处理和收集细胞。进行细胞计数后用PBS磷酸缓冲液洗涤细胞1次,并稀释至 1×10^6 个细胞每毫升,按每孔100 μL 加入到96孔FACS反应板中。在PBS磷酸缓冲液中加

入2% (w/w) 胎牛血清作为FACS缓冲液, 2000rpm 4℃离心洗涤1次。每孔加入100μL稀释的生物素化hSEMA4D ECD-His, 冰上孵育1小时。用FACS缓冲液离心洗涤2次, 每孔加入100μL荧光 (Alexa 488) 标记的二抗 (购自Invitrogen), 冰上孵育1小时。用FACS缓冲液离心洗涤3次。用200μL的FACS缓冲液悬浮细胞, 用FACS (FACS Verse, 购自BD) 检测和分析结果。

[0356] 表7 FACS检测生物素化hSEMA4D ECD-His与人Plexin B1稳转细胞株 (293F hPlexin B1) 的结合反应

[0357]	平均荧光强度MFI	生物素化hSEMA4D ECD-His浓度(nM)							
	细胞株	666.67	222.22	66.67	22.22	6.67	2.22	0.67	0.22
	293F hPlexin B1	2237.49	1088.87	617.83	229.40	125.06	61.90	53.11	41.84
	293F	122.45	94.70	91.31	78.16	78.47	74.91	71.67	63.12

[0358] 结果如图4和表7所示, 生物素化hSEMA4D ECD-His可以结合表达SEMA4D受体Plexin B1的稳转细胞株293F hPlexin B1。

[0359] (二) 噬菌体展示技术筛选SEMA4D抗体

[0360] 利用天然人的单链抗体 (ScFv) 噬菌体展示库 (由上海睿智化学研究有限公司构建) 筛选先导抗体。通过三轮生物淘选得到与SEMA4D结合的抗体。具体过程如下:

[0361] 第一轮生物淘选, 准备A、B、C三管, 在A管中先加入100μL链霉亲和素偶联的Dynabeads (购自Invitrogen) 及噬菌体ScFv抗体库, 在B管中先加入100μL链霉亲和素偶联的Dynabeads。然后在三管中分别加入10mL封闭液, 即含有2% (w/v) 脱脂奶粉的PBS磷酸缓冲液, 室温封闭2小时。将C管中的液体倒掉, 加入A管离心后收集的上清, 然后加入20μg步骤(一)制得的生物素化hSEMA4D ECD-His, 室温振荡孵育2小时。并且设置对照管, 仅未加入生物素化hSEMA4D ECD-His, 同样室温振荡孵育2小时。将B管离心获得封闭后的磁珠, 加入孵育后的混合液, 室温振荡孵育15分钟。置于磁力架中30秒, 用1mLPBST, 即含有0.05% (v/v) Tween-20的封闭液洗涤5次, 再用封闭液、PBS缓冲液洗涤5次。洗涤后, 每管加入1mL的10μg/mL胰酶, 37℃孵育30分钟以洗脱与生物素化hSEMA4D ECD-His结合的噬菌体。将1mL的胰酶溶液加到4mL处于对数生长期的大肠杆菌TG1 (购自LUCIGEN) 中, 37℃孵育30分钟, 得到TG1的培养液。将TG1的培养液梯度稀释, 涂布平板, 37℃培养过夜。计算所得的与生物素化hSEMA4D ECD-His结合的和对照管的克隆数, 并挑选20~40个克隆测序。

[0362] 同时, 将平板上的克隆用2YT培养基 (2YT培养基的配制方法为: 将10g酵母提取物、16g胰蛋白胍和5g NaCl加入1L水中, 用NaOH调至pH7.0, 高压灭菌) 洗涤、收集, 并接种到新鲜培养基中, 37℃培养至对数期。加入辅助噬菌体M13K07 (购自NEB, 货号N0315S), 辅助噬菌体与大肠杆菌TG1比例为1:1000, 混匀, 37℃静置30分钟。然后37℃振荡培养30分钟, 4000rpm离心10分钟后收集细胞, 加入新鲜2YT培养基, 30℃振荡培养4小时。5000rpm离心15分钟, 收集上清, 加入1/4上清体积的含有20% PEG的2.5M的NaCl溶液, 冰上放置过夜。5000rpm, 4℃离心30分钟, 收集噬菌体沉淀, 溶解在PBS缓冲液中。10000rpm离心10分钟去除残留的细胞碎片, 收集上清用于下一轮的生物淘选。

[0363] 第二、三轮生物淘选步骤与第一轮一致, 富集与生物素化的hSEMA4D ECD-His特异性结合的ScFv抗体序列。从第二、三轮的平板中挑选单克隆于96孔板培养, 每孔中含有200μ

L加抗生素的2YT培养基,37℃、1000rpm振荡培养过夜。取10μL过夜培养的上清加到4mL含抗生素培养基中,37℃、250rpm振荡培养1.5-2.5小时。添加终浓度为1mM的IPTG,30℃振荡培养16小时,4000rpm离心10分钟,上清即得到单链抗体。

[0364] 用ELISA方法确定筛选得到的scFv抗体具有与SEMA4D的结合活性。将OD450nm>1.0的克隆挑选出来进行测序,得到具有不同重链CDR3序列的克隆。然后再通过FACS和配体受体结合实验(具体检测方法请分别参见实施例4),选择FACS实验中MFI值>200并且在配体受体结合实验中细胞裂解上清对SEMA4D受体PlexinB1的封闭抑制率>50%的克隆作为符合条件的阳性克隆。

[0365] (三)噬菌体来源的先导抗体的生产和纯化

[0366] 根据阳性克隆的测序结果,设计引物(具体引物序列如表8所示)通过PCR方法分别扩增轻链和重链的可变区。配置50μL反应体系,包括0.5μL含有转染阳性克隆大肠杆菌TG1中提取的质粒、每种引物10pmol、25μL Q5高保真DNA聚合酶以及加水补足至50μL。设置PCR程序,预变性95℃5分钟,变性95℃30秒,退火55℃30秒,延伸68℃30秒,25个循环后再额外68℃延伸1分钟,得到PCR产物。其中PCR所用的DNA聚合酶,购自NEB,货号E0555L。取5μL PCR产物进行琼脂糖凝胶电泳检测,将检测阳性样品使用回收试剂盒纯化,其中回收试剂盒为QIAquick Gel extraction kit,购自Qiagen,货号28706。进行连接反应:插入片段3μL,酶切过的表达载体2μL,重组酶Exnase 2μL,缓冲液4μL,反应体系20μL,于37℃反应半小时得到连接产物,即构建好的重组载体。其中,重组酶购自Vazyme,货号C112-01/02;缓冲液为该重组酶配套购买使用的重组酶;将重链可变区定向克隆到包含信号肽和人源抗体重链IgG4(S228P)恒定区的表达载体(其中表达载体购买自Invitrogen,重组步骤由上海睿智化学研究有限公司完成),将轻链可变区定向克隆到包含信号肽和人源抗体轻链lambda恒定区的表达载体(其中表达载体购买自Invitrogen,重组步骤由上海睿智化学研究有限公司完成)中。将10μL连接产物加入100μL的感受态细胞(Ecos 101competent cells,购自Yeastern,货号FYE607)中,冰浴30分钟。再于42℃水浴热激90秒,放回冰上2分钟后加入800μL无抗生素的2YT培养基,于37℃摇床上以200rpm培养45分钟,取出200μL涂布于含100μg/mL氨苄青霉素的LB固体培养基上,于37℃孵箱过夜培养。次日,使用表达载体上引物pTT-EF1a-F和pSV40(其核苷酸序列分别为序列表SEQ ID No.430、SEQ ID No.431所示),配置30μL PCR体系,进行菌落PCR。菌落PCR的体系为:引物各1μL,10μL的PCR预混液(购自Novoprotein),补足至20μL。用移液器枪头蘸取菌落于PCR反应体系中吹吸,并吸出0.5μL点于另一块含100μg/mL氨苄青霉素的LB固体培养皿上以保存菌株。PCR反应结束后,取出5μL进行琼脂糖凝胶电泳检测,将阳性样品进行测序和分析[参见Kabat,“Sequences of Proteins of Immunological Interest,”National Institutes of Health,Bethesda,Md.(1991)]。

[0367] 表8阳性克隆的引物序列编号

[0368]	克隆号		正向引物	反向引物
	2D5	V _H	423	424
		V _L	425	426
	5D8	V _H	427	424
		V _L	428	429

[0369] 经过菌落PCR验证,将序列正确的重组抗体重、轻链的表达载体瞬时转染FreeStyle™ 293-F细胞(购自Invitrogen)以生产抗体。转染时,293-F细胞的密度应为 $1-1.5 \times 10^6$ 个/mL,100mL细胞需要100μg上述已构建好的重组载体(其中,重组重链载体和轻链载体的质量比为2:3)和200μg的转染试剂聚乙烯亚胺(PEI)。将重组载体和PEI分别加入到5mL培养基中,室温静置5分钟,0.22μm滤膜过滤后,将重组载体和PEI的混合物于室温静置15分钟。然后将上述混合物缓慢地加入到细胞中,在37℃、8% (v/v) CO₂培养箱中以120rpm的转速培养。7天后,3500g离心细胞培养液30分钟,收集上清液,0.22μm滤器过滤。

[0370] 用1mL蛋白A柱(购自GE Healthcare)纯化200mL澄清上清液中的单克隆抗体。蛋白A柱先用平衡缓冲液(PBS磷酸缓冲液,pH7.2)平衡,然后将上清液上样到蛋白A柱,控制流速在3mL/分钟。上样完毕后用平衡缓冲液清洗蛋白A柱,平衡缓冲液的体积为蛋白A柱柱床体积的20倍。用洗脱液(0.1M甘氨酸缓冲液,pH3.0)洗脱结合在蛋白A柱上的单克隆抗体,用紫外检测器监测洗脱情况(A280紫外吸收峰)。收集洗脱的抗体,加入10% (v/v) 1.0M Tris-HCl缓冲液中和pH。然后立即用PBS磷酸缓冲液透析过夜。收集透析后的单克隆抗体,用0.22μm的滤器进行无菌过滤,无菌保存,即得纯化的SEMA4D抗体作为先导抗体。

[0371] 将先导抗体进行蛋白浓度(A280/1.4)、纯度、内毒(Lonza试剂盒)等检测分析。结果如表9所示,结果显示,先导抗体内毒素浓度在1.0EU/mg以内。

[0372] 表9纯化的SEMA4D抗体检测分析

[0373]	克隆号	抗体纯度	蛋白浓度 (mg/mL)	内毒素 (EU/mg)
	2D5	>90%	0.57	0.90
	5D8	>90%	2.25	0.60

[0374] 实施例3先导抗体的鉴定

[0375] A、酶联免疫吸附实验(ELISA)检测抗体与SEMA4D蛋白的结合活性

[0376] 将实施例1和2所得的先导抗体进行与人源SEMA4D的结合反应。

[0377] 先将hSEMA4D ECD-His用PBS稀释到终浓度1.0μg/mL,然后以100μL每孔加到96孔ELISA板中,用塑料膜封好4℃孵育过夜。第二天用洗板液,即含有0.05% (v/v) Tween20的PBS缓冲液,洗板4次,加入封闭液,即含有0.05% (v/v) Tween20和2% (w/w) BSA的PBS缓冲液,37℃封闭1小时。倒掉封闭液,用洗板液洗板4次。每孔加入实施例1和2所得的纯化的先导抗体100μL。37℃孵育1小时后,用洗板液洗板4次。每孔加入1:10000稀释的辣根过氧化物酶(HRP)标记的二抗(购自Sigma)100μL,37℃孵育1小时后,用洗板液洗板4次。每孔加入100μL TMB底物,室温孵育5分钟,每孔加入100μL终止液(1.0N HCl)。用酶标仪读板机(SpectraMax M5e,购自Molecular Device)读取A450nm数值,结果如图5A~5B和表10~11所示,结果说明纯化后的抗体与人源SEMA4D蛋白在ELISA水平具有结合活性。其中表中的数据为OD450nm值。

[0378] 表10 ELISA检测SEMA4D纯化抗体与hSEMA4D ECD-His的结合活性

[0379]	OD450 nm	抗体浓度(nM)							
	克隆号	6.67	1.33	0.267	0.0533	0.0107	0.00213	0.00427	0.000085
	31G10C5	1.5906	1.5181	1.1505	0.5259	0.1974	0.1086	0.0915	0.0694
	32C8F10	2.3158	1.8696	1.2768	0.5510	0.2067	0.0858	0.0685	0.0699
	37C4F7	1.1916	0.9104	0.4099	0.1620	0.0864	0.0673	0.0623	0.0661
	37F11F9	1.5421	1.3912	0.8904	0.3650	0.1308	0.0929	0.0638	0.0658
	38H2E3	1.4596	1.0986	0.5313	0.1935	0.0878	0.0738	0.0744	0.0635
	42B7G2	2.0733	1.8718	1.3989	0.6956	0.2496	0.1100	0.0851	0.0753
	31C11G2	1.7445	1.6682	1.4693	0.8174	0.3366	0.1412	0.0939	0.0753
	鼠IgG对照	0.5327	0.2639	0.0791	0.0805	0.08135	0.0718	0.07885	0.0686

[0380] 表11 ELISA检测SEMA4D纯化抗体与hSEMA4D ECD-His的结合活性

[0381]	OD450 nm	抗体浓度(nM)							
	克隆号	66.7	13.3	2.67	0.533	0.107	0.0213	0.0427	0.00085
	2D5	2.5600	2.5915	2.6312	2.4705	1.3837	0.4508	0.1579	0.0924
	5D8	2.4082	2.3677	2.3631	1.9461	0.7801	0.1972	0.1021	0.0863
	人IgG对照	0.0859	0.0766	0.0740	0.0748	0.0717	0.0714	0.0754	0.0781

[0382] B、流式细胞实验(FACS)检测抗体与SEMA4D稳转细胞株的结合活性

[0383] 将含有编码人源SEMA4D全长的核苷酸序列(如序列表SEQ ID No.422,同细胞免疫原所示)克隆到pLVX-IRES-Hyg载体(购自Clontech),并按上述方法制备质粒。利用X-treme GENE HP DNA Transfection Reagent(购自Roche)包装慢病毒,并感染CHO-K1细胞(购自ATCC)。感染后的细胞在含有600 μ g/mL抗生素及10%胎牛血清的培养基中培养两周。用有限稀释法在96孔培养板中进行亚克隆及筛选(具体方法请参见上述细胞免疫原制备)。类似地,将含有编码猴源、鼠源SEMA4D全长的核苷酸序列(如序列表SEQ ID No.432,SEQ ID No.433)克隆到pLVX-IRES-Puro载体(购自Clontech),包装慢病毒并感染CHO-K1细胞(购自ATCC)。感染后的细胞在含有3 μ g/mL抗生素及10%胎牛血清的培养基中培养两周,并进行亚克隆及筛选。对扩增后的克隆用商业化的抗人、猴源SEMA4D抗体(购自Abcam)、抗鼠源SEMA4D抗体(购自eBioscience)经FACS进行筛选。选择长势较好、荧光强度(MFI)较高、单克隆的细胞株继续扩大培养并液氮冻存,即获得表达人源、猴源、鼠源SEMA4D的稳转细胞株,即CHO-K1 hSEMA4D、CHO-K1 cSEMA4D、CHO-K1 mSEMA4D。

[0384] 表12表达人源、猴源、鼠源SEMA4D的CHO-K1细胞FACS筛选检测结果

[0385]

序号	转染细胞克隆号	SEMA4D抗体		IgG亚型对照	
		阳性细胞 (%)	平均荧光 强度	阳性细胞 (%)	平均荧光 强度
1	CHO-K1 hSEMA4D 35	96.55	6871	1.39	33
2	CHO-K1 cSEMA4D 1A1	99.73	5992	2.42	40
3	CHO-K1 mSEMA4D 3A4	99.79	22070	29.83	86

[0386] 选择结果如图6A~6C和表12所示,表12中阳性细胞(%)指阳性细胞占总细胞数目的百分比。结果说明,已经制得一系列人源、猴源、鼠源SEMA4D表达阳性的CHO-K1细胞系。

[0387] 将获得的CHO-K1 hSEMA4D稳转细胞株和CHO-K1在T-175细胞培养瓶中扩大培养至90%汇合度。吸尽培养基,用PBS缓冲液(购自Invitrogen)洗涤1次,然后用细胞解离液(TrypLE™ Express Enzyme,购自Life technology公司)处理和收集细胞。进行细胞计数后用PBS磷酸缓冲液洗涤细胞1次,并稀释至 3×10^6 个细胞每毫升,按每孔100μL加入到96孔FACS反应板中。在PBS磷酸缓冲液中加入2% (w/w) 胎牛血清作为FACS缓冲液,2000rpm 4℃离心洗涤1次。每孔加入100μL稀释的纯化的先导抗体,冰上孵育1小时。用FACS缓冲液离心洗涤2次,每孔加入100μL荧光(Alexa 488)标记的二抗(购自Invitrogen),冰上孵育1小时。用FACS缓冲液离心洗涤2次。用200μL的FACS缓冲液悬浮细胞,用FACS (FACS Verse,购自BD)检测和分析结果。结果如图7A~7B和表13~14所示。

[0388] 表13 FACS检测SEMA4D纯化抗体与人源SEMA4D重组细胞(CHO-K1 hSEMA4D)的结合活性

[0389]

MFI	抗体浓度(nM)							
克隆号	66.7	13.3	2.67	0.534	0.107	0.0213	0.00427	0.000853
31G10C5	7410.89	6182.44	5855.91	3074.86	854.91	224.62	85.52	47.02
32C8F10	8761.39	7832.27	6172.32	2921.47	831.56	217.52	86.19	47.32
37C4F7	4742.60	4287.70	2341.61	738.49	209.77	76.61	45.42	36.85
37F11F9	4106.23	3956.55	2875.10	1115.32	307.69	100.57	51.02	38.21
38H2E3	5472.84	4625.70	2371.69	763.33	215.22	78.68	45.39	36.69
42B7G2	4124.42	3951.36	3786.30	1995.57	597.89	173.14	68.87	41.25
31C11G2	6754.96	6667.02	5971.43	3140.19	905.98	247.81	87.34	46.73
鼠IgG对照	214.00	40.20	35.63	36.52	36.10	35.82	35.45	35.50

[0390] 表14 FACS检测SEMA4D纯化抗体与人源SEMA4D重组细胞(CHO-K1 hSEMA4D)的结合活性

[0391]

MFI	抗体浓度(nM)							
克隆号	66.7	13.3	2.67	0.534	0.107	0.0213	0.00427	0.000853
2D5	6648.79	6492.92	4574.97	2075.64	754.48	213.61	82.31	45.81
5D8	6661.27	6339.14	4982.36	2213.93	708.49	288.70	184.60	102.83
人IgG对照	39.99	35.79	35.90	37.40	37.99	38.22	37.41	37.19

[0392] 结果说明:先导抗体可结合细胞表面的人源SEMA4D蛋白。其中表中的数据MFI为所测细胞群的平均荧光强度值。

[0393] 类似地,将获得的CHO-K1 cSEMA4D、CHO-K1 mSEMA4D稳转细胞株和CHO-K1在T-175细胞培养瓶中扩大培养、处理和收集细胞。进行细胞计数后用PBS稀释至 2×10^6 个细胞每毫升,洗涤后每孔加入100 μ L稀释的纯化的先导抗体,冰上孵育1小时。用FACS缓冲液离心洗涤2次,每孔加入100 μ L荧光(Alexa 488)标记的二抗(购自Invitrogen),冰上孵育1小时。用FACS缓冲液离心洗涤2次。用200 μ L的FACS缓冲液悬浮细胞,用FACS (FACS Verse,购自BD)检测和分析结果。结果如图8~9和表15~18所示。

[0394] 表15 FACS检测SEMA4D纯化抗体与猴源SEMA4D重组细胞(CHO-K1 cSEMA4D)的结合活性

[0395]	MFI	抗体浓度(nM)							
	克隆号	66.7	13.3	2.67	0.534	0.107	0.0213	0.00427	0.000853
	31G10C5	4604.46	4577.05	4539.26	3492.46	1313.06	414.45	151.62	61.55
	32C8F10	5782.65	5594.22	4915.67	2925.85	1013.02	291.20	97.56	49.69
	37C4F7	2899.53	2791.26	1944.91	759.87	236.58	79.37	38.25	29.02
	37F11F9	2523.27	2477.19	2170.39	925.03	299.57	103.12	45.35	29.48
	38H2E3	2885.18	2800.94	1753.64	601.00	209.62	69.10	35.03	26.06
	42B7G2	2666.85	2591.70	2638.81	1692.85	793.08	215.85	92.73	54.45
	31C11G2	4373.45	4389.07	4419.95	2984.70	1209.06	421.68	139.33	81.40
	鼠IgG对照	338.66	65.57	37.75	24.89	25.38	23.11	22.47	22.92

[0396] 表16 FACS检测SEMA4D纯化抗体与猴源SEMA4D重组细胞(CHO-K1 cSEMA4D)的结合活性

[0397]	MFI	抗体浓度(nM)							
	克隆号	66.7	13.3	2.67	0.534	0.107	0.0213	0.00427	0.000853
	2D5	8964.94	8749.24	6246.59	2460.77	737.65	233.43	91.10	53.25
	5D8	14516.07	14155.24	11117.54	3881.55	1064.27	289.51	106.08	60.93
	人IgG对照	48.92	86.71	33.31	32.07	31.55	31.64	31.61	31.63

[0398] 表17 FACS检测SEMA4D纯化抗体与鼠源SEMA4D重组细胞(CHO-K1 mSEMA4D)的结合活性

[0399]	MFI	抗体浓度(nM)							
	克隆号	66.7	13.3	2.67	0.534	0.107	0.0213	0.00427	0.000853
	31G10C5	32.42	30.89	30.09	30.28	29.57	29.64	29.75	30.06
	32C8F10	31.71	30.65	30.74	29.77	30.22	29.51	30.21	30.37
	37C4F7	29.98	29.78	29.99	29.19	30.10	30.79	30.49	30.23
	37F11F9	31.00	30.05	30.57	30.86	29.67	30.54	30.07	29.67
	38H2E3	29.99	31.01	30.68	29.49	30.52	30.15	29.93	30.11
	42B7G2	35.29	30.70	30.99	31.72	30.38	31.56	30.29	31.05
	31C11G2	31.44	31.33	30.47	30.66	30.64	30.77	31.37	30.93
	鼠IgG对照	34.68	30.28	30.38	29.50	29.83	30.50	30.15	29.77

[0400] 表18 FACS检测SEMA4D纯化抗体与鼠源SEMA4D重组细胞(CHO-K1 mSEMA4D)的结合活性

[0401]	MFI	抗体浓度(nM)							
	克隆号	66.7	13.3	2.67	0.534	0.107	0.0213	0.00427	0.000853
	2D5	5595.94	5051.43	3032.37	958.11	299.57	107.65	50.64	34.88
	5D8	5195.19	5088.39	2579.81	801.40	264.31	88.24	46.01	33.82
	人IgG对照	26.69	23.82	23.90	23.66	24.15	24.08	23.72	25.03

[0402] 结果说明：先导抗体可结合细胞表面的猴源SEMA4D蛋白，与猴源SEMA4D具有交叉反应。仅2D5及5D8二种抗体可结合细胞表面表达的鼠源SEMA4D，与鼠源SEMA4D具有交叉反应。其中表中的数据MFI为所测细胞群的平均荧光强度值。

[0403] 实施例4检测SEMA4D纯化抗体阻断SEMA4D与其受体PlexinB1的结合

[0404] 通过受体配体结合实验检测SEMA4D抗体阻断SEMA4D与其受体PlexinB1的结合。

[0405] 将含有编码人源Plexin B1全长的核苷酸序列(如序列表SEQ ID No.434)克隆到pLVX-IRES-Puro载体(购自Clontech)，并按上述方法制备质粒。利用X-treme GENE HP DNA Transfection Reagent(购自Roche)包装慢病毒，并感染293F细胞(购自Invitrogen)。感染后的细胞在含有0.25μg/mL抗生素及10%胎牛血清的培养基中培养两周。用有限稀释法在96孔培养板中进行亚克隆及筛选(具体方法请参见上述细胞免疫原制备)。对扩增后的克隆用商业化的抗人源Plexin B1抗体(购自R&D Systems)经FACS进行筛选。选择长势较好、荧光强度(MFI)较高、单克隆的细胞株继续扩大培养并液氮冻存，即获得表达人源Plexin B1的稳转细胞株，即293F hPlexin B1。

[0406] 选择结果如图10和表19所示，表19中阳性细胞(%)指阳性细胞占总细胞数目的百分比。

[0407] 表19表达人源Plexin B1的293F细胞FACS筛选检测结果

序号	转染细胞克隆号	Plexin B1抗体		IgG亚型对照	
		阳性细胞 (%)	平均荧光 强度	阳性细胞 (%)	平均荧光强 度
1	293F hPlexin B1 41	99.87	6381	2.74	27

[0409] 结果说明，已经制得人源Plexin B1表达阳性的293F细胞系。

[0410] 将获得的293F hPlexin B1稳转细胞株在T-175细胞培养瓶中扩大培养至90%汇合度。吸尽培养基，用PBS缓冲液(购自Invitrogen)洗涤1次，然后用细胞解离液(TrypLE™ Express Enzyme, 购自Life technology公司)处理和收集细胞。进行细胞计数后用PBS磷酸缓冲液洗涤细胞1次，并稀释至 1×10^6 个细胞每毫升，按每孔100μL加入到96孔FACS反应板中。在PBS磷酸缓冲液中加入2% (w/w) 胎牛血清作为FACS缓冲液，2000rpm 4℃离心洗涤1次。同时，将纯化的先导抗体和生物素化的hSEMA4D ECD-His混合，冰上孵育30分钟。之后每孔加入100μL混合物，冰上孵育1小时。用FACS缓冲液离心洗涤2次，每孔加入100μL荧光(Alexa 488)标记的二抗(购自Invitrogen)，冰上孵育1小时。用FACS缓冲液离心洗涤2次。用200μL的FACS缓冲液悬浮细胞，用FACS (FACS Verse, 购自BD) 检测和分析结果。结果如图

11A~11B和表20~21所示。

[0411] 表20 FACS检测SEMA4D纯化抗体封闭SEMA4D与其受体Plexin B1的结合活性

[0412]	MFI	抗体浓度 (nM)							
	克隆号	333	66. 7	13. 3	2. 67	0. 534	0. 107	0. 0213	0. 00427
	31G10C5	45. 42	54. 25	208. 75	334. 28	427. 01	459. 80	465. 81	470. 22
	32C8F10	85. 08	55. 54	203. 75	332. 55	420. 38	454. 20	463. 37	471. 25
	31C11G2	50. 84	54. 21	265. 98	414. 69	512. 62	529. 83	547. 28	544. 13
	鼠IgG对照	463. 78	471. 20	473. 80	469. 98	472. 07	473. 48	468. 24	486. 11

[0413] 表21 FACS检测SEMA4D纯化抗体封闭SEMA4D与其受体Plexin B1的结合活性

[0414]	MFI	抗体浓度 (nM)							
	克隆号	333	66.7	13.3	2.67	0.534	0.107	0.0213	0.00427
	2D5	33.87	39.61	126.29	228.09	306.02	342.41	362.03	367.84
	5D8	32.24	37.69	254.64	368.53	404.92	402.69	401.61	404.76
	人IgG对照	307.11	321.33	331.46	337.64	341.15	364.13	358.98	377.82

[0415] 结果表明,31G10C5、32C8F10、31C11G2以及2D5、5D8抗体能封闭SEMA4D与其受体Plexin B1的结合。其中表中的数据MFI为所测细胞群的平均荧光强度值。

[0416] 实施例5检测SEMA4D纯化抗体阻断SEMA4D对细胞脱落的诱导作用

[0417] 将获得的表达人源Plexin B1的稳转细胞株,即293F hPlexin B1,进行驯化。利用逐步降低胎牛血清的方法,即从10% (w/w) 逐步降至无血清,而后用FreeStyle 293F培养基进行培养(购自Invitrogen)。在96孔板中加入50μL浓度为5μg/mL的fibronectin,4℃孵育过夜。吸出所有剩余液体,放置于超净台中风干。进行细胞计数后稀释至 2×10^6 个细胞每毫升,按每孔50μL加入到96孔板中,在37℃、5% (v/v) CO₂条件下培养过夜。将50μL纯化的先导抗体和50μL hSEMA4D ECD-His混合,冰上孵育2小时。然后将100μL混合物加入到96孔板中,37℃孵育2小时。用PBS磷酸缓冲液洗涤细胞1次,加入等体积比的培养基及CellTiter-Glo® Reagent (购自Promega),实验操作严格按照试剂盒说明书要求。具体实验简述如下:在测定前将96孔板放在室温平衡30分钟,加入与细胞培养基等体积的CellTiter-Glo®试剂,放置在摇床2分钟以诱导细胞裂解,再将孔板放置在室温10分钟来稳定发光信号,最后用酶标仪读板机(SpectraMax M5e,购自Molecular Device)读取冷光(luminescence)光强。结果如图12A~12B和表22~23所示。

[0418] 表22 SEMA4D纯化抗体阻断SEMA4D蛋白对细胞脱落的诱导作用

[0419]

发光 (RLU)	抗体浓度 (nM)									
克隆号	33. 33	22. 22	14. 81	9. 88	6. 58	4. 39	2. 93	1. 95	1. 30	0. 87
31G10C5	143299	126099	109496	75270	113045	88708	85655	74122	24846	23686
32C8F10	99185	97891	90679	72226	99962	56086	38706	60308	26604	32037
37C4F7	127790	110456	112260	110539	138606	58967	98258	84340	49793	58362
37F11F9	107667	135449	101415	112565	90959	74665	77629	80991	46294	42469
38H2E3	83901	87025	105125	95655	119750	108942	72613	79955	56415	44696
42B7G2	113019	76112	82631	114202	136947	96666	93388	69694	96123	72429
31C11G2	100509	75213	89295	144059	132151	74820	114189	122338	101960	63009
鼠IgG对照	65078	71250	64531	68114	53568	64271	71547	70694	66019	53229

[0420] 表23 SEMA4D纯化抗体阻断SEMA4D蛋白对细胞脱落的诱导作用

[0421]	发光 (RLU)	抗体浓度 (nM)											
	克隆号	100.00	66.67	44.44	29.63	19.75	13.17	8.78	5.85	3.90	2.60	1.73	1.16
	2D5	135157	148891	129943	66580	29739	18259	19262	19070	16755	15299	18460	20247
	5D8	158530	127052	72714	35764	38746	20221	16241	16105	25449	15499	19323	19824
	人IgG对照	21023	21215	24067	19742	26975	19580	16712	24067	24075	19589	20718	25152

[0422] 结果说明:纯化后的抗体能够显著阻断SEMA4D对细胞脱落的诱导作用。其中表中的数据为所测细胞群的平均冷光强度值,以反映活细胞的数目。

[0423] 实施例6竞争性FACS鉴定SEMA4D抗体结合的抗原表位

[0424] 将纯化的杂交瘤SEMA4D抗体和全人源SEMA4D抗体进行竞争性流式细胞实验(FACS),分析不同抗体所结合的抗原表位是否与对比例抗体VX15存在竞争。

[0425] 将获得的CHO-K1 hSEMA4D稳转细胞株在T-175细胞培养瓶中扩大培养至90%汇合度。吸尽培养基,用PBS缓冲液(购自Invitrogen)洗涤1次,然后用细胞解离液(TrypLE™ Express Enzyme,购自Life technology公司)处理和收集细胞。进行细胞计数后用PBS磷酸缓冲液洗涤细胞1次,并稀释至 3×10^6 个细胞每毫升,按每孔100μL加入到96孔FACS反应板中。在PBS磷酸缓冲液中加入2% (w/w) 胎牛血清作为FACS缓冲液,2000rpm 4℃离心洗涤1次。每孔加入100μL稀释的浓度为6μg/mL的先导抗体及IgG对照,冰上孵育1小时。然后每孔加入100μL稀释的浓度为0.67μg/mL的荧光(Alexa 488)标记的竞争性抗体及IgG对照,冰上避光孵育1小时。用FACS缓冲液离心洗涤2次。用200μL的FACS缓冲液悬浮细胞,用FACS (FACS Verse,购自BD) 检测和分析结果。结果如表24~25所示。

[0426] 表24 SEMA4D纯化抗体竞争VX15与CHO-K1 hSEMA4D稳转细胞株结合

克隆号	31G10C5	32C8F10	37C4F7	37F11F9	38H2E3	42B7G2	31C11G2
Alexa 488-VX15	42%	42%	20%	25%	21%	15%	44%

[0428] 表25 SEMA4D纯化抗体竞争VX15与CHO-K1 hSEMA4D稳转细胞株结合

克隆号	Alexa 488-2D5	Alexa 488-5D8	Alexa 488-VX15
2D5	97%	70%	98%
5D8	55%	96%	95%
VX15	96%	98%	97%

[0430] 结果表明:不同SEMA4D抗体所结合的抗原表位存在不同程度的竞争性。其中,

[0431] (1) 31G10C5、32C8F10、37C4F7、37F11F9、38H2E3、42B7G2及31C11G2与对比比例抗体VX15的抗原表位并不存在竞争性,因此可能结合的抗原表位不同;

[0432] (2) 2D5、5D8与对比比例抗体VX15的抗原表位存在竞争性,可能结合相似的抗原表位。

[0433] 其中表24、25中的数据为加入竞争性抗体后,对原抗体与CHO-K1 hSEMA4D稳转细胞株结合水平的抑制率(%)。

[0434] 实施例7轻重链可变区氨基酸序列测定

[0435] A、杂交瘤制备SEMA4D抗体轻重链可变区氨基酸序列测定

[0436] 总RNA分离:将实施例1所选先导抗体所对应的亚克隆培养上清液检验过抗原结合后(即经过实施例3~5的检定和活性测定后),通过离心搜集 5×10^7 个杂交瘤细胞,加入1mL Trizol混匀并转移到1.5mL离心管中,室温静置5分钟。加0.2mL氯仿,振荡15秒,静置2分钟后于4℃,12000g离心5分钟,取上清转移到新的1.5mL离心管中。加入0.5mL异丙醇,将管中液体轻轻混匀,室温静置10分钟后于4℃,12000g离心15分钟,弃上清。加入1mL 75% (v/v) 乙醇,轻轻洗涤沉淀,4℃,12000g离心5分钟后弃上清,将沉淀物晾干,加入DEPC处理过的H₂O溶解(55℃水浴促进溶解10分钟),即得总RNA。

[0437] 逆转录与PCR:取1μg总RNA,配置10μl体系,加入逆转录酶后于37℃反应20分钟,于85℃反应10秒钟终止反应。配置50μL PCR体系,包括1μL cDNA、每种引物25pmol、1μL DNA聚合酶以及相配的缓冲体系、250μmol dNTPs。设置PCR程序,95℃预变性3分钟,95℃变性30秒,55℃退火30秒,72℃延伸30秒,30个循环后再额外于72℃延伸5分钟,得PCR产物。其中逆转录所用的试剂盒为PrimeScript RT Master Mix,购自Takara,货号RR036;PCR所用的酶为GoTaq G2Hot Start Green Master Mix,货号M7423(购自Promega)。PCR引物为Mouse Ig Primer Set,货号69831-3(购自Novagen)。

[0438] 克隆与测序:取5μL PCR产物进行琼脂糖凝胶电泳检测,将检测阳性样品使用柱回收试剂盒纯化,其中回收试剂盒为NucleoSpin®Gel&PCR Clean-up,购自MACHEREY-NAGEL,货号740609。进行连接反应:样品50ng,T载体50ng,连接酶0.5μL,缓冲液1μL,反应体系10μL,于16℃反应半小时得连接产物。其中连接的试剂盒为pMD™18-T Vector Cloning Kit,货号6011(购自Takara);取5μL连接产物加入100μL的感受态细胞(Ecos 101competent cells,购自Yeastern,货号FYE607)中,冰浴5分钟,而后于42℃水浴热激1分钟,放回冰上1分钟后加入500μL无抗生素LB培养基,于37℃摇床上以200RPM的速度复苏30分钟,取出200μ

L涂布于含抗生素的LB固体培养基上于37℃孵箱过夜培养。次日,使用T载体上引物M13F和M13R配置30μL PCR体系,进行菌落PCR,用移液器枪头蘸取菌落于PCR反应体系中吹吸,并吸出0.5μL点于另一块含100μg/mL氨苄青霉素的LB固体培养皿上以保存菌株。PCR反应结束后,取出5μL进行琼脂糖凝胶电泳检测,将阳性样品进行测序和分析[参见Kabat,“Sequences of Proteins of Immunological Interest,”National Institutes of Health,Bethesda,Md.(1991)]。测序结果如表26~27所示。

[0439] B、噬菌体展示技术制备全人源SEMA4D抗体轻重链可变区氨基酸序列测定

[0440] 本发明噬菌体展示技术制备的全人源SEMA4D抗体的克隆和测序请参见实施例2第(三)部分,表26~27也包含了这部分测序结果。

[0441] 表26 SEMA4D抗体氨基酸序列编号

克隆号	重链蛋白				轻链蛋白			
	可变区	CDR1	CDR2	CDR3	可变区	CDR1	CDR2	CDR3
8G4E12	1	2	3	4	5	6	7	8

[0443]

10F5E11	9	10	11	12	13	14	15	16
16C6D11	17	18	19	20	21	22	23	24
17D4A3	25	26	27	28	29	30	31	32
17H4B2	33	34	35	36	37	38	39	40
24D4E5	41	42	43	44	45	46	47	48
28G7B10	49	50	51	52	53	54	55	56
30B1C7	57	58	59	60	61	62	63	64
12G10H1	65	66	67	68	69	70	71	72
17A10A2	73	74	75	76	77	78	79	80
25C1B3	81	82	83	84	85	86	87	88
28D2E1	89	90	91	92	93	94	95	96
31G10C5	97	98	99	100	101	102	103	104
32C8F10	105	106	107	108	109	110	111	112
35D2B9	113	114	115	116	117	118	119	120
37C4F7	121	122	123	124	125	126	127	128
37F11F9	129	130	131	132	133	134	135	136
38H2E3	137	138	139	140	141	142	143	144
42B7G2	145	146	147	148	149	150	151	152
31C11G2	153	154	155	156	157	158	159	160
80G1G1	161	162	163	164	165	166	167	168
80E7E2	169	170	171	172	173	174	175	176
84A2C4	177	178	179	180	181	182	183	184
88B4D4	185	186	187	188	189	190	191	192
89G3E8	193	194	195	196	197	198	199	200
90H5D3	201	202	203	204	205	206	207	208
90F3B2	209	210	211	212	213	214	215	216
118C7E6	217	218	219	220	221	222	223	224
131H4A2	225	226	227	228	229	230	231	232
132G4B6	233	234	235	236	237	238	239	240

[0444]

144D3B11	241	242	243	244	245	246	247	248
133G11E12	249	250	251	252	253	254	255	256
134C11G10	257	258	259	260	261	262	263	264
134D3B6	265	266	267	268	269	270	271	272
138E9A2	273	274	275	276	277	278	279	280
138F9B5	281	282	283	284	285	286	287	288
142D6D11	289	290	291	292	293	294	295	296
145E10H5	297	298	299	300	301	302	303	304
167H6H5	305	306	307	308	309	310	311	312
166E12G6	313	314	315	316	317	318	319	320
2D5	321	322	323	324	325	326	327	328
5D8	329	330	331	332	333	334	335	336

[0445] 其中,表26中的数字即为序列表中序列号,如8G4E12的重链蛋白可变区的氨基酸序列为SEQ ID No.1,8G4E12的重链蛋白可变区中CDR1的氨基酸序列为SEQ ID No.2。

[0446] 表27 SEMA4D抗体基因核苷酸序列编号

[0447]

克隆号	重链蛋白可变区	轻链蛋白可变区
8G4E12	337	338
10F5E11	339	340
16C6D11	341	342
17D4A3	343	344
17H4B2	345	346
24D4E5	347	348
28G7B10	349	350
30B1C7	351	352
12G10H1	353	354
17A10A2	355	356
25C1B3	357	358

[0448]

28D2E1	359	360
31G10C5	361	362
32C8F10	363	364
35D2B9	365	366
37C4F7	367	368
37F11F9	369	370
38H2E3	371	372
42B7G2	373	374
31C11G2	375	376
80G1G1	377	378
80E7E2	379	380
84A2C4	381	382
88B4D4	383	384
89G3E8	385	386
90H5D3	387	388
90F3B2	389	390
118C7E6	391	392
131H4A2	393	394
132G4B6	395	396
144D3B11	397	398
133G11E12	399	400
134C11G10	401	402
134D3B6	403	404
138E9A2	405	406
138F9B5	407	408
142D6D11	409	410
145E10H5	411	412
167H6H5	413	414
166E12G6	415	416

[0449]	2D5	417	418
	5D8	419	420

[0450] 其中,表27中的数字即为序列表中序列号(“SEQ ID NO:”编号),如编码8G4E12的重链蛋白可变区氨基酸序列的核苷酸序列为SEQ ID No.337,编码8G4E12的轻链蛋白可变区氨基酸序列的核苷酸序列为SEQ ID No.338。

[0451] 编码8G4E12的重链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.337中的第91位至第105位;

[0452] 编码8G4E12的重链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.337中的第148位至第198位;

[0453] 编码8G4E12的重链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.337中的第295位至第321位;

[0454] 编码8G4E12的轻链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.338中的第70位至第102位;

[0455] 编码8G4E12的轻链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.338中的第148位至第168位;

[0456] 编码8G4E12的轻链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.338中的第265位至第291位;

[0457] 编码10F5E11的重链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.339中的第91位至第105位;

[0458] 编码10F5E11的重链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.339中的第148位至第198位;

[0459] 编码10F5E11的重链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.339中的第295位至第321位;

[0460] 编码10F5E11的轻链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.340中的第70位至第117位;

[0461] 编码10F5E11的轻链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.340中的第163位至第183位;

[0462] 编码10F5E11的轻链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.340中的第280位至第306位;

[0463] 编码16C6D11的重链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.341中的第91位至第105位;

[0464] 编码16C6D11的重链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.341中的第148位至第198位;

[0465] 编码16C6D11的重链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.341中的第295位至第318位;

[0466] 编码16C6D11的轻链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.342中的第70位至第102位;

[0467] 编码16C6D11的轻链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.342中

的第148位至第168位；

[0468] 编码16C6D11的轻链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.342中的第265位至第291位；

[0469] 编码17D4A3的重链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.343中的第91位至第105位；

[0470] 编码17D4A3的重链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.343中的第148位至第204位；

[0471] 编码17D4A3的重链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.343中的第301位至第330位；

[0472] 编码17D4A3的轻链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.344中的第70位至第117位；

[0473] 编码17D4A3的轻链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.344中的第163位至第183位；

[0474] 编码17D4A3的轻链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.344中的第280位至第306位；

[0475] 编码17H4B2的重链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.345中的第91位至第105位；

[0476] 编码17H4B2的重链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.345中的第148位至第198位；

[0477] 编码17H4B2的重链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.345中的第295位至第321位；

[0478] 编码17H4B2的轻链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.346中的第70位至第105位；

[0479] 编码17H4B2的轻链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.346中的第151位至第171位；

[0480] 编码17H4B2的轻链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.346中的第268位至第300位；

[0481] 编码24D4E5的重链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.347中的第91位至第108位；

[0482] 编码24D4E5的重链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.347中的第151位至第198位；

[0483] 编码24D4E5的重链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.347中的第295位至第327位；

[0484] 编码24D4E5的轻链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.348中的第70位至第99位；

[0485] 编码24D4E5的轻链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.348中的第145位至第165位；

[0486] 编码24D4E5的轻链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.348中的第262位至第285位；

- [0487] 编码28G7B10的重链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.349中的第91位至第105位；
- [0488] 编码28G7B10的重链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.349中的第148位至第198位；
- [0489] 编码28G7B10的重链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.349中的第295位至第333位；
- [0490] 编码28G7B10的轻链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.350中的第70位至第102位；
- [0491] 编码28G7B10的轻链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.350中的第148位至第168位；
- [0492] 编码28G7B10的轻链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.350中的第265位至第288位；
- [0493] 编码30B1C7的重链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.351中的第91位至第105位；
- [0494] 编码30B1C7的重链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.351中的第148位至第198位；
- [0495] 编码30B1C7的重链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.351中的第295位至第315位；
- [0496] 编码30B1C7的轻链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.352中的第70位至第102位；
- [0497] 编码30B1C7的轻链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.352中的第148位至第168位；
- [0498] 编码30B1C7的轻链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.352中的第265位至第291位；
- [0499] 编码12G10H1的重链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.353中的第91位至第105位；
- [0500] 编码12G10H1的重链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.353中的第148位至第198位；
- [0501] 编码12G10H1的重链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.353中的第295位至第324位；
- [0502] 编码12G10H1的轻链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.354中的第70位至第114位；
- [0503] 编码12G10H1的轻链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.354中的第160位至第180位；
- [0504] 编码12G10H1的轻链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.354中的第277位至第303位；
- [0505] 编码17A10A2的重链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.355中的第91位至第105位；
- [0506] 编码17A10A2的重链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.355中

的第148位至第198位；

[0507] 编码17A10A2的重链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.355中的第295位至第321位；

[0508] 编码17A10A2的轻链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.356中的第70位至第99位；

[0509] 编码17A10A2的轻链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.356中的第145位至第165位；

[0510] 编码17A10A2的轻链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.356中的第262位至第288位；

[0511] 编码25C1B3的重链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.357中的第91位至第105位；

[0512] 编码25C1B3的重链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.357中的第148位至第198位；

[0513] 编码25C1B3的重链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.357中的第295位至第321位；

[0514] 编码25C1B3的轻链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.358中的第70位至第117位；

[0515] 编码25C1B3的轻链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.358中的第163位至第183位；

[0516] 编码25C1B3的轻链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.358中的第280位至第306位；

[0517] 编码28D2E1的重链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.359中的第91位至第105位；

[0518] 编码28D2E1的重链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.359中的第148位至第204位；

[0519] 编码28D2E1的重链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.359中的第301位至第330位；

[0520] 编码28D2E1的轻链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.360中的第70位至第117位；

[0521] 编码28D2E1的轻链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.360中的第163位至第183位；

[0522] 编码28D2E1的轻链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.360中的第280位至第306位；

[0523] 编码31G10C5的重链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.361中的第91位至第105位；

[0524] 编码31G10C5的重链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.361中的第148位至第198位；

[0525] 编码31G10C5的重链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.361中的第295位至第318位；

- [0526] 编码31G10C5的轻链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.362中的第70位至第99位；
- [0527] 编码31G10C5的轻链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.362中的第145位至第165位；
- [0528] 编码31G10C5的轻链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.362中的第262位至第288位；
- [0529] 编码32C8F10的重链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.363中的第91位至第105位；
- [0530] 编码32C8F10的重链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.363中的第148位至第198位；
- [0531] 编码32C8F10的重链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.363中的第295位至第318位；
- [0532] 编码32C8F10的轻链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.364中的第70位至第99位；
- [0533] 编码32C8F10的轻链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.364中的第145位至第165位；
- [0534] 编码32C8F10的轻链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.364中的第262位至第288位；
- [0535] 编码35D2B9的重链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.365中的第91位至第105位；
- [0536] 编码35D2B9的重链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.365中的第148位至第198位；
- [0537] 编码35D2B9的重链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.365中的第295位至第324位；
- [0538] 编码35D2B9的轻链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.366中的第70位至第99位；
- [0539] 编码35D2B9的轻链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.366中的第145位至第165位；
- [0540] 编码35D2B9的轻链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.366中的第262位至第288位；
- [0541] 编码37C4F7的重链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.367中的第91位至第105位；
- [0542] 编码37C4F7的重链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.367中的第148位至第198位；
- [0543] 编码37C4F7的重链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.367中的第295位至第333位；
- [0544] 编码37C4F7的轻链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.368中的第70位至第117位；
- [0545] 编码37C4F7的轻链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.368中的

第163位至第183位；

[0546] 编码37C4F7的轻链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.368中的第265位至第291位；

[0547] 编码37F11F9的重链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.369中的第91位至第105位；

[0548] 编码37F11F9的重链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.369中的第148位至第198位；

[0549] 编码37F11F9的重链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.369中的第295位至第336位；

[0550] 编码37F11F9的轻链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.370中的第70位至第102位；

[0551] 编码37F11F9的轻链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.370中的第148位至第168位；

[0552] 编码37F11F9的轻链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.370中的第265位至第291位；

[0553] 编码38H2E3的重链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.371中的第91位至第105位；

[0554] 编码38H2E3的重链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.371中的第148位至第198位；

[0555] 编码38H2E3的重链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.371中的第295位至第333位；

[0556] 编码38H2E3的轻链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.372中的第70位至第117位；

[0557] 编码38H2E3的轻链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.372中的第163位至第183位；

[0558] 编码38H2E3的轻链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.372中的第280位至第306位；

[0559] 编码42B7G2的重链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.373中的第91位至第105位；

[0560] 编码42B7G2的重链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.373中的第148位至第198位；

[0561] 编码42B7G2的重链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.373中的第295位至第336位；

[0562] 编码42B7G2的轻链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.374中的第70位至第114位；

[0563] 编码42B7G2的轻链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.374中的第160位至第180位；

[0564] 编码42B7G2的轻链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.374中的第280位至第306位；

- [0565] 编码31C11G2的重链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.375中的第91位至第105位；
- [0566] 编码31C11G2的重链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.375中的第148位至第198位；
- [0567] 编码31C11G2的重链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.375中的第295位至第318位；
- [0568] 编码31C11G2的轻链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.376中的第70位至第99位；
- [0569] 编码31C11G2的轻链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.376中的第145位至第165位；
- [0570] 编码31C11G2的轻链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.376中的第262位至第288位；
- [0571] 编码80G1G1的重链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.377中的第91位至第105位；
- [0572] 编码80G1G1的重链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.377中的第148位至第195位；
- [0573] 编码80G1G1的重链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.377中的第292位至第318位；
- [0574] 编码80G1G1的轻链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.378中的第70位至第99位；
- [0575] 编码80G1G1的轻链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.378中的第145位至第165位；
- [0576] 编码80G1G1的轻链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.378中的第262位至第288位；
- [0577] 编码80E7E2的重链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.379中的第91位至第105位；
- [0578] 编码80E7E2的重链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.379中的第148位至第198位；
- [0579] 编码80E7E2的重链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.379中的第295位至第321位；
- [0580] 编码80E7E2的轻链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.380中的第70位至第114位；
- [0581] 编码80E7E2的轻链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.380中的第160位至第180位；
- [0582] 编码80E7E2的轻链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.380中的第277位至第303位；
- [0583] 编码84A2C4的重链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.381中的第91位至第105位；
- [0584] 编码84A2C4的重链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.381中的

第148位至第198位；

[0585] 编码84A2C4的重链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.381中的第295位至第321位；

[0586] 编码84A2C4的轻链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.382中的第70位至第114位；

[0587] 编码84A2C4的轻链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.382中的第160位至第180位；

[0588] 编码84A2C4的轻链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.382中的第277位至第303位；

[0589] 编码88B4D4的重链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.383中的第91位至第105位；

[0590] 编码88B4D4的重链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.383中的第148位至第195位；

[0591] 编码88B4D4的重链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.383中的第292位至第318位；

[0592] 编码88B4D4的轻链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.384中的第70位至第99位；

[0593] 编码88B4D4的轻链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.384中的第145位至第165位；

[0594] 编码88B4D4的轻链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.384中的第262位至第288位；

[0595] 编码89G3E8的重链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.385中的第91位至第105位；

[0596] 编码89G3E8的重链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.385中的第148位至第195位；

[0597] 编码89G3E8的重链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.385中的第292位至第333位；

[0598] 编码89G3E8的轻链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.386中的第70位至第117位；

[0599] 编码89G3E8的轻链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.386中的第163位至第183位；

[0600] 编码89G3E8的轻链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.386中的第280位至第306位；

[0601] 编码90H5D3的重链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.387中的第91位至第105位；

[0602] 编码90H5D3的重链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.387中的第148位至第195位；

[0603] 编码90H5D3的重链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.387中的第292位至第318位；

- [0604] 编码90H5D3的轻链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.388中的第70位至第99位；
- [0605] 编码90H5D3的轻链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.388中的第145位至第165位；
- [0606] 编码90H5D3的轻链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.388中的第262位至第288位；
- [0607] 编码90F3B2的重链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.389中的第91位至第105位；
- [0608] 编码90F3B2的重链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.389中的第148位至第195位；
- [0609] 编码90F3B2的重链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.389中的第292位至第333位；
- [0610] 编码90F3B2的轻链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.390中的第70位至第117位；
- [0611] 编码90F3B2的轻链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.390中的第163位至第183位；
- [0612] 编码90F3B2的轻链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.390中的第280位至第306位；
- [0613] 编码118C7E6的重链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.391中的第91位至第105位；
- [0614] 编码118C7E6的重链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.391中的第148位至第198位；
- [0615] 编码118C7E6的重链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.391中的第295位至第333位；
- [0616] 编码118C7E6的轻链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.392中的第70位至第102位；
- [0617] 编码118C7E6的轻链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.392中的第148位至第168位；
- [0618] 编码118C7E6的轻链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.392中的第265位至第291位；
- [0619] 编码131H4A2的重链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.393中的第91位至第105位；
- [0620] 编码131H4A2的重链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.393中的第148位至第198位；
- [0621] 编码131H4A2的重链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.393中的第295位至第312位；
- [0622] 编码131H4A2的轻链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.394中的第70位至第102位；
- [0623] 编码131H4A2的轻链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.394中

的第148位至第168位；

[0624] 编码131H4A2的轻链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.394中的第265位至第291位；

[0625] 编码132G4B6的重链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.395中的第91位至第105位；

[0626] 编码132G4B6的重链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.395中的第148位至第198位；

[0627] 编码132G4B6的重链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.395中的第295位至第327位；

[0628] 编码132G4B6的轻链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.396中的第70位至第102位；

[0629] 编码132G4B6的轻链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.396中的第148位至第168位；

[0630] 编码132G4B6的轻链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.396中的第265位至第291位；

[0631] 编码144D3B11的重链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.397中的第91位至第105位；

[0632] 编码144D3B11的重链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.397中的第148位至第198位；

[0633] 编码144D3B11的重链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.397中的第295位至第321位；

[0634] 编码144D3B11的轻链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.398中的第70位至第117位；

[0635] 编码144D3B11的轻链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.398中的第163位至第183位；

[0636] 编码144D3B11的轻链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.398中的第280位至第306位；

[0637] 编码133G11E12的重链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.399中的第91位至第105位；

[0638] 编码133G11E12的重链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.399中的第148位至第198位；

[0639] 编码133G11E12的重链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.399中的第295位至第327位；

[0640] 编码133G11E12的轻链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.400中的第70位至第102位；

[0641] 编码133G11E12的轻链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.400中的第148位至第168位；

[0642] 编码133G11E12的轻链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.400中的第265位至第291位；

- [0643] 编码134C11G10的重链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.401中的第91位至第105位；
- [0644] 编码134C11G10的重链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.401中的第148位至第198位；
- [0645] 编码134C11G10的重链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.401中的第295位至第327位；
- [0646] 编码134C11G10的轻链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.402中的第70位至第102位；
- [0647] 编码134C11G10的轻链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.402中的第148位至第168位；
- [0648] 编码134C11G10的轻链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.402中的第265位至第291位；
- [0649] 编码134D3B6的重链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.403中的第91位至第105位；
- [0650] 编码134D3B6的重链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.403中的第148位至第198位；
- [0651] 编码134D3B6的重链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.403中的第295位至第312位；
- [0652] 编码134D3B6的轻链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.404中的第70位至第102位；
- [0653] 编码134D3B6的轻链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.404中的第148位至第168位；
- [0654] 编码134D3B6的轻链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.404中的第265位至第291位；
- [0655] 编码138E9A2的重链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.405中的第91位至第105位；
- [0656] 编码138E9A2的重链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.405中的第148位至第198位；
- [0657] 编码138E9A2的重链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.405中的第295位至第327位；
- [0658] 编码138E9A2的轻链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.406中的第70位至第117位；
- [0659] 编码138E9A2的轻链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.406中的第163位至第183位；
- [0660] 编码138E9A2的轻链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.406中的第280位至第306位；
- [0661] 编码138F9B5的重链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.407中的第91位至第105位；
- [0662] 编码138F9B5的重链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.407中

的第148位至第198位；

[0663] 编码138F9B5的重链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.407中的第295位至第336位；

[0664] 编码138F9B5的轻链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.408中的第70位至第102位；

[0665] 编码138F9B5的轻链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.408中的第148位至第168位；

[0666] 编码138F9B5的轻链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.408中的第265位至第291位；

[0667] 编码142D6D11的重链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.409中的第91位至第105位；

[0668] 编码142D6D11的重链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.409中的第148位至第198位；

[0669] 编码142D6D11的重链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.409中的第295位至第321位；

[0670] 编码142D6D11的轻链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.410中的第70位至第102位；

[0671] 编码142D6D11的轻链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.410中的第148位至第168位；

[0672] 编码142D6D11的轻链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.410中的第265位至第291位；

[0673] 编码145E10H5的重链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.411中的第91位至第105位；

[0674] 编码145E10H5的重链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.411中的第148位至第198位；

[0675] 编码145E10H5的重链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.411中的第295位至第321位；

[0676] 编码145E10H5的轻链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.412中的第70位至第102位；

[0677] 编码145E10H5的轻链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.412中的第148位至第168位；

[0678] 编码145E10H5的轻链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.412中的第265位至第291位；

[0679] 编码167H6H5的重链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.413中的第91位至第105位；

[0680] 编码167H6H5的重链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.413中的第148位至第198位；

[0681] 编码167H6H5的重链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.413中的第295位至第318位；

- [0682] 编码167H6H5的轻链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.414中的第70位至第105位；
- [0683] 编码167H6H5的轻链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.414中的第151位至第171位；
- [0684] 编码167H6H5的轻链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.414中的第268位至第294位；
- [0685] 编码166E12G6的重链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.415中的第91位至第105位；
- [0686] 编码166E12G6的重链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.415中的第148位至第204位；
- [0687] 编码166E12G6的重链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.415中的第301位至第330位；
- [0688] 编码166E12G6的轻链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.416中的第70位至第117位；
- [0689] 编码166E12G6的轻链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.416中的第163位至第183位；
- [0690] 编码166E12G6的轻链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.416中的第280位至第306位；
- [0691] 编码2D5的重链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.417中的第91位至第111位；
- [0692] 编码2D5的重链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.417中的第154位至第201位；
- [0693] 编码2D5的重链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.417的第298位至第333位；
- [0694] 编码2D5的轻链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.418中的第67位至第99位；
- [0695] 编码2D5的轻链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.418中的第145位至第165位；
- [0696] 编码2D5的轻链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.418中的第262位至第294位；
- [0697] 编码5D8的重链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.419中的第91位至第105位；
- [0698] 编码5D8的重链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.419中的第148位至第195位；
- [0699] 编码5D8的重链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.419的第292位至第333位；
- [0700] 编码5D8的轻链蛋白可变区中CDR1的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.420中的第67位至第105位；
- [0701] 编码5D8的轻链蛋白可变区中CDR2的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.420中的第

151位至第171位；

[0702] 编码5D8的轻链蛋白可变区中CDR3的核苷酸序列为序列表SEQ ID No.420中的第268位至第300位；

[0703] 实施例8抗体序列的改造

[0704] A、抗体序列热点的点突变

[0705] 利用PCR介导的定点突变方法改造抗体序列的热点。其原理为：以环状质粒为模板，采用一对完全匹配并引入突变的引物进行PCR扩增，因模板是从大肠杆菌提取的经甲基化修饰并对DpnI敏感的质粒，而PCR产物是未甲基化的带缺刻的开环质粒，所以可采用DpnI酶切方法消除模板，最后产物中仅剩余新扩增的突变质粒。

[0706] 具体操作方式为，根据密码子表，先找到每个氨基酸对应的密码子。然后确定核苷酸突变位点，例如将天冬氨酸N突变成天冬酰胺D，天冬氨酸对应的密码子是AAT，天冬酰胺对应的密码子是GAT或GAC，我们选择将AAT突变成GAT，只需要突变一个位点。然后找出突变位点及其附近的碱基序列，然后以突变位点为中心，设计突变序列的引物，PCR扩增。产物用DpnI消化1-3小时后转化DH5α，涂布平板后第二天挑取单菌落培养并测序。

[0707] 对抗体5D8的CDR序列热点进行点突变。一共有4个可突变位点。即重链2个，分别是第52位天冬氨酸N突变成天冬酰胺D，或者第54位丝氨酸S突变成丙氨酸A；轻链2个，分别是第97位天冬氨酸N突变成丝氨酸S，或者第98位甘氨酸G突变成丙氨酸A。测序结果如表28所示。

[0708] 表28 SEMA4D点突变抗体氨基酸序列编号

[0709]	克隆号	重链蛋白				轻链蛋白			
		可变区	CDR1	CDR2	CDR3	可变区	CDR1	CDR2	CDR3
	5D8-h1	435	330	436	332	437	334	335	438
	5D8-h2	439	330	440	332	437	334	335	438
	5D8-h3	435	330	436	332	441	334	335	442
	5D8-h4	439	330	440	332	441	334	335	442

[0710] B、抗体序列框架区的回复突变

[0711] 将2D5重链及轻链可变区的序列输入Ig BLAST中进行分析。

[0712] 对于重链可变区，综合考虑需要回复突变的氨基酸数目以及突变氨基酸在种系中出现的频率两个因素，选择IGHV2-70*01作为突变参照模板。通过Abysis网站种系blast比对结果，综合考虑需要回复突变的氨基酸数目以及突变氨基酸在种系中出现的频率两个因素选取JH1完成J区拼接。通过比较，发明人将第5位赖氨酸K突变成精氨酸R，第10位苏氨酸T突变成丙氨酸A，第21位丙氨酸A突变成苏氨酸T，第23位丝氨酸S突变成苏氨酸T。

[0713] 对于轻链可变区，综合考虑需要回复突变的氨基酸数目以及突变氨基酸在种系中出现的频率两个因素，选择IGLV3-1*01作为突变参照模板。通过Abysis网站种系blast比对结果，综合考虑需要回复突变的氨基酸数目以及突变氨基酸在种系中出现的频率两个因素选取JL1完成J区拼接。通过比较，发明人将第2位丝氨酸S突变成酪氨酸Y，第7位丙氨酸A突

变成脯氨酸P,第42位脯氨酸P突变成丝氨酸S,第76位丙氨酸A突变成甘氨酸G,第80位亮氨酸L突变成甲硫氨酸M。

[0714] 利用类似的方法对5D8-h2重链及轻链可变区的框架区进行突变设计。测序结果如表29所示。

[0715] 表29SEMA4D框架区回复突变变抗体氨基酸序列编号

克隆号	重链蛋白				轻链蛋白			
	可变区	CDR1	CDR2	CDR3	可变区	CDR1	CDR2	CDR3
2D5-b1	443	322	323	324	444	326	327	328
5D8-h2b4	439	330	440	332	445	334	335	438

[0717] 实施例9检测SEMA4D抗体抑制MDSC的活性

[0718] 用CD33磁珠(购自Miltenyi Biotech,货号130-045-501)分选人外周血单核细胞(PBMC)。取1e5每孔细胞加入到96孔板中。然后加入100 μ g/mL的hSEMA4D ECD-hFc以及10 μ g/mL、100 μ g/mL、500 μ g/mL的SEMA4D抗体。充分混匀后在37 $^{\circ}$ C孵育培养72小时,孵育后用FACS缓冲液(PBS+2%FBS)洗涤一次,2000rpm离心5分钟。然后加入荧光标记的CD33抗体、CD11b抗体、HLA-DR抗体,4 $^{\circ}$ C避光孵育1小时。而后用FACS缓冲液洗涤两次,2000rpm离心5分钟。然后用200 μ LFACS缓冲液重悬,FACS Canto II 上机检测。

[0719] 认为CD33⁺CD11b⁺HLA-DR^{-/low}的细胞群为MDSC,统计对照组及实验组中的MDSC细胞群比例。实验结果见图13和表30。

[0720] 表30 SEMA4D抗体抑制MDSC活性

组别	不同浓度抗体处理下MDSC细胞比例%		
	10 μ g/mL	100 μ g/mL	500 μ g/mL
SEMA4D+2D5-b1	32.9	27.8	12.8
SEMA4D+5D8-h2	27.0	27.0	16.8
SEMA4D+17H4B2	18.7	3.0	2.7
SEMA4D+VX15	31.7	27.7	13.3
SEMA4D+IgG对照组	—	—	24.9
IgG对照组	—	—	16.0

[0722] 结果表明,SEMA4D抗体2D5-b1、5D8-h2、17H4B2以及对比例抗体VX15能够有效中和SEMA4D对MDSC细胞群的诱导作用。其中100 μ g/mL 17H4B2抗体已经能够完全抑制SEMA4D的作用,该活性显著强于对比例抗体VX15。表中IgG对照组指只加人源IgG,并没有SEMA4D处理的组别。

[0723] 实施例10小鼠体内实验检测SEMA4D抗体的抑制肿瘤生长的活性

[0724] A、小鼠体内检测SEMA4D抗体与CTLA4抗体联用的抑制肿瘤生长的活性

[0725] 雌性BALB/c小鼠(16-19g,约6-8周龄,购自上海灵畅生物科技有限公司)接收后在SPF级饲养,适应至少1周后,开始实验。用磷酸缓冲液PBS将CT26细胞稀释成 1×10^7 个每毫升,且保证CT26细胞活率大于90%。CT26细胞按照每只鼠0.05ml的体积接种于50只BALB/c小鼠躯干右侧皮下。小鼠接种后根据其体重以及接种的次序随机分为5组,每组10只。SEMA4D抗体单用组:小鼠在接种后第2、5、8、11、14、17、21、24、28天腹腔注射60mg/kg的SEMA4D抗体;CTLA4抗体单用组:小鼠在接种后第8天腹腔注射100 μ g的CTLA4抗体,在接种后第11、14天腹腔注射50 μ g的CTLA4抗体;SEMA4D抗体和CTLA4抗体联用组:小鼠在接种后第2、5、8、11、14、17、21、24、28天腹腔注射60mg/kg的SEMA4D抗体,同时在接种后第8天腹腔注射100 μ g的CTLA4抗体,在接种后第11、14天腹腔注射50 μ g的CTLA4抗体;对照组:小鼠在接种后第2、5、8、11、14、17、21、24、28天腹腔注射60mg/kg的人IgG4,同时在接种后第8天腹腔注射100 μ g的小鼠IgG2b,在接种后第11、14天腹腔注射50 μ g的小鼠IgG2b。每天观察小鼠并记录小鼠体重,每周3次测量接种肿瘤体积。当小鼠的肿瘤体积超过终点,即肿瘤体积 $>2000\text{mm}^3$,则麻醉处死小鼠。在接种后第20天,有小鼠的肿瘤体积已经超过终点。

[0726] 小鼠的体重变化率(RCBW)通过如下公式计算: $\text{RCBW}(\%) = (\text{BW}_i - \text{BW}_0) / \text{BW}_0 \times 100\%$, BW_i 为特定天数的体重平均值, BW_0 为接种当天小鼠的体重平均值。肿瘤体积(tumor volume)通过如下公式计算: $\text{tumor volume} = (\text{length} \times \text{width}^2) / 2$,length为肿瘤的长径,width为肿瘤的短径。肿瘤抑制率(Tumor growth inhibition rate,TGI%)通过如下公式计算: $\text{TGI}\% = (1 - \text{TV}_i / \text{TV}_{vi}) \times 100\%$, TV_i 是特定天数给药组小鼠的肿瘤体积平均值, TV_{vi} 是特定天数对照组小鼠的肿瘤体积平均值。

[0727] B、小鼠体内检测SEMA4D抗体与PD-1抗体联用的抑制肿瘤生长的活性

[0728] 雌性BALB/c小鼠(16-19g,约6-8周龄,购自上海灵畅生物科技有限公司)接收后在SPF级饲养,适应至少1周后,开始实验。用磷酸缓冲液PBS将CT26细胞稀释成 1×10^7 个每毫升,且保证CT26细胞活率大于90%。CT26细胞按照每只鼠0.05ml的体积接种于60只BALB/c小鼠躯干右侧皮下。小鼠接种后根据其体重以及接种的次序随机分为6组,每组10只。SEMA4D抗体单用组:小鼠在接种后第2、5、8、11、14、17、21、24、28天腹腔注射60mg/kg的SEMA4D抗体;PD-1抗体单用组:在接种后第3天开始腹腔注射5mg/kg的PD-1抗体,每周2次,注射2周;SEMA4D抗体和PD-1抗体联用组:小鼠在第2、5、8、11、14、17、21、24、28天腹腔注射60mg/kg的SEMA4D抗体,同时在接种后第3天开始腹腔注射5mg/kg的PD-1抗体,每周2次,注射2周;对照组:小鼠在第2、5、8、11、14、17、21、24、28天腹腔注射60mg/kg的人IgG4,同时在接种后第3天开始腹腔注射5mg/kg的大鼠Ig,每周2次,注射2周。每天观察小鼠并记录小鼠体重,每周3次测量接种肿瘤体积。当小鼠的肿瘤体积超过终点,即肿瘤体积 $>2000\text{mm}^3$,则麻醉处死小鼠。在接种后第19天,有小鼠的肿瘤体积已经超过终点。

[0729] 用相同的方法分析小鼠肿瘤体积到达终点前的数据(接种后19天内),并分析小鼠肿瘤发生及生存期的变化,实验结果见图14A~14C和表31。其中,不同组的小鼠肿瘤生长用Two-way RM ANOVA统计方法分析,P值 <0.05 为具有统计学差异。数值的给出方式为平均值 $\pm$ 标准误。

[0730] 表31小鼠体内实验检测SEMA4D抗体与PD-1抗体联用对肿瘤生长及生存期的影响

[0731]	组别	肿瘤体积 平均值	肿瘤体积 标准误	无肿瘤 动物数	生存 中位数
	2D5-b1抗体单用组	434.23	82.08	0	34.0
	5D8-h2抗体单用组	608.76	124.25	0	30.5
	PD-1抗体单用组	121.58	34.89	4	48
	2D5-b1抗体和PD-1抗体联用组	207.70	152.68	8	未达到
	5D8-h2抗体和PD-1抗体联用组	140.10	66.05	6	未达到
	对照组	1509.35	162.89	0	22.0

[0732] 结果说明：

[0733] 各实验组和对照组相比，小鼠体重没有明显差异。

[0734] 在SEMA4D抗体单用实验组中，SEMA4D抗体能够显著抑制肿瘤生长。

[0735] 在SEMA4D抗体和PD-1抗体联用组中，SEMA4D抗体和PD-1抗体联用能进一步地协同抑制或者延缓肿瘤生长。这说明SEMA4D抗体联用能够显著提高接种CT26的小鼠对PD-1抗体单一用药的响应率，延长生存期限，提示SEMA4D可能诱导免疫细胞浸润从而增强PD-1肿瘤免疫疗法的治疗效果。

[0736] 在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

[0737] 本发明的序列信息

[0738] SEQ ID No.1 8G4E12重链可变区

[0739] EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSQYGMVWRQAPEKGLEGVAYISSGSSTIYSVDKVKGRFTISRDNKNTLFLQMTSLRSEDAMYYCATWLPGNAMDYWGQGTSVTVSS

[0740] SEQ ID No.2 8G4E12重链CDR1

[0741] DYGMV

[0742] SEQ ID No.3 8G4E12重链CDR2

[0743] YISSGSSTIYSVDKVKG

[0744] SEQ ID No.4 8G4E12重链CDR3

[0745] WLPGNAMDY

[0746] SEQ ID No.5 8G4E12轻链可变区

[0747] DILLTQSPAILSVPQGQVRFSCRASQSIGTSIHVYQQRTNGSPRLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLISINSVESEDYDYCQSSIRWPYTFGGGTKLEIK

[0748] SEQ ID No.6 8G4E12轻链CDR1

[0749] RASQSIGTSIH

[0750] SEQ ID No.7 8G4E12轻链CDR2

[0751] YASESIS

- [0752] SEQ ID No.8 8G4E12轻链CDR3
[0753] QQSIRWPYT
[0754] SEQ ID No.9 10F5E11重链可变区
[0755] QVQLQQSGAELVKPGASVKLSCKATGYTFTGYWIEWVKQRPBGHGLEWIGEILPGSGSTKYNEKFKDRAT
FTEDTSSNTAYMQLSSLTTEDSAIYYCARGGLDSFFDYWGQGTTLTVSS
[0756] SEQ ID No.10 10F5E11重链CDR1
[0757] GYWIE
[0758] SEQ ID No.11 10F5E11重链CDR2
[0759] EILPGSGSTKYNEKFKD
[0760] SEQ ID No.12 10F5E11重链CDR3
[0761] GGLDSFFDY
[0762] SEQ ID No.13 10F5E11轻链可变区
[0763] DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQIIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPRFSG
SGSGTDFTLKISRVEAEDLGVIYCFQGSYVPWTFGGGTKLEIK
[0764] SEQ ID No.14 10F5E11轻链CDR1
[0765] RSSQIIVHSNGNTYLE
[0766] SEQ ID No.15 10F5E11轻链CDR2
[0767] KVSNRFS
[0768] SEQ ID No.16 10F5E11轻链CDR3
[0769] FQGSYVPWT
[0770] SEQ ID No.17 16C6D11重链可变区
[0771] EVQLQQSVAELVRPGATVKLSCTTSGFNIQNTYMHVVKRPEQGLEWIGRIDPASGNTIYAPKFQGRAT
ITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAIYYCARMDGYYPYWGQGTLLTVSA
[0772] SEQ ID No.18 16C6D11重链CDR1
[0773] NTYMH
[0774] SEQ ID No.19 16C6D11重链CDR2
[0775] RIDPASGNTIYAPKFQG
[0776] SEQ ID No.20 16C6D11重链CDR3
[0777] MDGYYPY
[0778] SEQ ID No.21 16C6D11轻链可变区
[0779] DILLTQSPAILSVPGERVSFSCRASQSTGTSIHVYQRTNGSPRLLIKYSISGIPSRFSGSGSGT
DFTLTINSVESEDIGDYICRQSIIRPFTFGSGTKLEMK
[0780] SEQ ID No.22 16C6D11轻链CDR1
[0781] RASQSTGTSIH
[0782] SEQ ID No.23 16C6D11轻链CDR2
[0783] YTSESIS
[0784] SEQ ID No.24 16C6D11轻链CDR3
[0785] RQSIIRPFT
[0786] SEQ ID No.25 17D4A3重链可变区

[0787] EVKLVESGGGLVQPGGSLSLSCAASGFTFTDYMSWVRQPPGKALEWLGFIRNKANGYTTECSASVKGR
FTISRDN SQN ILYLQMNALRAEDSATYYCATYGR LGYTMDYWGQGTSVTVSS

[0788] SEQ ID No.26 17D4A3重链CDR1

[0789] DYYMS

[0790] SEQ ID No.27 17D4A3重链CDR2

[0791] FIRNKANGYTTECSASVKG

[0792] SEQ ID No.28 17D4A3重链CDR3

[0793] YGR LGYTMDY

[0794] SEQ ID No.29 17D4A3轻链可变区

[0795] DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGV PDRFSG
SGSGTDFTLKINRVEAEDLG VYYCFQGSHPVWTFGGGTKLEIK

[0796] SEQ ID No.30 17D4A3轻链CDR1

[0797] RSSQSIVHSNGNTYLE

[0798] SEQ ID No.31 17D4A3轻链CDR2

[0799] KVS NRFS

[0800] SEQ ID No.32 17D4A3轻链CDR3

[0801] FQGSHPWT

[0802] SEQ ID No.33 17H4B2重链可变区

[0803] QVQLQQPGAELVRPGSSVKLSCKASGHTLTGFWMHWVRQRP IGLEWIGNIDPSDSETHYNQKFEDKAT
LTVDKSSNTAYMLLSSLTSEDSAVYYCAREGGTGYFDVWGTGTTTVTVSS

[0804] SEQ ID No.34 17H4B2重链CDR1

[0805] GFWMH

[0806] SEQ ID No.35 17H4B2重链CDR2

[0807] NIDPSDSETHYNQKFED

[0808] SEQ ID No.36 17H4B2重链CDR3

[0809] EGGTGYFDV

[0810] SEQ ID No.37 17H4B2轻链可变区

[0811] EFVLTQSPTTLAASPGEKITITCSASSSISSNYLHWYQQKPGFSPKLLIYRTSNLASGV PARFSGSGSG
TSYSLTIGTMEAEDVATYYCQKGSSIPRMYTFGGGTKLEIK

[0812] SEQ ID No.38 17H4B2轻链CDR1

[0813] SASSSISSNYLH

[0814] SEQ ID No.39 17H4B2轻链CDR2

[0815] RTSNLAS

[0816] SEQ ID No.40 17H4B2轻链CDR3

[0817] QKGSSIPRMYT

[0818] SEQ ID No.41 24D4E5重链可变区

[0819] DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSNYYWNWIRQFPGNKLEWMGYISYDGSNDYNPSLKNRIS
ITRDTSKNQFFLR LNSVTTEDTATYFCARVTSGYLYYFDNWGQGTTTLTVSS

[0820] SEQ ID No.42 24D4E5重链CDR1

- [0821] SNYYWN
- [0822] SEQ ID No.43 24D4E5重链CDR2
- [0823] YISYDGSNDYNPSLKN
- [0824] SEQ ID No.44 24D4E5重链CDR3
- [0825] VTSGYLYYFDN
- [0826] SEQ ID No.45 24D4E5轻链可变区
- [0827] EIVLTQSPAITAASLGQKVTITCSASSSVSYMHYQQRSGTSPKPWIYEISKLASGVPARFSGSGSGTS
YSLTISSMEAEDAAIYYCQQWNFPLTFGAGTKLELK
- [0828] SEQ ID No.46 24D4E5轻链CDR1
- [0829] SASSSVSYMH
- [0830] SEQ ID No.47 24D4E5轻链CDR2
- [0831] EISKLAS
- [0832] SEQ ID No.48 24D4E5轻链CDR3
- [0833] QQWNFPLT
- [0834] SEQ ID No.49 28G7B10重链可变区
- [0835] DVKLVESGEDLVKPGGSLKVSCAASGFTFRDYAMSWVRQTPEKRLEWVAYISSGGDYIYYADSVKGRFT
ISRDNARNTLYLQMTSLRSED TAMYFCTRDPSFYGRGYFFDYWGQGTSLTVSS
- [0836] SEQ ID No.50 28G7B10重链CDR1
- [0837] DYAMS
- [0838] SEQ ID No.51 28G7B10重链CDR2
- [0839] YISSGGDYIYYADSVKG
- [0840] SEQ ID No.52 28G7B10重链CDR3
- [0841] DPSFYGRGYFFDY
- [0842] SEQ ID No.53 28G7B10轻链可变区
- [0843] DIVMTQSHKFMSASVGDRVSITCKASQDVGATVAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSGT
DFTLTINNVSSED LADYFCQQYSNYPTFGGGTKLEIK
- [0844] SEQ ID No.54 28G7B10轻链CDR1
- [0845] KASQDVGATVA
- [0846] SEQ ID No.55 28G7B10轻链CDR2
- [0847] WASTRHT
- [0848] SEQ ID No.56 28G7B10轻链CDR3
- [0849] QQYSNYPT
- [0850] SEQ ID No.57 30B1C7重链可变区
- [0851] EVQLQQSVAELVRPGASVKLSCTVSGFNKNTYMHVVKQRPEQGLEWIGRIDPANGDTKYDPKFQAKAT
VTADTSSNTAYLHLSLTSEDTAIYYCVEDDYGLGSWGQGTTLTVSS
- [0852] SEQ ID No.58 30B1C7重链CDR1
- [0853] NTYMH
- [0854] SEQ ID No.59 30B1C7重链CDR2
- [0855] RIDPANGDTKYDPKFQA

- [0856] SEQ ID No.60 30B1C7重链CDR3
[0857] DDYGLGS
[0858] SEQ ID No.61 30B1C7轻链可变区
[0859] DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGSNVAWYQQKPGQSPKSLIYATSHRYSGVPDRFTGSGSGT
DFTLTISNVQSEDLAEYFCQHYNYPYTFGGGTKLEIK
[0860] SEQ ID No.62 30B1C7轻链CDR1
[0861] KASQNVGSNVA
[0862] SEQ ID No.63 30B1C7轻链CDR2
[0863] ATSHRYS
[0864] SEQ ID No.64 30B1C7轻链CDR3
[0865] QHYNYPYT
[0866] SEQ ID No.65 12G10H1重链可变区
[0867] EVQLQQSGPVLVKPGASVKISCKASGYTFTDYIMNWWKQSHGKSLEWIGDINPDNGFTSYNQKFKGKAT
LTVDRSSSTAYMEFRSLTSEDSAVYYCARDGSSAYGMDYWGQGTSVTVSS
[0868] SEQ ID No.66 12G10H1重链CDR1
[0869] DYIMN
[0870] SEQ ID No.67 12G10H1重链CDR2
[0871] DINPDNGFTSYNQKFKG
[0872] SEQ ID No.68 12G10H1重链CDR3
[0873] DGSSAYGMDY
[0874] SEQ ID No.69 12G10H1轻链可变区
[0875] DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVSIHGTHLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNLESGVPARFSGS
GSETDFTLNIHTVEEEDAATYFCQQSIEEPRTFGGGTKVEIK
[0876] SEQ ID No.70 12G10H1轻链CDR1
[0877] RASESVSIHGTHLMH
[0878] SEQ ID No.71 12G10H1轻链CDR2
[0879] AASNLES
[0880] SEQ ID No.72 12G10H1轻链CDR3
[0881] QQSIEEPRT
[0882] SEQ ID No.73 17A10A2重链可变区
[0883] EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYSTGYIMHWKQSHGNILDWIGYIYPYNGVSTYNQRFKFKGKAT
LTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAKGASGYDGDYWGQGTTTLTVSS
[0884] SEQ ID No.74 17A10A2重链CDR1
[0885] GGYMH
[0886] SEQ ID No.75 17A10A2重链CDR2
[0887] YIYPYNGVSTYNQRFKFKG
[0888] SEQ ID No.76 17A10A2重链CDR3
[0889] GASGYDGDY
[0890] SEQ ID No.77 17A10A2轻链可变区

- [0891] QIVLTQSPAIMASPGKEKVTITCSATSVVSYMHWFQQKPGTSPKLWIYLTSLASGVPARFSGSGSGTS
YSLTISRMEAEDAATYYCQQRSSYPPTFGGGTKLEIK
- [0892] SEQ ID No.78 17A10A2轻链CDR1
- [0893] SATSVVSYMH
- [0894] SEQ ID No.79 17A10A2轻链CDR2
- [0895] LTSNLAS
- [0896] SEQ ID No.80 17A10A2轻链CDR3
- [0897] QQRSSYPPT
- [0898] SEQ ID No.81 25C1B3重链可变区
- [0899] QVQLQQSGAELMKPGASVKLSCKATGYTFTGYWIEWVKQRPGHGFEWIGEILPGSGTTKYNKKFQ GKAT
ITADTSSNTAYIQLSSLTTEDSAMYYCARGGQDHFADWGQGTTLTVSS
- [0900] SEQ ID No.82 25C1B3重链CDR1
- [0901] GYWIE
- [0902] SEQ ID No.83 25C1B3重链CDR2
- [0903] EILPGSGTTKYNKKFQG
- [0904] SEQ ID No.84 25C1B3重链CDR3
- [0905] GGQDHFAD
- [0906] SEQ ID No.85 25C1B3轻链可变区
- [0907] DILMTQSPLSLPVSLGDQASISCRSSQTIVHSNGDTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSG
SGSGTDFTLKISRVEAEDLGIYYCFQGSYVPWTFGGGTRLEIK
- [0908] SEQ ID No.86 25C1B3轻链CDR1
- [0909] RSSQTIVHSNGDTYLE
- [0910] SEQ ID No.87 25C1B3轻链CDR2
- [0911] KVSNRFS
- [0912] SEQ ID No.88 25C1B3轻链CDR3
- [0913] FQGSYVPWT
- [0914] SEQ ID No.89 28D2E1重链可变区
- [0915] EVKLEESGGGLVQPGGSLSLSCAASGFTFTDYMSWVRQPPGKAPEWLGFIRNRAYGYTTEYSASVKGR
FTFSRDNQSILFLHNMALRPEDSATYYCARYPLLGYALDYWGQGTSTVTVSS
- [0916] SEQ ID No.90 28D2E1重链CDR1
- [0917] DYYMS
- [0918] SEQ ID No.91 28D2E1重链CDR2
- [0919] FIRNRAYGYTTEYSASVKG
- [0920] SEQ ID No.92 28D2E1重链CDR3
- [0921] YPLLGYALDY
- [0922] SEQ ID No.93 28D2E1轻链可变区
- [0923] DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSG
SGSGTDFTLKISRVEAEDLGIYYCFQVSHVPWTFGGGTKLEIK
- [0924] SEQ ID No.94 28D2E1轻链CDR1

- [0925] RSSQSIVHSNGNTYLE
- [0926] SEQ ID No.95 28D2E1轻链CDR2
- [0927] KVSNRFS
- [0928] SEQ ID No.96 28D2E1轻链CDR3
- [0929] FQVSHVPWT
- [0930] SEQ ID No.97 31G10C5重链可变区
- [0931] EVQLQQSGAELVRPGASVKLSCTASGFNIKDDYIHWWVKRPEQGLEWIGWIDPANGHIEYASNFQAKAT
ITADTSSNTAYLQLSSLTSEDYAVYYCTTGDDYDGFTYWGQGTLLTVST
- [0932] SEQ ID No.98 31G10C5重链CDR1
- [0933] DDYIH
- [0934] SEQ ID No.99 31G10C5重链CDR2
- [0935] WIDPANGHIEYASNFQA
- [0936] SEQ ID No.100 31G10C5重链CDR3
- [0937] GDYDGFTY
- [0938] SEQ ID No.101 31G10C5轻链可变区
- [0939] QIVLTQSPAISASPGEKVTISCSARSSVS MYWYQQKPGSSPKPWIYRTSNLASGVPARFSGSGSGTS
YSLTISSMEAEDAATYYCQHYHTYPYTFGGGTKLEIK
- [0940] SEQ ID No.102 31G10C5轻链CDR1
- [0941] SARSSVS MY
- [0942] SEQ ID No.103 31G10C5轻链CDR2
- [0943] RTSNLAS
- [0944] SEQ ID No.104 31G10C5轻链CDR3
- [0945] QHYHTYPYT
- [0946] SEQ ID No.105 32C8F10重链可变区
- [0947] EVQLQQSGAELVRPGASVKLSCTASGFNIKDEYIHWWVKRPEQGLEWIGWIDPANGHTEYASRFQAKAT
ITADTSSNTAYLQLSSLTSEDYAVYYCTTGDDYDGFAYWGQGTLLTVST
- [0948] SEQ ID No.106 32C8F10重链CDR1
- [0949] DEYIH
- [0950] SEQ ID No.107 32C8F10重链CDR2
- [0951] WIDPANGHTEYASRFQA
- [0952] SEQ ID No.108 32C8F10重链CDR3
- [0953] GDYDGFAY
- [0954] SEQ ID No.109 32C8F10轻链可变区
- [0955] QIVLTQSPAISASPGEKVTISCSARSSVS MYWYQQKPGSSPKPWIYRTSNLASGVPARFSGSGSGTS
YSLTISSMEAEDAATYYCQHYHTYPYTFGGGTKLEIK
- [0956] SEQ ID No.110 32C8F10轻链CDR1
- [0957] SARSSVS MY
- [0958] SEQ ID No.111 32C8F10轻链CDR2
- [0959] RTSNLAS

- [0960] SEQ ID No.112 32C8F10轻链CDR3
[0961] QHYHTYPYT
[0962] SEQ ID No.113 35D2B9重链可变区
[0963] QVQLQQPGAIEVVKPGASVKLSCKASGYTVTSYWMHWVKQRPQGQLEWIGMIHPNGISTNYNEKFKSKAT
LTGDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARGGSDYYFDYWGQGTTTLTVSS
[0964] SEQ ID No.114 35D2B9重链CDR1
[0965] SYWMH
[0966] SEQ ID No.115 35D2B9重链CDR2
[0967] MIHPNGISTNYNEKFKS
[0968] SEQ ID No.116 35D2B9重链CDR3
[0969] GGSDYYFDY
[0970] SEQ ID No.117 35D2B9轻链可变区
[0971] QIVLTQSPAISASPGEKVTMTCSASSSVSYMYWYQQKPGSSPRLWIYDTSNLVSGVPARFSGSRSGTS
YSLTLSSMEAEDAATYYCQQYSGYPYTFGGGKLEIK
[0972] SEQ ID No.118 35D2B9轻链CDR1
[0973] SASSSVSYMY
[0974] SEQ ID No.119 35D2B9轻链CDR2
[0975] DTSNLVS
[0976] SEQ ID No.120 35D2B9轻链CDR3
[0977] QQYSGYPYT
[0978] SEQ ID No.121 37C4F7重链可变区
[0979] EFQLQQSGPEVVKPGASVKISCKASGYSFTDYNMNMKQSKGKSLEWIGVINPNYGTTTYNQNFKGKAT
LTVDQSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARDMYVYAYYTMDYWGQGTSTVTVSS
[0980] SEQ ID No.122 37C4F7重链CDR1
[0981] DYNMN
[0982] SEQ ID No.123 37C4F7重链CDR2
[0983] VINPNYGTTTYNQNFKG
[0984] SEQ ID No.124 37C4F7重链CDR3
[0985] DMYVYAYYTMDY
[0986] SEQ ID No.125 37C4F7轻链可变区
[0987] DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGHTYLVHWYLRPGQSPTLLIYKVSNRFSGVPDRFSG
SGSGTDFTLKISRVEADLGYYFCSQGTHVPWTFGGGKLEIK
[0988] SEQ ID No.126 37C4F7轻链CDR1
[0989] RSSQSLVHSNGHTYLH
[0990] SEQ ID No.127 37C4F7轻链CDR2
[0991] KVSNRFS
[0992] SEQ ID No.128 37C4F7轻链CDR3
[0993] SQGTHVPWT
[0994] SEQ ID No.129 37F11F9重链可变区

- [0995] EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTDYIMNWKQSHGKSLEWIGLINPYSGGSTFNQKFKAKAT
LTVDKSSSSAYMDLNSLTSEDSAVYYCARVGDGYYGVTHGMDYWGQGTSTVTVSS
- [0996] SEQ ID No.130 37F11F9重链CDR1
- [0997] DYYMN
- [0998] SEQ ID No.131 37F11F9重链CDR2
- [0999] LINPYSGGSTFNQKFKA
- [1000] SEQ ID No.132 37F11F9重链CDR3
- [1001] VGDGYYGVTHGMDY
- [1002] SEQ ID No.133 37F11F9轻链可变区
- [1003] DIVMTPSQKFMSTTVGDRVSITCKASQNVGTAVAWYQQKPGQSPTILIIYSASNRYTGVPDRFTGSGSGT
DFTLTISNMKSEDLADYFCQQYYIYPFTFAAGTKLELK
- [1004] SEQ ID No.134 37F11F9轻链CDR1
- [1005] KASQNVGTAVA
- [1006] SEQ ID No.135 37F11F9轻链CDR2
- [1007] SASNRYT
- [1008] SEQ ID No.136 37F11F9轻链CDR3
- [1009] QQYYIYPFT
- [1010] SEQ ID No.137 38H2E3重链可变区
- [1011] EFQLQQSGPEVVKPGASVKISCKASGYSFTDYNMNMKQSKGKSLEWIGVISPDYGTTTYNQNFKD
KAT
LTVDQSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCAKDMYYVYAYYTMDYWGHTSVTVSS
- [1012] SEQ ID No.138 38H2E3重链CDR1
- [1013] DYNMN
- [1014] SEQ ID No.139 38H2E3重链CDR2
- [1015] VISPDYGTTTYNQNFKD
- [1016] SEQ ID No.140 38H2E3重链CDR3
- [1017] DMYVYAYYTMDY
- [1018] SEQ ID No.141 38H2E3轻链可变区
- [1019] DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGHTYLHWYLQRPQGSPSTLLIYKVSNRFSGVPDRVSG
SGSGTDFTLKISRVEADLGVFCSQGTHVPRTFGGKLEIK
- [1020] SEQ ID No.142 38H2E3轻链CDR1
- [1021] RSSQSLVHSNGHTYLH
- [1022] SEQ ID No.143 38H2E3轻链CDR2
- [1023] KVSNRFS
- [1024] SEQ ID No.144 38H2E3轻链CDR3
- [1025] SQGTHVPRT
- [1026] SEQ ID No.145 42B7G2重链可变区
- [1027] QVQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGYTFTDYGISWVKQRTGQGLEWIGEIIYLRNDNSYYNEKFKGKAT
LTADKSSNTAYMELRSLTSEDSAVYFCARWDHGNNYEDAMDYWGQGTSTVTVSS
- [1028] SEQ ID No.146 42B7G2重链CDR1

- [1029] DYGIS
- [1030] SEQ ID No.147 42B7G2重链CDR2
- [1031] EIYLRNDNSYYNEKFKG
- [1032] SEQ ID No.148 42B7G2重链CDR3
- [1033] WGDHGN NYEDAMDY
- [1034] SEQ ID No.149 42B7G2轻链可变区
- [1035] DIVLTQSPASLAMS LGKRATISCRASESVSIIGSNLIHWYQQKPGQPPKLLIYHASNLETGV PARFSGS
GSRTDFTLTIDPVEEDDVAIYYCLQSRKVPYTFGGGTKLEIK
- [1036] SEQ ID No.150 42B7G2轻链CDR1
- [1037] RASESVSIIGSNLIH
- [1038] SEQ ID No.151 42B7G2轻链CDR2
- [1039] HASNLET
- [1040] SEQ ID No.152 42B7G2轻链CDR3
- [1041] LQSRKVPYT
- [1042] SEQ ID No.153 31C11G2重链可变区
- [1043] EVQLQQSGAELVRPGASVKLSCTASGFNIKDEYIHWVKQRPEQGLEWIGWIDPANGHTEYASRFQAKAT
ITADTSSNTAYLQLSSLTSED TAVYYCTTG DYDGFVYWGQGT LVTVST
- [1044] SEQ ID No.154 31C11G2重链CDR1
- [1045] DEYIH
- [1046] SEQ ID No.155 31C11G2重链CDR2
- [1047] WIDPANGHTEYASRFQA
- [1048] SEQ ID No.156 31C11G2重链CDR3
- [1049] GDYDGFVY
- [1050] SEQ ID No.157 31C11G2轻链可变区
- [1051] QIVLTQSPA IMSASPGEKVTIFCSARSSVS MYWYQQKPGSSPKPWIYRTSNLASGV PARFSGSGSGTS
YSLTISSMEAEDAATYYCQHYHTYPYTFGGGTKLEIK
- [1052] SEQ ID No.158 31C11G2轻链CDR1
- [1053] SARSSVS MY
- [1054] SEQ ID No.159 31C11G2轻链CDR2
- [1055] RTSNLAS
- [1056] SEQ ID No.160 31C11G2轻链CDR3
- [1057] QHYHTYPYT
- [1058] SEQ ID No.161 80G1G1重链可变区
- [1059] QVQLKESG PGLVAPSQSL SITCTVSGFSLSSYGVDWVRQPPGKDLEWLGVWGGGT TIYNSALMSRLNI
TKDNSKNQVFLKMNSLQSDDTAMYYCAKRGYYGYFDYWGQGTTLTVSS
- [1060] SEQ ID No.162 80G1G1重链CDR1
- [1061] SYGVD
- [1062] SEQ ID No.163 80G1G1重链CDR2
- [1063] VIWGGGT TIYNSALMS

- [1064] SEQ ID No.164 80G1G1重链CDR3
[1065] RGYGYFDY
[1066] SEQ ID No.165 80G1G1轻链可变区
[1067] QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMYWYHQKPGSSPRLLIYDTSNLAFGVPVRFSGRSGTS
YSLTISRMEAEDAATYYCQQWSSYPLTFGAGTKLELK
[1068] SEQ ID No.166 80G1G1轻链CDR1
[1069] SASSSVSYMY
[1070] SEQ ID No.167 80G1G1轻链CDR2
[1071] DTSNLAF
[1072] SEQ ID No.168 80G1G1轻链CDR3
[1073] QQWSSYPLT
[1074] SEQ ID No.169 80E7E2重链可变区
[1075] EVKLVESGGGLVQPGSSMKLSCTASGFTFSDYMAWVRQVPDKGLEWVANINYDGNNPYYVDSLKSRFI
ISRDNAKNILYLQMSSLKSEDTATYYCARDISPGYFDHWGQGTTTLTVSS
[1076] SEQ ID No.170 80E7E2重链CDR1
[1077] DYYMA
[1078] SEQ ID No.171 80E7E2重链CDR2
[1079] NINYDGNNPYYVDSLKS
[1080] SEQ ID No.172 80E7E2重链CDR3
[1081] DISPGYFDH
[1082] SEQ ID No.173 80E7E2轻链可变区
[1083] DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVSIHGTHLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNLESGVPARFSGS
GSETDFTLNIHPVEEEDAAIYFCQQSIEDPHTFGGGTKLEIK
[1084] SEQ ID No.174 80E7E2轻链CDR1
[1085] RASESVSIHGTHLMH
[1086] SEQ ID No.175 80E7E2轻链CDR2
[1087] AASNLES
[1088] SEQ ID No.176 80E7E2轻链CDR3
[1089] QQSIEDPHT
[1090] SEQ ID No.177 84A2C4重链可变区
[1091] EVKLVESGGGLVQPGSSMKLSCTASGFTFSDYMAWVRQVPDKGLEWVANINYDGNNPYYVDSLKTRFI
ISRDNAKNILYLQMSSLKSEDTATYYCARDISPGYFDHWGQGTTTLTVSS
[1092] SEQ ID No.178 84A2C4重链CDR1
[1093] DYYMA
[1094] SEQ ID No.179 84A2C4重链CDR2
[1095] NINYDGNNPYYVDSLKT
[1096] SEQ ID No.180 84A2C4重链CDR3
[1097] DISPGYFDH
[1098] SEQ ID No.181 84A2C4轻链可变区

- [1099] DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVSIHGTHLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNLESGVPARFSGS
GSETDFTLNIHPVEEEDAAIYFCQQSIEDPHTFGGGTKLEIK
- [1100] SEQ ID No.182 84A2C4轻链CDR1
- [1101] RASESVSIHGTHLMH
- [1102] SEQ ID No.183 84A2C4轻链CDR2
- [1103] AASNLES
- [1104] SEQ ID No.184 84A2C4轻链CDR3
- [1105] QQSIEDPHT
- [1106] SEQ ID No.185 88B4D4重链可变区
- [1107] QVQLKESGPGLVAPSQSL SITCTVSGFSLISYGV DWVRQPPGKGLEWLGVIWGVGITKYNSALMSRLSI
SKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAMYYCAKRGYYGYFDYWGGTTLTVSS
- [1108] SEQ ID No.186 88B4D4重链CDR1
- [1109] SYGVD
- [1110] SEQ ID No.187 88B4D4重链CDR2
- [1111] VIWGVGITKYNSALMS
- [1112] SEQ ID No.188 88B4D4重链CDR3
- [1113] RGYGYFDY
- [1114] SEQ ID No.189 88B4D4轻链可变区
- [1115] QIVLTQSPA IMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMYWYQQKPGASPRLLIYDTSNLASGVPVRFSGSGSGTS
YSLTISQMETEDAATYYCQQWSSYPLTFGAGTKLELK
- [1116] SEQ ID No.190 88B4D4轻链CDR1
- [1117] SASSSVSYMY
- [1118] SEQ ID No.191 88B4D4轻链CDR2
- [1119] DTSNLAS
- [1120] SEQ ID No.192 88B4D4轻链CDR3
- [1121] QQWSSYPLT
- [1122] SEQ ID No.193 89G3E8重链可变区
- [1123] QVQLKESGPGLVAPSQSL SITCTVSGFSLTSYGV DWVRQPPGKGLEWLGVIWGGGNTNYNSALMSRLSI
SKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAMYYCAKSPDFVSSYSYAMDYWGQGTSTVTVSS
- [1124] SEQ ID No.194 89G3E8重链CDR1
- [1125] SYGVD
- [1126] SEQ ID No.195 89G3E8重链CDR2
- [1127] VIWGGGNTNYNSALMS
- [1128] SEQ ID No.196 89G3E8重链CDR3
- [1129] SPDFVSSYSYAMDY
- [1130] SEQ ID No.197 89G3E8轻链可变区
- [1131] DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQRIVHSNGNTYLQWYLQKPGQSPKLLIYKVS NRFSGVPDRFSG
SGSGTDFTLKISRVEAEDLGVIYCFQSSYPPTFGGGTKLEIK
- [1132] SEQ ID No.198 89G3E8轻链CDR1

- [1133] RSSQRIVHSNGNTYLQ
- [1134] SEQ ID No.199 89G3E8轻链CDR2
- [1135] KVSNRFS
- [1136] SEQ ID No.200 89G3E8轻链CDR3
- [1137] FQSSYPPT
- [1138] SEQ ID No.201 90H5D3重链可变区
- [1139] QVHLKESGPGLVAPSQNLSITCTVSGFSLTSYGVDWVRQPPGKGLEWLGVTWGGGNTKYNSALMSRLHI
SKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAVYYCAKRGYYGYFDYWGQGATLTVSS
- [1140] SEQ ID No.202 90H5D3重链CDR1
- [1141] SYGVD
- [1142] SEQ ID No.203 90H5D3重链CDR2
- [1143] VTWGGGNTKYNSALMS
- [1144] SEQ ID No.204 90H5D3重链CDR3
- [1145] RGYGYFDY
- [1146] SEQ ID No.205 90H5D3轻链可变区
- [1147] QIVLTQSPAIMASAPGEKVTMTCSASSSVSYMYWYQQKPGSSPRLLIYDTSNLASGVPVRFGGSGSGTS
YSLTIFRMEAEDAATYYCQQWSSYPLTFGAGTKLELK
- [1148] SEQ ID No.206 90H5D3轻链CDR1
- [1149] SASSSVSYMY
- [1150] SEQ ID No.207 90H5D3轻链CDR2
- [1151] DTSNLAS
- [1152] SEQ ID No.208 90H5D3轻链CDR3
- [1153] QQWSSYPLT
- [1154] SEQ ID No.209 90F3B2重链可变区
- [1155] QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTSYGVDWVRQPPGKGLEWLGVWGGGSTNYNSALMSRLSI
SKDNSKSQIFLKMNSLQTDDTAMYYCAKSPDFVSSYSYAMDYWGQGSVTVSS
- [1156] SEQ ID No.210 90F3B2重链CDR1
- [1157] SYGVD
- [1158] SEQ ID No.211 90F3B2重链CDR2
- [1159] VIWGGGSTNYNSALMS
- [1160] SEQ ID No.212 90F3B2重链CDR3
- [1161] SPDFVSSYSYAMDY
- [1162] SEQ ID No.213 90F3B2轻链可变区
- [1163] DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQRIVHSNGNTYLQWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSG
SGSGTDFTLKISRVEADLGVIYCFQSSYPPTFGGGTKLEIK
- [1164] SEQ ID No.214 90F3B2轻链CDR1
- [1165] RSSQRIVHSNGNTYLQ
- [1166] SEQ ID No.215 90F3B2轻链CDR2
- [1167] KVSNRFS

- [1168] SEQ ID No.216 90F3B2轻链CDR3
[1169] FQSSYPPT
[1170] SEQ ID No.217 118C7E6重链可变区
[1171] EVQLQQSGPELVKPGASVKIPCKASGYTFTDYNMDWVKQSHGKSLEWIGDINPNNGGTIYNQKFKGKAT
LTVDKSASTAYMELRSLTSED TAVYYCARSSIYYDYDGGFAYWGQGLTVTVSA
[1172] SEQ ID No.218 118C7E6重链CDR1
[1173] DYNMD
[1174] SEQ ID No.219 118C7E6重链CDR2
[1175] DINPNNGGTIYNQKFKG
[1176] SEQ ID No.220 118C7E6重链CDR3
[1177] SSIYYDYDGGFAY
[1178] SEQ ID No.221 118C7E6轻链可变区
[1179] DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASGNIHNYLAWYQQKQKGKSPQLLVYNAKTLADGVPSRFSGSGSGT
QYSLKINS LQPEDFGTYQCQHFWSIPFTFGSGTKLEIK
[1180] SEQ ID No.222 118C7E6轻链CDR1
[1181] RASGNIHNYLA
[1182] SEQ ID No.223 118C7E6轻链CDR2
[1183] NAKTLAD
[1184] SEQ ID No.224 118C7E6轻链CDR3
[1185] QHFWSIPFT
[1186] SEQ ID No.225 131H4A2重链可变区
[1187] QIQ LQQSGAELVKPGTSVQISCKASEYDFSRYWMNWVHRPGEGLEWIGQIYPGDGDINYNKFEAKAT
LTADKSSSTAFMQLSGLTSEDSAVYFCARGIAMDYWGQGTSTVTSS
[1188] SEQ ID No.226 131H4A2重链CDR1
[1189] RYWMN
[1190] SEQ ID No.227 131H4A2重链CDR2
[1191] QIYPGDGDINYNKFEA
[1192] SEQ ID No.228 131H4A2重链CDR3
[1193] GIAMDY
[1194] SEQ ID No.229 131H4A2轻链可变区
[1195] DIQMTQSTSSLTASLGDRVTISCRASQDVSNYLNWHQQKPDGTVKLLIYYTSRLQSGVPSRFSGSGSGT
DYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPWTFGGGTKLEIK
[1196] SEQ ID No.230 131H4A2轻链CDR1
[1197] RASQDVSNYLN
[1198] SEQ ID No.231 131H4A2轻链CDR2
[1199] YTSRLQS
[1200] SEQ ID No.232 131H4A2轻链CDR3
[1201] QQGNTLPWT
[1202] SEQ ID No.233 132G4B6重链可变区

- [1203] EVMLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGFTFSSYTMSWVRQTPEKRLEWVATISGGGDYTHYADSVKGRFT
ISRDNAKNTLYLQMNLSRSEDALYYCARQGFSTVVTGTDWGQGTTLTVSS
- [1204] SEQ ID No.234 132G4B6重链CDR1
- [1205] SYTMS
- [1206] SEQ ID No.235 132G4B6重链CDR2
- [1207] TISGGGDYTHYADSVKG
- [1208] SEQ ID No.236 132G4B6重链CDR3
- [1209] QGFSTVVTGD
- [1210] SEQ ID No.237 132G4B6轻链可变区
- [1211] DIVMTQSQKFMSTTVGDRVSITCKASQSVGA AVAWYQQKPGQSPKLLIYSASTRYTGVDPDRFTGSGSGT
DFTLNIRRMQSEDLAEYFCQQYRSYPLTFGSGTKLEIK
- [1212] SEQ ID No.238 132G4B6轻链CDR1
- [1213] KASQSVGA AVA
- [1214] SEQ ID No.239 132G4B6轻链CDR2
- [1215] SASTRYT
- [1216] SEQ ID No.240 132G4B6轻链CDR3
- [1217] QQYRSYPLT
- [1218] SEQ ID No.241 144D3B11重链可变区
- [1219] QVQMQQSGAELMKPGASVKLSCKANGYTFSGYWIEWVKQRP GHGLEWIGEILPGSDSPKYS AKFKGKAT
ITADTSSNTAYMQLSSLTTEDSAIYYCAKGGNTSFFDFWGQGTTLTVSS
- [1220] SEQ ID No.242 144D3B11重链CDR1
- [1221] GYWIE
- [1222] SEQ ID No.243 144D3B11重链CDR2
- [1223] EILPGSDSPKYS AKFKG
- [1224] SEQ ID No.244 144D3B11重链CDR3
- [1225] GGNTSFFDF
- [1226] SEQ ID No.245 144D3B11轻链可变区
- [1227] DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQRIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSTRFSGVPDRFSG
SGSGTDFTLKISRVEADLG VYYCFQGSFVPWTFGGG TKLEIK
- [1228] SEQ ID No.246 144D3B11轻链CDR1
- [1229] RSSQRIVHSNGNTYLE
- [1230] SEQ ID No.247 144D3B11轻链CDR2
- [1231] KVSTRFS
- [1232] SEQ ID No.248 144D3B11轻链CDR3
- [1233] FQGSFVPWT
- [1234] SEQ ID No.249 133G11E12重链可变区
- [1235] EVMLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGFTFSSYTMSWVRQTPEKRLEWVATISGGGDYTHYPDSVKGRFT
ISRDNAKDTLYLQMNLSRSEDALYYCARQGFSTVVTGTDWGQGTTLTVSS
- [1236] SEQ ID No.250 133G11E12重链CDR1

- [1237] SYTMS
- [1238] SEQ ID No.251 133G11E12重链CDR2
- [1239] TISGGGDYTHYPDSVKG
- [1240] SEQ ID No.252 133G11E12重链CDR3
- [1241] QGFSTVVMTGD
- [1242] SEQ ID No.253 133G11E12轻链可变区
- [1243] DIVMTQSQKFMSTTVGDRVSITCKASQSVGTAVAWYQQKPGQSPNLLIYSASTRYTGVPDRFTGSGSGT
DFTLNIRNMQSEDLAEYFCQQYRSYPLTFGSGTKLEIK
- [1244] SEQ ID No.254 133G11E12轻链CDR1
- [1245] KASQSVGTAVA
- [1246] SEQ ID No.255 133G11E12轻链CDR2
- [1247] SASTRYT
- [1248] SEQ ID No.256 133G11E12轻链CDR3
- [1249] QQYRSYPLT
- [1250] SEQ ID No.257 134C11G10重链可变区
- [1251] EVMLVESGGGLVKPGGSLKLSCEASGFTFNTYTMSWIRQTPEKRLEWVATINGGGTNAYYLDVSKGRFT
ISRDNAKNTLYLQMSSLRSEDALYYCARQGFTTVVPTGDWGGTTLTVSS
- [1252] SEQ ID No.258 134C11G10重链CDR1
- [1253] TYTMS
- [1254] SEQ ID No.259 134C11G10重链CDR2
- [1255] TINGGGTNAYYLDVSKG
- [1256] SEQ ID No.260 134C11G10重链CDR3
- [1257] QGFTTVVPTGD
- [1258] SEQ ID No.261 134C11G10轻链可变区
- [1259] DIVMTQSQKFMSSTIGDRVSITCKASQSVGAAIAWYQQKPGQSPKLLIYSASSRYTGVPNRFTGSGSGT
DFTLTIDNVQSEDLSDYVCQQYRSYPLTFGSGTKLEVR
- [1260] SEQ ID No.262 134C11G10轻链CDR1
- [1261] KASQSVGAAIA
- [1262] SEQ ID No.263 134C11G10轻链CDR2
- [1263] SASSRYT
- [1264] SEQ ID No.264 134C11G10轻链CDR3
- [1265] QQYRSYPLT
- [1266] SEQ ID No.265 134D3B6重链可变区
- [1267] QIQLQQSGAELVKSGTSVKISCKASEYDFSRYWMNWVHRPGEGLWIGQIYPGDGDINYNKFEAKAT
LTADKSSSTAFMQLSGLTSEDSAVYFCARGIAMDFWGGTSTVTSS
- [1268] SEQ ID No.266 134D3B6重链CDR1
- [1269] RYWMN
- [1270] SEQ ID No.267 134D3B6重链CDR2
- [1271] QIYPGDGDINYNKFEA

- [1272] SEQ ID No.268 134D3B6重链CDR3
[1273] GIAMDF
[1274] SEQ ID No.269 134D3B6轻链可变区
[1275] DIQMTQSTSSLTASLGDRVTISCRASQDVSNYLNWHQQKPDGTVKLLIYYTSRLQSGVPS
[1276] RFSGSGSGTDYSLTITNLEQEDIATYFCQQGNTLPWTFGGGTKLEII
[1277] SEQ ID No.270 134D3B6轻链CDR1
[1278] RASQDVSNYLN
[1279] SEQ ID No.271 134D3B6轻链CDR2
[1280] YTSRLQS
[1281] SEQ ID No.272 134D3B6轻链CDR3
[1282] QQGNTLPWT
[1283] SEQ ID No.273 138E9A2重链可变区
[1284] QVQLQQSGPELVKPGASVKLSCKASGYFTNYDINWVKQRPQGQLEWIGWIYPGDGSTKSKEKFRGKAT
LTVDTSSSTAYMELHSLTSEDSAVYLCARDYGTPYYAMDYWGQGTSVTVSS
[1285] SEQ ID No.274 138E9A2重链CDR1
[1286] NYDIN
[1287] SEQ ID No.275 138E9A2重链CDR2
[1288] WIYPGDGSTKSKEKFRG
[1289] SEQ ID No.276 138E9A2重链CDR3
[1290] DYGTPYYAMDY
[1291] SEQ ID No.277 138E9A2轻链可变区
[1292] DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIIQSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSG
SGSGTDFTLKISRVEAEDLGVIYCFQGSFVPWTFGGGTNLEIK
[1293] SEQ ID No.278 138E9A2轻链CDR1
[1294] RSSQSIIQSNGNTYLE
[1295] SEQ ID No.279 138E9A2轻链CDR2
[1296] KVSNRFS
[1297] SEQ ID No.280 138E9A2轻链CDR3
[1298] FQGSFVPWT
[1299] SEQ ID No.281 138F9B5重链可变区
[1300] EVQLVESGGDLVKPGGSLKLSAASGFTFNNDGMSWVRQTPDKRLEWVASISSDGSYSFYDPDNVKGRT
ISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAMYCASQRGYYGNSLAWFAYWGQGLVTVSA
[1301] SEQ ID No.282 138F9B5重链CDR1
[1302] NDGMS
[1303] SEQ ID No.283 138F9B5重链CDR2
[1304] SISSDGSYSFYDPDNVKG
[1305] SEQ ID No.284 138F9B5重链CDR3
[1306] QRGYYGNSLAWFAY
[1307] SEQ ID No.285 138F9B5轻链可变区

[1308] DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTSIHWWYQQRTNGSPRLLIKAYASEMSGIPSRFSGSGSGT
DFTLSINSVESEDIADYFCQQSKTWPLTFGAGTTLELK

[1309] SEQ ID No.286 138F9B5轻链CDR1

[1310] RASQSIGTSIH

[1311] SEQ ID No.287 138F9B5轻链CDR2

[1312] YASESMS

[1313] SEQ ID No.288 138F9B5轻链CDR3

[1314] QQSKTWPLT

[1315] SEQ ID No.289 142D6D11重链可变区

[1316] EVHLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGFTFSDYGMHWVRQAPEKGLDWVAYISSGGTTIYYADTVKGRFT
ISRDNAKNTLFLQMTTLGSDDTAMYSCARTRPGDAMDYWGQGTSTVTVSS

[1317] SEQ ID No.290 142D6D11重链CDR1

[1318] DYGMH

[1319] SEQ ID No.291 142D6D11重链CDR2

[1320] YISSGGTTIYYADTVKG

[1321] SEQ ID No.292 142D6D11重链CDR3

[1322] TRPGDAMDY

[1323] SEQ ID No.293 142D6D11轻链可变区

[1324] DILLTQSPAILSVSPGERVSFSCRASQSAGTSIHWWYQQRTNGSPRLLIKYSISGISPSRFSGSGSGT
DFTLSINSVESEDIADYYCQQSLRWPFTFGSGTRLEIK

[1325] SEQ ID No.294 142D6D11轻链CDR1

[1326] RASQSAGTSIH

[1327] SEQ ID No.295 142D6D11轻链CDR2

[1328] YTSEIS

[1329] SEQ ID No.296 142D6D11轻链CDR3

[1330] QQSLRWPFT

[1331] SEQ ID No.297 145E10H5重链可变区

[1332] QVQLQQPEAELVKPGASVKMSCKASGYTFPRYWITWMRQRPQGQLEWIGDIFPSSEYTHYNEKFRRKAT
LTVDTSSSIAYIQLSSLTSEDSAVYYCARGEYDAWFAYWGQGTLLTVSA

[1333] SEQ ID No.298 145E10H5重链CDR1

[1334] RYWIT

[1335] SEQ ID No.299 145E10H5重链CDR2

[1336] DIFPSSEYTHYNEKFRR

[1337] SEQ ID No.300 145E10H5重链CDR3

[1338] GEYDAWFAY

[1339] SEQ ID No.301 145E10H5轻链可变区

[1340] DIQMTQTSSLSVSLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLDSGVPSRFSGSGSGT
DYSLTISNLEQEDLATYFCQQGNTLPPTFGGGTKLEIR

[1341] SEQ ID No.302 145E10H5轻链CDR1

- [1342] RASQDISNYLN
- [1343] SEQ ID No.303 145E10H5轻链CDR2
- [1344] YTSRLDS
- [1345] SEQ ID No.304 145E10H5轻链CDR3
- [1346] QQGNTLPPT
- [1347] SEQ ID No.305 167H6H5重链可变区
- [1348] EVQLQQSGAELVRPGASVKLSCTTSGFNKDEHMYWVKQRPEQGLEWIAWIDPENDNTEYASKFQGKAT
ITADTSSNTVYLQLSNLTSED TAVYFCTTG DYDGFTYWGQGT LVT VSA
- [1349] SEQ ID No.306 167H6H5重链CDR1
- [1350] DEHMY
- [1351] SEQ ID No.307 167H6H5重链CDR2
- [1352] WIDPENDNTEYASKFQG
- [1353] SEQ ID No.308 167H6H5重链CDR3
- [1354] GDYDGFTY
- [1355] SEQ ID No.309 167H6H5轻链可变区
- [1356] EIVLTQSPTTMAASPGEKITITCSASSSISN FLHWFQQKPRFSPKLLIYRTSNLASGV PARFSGSGSG
TSYSLTIGTMEAEDVATYYCQQGSFMPFTFGTGKLELK
- [1357] SEQ ID No.310 167H6H5轻链CDR1
- [1358] SASSSISN FLH
- [1359] SEQ ID No.311 167H6H5轻链CDR2
- [1360] RTSNLAS
- [1361] SEQ ID No.312 167H6H5轻链CDR3
- [1362] QQGSFMPFT
- [1363] SEQ ID No.313 166E12G6重链可变区
- [1364] EVKLVESGGGLVQPGGSLSLSCVTSGFTFTDYMSWVRQSPGKALEWLG FIRNKAYGDTTEYSES VKGR
FTISRDNQSILYLHMNALRAEDSATYYCARYPRTGYALDYWGQGT SVTVSS
- [1365] SEQ ID No.314 166E12G6重链CDR1
- [1366] DYYMS
- [1367] SEQ ID No.315 166E12G6重链CDR2
- [1368] FIRNKAYGDTTEYSES VKG
- [1369] SEQ ID No.316 166E12G6重链CDR3
- [1370] YPRTGYALDY
- [1371] SEQ ID No.317 166E12G6轻链可变区
- [1372] DVFMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVS NRFP GVPDRFSG
SGSGTDFTLKINRVEAEDLG VYYCFQVSHVPYTFGGG TKLEIK
- [1373] SEQ ID No.318 166E12G6轻链CDR1
- [1374] RSSQSIVHSNGNTYLE
- [1375] SEQ ID No.319 166E12G6轻链CDR2
- [1376] KVS NRFP

- [1377] SEQ ID No.320 166E12G6轻链CDR3
[1378] FQVSHVPYT
[1379] SEQ ID No.321 2D5重链可变区
[1380] QVTLKESGPTLVKPTQTLTLACSFSGFSLTTTGVAVTWIRQPPGKALEWLALIDWDDDKYYSTSLKTRL
TISKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCARIASGDSGGYFADWGQGTLVTVSS
[1381] SEQ ID No.322 2D5重链CDR1
[1382] TTGVAVT
[1383] SEQ ID No.323 2D5重链CDR2
[1384] LIDWDDDKYYSTSLKT
[1385] SEQ ID No.324 2D5重链CDR3
[1386] IASGDSGGYFAD
[1387] SEQ ID No.325 2D5轻链可变区
[1388] SSELTAQAPSVSVSPGQTASITCSGDKLDDKYVYWYQQKPGQPPVLVIYRDNKRPSGIPERFSGSNSGNT
ATLTISATQALDEADYYCQAWESSSDQYVFGTGTKVTVL
[1389] SEQ ID No.326 2D5轻链CDR1
[1390] SGDKLDDKYVY
[1391] SEQ ID No.327 2D5轻链CDR2
[1392] RDNKRPS
[1393] SEQ ID No.328 2D5轻链CDR3
[1394] QAWESSSDQYV
[1395] SEQ ID No.329 5D8重链可变区
[1396] QVQLQESGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYNPSLKSRTVI
SVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARTRYGSGSWSLFDYWGQGTLVTVSS
[1397] SEQ ID No.330 5D8重链CDR1
[1398] GYYWS
[1399] SEQ ID No.331 5D8重链CDR2
[1400] EINHSGSTNYNPSLKS
[1401] SEQ ID No.332 5D8重链CDR3
[1402] TRYGSGSWSLFDY
[1403] SEQ ID No.333 5D8轻链可变区
[1404] QPVLTPPSASGAPGQTVTISCSGNSNVGTNTVNWYQQLPGTAPKLLIYDDLLASGVSDRFSGSKSG
TSASLAISGLQAEEDYYCAAWDDTLNGWVFGGGTKLTVL
[1405] SEQ ID No.334 5D8轻链CDR1
[1406] SGGNSNVGTNTVN
[1407] SEQ ID No.335 5D8轻链CDR2
[1408] YDDLLAS
[1409] SEQ ID No.336 5D8轻链CDR3
[1410] AAWDDTLNGWV
[1411] 核苷酸序列编号

[1412] SEQ ID No.337 8G4E12重链可变区核苷酸序列

[1413] GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCTTAGTGAAGCCTGGAGGGTCCCTGAAACTCTCCTGTGCA
GCCTCTGGATTCACTTTTCAGTACTATGGAATGTACTGGGTTCGTCAGGCTCCAGAGAAGGGGCTGGAGGGGGTTGC
ATACATTAGTAGTGGCAGTAGTACCATCTACTCTGTAGACAAAGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATG
CCAAGAACACCCTGTTCTGCAAATGACCAGTCTGAGGTCTGAGGACACGGCCATGTATTACTGTGCAACGTGGCTA
CCGGGAAATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA

[1414] SEQ ID No.338 8G4E12轻链可变区核苷酸序列

[1415] GACATCTTGCTGACTCAGTCTCCAGCCATCCTGTCTGTGAGTCCAGGACAAAGAGTCAGTTTCTCCTGC
AGGGCCAGTCAGAGCATTGGCACAAGCATACACTGGTATCAGCAAAGAACAAATGGTTCTCCAAGGCTTCTCATAAA
GTATGCTTCTGAGTCTATCTCTGGGATCCCTTCCAGGTTTAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTTACTCTTAGCA
TCAACAGTGTGGAGTCTGAAGATATTGCAGATTATTACTGTCAACAAAGTATTAGGTGGCCGTACACATTCGGAGGG
GGGACCAAGCTGGAAATAAAA

[1416] SEQ ID No.339 10F5E11重链可变区核苷酸序列

[1417] CAGGTTTCAGCTCCAGCAGTCTGGAGCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGCTTTCCTGCAAG
GCTACTGGCTACACATTCAGTGGCTACTGGATAGAGTGGGTAAAGCAGAGGCCTGGACATGGCCTTGAGTGGATTGG
AGAGATTTTACCTGGAAGTGGTAGTACTAAGTACAATGAGAAGTTCAAGGACAGGGCCACATTCAGTGAAGATACAT
CCTCCAACACAGCCTACATGCAACTCAGCAGCCTGACAACTGAGGACTCTGCCATCTATTACTGTGCAAGAGGGGGG
TTGGACAGTTTCTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA

[1418] SEQ ID No.340 10F5E11轻链可变区核苷酸序列

[1419] GATGTTTTGATGACCCAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGC
AGATCTAGTCAGATCATTGTACATAGTAATGGAAACACCTATTTAGAATGGTACCTGCAGAAACCAGGCCAGTCTCC
AAAGCTCCTGATCTACAAGGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAG
ATTTACACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTACTGCTTTCAAGGTTTCATATGTTCCG
TGGACGTTTCGGTGGAGGCACCAAACTGGAAATCAAA

[1420] SEQ ID No.341 16C6D11重链可变区核苷酸序列

[1421] GAGGTTTCAGCTGCAGCAGTCTGTGGCAGAGCTTGTGAGGCCAGGGGCCACAGTGAAGTTGTCCTGCACA
ACTTCTGGCTTCAACATTCAAAACACCTATATGCACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGAACAGGGCCTGGAGTGGATTGG
AAGGATTGATCCTGCGAGTGGTAATACTATATATGCCCCGAAGTTCCAGGGCAGGGCCACTATTACTGCAGACACAT
CCTCCAACACAGCCTACCTGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACACTGCCATCTATTACTGTGCTAGAATGGAT
GGTTACTACGATCCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA

[1422] SEQ ID No.342 16C6D11轻链可变区核苷酸序列

[1423] GACATCTTGCTGACTCAGTCTCCAGCCATCCTGTCTGTGAGTCCAGGAGAAAGAGTCAGTTTCTCCTGC
AGGGCCAGTCAGAGCACTGGCACAAGCATACACTGGTATCAGCAAAGAACAAATGGTTCTCCAAGGCTTCTCATAAA
GTATACTTCTGAGTCTATTTCTGGGATCCCTTCCAGGTTTAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTTACTCTTACCA
TCAACAGTGTGGAGTCTGAAGATATTGGAGATTATTACTGTGACAAAGTATTAGCAGGCCATTACGTTTCGGCTCG
GGGACAAAGTTGGAAATGAAA

[1424] SEQ ID No.343 17D4A3重链可变区核苷酸序列

[1425] GAGGTGAAGCTGGTGGAGTCTGGAGGAGGCTGGTACAGCCTGGGGGTTCTCTGAGTCTCTCCTGTGCA
GCTTCTGGATTCACCTTCACTGATTACTACATGAGCTGGGTCCGCCAGCCTCCAGGGAAGGCACTTGAGTGGTTGGG

TTTTATTAGAAACAAAGCTAATGGTTACACAACAGAGTGCAGTGCATCTGTGAAGGGTCGATTACCATCTCCAGAG
ATAATTCCCAAAACATCCTCTATCTTCAAATGAATGCCCTGAGAGCTGAGGACAGTGCCACTTATTACTGTGCAACA
TATGGGAGATTGGGATATACTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA

[1426] SEQ ID No.344 17D4A3轻链可变区核苷酸序列

[1427] GATGTTTTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTGAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGC
AGATCTAGTCAGAGCATTGTACATAGTAATGGAAACACCTATTTAGAATGGTACCTGCAGAAACCAGGCCAGTCTCC
AAAGCTCCTGATCTACAAAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAG
ATTTCACTCAAGATCAACAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTACTGCTTTCAAGGTTACATGTTCCG
TGGACGTTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA

[1428] SEQ ID No.345 17H4B2重链可变区核苷酸序列

[1429] CAGGTCCAAGTGCAGCAGCCTGGGGCTGAGCTGGTGAGGCTGGGTCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAG
GCTTCTGGCCACACCCTCACCGGTTCTGGATGCATTGGGTGAGGCAGAGGCCTATACCAGGCCTTGAATGGATTGG
TAACATTGACCCTTCTGATAGTGAAGTCACTACAATCAAAAGTTCGAGGACAAGGCCACATTGACTGTAGACAAAT
CCTCCAACACAGCCTACATGCTACTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTGCAAGAGAGGGG
GGGACCGGTACTTTCATGTCTGGGGCACAGGGACACGGTCACCGTCTCCTCA

[1430] SEQ ID No.346 17H4B2轻链可变区核苷酸序列

[1431] GAATTTGTGCTCACCCAGTCTCCAACCACCTGGCTGCATCTCCCGGGAGAAGATCACTATCACCTGC
AGTGCCAGCTCAAGTATAAGTTCCAATTACTTGCATTGGTATCAGCAGAAGCCAGGATTCTCCCCTAACTCTTGAT
TTATAGGACATCCAATCTGGCTTCTGGAGTCCCAGCTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTCTTACTCTCTCA
CAATTGGCACCATTGGAGGCTGAAGATGTTGCCACTTACTACTGCCAGAAGGGTAGTAGTATACCACGCATGTACAG
TTCGGAGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA

[1432] SEQ ID No.347 24D4E5重链可变区核苷酸序列

[1433] GATGTACAGCTTCAGGAGTCAGGACCTGGCCTCGTGAACCTTCTCAGTCTCTGTCTCTCACCTGCTCT
GTCAGTGGCTACTCCATCACCAGTAATTATTACTGGAAGTGGATCCGGCAGTTTCCAGGAAACAACTGGAGTGGAT
GGGCTACATAAGCTACGATGGTAGCAATGACTACAACCCATCTCTCAAAAATCGAATCTCCATCACTCGTGACACAT
CTAAGAACCAGTTTTTCTGAGGTTGAATTCTGTGACTACTGAGGACACAGCCACATATTTCTGTGCAAGAGTGACC
TCAGGCTACCTGTACTACTTTGACAAGTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA

[1434] SEQ ID No.348 24D4E5轻链可变区核苷酸序列

[1435] GAAATTGTGCTCACTCAGTCTCCAGCCATCACAGCTGCATCTCTGGGGCAAAGGTCACCATCACCTGC
AGTGCCAGTTCAAGTGTAAGTTACATGCACTGGTACCAGCAGAGGTCAGGCACCTCCCCCAAACCATGGATTTATGA
AATATCCAACTGGCTTCTGGAGTCCCAGCTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTCTTACTCTCTCACAATCA
GCAGCATGGAGGCTGAAGATGCTGCCATTTATTACTGCCAGCAGTGAATTTTCCGCTCACGTTCCGTGCTGGGACC
AAGCTGGAGCTGAAA

[1436] SEQ ID No.349 28G7B10重链可变区核苷酸序列

[1437] GACGTGAAGCTGGTGGAGTCTGGGGAAGACTTAGTGAAGCCTGGAGGGTCCCTGAAAGTCTCCTGTGCA
GCCTCTGGATTCACTTTCCGTGACTATGCCATGTCTTGGGTTCGCCAGACTCCAGAGAAGAGGCTGGAGTGGGTCCG
ATACATTAGTAGTGGTGGTGATTATATCTACTATGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATATCCAGAGACAATG
CCAGGAACACCCTATACCTACAAATGACCAGTCTGAGGTCTGAGGACACAGCCATGTATTTCTGTACAAGAGATCCC
TCCTTCTACGGCAGAGGATATTATTTTACTATTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA

[1438] SEQ ID No.350 28G7B10轻链可变区核苷酸序列

[1439] GACATTGTGATGACCCAGTCTCACAAATTCATGTCCGCATCAGTAGGAGACAGGGTCAGCATCACCTGC
AAGGCCAGTCAGGATGTGGGTGCTACTGTAGCCTGGTATCAACAGAAACCAGGGCAATCTCCTAAACTACTGATTTA
CTGGGCATCCACCCGGCACACTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTACCA
TTAACAATGTGCAGTCTGAAGACTTGGCAGATTATTTCTGTCAGCAATATAGCAACTATCCGACGTTCCGGTGGAGGC
ACCAAGCTGGAAATCAAA

[1440] SEQ ID No.351 30B1C7重链可变区核苷酸序列

[1441] GAGGTTTCAGCTGCAGCAGTCTGTGGCAGAGCTTGTGAGGCCAGGGGCCTCAGTCAAGTTGTCCTGCACA
GTTTCTGGCTTCAACATTAAAAACACCTATATGCACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGAACAGGGCCTGGAATGGATTGG
AAGGATTGATCCTGCGAATGGTGATACTAAATATGACCCGAAGTCCAGGCCAAGGCCACTGTAAGTGCAGACACAT
CCTCCAACACAGCCTACCTGCATCTCAGTAGCCTGACATCTGAGGACACTGCCATCTATTACTGTGTAGAGGATGAT
TACGGCCTTGGGTCTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTTTCCTCA

[1442] SEQ ID No.352 30B1C7轻链可变区核苷酸序列

[1443] GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCATGTCCACATCAGTTGGAGACAGGGTCAGCGTCACCTGC
AAGGCCAGTCAGAATGTGGGTTCTAATGTAGCCTGGTATCAACAGAAACCTGGGCAATCTCCTAAATCACTGATTTA
CGCGACATCTCACCGCTACAGTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTACCA
TCAGCAATGTGCAGTCTGAAGACTTGGCAGAGTATTTCTGTCAGCATTATAACAACCTATCCGTACACGTTCCGGAGGG
GGGACCAAGCTGGAAATAAAA

[1444] SEQ ID No.353 12G10H1重链可变区核苷酸序列

[1445] GAGGTCCAGCTGCAACAATCTGGACCTGTACTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATATCCTGTAAG
GCTTCTGGATACACGTTCACTGACTACTACATGAACTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGG
AGATATTAATCCTGACAATGGTTTTACTAGTTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTTGACAGGT
CCTCCAGCACAGCCTACATGGAGTTCGCGAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCCAGAGACGGT
AGTAGCGCCTATGGTATGGACTATTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCC

[1446] SEQ ID No.354 12G10H1轻链可变区核苷酸序列

[1447] GACATTGTGCTGACCCAGTCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCAGAGGGCCACCATCTCCTGC
AGAGCCAGTGAAAGTGTGAGTATTCATGGTACTCATTTAATGCACTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAA
ACTCCTCATCTATGCTGCATCCAACCTAGAATCTGGAGTCCCTGCCAGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGAGACAGACT
TCACCCTCAACATCCATACTGTGGAGGAGGAGGATGCTGCAACCTATTTCTGTCAGCAAAGTATTGAGGAACCTCGG
ACGTTCCGGTGGAGGCACCAAGGTGGAAATCAAA

[1448] SEQ ID No.355 17A10A2重链可变区核苷酸序列

[1449] GAGGTTCAACTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATATCCTGCAAG
GCTTCTGGTTACTCATTCACTGGCTACTACATGCACTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAAATATCCTCGATTGGATTGG
ATATATTTATCCTTACAATGGTGTCTTACCTACAACCAGAGATTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGACAAGT
CCTCTAGCACAGCCTACATGGAGTCCGCGAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAAGGGGGCT
AGTGTTACGACGGTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA

[1450] SEQ ID No.356 17A10A2轻链可变区核苷酸序列

[1451] CAAATTGTTCTCACCCAGTCTCCAGCAATCATGTCTGCATCTCCAGGGGAGAAGGTCACCATAACCTGC
AGTGCCACCTCAGTTGTAAGTTACATGCACTGGTTCAGCAGAAGCCAGGCACTTCTCCCAAACCTCTGGATTTATCT

CACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCTGCTCGCTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACCTCTTACTCTCTCACAATCA
GCCGAATGGAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATTACTGCCAGCAAAGGAGTAGTTACCCACCCACGTTTCGGAGGGGGG
ACCAAGCTGGAAATAAAA

[1452] SEQ ID No.357 25C1B3重链可变区核苷酸序列

[1453] CAGGTTTCAGCTGCAGCAGTCTGGAGCTGAGCTGATGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGCTTTCCTGCAAG
GCAACTGGCTACACATTCACTGGCTACTGGATAGAGTGGGTAAAGCAGAGGCCTGGACATGGCTTTGAGTGGATTGG
AGAGATTTTACCTGGAAGTGGTACCACTAAATACAATAAGAAGTTCCAGGGCAAGGCCACAATCACTGCAGATACAT
CCTCCAACACAGCCTACATACAACCTCAGTAGCCTGACAACCTGAGGACTCTGCCATGTATTACTGTGCAAGAGGGGGA
CAGGACCACTTCTTTGCCGACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA

[1454] SEQ ID No.358 25C1B3轻链可变区核苷酸序列

[1455] GATATTTTGATGACCCAAAGTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGC
AGATCAAGTCAGACCATTGTACATAGTAATGGAGACACCTATTTAGAATGGTACCTGCAGAAACCAGGCCAGTCTCC
AAAGCTCCTGATCTACAAAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGTTCAGGGACAG
ATTTCACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAATTTATTACTGCTTTCAAGGTTTCATATGTTCCG
TGGACGTTTCGGTGGAGGCACCAAGGCTGGAAATCAAA

[1456] SEQ ID No.359 28D2E1重链可变区核苷酸序列

[1457] GAGGTGAAGCTGGAGGAGTCTGGAGGAGGCTTGGTACAGCCGGGGGTTCTCTGAGTCTCTCCTGTGCA
GCTTCTGGATTCACCTTCACTGACTACTACATGAGCTGGGTCCGCCAGCCTCCAGGGAAGGCACCTGAGTGGTTGGG
TTTTATTAGAAACAGAGCTTATGGTTACACAACAGAGTACAGTGCATCTGTGAAGGGTCGGTTCACCTTCTCCAGAG
ATAATTCCCAAAGCATCCTCTTTCTTCATATGAATGCCCTGAGACCTGAGGACAGTGCCACTTATTACTGTGCAAGA
TATCCTTTATTAGGTATGCTTTGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA

[1458] SEQ ID No.360 28D2E1轻链可变区核苷酸序列

[1459] GATGTCTTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGC
AGATCTAGTCAGAGTATTGTACATAGTAATGGAAACACCTATTTAGAATGGTACCTGCAGAAACCAGGCCAGTCTCC
AAAGCTCCTGATCTACAAAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAG
ATTTCACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAATTTATTACTGCTTTCAAGTTTCACATGTTCCG
TGGACGTTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA

[1460] SEQ ID No.361 31G10C5重链可变区核苷酸序列

[1461] GAGGTTTCAGCTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTTGTGAGGCCAGGGGCCTCAGTCAAGTTGTCCTGCACA
GCTTCTGGCTTTAACATTAAAGACGACTATATACACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGAACAGGGCCTGGAGTGGATTGG
ATGGATTGATCCTGCGAATGGTCATATTGAATATGCCTCGAACTCCAGGCCAAGGCCACTATTACAGCAGACACAT
CCTCCAACACAGCCTACCTGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACACTGCCGTCTATTACTGTACTACGGGGGAT
TACGACGGGTTTACTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTACA

[1462] SEQ ID No.362 31G10C5轻链可变区核苷酸序列

[1463] CAAATTGTTCTCACCCAGTCTCCAGCAATCATGTCTGCATCTCCAGGGGAGAAGGTCACCATATCCTGC
AGTGCCAGGTCAAGTGTAAGTTACATGTATTGGTACCAGCAGAAGCCAGGATCCTCCCCCAAACCCTGGATTTATCG
AACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCTGCTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTCTTACTCTCTCACAATCA
GCAGCATGGAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATTACTGCCAGCACTATCATACTTACCCGTACACGTTTCGGGGGGGGG
ACCAAGCTGGAAATAAAA

[1464] SEQ ID No.363 32C8F10重链可变区核苷酸序列

[1465] GAGGTTTCAGCTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTTGTGAGGCCAGGGCCTCAGTCAAGTTGTCCTGCACA
GCTTCTGGCTTTAACATTAAAGACGAATATATACACTGGGTGAAACAGAGGCCTGAACAGGGCCTGGAGTGGATTGG
CTGGATTGATCCTGCGAATGGTCATACTGAATATGCCTCGAGGTTCCAGGCCAAGGCCACTATAACAGCAGACACAT
CCTCCAACACAGCCTACTTGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACACTGCCGTCTATTACTGTACTACGGGGGAT
TACGACGGGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTACA

[1466] SEQ ID No.364 32C8F10轻链可变区核苷酸序列

[1467] CAAATTGTTCTCACCCAGTCTCCAGCAATCATGTCTGCATCTCCAGGGGAGAAGGTCACCATATCCTGC
AGTGCCAGGTCAAGTGTAAGTTACATGTATTGGTACCAGCAGAAGCCAGGATCCTCCCCCAAACCCTGGATTTATCG
CACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCTGCTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTCTTACTCTCTCACAATCA
GCAGCATGGAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATTACTGCCAGCATTATCATACTTACCCGTACACGTTTCGGAGGGGG
ACCAAGCTGGAAATAAAG

[1468] SEQ ID No.365 35D2B9重链可变区核苷酸序列

[1469] CAGGTCCAACCTGCAGCAGCCTGGGGCTGAGGTGGTAAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGTTGTCCTGCAAG
GCTTCTGGCTACACTGTCAACAGCTACTGGATGCACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGG
AATGATTCATCCTAATGGTATTAGTACTAACTACAATGAGAAGTTCAAGAGCAAGGCCACACTGACTGGAGACAAAT
CCTCCAGCACAGCCTACATGCAACTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTTCTGTGCAAGAGGGGGG
GATAGTGACTACTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA

[1470] SEQ ID No.366 35D2B9轻链可变区核苷酸序列

[1471] CAAATTGTTCTCACCCAGTCTCCAGCAATCATGTCTGCATCTCCAGGGGAAAAGGTCACCATGACCTGC
AGTGCCAGCTCAAGTGTAAGTTACATGTACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCTCCTCCCCCAGACTCTGGATTTATGA
CACATCCAACCTGGTTTCTGGAGTCCCTGCTCGCTTCAGTGGCAGTAGGTCTGGGACCTCTTATTCTCTCACACTCA
GCAGCATGGAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATTACTGCCAGCAGTACAGTGGTTACCCATACACGTTTCGGAGGGGG
ACCAAGCTGGAAATAAAA

[1472] SEQ ID No.367 37C4F7重链可变区核苷酸序列

[1473] GAGTTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGGTGGTGAAGCCTGGCGCTTCAGTGAAGATATCCTGCAAG
GCTTCTGGTTACTCATTCACTGACTACAACATGAACTGGATGAAGCAGAGCAAAGGAAAGAGTCTTGAGTGGATTGG
AGTAATCAATCCTAACTATGGCACTACTACTTACAATCAGAACTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGACCAAT
CTTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAACAGCCTGACATCTGAAGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAGACATG
TACTATGTTTACGCTTACTATACTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA

[1474] SEQ ID No.368 37C4F7轻链可变区核苷酸序列

[1475] GATGTTGTGATGACCCAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGC
AGATCTAGTCAGAGCCTTGACACAGTAATGGACACACCTATTTACATTGGTACCTGCAGAGGCCAGGCCAGTCTCC
AACGCTCCTGATCTACAAAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCCGGGACAG
ATTTCACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTTCTGCTCTCAAGGTACACATGTTCCG
TGGACGTTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA

[1476] SEQ ID No.369 37F11F9重链可变区核苷酸序列

[1477] GAGGTCCAGCTGCAACAGTCTGGACCTGTGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATGTCCTGTAA
GGCTTCTGGATACACATTCACTGACTATTATATGAACTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATT

GGACTTATTAATCCTTACAGCGGTGGTAGTACCTTCAACCAGAAGTTCAAGGCCAAGGCCACATTGACTGTGACA
AGTCTCCAGTTCAGCCTACATGGACCTCAACAGCCTGACATCTGAAGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAGT
TGGAGATGGTTACTACGGGGTTACCCATGGTATGGACTATTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCASEQ
ID No.370 37F11F9轻链可变区核苷酸序列

[1478] GACATTGTGATGACCCCGTCTCAAAAATTCATGTCCACAACAGTAGGAGACAGGGTCAGCATCACCTGC
AAGGCCAGTCAGAATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTATCAACAGAAACCAGGACAATCTCCCACAATACTGATTTA
CTCAGCATCCAATCGGTATACTGGAGTCCCTGATCGCTTACAGGCAGTGGATCGGGGACAGATTTCACTCTCACCA
TTAGCAATATGAAGTCTGAAGACCTGGCAGATTATTTCTGTCAGCAATACTACATCTATCCGTTACGTTGCTGCT
GGGACCAAGCTGGAAGTGA

[1479] SEQ ID No.371 38H2E3重链可变区核苷酸序列

[1480] GAGTTCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGGTGGTGAAGCCTGGCGCTTCAGTGAAGATATCCTGCAAG
GCTTCTGGTTACTCATTCACTGACTACAACATGAACTGGATGAAACAGAGCAAAGGAAAGAGTCTTGAGTGGATTGG
AGTAATCAGTCCTGACTATGGCACTACTACTACAATCAGAACTCAAAGACAAGGCCACATTGACTGTGGACCAAT
CTTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAACAGCCTGACATCTGAAGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAAAGACATG
TACTATGTTTACGCTTACTATACTATGGACTACTGGGGTACGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA

[1481] SEQ ID No.372 38H2E3轻链可变区核苷酸序列

[1482] GATGTTGTGATGACCCAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGC
AGATCTAGTCAGAGCCTTGTACACAGTAATGGACACACCTATTTACATTGGTACCTGCAGAGGCCAGGCCAGTCTCC
AAGCTCCTGATCTACAAAGTATCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGGTCAGTGGCAGTGGATCCGGGACAG
ATTTCACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTATTTCTGTTCTCAAGGTACACATGTTCCG
AGGACGTTCCGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA

[1483] SEQ ID No.373 42B7G2重链可变区核苷酸序列

[1484] CAGGTTTCAGCTGCAGCAGTCTGGAGCTGAAGTGGCGAGGCCTGGGGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAA
GGCTTCTGGCTACACCTTACAGACTATGGTATAAGCTGGGTGAAGCAGAGAACTGGACAGGGCCTTGAGTGGATT
GGAGAGATTTATCTTAGAAATGATAATAGTTACTACAATGAAAAGTTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGATA
AATCCTCCAACACAGCGTACATGGAGCTCCGCAGTCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTTCTGTGCGAGATG
GGGGGACCATGGTAACAACTACGAGGATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCASEQ
ID No.374 42B7G2轻链可变区核苷酸序列

[1485] GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTATGTCTCTAGGGAAGAGGGCCACCATCTCCTGC
AGAGCCAGCGAAAGTGTGAGTATTATTGGTTCTAATTTAATACTAGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAA
ACTCCTCATCTATCATGCATCCAATCTAGAACTGGAGTCCCTGCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTAGAACAGACT
TCACCCTCACCATTGATCCTGTGGAGGAAGATGATGTTGCAATCTATTACTGTCTACAAAGTAGGAAGGTTCCGTAC
ACGTTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA

[1486] SEQ ID No.375 31C11G2重链可变区核苷酸序列

[1487] GAGGTTTCAGCTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTTGTGAGGCCAGGGGCCTCAGTCAAGTTGTCCTGCACA
GCTTCTGGCTTTAACATTAAAGACGAATATATACACTGGGTGAAACAGAGGCCTGAACAGGGCCTGGAGTGGATTGG
CTGGATTGATCCTGCGAATGGTCATACTGAATATGCCTCGAGGTTCCAGGCCAAGGCCACTATAACAGCAGACACAT
CCTCCAACACAGCCTACTTGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACACTGCCGTCTATTACTGTACTACGGGGGAT
TACGACGGGTTTGTATTATTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTACA

[1488] SEQ ID No.376 31C11G2轻链可变区核苷酸序列

[1489] CAAATTGTCCTCACCCAGTCGCCAGCAATCATGTCTGCATCTCCAGGGGAGAAGGTCACCATATTCTGC
AGTGCCAGGTCAAGTGTAAGTTACATGTATTGGTACCAACAGAAGCCAGGATCCTCCCCCAAACCCTGGATTTATCG
CACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCTGCTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTCTTACTCTCTCACAATCA
GCAGCATGGAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATTACTGCCAGCATTATCATACTTACCCGTACACGTTTCGGAGGGGGG
ACCAAGCTGGAAATAAAA

[1490] SEQ ID No.377 80G1G1重链可变区核苷酸序列

[1491] CAGGTGCAGCTGAAGGAGTCAGGACCTGGCCTGGTGGCGCCCTCACAGAGCCTGTCCATCACTTGCACT
GTCTCTGGGTTTTTCATTATCCAGCTATGGTGTAGACTGGGTTCGCCAGCCTCCAGGAAAAGATCTGGAATGGCTGGG
AGTAATATGGGGTGGTGAACCACAATTTATAATTCAGCTCTCATGTCCAGACTGAACATCACCAAAGACAACCTCCA
AGAACCAAGTTTTCTAAAAATGAACAGTCTGCAAAGTGATGACACAGCCATGTACTACTGTGCCAAGCGGGGATAC
TATGGTTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA

[1492] SEQ ID No.378 80G1G1轻链可变区核苷酸序列

[1493] CAAATTGTTCTCACCCAGTCTCCAGCAATCATGTCTGCTTCTCCAGGGGAGAAGGTCACCATGACCTGC
AGTGCCAGCTCAAGTGTAAGTTACATGTACTGGTACCACCAGAAGCCAGGATCCTCCCCCAGACTCCTGATTTATGA
CACATCCAATCTGGCTTTTGGAGTCCCTGTTGCTTCAGTGGCAGGGGGTCTGGGACCTCTTACTCTCTCACAATCA
GCCGCATGGAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATTACTGCCAGCAGTGGAGTAGTTACCCGCTCACGTTTCGGAGCTGGG
ACCAAGCTGGAGCTGAAA

[1494] SEQ ID No.379 80E7E2重链可变区核苷酸序列

[1495] GAAGTGAAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGAAGTCCATGAAACTCTCCTGCACA
GCCTCTGGATTCACTTTTCAGTGACTATTACATGGCTTGGGTCCGCCAGGTTCCAGATAAGGGTCTAGAATGGGTTGC
AAACATTAATTATGATGGGAATAACCCCTACTATGTGGACTCCTTGAAGAGCCGTTTCATCATCTCGAGAGACAATG
CAAAGAACATTCTATACCTGCAAATGAGCAGTCTGAAGTCTGAGGACACAGCCACGTATTACTGTGCAAGAGATATT
TCTCCGGGGTACTTTGACCACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA

[1496] SEQ ID No.380 80E7E2轻链可变区核苷酸序列

[1497] GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCAGAGGGCCACCATCTCCTGC
AGAGCCAGTGAAAGTGTGAGTATTACATGGTACTCATTTAATGCACTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAA
ACTCCTCATCTATGCTGCATCCAACCTAGAATCTGGAGTCCCTGCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGAGACAGACT
TCACCCTCAACATCCATCCTGTGGAGGAGGAGGATGCTGCAATCTATTTCTGTCAGCAAAGTATTGAGGATCCTCAC
ACGTTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA

[1498] SEQ ID No.381 84A2C4重链可变区核苷酸序列

[1499] GAAGTGAAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGAAGTCCATGAAACTCTCCTGCACA
GCCTCTGGATTCACTTTTCAGTGACTATTACATGGCTTGGGTCCGCCAGGTTCCAGATAAGGGTCTAGAATGGGTTGC
AAACATTAATTATGATGGGAATAATCCCTACTATGTGGACTCCTTGAAGACCCGTTTCATCATCTCGAGAGACAATG
CAAAGAACATTCTATACCTGCAAATGAGCAGTCTGAAGTCTGAGGACACAGCCACGTATTACTGTGCAAGAGATATT
TCTCCGGGGTATTTTGACCACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA

[1500] SEQ ID No.382 84A2C4轻链可变区核苷酸序列

[1501] GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCAGAGGGCCACCATCTCCTGC
AGAGCCAGTGAAAGTGTGAGTATTACATGGTACTCATTTAATGCACTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAA

ACTCCTCATCTATGCTGCATCCAACCTAGAACTCTGGAGTCCCTGCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGAGACAGACT
TCACCCTCAACATCCATCCTGTGGAGGAGGAGGATGCTGCAATCTATTTCTGTGAGCAAAGTATTGAGGATCCTCAC
ACGTTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA

[1502] SEQ ID No.383 88B4D4重链可变区核苷酸序列

[1503] CAAGTGCAGCTGAAGGAGTCAGGACCTGGCCTGGTGGCGCCCTCACAGAGCCTGTCCATCACTTGCACT
GTCTCTGGGTTTTTCATTAATCAGCTATGGTGTAGACTGGGTTCGCCAGCCTCCAGGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGG
AGTTATATGGGGTGGTGGAAATCAGAAATATAATTCAGCTCTCATGTCCAGACTGAGTATCAGCAAAGACAACCTCCA
AGAGCCAAGTTTTCTTAAAAATGAACAGTCTGCAAACTGATGACACAGCCATGTACTACTGTGCCAAACGGGGATAC
TATGGTTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGCACTACTCTCACAGTCTCCTCA

[1504] SEQ ID No.384 88B4D4轻链可变区核苷酸序列

[1505] CAAATTGTTCTCACCCAGTCTCCAGCTATCATGTCTGCATCTCCAGGGGAGAAGGTCACCATGACCTGC
AGTGCCAGCTCAAGTGTAAGTTACATGTACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGAGCCTCCCCCAGACTCCTGATTTATGA
CACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCTGTTCTGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTCTTACTCTCTCACAATCA
GCCAAATGGAGACTGAAGATGCTGCCACGTATTACTGCCAGCAGTGGAGTAGTTACCCGCTCACGTTCCGTGCTGGG
ACCAAGCTGGAGCTGAAA

[1506] SEQ ID No.385 89G3E8重链可变区核苷酸序列

[1507] CAGGTGCAACTGAAGGAGTCAGGACCTGGCCTGGTGGCGCCCTCACAGAGCCTGTCCATCACTTGCACT
GTCTCTGGGTTTTTCATTAACCAGCTATGGTGTAGACTGGGTTCGCCAGCCTCCAGGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGG
AGTAATATGGGGTGGTGGAAACACAAATTATAATTCAGCTCTCATGTCCAGACTGAGCATCAGCAAAGACAACCTCCA
AGAGCCAAGTTTTCTTAAAAATGAACAGTCTACAACTGATGACACAGCCATGTACTACTGTGCCAAATCCCCGAC
TTCGTTAGTAGCTATTCTATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCCGTACCGTCTCCTCA

[1508] SEQ ID No.386 89G3E8轻链可变区核苷酸序列

[1509] GATGTTTTGATGACCCAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTG
AGATCTAGTCAGAGAATTGTACATAGTAATGGAAACACCTATTTACAATGGTACCTGCAGAAACCAGGCCAGTCTCC
AAAGCTCCTGATCTACAAAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAG
ATTTACACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTACTGCTTTCAAAGTTCATATGTTCT
CCGACGTTCCGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA

[1510] SEQ ID No.387 90H5D3重链可变区核苷酸序列

[1511] CAGGTACACCTGAAGGAGTCAGGACCTGGCCTGGTGGCGCCCTCACAGAACCTGTCCATCACTTGCACT
GTCTCTGGGTTTTTCATTAACCAGCTATGGTGTGGACTGGGTCCGCCAGCCTCCAGGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGG
AGTAACATGGGGTGGTGGAAATACAAAATATAATTCAGCTCTCATGTCCAGACTGCACATCAGCAAAGACAACCTCCA
AGAGCCAAGTTTTCTTAAAAATGAACAGTCTGCAAACTGATGACACAGCCGTATACTACTGTGCCAAACGGGGGTAC
TATGGTTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGCGCCACTCTCACAGTCTCCTCA

[1512] SEQ ID No.388 90H5D3轻链可变区核苷酸序列

[1513] CAAATTGTTCTCACCCAGTCTCCAGCAATCATGTCTGCATCTCCAGGGGAGAAGGTCACCATGACCTGC
AGTGCCAGCTCAAGTGTAAGTTACATGTACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGATCCTCCCCCAGACTCCTGATTTATGA
CACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCTGTTCTGCTTCGGTGGCAGTGGATCTGGGACCTCTTACTCTCTCACAATCT
TCCGAATGGAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATTACTGCCAGCAGTGGAGTAGTTACCCGCTCACGTTCCGTGCTGGG
ACCAAGCTGGAGCTGAAA

[1514] SEQ ID No.389 90F3B2重链可变区核苷酸序列

[1515] CAGGTGCAACTGAAGGAGTCAGGACCTGGCCTGGTGGCGCCCTCACAGAGCCTGTCCATCACTTGCACTGTCTCTGGGTTTTTCATTAACCAGCTATGGTGTAGACTGGGTTCGCCAGCCTCCAGGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGGAGTAATATGGGGTGGTGGGAAGCACAAATTATAATTCAGCTCTCATGTCCAGACTGAGCATCAGCAAAGACAACCTCCAAGAGCCAAATTTTCTTAAAAATGAACAGTCTGCAAACTGATGACACAGCCATGTACTACTGTGCCAAATCCCCCGACTTCGTTAGTAGCTATTTCCTATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCCGTCACCGTCTCCTCA

[1516] SEQ ID No.390 90F3B2轻链可变区核苷酸序列

[1517] GATGTTTTGATGACCCAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGGCAGATCTAGTCAGAGAATTGTACATAGTAATGGAAACACCTATTTACAATGGTACCTGCAGAAACCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGATCTACAAAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTACACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTACTGCTTTCAAAGTTCATATGTTCTCCGACGTTCCGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA

[1518] SEQ ID No.391 118C7E6重链可变区核苷酸序列

[1519] GAGGTCCAGCTGCAACAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATACCCTGCAAGGCTTCTGGATACACATTCAGTACTACAACATGGACTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGAGATATTAATCCTAACAATGGTGGTACTATCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGACAAGTCCGCCAGCACAGCCTACATGGAGCTCCGCAGCCTGACATCTGAGGACACTGCAGTCTATTACTGTGCAAGATCTCAATCTACTATGATTACGACGGAGGGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCASEQ ID No.392 118C7E6轻链可变区核苷酸序列

[1520] GACATCCAGATGACTCAGTCTCCAGCCTCCCTATCTGCATCTGTGGGAGAACTGTCACCATCACATGTCGAGCAAGTGGGAATATTCACAATTATTTAGCATGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAATCTCCTCAGCTCCTGGTCTATAATGCAAAAACCTTAGCAGATGGTGTGCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGAACACAATATTCTCTCAAGATCAACAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGGGACTTATTACTGTCAACATTTTGGAGTATTCCATTCACGTTCCGGCTCGGGACAAAGTTGGAAATAAAA

[1521] SEQ ID No.393 131H4A2重链可变区核苷酸序列

[1522] CAGATTCAGCTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGACCTCAGTGCAGATTTCTCTGCAAAAGCTTCTGAATACGATTTTCAGTCGCTACTGGATGAACTGGGTGAAACACAGGCCTGGAGAGGGTCTTGAATGGATTGGACAGATTTATCCTGGAGATGGTGACATTAATTACAACGGAAAGTTCGAGGCCAAGGCCACACTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTTCATGCAGCTCAGCGGCCTGACCTCTGAGGACTCTGCGGTCTATTTCTGTGCAAGAGGGATTGCTATGGACTACTGGGGTCAGGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA

[1523] SEQ ID No.394 131H4A2轻链可变区核苷酸序列

[1524] GATATCCAGATGACACAGAGTACATCCTCCCTGACTGCCTCTCTGGGAGACAGAGTCACCATCAGTTGCAGGGCAAGTCAGGACGTTAGTAATTATCTAAACTGGCATCAGCAGAAACCAGATGGAAGTGTAAACTCCTGATCTACTACACATCAAGATTACAGTCAGGAGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGAACAGATTATTCTCTCACCAATTAGCAACCTGGAACAAGAAGATATTGCCACTTACTTTTGCCAACAGGGTAATACGCTTCCGTGGACGTTCCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA

[1525] SEQ ID No.395 132G4B6重链可变区核苷酸序列

[1526] GAAGTGATGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTAGTGAAGCCTGGAGGGTCCCTGAAACTCTCCTGTGCAAGCTCTGGATTCACTTTTCAGTAGCTATACCATGTCTTGGGTTCGCCAGACTCCGGAGAAGAGGCTGGAGTGGGTTCG

AACCATTAGTGGTGGTGGTGATTACACCCACTATGCAGACAGTGTGAAGGGTCGATTACCATCTCCAGAGACAATG
CCAAGAACACCCTGTACCTGCAAATGAACAGTCTGAGGTCTGAGGACACGGCCTTATATTACTGTGCAAGACAAGGT
TTTTCTACGGTAGTAATACTACGGGGGACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA

[1527] SEQ ID No.396 132G4B6轻链可变区核苷酸序列

[1528] GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCATGTCCACAACAGTAGGAGACAGGGTCAGCATCACCTGC
AAGGCCAGTCAGAGTGTGGGTGCTGCTGTAGCCTGGTATCAACAGAAACCAGGACAATCTCCTAAACTACTGATTTA
TTCAGCTTCCACTCGTTACACTGGAGTCCCTGATCGCTTACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCAATA
TTAGGAGAATGCAGTCTGAAGACCTGGCAGAGTATTTCTGTCAGCAATATAGGAGCTATCCTCTCACGTTCTGGCTCG
GGGACAAAGTTGGAAATAAAA

[1529] SEQ ID No.397 144D3B11重链可变区核苷酸序列

[1530] CAGGTTTCAGATGCAGCAGTCTGGAGCTGAACTGATGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAACTTTCTCTGTAAG
GCTAATGGCTACACATTCAGTGGCTACTGGATAGAGTGGGTAAAGCAGAGGCCTGGCCATGGCCTTGAGTGGATTGG
AGAGATTTTACCTGGAAGTGATAGTCCTAAGTACAGTGCGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACAATTACTGCAGATACAT
CCTCCAACACAGCCTACATGCAACTCAGCAGCCTGACAACTGAGGACTCTGCCATCTATTACTGTGCTAAAGGGGT
AATACGTCCTTCTTTGACTTCTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA

[1531] SEQ ID No.398 144D3B11轻链可变区核苷酸序列

[1532] GATGTTTTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGC
AGATCTAGTCAGCGCATTGTACATAGTAATGGAAACACCTATTTAGAATGGTACCTGCAGAAACCAGGCCAGTCTCC
AAAGCTCCTGATCTACAAAGTTTCCACCCGATTTTCTGGAGTCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAG
ATTTCACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTACTGCTTTCAAGGTTCAATTTGTTCCG
TGGACGTTCCGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATTTAA

[1533] SEQ ID No.399 133G11E12重链可变区核苷酸序列

[1534] GAAGTGATGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTAGTGAAGCCTGGAGGGTCCCTGAACTCTCCTGTGCA
GCCTCTGGATTCACTTTTAGTAGTTATACCATGTCTTGGGTTCCGCCAGACTCCGAGAAGAGGCTGGAGTGGGTTCG
AACCATTAGTGGTGGTGGTGATTACACCCACTATCCAGACAGTGTGAAGGGTCGATTACCATCTCCAGAGACAATG
CCAAGGACACCCTGTACCTGCAAATGAACAGTCTGAGGTCTGAGGACACGGCCTTATATTACTGTGCAAGACAAGGT
TTTTCTACGGTAGTAATGACGGGGGACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTTTCCTCA

[1535] SEQ ID No.400 133G11E12轻链可变区核苷酸序列

[1536] GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCATGTCCACAACAGTAGGAGACAGGGTCAGCATCACCTGC
AAGGCCAGTCAGAGTGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTATCAACAGAAACCAGGACAATCTCCTAACCTACTGATTTA
CTCAGCTTCCACTCGTTACACTGGAGTCCCTGATCGCTTACAGGCAGTGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCAATA
TTAGGAATATGCAGTCTGAAGACCTGGCAGAATATTTCTGTCAACAATATAGGAGCTATCCTCTCACGTTCTGGCTCG
GGGACAAAGTTGGAAATAAAA

[1537] SEQ ID No.401 134C11G10重链可变区核苷酸序列

[1538] GAAGTGATGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTAGTGAAGCCTGGAGGGTCCCTGAACTCTCCTGTGAA
GCCTCTGGATTCACTTTCAATACCTATAACCATGTCTTGGATTCCGCCAGACTCCGAGAAGAGGCTGGAGTGGGTTCG
AACCATTAATGGTGGTGGTACTAATGCCTACTATCTAGACAGTGTGAAGGGTCGATTACCATCTCCAGAGACAATG
CCAAGAACACCCTGTACCTGCAAATGAGTAGTCTGAGGTCTGAAGACACGGCCTTGTATTACTGTGCACGACAAGGT
TTTACTACCGTTGTACCTACGGGGGACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA

[1539] SEQ ID No.402 134C11G10轻链可变区核苷酸序列

[1540] GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCATGTCCTCAACAATAGGAGACAGGGTCAGCATCACCTGT
AAGGCCAGTCAGAGTGTGGGTGCTGCTATTGCCTGGTATCAACAGAAGCCAGGACAATCTCCTAAGTTACTGATTTA
CTCAGCATCCAGTCGGTACACTGGAGTCCCTAATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTACCA
TTGACAATGTGCAGTCTGAAGACCTGTCAGATTATGTCTGTCAGCAATATCGCAGCTATCCTCTCACGTTCTGGCTCG
GGGACAAAATTGGAGGTGAGA

[1541] SEQ ID No.403 134D3B6重链可变区核苷酸序列

[1542] CAGATTCAGCTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTGGTGAAGTCTGGGACCTCAGTGAAGATTTCTGCAAA
GCTTCTGAATACGATTTTCAGTCGCTACTGGATGAACTGGGTGAAACACAGGCCTGGAGAGGGTCTTGAATGGATTGG
ACAGATTTATCCTGGAGATGGTGACATTAATTACAACGGAAAGTTCGAGGCCAAGGCCACACTGACTGCAGACAAAT
CCTCCAGCACAGCCTTCATGCAGCTCAGCGGCCTGACCTCTGAGGACTCTGCGGTCTATTTCTGTGCAAGAGGGATT
GCTATGGACTTCTGGGGTCAGGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA

[1543] SEQ ID No.404 134D3B6轻链可变区核苷酸序列

[1544] GATATCCAGATGACACAGAGTACATCCTCCCTGACTGCCTCTCTGGGAGACAGAGTCACCATCAGTTGC
AGGGCAAGTCAGGACGTTAGTAATTATCTAAACTGGCATCAACAGAAACCAGACGGAAGTGTAAACTCCTGATCTA
CTACACATCAAGATTACAGTCAGGAGTCCCATCAAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGAACAGATTATTCTCTACCA
TTACCAACCTGGAGCAAGAAGATATTGCCACTTACTTTTGCCAACAGGGGAATACGCTTCCGTGGACGTTCTGGTGA
GGCACCAAGCTGGAAATCATA

[1545] SEQ ID No.405 138E9A2重链可变区核苷酸序列

[1546] CAGGTTTCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAACTGGTGAAGCCCGGGGCTTCAGTGAAGTTGTCCTGCAAG
GCTTCTGGCTACACCTTCACAACTACGATATAAACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAGGGACTTGAGTGGATTGG
ATGGATTTATCCTGGAGATGGTAGTACTAAGTCCAAAGAGAAATTCAGGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGATACTT
CCTCCAGTACAGCGTACATGGAAGTGCACAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATCTCTGTGCAAGAGACTAC
GGCACCCCTACTATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA

[1547] SEQ ID No.406 138E9A2轻链可变区核苷酸序列

[1548] GATGTTTTGATGACCCAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGC
AGATCTAGTCAGAGTATTATACAGAGTAATGGAAACACCTATTTAGAGTGGTACCTGCAGAAACCAGGCCAGTCTCC
AAAGCTCCTAATCTACAAAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGATCAGGGACAG
ATTTCACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTACTGCTTTCAAGGTTCAATTTGTTCCG
TGGACGTTTCGTGGAGGCACCAACCTGGAAATCAAA

[1549] SEQ ID No.407 138F9B5重链可变区核苷酸序列

[1550] GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACTTAGTGAAGCCTGGAGGGTCCCTGAAACTCTCCTGTGC
AGCCTCTGGATTCACTTTCAATAACGATGGCATGTCTTGGGTTCCGACACTCCAGACAAGAGGCTGGAGTGGGTC
GCAAGCATTAGTAGTGATGGTAGTTACTCCTTCTATCCAGACAATGTGAAGGGGCGATTACCATCTCCAGAGACA
ATGCCAAGAACACCTGTACCTGCAAATGAGCAGTCTGAAGTCAGAGGACACAGCCATGTATTACTGTGCAAGTCA
GAGGGGTTATTATGGTAATAGCCTCGCTGGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCASEQ
ID No.408 138F9B5轻链可变区核苷酸序列

[1551] GACATCTTGCTGACTCAGTCTCCAGTCATCCTGTCTGTGAGTCCAGGAGAAAGAGTCAGTTTCTCCTGC
AGGGCCAGTCAGAGCATTGGCACAAGCATACACTGGTATCAGCAAAGAACAAATGGTTCTCCAAGGCTTCTCATAAA

GTATGCTTCTGAGTCTATGTCTGGGATCCCTTCCAGGTTTAGTGGCAGTGGCTCAGGGACAGATTTTACTCTTAGCA
TCAACAGTGTGGAGTCTGAAGATATTGCAGATTATTTCTGTCAACAAAGTAAACCTGGCCGCTCACGTTGCGTGCT
GGGACCACGCTGGAGCTGAAA

[1552] SEQ ID No.409 142D6D11重链可变区核苷酸序列

[1553] GAGGTGCACTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTAGTGAAGCCTGGAGGGTCCCTGAAACTCTCCTGTGCA
GCCTCTGGATTCACTTTTCAGTGAATGCAGTGGGTTTCGTCAGGCTCCAGAGAAGGGGCTGGACTGGGTTGC
ATACATTAGTAGTGGCGGTACTACCATCTACTATGCAGACACAGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATG
CCAAGAACACCCTCTTCTGCAAATGACCACTCTGGGGTCTGACGACACGGCCATGTATTCCTGTGCAAGGACCCGT
CCCGGGGATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCTCTCA

[1554] SEQ ID No.410 142D6D11轻链可变区核苷酸序列

[1555] GACATCTTGCTGACTCAGTCTCCAGCCATCCTGTCTGTGAGTCCAGGAGAAAGAGTCAGTTTCTCCTGC
AGGGCCAGTCAGAGCGCTGGCACAAGCATACACTGGTATCAGCAAAGAACAATGGTTCTCCAAGGCTTCTCATCAA
GTATACGTCTGAGTCTATCTCTGGGATCCCTTCCAGGTTTAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGACTTTACTCTTAGCA
TCAACAGTGTGGAGTCTGAAGATATTGCAGATTATTACTGTCAACAAAGTCTTAGGTGGCCATTACGTTGCGTCTG
GGGACAAGGTTGGAAATAAAA

[1556] SEQ ID No.411 145E10H5重链可变区核苷酸序列

[1557] CAGGTCCAAGTGCAGCAGCCTGAGGCTGAGCTTGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATGTCCTGCAAG
GCCTCTGGCTACACCTTCCCCAGGTATTGGATAACCTGGATGAGACAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAATGGATTGG
AGATATTTTTTCTAGTAGTGAGTATACTCACTACAATGAGAAGTTCAGGAGGAAGGCCACTCTGACTGTTGACACAT
CCTCCAGTATAGCCTACATACTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTATTGTGCAAGAGGGGAA
TATGACGCCTGGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA

[1558] SEQ ID No.412 145E10H5轻链可变区核苷酸序列

[1559] GATATCCAGATGACACAGACCACATCCTCCCTGTCTGTCTCTCTGGGAGACAGAGTCACCATCAGTTGC
AGGGCAAGTCAGGACATTAGTAATTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGATGGAAGTGTAAACTCCTGATCTA
CTACACATCAAGATTAGACTCAGGAGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGAACAGATTATTCTCTACCA
TTAGCAACCTGGAGCAAGAAGATCTTGCCACTTACTTTTGCCAACAGGGTAATACGCTTCCTCCGACGTTGCGTGGA
GGCACCAAGCTGGAGATCAGA

[1560] SEQ ID No.413 167H6H5重链可变区核苷酸序列

[1561] GAGGTTTCAGCTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTTGTGAGGCCAGGGGCTCAGTCAAGTTGTCCTGCACA
ACTTCTGGCTTTAACATTAAAGACGAGCATATGTATTGGGTGAAGCAGAGGCCTGAACAGGGCCTGGAGTGGATTGC
ATGGATTGATCCTGAGAATGATAATACTGAATATGCCTCGAAGTTCAGGGCAAGGCCACTATAACAGCAGACACAT
CCTCCAACACAGTCTACCTGCAACTCAGCAACCTGACATCTGAGGACACTGCCGTCTATTTCTGTACTACGGGAGAT
TACGACGGGTTTACTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA

[1562] SEQ ID No.414 167H6H5轻链可变区核苷酸序列

[1563] GAAATTGTGCTCACCCAGTCTCCAACCACCATGGCTGCATCTCCCGGGGAGAAGATCACTATCACCTGC
AGTGCCAGCTCAAGTATAAGTTCCAATTTCTTGCAATTGGTTTCAGCAGAAGCCAAGATTCTCCCCTAAACTCTTGAT
TTATAGGACATCCAATCTGGCTTCTGGAGTCCCAGCTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTTTACTCTCTCA
CAATTGGCACCATGGAGGCTGAGGATGTTGCCACTTACTACTGCCAGCAGGGTAGTTTTATGCCGTTACGTTGCGT
ACTGGGACCAAACCTGGAGCTGAAA

[1564] SEQ ID No.415 166E12G6重链可变区核苷酸序列

[1565] GAGGTGAAATTGGTGGAGTCTGGAGGAGGATTGGTACAGCCTGGGGGTTGCTGAGTCTCTCCTGTGTA
ACTTCTGGATTACCTTCACTGATTACTACATGAGCTGGGTCCGCCAGTCTCCAGGGAAGGCACTTGAGTGGTTGGG
TTTTATTAGAAACAAAGCTTATGGTGACACAACAGAGTACAGTGAATCTGTGAAGGGTCGGTTCACCATCTCCAGAG
ATAATTCCCAAAGCATCCTCTATCTTCACATGAATGCCCTGAGAGCTGAAGACAGTGCCACTTACTACTGCGCAAGA
TATCCTCGGACAGGCTATGCTCTGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA

[1566] SEQ ID No.416 166E12G6轻链可变区核苷酸序列

[1567] GATGTTTTTCATGACCCAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGC
AGATCTAGTCAGAGTATTGTCCATAGTAATGGAAACACCTATTTAGAAATGGTACCTGCAGAAACCAGGCCAGTCTCC
AAAGCTCCTGATCTACAAAGTTTCCAACCGATTTCCTGGGGTCCCAGACAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCAGGGACAG
ATTTACACTCAAGATCAACAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTACTGCTTTCAGTTTCACATGTTCCG
TACACGTTTCGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA

[1568] SEQ ID No.417 2D5重链可变区核苷酸序列

[1569] CAGGTCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTACGCTGGTTAAACCCACACAGACCCTCACGCTGGCCTGCAGC
TTCTCTGGGTTCTCACTCACTACTGGGGTGGCTGTGACCTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGCCCTGGAGTG
GCTTGCACTCATTGATTGGGATGATGATAAATACTACAGCACATCTCTGAAGACCAGGCTCACCATCTCCAAGGACA
CCTCCAAAACAGGTGGTCCTTACAATGACCAACATGGACCCTGTGGACACAGCCACATATTACTGTGCACGCATC
GCGAGCGGTGATTCCGGAGGTTACTTTGCCGACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA

[1570] SEQ ID No.418 2D5轻链可变区核苷酸序列

[1571] TCTTCTGAGCTGACTCAGGCACCCTCAGTGTCCGTGTCTCCAGGACAGACAGCCAGCATCACCTGTTCT
GGAGATAAGTTGGACGATAAATATGTTTACTGGTATCAACAGAAGCCAGGCCAGCCCCCTGTCTGGTCATCTATCG
TGATAACAAGCGGCCCTCTGGGATCCCTGAGAGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGAACACAGCCACTCTGACCATCA
GCGCGACCCAGGCTCTGGATGAGGCCGACTATTACTGTGACGGCTGGGAAAGTAGTAGTGATCAGTATGTCTTCGGA
ACTGGGACCAAGGTCACCGTCCTA

[1572] SEQ ID No.419 5D8重链可变区核苷酸序列

[1573] CAGGTGCAACTGCAGGAGTCGGGCGCAGGACTGTTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGC
TGTCTATGGTGGGTCCTTCAGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGATT
GGGGAAATCAATCATAGTGGAAGCACCACCTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGT
CCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAACAAG
ATACTATGGTTCGGGGAGCTGGTCGCTTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCASEQ ID
No.420 5D8轻链可变区核苷酸序列

[1574] CAGCCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGGCCCCCGGACAGACAGTCACCATCTCTTGTCT
GGAGGCAACTCCAACGTCGGAATAATACTGTGAATTGGTATCAGCAACTCCCAGGAACGGCTCCCAAACCTCCTCAT
CTATTATGATGATCTACTGGCCTCAGGGGTCTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGG
CCATCAGTGGACTCCAGGCTGAGGAGGAGGCTGATTATTACTGTGCAGCATGGGATGACACCCTGAATGGTTGGGTG
TTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACTGTCCTA

[1575] SEQ ID No.421

[1576] 将含有编码人源SEMA4D蛋白胞外区(hSEMA4D ECD)Met22-Arg734的核苷酸序列M
AFAPIPRITWEHREVHLVQFHEPDIYNYSALLLSEDKDTLYIGAREAVFAVNALNISEKQHEVYWKVSEDKKAKCAE

KGKSKQTECLNYIRVLQPLSATSLYVCGTNAFQACDHLNLTsfkFLGKNEDGKGRCFPDPAHSYTSVMVDGELYSG
TSYNFLGSEPIISRNSSHSPLRTEYAIPWLNESFVFADVIRKSPDSDPDGEDDRVYFFFTEVSVEYEFVFRVLIPRI
ARVCKGDQGLRTLQKKWTSFLKARLICSRPDSGLVFNVLRDVFLRSPGLKVPVFYALFTPQLNNVGLSAVCAYNL
STAEVFSHGKYMQSTTVEQSHTKWVRYNGPVPKPRPGACIDSEARAANYTSSLNLPDKTLQFVKDHPLMDDSVTP
DNRPRLIKDVDNYTQIVVDRTQALDGTVDYDMFVSTDRGALHKAISLEHAVHIIETQLFQDFEPVQTLSSSKGN
RFVYAGSNSGVVQAPLAFCKHGTCEDCVLARDPYCAWSPTATCVALHQTESPSRGLIQEMSGDASVCPDKSKGSY
RQHFFKHGGTAELKCSQKSNLARVFWKFQNGVLKAESPKYGLMGRKNLLIFNLSEGDSGVYQCLSEERVKNKTVFQV
VAKHVLEVKVVPKPVVAPTLSVVQTEGSRIATKVLVASTQGSSPPTPAVQATSSGAITLPPKPAPTGTSCPKIVIN
TVPQLHSEKTMYLKSSDNR

[1577] SEQ ID No.422

[1578] 将含有编码人源SEMA4D全长的核苷酸序列

[1579] atgaggatgtgcacccccattaggggctgctcatggcccttgacgtgatgtttgggacagcgatggc
atttgacccataccccgatcacctgggagcacagagaggtgcacctggcgagtttcatgagccagacatctac
aactactcagccttgctgctgagcgaggacaaggacaccttgatcataggtgcccgggaggcggtcttcgctgtga
acgcactcaacatctccgagaagcagcatgaggtgtattggaaggtctcagaagacaaaaagcaaatgtgcaga
aaaggggaaatcaaacagacagagtgcctcaactacatccgggtgctgcagccactcagcgccacttccctttac
gtgtgtgggaccaacgcattccagccggcctgtgaccacctgaacttaacatcctttaagtttctggggaaaaatg
aagatggcaaaggaagatgtccctttgaccagcacacagctacacatccgtcatggttgatggagaactttattc
ggggacgtcgtataattttttgggaagtgaacccatcatctcccgaattcttcccacagtcctctgaggacagaa
tatgcaatcccttggtgaacgagcctagtttctgtgtttgctgacgtgatccgaaaaagcccagacagccccgacg
gtgaggatgacagggtctacttcttcttcacggaggtgtctgtggagtatgagtttggttcagggtgctgatccc
acggatagcaagagtgtgcaagggggaccagggcgccctgaggaccttgacagaagaaatggacctccttctgaaa
gcccgactcatctgctcccggccagacagcggttggtcttcaatgtgctgcgggatgtcttcgtgctcaggtccc
cgggcctgaaggtgcctgtgttctatgcactcttcacccacagctgaacaacgtggggctgtcggcagtgctgcgc
ctacaacctgtccacagccgaggaggtcttctcccacgggaagtacatgcagagcaccacagtgaggacagtcacac
accaagtgggtgcgtataatggcccgtacccaagccgcggcctggagcgtgcatcgacagcgaggcacgggccc
ccaactacaccagctccttgaatttgccagacaagacgctgcagttcggttaaagaccacctttgatggatgactc
ggtaacccaatagacaacaggcccaggttaatcaagaaagatgtgaactacaccagatcgtgggtggaccggacc
caggccctggatgggactgtctatgatgtcatgtttgtcagcacagaccggggagctctgcacaaagccatcagcc
tcgagcacgctgttcacatcatcgaggagaccagctcttccaggaccttgagccagtcagacctgctgctgtc
ttcaaagaagggaacaggtttgtctatgctggctctaactcgggcgtgggtccaggccccgctggccttctgtggg
aagcacggcacctgcgaggactgtgtgctggcgcgggaccctactgcgcctggagccccgcccacagcgacctgcg
tggtctctgcaccagaccgagagccccagcaggggtttgattcaggagatgagcggcgatgttctgtgtgcccgga
taaaagtaaaggaagttaccggcagcattttttcaagcacggtggcacagcggaactgaaatgtcccaaaaatcc
aacctggccccgggtcttttggaaattccagaatggcgtgttgaaagccgagagccccaaagtacggtcttatgggca
gaaaaaacttgcctcatcttcaacttgtcagaaggagacagtgggggtgtaccagtgctgtcagaggagagggttaa
gaacaaaacggtcttccaagtggtcgccaagcacgtcctggaagtgaaggtgggttccaaagcccgtagtggtcccc
accttgtcagttgttcagacagaaggtagtaggattgccaccaaagtgttggtggcatccaccaagggtcttctc
cccaaccccagccgtgcaggccacctcctccggggccatcaccttctcccaagcctgcgcccaccggcacatc

[1602] atgaggatgtgtgcccccgttagggggctgttcttggccctggtggtagtgttgagaaccgcggtggc
atttgcacctgtgcctcggctcacctgggaacatggagaggttaggtctggtgcagtttcacaagccaggcatcttt
aactactcggccttgctgatgagtgaggacaaagacactctgtatgtaggcgcccgggaagcagtctttgcagtga
atgcgctgaacatctctgagaagcaacatgaggtatattggaaggctctctgaagacaaaaaatccaagtgtgcaga
gaaggggaaatcaaagcagacggaatgcctaaactacattcgagtactacagccactaagcagcacttccctctat
gtgtgtgggaccaatgcgttcagcccacctgtgaccacctgaacttgacatccttcaagtttctggggaaaagt
aagatggcaaaggaagatgcccccttcgaccccgcccacagctacacatcagtcattggttgggggcgagctctactc
tgggacgtcctataatcttcttgggcagtgaaccatcatctctcgaaactcttcccacagtcccttgaggacggag
tatgccatcccgtggctgaacgagcctagcttcgtctttgctgacgtgatccagaaaagcccagatggtccggagg
gtgaagatgacaaggtctacttcttttttacggaggtatccgtggagtacgaattcgtcttcaagttgatgatccc
gcgagttgccagggtgtgcaagggcgaccagggcggcctgcggactttgcaaaaaaagtggacctccttcctaaag
gccaggctgatctgctccaagccagacagtggccttggtcttcaacatacttcaggatgtgtttgtgctgagggccc
cgggcctcaaggagcctgtgttctatgcggtcttcacccacagctgaacaatgtgggtctgtcagcgggtgtgcgc
ctacacactggccacggtggaggcagtccttctcccgtggaaagtacatgcagagtgccacagtggagcagtcctac
accaagtgggtgcgctacaatggcccagtgcccactccccgacctggagcgtgtatcgacagtgaggccccgggcag

ccaactacaccagctccttgaatctcccagacaaaacactgcagtttgtaaaagaccaccctttgatggatgactc
agtgacccccgatagacaacagacccaagctgatcaaaaaagatgtaaactacaccagatagtggtagacaggacc
caggccctggatgggactttctacgacgtcatgttcatcagcacagaccggggagctctgcataaagcagtcattcc
tcacaaaagaggtgcatgtcatcgaggagacccaactcttccgggactctgaaccgggtcctaactctgctgctatc
gtcaaagaaggggaggaagtttgtctatgcaggctccaactctggagtggtccaagcgccccctggcattctgcgaa
aagcacggtagctgtgaagactgtgtgttagcacgggaccctactgtgcctggagcccagccatcaaggcctgtg
ttaccctgcaccaggaagaggcctccagcaggggctggattcaggacatgagcggtgacacatcctcatgcctgga
taagagtaaagaaagtttcaaccagcattttttcaagcacggcggcacagcgggaactcaaagtgtttccaaaagtcc
aacctagccccgggtggatggaagttccagaatggcgagttgaaggccgcaagtccaagtacggctttgtgggca
ggaagcacctgctcatcttcaacctgtcggacggagacagcggcgtgtaccagtgctgtcagaggaaaggggtgag
gaataaaacgggtctcccagctgttgccaagcacgttctggaagtgaagatggtacctcggacccccccctcacct
acctcagaggatgctcagacagaaggtagtaagatcacatccaaaatgccggttgcatctaccaggggtcctctc
ccccacccccggctctgtgggcaacctccccagagcgcgcacacctacctccaagtcctctcctcggcacatcctg
tgaaccaaagatggtcatcaacacgggtccccagctccactcagagaagacgggtgtatctcaagtccagtgcacac
cgctgtctcatgtctctcctcctcttctcatctttgtcctcttctctgtcctcttttctacaaactgctacaagggt
acctgccccggacagtgtctaaaattccgctcagccctgctgcttggaaagaaaacacccaagtcagacttctctga
cctggagcagagtgtgaaggagacactggctcagcctgggagcttctcccagcagaacggcgaccaccccaagcca
gccctggatacgggctatgaaacggagcaggacaccatcaccagcaaagtccccacggatcgtgaggactcgcac
ggatcgtatgaactctctgccccgggacaaaccgtttgatgtcaagtgtgaactgaagtttgagattcggatgctga
cggggactga

[1603] SEQ ID No.434编码人源Plexin B1全长的核苷酸序列

[1604] atgcctgctctgggcccagctcttctccaggctctctgggcccgggtgggtcctcacctccagccct
tccaccaactgcattcactcccaatggcacgtatctgcagcacctggcaagggacccacctcaggcacctctac
ctgggggctaccaacttctgttccagctgagccctgggctgcagctggaggccacagtgtccaccggccctgtgc
tagacagcagggactgcctgccacctgtgatgcctgatgagtgcctccagggccagcctaccaacaacccgaatca
gctgctcctggtagagcccaggggcccctgggtggtatgcgggagcgtgcaccagggggtctgtgaacagcggcgctg
gggcagctcagacagctgctgctgcggccagagcggcctggggacacacaatatgtggctgccaatgatcctgcgg
tcagcacggtggggctggtagcccagggttggcaggggagcccctcctgtttgtggggcgaggatacaccagcag
gggtgtggggggtggcattccaccatcacaacccgggcccctgtggccgcccagccccaagctgccttctcctat
gaggagacagccaagctggcagtgggcgccctctccaggtacagccaccacttcgtgagtgcctttgcagtgggg
ccagcgcctacttctgttctcctgcggcgggacctgcaggctcagctctagagcttttctgtgcttatgtatctcaggt
gtgtctccgggaccagcactactactcctatgtggagttgcctctggcctgcgaaggtggcgctacgggctgac
caggctgcagctgtggccacgtccaggaggtggcgcatggggaggtgctctttgcagctttctcctcggctgcac
ccccactgtgggcccggcccccatcgcggtgctggggcatctggagcctctgccctctgtgccttccccctgga
tgaggtggaccggcttgctaatacgacgcgagatgcctgctacacccgggagggctcgtgctgaggatgggaccgag
gtggcctacatcgagtatgatgtcaattctgactgtgcacagctgccagtggacaccttgatgcttatccctgtg
gctcagaccacacgcccagccccatggccagccgggtcccgttggaagccacaccaattctggagtggccagggat
tcagctaacagctgtggcagtcacatggaagatggacacaccatcgctttcctgggtgatagtcagggcagctg
cacagggtctacttgggcccaggagcgatggccaccatactccacacagagcatccagcaggggtctgcagtga

gcagagacctcacctttgatgggacctttgagcacctgtatgtcatgacccagagcacacttctgaaggttctgt
ggcttctgtgtctcagcacctggactgtgcatcttgcccttgctcacagggacccatactgtgggtggtgctgtc
cttggcaggtgcagtcgccgttctgagtgtctcagggggccagggcccagagcagtggttatggagcttcagcctg
agctgggtgtctgcaagtggcagccatgagtcctgccaacatcagccgagaggagacgagggaggttttctctatc
agtgcagacctgccacccctgtggccaggggagtcataattcctgccactttggggaacatcagagtcctgccctg
ctgactgggttctgggtgtgatgtgccccctcccagaccctagttagggccccagtgctgccgagaggagccgactacg
tatccgtgagcgtggagctcagatttggcgctgtttgtgatcgccaaaacttccctctctttctatgactgtgtggc
ggctactgaactccgcccattctgcgcagtgccaggcctgtgtgagcagccgctgggggtgtaactgggtgtgtctgg
cagcacctgtgcaccacaaaggcctcgtgtgatgtggtggcccatggttgcaagccatcagagcccgttgtctccc
cagaccctcctgcaagaggtggaccagccccctcccacccacagcccccaagccctggccacccctgtcctga
cacccttcccgtggagcctggggctccctccacagccacagcttcggacatctcacctggggctagtccttccctg
ctcagccccctgggggcatgggcaggttctggctccatatcttccccctggctccacagggctgcctctccatgagg
agccctccccctcccagcccccaaatggacctggaaccgctgtccctgccccactgacttcagaccctcagccac
acctgaggacctcttggcctccccgctgtcacgctcagaggtagcagcagtgccccctgcagacctggccccgag
gctcttcateccacagtgccccctggacctgccccctgccactgttctctgccaccactttcccaggggcatgggct
ccgtgaagccccgccctggactggctcacgagagaaggcggcgagctgcccagggcgacgagtggtgacgggggtga
cgcacccgccttctccacttccacccctcctctcaggtgatggagactcagcagagcttgagggccctcccggcccc
ctcactctcccgtccagcctcgactaccagtatgacacccccgggctctgggagctggaagaggcgaccttggggg
caagctcctgccccctgtgtggagagcgttcagggtccacgttgatgccggtccatgtggagcgggaaatccggct
gctaggcaggaacctgcaccttttccaggatggcccaggagacaatgagtgtgtgatggagctggaggccctcag
gtggtggttgaggccccgggtcgagtgtgagccacctccagatacccagtgccatgtcacctgccagcagcaccagc
tcagctatgaggctctgcagccggagctccgtgtggggctgtttctgcgtcgggcccggcctctgcgtgtggacag
tgctgaggggctgcatgtggtactgtatgactgttccgtgggacatggagactgcagccgctgccaaactgccatg
ccccagtatggctgtgtgtggtgtgagggggagcgtccacgttgtgtgacccgggaggcctgtggtgaggctgagg
ctgtggccacccagtgcccagcgccccctcatccactcggtggagccactgactgggctgtagacggaggcaccgg
tgtcaccatcaggggctccaacctggggccagcatgtgcaggatgtgctgggcatggtcacggtggctggagtgcc
tgtgtgtgtggatgccaggagtacgaggtctccagcagcctcgtgtgcatcacggggccagtggggaggaggtgg
ccggcgccacagcggtggaggtgccgggaagaggacgtggtgtctcagaacacgactttgcctaccaggatccgaa
ggtccattccatcttcccggccccgggccccagagctgggggaccccgctcaccctgaatggtccaagctcctg
actggcggtgtgagaccagcccacgccccacgctgccacgctccctgtggctgtgtggtttggggccacggagcg
gaggttcaacgcggacagttcaagtataccttggaacccaacatcacctctgctggccccaccaagagcttctc
agtggaggacgtgagatatgcgtccgtggccagaatctggacgtggtacagacgccaagaatccgggtgaccgtgg
tctcgagaatgctgcagcccagccaggggcttggaaggaggcgctgcgtgggtcccgagacggcatgttcccttgg
accctcctgcagtagccagcaatttgaggagccgtgccatgtcaactcctcccagctcatcacgtgccgcacacct
gccttcccaggcctgcctgaggacccctgggtccgggtggaatttataccttgacaacctgggtctttgactttgcaa
cactgaacccccacacctttctcctatgaggccgacccccacctgcagccactcaacctgaggacccccacctgccc
attccggcacaagcctgggagtggttctcctggtggagggggagaacctggaccttgcaatgtccaaggaggaggtg
gtggctatgataggggatggccccctgtgtggtgaagacgctgacgcggcaccacctgtactgcagccccccgtgg

agcagccccctgccacggcaccatgccctccgagaggcacctgactctttgcctgagttcacggtgcagatggggaa
cttgcgcttctccctgggtcacgtgcagtatgacggcgagagccctggggcttttctgtggcagcccaggtgggc
ttgggggtgggcacctctcttctggctctgggtgtcatcatcattgtcctcatgtacaggaggaagagcaagcagg
ccctgagggactataagaaggttcagatccagctggagaatctggagagcagtggtgcgggaccgctgcaagaagga
attcacagacctcatgactgagatgaccgatctcaccagtgacctcctgggcagcggcatcccccttctcgactac
aaggtgtatgcggagaggatcttcttccctgggcaccgcgagtcgcccccttgaccgggacctgggtgtgcctgaga
gcagacggccccactgtggagcaagggtggggcagctctctaacctgtcaacagcaagctcttctcaccaggtt
catccacacgctggagagccagcgcacctttttagctcgggacctgtcctacgtggcatctctgtcaccgtggca
ctgcatgggaagcttgagtatttactgacatcctccgcactctgtcagtgacctgggtgcccagtatgtggcca
agaaccccaagctgatgctgcgcaggacagagactgtgggtggagaagctgctcaccaactggatgtccatctgtct
gtataccttctgtgagggactccgtaggggagcctctgtacatgctctttcgaggattaagcaccaagtggataag
gggccagtgagcagtggtgacaggcaaggccaaatacaccttgaacgacaaccgcctgtcagagaggatgtggagt
accgtccccctgaccttgaatgcactattggctgtggggcctggggcaggagaggcccaggcgctgcccgtaaggt
cctagactgtgacaccatctcccaggcaaaggagaagatgctggaccagctttataaaggagtgcctctcaccag
cgccagacccctgcacctttagtgttgagtggcggtctgggggtggccgggcacctcattcttctgacaggatg
tcacttctgaggtccagggtctgtggaggcgctgaacacactgcagcattacaaggtcccagatggagcaactgt
ggccccctgctccccctgcctcaccaagcatgtgtctccgggaaaaccaggattatgtccctggagagcggaccccaatg
ctggaggatgtagatgaggggggcatccggccctggcacctggtgaagccaagtgtgagccggagccgcccaggc
ctcggaggggcagccttcggggcggggagcgtgagcgcgccaaggccatccctgagatctacctgaccgcctgtct
gtccatgaagggcacctgcagaagttcgtggatgacctgttccaggtgattctcagcaccagccgccccgtgccg
ctcgtctgtgaagtacttctttgacctgtgtgagcagggccagcagcatggcatctccgaccaggacaccatcc
acatctggaagaccaacagcttgctctgaggttctggatcaatataataaaaaaccgcagtttgtgttcgacgt
gcaaacatctgataacatggatgcggtgtccttgtcattgcacagaccttcatggacgcctgcacctggccgac
cacaagctgggcccgggactccccgatcaaaaacttctgtatgcacgggacattccccggtacaagcggtggtgg
aaaggtactatgcagacatcagacagactgtcccagccagcgaccaagagatgaactctgtcctgggtgaactgtc
ctggaactactccggagacctcggggcgcgagtggccctgcatgaactctacaagtacatcaacaagtactatgac
cagatcatcactgccctggaggaggatggcacggcccagaagatgcagctgggctatcggtccagcagattgcag
ctgctgtggaacaaggtcacagatctatag

[1605] SEMA4D点突变抗体氨基酸序列

[1606] SEQ ID No.435 5D8-h1/h3重链可变区

[1607] QVQLQESGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKLEWIGEIDHSGSTNYPNPSLKSRTI
SVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARTRYGSGSWSLFDYWGGTLTVSS

[1608] SEQ ID No.436 5D8-h1/h3重链CDR2

[1609] EIDHSGSTNYPNPSLKS

[1610] SEQ ID No.437 5D8-h1/h2轻链可变区

[1611] QPVLTPPSASGAPGQTVTISCSGGSNSVGTNTVNWYQQLPGTAPKLLIYYDDLASGVSDRFSGSKSG
TSASLAISGLQAEEDYYCAAWDDTLGWFVGGGTKLTVL

[1612] SEQ ID No.438 5D8-h1/h2轻链CDR3

[1613] AAWDDTLGWF

- [1614] SEQ ID No.439 5D8-h2/h4重链可变区
- [1615] QVQLQESGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHAGSTNYPNPSLKSRVTI
SVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARTRYGSGSWSLFDYWGGTLVTVSS
- [1616] SEQ ID No.440 5D8-h2/h4重链CDR2
- [1617] EINHAGSTNYPNPSLKS
- [1618] SEQ ID No.441 5D8-h3/h4轻链可变区
- [1619] QPVLTPPPSASGAPGQTVTISCSGGNSNVGTNTVNWYQQLPGTAPKLLIYYDDLASGVSDRFSGSKSG
TSASLAISGLQAEEEEADYYCAAWDDTLNAWVFGGGTKLTVL
- [1620] SEQ ID No.442 5D8-h3/h4轻链CDR3
- [1621] AAWDDTLNAWV
- [1622] SEMA4D框架区回复突变变抗体氨基酸序列编号
- [1623] SEQ ID No.443 2D5-b1重链可变区
- [1624] QVTLRSGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLTTTGVAVTWIRQPPGKALEWLALIDWDDDKYYSTSLKTRL
TISKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCARIASGDSGGYFADWGGTLVTVSS
- [1625] SEQ ID No.444 2D5-b1轻链可变区
- [1626] SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLDDKYVYWYQQKPGQSPVLVIYRDNKRPSGIPERFSGSNSGNT
ATLTISGTQAMDEADYYCQAWESSSDQYVFGTGTKVTVL
- [1627] SEQ ID No.445 5D8-h2b4轻链可变区 (5D8-h2b4-L)
- [1628] QPVLTPPPSASGTPGQTVTISCSGGNSNVGTNTVNWYQQLPGTAPKLLIYYDDLASGVDPDRFSGSKSG
TSASLAISGLQSEEEADYYCAAWDDTLGWWVFGGGTKLTVL

- [0001] 序列表
- [0002] <110> 上海开拓者生物医药有限公司
- [0003] 钜川生物医药
- [0004] <120> 一种SEMA4D抗体及其制备方法和应用
- [0005] <130> P2017-2538
- [0006] <160> 445
- [0007] <170> PatentIn version 3.5
- [0008] <210> 1
- [0009] <211> 118
- [0010] <212> PRT
- [0011] <213> 人工序列(Artificial sequence)
- [0012] <400> 1
- [0013] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
- [0014] 1 5 10 15
- [0015] Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
- [0016] 20 25 30
- [0017] Gly Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Gly Val
- [0018] 35 40 45
- [0019] Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Ser Thr Ile Tyr Ser Val Asp Lys Val
- [0020] 50 55 60
- [0021] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Phe
- [0022] 65 70 75 80
- [0023] Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
- [0024] 85 90 95
- [0025] Ala Thr Trp Leu Pro Gly Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
- [0026] 100 105 110
- [0027] Ser Val Thr Val Ser Ser
- [0028] 115
- [0029] <210> 2
- [0030] <211> 5
- [0031] <212> PRT
- [0032] <213> 人工序列(Artificial sequence)
- [0033] <400> 2
- [0034] Asp Tyr Gly Met Tyr
- [0035] 1 5
- [0036] <210> 3
- [0037] <211> 17
- [0038] <212> PRT
- [0039] <213> 人工序列(Artificial sequence)
- [0040] <400> 3
- [0041] Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Ser Thr Ile Tyr Ser Val Asp Lys Val Lys

[0042]	1	5	10	15
[0043]	Gly			
[0044]	<210> 4			
[0045]	<211> 9			
[0046]	<212> PRT			
[0047]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)			
[0048]	<400> 4			
[0049]	Trp Leu Pro Gly Asn Ala Met Asp Tyr			
[0050]	1	5		
[0051]	<210> 5			
[0052]	<211> 107			
[0053]	<212> PRT			
[0054]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)			
[0055]	<400> 5			
[0056]	Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly			
[0057]	1	5	10	15
[0058]	Gln Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Ser			
[0059]		20	25	30
[0060]	Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile			
[0061]		35	40	45
[0062]	Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
[0063]		50	55	60
[0064]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser			
[0065]	65	70	75	80
[0066]	Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ile Arg Trp Pro Tyr			
[0067]		85	90	95
[0068]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
[0069]		100	105	
[0070]	<210> 6			
[0071]	<211> 11			
[0072]	<212> PRT			
[0073]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)			
[0074]	<400> 6			
[0075]	Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Ser Ile His			
[0076]	1	5	10	
[0077]	<210> 7			
[0078]	<211> 7			
[0079]	<212> PRT			
[0080]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)			
[0081]	<400> 7			
[0082]	Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser			
[0083]	1	5		

[0084]	<210> 8
[0085]	<211> 9
[0086]	<212> PRT
[0087]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[0088]	<400> 8
[0089]	Gln Gln Ser Ile Arg Trp Pro Tyr Thr
[0090]	1 5
[0091]	<210> 9
[0092]	<211> 118
[0093]	<212> PRT
[0094]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[0095]	<400> 9
[0096]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
[0097]	1 5 10 15
[0098]	Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Thr Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
[0099]	20 25 30
[0100]	Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile
[0101]	35 40 45
[0102]	Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
[0103]	50 55 60
[0104]	Lys Asp Arg Ala Thr Phe Thr Glu Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
[0105]	65 70 75 80
[0106]	Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Thr Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys
[0107]	85 90 95
[0108]	Ala Arg Gly Gly Leu Asp Ser Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[0109]	100 105 110
[0110]	Thr Leu Thr Val Ser Ser
[0111]	115
[0112]	<210> 10
[0113]	<211> 5
[0114]	<212> PRT
[0115]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[0116]	<400> 10
[0117]	Gly Tyr Trp Ile Glu
[0118]	1 5
[0119]	<210> 11
[0120]	<211> 17
[0121]	<212> PRT
[0122]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[0123]	<400> 11
[0124]	Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
[0125]	1 5 10 15

[0126]	Asp
[0127]	<210> 12
[0128]	<211> 9
[0129]	<212> PRT
[0130]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0131]	<400> 12
[0132]	Gly Gly Leu Asp Ser Phe Phe Asp Tyr
[0133]	1 5
[0134]	<210> 13
[0135]	<211> 112
[0136]	<212> PRT
[0137]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0138]	<400> 13
[0139]	Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
[0140]	1 5 10 15
[0141]	Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ile Ile Val His Ser
[0142]	20 25 30
[0143]	Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
[0144]	35 40 45
[0145]	Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
[0146]	50 55 60
[0147]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
[0148]	65 70 75 80
[0149]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
[0150]	85 90 95
[0151]	Ser Tyr Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[0152]	100 105 110
[0153]	<210> 14
[0154]	<211> 16
[0155]	<212> PRT
[0156]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0157]	<400> 14
[0158]	Arg Ser Ser Gln Ile Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
[0159]	1 5 10 15
[0160]	<210> 15
[0161]	<211> 7
[0162]	<212> PRT
[0163]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0164]	<400> 15
[0165]	Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
[0166]	1 5
[0167]	<210> 16

[0168]	<211> 9
[0169]	<212> PRT
[0170]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0171]	<400> 16
[0172]	Phe Gln Gly Ser Tyr Val Pro Trp Thr
[0173]	1 5
[0174]	<210> 17
[0175]	<211> 117
[0176]	<212> PRT
[0177]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0178]	<400> 17
[0179]	Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Val Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
[0180]	1 5 10 15
[0181]	Thr Val Lys Leu Ser Cys Thr Thr Ser Gly Phe Asn Ile Gln Asn Thr
[0182]	20 25 30
[0183]	Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[0184]	35 40 45
[0185]	Gly Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly Asn Thr Ile Tyr Ala Pro Lys Phe
[0186]	50 55 60
[0187]	Gln Gly Arg Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
[0188]	65 70 75 80
[0189]	Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
[0190]	85 90 95
[0191]	Ala Arg Met Asp Gly Tyr Tyr Asp Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[0192]	100 105 110
[0193]	Val Thr Val Ser Ala
[0194]	115
[0195]	<210> 18
[0196]	<211> 5
[0197]	<212> PRT
[0198]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0199]	<400> 18
[0200]	Asn Thr Tyr Met His
[0201]	1 5
[0202]	<210> 19
[0203]	<211> 17
[0204]	<212> PRT
[0205]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0206]	<400> 19
[0207]	Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly Asn Thr Ile Tyr Ala Pro Lys Phe Gln
[0208]	1 5 10 15
[0209]	Gly

[0210]	<210> 20
[0211]	<211> 8
[0212]	<212> PRT
[0213]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0214]	<400> 20
[0215]	Met Asp Gly Tyr Tyr Asp Pro Tyr
[0216]	1 5
[0217]	<210> 21
[0218]	<211> 107
[0219]	<212> PRT
[0220]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0221]	<400> 21
[0222]	Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
[0223]	1 5 10 15
[0224]	Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Thr Gly Thr Ser
[0225]	20 25 30
[0226]	Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
[0227]	35 40 45
[0228]	Lys Tyr Thr Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[0229]	50 55 60
[0230]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Val Glu Ser
[0231]	65 70 75 80
[0232]	Glu Asp Ile Gly Asp Tyr Tyr Cys Arg Gln Ser Ile Ser Arg Pro Phe
[0233]	85 90 95
[0234]	Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys
[0235]	100 105
[0236]	<210> 22
[0237]	<211> 11
[0238]	<212> PRT
[0239]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0240]	<400> 22
[0241]	Arg Ala Ser Gln Ser Thr Gly Thr Ser Ile His
[0242]	1 5 10
[0243]	<210> 23
[0244]	<211> 7
[0245]	<212> PRT
[0246]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0247]	<400> 23
[0248]	Tyr Thr Ser Glu Ser Ile Ser
[0249]	1 5
[0250]	<210> 24
[0251]	<211> 9

[0252]	<212> PRT
[0253]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0254]	<400> 24
[0255]	Arg Gln Ser Ile Ser Arg Pro Phe Thr
[0256]	1 5
[0257]	<210> 25
[0258]	<211> 121
[0259]	<212> PRT
[0260]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0261]	<400> 25
[0262]	Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[0263]	1 5 10 15
[0264]	Ser Leu Ser Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
[0265]	20 25 30
[0266]	Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
[0267]	35 40 45
[0268]	Gly Phe Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Thr Glu Cys Ser Ala
[0269]	50 55 60
[0270]	Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Gln Asn Ile
[0271]	65 70 75 80
[0272]	Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ala Leu Arg Ala Glu Asp Ser Ala Thr Tyr
[0273]	85 90 95
[0274]	Tyr Cys Ala Thr Tyr Gly Arg Leu Gly Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
[0275]	100 105 110
[0276]	Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
[0277]	115 120
[0278]	<210> 26
[0279]	<211> 5
[0280]	<212> PRT
[0281]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0282]	<400> 26
[0283]	Asp Tyr Tyr Met Ser
[0284]	1 5
[0285]	<210> 27
[0286]	<211> 19
[0287]	<212> PRT
[0288]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0289]	<400> 27
[0290]	Phe Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Thr Glu Cys Ser Ala Ser
[0291]	1 5 10 15
[0292]	Val Lys Gly
[0293]	<210> 28

[0294]	<211> 10
[0295]	<212> PRT
[0296]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0297]	<400> 28
[0298]	Tyr Gly Arg Leu Gly Tyr Thr Met Asp Tyr
[0299]	1 5 10
[0300]	<210> 29
[0301]	<211> 112
[0302]	<212> PRT
[0303]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0304]	<400> 29
[0305]	Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
[0306]	1 5 10 15
[0307]	Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
[0308]	20 25 30
[0309]	Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
[0310]	35 40 45
[0311]	Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
[0312]	50 55 60
[0313]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
[0314]	65 70 75 80
[0315]	Asn Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
[0316]	85 90 95
[0317]	Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[0318]	100 105 110
[0319]	<210> 30
[0320]	<211> 16
[0321]	<212> PRT
[0322]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0323]	<400> 30
[0324]	Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
[0325]	1 5 10 15
[0326]	<210> 31
[0327]	<211> 7
[0328]	<212> PRT
[0329]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0330]	<400> 31
[0331]	Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
[0332]	1 5
[0333]	<210> 32
[0334]	<211> 9
[0335]	<212> PRT

[0336] <213> 人工序列(Artificial sequence)
 [0337] <400> 32
 [0338] Phe Gln Gly Ser His Val Pro Trp Thr
 [0339] 1 5
 [0340] <210> 33
 [0341] <211> 118
 [0342] <212> PRT
 [0343] <213> 人工序列(Artificial sequence)
 [0344] <400> 33
 [0345] Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser
 [0346] 1 5 10 15
 [0347] Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly His Thr Leu Thr Gly Phe
 [0348] 20 25 30
 [0349] Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Ile Pro Gly Leu Glu Trp Ile
 [0350] 35 40 45
 [0351] Gly Asn Ile Asp Pro Ser Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
 [0352] 50 55 60
 [0353] Glu Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 [0354] 65 70 75 80
 [0355] Met Leu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 [0356] 85 90 95
 [0357] Ala Arg Glu Gly Gly Thr Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Thr Gly Thr
 [0358] 100 105 110
 [0359] Thr Val Thr Val Ser Ser
 [0360] 115
 [0361] <210> 34
 [0362] <211> 5
 [0363] <212> PRT
 [0364] <213> 人工序列(Artificial sequence)
 [0365] <400> 34
 [0366] Gly Phe Trp Met His
 [0367] 1 5
 [0368] <210> 35
 [0369] <211> 17
 [0370] <212> PRT
 [0371] <213> 人工序列(Artificial sequence)
 [0372] <400> 35
 [0373] Asn Ile Asp Pro Ser Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe Glu
 [0374] 1 5 10 15
 [0375] Asp
 [0376] <210> 36
 [0377] <211> 9

[0378]	<212> PRT
[0379]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0380]	<400> 36
[0381]	Glu Gly Gly Thr Gly Tyr Phe Asp Val
[0382]	1 5
[0383]	<210> 37
[0384]	<211> 110
[0385]	<212> PRT
[0386]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0387]	<400> 37
[0388]	Glu Phe Val Leu Thr Gln Ser Pro Thr Thr Leu Ala Ala Ser Pro Gly
[0389]	1 5 10 15
[0390]	Glu Lys Ile Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Ser Asn
[0391]	20 25 30
[0392]	Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Phe Ser Pro Lys Leu Leu
[0393]	35 40 45
[0394]	Ile Tyr Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
[0395]	50 55 60
[0396]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Gly Thr Met Glu
[0397]	65 70 75 80
[0398]	Ala Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Gly Ser Ser Ile Pro
[0399]	85 90 95
[0400]	Arg Met Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[0401]	100 105 110
[0402]	<210> 38
[0403]	<211> 12
[0404]	<212> PRT
[0405]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0406]	<400> 38
[0407]	Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Ser Asn Tyr Leu His
[0408]	1 5 10
[0409]	<210> 39
[0410]	<211> 7
[0411]	<212> PRT
[0412]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0413]	<400> 39
[0414]	Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser
[0415]	1 5
[0416]	<210> 40
[0417]	<211> 11
[0418]	<212> PRT
[0419]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)

[0420]	<400> 40
[0421]	Gln Lys Gly Ser Ser Ile Pro Arg Met Tyr Thr
[0422]	1 5 10
[0423]	<210> 41
[0424]	<211> 120
[0425]	<212> PRT
[0426]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0427]	<400> 41
[0428]	Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
[0429]	1 5 10 15
[0430]	Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asn
[0431]	20 25 30
[0432]	Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp
[0433]	35 40 45
[0434]	Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Asp Tyr Asn Pro Ser Leu
[0435]	50 55 60
[0436]	Lys Asn Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
[0437]	65 70 75 80
[0438]	Leu Arg Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
[0439]	85 90 95
[0440]	Ala Arg Val Thr Ser Gly Tyr Leu Tyr Tyr Phe Asp Asn Trp Gly Gln
[0441]	100 105 110
[0442]	Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
[0443]	115 120
[0444]	<210> 42
[0445]	<211> 6
[0446]	<212> PRT
[0447]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0448]	<400> 42
[0449]	Ser Asn Tyr Tyr Trp Asn
[0450]	1 5
[0451]	<210> 43
[0452]	<211> 16
[0453]	<212> PRT
[0454]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0455]	<400> 43
[0456]	Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asn
[0457]	1 5 10 15
[0458]	<210> 44
[0459]	<211> 11
[0460]	<212> PRT
[0461]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)

[0462]	<400> 44
[0463]	Val Thr Ser Gly Tyr Leu Tyr Tyr Phe Asp Asn
[0464]	1 5 10
[0465]	<210> 45
[0466]	<211> 105
[0467]	<212> PRT
[0468]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0469]	<400> 45
[0470]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Thr Ala Ala Ser Leu Gly
[0471]	1 5 10 15
[0472]	Gln Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
[0473]	20 25 30
[0474]	His Trp Tyr Gln Gln Arg Ser Gly Thr Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
[0475]	35 40 45
[0476]	Glu Ile Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
[0477]	50 55 60
[0478]	Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
[0479]	65 70 75 80
[0480]	Asp Ala Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Asn Phe Pro Leu Thr Phe
[0481]	85 90 95
[0482]	Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
[0483]	100 105
[0484]	<210> 46
[0485]	<211> 10
[0486]	<212> PRT
[0487]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0488]	<400> 46
[0489]	Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His
[0490]	1 5 10
[0491]	<210> 47
[0492]	<211> 7
[0493]	<212> PRT
[0494]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0495]	<400> 47
[0496]	Glu Ile Ser Lys Leu Ala Ser
[0497]	1 5
[0498]	<210> 48
[0499]	<211> 8
[0500]	<212> PRT
[0501]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0502]	<400> 48
[0503]	Gln Gln Trp Asn Phe Pro Leu Thr

[0504] 1 5
 [0505] <210> 49
 [0506] <211> 122
 [0507] <212> PRT
 [0508] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
 [0509] <400> 49
 [0510] Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Glu Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly
 [0511] 1 5 10 15
 [0512] Ser Leu Lys Val Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
 [0513] 20 25 30
 [0514] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
 [0515] 35 40 45
 [0516] Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Gly Asp Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 [0517] 50 55 60
 [0518] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Leu Tyr
 [0519] 65 70 75 80
 [0520] Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
 [0521] 85 90 95
 [0522] Thr Arg Asp Pro Ser Phe Tyr Gly Arg Gly Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp
 [0523] 100 105 110
 [0524] Gly Gln Gly Thr Ser Leu Thr Val Ser Ser
 [0525] 115 120
 [0526] <210> 50
 [0527] <211> 5
 [0528] <212> PRT
 [0529] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
 [0530] <400> 50
 [0531] Asp Tyr Ala Met Ser
 [0532] 1 5
 [0533] <210> 51
 [0534] <211> 17
 [0535] <212> PRT
 [0536] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
 [0537] <400> 51
 [0538] Tyr Ile Ser Ser Gly Gly Asp Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 [0539] 1 5 10 15
 [0540] Gly
 [0541] <210> 52
 [0542] <211> 13
 [0543] <212> PRT
 [0544] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
 [0545] <400> 52

[0546]	Asp Pro Ser Phe Tyr Gly Arg Gly Tyr Tyr Phe Asp Tyr
[0547]	1 5 10
[0548]	<210> 53
[0549]	<211> 106
[0550]	<212> PRT
[0551]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[0552]	<400> 53
[0553]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Ala Ser Val Gly
[0554]	1 5 10 15
[0555]	Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Ala Thr
[0556]	20 25 30
[0557]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
[0558]	35 40 45
[0559]	Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
[0560]	50 55 60
[0561]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Val Gln Ser
[0562]	65 70 75 80
[0563]	Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Tyr Pro Thr
[0564]	85 90 95
[0565]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[0566]	100 105
[0567]	<210> 54
[0568]	<211> 11
[0569]	<212> PRT
[0570]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[0571]	<400> 54
[0572]	Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Ala Thr Val Ala
[0573]	1 5 10
[0574]	<210> 55
[0575]	<211> 7
[0576]	<212> PRT
[0577]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[0578]	<400> 55
[0579]	Trp Ala Ser Thr Arg His Thr
[0580]	1 5
[0581]	<210> 56
[0582]	<211> 8
[0583]	<212> PRT
[0584]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[0585]	<400> 56
[0586]	Gln Gln Tyr Ser Asn Tyr Pro Thr
[0587]	1 5

[0588]	<210> 57
[0589]	<211> 116
[0590]	<212> PRT
[0591]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[0592]	<400> 57
[0593]	Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Val Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
[0594]	1 5 10 15
[0595]	Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Val Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asn Thr
[0596]	20 25 30
[0597]	Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[0598]	35 40 45
[0599]	Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asp Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
[0600]	50 55 60
[0601]	Gln Ala Lys Ala Thr Val Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
[0602]	65 70 75 80
[0603]	Leu His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
[0604]	85 90 95
[0605]	Val Glu Asp Asp Tyr Gly Leu Gly Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
[0606]	100 105 110
[0607]	Thr Val Ser Ser
[0608]	115
[0609]	<210> 58
[0610]	<211> 5
[0611]	<212> PRT
[0612]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[0613]	<400> 58
[0614]	Asn Thr Tyr Met His
[0615]	1 5
[0616]	<210> 59
[0617]	<211> 17
[0618]	<212> PRT
[0619]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[0620]	<400> 59
[0621]	Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asp Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe Gln
[0622]	1 5 10 15
[0623]	Ala
[0624]	<210> 60
[0625]	<211> 7
[0626]	<212> PRT
[0627]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[0628]	<400> 60
[0629]	Asp Asp Tyr Gly Leu Gly Ser

117

[0672]	<211>	119
[0673]	<212>	PRT
[0674]	<213>	人工序列 (Artificial sequence)
[0675]	<400>	65
[0676]	Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Gly Ala	
[0677]	1	5 10 15
[0678]	Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr	
[0679]		20 25 30
[0680]	Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile	
[0681]		35 40 45
[0682]	Gly Asp Ile Asn Pro Asp Asn Gly Phe Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe	
[0683]		50 55 60
[0684]	Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr	
[0685]	65	70 75 80
[0686]	Met Glu Phe Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys	
[0687]		85 90 95
[0688]	Ala Arg Asp Gly Ser Ser Ala Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly	
[0689]		100 105 110
[0690]	Thr Ser Val Thr Val Ser Ser	
[0691]		115
[0692]	<210>	66
[0693]	<211>	5
[0694]	<212>	PRT
[0695]	<213>	人工序列 (Artificial sequence)
[0696]	<400>	66
[0697]	Asp Tyr Tyr Met Asn	
[0698]	1	5
[0699]	<210>	67
[0700]	<211>	17
[0701]	<212>	PRT
[0702]	<213>	人工序列 (Artificial sequence)
[0703]	<400>	67
[0704]	Asp Ile Asn Pro Asp Asn Gly Phe Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys	
[0705]	1	5 10 15
[0706]	Gly	
[0707]	<210>	68
[0708]	<211>	10
[0709]	<212>	PRT
[0710]	<213>	人工序列 (Artificial sequence)
[0711]	<400>	68
[0712]	Asp Gly Ser Ser Ala Tyr Gly Met Asp Tyr	
[0713]	1	5 10

[0714] <210> 69
 [0715] <211> 111
 [0716] <212> PRT
 [0717] <213> 人工序列(Artificial sequence)
 [0718] <400> 69
 [0719] Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 [0720] 1 5 10 15
 [0721] Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile His
 [0722] 20 25 30
 [0723] Gly Thr His Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 [0724] 35 40 45
 [0725] Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
 [0726] 50 55 60
 [0727] Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Glu Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
 [0728] 65 70 75 80
 [0729] Thr Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Ile
 [0730] 85 90 95
 [0731] Glu Glu Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 [0732] 100 105 110
 [0733] <210> 70
 [0734] <211> 15
 [0735] <212> PRT
 [0736] <213> 人工序列(Artificial sequence)
 [0737] <400> 70
 [0738] Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile His Gly Thr His Leu Met His
 [0739] 1 5 10 15
 [0740] <210> 71
 [0741] <211> 7
 [0742] <212> PRT
 [0743] <213> 人工序列(Artificial sequence)
 [0744] <400> 71
 [0745] Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
 [0746] 1 5
 [0747] <210> 72
 [0748] <211> 9
 [0749] <212> PRT
 [0750] <213> 人工序列(Artificial sequence)
 [0751] <400> 72
 [0752] Gln Gln Ser Ile Glu Glu Pro Arg Thr
 [0753] 1 5
 [0754] <210> 73
 [0755] <211> 118

[0756]	<212> PRT
[0757]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0758]	<400> 73
[0759]	Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
[0760]	1 5 10 15
[0761]	Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
[0762]	20 25 30
[0763]	Tyr Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Asn Ile Leu Asp Trp Ile
[0764]	35 40 45
[0765]	Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Val Ser Thr Tyr Asn Gln Arg Phe
[0766]	50 55 60
[0767]	Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
[0768]	65 70 75 80
[0769]	Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
[0770]	85 90 95
[0771]	Ala Lys Gly Ala Ser Gly Tyr Asp Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[0772]	100 105 110
[0773]	Thr Leu Thr Val Ser Ser
[0774]	115
[0775]	<210> 74
[0776]	<211> 5
[0777]	<212> PRT
[0778]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0779]	<400> 74
[0780]	Gly Tyr Tyr Met His
[0781]	1 5
[0782]	<210> 75
[0783]	<211> 17
[0784]	<212> PRT
[0785]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0786]	<400> 75
[0787]	Tyr Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Val Ser Thr Tyr Asn Gln Arg Phe Lys
[0788]	1 5 10 15
[0789]	Gly
[0790]	<210> 76
[0791]	<211> 9
[0792]	<212> PRT
[0793]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0794]	<400> 76
[0795]	Gly Ala Ser Gly Tyr Asp Gly Asp Tyr
[0796]	1 5
[0797]	<210> 77

[0798]	<211> 106
[0799]	<212> PRT
[0800]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0801]	<400> 77
[0802]	Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
[0803]	1 5 10 15
[0804]	Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Thr Ser Val Val Ser Tyr Met
[0805]	20 25 30
[0806]	His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
[0807]	35 40 45
[0808]	Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
[0809]	50 55 60
[0810]	Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu
[0811]	65 70 75 80
[0812]	Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Pro Thr
[0813]	85 90 95
[0814]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[0815]	100 105
[0816]	<210> 78
[0817]	<211> 10
[0818]	<212> PRT
[0819]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0820]	<400> 78
[0821]	Ser Ala Thr Ser Val Val Ser Tyr Met His
[0822]	1 5 10
[0823]	<210> 79
[0824]	<211> 7
[0825]	<212> PRT
[0826]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0827]	<400> 79
[0828]	Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser
[0829]	1 5
[0830]	<210> 80
[0831]	<211> 9
[0832]	<212> PRT
[0833]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0834]	<400> 80
[0835]	Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Pro Thr
[0836]	1 5
[0837]	<210> 81
[0838]	<211> 118
[0839]	<212> PRT

[0840]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[0841]	<400> 81
[0842]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
[0843]	1 5 10 15
[0844]	Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Thr Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
[0845]	20 25 30
[0846]	Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Phe Glu Trp Ile
[0847]	35 40 45
[0848]	Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Thr Thr Lys Tyr Asn Lys Lys Phe
[0849]	50 55 60
[0850]	Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
[0851]	65 70 75 80
[0852]	Ile Gln Leu Ser Ser Leu Thr Thr Glu Asp Ser Ala Met Tyr Tyr Cys
[0853]	85 90 95
[0854]	Ala Arg Gly Gly Gln Asp His Phe Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly Thr
[0855]	100 105 110
[0856]	Thr Leu Thr Val Ser Ser
[0857]	115
[0858]	<210> 82
[0859]	<211> 5
[0860]	<212> PRT
[0861]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[0862]	<400> 82
[0863]	Gly Tyr Trp Ile Glu
[0864]	1 5
[0865]	<210> 83
[0866]	<211> 17
[0867]	<212> PRT
[0868]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[0869]	<400> 83
[0870]	Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Thr Thr Lys Tyr Asn Lys Lys Phe Gln
[0871]	1 5 10 15
[0872]	Gly
[0873]	<210> 84
[0874]	<211> 9
[0875]	<212> PRT
[0876]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[0877]	<400> 84
[0878]	Gly Gly Gln Asp His Phe Phe Ala Asp
[0879]	1 5
[0880]	<210> 85
[0881]	<211> 112

[0882]	<212> PRT
[0883]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0884]	<400> 85
[0885]	Asp Ile Leu Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
[0886]	1 5 10 15
[0887]	Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Thr Ile Val His Ser
[0888]	20 25 30
[0889]	Asn Gly Asp Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
[0890]	35 40 45
[0891]	Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
[0892]	50 55 60
[0893]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
[0894]	65 70 75 80
[0895]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
[0896]	85 90 95
[0897]	Ser Tyr Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
[0898]	100 105 110
[0899]	<210> 86
[0900]	<211> 16
[0901]	<212> PRT
[0902]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0903]	<400> 86
[0904]	Arg Ser Ser Gln Thr Ile Val His Ser Asn Gly Asp Thr Tyr Leu Glu
[0905]	1 5 10 15
[0906]	<210> 87
[0907]	<211> 7
[0908]	<212> PRT
[0909]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0910]	<400> 87
[0911]	Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
[0912]	1 5
[0913]	<210> 88
[0914]	<211> 9
[0915]	<212> PRT
[0916]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0917]	<400> 88
[0918]	Phe Gln Gly Ser Tyr Val Pro Trp Thr
[0919]	1 5
[0920]	<210> 89
[0921]	<211> 121
[0922]	<212> PRT
[0923]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)

[0924]	<400> 89
[0925]	Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[0926]	1 5 10 15
[0927]	Ser Leu Ser Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
[0928]	20 25 30
[0929]	Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Pro Glu Trp Leu
[0930]	35 40 45
[0931]	Gly Phe Ile Arg Asn Arg Ala Tyr Gly Tyr Thr Thr Glu Tyr Ser Ala
[0932]	50 55 60
[0933]	Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Ser Gln Ser Ile
[0934]	65 70 75 80
[0935]	Leu Phe Leu His Met Asn Ala Leu Arg Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr
[0936]	85 90 95
[0937]	Tyr Cys Ala Arg Tyr Pro Leu Leu Gly Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly
[0938]	100 105 110
[0939]	Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
[0940]	115 120
[0941]	<210> 90
[0942]	<211> 5
[0943]	<212> PRT
[0944]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0945]	<400> 90
[0946]	Asp Tyr Tyr Met Ser
[0947]	1 5
[0948]	<210> 91
[0949]	<211> 19
[0950]	<212> PRT
[0951]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0952]	<400> 91
[0953]	Phe Ile Arg Asn Arg Ala Tyr Gly Tyr Thr Thr Glu Tyr Ser Ala Ser
[0954]	1 5 10 15
[0955]	Val Lys Gly
[0956]	<210> 92
[0957]	<211> 10
[0958]	<212> PRT
[0959]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0960]	<400> 92
[0961]	Tyr Pro Leu Leu Gly Tyr Ala Leu Asp Tyr
[0962]	1 5 10
[0963]	<210> 93
[0964]	<211> 112
[0965]	<212> PRT

[0966]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0967]	<400> 93
[0968]	Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
[0969]	1 5 10 15
[0970]	Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
[0971]	20 25 30
[0972]	Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
[0973]	35 40 45
[0974]	Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
[0975]	50 55 60
[0976]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
[0977]	65 70 75 80
[0978]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Val
[0979]	85 90 95
[0980]	Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[0981]	100 105 110
[0982]	<210> 94
[0983]	<211> 16
[0984]	<212> PRT
[0985]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0986]	<400> 94
[0987]	Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
[0988]	1 5 10 15
[0989]	<210> 95
[0990]	<211> 7
[0991]	<212> PRT
[0992]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[0993]	<400> 95
[0994]	Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
[0995]	1 5
[0996]	<210> 96
[0997]	<211> 9
[0998]	<212> PRT
[0999]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[1000]	<400> 96
[1001]	Phe Gln Val Ser His Val Pro Trp Thr
[1002]	1 5
[1003]	<210> 97
[1004]	<211> 117
[1005]	<212> PRT
[1006]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[1007]	<400> 97

[1008]	Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
[1009]	1 5 10 15
[1010]	Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp
[1011]	20 25 30
[1012]	Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[1013]	35 40 45
[1014]	Gly Trp Ile Asp Pro Ala Asn Gly His Ile Glu Tyr Ala Ser Asn Phe
[1015]	50 55 60
[1016]	Gln Ala Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
[1017]	65 70 75 80
[1018]	Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1019]	85 90 95
[1020]	Thr Thr Gly Asp Tyr Asp Gly Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[1021]	100 105 110
[1022]	Val Thr Val Ser Thr
[1023]	115
[1024]	<210> 98
[1025]	<211> 5
[1026]	<212> PRT
[1027]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[1028]	<400> 98
[1029]	Asp Asp Tyr Ile His
[1030]	1 5
[1031]	<210> 99
[1032]	<211> 17
[1033]	<212> PRT
[1034]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[1035]	<400> 99
[1036]	Trp Ile Asp Pro Ala Asn Gly His Ile Glu Tyr Ala Ser Asn Phe Gln
[1037]	1 5 10 15
[1038]	Ala
[1039]	<210> 100
[1040]	<211> 8
[1041]	<212> PRT
[1042]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[1043]	<400> 100
[1044]	Gly Asp Tyr Asp Gly Phe Thr Tyr
[1045]	1 5
[1046]	<210> 101
[1047]	<211> 106
[1048]	<212> PRT
[1049]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)

[1050]	<400> 101
[1051]	Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
[1052]	1 5 10 15
[1053]	Glu Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Ala Arg Ser Ser Val Ser Tyr Met
[1054]	20 25 30
[1055]	Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
[1056]	35 40 45
[1057]	Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
[1058]	50 55 60
[1059]	Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
[1060]	65 70 75 80
[1061]	Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr His Thr Tyr Pro Tyr Thr
[1062]	85 90 95
[1063]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[1064]	100 105
[1065]	<210> 102
[1066]	<211> 10
[1067]	<212> PRT
[1068]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[1069]	<400> 102
[1070]	Ser Ala Arg Ser Ser Val Ser Tyr Met Tyr
[1071]	1 5 10
[1072]	<210> 103
[1073]	<211> 7
[1074]	<212> PRT
[1075]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[1076]	<400> 103
[1077]	Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser
[1078]	1 5
[1079]	<210> 104
[1080]	<211> 9
[1081]	<212> PRT
[1082]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[1083]	<400> 104
[1084]	Gln His Tyr His Thr Tyr Pro Tyr Thr
[1085]	1 5
[1086]	<210> 105
[1087]	<211> 117
[1088]	<212> PRT
[1089]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[1090]	<400> 105
[1091]	Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala

[1092]	1	5	10	15
[1093]	Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Glu			
[1094]	20	25	30	
[1095]	Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile			
[1096]	35	40	45	
[1097]	Gly Trp Ile Asp Pro Ala Asn Gly His Thr Glu Tyr Ala Ser Arg Phe			
[1098]	50	55	60	
[1099]	Gln Ala Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr			
[1100]	65	70	75	80
[1101]	Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[1102]	85	90	95	
[1103]	Thr Thr Gly Asp Tyr Asp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu			
[1104]	100	105	110	
[1105]	Val Thr Val Ser Thr			
[1106]	115			
[1107]	<210> 106			
[1108]	<211> 5			
[1109]	<212> PRT			
[1110]	<213> 人工序列(Artificial sequence)			
[1111]	<400> 106			
[1112]	Asp Glu Tyr Ile His			
[1113]	1	5		
[1114]	<210> 107			
[1115]	<211> 17			
[1116]	<212> PRT			
[1117]	<213> 人工序列(Artificial sequence)			
[1118]	<400> 107			
[1119]	Trp Ile Asp Pro Ala Asn Gly His Thr Glu Tyr Ala Ser Arg Phe Gln			
[1120]	1	5	10	15
[1121]	Ala			
[1122]	<210> 108			
[1123]	<211> 8			
[1124]	<212> PRT			
[1125]	<213> 人工序列(Artificial sequence)			
[1126]	<400> 108			
[1127]	Gly Asp Tyr Asp Gly Phe Ala Tyr			
[1128]	1	5		
[1129]	<210> 109			
[1130]	<211> 106			
[1131]	<212> PRT			
[1132]	<213> 人工序列(Artificial sequence)			
[1133]	<400> 109			

[1134]	Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
[1135]	1 5 10 15
[1136]	Glu Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Ala Arg Ser Ser Val Ser Tyr Met
[1137]	20 25 30
[1138]	Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
[1139]	35 40 45
[1140]	Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
[1141]	50 55 60
[1142]	Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
[1143]	65 70 75 80
[1144]	Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr His Thr Tyr Pro Tyr Thr
[1145]	85 90 95
[1146]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[1147]	100 105
[1148]	<210> 110
[1149]	<211> 10
[1150]	<212> PRT
[1151]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1152]	<400> 110
[1153]	Ser Ala Arg Ser Ser Val Ser Tyr Met Tyr
[1154]	1 5 10
[1155]	<210> 111
[1156]	<211> 7
[1157]	<212> PRT
[1158]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1159]	<400> 111
[1160]	Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser
[1161]	1 5
[1162]	<210> 112
[1163]	<211> 9
[1164]	<212> PRT
[1165]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1166]	<400> 112
[1167]	Gln His Tyr His Thr Tyr Pro Tyr Thr
[1168]	1 5
[1169]	<210> 113
[1170]	<211> 119
[1171]	<212> PRT
[1172]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1173]	<400> 113
[1174]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala
[1175]	1 5 10 15

[1176]	Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Val Thr Ser Tyr
[1177]	20 25 30
[1178]	Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[1179]	35 40 45
[1180]	Gly Met Ile His Pro Asn Gly Ile Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
[1181]	50 55 60
[1182]	Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Gly Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
[1183]	65 70 75 80
[1184]	Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
[1185]	85 90 95
[1186]	Ala Arg Gly Gly Asp Ser Asp Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[1187]	100 105 110
[1188]	Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
[1189]	115
[1190]	<210> 114
[1191]	<211> 5
[1192]	<212> PRT
[1193]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1194]	<400> 114
[1195]	Ser Tyr Trp Met His
[1196]	1 5
[1197]	<210> 115
[1198]	<211> 17
[1199]	<212> PRT
[1200]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1201]	<400> 115
[1202]	Met Ile His Pro Asn Gly Ile Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
[1203]	1 5 10 15
[1204]	Ser
[1205]	<210> 116
[1206]	<211> 10
[1207]	<212> PRT
[1208]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1209]	<400> 116
[1210]	Gly Gly Asp Ser Asp Tyr Tyr Phe Asp Tyr
[1211]	1 5 10
[1212]	<210> 117
[1213]	<211> 106
[1214]	<212> PRT
[1215]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1216]	<400> 117
[1217]	Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly

[1218]	1	5	10	15
[1219]	Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met			
[1220]	20	25	30	
[1221]	Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Arg Leu Trp Ile Tyr			
[1222]	35	40	45	
[1223]	Asp Thr Ser Asn Leu Val Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser			
[1224]	50	55	60	
[1225]	Arg Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Leu Ser Ser Met Glu Ala Glu			
[1226]	65	70	75	80
[1227]	Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Gly Tyr Pro Tyr Thr			
[1228]	85	90	95	
[1229]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
[1230]	100	105		
[1231]	<210> 118			
[1232]	<211> 10			
[1233]	<212> PRT			
[1234]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)			
[1235]	<400> 118			
[1236]	Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Tyr			
[1237]	1	5	10	
[1238]	<210> 119			
[1239]	<211> 7			
[1240]	<212> PRT			
[1241]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)			
[1242]	<400> 119			
[1243]	Asp Thr Ser Asn Leu Val Ser			
[1244]	1	5		
[1245]	<210> 120			
[1246]	<211> 9			
[1247]	<212> PRT			
[1248]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)			
[1249]	<400> 120			
[1250]	Gln Gln Tyr Ser Gly Tyr Pro Tyr Thr			
[1251]	1	5		
[1252]	<210> 121			
[1253]	<211> 122			
[1254]	<212> PRT			
[1255]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)			
[1256]	<400> 121			
[1257]	Glu Phe Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Val Val Lys Pro Gly Ala			
[1258]	1	5	10	15
[1259]	Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr			

[1260]	20	25	30
[1261]	Asn Met Asn Trp Met Lys Gln Ser Lys Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile		
[1262]	35	40	45
[1263]	Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Thr Tyr Asn Gln Asn Phe		
[1264]	50	55	60
[1265]	Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Gln Ser Ser Ser Thr Ala Tyr		
[1266]	65	70	75
[1267]	Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys		
[1268]	85	90	95
[1269]	Ala Arg Asp Met Tyr Tyr Val Tyr Ala Tyr Tyr Thr Met Asp Tyr Trp		
[1270]	100	105	110
[1271]	Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser		
[1272]	115	120	
[1273]	<210> 122		
[1274]	<211> 5		
[1275]	<212> PRT		
[1276]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)		
[1277]	<400> 122		
[1278]	Asp Tyr Asn Met Asn		
[1279]	1	5	
[1280]	<210> 123		
[1281]	<211> 17		
[1282]	<212> PRT		
[1283]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)		
[1284]	<400> 123		
[1285]	Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Thr Tyr Asn Gln Asn Phe Lys		
[1286]	1	5	10
[1287]	Gly		15
[1288]	<210> 124		
[1289]	<211> 13		
[1290]	<212> PRT		
[1291]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)		
[1292]	<400> 124		
[1293]	Asp Met Tyr Tyr Val Tyr Ala Tyr Tyr Thr Met Asp Tyr		
[1294]	1	5	10
[1295]	<210> 125		
[1296]	<211> 112		
[1297]	<212> PRT		
[1298]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)		
[1299]	<400> 125		
[1300]	Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly		
[1301]	1	5	10
			15

[1302]	Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
[1303]	20 25 30
[1304]	Asn Gly His Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
[1305]	35 40 45
[1306]	Pro Thr Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
[1307]	50 55 60
[1308]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
[1309]	65 70 75 80
[1310]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Gly
[1311]	85 90 95
[1312]	Thr His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[1313]	100 105 110
[1314]	<210> 126
[1315]	<211> 16
[1316]	<212> PRT
[1317]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1318]	<400> 126
[1319]	Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly His Thr Tyr Leu His
[1320]	1 5 10 15
[1321]	<210> 127
[1322]	<211> 7
[1323]	<212> PRT
[1324]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1325]	<400> 127
[1326]	Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
[1327]	1 5
[1328]	<210> 128
[1329]	<211> 9
[1330]	<212> PRT
[1331]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1332]	<400> 128
[1333]	Ser Gln Gly Thr His Val Pro Trp Thr
[1334]	1 5
[1335]	<210> 129
[1336]	<211> 123
[1337]	<212> PRT
[1338]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1339]	<400> 129
[1340]	Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Gly Ala
[1341]	1 5 10 15
[1342]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
[1343]	20 25 30

[1344]	Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
[1345]	35 40 45
[1346]	Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Phe Asn Gln Lys Phe
[1347]	50 55 60
[1348]	Lys Ala Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Ser Ala Tyr
[1349]	65 70 75 80
[1350]	Met Asp Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
[1351]	85 90 95
[1352]	Ala Arg Val Gly Asp Gly Tyr Tyr Gly Val Thr His Gly Met Asp Tyr
[1353]	100 105 110
[1354]	Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
[1355]	115 120
[1356]	<210> 130
[1357]	<211> 5
[1358]	<212> PRT
[1359]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1360]	<400> 130
[1361]	Asp Tyr Tyr Met Asn
[1362]	1 5
[1363]	<210> 131
[1364]	<211> 17
[1365]	<212> PRT
[1366]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1367]	<400> 131
[1368]	Leu Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Phe Asn Gln Lys Phe Lys
[1369]	1 5 10 15
[1370]	Ala
[1371]	<210> 132
[1372]	<211> 14
[1373]	<212> PRT
[1374]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1375]	<400> 132
[1376]	Val Gly Asp Gly Tyr Tyr Gly Val Thr His Gly Met Asp Tyr
[1377]	1 5 10
[1378]	<210> 133
[1379]	<211> 107
[1380]	<212> PRT
[1381]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1382]	<400> 133
[1383]	Asp Ile Val Met Thr Pro Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Thr Val Gly
[1384]	1 5 10 15
[1385]	Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala

[1386]	20	25	30
[1387]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Thr Ile Leu Ile		
[1388]	35	40	45
[1389]	Tyr Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly		
[1390]	50	55	60
[1391]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Met Lys Ser		
[1392]	65	70	75
[1393]	Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Phe		
[1394]	85	90	95
[1395]	Thr Phe Ala Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys		
[1396]	100	105	
[1397]	<210> 134		
[1398]	<211> 11		
[1399]	<212> PRT		
[1400]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)		
[1401]	<400> 134		
[1402]	Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala Val Ala		
[1403]	1	5	10
[1404]	<210> 135		
[1405]	<211> 7		
[1406]	<212> PRT		
[1407]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)		
[1408]	<400> 135		
[1409]	Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Thr		
[1410]	1	5	
[1411]	<210> 136		
[1412]	<211> 9		
[1413]	<212> PRT		
[1414]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)		
[1415]	<400> 136		
[1416]	Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Phe Thr		
[1417]	1	5	
[1418]	<210> 137		
[1419]	<211> 122		
[1420]	<212> PRT		
[1421]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)		
[1422]	<400> 137		
[1423]	Glu Phe Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Val Val Lys Pro Gly Ala		
[1424]	1	5	10
[1425]	Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr		
[1426]	20	25	30
[1427]	Asn Met Asn Trp Met Lys Gln Ser Lys Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile		

[1428]	35	40	45
[1429]	Gly Val Ile Ser Pro Asp Tyr Gly Thr Thr Thr Tyr Asn Gln Asn Phe		
[1430]	50	55	60
[1431]	Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Gln Ser Ser Ser Thr Ala Tyr		
[1432]	65	70	75
[1433]	Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys		
[1434]	85	90	95
[1435]	Ala Lys Asp Met Tyr Tyr Val Tyr Ala Tyr Tyr Thr Met Asp Tyr Trp		
[1436]	100	105	110
[1437]	Gly His Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser		
[1438]	115	120	
[1439]	<210> 138		
[1440]	<211> 5		
[1441]	<212> PRT		
[1442]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)		
[1443]	<400> 138		
[1444]	Asp Tyr Asn Met Asn		
[1445]	1	5	
[1446]	<210> 139		
[1447]	<211> 17		
[1448]	<212> PRT		
[1449]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)		
[1450]	<400> 139		
[1451]	Val Ile Ser Pro Asp Tyr Gly Thr Thr Thr Tyr Asn Gln Asn Phe Lys		
[1452]	1	5	10
[1453]	Asp		15
[1454]	<210> 140		
[1455]	<211> 13		
[1456]	<212> PRT		
[1457]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)		
[1458]	<400> 140		
[1459]	Asp Met Tyr Tyr Val Tyr Ala Tyr Tyr Thr Met Asp Tyr		
[1460]	1	5	10
[1461]	<210> 141		
[1462]	<211> 112		
[1463]	<212> PRT		
[1464]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)		
[1465]	<400> 141		
[1466]	Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly		
[1467]	1	5	10
[1468]	Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser		
[1469]	20	25	30

[1470]	Asn Gly His Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
[1471]	35 40 45
[1472]	Pro Thr Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
[1473]	50 55 60
[1474]	Asp Arg Val Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
[1475]	65 70 75 80
[1476]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Gly
[1477]	85 90 95
[1478]	Thr His Val Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[1479]	100 105 110
[1480]	<210> 142
[1481]	<211> 16
[1482]	<212> PRT
[1483]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1484]	<400> 142
[1485]	Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly His Thr Tyr Leu His
[1486]	1 5 10 15
[1487]	<210> 143
[1488]	<211> 7
[1489]	<212> PRT
[1490]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1491]	<400> 143
[1492]	Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
[1493]	1 5
[1494]	<210> 144
[1495]	<211> 9
[1496]	<212> PRT
[1497]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1498]	<400> 144
[1499]	Ser Gln Gly Thr His Val Pro Arg Thr
[1500]	1 5
[1501]	<210> 145
[1502]	<211> 123
[1503]	<212> PRT
[1504]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1505]	<400> 145
[1506]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
[1507]	1 5 10 15
[1508]	Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
[1509]	20 25 30
[1510]	Gly Ile Ser Trp Val Lys Gln Arg Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[1511]	35 40 45

[1512]	Gly	Glu	Ile	Tyr	Leu	Arg	Asn	Asp	Asn	Ser	Tyr	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe	
[1513]	50				55				60								
[1514]	Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Ser	Asn	Thr	Ala	Tyr	
[1515]	65				70				75				80				
[1516]	Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	
[1517]	85				90				95								
[1518]	Ala	Arg	Trp	Gly	Asp	His	Gly	Asn	Asn	Tyr	Glu	Asp	Ala	Met	Asp	Tyr	
[1519]	100				105				110								
[1520]	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
[1521]	115				120												
[1522]	<210> 146																
[1523]	<211> 5																
[1524]	<212> PRT																
[1525]	<213> 人工序列(Artificial sequence)																
[1526]	<400> 146																
[1527]	Asp	Tyr	Gly	Ile	Ser												
[1528]	1	5															
[1529]	<210> 147																
[1530]	<211> 17																
[1531]	<212> PRT																
[1532]	<213> 人工序列(Artificial sequence)																
[1533]	<400> 147																
[1534]	Glu	Ile	Tyr	Leu	Arg	Asn	Asp	Asn	Ser	Tyr	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe	Lys	
[1535]	1	5				10				15							
[1536]	Gly																
[1537]	<210> 148																
[1538]	<211> 14																
[1539]	<212> PRT																
[1540]	<213> 人工序列(Artificial sequence)																
[1541]	<400> 148																
[1542]	Trp	Gly	Asp	His	Gly	Asn	Asn	Tyr	Glu	Asp	Ala	Met	Asp	Tyr			
[1543]	1	5				10											
[1544]	<210> 149																
[1545]	<211> 111																
[1546]	<212> PRT																
[1547]	<213> 人工序列(Artificial sequence)																
[1548]	<400> 149																
[1549]	Asp	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Ser	Leu	Ala	Met	Ser	Leu	Gly	
[1550]	1	5				10				15							
[1551]	Lys	Arg	Ala	Thr	Ile	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Glu	Ser	Val	Ser	Ile	Ile	
[1552]	20				25				30								
[1553]	Gly	Ser	Asn	Leu	Ile	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	

[1554]	35	40	45
[1555]	Lys Leu Leu Ile Tyr His Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ala		
[1556]	50	55	60
[1557]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp		
[1558]	65	70	75
[1559]	Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg		
[1560]	85	90	95
[1561]	Lys Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
[1562]	100	105	110
[1563]	<210> 150		
[1564]	<211> 15		
[1565]	<212> PRT		
[1566]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)		
[1567]	<400> 150		
[1568]	Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile Ile Gly Ser Asn Leu Ile His		
[1569]	1	5	10
[1570]	<210> 151		
[1571]	<211> 7		
[1572]	<212> PRT		
[1573]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)		
[1574]	<400> 151		
[1575]	His Ala Ser Asn Leu Glu Thr		
[1576]	1	5	
[1577]	<210> 152		
[1578]	<211> 9		
[1579]	<212> PRT		
[1580]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)		
[1581]	<400> 152		
[1582]	Leu Gln Ser Arg Lys Val Pro Tyr Thr		
[1583]	1	5	
[1584]	<210> 153		
[1585]	<211> 117		
[1586]	<212> PRT		
[1587]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)		
[1588]	<400> 153		
[1589]	Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala		
[1590]	1	5	10
[1591]	Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Glu		
[1592]	20	25	30
[1593]	Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile		
[1594]	35	40	45
[1595]	Gly Trp Ile Asp Pro Ala Asn Gly His Thr Glu Tyr Ala Ser Arg Phe		

[1596]	50	55	60
[1597]	Gln Ala Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr		
[1598]	65	70	75
[1599]	Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[1600]	85	90	95
[1601]	Thr Thr Gly Asp Tyr Asp Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu		
[1602]	100	105	110
[1603]	Val Thr Val Ser Thr		
[1604]	115		
[1605]	<210> 154		
[1606]	<211> 5		
[1607]	<212> PRT		
[1608]	<213> 人工序列(Artificial sequence)		
[1609]	<400> 154		
[1610]	Asp Glu Tyr Ile His		
[1611]	1	5	
[1612]	<210> 155		
[1613]	<211> 17		
[1614]	<212> PRT		
[1615]	<213> 人工序列(Artificial sequence)		
[1616]	<400> 155		
[1617]	Trp Ile Asp Pro Ala Asn Gly His Thr Glu Tyr Ala Ser Arg Phe Gln		
[1618]	1	5	10
[1619]	Ala		15
[1620]	<210> 156		
[1621]	<211> 8		
[1622]	<212> PRT		
[1623]	<213> 人工序列(Artificial sequence)		
[1624]	<400> 156		
[1625]	Gly Asp Tyr Asp Gly Phe Val Tyr		
[1626]	1	5	
[1627]	<210> 157		
[1628]	<211> 106		
[1629]	<212> PRT		
[1630]	<213> 人工序列(Artificial sequence)		
[1631]	<400> 157		
[1632]	Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly		
[1633]	1	5	10
[1634]	Glu Lys Val Thr Ile Phe Cys Ser Ala Arg Ser Ser Val Ser Tyr Met		15
[1635]	20	25	30
[1636]	Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr		
[1637]	35	40	45

[1638]	Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
[1639]	50 55 60
[1640]	Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
[1641]	65 70 75 80
[1642]	Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr His Thr Tyr Pro Tyr Thr
[1643]	85 90 95
[1644]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[1645]	100 105
[1646]	<210> 158
[1647]	<211> 10
[1648]	<212> PRT
[1649]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1650]	<400> 158
[1651]	Ser Ala Arg Ser Ser Val Ser Tyr Met Tyr
[1652]	1 5 10
[1653]	<210> 159
[1654]	<211> 7
[1655]	<212> PRT
[1656]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1657]	<400> 159
[1658]	Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser
[1659]	1 5
[1660]	<210> 160
[1661]	<211> 9
[1662]	<212> PRT
[1663]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1664]	<400> 160
[1665]	Gln His Tyr His Thr Tyr Pro Tyr Thr
[1666]	1 5
[1667]	<210> 161
[1668]	<211> 117
[1669]	<212> PRT
[1670]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1671]	<400> 161
[1672]	Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
[1673]	1 5 10 15
[1674]	Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
[1675]	20 25 30
[1676]	Gly Val Asp Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Asp Leu Glu Trp Leu
[1677]	35 40 45
[1678]	Gly Val Ile Trp Gly Gly Gly Thr Thr Ile Tyr Asn Ser Ala Leu Met
[1679]	50 55 60

[1680]	Ser Arg Leu Asn Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Phe Leu
[1681]	65 70 75 80
[1682]	Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
[1683]	85 90 95
[1684]	Lys Arg Gly Tyr Tyr Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
[1685]	100 105 110
[1686]	Leu Thr Val Ser Ser
[1687]	115
[1688]	<210> 162
[1689]	<211> 5
[1690]	<212> PRT
[1691]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1692]	<400> 162
[1693]	Ser Tyr Gly Val Asp
[1694]	1 5
[1695]	<210> 163
[1696]	<211> 16
[1697]	<212> PRT
[1698]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1699]	<400> 163
[1700]	Val Ile Trp Gly Gly Gly Thr Thr Ile Tyr Asn Ser Ala Leu Met Ser
[1701]	1 5 10 15
[1702]	<210> 164
[1703]	<211> 9
[1704]	<212> PRT
[1705]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1706]	<400> 164
[1707]	Arg Gly Tyr Tyr Gly Tyr Phe Asp Tyr
[1708]	1 5
[1709]	<210> 165
[1710]	<211> 106
[1711]	<212> PRT
[1712]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1713]	<400> 165
[1714]	Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
[1715]	1 5 10 15
[1716]	Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
[1717]	20 25 30
[1718]	Tyr Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
[1719]	35 40 45
[1720]	Asp Thr Ser Asn Leu Ala Phe Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Arg
[1721]	50 55 60

[1722]	Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu
[1723]	65 70 75 80
[1724]	Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
[1725]	85 90 95
[1726]	Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
[1727]	100 105
[1728]	<210> 166
[1729]	<211> 10
[1730]	<212> PRT
[1731]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1732]	<400> 166
[1733]	Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Tyr
[1734]	1 5 10
[1735]	<210> 167
[1736]	<211> 7
[1737]	<212> PRT
[1738]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1739]	<400> 167
[1740]	Asp Thr Ser Asn Leu Ala Phe
[1741]	1 5
[1742]	<210> 168
[1743]	<211> 9
[1744]	<212> PRT
[1745]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1746]	<400> 168
[1747]	Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
[1748]	1 5
[1749]	<210> 169
[1750]	<211> 118
[1751]	<212> PRT
[1752]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1753]	<400> 169
[1754]	Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Ser
[1755]	1 5 10 15
[1756]	Ser Met Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
[1757]	20 25 30
[1758]	Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Val Pro Asp Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1759]	35 40 45
[1760]	Ala Asn Ile Asn Tyr Asp Gly Asn Asn Pro Tyr Tyr Val Asp Ser Leu
[1761]	50 55 60
[1762]	Lys Ser Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ile Leu Tyr
[1763]	65 70 75 80

[1764]	Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
[1765]	85 90 95
[1766]	Ala Arg Asp Ile Ser Pro Gly Tyr Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr
[1767]	100 105 110
[1768]	Thr Leu Thr Val Ser Ser
[1769]	115
[1770]	<210> 170
[1771]	<211> 5
[1772]	<212> PRT
[1773]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1774]	<400> 170
[1775]	Asp Tyr Tyr Met Ala
[1776]	1 5
[1777]	<210> 171
[1778]	<211> 17
[1779]	<212> PRT
[1780]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1781]	<400> 171
[1782]	Asn Ile Asn Tyr Asp Gly Asn Asn Pro Tyr Tyr Val Asp Ser Leu Lys
[1783]	1 5 10 15
[1784]	Ser
[1785]	<210> 172
[1786]	<211> 9
[1787]	<212> PRT
[1788]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1789]	<400> 172
[1790]	Asp Ile Ser Pro Gly Tyr Phe Asp His
[1791]	1 5
[1792]	<210> 173
[1793]	<211> 111
[1794]	<212> PRT
[1795]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1796]	<400> 173
[1797]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[1798]	1 5 10 15
[1799]	Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile His
[1800]	20 25 30
[1801]	Gly Thr His Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
[1802]	35 40 45
[1803]	Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
[1804]	50 55 60
[1805]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Glu Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His

[1806]	65	70	75	80
[1807]	Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Ile Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Ile			
[1808]		85	90	95
[1809]	Glu Asp Pro His Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
[1810]		100	105	110
[1811]	<210> 174			
[1812]	<211> 15			
[1813]	<212> PRT			
[1814]	<213> 人工序列(Artificial sequence)			
[1815]	<400> 174			
[1816]	Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile His Gly Thr His Leu Met His			
[1817]	1	5	10	15
[1818]	<210> 175			
[1819]	<211> 7			
[1820]	<212> PRT			
[1821]	<213> 人工序列(Artificial sequence)			
[1822]	<400> 175			
[1823]	Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser			
[1824]	1	5		
[1825]	<210> 176			
[1826]	<211> 9			
[1827]	<212> PRT			
[1828]	<213> 人工序列(Artificial sequence)			
[1829]	<400> 176			
[1830]	Gln Gln Ser Ile Glu Asp Pro His Thr			
[1831]	1	5		
[1832]	<210> 177			
[1833]	<211> 118			
[1834]	<212> PRT			
[1835]	<213> 人工序列(Artificial sequence)			
[1836]	<400> 177			
[1837]	Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Ser			
[1838]	1	5	10	15
[1839]	Ser Met Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr			
[1840]		20	25	30
[1841]	Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Val Pro Asp Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[1842]		35	40	45
[1843]	Ala Asn Ile Asn Tyr Asp Gly Asn Asn Pro Tyr Tyr Val Asp Ser Leu			
[1844]		50	55	60
[1845]	Lys Thr Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ile Leu Tyr			
[1846]	65	70	75	80
[1847]	Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys			

[1848]	85	90	95
[1849]	Ala Arg Asp Ile Ser Pro Gly Tyr Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr		
[1850]	100	105	110
[1851]	Thr Leu Thr Val Ser Ser		
[1852]	115		
[1853]	<210> 178		
[1854]	<211> 5		
[1855]	<212> PRT		
[1856]	<213> 人工序列(Artificial sequence)		
[1857]	<400> 178		
[1858]	Asp Tyr Tyr Met Ala		
[1859]	1 5		
[1860]	<210> 179		
[1861]	<211> 17		
[1862]	<212> PRT		
[1863]	<213> 人工序列(Artificial sequence)		
[1864]	<400> 179		
[1865]	Asn Ile Asn Tyr Asp Gly Asn Asn Pro Tyr Tyr Val Asp Ser Leu Lys		
[1866]	1 5 10 15		
[1867]	Thr		
[1868]	<210> 180		
[1869]	<211> 9		
[1870]	<212> PRT		
[1871]	<213> 人工序列(Artificial sequence)		
[1872]	<400> 180		
[1873]	Asp Ile Ser Pro Gly Tyr Phe Asp His		
[1874]	1 5		
[1875]	<210> 181		
[1876]	<211> 111		
[1877]	<212> PRT		
[1878]	<213> 人工序列(Artificial sequence)		
[1879]	<400> 181		
[1880]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly		
[1881]	1 5 10 15		
[1882]	Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile His		
[1883]	20 25 30		
[1884]	Gly Thr His Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro		
[1885]	35 40 45		
[1886]	Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala		
[1887]	50 55 60		
[1888]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Glu Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His		
[1889]	65 70 75 80		

[1890]	Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Ile Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Ile
[1891]	85 90 95
[1892]	Glu Asp Pro His Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[1893]	100 105 110
[1894]	<210> 182
[1895]	<211> 15
[1896]	<212> PRT
[1897]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1898]	<400> 182
[1899]	Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile His Gly Thr His Leu Met His
[1900]	1 5 10 15
[1901]	<210> 183
[1902]	<211> 7
[1903]	<212> PRT
[1904]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1905]	<400> 183
[1906]	Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
[1907]	1 5
[1908]	<210> 184
[1909]	<211> 9
[1910]	<212> PRT
[1911]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1912]	<400> 184
[1913]	Gln Gln Ser Ile Glu Asp Pro His Thr
[1914]	1 5
[1915]	<210> 185
[1916]	<211> 117
[1917]	<212> PRT
[1918]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1919]	<400> 185
[1920]	Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
[1921]	1 5 10 15
[1922]	Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Ser Tyr
[1923]	20 25 30
[1924]	Gly Val Asp Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
[1925]	35 40 45
[1926]	Gly Val Ile Trp Gly Val Gly Ile Thr Lys Tyr Asn Ser Ala Leu Met
[1927]	50 55 60
[1928]	Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
[1929]	65 70 75 80
[1930]	Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
[1931]	85 90 95

[1932]	Lys Arg Gly Tyr Tyr Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
[1933]	100 105 110
[1934]	Leu Thr Val Ser Ser
[1935]	115
[1936]	<210> 186
[1937]	<211> 5
[1938]	<212> PRT
[1939]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[1940]	<400> 186
[1941]	Ser Tyr Gly Val Asp
[1942]	1 5
[1943]	<210> 187
[1944]	<211> 16
[1945]	<212> PRT
[1946]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[1947]	<400> 187
[1948]	Val Ile Trp Gly Val Gly Ile Thr Lys Tyr Asn Ser Ala Leu Met Ser
[1949]	1 5 10 15
[1950]	<210> 188
[1951]	<211> 9
[1952]	<212> PRT
[1953]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[1954]	<400> 188
[1955]	Arg Gly Tyr Tyr Gly Tyr Phe Asp Tyr
[1956]	1 5
[1957]	<210> 189
[1958]	<211> 106
[1959]	<212> PRT
[1960]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[1961]	<400> 189
[1962]	Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
[1963]	1 5 10 15
[1964]	Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
[1965]	20 25 30
[1966]	Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ala Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
[1967]	35 40 45
[1968]	Asp Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser
[1969]	50 55 60
[1970]	Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gln Met Glu Thr Glu
[1971]	65 70 75 80
[1972]	Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
[1973]	85 90 95

[1974]	Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
[1975]	100 105
[1976]	<210> 190
[1977]	<211> 10
[1978]	<212> PRT
[1979]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1980]	<400> 190
[1981]	Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Tyr
[1982]	1 5 10
[1983]	<210> 191
[1984]	<211> 7
[1985]	<212> PRT
[1986]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1987]	<400> 191
[1988]	Asp Thr Ser Asn Leu Ala Ser
[1989]	1 5
[1990]	<210> 192
[1991]	<211> 9
[1992]	<212> PRT
[1993]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[1994]	<400> 192
[1995]	Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
[1996]	1 5
[1997]	<210> 193
[1998]	<211> 122
[1999]	<212> PRT
[2000]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2001]	<400> 193
[2002]	Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
[2003]	1 5 10 15
[2004]	Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
[2005]	20 25 30
[2006]	Gly Val Asp Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
[2007]	35 40 45
[2008]	Gly Val Ile Trp Gly Gly Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
[2009]	50 55 60
[2010]	Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
[2011]	65 70 75 80
[2012]	Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
[2013]	85 90 95
[2014]	Lys Ser Pro Asp Phe Val Ser Ser Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
[2015]	100 105 110

[2016]	Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
[2017]	115 120
[2018]	<210> 194
[2019]	<211> 5
[2020]	<212> PRT
[2021]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2022]	<400> 194
[2023]	Ser Tyr Gly Val Asp
[2024]	1 5
[2025]	<210> 195
[2026]	<211> 16
[2027]	<212> PRT
[2028]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2029]	<400> 195
[2030]	Val Ile Trp Gly Gly Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met Ser
[2031]	1 5 10 15
[2032]	<210> 196
[2033]	<211> 14
[2034]	<212> PRT
[2035]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2036]	<400> 196
[2037]	Ser Pro Asp Phe Val Ser Ser Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
[2038]	1 5 10
[2039]	<210> 197
[2040]	<211> 112
[2041]	<212> PRT
[2042]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2043]	<400> 197
[2044]	Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
[2045]	1 5 10 15
[2046]	Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Arg Ile Val His Ser
[2047]	20 25 30
[2048]	Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Gln Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
[2049]	35 40 45
[2050]	Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
[2051]	50 55 60
[2052]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
[2053]	65 70 75 80
[2054]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Ser
[2055]	85 90 95
[2056]	Ser Tyr Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[2057]	100 105 110

[2058]	<210> 198
[2059]	<211> 16
[2060]	<212> PRT
[2061]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2062]	<400> 198
[2063]	Arg Ser Ser Gln Arg Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Gln
[2064]	1 5 10 15
[2065]	<210> 199
[2066]	<211> 7
[2067]	<212> PRT
[2068]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2069]	<400> 199
[2070]	Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
[2071]	1 5
[2072]	<210> 200
[2073]	<211> 9
[2074]	<212> PRT
[2075]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2076]	<400> 200
[2077]	Phe Gln Ser Ser Tyr Val Pro Pro Thr
[2078]	1 5
[2079]	<210> 201
[2080]	<211> 117
[2081]	<212> PRT
[2082]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2083]	<400> 201
[2084]	Gln Val His Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
[2085]	1 5 10 15
[2086]	Asn Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
[2087]	20 25 30
[2088]	Gly Val Asp Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
[2089]	35 40 45
[2090]	Gly Val Thr Trp Gly Gly Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Ser Ala Leu Met
[2091]	50 55 60
[2092]	Ser Arg Leu His Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
[2093]	65 70 75 80
[2094]	Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[2095]	85 90 95
[2096]	Lys Arg Gly Tyr Tyr Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ala Thr
[2097]	100 105 110
[2098]	Leu Thr Val Ser Ser
[2099]	115

[2100]	<210> 202
[2101]	<211> 5
[2102]	<212> PRT
[2103]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2104]	<400> 202
[2105]	Ser Tyr Gly Val Asp
[2106]	1 5
[2107]	<210> 203
[2108]	<211> 16
[2109]	<212> PRT
[2110]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2111]	<400> 203
[2112]	Val Thr Trp Gly Gly Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Ser Ala Leu Met Ser
[2113]	1 5 10 15
[2114]	<210> 204
[2115]	<211> 9
[2116]	<212> PRT
[2117]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2118]	<400> 204
[2119]	Arg Gly Tyr Tyr Gly Tyr Phe Asp Tyr
[2120]	1 5
[2121]	<210> 205
[2122]	<211> 106
[2123]	<212> PRT
[2124]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2125]	<400> 205
[2126]	Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
[2127]	1 5 10 15
[2128]	Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
[2129]	20 25 30
[2130]	Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
[2131]	35 40 45
[2132]	Asp Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Gly Gly Ser
[2133]	50 55 60
[2134]	Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Phe Arg Met Glu Ala Glu
[2135]	65 70 75 80
[2136]	Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
[2137]	85 90 95
[2138]	Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
[2139]	100 105
[2140]	<210> 206
[2141]	<211> 10

[2142]	<212> PRT
[2143]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2144]	<400> 206
[2145]	Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Tyr
[2146]	1 5 10
[2147]	<210> 207
[2148]	<211> 7
[2149]	<212> PRT
[2150]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2151]	<400> 207
[2152]	Asp Thr Ser Asn Leu Ala Ser
[2153]	1 5
[2154]	<210> 208
[2155]	<211> 9
[2156]	<212> PRT
[2157]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2158]	<400> 208
[2159]	Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
[2160]	1 5
[2161]	<210> 209
[2162]	<211> 122
[2163]	<212> PRT
[2164]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2165]	<400> 209
[2166]	Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
[2167]	1 5 10 15
[2168]	Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
[2169]	20 25 30
[2170]	Gly Val Asp Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
[2171]	35 40 45
[2172]	Gly Val Ile Trp Gly Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
[2173]	50 55 60
[2174]	Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Ile Phe Leu
[2175]	65 70 75 80
[2176]	Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
[2177]	85 90 95
[2178]	Lys Ser Pro Asp Phe Val Ser Ser Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
[2179]	100 105 110
[2180]	Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
[2181]	115 120
[2182]	<210> 210
[2183]	<211> 5

[2184]	<212>	PRT
[2185]	<213>	人工序列 (Artificial sequence)
[2186]	<400>	210
[2187]	Ser Tyr Gly Val Asp	
[2188]	1	5
[2189]	<210>	211
[2190]	<211>	16
[2191]	<212>	PRT
[2192]	<213>	人工序列 (Artificial sequence)
[2193]	<400>	211
[2194]	Val Ile Trp Gly Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met Ser	
[2195]	1	5 10 15
[2196]	<210>	212
[2197]	<211>	14
[2198]	<212>	PRT
[2199]	<213>	人工序列 (Artificial sequence)
[2200]	<400>	212
[2201]	Ser Pro Asp Phe Val Ser Ser Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr	
[2202]	1	5 10
[2203]	<210>	213
[2204]	<211>	112
[2205]	<212>	PRT
[2206]	<213>	人工序列 (Artificial sequence)
[2207]	<400>	213
[2208]	Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly	
[2209]	1	5 10 15
[2210]	Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Arg Ile Val His Ser	
[2211]	20	25 30
[2212]	Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Gln Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser	
[2213]	35	40 45
[2214]	Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro	
[2215]	50	55 60
[2216]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile	
[2217]	65	70 75 80
[2218]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Ser	
[2219]	85	90 95
[2220]	Ser Tyr Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys	
[2221]	100	105 110
[2222]	<210>	214
[2223]	<211>	16
[2224]	<212>	PRT
[2225]	<213>	人工序列 (Artificial sequence)

[2226]	<400> 214
[2227]	Arg Ser Ser Gln Arg Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Gln
[2228]	1 5 10 15
[2229]	<210> 215
[2230]	<211> 7
[2231]	<212> PRT
[2232]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2233]	<400> 215
[2234]	Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
[2235]	1 5
[2236]	<210> 216
[2237]	<211> 9
[2238]	<212> PRT
[2239]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2240]	<400> 216
[2241]	Phe Gln Ser Ser Tyr Val Pro Pro Thr
[2242]	1 5
[2243]	<210> 217
[2244]	<211> 122
[2245]	<212> PRT
[2246]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2247]	<400> 217
[2248]	Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
[2249]	1 5 10 15
[2250]	Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
[2251]	20 25 30
[2252]	Asn Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
[2253]	35 40 45
[2254]	Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Asn Gln Lys Phe
[2255]	50 55 60
[2256]	Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
[2257]	65 70 75 80
[2258]	Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2259]	85 90 95
[2260]	Ala Arg Ser Ser Ile Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gly Gly Phe Ala Tyr Trp
[2261]	100 105 110
[2262]	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
[2263]	115 120
[2264]	<210> 218
[2265]	<211> 5
[2266]	<212> PRT
[2267]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)

[2268]	<400> 218
[2269]	Asp Tyr Asn Met Asp
[2270]	1 5
[2271]	<210> 219
[2272]	<211> 17
[2273]	<212> PRT
[2274]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2275]	<400> 219
[2276]	Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
[2277]	1 5 10 15
[2278]	Gly
[2279]	<210> 220
[2280]	<211> 13
[2281]	<212> PRT
[2282]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2283]	<400> 220
[2284]	Ser Ser Ile Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gly Gly Phe Ala Tyr
[2285]	1 5 10
[2286]	<210> 221
[2287]	<211> 107
[2288]	<212> PRT
[2289]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2290]	<400> 221
[2291]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[2292]	1 5 10 15
[2293]	Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
[2294]	20 25 30
[2295]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
[2296]	35 40 45
[2297]	Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[2298]	50 55 60
[2299]	Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
[2300]	65 70 75 80
[2301]	Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ile Pro Phe
[2302]	85 90 95
[2303]	Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[2304]	100 105
[2305]	<210> 222
[2306]	<211> 11
[2307]	<212> PRT
[2308]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2309]	<400> 222

[2310]	Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala
[2311]	1 5 10
[2312]	<210> 223
[2313]	<211> 7
[2314]	<212> PRT
[2315]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2316]	<400> 223
[2317]	Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp
[2318]	1 5
[2319]	<210> 224
[2320]	<211> 9
[2321]	<212> PRT
[2322]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2323]	<400> 224
[2324]	Gln His Phe Trp Ser Ile Pro Phe Thr
[2325]	1 5
[2326]	<210> 225
[2327]	<211> 115
[2328]	<212> PRT
[2329]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2330]	<400> 225
[2331]	Gln Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
[2332]	1 5 10 15
[2333]	Ser Val Gln Ile Ser Cys Lys Ala Ser Glu Tyr Asp Phe Ser Arg Tyr
[2334]	20 25 30
[2335]	Trp Met Asn Trp Val Lys His Arg Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
[2336]	35 40 45
[2337]	Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
[2338]	50 55 60
[2339]	Glu Ala Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Phe
[2340]	65 70 75 80
[2341]	Met Gln Leu Ser Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
[2342]	85 90 95
[2343]	Ala Arg Gly Ile Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr
[2344]	100 105 110
[2345]	Val Ser Ser
[2346]	115
[2347]	<210> 226
[2348]	<211> 5
[2349]	<212> PRT
[2350]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2351]	<400> 226

[2352]	Arg Tyr Trp Met Asn
[2353]	1 5
[2354]	<210> 227
[2355]	<211> 17
[2356]	<212> PRT
[2357]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2358]	<400> 227
[2359]	Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Glu
[2360]	1 5 10 15
[2361]	Ala
[2362]	<210> 228
[2363]	<211> 6
[2364]	<212> PRT
[2365]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2366]	<400> 228
[2367]	Gly Ile Ala Met Asp Tyr
[2368]	1 5
[2369]	<210> 229
[2370]	<211> 107
[2371]	<212> PRT
[2372]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2373]	<400> 229
[2374]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Thr Ser Ser Leu Thr Ala Ser Leu Gly
[2375]	1 5 10 15
[2376]	Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Asn Tyr
[2377]	20 25 30
[2378]	Leu Asn Trp His Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
[2379]	35 40 45
[2380]	Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[2381]	50 55 60
[2382]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
[2383]	65 70 75 80
[2384]	Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp
[2385]	85 90 95
[2386]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[2387]	100 105
[2388]	<210> 230
[2389]	<211> 11
[2390]	<212> PRT
[2391]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2392]	<400> 230
[2393]	Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Asn Tyr Leu Asn

[2394]	1	5	10
[2395]	<210> 231		
[2396]	<211> 7		
[2397]	<212> PRT		
[2398]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)		
[2399]	<400> 231		
[2400]	Tyr Thr Ser Arg Leu Gln Ser		
[2401]	1	5	
[2402]	<210> 232		
[2403]	<211> 9		
[2404]	<212> PRT		
[2405]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)		
[2406]	<400> 232		
[2407]	Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr		
[2408]	1	5	
[2409]	<210> 233		
[2410]	<211> 120		
[2411]	<212> PRT		
[2412]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)		
[2413]	<400> 233		
[2414]	Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly		
[2415]	1	5	10 15
[2416]	Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr		
[2417]	20	25	30
[2418]	Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val		
[2419]	35	40	45
[2420]	Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr His Tyr Ala Asp Ser Val		
[2421]	50	55	60
[2422]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr		
[2423]	65	70	75 80
[2424]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys		
[2425]	85	90	95
[2426]	Ala Arg Gln Gly Phe Ser Thr Val Val Thr Thr Gly Asp Trp Gly Gln		
[2427]	100	105	110
[2428]	Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser		
[2429]	115	120	
[2430]	<210> 234		
[2431]	<211> 5		
[2432]	<212> PRT		
[2433]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)		
[2434]	<400> 234		
[2435]	Ser Tyr Thr Met Ser		

[illegible]

[2478]	<210> 239
[2479]	<211> 7
[2480]	<212> PRT
[2481]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2482]	<400> 239
[2483]	Ser Ala Ser Thr Arg Tyr Thr
[2484]	1 5
[2485]	<210> 240
[2486]	<211> 9
[2487]	<212> PRT
[2488]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2489]	<400> 240
[2490]	Gln Gln Tyr Arg Ser Tyr Pro Leu Thr
[2491]	1 5
[2492]	<210> 241
[2493]	<211> 118
[2494]	<212> PRT
[2495]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2496]	<400> 241
[2497]	Gln Val Gln Met Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
[2498]	1 5 10 15
[2499]	Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Phe Ser Gly Tyr
[2500]	20 25 30
[2501]	Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile
[2502]	35 40 45
[2503]	Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Asp Ser Pro Lys Tyr Ser Ala Lys Phe
[2504]	50 55 60
[2505]	Lys Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
[2506]	65 70 75 80
[2507]	Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Thr Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys
[2508]	85 90 95
[2509]	Ala Lys Gly Gly Asn Thr Ser Phe Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr
[2510]	100 105 110
[2511]	Thr Leu Thr Val Ser Ser
[2512]	115
[2513]	<210> 242
[2514]	<211> 5
[2515]	<212> PRT
[2516]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2517]	<400> 242
[2518]	Gly Tyr Trp Ile Glu
[2519]	1 5

[2562]	<211> 7
[2563]	<212> PRT
[2564]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2565]	<400> 247
[2566]	Lys Val Ser Thr Arg Phe Ser
[2567]	1 5
[2568]	<210> 248
[2569]	<211> 9
[2570]	<212> PRT
[2571]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2572]	<400> 248
[2573]	Phe Gln Gly Ser Phe Val Pro Trp Thr
[2574]	1 5
[2575]	<210> 249
[2576]	<211> 120
[2577]	<212> PRT
[2578]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2579]	<400> 249
[2580]	Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
[2581]	1 5 10 15
[2582]	Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[2583]	20 25 30
[2584]	Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
[2585]	35 40 45
[2586]	Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr His Tyr Pro Asp Ser Val
[2587]	50 55 60
[2588]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asp Thr Leu Tyr
[2589]	65 70 75 80
[2590]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
[2591]	85 90 95
[2592]	Ala Arg Gln Gly Phe Ser Thr Val Val Met Thr Gly Asp Trp Gly Gln
[2593]	100 105 110
[2594]	Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
[2595]	115 120
[2596]	<210> 250
[2597]	<211> 5
[2598]	<212> PRT
[2599]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2600]	<400> 250
[2601]	Ser Tyr Thr Met Ser
[2602]	1 5
[2603]	<210> 251

[2604]	<211> 17
[2605]	<212> PRT
[2606]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2607]	<400> 251
[2608]	Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr His Tyr Pro Asp Ser Val Lys
[2609]	1 5 10 15
[2610]	Gly
[2611]	<210> 252
[2612]	<211> 11
[2613]	<212> PRT
[2614]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2615]	<400> 252
[2616]	Gln Gly Phe Ser Thr Val Val Met Thr Gly Asp
[2617]	1 5 10
[2618]	<210> 253
[2619]	<211> 107
[2620]	<212> PRT
[2621]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2622]	<400> 253
[2623]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Thr Val Gly
[2624]	1 5 10 15
[2625]	Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Gly Thr Ala
[2626]	20 25 30
[2627]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Asn Leu Leu Ile
[2628]	35 40 45
[2629]	Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
[2630]	50 55 60
[2631]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile Arg Asn Met Gln Ser
[2632]	65 70 75 80
[2633]	Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Arg Ser Tyr Pro Leu
[2634]	85 90 95
[2635]	Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[2636]	100 105
[2637]	<210> 254
[2638]	<211> 11
[2639]	<212> PRT
[2640]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2641]	<400> 254
[2642]	Lys Ala Ser Gln Ser Val Gly Thr Ala Val Ala
[2643]	1 5 10
[2644]	<210> 255
[2645]	<211> 7

[2646]	<212> PRT
[2647]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2648]	<400> 255
[2649]	Ser Ala Ser Thr Arg Tyr Thr
[2650]	1 5
[2651]	<210> 256
[2652]	<211> 9
[2653]	<212> PRT
[2654]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2655]	<400> 256
[2656]	Gln Gln Tyr Arg Ser Tyr Pro Leu Thr
[2657]	1 5
[2658]	<210> 257
[2659]	<211> 120
[2660]	<212> PRT
[2661]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2662]	<400> 257
[2663]	Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
[2664]	1 5 10 15
[2665]	Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
[2666]	20 25 30
[2667]	Thr Met Ser Trp Ile Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
[2668]	35 40 45
[2669]	Ala Thr Ile Asn Gly Gly Gly Thr Asn Ala Tyr Tyr Leu Asp Ser Val
[2670]	50 55 60
[2671]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
[2672]	65 70 75 80
[2673]	Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
[2674]	85 90 95
[2675]	Ala Arg Gln Gly Phe Thr Thr Val Val Pro Thr Gly Asp Trp Gly Gln
[2676]	100 105 110
[2677]	Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
[2678]	115 120
[2679]	<210> 258
[2680]	<211> 5
[2681]	<212> PRT
[2682]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2683]	<400> 258
[2684]	Thr Tyr Thr Met Ser
[2685]	1 5
[2686]	<210> 259
[2687]	<211> 17

[2688]	<212>	PRT
[2689]	<213>	人工序列 (Artificial sequence)
[2690]	<400>	259
[2691]	Thr Ile Asn Gly Gly Gly Thr Asn Ala Tyr Tyr Leu Asp Ser Val Lys	
[2692]	1	5 10 15
[2693]	Gly	
[2694]	<210>	260
[2695]	<211>	11
[2696]	<212>	PRT
[2697]	<213>	人工序列 (Artificial sequence)
[2698]	<400>	260
[2699]	Gln Gly Phe Thr Thr Val Val Pro Thr Gly Asp	
[2700]	1	5 10
[2701]	<210>	261
[2702]	<211>	107
[2703]	<212>	PRT
[2704]	<213>	人工序列 (Artificial sequence)
[2705]	<400>	261
[2706]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Ser Thr Ile Gly	
[2707]	1	5 10 15
[2708]	Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Gly Ala Ala	
[2709]	20	25 30
[2710]	Ile Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile	
[2711]	35	40 45
[2712]	Tyr Ser Ala Ser Ser Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asn Arg Phe Thr Gly	
[2713]	50	55 60
[2714]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Asn Val Gln Ser	
[2715]	65	70 75 80
[2716]	Glu Asp Leu Ser Asp Tyr Val Cys Gln Gln Tyr Arg Ser Tyr Pro Leu	
[2717]	85	90 95
[2718]	Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Val Arg	
[2719]	100	105
[2720]	<210>	262
[2721]	<211>	11
[2722]	<212>	PRT
[2723]	<213>	人工序列 (Artificial sequence)
[2724]	<400>	262
[2725]	Lys Ala Ser Gln Ser Val Gly Ala Ala Ile Ala	
[2726]	1	5 10
[2727]	<210>	263
[2728]	<211>	7
[2729]	<212>	PRT

[2730]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2731]	<400> 263
[2732]	Ser Ala Ser Ser Arg Tyr Thr
[2733]	1 5
[2734]	<210> 264
[2735]	<211> 9
[2736]	<212> PRT
[2737]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2738]	<400> 264
[2739]	Gln Gln Tyr Arg Ser Tyr Pro Leu Thr
[2740]	1 5
[2741]	<210> 265
[2742]	<211> 115
[2743]	<212> PRT
[2744]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2745]	<400> 265
[2746]	Gln Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Ser Gly Thr
[2747]	1 5 10 15
[2748]	Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Glu Tyr Asp Phe Ser Arg Tyr
[2749]	20 25 30
[2750]	Trp Met Asn Trp Val Lys His Arg Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
[2751]	35 40 45
[2752]	Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
[2753]	50 55 60
[2754]	Glu Ala Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Phe
[2755]	65 70 75 80
[2756]	Met Gln Leu Ser Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
[2757]	85 90 95
[2758]	Ala Arg Gly Ile Ala Met Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr
[2759]	100 105 110
[2760]	Val Ser Ser
[2761]	115
[2762]	<210> 266
[2763]	<211> 5
[2764]	<212> PRT
[2765]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2766]	<400> 266
[2767]	Arg Tyr Trp Met Asn
[2768]	1 5
[2769]	<210> 267
[2770]	<211> 17
[2771]	<212> PRT

[2772]	<213> 人工序列(Artificial sequence)			
[2773]	<400> 267			
[2774]	Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Glu			
[2775]	1	5	10	15
[2776]	Ala			
[2777]	<210> 268			
[2778]	<211> 6			
[2779]	<212> PRT			
[2780]	<213> 人工序列(Artificial sequence)			
[2781]	<400> 268			
[2782]	Gly Ile Ala Met Asp Phe			
[2783]	1	5		
[2784]	<210> 269			
[2785]	<211> 107			
[2786]	<212> PRT			
[2787]	<213> 人工序列(Artificial sequence)			
[2788]	<400> 269			
[2789]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Thr Ser Ser Leu Thr Ala Ser Leu Gly			
[2790]	1	5	10	15
[2791]	Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Asn Tyr			
[2792]		20	25	30
[2793]	Leu Asn Trp His Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile			
[2794]		35	40	45
[2795]	Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
[2796]	50	55	60	
[2797]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Thr Asn Leu Glu Gln			
[2798]	65	70	75	80
[2799]	Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp			
[2800]		85	90	95
[2801]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Ile			
[2802]		100	105	
[2803]	<210> 270			
[2804]	<211> 11			
[2805]	<212> PRT			
[2806]	<213> 人工序列(Artificial sequence)			
[2807]	<400> 270			
[2808]	Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Asn Tyr Leu Asn			
[2809]	1	5	10	
[2810]	<210> 271			
[2811]	<211> 7			
[2812]	<212> PRT			
[2813]	<213> 人工序列(Artificial sequence)			

[2814]	<400> 271
[2815]	Tyr Thr Ser Arg Leu Gln Ser
[2816]	1 5
[2817]	<210> 272
[2818]	<211> 9
[2819]	<212> PRT
[2820]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2821]	<400> 272
[2822]	Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr
[2823]	1 5
[2824]	<210> 273
[2825]	<211> 120
[2826]	<212> PRT
[2827]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2828]	<400> 273
[2829]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
[2830]	1 5 10 15
[2831]	Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
[2832]	20 25 30
[2833]	Asp Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[2834]	35 40 45
[2835]	Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Ser Thr Lys Ser Lys Glu Lys Phe
[2836]	50 55 60
[2837]	Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
[2838]	65 70 75 80
[2839]	Met Glu Leu His Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys
[2840]	85 90 95
[2841]	Ala Arg Asp Tyr Gly Thr Pro Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[2842]	100 105 110
[2843]	Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
[2844]	115 120
[2845]	<210> 274
[2846]	<211> 5
[2847]	<212> PRT
[2848]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2849]	<400> 274
[2850]	Asn Tyr Asp Ile Asn
[2851]	1 5
[2852]	<210> 275
[2853]	<211> 17
[2854]	<212> PRT
[2855]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)

[2856]	<400> 275
[2857]	Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Ser Thr Lys Ser Lys Glu Lys Phe Arg
[2858]	1 5 10 15
[2859]	Gly
[2860]	<210> 276
[2861]	<211> 11
[2862]	<212> PRT
[2863]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2864]	<400> 276
[2865]	Asp Tyr Gly Thr Pro Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
[2866]	1 5 10
[2867]	<210> 277
[2868]	<211> 112
[2869]	<212> PRT
[2870]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2871]	<400> 277
[2872]	Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
[2873]	1 5 10 15
[2874]	Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Ile Gln Ser
[2875]	20 25 30
[2876]	Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
[2877]	35 40 45
[2878]	Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
[2879]	50 55 60
[2880]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
[2881]	65 70 75 80
[2882]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
[2883]	85 90 95
[2884]	Ser Phe Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Asn Leu Glu Ile Lys
[2885]	100 105 110
[2886]	<210> 278
[2887]	<211> 16
[2888]	<212> PRT
[2889]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2890]	<400> 278
[2891]	Arg Ser Ser Gln Ser Ile Ile Gln Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
[2892]	1 5 10 15
[2893]	<210> 279
[2894]	<211> 7
[2895]	<212> PRT
[2896]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2897]	<400> 279

[2898]	Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
[2899]	1 5
[2900]	<210> 280
[2901]	<211> 9
[2902]	<212> PRT
[2903]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2904]	<400> 280
[2905]	Phe Gln Gly Ser Phe Val Pro Trp Thr
[2906]	1 5
[2907]	<210> 281
[2908]	<211> 123
[2909]	<212> PRT
[2910]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2911]	<400> 281
[2912]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly
[2913]	1 5 10 15
[2914]	Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asn Asp
[2915]	20 25 30
[2916]	Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Glu Trp Val
[2917]	35 40 45
[2918]	Ala Ser Ile Ser Ser Asp Gly Ser Tyr Ser Phe Tyr Pro Asp Asn Val
[2919]	50 55 60
[2920]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
[2921]	65 70 75 80
[2922]	Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
[2923]	85 90 95
[2924]	Ala Ser Gln Arg Gly Tyr Tyr Gly Asn Ser Leu Ala Trp Phe Ala Tyr
[2925]	100 105 110
[2926]	Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
[2927]	115 120
[2928]	<210> 282
[2929]	<211> 5
[2930]	<212> PRT
[2931]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2932]	<400> 282
[2933]	Asn Asp Gly Met Ser
[2934]	1 5
[2935]	<210> 283
[2936]	<211> 17
[2937]	<212> PRT
[2938]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[2939]	<400> 283

[2940]	Ser Ile Ser Ser Asp Gly Ser Tyr Ser Phe Tyr Pro Asp Asn Val Lys
[2941]	1 5 10 15
[2942]	Gly
[2943]	<210> 284
[2944]	<211> 14
[2945]	<212> PRT
[2946]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2947]	<400> 284
[2948]	Gln Arg Gly Tyr Tyr Gly Asn Ser Leu Ala Trp Phe Ala Tyr
[2949]	1 5 10
[2950]	<210> 285
[2951]	<211> 107
[2952]	<212> PRT
[2953]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2954]	<400> 285
[2955]	Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
[2956]	1 5 10 15
[2957]	Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Ser
[2958]	20 25 30
[2959]	Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
[2960]	35 40 45
[2961]	Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Met Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[2962]	50 55 60
[2963]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser
[2964]	65 70 75 80
[2965]	Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys Thr Trp Pro Leu
[2966]	85 90 95
[2967]	Thr Phe Gly Ala Gly Thr Thr Leu Glu Leu Lys
[2968]	100 105
[2969]	<210> 286
[2970]	<211> 11
[2971]	<212> PRT
[2972]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2973]	<400> 286
[2974]	Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Ser Ile His
[2975]	1 5 10
[2976]	<210> 287
[2977]	<211> 7
[2978]	<212> PRT
[2979]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[2980]	<400> 287
[2981]	Tyr Ala Ser Glu Ser Met Ser

[2982]	1	5	
[2983]	<210>	288	
[2984]	<211>	9	
[2985]	<212>	PRT	
[2986]	<213>	人工序列 (Artificial sequence)	
[2987]	<400>	288	
[2988]	Gln Gln Ser Lys Thr Trp Pro Leu Thr		
[2989]	1	5	
[2990]	<210>	289	
[2991]	<211>	118	
[2992]	<212>	PRT	
[2993]	<213>	人工序列 (Artificial sequence)	
[2994]	<400>	289	
[2995]	Glu Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly		
[2996]	1	5	10 15
[2997]	Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr		
[2998]		20	25 30
[2999]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Asp Trp Val		
[3000]		35	40 45
[3001]	Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Thr Val		
[3002]		50	55 60
[3003]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Phe		
[3004]	65	70	75 80
[3005]	Leu Gln Met Thr Thr Leu Gly Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Ser Cys		
[3006]		85	90 95
[3007]	Ala Arg Thr Arg Pro Gly Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr		
[3008]		100	105 110
[3009]	Ser Val Thr Val Ser Ser		
[3010]		115	
[3011]	<210>	290	
[3012]	<211>	5	
[3013]	<212>	PRT	
[3014]	<213>	人工序列 (Artificial sequence)	
[3015]	<400>	290	
[3016]	Asp Tyr Gly Met His		
[3017]	1	5	
[3018]	<210>	291	
[3019]	<211>	17	
[3020]	<212>	PRT	
[3021]	<213>	人工序列 (Artificial sequence)	
[3022]	<400>	291	
[3023]	Tyr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Thr Val Lys		

[3024]	1	5	10	15
[3025]	Gly			
[3026]	<210> 292			
[3027]	<211> 9			
[3028]	<212> PRT			
[3029]	<213> 人工序列(Artificial sequence)			
[3030]	<400> 292			
[3031]	Thr Arg Pro Gly Asp Ala Met Asp Tyr			
[3032]	1	5		
[3033]	<210> 293			
[3034]	<211> 107			
[3035]	<212> PRT			
[3036]	<213> 人工序列(Artificial sequence)			
[3037]	<400> 293			
[3038]	Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly			
[3039]	1	5	10	15
[3040]	Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ala Gly Thr Ser			
[3041]		20	25	30
[3042]	Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile			
[3043]		35	40	45
[3044]	Lys Tyr Thr Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
[3045]	50	55	60	
[3046]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser			
[3047]	65	70	75	80
[3048]	Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Leu Arg Trp Pro Phe			
[3049]		85	90	95
[3050]	Thr Phe Gly Ser Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys			
[3051]		100	105	
[3052]	<210> 294			
[3053]	<211> 11			
[3054]	<212> PRT			
[3055]	<213> 人工序列(Artificial sequence)			
[3056]	<400> 294			
[3057]	Arg Ala Ser Gln Ser Ala Gly Thr Ser Ile His			
[3058]	1	5	10	
[3059]	<210> 295			
[3060]	<211> 7			
[3061]	<212> PRT			
[3062]	<213> 人工序列(Artificial sequence)			
[3063]	<400> 295			
[3064]	Tyr Thr Ser Glu Ser Ile Ser			
[3065]	1	5		

[3066]	<210>	296
[3067]	<211>	9
[3068]	<212>	PRT
[3069]	<213>	人工序列(Artificial sequence)
[3070]	<400>	296
[3071]	Gln Gln Ser Leu Arg Trp Pro Phe Thr	
[3072]	1	5
[3073]	<210>	297
[3074]	<211>	118
[3075]	<212>	PRT
[3076]	<213>	人工序列(Artificial sequence)
[3077]	<400>	297
[3078]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Glu Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala	
[3079]	1	15
[3080]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Pro Arg Tyr	
[3081]	20	30
[3082]	Trp Ile Thr Trp Met Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile	
[3083]	35	45
[3084]	Gly Asp Ile Phe Pro Ser Ser Glu Tyr Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe	
[3085]	50	60
[3086]	Arg Arg Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Ile Ala Tyr	
[3087]	65	80
[3088]	Ile Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys	
[3089]	85	95
[3090]	Ala Arg Gly Glu Tyr Asp Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr	
[3091]	100	110
[3092]	Leu Val Thr Val Ser Ala	
[3093]	115	
[3094]	<210>	298
[3095]	<211>	5
[3096]	<212>	PRT
[3097]	<213>	人工序列(Artificial sequence)
[3098]	<400>	298
[3099]	Arg Tyr Trp Ile Thr	
[3100]	1	5
[3101]	<210>	299
[3102]	<211>	17
[3103]	<212>	PRT
[3104]	<213>	人工序列(Artificial sequence)
[3105]	<400>	299
[3106]	Asp Ile Phe Pro Ser Ser Glu Tyr Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe Arg	
[3107]	1	15

[3108]	Arg
[3109]	<210> 300
[3110]	<211> 9
[3111]	<212> PRT
[3112]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[3113]	<400> 300
[3114]	Gly Glu Tyr Asp Ala Trp Phe Ala Tyr
[3115]	1 5
[3116]	<210> 301
[3117]	<211> 107
[3118]	<212> PRT
[3119]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[3120]	<400> 301
[3121]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
[3122]	1 5 10 15
[3123]	Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
[3124]	20 25 30
[3125]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
[3126]	35 40 45
[3127]	Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[3128]	50 55 60
[3129]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
[3130]	65 70 75 80
[3131]	Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Pro
[3132]	85 90 95
[3133]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Arg
[3134]	100 105
[3135]	<210> 302
[3136]	<211> 11
[3137]	<212> PRT
[3138]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[3139]	<400> 302
[3140]	Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
[3141]	1 5 10
[3142]	<210> 303
[3143]	<211> 7
[3144]	<212> PRT
[3145]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[3146]	<400> 303
[3147]	Tyr Thr Ser Arg Leu Asp Ser
[3148]	1 5
[3149]	<210> 304

[3150]	<211> 9
[3151]	<212> PRT
[3152]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[3153]	<400> 304
[3154]	Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Pro Thr
[3155]	1 5
[3156]	<210> 305
[3157]	<211> 117
[3158]	<212> PRT
[3159]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[3160]	<400> 305
[3161]	Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
[3162]	1 5 10 15
[3163]	Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Thr Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Glu
[3164]	20 25 30
[3165]	His Met Tyr Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[3166]	35 40 45
[3167]	Ala Trp Ile Asp Pro Glu Asn Asp Asn Thr Glu Tyr Ala Ser Lys Phe
[3168]	50 55 60
[3169]	Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Val Tyr
[3170]	65 70 75 80
[3171]	Leu Gln Leu Ser Asn Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
[3172]	85 90 95
[3173]	Thr Thr Gly Asp Tyr Asp Gly Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[3174]	100 105 110
[3175]	Val Thr Val Ser Ala
[3176]	115
[3177]	<210> 306
[3178]	<211> 5
[3179]	<212> PRT
[3180]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[3181]	<400> 306
[3182]	Asp Glu His Met Tyr
[3183]	1 5
[3184]	<210> 307
[3185]	<211> 17
[3186]	<212> PRT
[3187]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[3188]	<400> 307
[3189]	Trp Ile Asp Pro Glu Asn Asp Asn Thr Glu Tyr Ala Ser Lys Phe Gln
[3190]	1 5 10 15
[3191]	Gly

[3192]	<210> 308
[3193]	<211> 8
[3194]	<212> PRT
[3195]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[3196]	<400> 308
[3197]	Gly Asp Tyr Asp Gly Phe Thr Tyr
[3198]	1 5
[3199]	<210> 309
[3200]	<211> 108
[3201]	<212> PRT
[3202]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[3203]	<400> 309
[3204]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Thr Thr Met Ala Ala Ser Pro Gly
[3205]	1 5 10 15
[3206]	Glu Lys Ile Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Ser Asn
[3207]	20 25 30
[3208]	Phe Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Arg Phe Ser Pro Lys Leu Leu
[3209]	35 40 45
[3210]	Ile Tyr Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
[3211]	50 55 60
[3212]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Gly Thr Met Glu
[3213]	65 70 75 80
[3214]	Ala Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ser Phe Met Pro
[3215]	85 90 95
[3216]	Phe Thr Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
[3217]	100 105
[3218]	<210> 310
[3219]	<211> 12
[3220]	<212> PRT
[3221]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[3222]	<400> 310
[3223]	Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Ser Asn Phe Leu His
[3224]	1 5 10
[3225]	<210> 311
[3226]	<211> 7
[3227]	<212> PRT
[3228]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[3229]	<400> 311
[3230]	Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser
[3231]	1 5
[3232]	<210> 312
[3233]	<211> 9

[3234]	<212> PRT
[3235]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[3236]	<400> 312
[3237]	Gln Gln Gly Ser Phe Met Pro Phe Thr
[3238]	1 5
[3239]	<210> 313
[3240]	<211> 121
[3241]	<212> PRT
[3242]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[3243]	<400> 313
[3244]	Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[3245]	1 5 10 15
[3246]	Ser Leu Ser Leu Ser Cys Val Thr Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
[3247]	20 25 30
[3248]	Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
[3249]	35 40 45
[3250]	Gly Phe Ile Arg Asn Lys Ala Tyr Gly Asp Thr Thr Glu Tyr Ser Glu
[3251]	50 55 60
[3252]	Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Gln Ser Ile
[3253]	65 70 75 80
[3254]	Leu Tyr Leu His Met Asn Ala Leu Arg Ala Glu Asp Ser Ala Thr Tyr
[3255]	85 90 95
[3256]	Tyr Cys Ala Arg Tyr Pro Arg Thr Gly Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly
[3257]	100 105 110
[3258]	Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
[3259]	115 120
[3260]	<210> 314
[3261]	<211> 5
[3262]	<212> PRT
[3263]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[3264]	<400> 314
[3265]	Asp Tyr Tyr Met Ser
[3266]	1 5
[3267]	<210> 315
[3268]	<211> 19
[3269]	<212> PRT
[3270]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[3271]	<400> 315
[3272]	Phe Ile Arg Asn Lys Ala Tyr Gly Asp Thr Thr Glu Tyr Ser Glu Ser
[3273]	1 5 10 15
[3274]	Val Lys Gly
[3275]	<210> 316

[3276]	<211> 10
[3277]	<212> PRT
[3278]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[3279]	<400> 316
[3280]	Tyr Pro Arg Thr Gly Tyr Ala Leu Asp Tyr
[3281]	1 5 10
[3282]	<210> 317
[3283]	<211> 112
[3284]	<212> PRT
[3285]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[3286]	<400> 317
[3287]	Asp Val Phe Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
[3288]	1 5 10 15
[3289]	Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
[3290]	20 25 30
[3291]	Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
[3292]	35 40 45
[3293]	Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Pro Gly Val Pro
[3294]	50 55 60
[3295]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
[3296]	65 70 75 80
[3297]	Asn Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Val
[3298]	85 90 95
[3299]	Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[3300]	100 105 110
[3301]	<210> 318
[3302]	<211> 16
[3303]	<212> PRT
[3304]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[3305]	<400> 318
[3306]	Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
[3307]	1 5 10 15
[3308]	<210> 319
[3309]	<211> 7
[3310]	<212> PRT
[3311]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[3312]	<400> 319
[3313]	Lys Val Ser Asn Arg Phe Pro
[3314]	1 5
[3315]	<210> 320
[3316]	<211> 9
[3317]	<212> PRT

[3318]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[3319]	<400> 320
[3320]	Phe Gln Val Ser His Val Pro Tyr Thr
[3321]	1 5
[3322]	<210> 321
[3323]	<211> 122
[3324]	<212> PRT
[3325]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[3326]	<400> 321
[3327]	Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
[3328]	1 5 10 15
[3329]	Thr Leu Thr Leu Ala Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Thr
[3330]	20 25 30
[3331]	Gly Val Ala Val Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
[3332]	35 40 45
[3333]	Trp Leu Ala Leu Ile Asp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Ser Thr Ser
[3334]	50 55 60
[3335]	Leu Lys Thr Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
[3336]	65 70 75 80
[3337]	Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
[3338]	85 90 95
[3339]	Cys Ala Arg Ile Ala Ser Gly Asp Ser Gly Gly Tyr Phe Ala Asp Trp
[3340]	100 105 110
[3341]	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[3342]	115 120
[3343]	<210> 322
[3344]	<211> 7
[3345]	<212> PRT
[3346]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[3347]	<400> 322
[3348]	Thr Thr Gly Val Ala Val Thr
[3349]	1 5
[3350]	<210> 323
[3351]	<211> 16
[3352]	<212> PRT
[3353]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[3354]	<400> 323
[3355]	Leu Ile Asp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Thr
[3356]	1 5 10 15
[3357]	<210> 324
[3358]	<211> 12
[3359]	<212> PRT

[3360]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[3361]	<400> 324
[3362]	Ile Ala Ser Gly Asp Ser Gly Gly Tyr Phe Ala Asp
[3363]	1 5 10
[3364]	<210> 325
[3365]	<211> 108
[3366]	<212> PRT
[3367]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[3368]	<400> 325
[3369]	Ser Ser Glu Leu Thr Gln Ala Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
[3370]	1 5 10 15
[3371]	Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Asp Asp Lys Tyr Val
[3372]	20 25 30
[3373]	Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Val Leu Val Ile Tyr
[3374]	35 40 45
[3375]	Arg Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
[3376]	50 55 60
[3377]	Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ala Thr Gln Ala Leu
[3378]	65 70 75 80
[3379]	Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Glu Ser Ser Ser Asp Gln
[3380]	85 90 95
[3381]	Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
[3382]	100 105
[3383]	<210> 326
[3384]	<211> 11
[3385]	<212> PRT
[3386]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[3387]	<400> 326
[3388]	Ser Gly Asp Lys Leu Asp Asp Lys Tyr Val Tyr
[3389]	1 5 10
[3390]	<210> 327
[3391]	<211> 7
[3392]	<212> PRT
[3393]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[3394]	<400> 327
[3395]	Arg Asp Asn Lys Arg Pro Ser
[3396]	1 5
[3397]	<210> 328
[3398]	<211> 11
[3399]	<212> PRT
[3400]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[3401]	<400> 328

[3402]	Gln Ala Trp Glu Ser Ser Ser Asp Gln Tyr Val
[3403]	1 5 10
[3404]	<210> 329
[3405]	<211> 122
[3406]	<212> PRT
[3407]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[3408]	<400> 329
[3409]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
[3410]	1 5 10 15
[3411]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
[3412]	20 25 30
[3413]	Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
[3414]	35 40 45
[3415]	Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
[3416]	50 55 60
[3417]	Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
[3418]	65 70 75 80
[3419]	Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[3420]	85 90 95
[3421]	Arg Thr Arg Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Trp Ser Leu Phe Asp Tyr Trp
[3422]	100 105 110
[3423]	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[3424]	115 120
[3425]	<210> 330
[3426]	<211> 5
[3427]	<212> PRT
[3428]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[3429]	<400> 330
[3430]	Gly Tyr Tyr Trp Ser
[3431]	1 5
[3432]	<210> 331
[3433]	<211> 16
[3434]	<212> PRT
[3435]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[3436]	<400> 331
[3437]	Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
[3438]	1 5 10 15
[3439]	<210> 332
[3440]	<211> 14
[3441]	<212> PRT
[3442]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[3443]	<400> 332

[3444]	Thr Arg Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Trp Ser Leu Phe Asp Tyr
[3445]	1 5 10
[3446]	<210> 333
[3447]	<211> 110
[3448]	<212> PRT
[3449]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[3450]	<400> 333
[3451]	Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ala Pro Gly Gln
[3452]	1 5 10 15
[3453]	Thr Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Asn Ser Asn Val Gly Thr Asn
[3454]	20 25 30
[3455]	Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
[3456]	35 40 45
[3457]	Ile Tyr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser
[3458]	50 55 60
[3459]	Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
[3460]	65 70 75 80
[3461]	Ala Glu Glu Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Thr Leu
[3462]	85 90 95
[3463]	Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
[3464]	100 105 110
[3465]	<210> 334
[3466]	<211> 13
[3467]	<212> PRT
[3468]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[3469]	<400> 334
[3470]	Ser Gly Gly Asn Ser Asn Val Gly Thr Asn Thr Val Asn
[3471]	1 5 10
[3472]	<210> 335
[3473]	<211> 7
[3474]	<212> PRT
[3475]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[3476]	<400> 335
[3477]	Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Ser
[3478]	1 5
[3479]	<210> 336
[3480]	<211> 11
[3481]	<212> PRT
[3482]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[3483]	<400> 336
[3484]	Ala Ala Trp Asp Asp Thr Leu Asn Gly Trp Val
[3485]	1 5 10

[3486]	<210> 337
[3487]	<211> 354
[3488]	<212> DNA
[3489]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[3490]	<400> 337
[3491]	gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60
[3492]	tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt gactatggaa tgtactgggt tcgtcaggct 120
[3493]	ccagagaagg ggctggaggg ggttcgatac attagtagtg gcagtagtac catctactct 180
[3494]	gtagacaaag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgttc 240
[3495]	ctgcaaatga ccagtctgag gtctgaggac acggccatgt attactgtgc aacgtggcta 300
[3496]	ccgggaaatg ctatggacta ctgggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctca 354
[3497]	<210> 338
[3498]	<211> 321
[3499]	<212> DNA
[3500]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[3501]	<400> 338
[3502]	gacatcttgc tgactcagtc tccagccatc ctgtctgtga gtccaggaca aagagtcagt 60
[3503]	ttctcctgca gggccagtca gagcattggc acaagcatac actggtatca gcaaagaaca 120
[3504]	aatggttctc caaggcttct cataaagtat gcttctgagt ctatctctgg gatcccttcc 180
[3505]	aggttttagtg gcagtggatc agggacagat tttactctta gcatcaacag tgtggagtct 240
[3506]	gaagatattg cagattatta ctgtcaacaa agtattaggt ggccgtacac attcggaggg 300
[3507]	gggaccaagc tggaaataaa a 321
[3508]	<210> 339
[3509]	<211> 354
[3510]	<212> DNA
[3511]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[3512]	<400> 339
[3513]	caggttcagc tccagcagtc tggagctgag ctggtgaagc ctggggcctc agtgaagctt 60
[3514]	tcctgcaagg ctactggcta cacattcact ggctactgga tagagtgggt aaagcagagg 120
[3515]	cctggacatg gccttgagtg gattggagag attttacctg gaagtggtag tactaagtac 180
[3516]	aatgagaagt tcaaggacag ggccacattc actgaagata catcctcaa cacagcctac 240
[3517]	atgcaactca gcagcctgac aactgaggac tctgccatct attactgtgc aagagggggg 300
[3518]	ttggacagtt tctttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca 354
[3519]	<210> 340
[3520]	<211> 336
[3521]	<212> DNA
[3522]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[3523]	<400> 340
[3524]	gatgttttga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60
[3525]	atctcttgca gatctagtca gatcattgta catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg 120
[3526]	tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaggtttc caaccgattt 180
[3527]	tctgggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240

- [3528] agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaaggttc atatgttccg 300
- [3529] tggacgttcg gtggaggcac caaactggaa atcaaa 336
- [3530] <210> 341
- [3531] <211> 351
- [3532] <212> DNA
- [3533] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
- [3534] <400> 341
- [3535] gaggttcagc tgcagcagtc tgtggcagag cttgtgaggc caggggccac agtgaagttg 60
- [3536] tcctgcacaa cttctggctt caacattcaa aacacctata tgcactgggt gaagcagagg 120
- [3537] cctgaacagg gcctggagtg gattggaagg attgatcctg cgagtggtaa tactatatat 180
- [3538] gccccgaagt tccaggcag ggccactatt actgcagaca catcctccaa cacagcctac 240
- [3539] ctgcagctca gcagcctgac atctgaggac actgccatct attactgtgc tagaatggat 300
- [3540] ggttactacg atccttactg gggccaaggg actctgtgca ctgtctctgc a 351
- [3541] <210> 342
- [3542] <211> 321
- [3543] <212> DNA
- [3544] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
- [3545] <400> 342
- [3546] gacatcttgc tgactcagtc tccagccatc ctgtctgtga gtccaggaga aagagtcagt 60
- [3547] ttctcctgca gggccagtc gagcactggc acaagcatac actggtatca gcaaagaaca 120
- [3548] aatggttctc caaggcttct cataaagtat acttctgagt ctatttctgg gatcccttcc 180
- [3549] aggtttagtg gcagtggatc aggacagat ttactctta ccatcaacag tgtggagtct 240
- [3550] gaagatattg gagattatta ctgtcgacaa agtattagca ggccattcac gttcggctcg 300
- [3551] gggacaaagt tggaaatgaa a 321
- [3552] <210> 343
- [3553] <211> 363
- [3554] <212> DNA
- [3555] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
- [3556] <400> 343
- [3557] gaggtgaagc tgggtggagtc tggaggagc ttggtacagc ctgggggttc tctgagtctc 60
- [3558] tcctgtgcag cttctggatt cacccttact gattactaca tgagctgggt ccgccagcct 120
- [3559] ccagggaagg cacttgagtg gttgggtttt attagaaaca aagctaattg ttacacaaca 180
- [3560] gagtgcagtg catctgtgaa gggtcgattc accatctcca gagataattc ccaaaacatc 240
- [3561] ctctatcttc aaatgaatgc cctgagagct gaggacagtg ccacttatta ctgtgcaaca 300
- [3562] tatgggagat tgggatatac tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 360
- [3563] tca 363
- [3564] <210> 344
- [3565] <211> 336
- [3566] <212> DNA
- [3567] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
- [3568] <400> 344
- [3569] gatgttttga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60

[3570] atctcttgca gatctagtca gagcattgta catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg 120
 [3571] tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtttc caaccgattt 180
 [3572] tctgggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240
 [3573] aacagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaaggttc acatgttccg 300
 [3574] tggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaa 336
 [3575] <210> 345
 [3576] <211> 354
 [3577] <212> DNA
 [3578] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
 [3579] <400> 345
 [3580] caggtccaac tgcagcagcc tggggctgag ctggtgaggc ctgggtcttc agtgaagctg 60
 [3581] tcttgaagg cttctggcca caccctcacc gggttctgga tgcattgggt gaggcagagg 120
 [3582] cctataccag gccttgaatg gatttgtaac attgaccctt ctgatagtga aactcactac 180
 [3583] aatcaaaagt tcgaggacaa ggccacattg actgtagaca aatcctccaa cacagcctac 240
 [3584] atgctactca gcagctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagagagggg 300
 [3585] gggaccgggt acttcgatgt ctggggcaca gggaccacgg tcaccgtctc ctca 354
 [3586] <210> 346
 [3587] <211> 330
 [3588] <212> DNA
 [3589] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
 [3590] <400> 346
 [3591] gaatttgtgc tcaccagtc tccaaccacc ctggtgcat ctcccgggga gaagatcact 60
 [3592] atcacctgca gtgccagctc aagtataagt tccaattact tgcattggtg tcagcagaag 120
 [3593] ccaggattct cccctaaact cttgatttat aggacatcca atctggcttc tggagtccca 180
 [3594] gctcgttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaattgg caccatggag 240
 [3595] gctgaagatg ttgccactta ctactgccag aagggtagta gtataccacg catgtacacg 300
 [3596] ttcgagggg ggaccaagct ggaaataaaa 330
 [3597] <210> 347
 [3598] <211> 360
 [3599] <212> DNA
 [3600] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
 [3601] <400> 347
 [3602] gatgtacagc ttcaggagtc aggacctggc ctggtgaaac cttctcagtc tctgtctctc 60
 [3603] acctgctctg tctctggcta ctccatcacc agtaattatt actggaactg gatccggcag 120
 [3604] tttccaggaa acaaactgga gtggatgggc tacataagct acgatgtag caatgactac 180
 [3605] aaccatctc tcaaaaatcg aatctccatc actcgtgaca catctaagaa ccagtttttc 240
 [3606] ctgaggttga attctgtgac tactgaggac acagccacat atttctgtgc aagagtgacc 300
 [3607] tcaggtacc tgtactactt tgacaactgg ggccaaggca ccactctcac agtctctca 360
 [3608] <210> 348
 [3609] <211> 315
 [3610] <212> DNA
 [3611] <213> 人工序列 (Artificial sequence)

- [3612] <400> 348
- [3613] gaaattgtgc tcactcagtc tccagccatc acagctgcat ctctggggca aaaggtcacc 60
- [3614] atcacctgca gtgccagttc aagtgttaagt tacatgcact ggtaccagca gaggtcaggc 120
- [3615] acctccccc aaccatggat ttatgaaata tccaaactgg cttctggagt cccagctcgc 180
- [3616] ttcagtggca gtgggtcttg gacctcttac tctctcaca tcagcagcat ggaggctgaa 240
- [3617] gatgctgcca tttattactg ccagcagtg aattttccgc tcacgttcgg tgctgggacc 300
- [3618] aagctggagc tga aa 315
- [3619] <210> 349
- [3620] <211> 366
- [3621] <212> DNA
- [3622] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
- [3623] <400> 349
- [3624] gacgtgaagc tggaggagtc tggggaagac ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaagtc 60
- [3625] tcctgtgcag cctctggatt cactttccgt gactatgcca tgtcttgggt tcgccagact 120
- [3626] ccagagaaga ggctggagtg ggtcgcatatc attagtagtg gtggtgatta tatctactat 180
- [3627] gcagactctg tgaaggccg attcaccata tccagagaca atgccaggaa caccctatac 240
- [3628] ctacaaatga ccagtctgag gtctgaggac acagccatgt atttctgtac aagagatccc 300
- [3629] tcctctacg gcagaggata ttattttgac tattggggcc aaggcaccag tctcacagtc 360
- [3630] tcctca 366
- [3631] <210> 350
- [3632] <211> 318
- [3633] <212> DNA
- [3634] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
- [3635] <400> 350
- [3636] gacattgtga tgaccagtc tcacaaatc atgtccgcat cagtaggaga cagggtcagc 60
- [3637] atcacctgca aggccagtc ggatgtgggt gctactgtag cctggtatca acagaaacca 120
- [3638] gggcaatctc ctactact gatttactgg gcatccacc ggcacactgg agtccctgat 180
- [3639] cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccattaacaa tgtgcagtct 240
- [3640] gaagacttg cagattatct ctgtcagca tatagcaact atccgacgtt cggaggaggc 300
- [3641] accaagctgg aaatcaaa 318
- [3642] <210> 351
- [3643] <211> 348
- [3644] <212> DNA
- [3645] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
- [3646] <400> 351
- [3647] gaggttcagc tgcagcagtc tgtggcagag cttgtgaggc caggggcctc agtcaagttg 60
- [3648] tcctgcacag tttctggctt caacattaaa aacacctata tgcactgggt gaagcagagg 120
- [3649] cctgaacagg gcctggaatg gattggaagg attgatcctg cgaatggtga tactaaatat 180
- [3650] gaccgaagt tccaggccaa ggccactgta actgcagaca catcctccaa cacagcctac 240
- [3651] ctgcatctca gtagcctgac atctgaggac actgcatct attactgtgt agaggatgat 300
- [3652] tacggccttg ggtcctgggg ccaaggcacc actctcacag tttcctca 348
- [3653] <210> 352

- [3654] <211> 321
- [3655] <212> DNA
- [3656] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
- [3657] <400> 352
- [3658] gacattgtga tgaccagtc tcaaaaattc atgtccacat cagttggaga cagggtcagc 60
- [3659] gtcacctgca aggccagtca gaatgtgggt tctaattgtag cctggatatca acagaaacct 120
- [3660] gggcaatctc ctaaactact gatttacgcg acatctcacc gctacagtgg agtccctgat 180
- [3661] cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcaa tgtgcagtct 240
- [3662] gaagacttgg cagagtattt ctgtcagcat tataacaact atccgtacac gttcggaggg 300
- [3663] gggaccaagc tggaaataaa a 321
- [3664] <210> 353
- [3665] <211> 357
- [3666] <212> DNA
- [3667] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
- [3668] <400> 353
- [3669] gaggtccagc tgcaacaatc tggacctgta ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60
- [3670] tcctgtaagg cttctggata cacgttcact gactactaca tgaactgggt gaagcagagc 120
- [3671] catggaaaga gccttgagtg gattggagat attaactctg acaatggttt tactagttac 180
- [3672] aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgttgaca ggtcctccag cacagcctac 240
- [3673] atggagtcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc cagagacggt 300
- [3674] agtagcgct atggtatgga ctattgggggt caaggaacct cagtcaccgt ctctctcc 357
- [3675] <210> 354
- [3676] <211> 333
- [3677] <212> DNA
- [3678] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
- [3679] <400> 354
- [3680] gacattgtgc tgaccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60
- [3681] atctcctgca gagccagtga aagtgtcagt attcatggta ctcatTTaat gcaactgtac 120
- [3682] caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatcaa cctagaatct 180
- [3683] ggagtccctg ccaggttcag tggcagtggg tctgagacag acttcaccct caacatccat 240
- [3684] actgtggagg aggaggatgc tgcaacctat ttctgtcagc aaagtattga ggaacctcgg 300
- [3685] acgttcggtg gaggcaccaa ggtggaaatc aaa 333
- [3686] <210> 355
- [3687] <211> 354
- [3688] <212> DNA
- [3689] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
- [3690] <400> 355
- [3691] gaggttcaac tgcagcagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60
- [3692] tcctgcaagg cttctggta ctcatcact ggctactaca tgcactgggt gaagcagagc 120
- [3693] catggaaata tcctcgattg gattggatat atttatcctt acaatggtgt ttctacctac 180
- [3694] aaccagagat tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctctag cacagcctac 240
- [3695] atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aaaggggggt 300

[3696] agtggttacg acggtgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca 354
 [3697] <210> 356
 [3698] <211> 318
 [3699] <212> DNA
 [3700] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
 [3701] <400> 356
 [3702] caaattgttc tcaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccaggga gaaggtcacc 60
 [3703] ataacctgca gtgccacctc agttgtaagt tacatgcact ggttcagca gaagccaggc 120
 [3704] acttctccca aactctggat ttatctcaca tccaacctgg cttctggagt ccctgctcgc 180
 [3705] ttcagtggca gtggatctgg gacctcttac tctctcaca tcagccgaat ggaggctgaa 240
 [3706] gatgctgcca cttattactg ccagcaaagg agtagttacc caccacgtt cggagggggg 300
 [3707] accaagctgg aaataaaa 318
 [3708] <210> 357
 [3709] <211> 354
 [3710] <212> DNA
 [3711] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
 [3712] <400> 357
 [3713] caggttcagc tgcagcagtc tggagctgag ctgatgaagc ctggggcctc agtgaagctt 60
 [3714] tcctgcaagg caactggcta cacattcact ggctactgga tagagtgggt aaagcagagg 120
 [3715] cctggacatg gctttgagtg gattggagag attttacctg gaagtggtag cactaaatac 180
 [3716] aataagaagt tccagggcaa ggccacaatc actgcagata catcctccaa cacagcctac 240
 [3717] atacaactca gtagcctgac aactgaggac tctgcatgt attactgtgc aagaggggga 300
 [3718] caggaccact tctttgccga ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca 354
 [3719] <210> 358
 [3720] <211> 336
 [3721] <212> DNA
 [3722] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
 [3723] <400> 358
 [3724] gatattttga tgacccaaag tccactctcc ctgctgtca gtcttgaga tcaagcctcc 60
 [3725] atctcttgca gatcaagtea gaccattgta catagtaat gagacaccta tttagaatgg 120
 [3726] tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtctc caaccgattt 180
 [3727] tctgggggtcc cagacagggt cagtggcagt gggtcaggga cagatttcac actcaagatc 240
 [3728] agcagagtgg aggtgagga tctgggaatt tattactgct ttcaagggtc atatgttccg 300
 [3729] tggacgttcg gtggaggcac caggctggaa atcaaa 336
 [3730] <210> 359
 [3731] <211> 363
 [3732] <212> DNA
 [3733] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
 [3734] <400> 359
 [3735] gaggtgaagc tggaggagtc tggaggaggc ttggtacagc cgggggggtc tctgagtctc 60
 [3736] tcctgtgcag cttctggatt caccttact gactactaca tgagctgggt ccgccagcct 120
 [3737] ccagggaagg cacctgagtg gttgggtttt attagaaaca gagcttatgg ttacacaaca 180

[3738]	gagtacagtg catctgtgaa gggtcggttc accttctcca gagataattc ccaaagcatc	240
[3739]	ctctttcttc atatgaatgc cctgagacct gaggacagtg ccacttatta ctgtgcaaga	300
[3740]	tatcctttat tagggtatgc tttggactac tggggctcaag gaacctcagt caccgtctcc	360
[3741]	tca	363
[3742]	<210>	360
[3743]	<211>	336
[3744]	<212>	DNA
[3745]	<213>	人工序列 (Artificial sequence)
[3746]	<400>	360
[3747]	gatgtcttga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc	60
[3748]	atctcttgca gatctagtca gagtattgta catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg	120
[3749]	tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtctt caaccgattt	180
[3750]	tctggggtcc cagacagggt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc	240
[3751]	agcagagtgg aggctgagga tctgggaatt tattactgct ttcaagtctt acatgttccg	300
[3752]	tggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaa	336
[3753]	<210>	361
[3754]	<211>	351
[3755]	<212>	DNA
[3756]	<213>	人工序列 (Artificial sequence)
[3757]	<400>	361
[3758]	gaggttcagc tgcagcagtc tggggctgag cttgtgaggc caggggcctc agtcaagttg	60
[3759]	tcctgcacag cttctggctt taacattaaa gacgactata tacactgggt gaagcagagg	120
[3760]	cctgaacagg gcctggagtg gattggatgg attgatcctg cgaatggatc tattgaatat	180
[3761]	gcctcgaact tccaggccaa ggccactatt acagcagaca catcctccaa cacagcctac	240
[3762]	ctgcagctca gcagcctgac atctgaggac actgccgtct attactgtac tacgggggat	300
[3763]	tacgacgggt ttacttactg gggccaaggg actctgtgca ctgtctctac a	351
[3764]	<210>	362
[3765]	<211>	318
[3766]	<212>	DNA
[3767]	<213>	人工序列 (Artificial sequence)
[3768]	<400>	362
[3769]	caaattgttc tcaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc	60
[3770]	atatcctgca gtgccaggtc aagtgtaatg tacatgtatt ggtaccagca gaagccagga	120
[3771]	tcctccccc aaccctggat ttatcgaaca tccaacctgg cttctggagt ccctgctcgc	180
[3772]	ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcaca tcagcagcat ggaggctgaa	240
[3773]	gatgctgcca cttattactg ccagcactat catacttacc cgtacacgtt cggggggggg	300
[3774]	accaagctgg aaataaaa	318
[3775]	<210>	363
[3776]	<211>	351
[3777]	<212>	DNA
[3778]	<213>	人工序列 (Artificial sequence)
[3779]	<400>	363

[3780]	gaggttcagc tgcagcagtc tggggctgag cttgtgaggc caggggcctc agtcaagttg 60
[3781]	tcctgcacag cttctggctt taacattaaa gacgaatata tacactgggt gaaacagagg 120
[3782]	cctgaacagg gcctggagtg gattggctgg attgatcctg cgaatgggtca tactgaatat 180
[3783]	gcctcgaggt tccaggccaa ggccactata acagcagaca catcctccaa cacagcctac 240
[3784]	ttgcagctca gcagcctgac atctgaggac actgccgtct attactgtac tacgggggat 300
[3785]	tacgacgggt ttgcttactg gggccaaggg actctgggtca ctgtctctac a 351
[3786]	<210> 364
[3787]	<211> 318
[3788]	<212> DNA
[3789]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[3790]	<400> 364
[3791]	caaattgttc tcaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccaggga gaaggtcacc 60
[3792]	atatcctgca gtgccagtc aagtgtagt tacatgtatt ggtaccagca gaagccagga 120
[3793]	tcctcccca aacctggat ttatgcaca tccaacctgg cttctggagt ccctgctgc 180
[3794]	ttcagtggca gtgggtctgg gacctctac tctctcaca tcagcagcat ggaggctgaa 240
[3795]	gatgctgcca cttattactg ccagcattat catacttacc cgtacacgtt cggagggggg 300
[3796]	accaagctgg aaataaag 318
[3797]	<210> 365
[3798]	<211> 357
[3799]	<212> DNA
[3800]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[3801]	<400> 365
[3802]	caggtccaac tgcagcagcc tggggctgag gtggtaaagc ctggggcttc agtgaagttg 60
[3803]	tcctgcaagg cttctggcta cactgtcacc agctactgga tgcactgggt gaagcagagg 120
[3804]	cctggacaag gccttgagtg gattggaatg attcatccta atggtattag tactaactac 180
[3805]	aatgagaagt tcaagagcaa ggccacactg actggagaca aatcctccag cacagcctac 240
[3806]	atgcaactca gcagcctgac atctgaggac tctgcgtct atttctgtgc aagagggggg 300
[3807]	gatagtgact actactttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctcctca 357
[3808]	<210> 366
[3809]	<211> 318
[3810]	<212> DNA
[3811]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[3812]	<400> 366
[3813]	caaattgttc tcaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccaggga aaaggtcacc 60
[3814]	atgacctgca gtgccagtc aagtgtagt tacatgtact ggtaccagca gaagccaggc 120
[3815]	tcctcccca gactctggat ttatgcaca tccaacctgg tttctggagt ccctgctgc 180
[3816]	ttcagtggca gtaggtctgg gacctctat tctctcacac tcagcagcat ggaggctgaa 240
[3817]	gatgctgcca cttattactg ccagcagtac agtggttacc catacacgtt cggagggggg 300
[3818]	accaagctgg aaataaaa 318
[3819]	<210> 367
[3820]	<211> 366
[3821]	<212> DNA

- [3822] <213> 人工序列(Artificial sequence)
- [3823] <400> 367
- [3824] gagttccagc tgcagcagtc tggacctgag gtggtgaagc ctggcgcttc agtgaagata 60
- [3825] tcctgcaagg cttctggta ctcttact gactacaaca tgaactggat gaagcagagc 120
- [3826] aaaggaaaga gtcttgagtg gattggagta atcaatccta actatggcac tactacttac 180
- [3827] aatcagaact tcaagggcaa ggccacattg actgtagacc aatcttccag cacagcctac 240
- [3828] atgcagctca acagcctgac atctgaagac tctgcagtct attactgtgc aagagacatg 300
- [3829] tactatgttt acgcttacta tactatggac tactggggtc aaggaacctc agtcaccgtc 360
- [3830] tcctca 366
- [3831] <210> 368
- [3832] <211> 336
- [3833] <212> DNA
- [3834] <213> 人工序列(Artificial sequence)
- [3835] <400> 368
- [3836] gatgttgatga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60
- [3837] atctcttgca gatctagtc gagccttgta cacagtaatg gacacaccta tttacattgg 120
- [3838] tacctgcaga ggccaggcca gtctccaacg ctctgatct acaaagtctc caaccgattt 180
- [3839] tctggggctc cagacagggt cagtggcagt ggatccggga cagatttcac actcaagatc 240
- [3840] agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tatttctgct ctcaaggtag acatgttccg 300
- [3841] tggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaa 336
- [3842] <210> 369
- [3843] <211> 369
- [3844] <212> DNA
- [3845] <213> 人工序列(Artificial sequence)
- [3846] <400> 369
- [3847] gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgtg ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
- [3848] tcctgtaagg cttctggata cacattcact gactattata tgaactgggt gaagcagagc 120
- [3849] catggaaaga gccttgagtg gattggactt attaatacctt acagcgggtg tagtaccttc 180
- [3850] aaccagaagt tcaaggccaa ggccacattg actgtcgaca agtcctccag ttcagcctac 240
- [3851] atggacctca acagcctgac atctgaagac tctgcagtct attactgtgc aagagttgga 300
- [3852] gatggttact acgggggttac ccatggtatg gactattggg gtcaaggaac ctacgtcacc 360
- [3853] gtctcctca 369
- [3854] <210> 370
- [3855] <211> 321
- [3856] <212> DNA
- [3857] <213> 人工序列(Artificial sequence)
- [3858] <400> 370
- [3859] gacattgtga tgaccccgtc tcaaaaattc atgtccacaa cagtaggaga cagggtcagc 60
- [3860] atcacctgca aggccagtc gaatgtgggt actgctgtag cctgggtatca acagaaacca 120
- [3861] ggacaatctc ccacaatact gatttactca gcatccaatc ggtatactgg agtccttgat 180
- [3862] cgcttcacag gcagtggatc ggggacagat ttcactctca ccattagcaa tatgaagtct 240
- [3863] gaagacctgg cagattatct ctgtcagcaa tactacatct atccgttcac gtctgctgct 300

[3864] gggaccaagc tggaactgaa a 321
[3865] <210> 371
[3866] <211> 366
[3867] <212> DNA
[3868] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[3869] <400> 371
[3870] gaggttccagc tgcagcagtc tggacctgag gtggtgaagc ctggcgcttc agtgaagata 60
[3871] tcctgcaagg cttctgggta ctcattcact gactacaaca tgaactggat gaaacagagc 120
[3872] aaaggaaaga gtcttgagtg gattggagta atcagtcctg actatggcac tactacttac 180
[3873] aatcagaact tcaaagacaa ggccacattg actgtggacc aatcttccag cacagcctac 240
[3874] atgcagctca acagcctgac atctgaagac tctgcagtct attactgtgc aaaagacatg 300
[3875] tactatgttt acgcttacta tactatggac tactggggtc acggaacctc agtcaccgtc 360
[3876] tcctca 366
[3877] <210> 372
[3878] <211> 336
[3879] <212> DNA
[3880] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[3881] <400> 372
[3882] gatgttgtga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60
[3883] atctcttgca gatctagtc gagccttgta cacagtaatg gacacaccta ttacattgg 120
[3884] tacctgcaga ggccaggcca gtctccaacg ctctgatct acaaagtatc caaccgattt 180
[3885] tctgggggtcc cagacagggt cagtggcagt ggatccggga cagatttcac actcaagatc 240
[3886] agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tatttctgtt ctcaaggtag acatgttccg 300
[3887] aggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaa 336
[3888] <210> 373
[3889] <211> 369
[3890] <212> DNA
[3891] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[3892] <400> 373
[3893] caggttcagc tgcagcagtc tggagctgaa ctggcgaggc ctggggcttc agtgaagctg 60
[3894] tcctgcaagg cttctgggta caccctcaca gactatggta taagctgggt gaagcagaga 120
[3895] actggacagg gccttgagtg gattggagag atttatctta gaaatgataa tagttactac 180
[3896] aatgaaaagt tcaagggcaa ggccacactg actgcagata aatcctccaa cacagcgtac 240
[3897] atggagctcc gcagtctgac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc gagatggggg 300
[3898] gaccatggta acaactacga ggatgctatg gactactggg gtcaaggaac ctcagtcacc 360
[3899] gtctcctca 369
[3900] <210> 374
[3901] <211> 333
[3902] <212> DNA
[3903] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[3904] <400> 374
[3905] gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctatgt ctctaggga gagggccacc 60

[3906]	atctcctgca gagccagcga aagtgtcagt attattgggt ctaatttaac acactggtac 120
[3907]	caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatc atgcatccaa tctagaaact 180
[3908]	ggagtccctg ccaggttcag tggcagtggg tctagaacag acttcaccct caccattgat 240
[3909]	cctgtggagg aagatgatgt tgcaatctat tactgtctac aaagtaggaa ggttccgtac 300
[3910]	acgttcggag gggggaccaa gctggaaata aaa 333
[3911]	<210> 375
[3912]	<211> 351
[3913]	<212> DNA
[3914]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[3915]	<400> 375
[3916]	gaggttcagc tgcagcagtc tggggctgag cttgtgaggc caggggcctc agtcaagttg 60
[3917]	tcctgcacag cttctggctt taacattaaa gacgaatata tacactgggt gaaacagagg 120
[3918]	cctgaacagg gcctggagtg gattggctgg attgatcctg cgaatgtca tactgaatat 180
[3919]	gcctcgaggt tccaggccaa ggccactata acagcagaca catcctccaa cacagcctac 240
[3920]	ttgcagctca gcagcctgac atctgaggac actgccgtct attactgtac tacgggggat 300
[3921]	tacgacgggt ttgtttattg gggccaaggg actctggtca ctgtctctac a 351
[3922]	<210> 376
[3923]	<211> 318
[3924]	<212> DNA
[3925]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[3926]	<400> 376
[3927]	caaattgtcc tcaccagtc gccagcaatc atgtctgcat ctccaggga gaaggtcacc 60
[3928]	atattctgca gtgccagtc aagtgtagt tacatgtatt ggtaccaaca gaagccagga 120
[3929]	tcctcccca aacctggat ttatcgaca tccaacctgg cttctggagt ccctgctcgc 180
[3930]	ttcagtggca gtgggtctgg gacctctac tctctcaca tcagcagcat ggaggctgaa 240
[3931]	gatgctgcca cttattactg ccagcattat catacttacc cgtacacgtt cggagggggg 300
[3932]	accaagctgg aaataaaa 318
[3933]	<210> 377
[3934]	<211> 351
[3935]	<212> DNA
[3936]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[3937]	<400> 377
[3938]	caggtgcagc tgaaggagtc aggacctggc ctggtggcgc cctcacagag cctgtccatc 60
[3939]	acttgcactg tctctgggtt ttattatcc agctatggtg tagactgggt tcgccagcct 120
[3940]	ccaggaaaag atctggaatg gctgggagta atatggggtg gtggaaccac aatttataat 180
[3941]	tcagctctca tgtccagact gaacatcacc aaagacaact ccaagaacca agttttccta 240
[3942]	aaaatgaaca gtctgcaaag tgatgacaca gccatgtact actgtgcaa gcggggatac 300
[3943]	tatggttact ttgactactg gggccaaggc accactctca cagtctctc a 351
[3944]	<210> 378
[3945]	<211> 318
[3946]	<212> DNA
[3947]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)

- [3948] <400> 378
- [3949] caaattgttc tcaccagtc tccagcaatc atgtctgctt ctccagggga gaaggtcacc 60
- [3950] atgacctgca gtgccagctc aagtgttaagt tacatgtact ggtaccacca gaagccagga 120
- [3951] tcctcccccga gactcctgat ttatgacaca tccaatctgg cttttggagt ccctgttcgc 180
- [3952] ttcagtggca gggggtctgg gacctcttac tctctcaca tcagccgcat ggaggctgaa 240
- [3953] gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtagttacc cgctcacgtt cggagctggg 300
- [3954] accaagctgg agctgaaa 318
- [3955] <210> 379
- [3956] <211> 354
- [3957] <212> DNA
- [3958] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
- [3959] <400> 379
- [3960] gaagtgaagc tgggtggagtc tgggggaggc ttagtgcagc ctggaagtgc catgaaactc 60
- [3961] tcctgcacag cctctggatt cactttcagt gactattaca tggcttgggt ccgccaggtt 120
- [3962] ccagataagg gtctagaatg ggttgcaaac attaattatg atgggaataa cccctactat 180
- [3963] gtggactcct tgaagagccg tttcatcatc tcgagagaca atgcaaagaa cattctatac 240
- [3964] ctgcaaatga gcagtctgaa gtctgaggac acagccacgt attactgtgc aagagatatt 300
- [3965] tctccggggt actttgacca ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca 354
- [3966] <210> 380
- [3967] <211> 333
- [3968] <212> DNA
- [3969] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
- [3970] <400> 380
- [3971] gacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttggtgtgt ctctagggca gagggccacc 60
- [3972] atctcctgca gagccagtga aagtgtcagt attcatggta ctcatTTaat gcactggtac 120
- [3973] caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatcaa cctagaatct 180
- [3974] ggagtccctg ccaggttcag tggcagtggg tctgagacag acttcaccct caacatccat 240
- [3975] cctgtggagg aggaggatgc tgcaatctat ttctgtcagc aaagtattga ggatcctcac 300
- [3976] acgttcggag gggggaccaa gctggaaata aaa 333
- [3977] <210> 381
- [3978] <211> 354
- [3979] <212> DNA
- [3980] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
- [3981] <400> 381
- [3982] gaagtgaagc tgggtggagtc tgggggaggc ttagtgcagc ctggaagtgc catgaaactc 60
- [3983] tcctgcacag cctctggatt cactttcagt gactattaca tggcttgggt ccgccaggtt 120
- [3984] ccagataagg gtctagaatg ggttgcaaac attaattatg atgggaataa tcctactat 180
- [3985] gtggactcct tgaagaccg tttcatcatc tcgagagaca atgcaaagaa cattctatac 240
- [3986] ctgcaaatga gcagtctgaa gtctgaggac acagccacgt attactgtgc aagagatatt 300
- [3987] tctccggggt attttgacca ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca 354
- [3988] <210> 382
- [3989] <211> 333

[3990]	<212> DNA
[3991]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[3992]	<400> 382
[3993]	gacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctaggga gagggccacc 60
[3994]	atctcctgca gagccagtga aagtgtcagt attcatggta ctcatttaat gcaactgtac 120
[3995]	caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatccaa cctagaatct 180
[3996]	ggagtccctg ccaggttcag tggcagtggg tctgagacag acttcaccct caacatccat 240
[3997]	cctgtggagg aggaggatgc tgcaatctat ttctgtcagc aaagtattga ggatcctcac 300
[3998]	acgttcggag gggggaccaa gctggaaata aaa 333
[3999]	<210> 383
[4000]	<211> 351
[4001]	<212> DNA
[4002]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[4003]	<400> 383
[4004]	caagtgcagc tgaaggagtc aggacctggc ctggtggcgc cctcacagag cctgtccatc 60
[4005]	acttgcaactg tctctgggtt ttcattaatc agctatgggt tagactgggt tcgccagcct 120
[4006]	ccaggaaagg gtctggagtg gctgggagtt atatggggtg ttggaatcac aaaatataat 180
[4007]	tcagctctca tgtccagact gagtatcagc aaagacaact ccaagagcca agttttctta 240
[4008]	aaaatgaaca gtctgcaaac tgatgacaca gccatgtact actgtgcaa acggggatac 300
[4009]	tatggttatt ttgactactg gggccagggc actactctca cagtctctc a 351
[4010]	<210> 384
[4011]	<211> 318
[4012]	<212> DNA
[4013]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[4014]	<400> 384
[4015]	caaattgttc tcaccagtc tccagctatc atgtctgcat ctccaggga gaaggtcacc 60
[4016]	atgacctgca gtgccagtc aagtgttaagt tacatgtact ggtaccagca gaagccagga 120
[4017]	gcctcccca gactcctgat ttatgacaca tccaacctgg cttctggagt ccctgttcgt 180
[4018]	ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcaca tcagccaaat ggagactgaa 240
[4019]	gatgctgcca cgtattactg ccagcagtgg agtagttacc cgctcacgtt cgggtgctggg 300
[4020]	accaagctgg agctgaaa 318
[4021]	<210> 385
[4022]	<211> 366
[4023]	<212> DNA
[4024]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[4025]	<400> 385
[4026]	caggtgcaac tgaaggagtc aggacctggc ctggtggcgc cctcacagag cctgtccatc 60
[4027]	acttgcaactg tctctgggtt ttcattaacc agctatgggt tagactgggt tcgccagcct 120
[4028]	ccaggaaagg gtctggagtg gctgggagta atatggggtg gtggaaacac aaattataat 180
[4029]	tcagctctca tgtccagact gagcatcagc aaagacaact ccaagagcca agttttctta 240
[4030]	aaaatgaaca gtctacaaac tgatgacaca gccatgtact actgtgcaa atccccgcac 300
[4031]	ttcgttagta gctattccta tgctatggac tactggggtc aaggaacctc cgtcaccgtc 360

- [4032] tcctca 366
- [4033] <210> 386
- [4034] <211> 336
- [4035] <212> DNA
- [4036] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
- [4037] <400> 386
- [4038] gatgttttga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60
- [4039] atctcttgca gatctagtca gagaattgta catagtaatg gaaacaccta tttaaatgg 120
- [4040] tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtctt caaccgattt 180
- [4041] tctgggttcc cagacagggt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240
- [4042] agcagagtgg aggtctagga tctgggagtt tattactgct ttcaaagttc atatgttcct 300
- [4043] ccgacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaa 336
- [4044] <210> 387
- [4045] <211> 351
- [4046] <212> DNA
- [4047] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
- [4048] <400> 387
- [4049] caggtacacc tgaaggagtc aggacctggc ctggtggcgc cctcacagaa cctgtccatc 60
- [4050] acttgacttg tctctgggtt ttcatatacc agctatgggt tggactgggt ccgccagcct 120
- [4051] ccaggaaagg gtctggagtg gctgggagta acatgggggt gtggaatac aaaatataat 180
- [4052] tcagctctca tgtccagact gcacatcagc aaagacaact ccaagagcca agttttctta 240
- [4053] aaaatgaaca gtctgcaaac tgatgacaca gccgtatact actgtgcaa acgggggtac 300
- [4054] tatggttact ttgactactg gggccaaggc gccactctca cagtctctc a 351
- [4055] <210> 388
- [4056] <211> 318
- [4057] <212> DNA
- [4058] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
- [4059] <400> 388
- [4060] caaattgttc tcaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccaggga gaaggtcacc 60
- [4061] atgacctgca gtgccagctc aagtgtaatg tacatgtact ggtaccagca gaagcccga 120
- [4062] tcctcccca gactcctgat ttatgacaca tccaacctgg cttctggagt ccctgttcgc 180
- [4063] ttcggtggca gtggatctgg gacctcttac tctctcaca tcttccgaat ggaggctgaa 240
- [4064] gatgctgcca cttattactg ccagcagtg agtagttacc cgctcacgtt cgggtgctgg 300
- [4065] accaagctgg agctgaaa 318
- [4066] <210> 389
- [4067] <211> 366
- [4068] <212> DNA
- [4069] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
- [4070] <400> 389
- [4071] caggtgcaac tgaaggagtc aggacctggc ctggtggcgc cctcacagag cctgtccatc 60
- [4072] acttgacttg tctctgggtt ttcatatacc agctatgggt tagactgggt tcgccagcct 120
- [4073] ccaggaaagg gtctggagtg gctgggagta atatgggggt gtggaagcac aaattataat 180

[4074]	tcagctctca tgtccagact gagcatcagc aaagacaact ccaagagcca aattttctta	240
[4075]	aaaaatgaaca gtctgcaaac tgatgacaca gccatgtact actgtgcaa atccccgcac	300
[4076]	ttcgtttagta gctattccta tgctatggac tactggggtc aaggaacctc cgtcaccgtc	360
[4077]	tcctca	366
[4078]	<210>	390
[4079]	<211>	336
[4080]	<212>	DNA
[4081]	<213>	人工序列 (Artificial sequence)
[4082]	<400>	390
[4083]	gatgttttga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc	60
[4084]	atctcttgca gatctagtca gagaattgta catagtaatg gaaacaccta tttacaatgg	120
[4085]	tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtct caaccgattt	180
[4086]	tctgggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc	240
[4087]	agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaaagttc atatgttcct	300
[4088]	ccgacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaa	336
[4089]	<210>	391
[4090]	<211>	366
[4091]	<212>	DNA
[4092]	<213>	人工序列 (Artificial sequence)
[4093]	<400>	391
[4094]	gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata	60
[4095]	ccctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tggactgggt gaagcagagc	120
[4096]	catggaaaga gccttgagtg gattggagat attaattccta acaatggtgg tactatctac	180
[4097]	aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtccgccag cacagcctac	240
[4098]	atggagctcc gcagcctgac atctgaggac actgcagtct attactgtgc aagatcctca	300
[4099]	atctactatg attacgacgg aggttttgc tactggggcc aagggactct ggtcactgtc	360
[4100]	tctgca	366
[4101]	<210>	392
[4102]	<211>	321
[4103]	<212>	DNA
[4104]	<213>	人工序列 (Artificial sequence)
[4105]	<400>	392
[4106]	gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc	60
[4107]	atcacatgtc gagcaagtgg gaatattcac aattatttag catggtatca gcagaaacag	120
[4108]	ggaaaatctc ctgagctcct ggtctataat gcaaaaacct tagcagatgg tgtgccatca	180
[4109]	aggttcagtg gcagtggatc aggaacacaa tattctctca agatcaacag cctgcagcct	240
[4110]	gaagattttg ggacttatta ctgtcaacat ttttgagta ttccattcac gttcggtctg	300
[4111]	gggacaaagt tggaaataaa a	321
[4112]	<210>	393
[4113]	<211>	345
[4114]	<212>	DNA
[4115]	<213>	人工序列 (Artificial sequence)

- [4116] <400> 393
- [4117] cagattcagc tgcagcagtc tggggctgag ctggtgaagc ctgggacctc agtgcagatt 60
- [4118] tcctgcaaag cttctgaata cgatttcagt cgctactgga tgaactgggt gaaacacagg 120
- [4119] cctggagagg gtcttgaatg gattggacag atttatcctg gagatggtga cattaattac 180
- [4120] aacggaaagt tcgaggccaa ggccacactg actgcagaca aatcctccag cacagccttc 240
- [4121] atgcagctca gcggcctgac ctctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagagggatt 300
- [4122] gctatggact actggggtca gggaacctca gtcaccgtct cctca 345
- [4123] <210> 394
- [4124] <211> 321
- [4125] <212> DNA
- [4126] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
- [4127] <400> 394
- [4128] gatatccaga tgacacagag tacatcctcc ctgactgcct ctctgggaga cagagtcacc 60
- [4129] atcagttgca gggcaagtca ggacgttagt aattatctaa actggcatca gcagaaacca 120
- [4130] gatggaactg ttaaacctct gatctactac acatcaagat tacagtcagg agtcccatca 180
- [4131] aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggaacaa 240
- [4132] gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtaatacgc ttccgtggac gttcggtgga 300
- [4133] ggcaccaagc tggaaatcaa a 321
- [4134] <210> 395
- [4135] <211> 360
- [4136] <212> DNA
- [4137] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
- [4138] <400> 395
- [4139] gaagtgatgc tgggtggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60
- [4140] tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agctatacca tgtcttgggt tcgccagact 120
- [4141] ccggagaaga ggctggagtg ggtcgcaacc attagtggtg gtggtgatta caccactat 180
- [4142] gcagacagtg tgaagggtcg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgtac 240
- [4143] ctgcaaatac acagtctgag gtctgaggac acggccttat attactgtgc aagacaaggt 300
- [4144] ttttctacgg tagtaactac gggggactgg ggccaaggca ccactctcac agtctctca 360
- [4145] <210> 396
- [4146] <211> 321
- [4147] <212> DNA
- [4148] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
- [4149] <400> 396
- [4150] gacattgtga tgaccagtc tcaaaaattc atgtccacaa cagtaggaga cagggtcagc 60
- [4151] atcacctgca aggccagtc gagtgtgggt gctgctgtag cctggtatca acagaaacca 120
- [4152] ggacaatctc ctaaacact gatttattca gcttccactc gttacactgg agtccctgat 180
- [4153] cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttactctca atattaggag aatgcagtct 240
- [4154] gaagacctgg cagagtattt ctgtcagcaa tataggagct atcctctcac gttcggtcgc 300
- [4155] gggacaaagt tggaaataaa a 321
- [4156] <210> 397
- [4157] <211> 354

- [4158] <212> DNA
- [4159] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
- [4160] <400> 397
- [4161] caggttcaga tgcagcagtc tggagctgaa ctgatgaagc ctggggcctc agtgaaactt 60
- [4162] tcctgtaagg ctaatggcta cacattcagt ggctactgga tagagtgggt aaagcagagg 120
- [4163] cctggccatg gccttgagtg gattggagag attttacctg gaagtgatag tcctaagtac 180
- [4164] agtgcgaggt tcaagggcaa ggccacaatt actgcagata catcctccaa cacagcctac 240
- [4165] atgcaactca gcagcctgac aactgaggac tctgccatct attactgtgc taaagggggt 300
- [4166] aatacgtcct tctttgactt ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca 354
- [4167] <210> 398
- [4168] <211> 336
- [4169] <212> DNA
- [4170] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
- [4171] <400> 398
- [4172] gatgttttga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60
- [4173] atctcttgca gatctagtca ggcattgta catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg 120
- [4174] tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtctt cacccgattt 180
- [4175] tctggagtcc cagacagggt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240
- [4176] agcagagtgg aggctgagga tctgggaggt tattactgct ttcaagggtc atttggtccg 300
- [4177] tggacgttcg gtggaggcac caagctggaa attaaa 336
- [4178] <210> 399
- [4179] <211> 360
- [4180] <212> DNA
- [4181] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
- [4182] <400> 399
- [4183] gaagtgatgc tgggtggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60
- [4184] tcctgtgcag cctctggatt cacttttagt agttatacca tgtcttgggt tcgccagact 120
- [4185] ccggagaaga ggctggagtg ggtcgcaacc attagtgggt gtggtgatta caccactat 180
- [4186] ccagacagtg tgaagggtcg attcaccatc tccagagaca atgccaagga caccctgtac 240
- [4187] ctgcaaatga acagtctgag gtctgaggac acggccttat attactgtgc aagacaaggt 300
- [4188] ttttctacgg tagtaatgac gggggactgg ggccaaggca ccactctcac agtttctca 360
- [4189] <210> 400
- [4190] <211> 321
- [4191] <212> DNA
- [4192] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
- [4193] <400> 400
- [4194] gacattgtga tgaccagtc tcaaaaattc atgtccacaa cagtaggaga cagggtcagc 60
- [4195] atcacctgca aggccagtc gagtgtgggt actgctgtag cctggtatca acagaaacca 120
- [4196] ggacaatctc ctaacctact gatttactca gttccactc gttacactgg agtcctgat 180
- [4197] cgcttcacag gcagtgggtc tgggacagat ttcactctca atattaggaa tatgcagtct 240
- [4198] gaagacctgg cagaatattt ctgtcaacaa tataggagct atcctctcac gttcgggtcg 300
- [4199] gggacaaagt tggaataaaa a 321

[4200]	<210> 401
[4201]	<211> 360
[4202]	<212> DNA
[4203]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[4204]	<400> 401
[4205]	gaagtgatgc tggtaggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60
[4206]	tctgtgaag cctctggatt cactttcaat acctatacca tgtcttggat tgcagact 120
[4207]	ccggagaaga ggctggagtg ggtcgcaacc attaatggtg gtggtactaa tgcctactat 180
[4208]	ctagacagtg tgaagggtcg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgtac 240
[4209]	ctgcaaatga gtagctgag gtctgaagac acggccttgt attactgtgc acgacaaggt 300
[4210]	tttactaccg ttgtacctac gggggactgg ggccaaggca ccactctcac agtctcctca 360
[4211]	<210> 402
[4212]	<211> 321
[4213]	<212> DNA
[4214]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[4215]	<400> 402
[4216]	gacattgtga tgaccagtc tcaaaaattc atgtcctcaa caataggaga cagggtcagc 60
[4217]	atcacctgta aggccagtc agtgtgggt gctgctattg cctggtatca acagaagcca 120
[4218]	ggacaatctc ctaagtact gatttactca gcatccagtc ggtacactgg agtccctaatt 180
[4219]	cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccattgacaa tgtgcagtct 240
[4220]	gaagacctgt cagattatgt ctgtcagcaa tatcgagct atcctctcac gttcggtcg 300
[4221]	gggacaaaat tggaggtgag a 321
[4222]	<210> 403
[4223]	<211> 345
[4224]	<212> DNA
[4225]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[4226]	<400> 403
[4227]	cagattcagc tgcagcagtc tggggctgag ctggtgaagt ctgggacctc agtgaagatt 60
[4228]	tctgcaaag cttctgaata cgatttcagt cgctactgga tgaactgggt gaaacacagg 120
[4229]	cctggagagg gtcttgaatg gattggacag atttatcctg gagatggtga cattaattac 180
[4230]	aacggaaagt tcgaggccaa ggccacactg actgcagaca aatcctccag cacagccttc 240
[4231]	atgcagctca gcggcctgac ctctgaggac tctgcgtct atttctgtgc aagagggatt 300
[4232]	gctatggact tctgggtca gggaacctca gtcaccgtct cctca 345
[4233]	<210> 404
[4234]	<211> 321
[4235]	<212> DNA
[4236]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)
[4237]	<400> 404
[4238]	gatatccaga tgacacagag tacatcctcc ctgactgcct ctctgggaga cagagtcacc 60
[4239]	atcagttgca gggcaagtca ggacgttagt aattatctaa actggcatca acagaaacca 120
[4240]	gacggaactg ttaaactcct gatctactac acatcaagat tacagtcagg agtcccatca 180
[4241]	aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattaccaa cctggagcaa 240

- [4242] gaagatattg ccacttactt ttgccaacag gggaatacgc ttccgtggac gttcgggtga 300
- [4243] ggcaccaagc tggaaatcat a 321
- [4244] <210> 405
- [4245] <211> 360
- [4246] <212> DNA
- [4247] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
- [4248] <400> 405
- [4249] caggttcagc tgcagcagtc tggacctgaa ctggtgaagc ccggggcttc agtgaagttg 60
- [4250] tcctgcaagg cttctggcta caccttcaca aactacgata taaactgggt gaagcagagg 120
- [4251] cctggacagg gacttgagtg gattggatgg atttatcctg gagatggtag tactaagtcc 180
- [4252] aaagagaaat tcaggggcaa ggccacattg actgtagata cttcctccag tacagcgtac 240
- [4253] atggaactgc acagcctgac atctgaggac tctgcggtct atctctgtgc aagagactac 300
- [4254] ggcacccct actatgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 360
- [4255] <210> 406
- [4256] <211> 336
- [4257] <212> DNA
- [4258] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
- [4259] <400> 406
- [4260] gatgttttga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60
- [4261] atctcttgca gatctagtca gagtattata cagagtaatg gaaacaccta tttagagtgg 120
- [4262] tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctaatct acaaagtttc caaccgattt 180
- [4263] tctgggggtcc cagacagggt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240
- [4264] agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaagggtc atttgttccg 300
- [4265] tggacgttcg gtggaggcac caacctggaa atcaaa 336
- [4266] <210> 407
- [4267] <211> 369
- [4268] <212> DNA
- [4269] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
- [4270] <400> 407
- [4271] gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagac ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60
- [4272] tcctgtgcag cctctggatt cactttcaat aacgatggca tgtcttgggt tcgccagact 120
- [4273] ccagacaaga ggctggagtg ggtcgcaagc attagtagtg atggtagtta ctccttctat 180
- [4274] ccagacaatg tgaagggcg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgtac 240
- [4275] ctgcaaatga gcagtctgaa gtcagaggac acagccatgt attactgtgc aagtcagagg 300
- [4276] ggttattatg gtaatagcct cgcctggttt gcttactggg gccaaaggac tctggtcact 360
- [4277] gtctctgca 369
- [4278] <210> 408
- [4279] <211> 321
- [4280] <212> DNA
- [4281] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
- [4282] <400> 408
- [4283] gacatcttgc tgactcagtc tccagtcac ctgtctgtga gtccaggaga aagagtcagt 60

[4284] ttctcctgca gggccagtca gagcattggc acaagcatac actggtatca gcaaagaaca 120
 [4285] aatggttctc caaggcttct cataaagtat gcttctgagt ctatgtctgg gatcccttcc 180
 [4286] aggttttagtg gcagtggctc agggacagat ttactctta gcatcaacag tgtggagtct 240
 [4287] gaagatattg cagattattt ctgtcaacaa agtaaacct ggccgctcac gttcggtgct 300
 [4288] gggaccacgc tggagctgaa a 321
 [4289] <210> 409
 [4290] <211> 354
 [4291] <212> DNA
 [4292] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
 [4293] <400> 409
 [4294] gaggtgcaact tggaggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60
 [4295] tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt gactatggaa tgcactgggt tcgtcaggct 120
 [4296] ccagagaagg ggctggactg ggttgcatatc attagtagtg gcggtactac catctactat 180
 [4297] gcagacacag tgaaggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctcttc 240
 [4298] ctgcaaatga ccactctggg gtctgacgac acggccatgt attcctgtgc aaggaccctg 300
 [4299] cccggggatg ctatggacta ctgggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctca 354
 [4300] <210> 410
 [4301] <211> 321
 [4302] <212> DNA
 [4303] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
 [4304] <400> 410
 [4305] gacatcttgc tgactcagtc tccagccatc ctgtctgtga gtccaggaga aagagtcagt 60
 [4306] ttctcctgca gggccagtca gagcgttggc acaagcatac actggtatca gcaaagaaca 120
 [4307] aatggttctc caaggcttct catcaagtat acgtctgagt ctatctctgg gatcccttcc 180
 [4308] aggttttagtg gcagtggatc agggacagac ttactctta gcatcaacag tgtggagtct 240
 [4309] gaagatattg cagattatta ctgtcaacaa agtcttaggt ggccattcac gttcggtctg 300
 [4310] gggacaaggt tggaaataaa a 321
 [4311] <210> 411
 [4312] <211> 354
 [4313] <212> DNA
 [4314] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
 [4315] <400> 411
 [4316] caggccaac tgcagcagcc tgaggctgag cttgtgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
 [4317] tcctgcaagg cctctggcta caccttcccc aggtattgga taacctggat gagacagagg 120
 [4318] cctggacaag gccttgaatg gattggagat atttttccta gtagtgagta tactcactac 180
 [4319] aatgagaagt tcaggaggaa ggccactctg actgttgaca catcctccag tatagcctac 240
 [4320] atacaactca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attattgtgc aagaggggaa 300
 [4321] tatgacgcct ggtttgctta ctggggccaa gggactctgg tcaactgtct tgca 354
 [4322] <210> 412
 [4323] <211> 321
 [4324] <212> DNA
 [4325] <213> 人工序列 (Artificial sequence)

- [4326] <400> 412
- [4327] gatatccaga tgacacagac cacatcctcc ctgtctgtct ctctgggaga cagagtcacc 60
- [4328] atcagttgca gggcaagtca ggacattagt aattatttaa attggtatca gcagaaacca 120
- [4329] gatggaactg ttaaaactct gatctactac acatcaagat tagactcagg agtcccatca 180
- [4330] aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa 240
- [4331] gaagatcttg ccacttactt ttgccaacag ggtaatacgc ttcctccgac gttcgggtgga 300
- [4332] ggcaccaagc tggagatcag a 321
- [4333] <210> 413
- [4334] <211> 351
- [4335] <212> DNA
- [4336] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
- [4337] <400> 413
- [4338] gaggttcagc tgcagcagtc tggggctgag cttgtgaggc caggggcctc agtcaagttg 60
- [4339] tcctgcacaa cttctggctt taacattaaa gacgagcata tgtattgggt gaagcagagg 120
- [4340] cctgaacagg gcctggagtg gattgcatgg attgatcctg agaatgataa tactgaatat 180
- [4341] gcctcgaagt tccagggcaa ggccactata acagcagaca catcctccaa cacagtctac 240
- [4342] ctgcaactca gcaacctgac atctgaggac actgccgtct atttctgtac tacgggagat 300
- [4343] tacgacgggt ttacttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351
- [4344] <210> 414
- [4345] <211> 324
- [4346] <212> DNA
- [4347] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
- [4348] <400> 414
- [4349] gaaattgtgc tcaccagtc tccaaccacc atggetgcat ctcccgggga gaagatcact 60
- [4350] atcacctgca gtgccagtc aagtataagt tccaatttct tgcatagggt tcagcagaag 120
- [4351] ccaagattct cccctaaact cttgatttat aggacatcca atctggcttc tggagtccca 180
- [4352] gctcgcttca gtggcagtg gtctgggacc tcttactctc tcacaattgg caccatggag 240
- [4353] gctgaggatg ttgccactta ctactgccag cagggtagtt ttatgccgtt cacgttcggt 300
- [4354] actgggacca aactggagct gaaa 324
- [4355] <210> 415
- [4356] <211> 363
- [4357] <212> DNA
- [4358] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
- [4359] <400> 415
- [4360] gaggtgaaat tggtggagtc tggaggagga ttggtacagc ctgggggttc gctgagtctc 60
- [4361] tcctgtgtaa cttctggatt caccttact gattactaca tgagctgggt ccgccagtct 120
- [4362] ccagggaagg cacttgagtg gttgggtttt attagaaaca aagcttatgg tgacacaaca 180
- [4363] gagtacagtg aatctgtgaa gggtcggttc accatctcca gagataattc ccaaagcatc 240
- [4364] ctctatcttc acatgaatgc cctgagagct gaagacagtg ccacttacta ctgcgcaaga 300
- [4365] tatcctcgga caggctatgc tctggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 360
- [4366] tca 363
- [4367] <210> 416

- [4368] <211> 336
 [4369] <212> DNA
 [4370] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
 [4371] <400> 416
 [4372] gatgttttca tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60
 [4373] atctcttgca gatctagtca gagtattgtc catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg 120
 [4374] tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtttc caaccgattt 180
 [4375] cctgggggtcc cagacagggt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240
 [4376] aacagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaggtttc acatgttccg 300
 [4377] tacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaa 336
 [4378] <210> 417
 [4379] <211> 366
 [4380] <212> DNA
 [4381] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
 [4382] <400> 417
 [4383] caggtcacct tgaaggagtc tggctctacg ctggttaaac ccacacagac cctcacgtcg 60
 [4384] gcctgcagct tctctgggtt ctactcacc actactgggg tggctgtgac ctggatccgc 120
 [4385] cagccccag ggaaggccct ggagtggctt gcactcattg attgggatga tgataaatac 180
 [4386] tacagcacat ctctgaagac caggctcacc atctccaagg acacctcaa aaaccagggtg 240
 [4387] gtctttacaa tgaccaacat ggacctgtg gacacagcca catattactg tgcacgcac 300
 [4388] gcgagcgtg attccggagg ttactttgcc gactggggcc aggaaccct ggtcacgc 360
 [4389] tcctca 366
 [4390] <210> 418
 [4391] <211> 324
 [4392] <212> DNA
 [4393] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
 [4394] <400> 418
 [4395] tcttctgagc tgactcaggc accctcagtg tccgtgtctc caggacagac agccagcatc 60
 [4396] acctgtctg gagataagtt ggacgataaa tatgtttact ggtatcaaca gaagccaggc 120
 [4397] cagccccctg tcttggtcat ctatcgtgat aacaagcggc cctctgggat ccctgagaga 180
 [4398] ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgcgac ccaggctctg 240
 [4399] gatgaggccg actattactg tcaggcgtgg gaaagtagta gtgatcagta tgtcttcgga 300
 [4400] actgggacca aggtcacctg ccta 324
 [4401] <210> 419
 [4402] <211> 366
 [4403] <212> DNA
 [4404] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
 [4405] <400> 419
 [4406] caggtgcaac tgcaggagtc gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
 [4407] acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt ggttactact ggagctggat ccgccagccc 120
 [4408] ccaggaagg ggctggagtg gattggggaa atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
 [4409] ccgtccctca agatcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

[4410]	aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgagag aacaagatac 300
[4411]	tatggttcgg ggagctggtc gctttttgac tactggggcc aggaaccct ggtcaccgtc 360
[4412]	tcctca 366
[4413]	<210> 420
[4414]	<211> 330
[4415]	<212> DNA
[4416]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[4417]	<400> 420
[4418]	cagcctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctggggccc ccggacagac agtcaccatc 60
[4419]	tcttgttctg gaggcaactc caacgtcgga actaatactg tgaattggtg tcagcaactc 120
[4420]	ccaggaacgg ctcccaaact cctcatctat tatgatgatc tactggcctc aggggtctct 180
[4421]	gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tggactccag 240
[4422]	gctgaggagg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acaccctgaa tggttgggtg 300
[4423]	ttcggcggag ggaccaagct gactgtccta 330
[4424]	<210> 421
[4425]	<211> 713
[4426]	<212> PRT
[4427]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[4428]	<400> 421
[4429]	Met Ala Phe Ala Pro Ile Pro Arg Ile Thr Trp Glu His Arg Glu Val
[4430]	1 5 10 15
[4431]	His Leu Val Gln Phe His Glu Pro Asp Ile Tyr Asn Tyr Ser Ala Leu
[4432]	20 25 30
[4433]	Leu Leu Ser Glu Asp Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Gly Ala Arg Glu Ala
[4434]	35 40 45
[4435]	Val Phe Ala Val Asn Ala Leu Asn Ile Ser Glu Lys Gln His Glu Val
[4436]	50 55 60
[4437]	Tyr Trp Lys Val Ser Glu Asp Lys Lys Ala Lys Cys Ala Glu Lys Gly
[4438]	65 70 75 80
[4439]	Lys Ser Lys Gln Thr Glu Cys Leu Asn Tyr Ile Arg Val Leu Gln Pro
[4440]	85 90 95
[4441]	Leu Ser Ala Thr Ser Leu Tyr Val Cys Gly Thr Asn Ala Phe Gln Pro
[4442]	100 105 110
[4443]	Ala Cys Asp His Leu Asn Leu Thr Ser Phe Lys Phe Leu Gly Lys Asn
[4444]	115 120 125
[4445]	Glu Asp Gly Lys Gly Arg Cys Pro Phe Asp Pro Ala His Ser Tyr Thr
[4446]	130 135 140
[4447]	Ser Val Met Val Asp Gly Glu Leu Tyr Ser Gly Thr Ser Tyr Asn Phe
[4448]	145 150 155 160
[4449]	Leu Gly Ser Glu Pro Ile Ile Ser Arg Asn Ser Ser His Ser Pro Leu
[4450]	165 170 175
[4451]	Arg Thr Glu Tyr Ala Ile Pro Trp Leu Asn Glu Pro Ser Phe Val Phe

[4452]	180	185	190
[4453]	Ala Asp Val Ile Arg Lys Ser Pro Asp Ser Pro Asp Gly Glu Asp Asp		
[4454]	195	200	205
[4455]	Arg Val Tyr Phe Phe Phe Thr Glu Val Ser Val Glu Tyr Glu Phe Val		
[4456]	210	215	220
[4457]	Phe Arg Val Leu Ile Pro Arg Ile Ala Arg Val Cys Lys Gly Asp Gln		
[4458]	225	230	235
[4459]	Gly Gly Leu Arg Thr Leu Gln Lys Lys Trp Thr Ser Phe Leu Lys Ala		
[4460]	245	250	255
[4461]	Arg Leu Ile Cys Ser Arg Pro Asp Ser Gly Leu Val Phe Asn Val Leu		
[4462]	260	265	270
[4463]	Arg Asp Val Phe Val Leu Arg Ser Pro Gly Leu Lys Val Pro Val Phe		
[4464]	275	280	285
[4465]	Tyr Ala Leu Phe Thr Pro Gln Leu Asn Asn Val Gly Leu Ser Ala Val		
[4466]	290	295	300
[4467]	Cys Ala Tyr Asn Leu Ser Thr Ala Glu Glu Val Phe Ser His Gly Lys		
[4468]	305	310	315
[4469]	Tyr Met Gln Ser Thr Thr Val Glu Gln Ser His Thr Lys Trp Val Arg		
[4470]	325	330	335
[4471]	Tyr Asn Gly Pro Val Pro Lys Pro Arg Pro Gly Ala Cys Ile Asp Ser		
[4472]	340	345	350
[4473]	Glu Ala Arg Ala Ala Asn Tyr Thr Ser Ser Leu Asn Leu Pro Asp Lys		
[4474]	355	360	365
[4475]	Thr Leu Gln Phe Val Lys Asp His Pro Leu Met Asp Asp Ser Val Thr		
[4476]	370	375	380
[4477]	Pro Ile Asp Asn Arg Pro Arg Leu Ile Lys Lys Asp Val Asn Tyr Thr		
[4478]	385	390	395
[4479]	Gln Ile Val Val Asp Arg Thr Gln Ala Leu Asp Gly Thr Val Tyr Asp		
[4480]	405	410	415
[4481]	Val Met Phe Val Ser Thr Asp Arg Gly Ala Leu His Lys Ala Ile Ser		
[4482]	420	425	430
[4483]	Leu Glu His Ala Val His Ile Ile Glu Glu Thr Gln Leu Phe Gln Asp		
[4484]	435	440	445
[4485]	Phe Glu Pro Val Gln Thr Leu Leu Leu Ser Ser Lys Lys Gly Asn Arg		
[4486]	450	455	460
[4487]	Phe Val Tyr Ala Gly Ser Asn Ser Gly Val Val Gln Ala Pro Leu Ala		
[4488]	465	470	475
[4489]	Phe Cys Gly Lys His Gly Thr Cys Glu Asp Cys Val Leu Ala Arg Asp		
[4490]	485	490	495
[4491]	Pro Tyr Cys Ala Trp Ser Pro Pro Thr Ala Thr Cys Val Ala Leu His		
[4492]	500	505	510
[4493]	Gln Thr Glu Ser Pro Ser Arg Gly Leu Ile Gln Glu Met Ser Gly Asp		

[4494]	515	520	525
[4495]	Ala Ser Val Cys Pro Asp Lys Ser Lys Gly Ser Tyr Arg Gln His Phe		
[4496]	530	535	540
[4497]	Phe Lys His Gly Gly Thr Ala Glu Leu Lys Cys Ser Gln Lys Ser Asn		
[4498]	545	550	555
[4499]	Leu Ala Arg Val Phe Trp Lys Phe Gln Asn Gly Val Leu Lys Ala Glu		
[4500]	565	570	575
[4501]	Ser Pro Lys Tyr Gly Leu Met Gly Arg Lys Asn Leu Leu Ile Phe Asn		
[4502]	580	585	590
[4503]	Leu Ser Glu Gly Asp Ser Gly Val Tyr Gln Cys Leu Ser Glu Glu Arg		
[4504]	595	600	605
[4505]	Val Lys Asn Lys Thr Val Phe Gln Val Val Ala Lys His Val Leu Glu		
[4506]	610	615	620
[4507]	Val Lys Val Val Pro Lys Pro Val Val Ala Pro Thr Leu Ser Val Val		
[4508]	625	630	635
[4509]	Gln Thr Glu Gly Ser Arg Ile Ala Thr Lys Val Leu Val Ala Ser Thr		
[4510]	645	650	655
[4511]	Gln Gly Ser Ser Pro Pro Thr Pro Ala Val Gln Ala Thr Ser Ser Gly		
[4512]	660	665	670
[4513]	Ala Ile Thr Leu Pro Pro Lys Pro Ala Pro Thr Gly Thr Ser Cys Glu		
[4514]	675	680	685
[4515]	Pro Lys Ile Val Ile Asn Thr Val Pro Gln Leu His Ser Glu Lys Thr		
[4516]	690	695	700
[4517]	Met Tyr Leu Lys Ser Ser Asp Asn Arg		
[4518]	705	710	
[4519]	<210> 422		
[4520]	<211> 2589		
[4521]	<212> DNA		
[4522]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)		
[4523]	<400> 422		
[4524]	atgaggatgt gcacccccat tagggggctg ctcatggccc ttgcagtgat gtttgggaca	60	
[4525]	gcgatggcat ttgcacccat acccggatc acctgggagc acagagaggt gcacctggtg	120	
[4526]	cagtttcatg agccagacat ctacaactac tcagccttgc tgctgagcga ggacaaggac	180	
[4527]	acctgtaca tagtgcccg ggaggcggtc ttctgtgtga acgcactcaa catctccgag	240	
[4528]	aagcagcatg aggtgtattg gaaggtctca gaagacaaaa aagcaaaatg tgcagaaaag	300	
[4529]	gggaaatcaa aacagacaga gtgcctcaac tacatccggg tgctgcagcc actcagcgcc	360	
[4530]	acttcccttt acgtgtgtgg gaccaacgca ttccagccgg cctgtgacca cctgaactta	420	
[4531]	acatccttta agttttctgg gaaaaatgaa gatggcaaag gaagatgtcc ctttgaccca	480	
[4532]	gcacacagct acacatccgt catggttgat ggagaacttt attcggggac gtcgtataat	540	
[4533]	tttttgggaa gtgaacccat catctccga aattcttccc acagtcctct gaggacagaa	600	
[4534]	tatgcaatcc cttggctgaa cgagcctagt ttctgtttt ctgacgtgat ccgaaaaagc	660	
[4535]	ccagacagcc ccgacggtga ggatgacagg gtctacttct ttttcacgga ggtgtctgtg	720	

[4536]	gagtatgagt ttgtgttcag ggtgctgac ccacggatag caagagtgtg caagggggac	780
[4537]	caggcgccg cc tgaggacctt gcagaagaaa tggacctcct tcctgaaagc ccgactcatc	840
[4538]	tgctcccggc cagacagcgg cttgggtcttc aatgtgtgtg gggatgtctt cgtgtctcagg	900
[4539]	tccccgggcc tgaaggtgcc tgtgtttctat gcactcttca cccacagct gaacaacgtg	960
[4540]	gggctgtcgg cagtgtgcgc ctacaacctg tccacagccg aggaggtctt ctcccacggg	1020
[4541]	aagtacatgc agagcaccac agtggagcag tccacacca agtgggtgcg ctataatggc	1080
[4542]	ccggtaccca agcccgccg tggagcgtgc atcgacagcg aggcacgggc cgccaactac	1140
[4543]	accagctcct tgaatttgcc agacaagacg ctgcagttcg ttaaagacca cccittgatg	1200
[4544]	gatgactcgg taacccaat agacaacagg cccaggttaa tcaagaaaga tgtgaactac	1260
[4545]	accagatcgg tgggtggaccg gaccagggc ctggatggga ctgtctatga tgtcatgttt	1320
[4546]	gtcagcacag accggggagc tctgcacaaa gccatcagcc tcgagcacgc tgttcacatc	1380
[4547]	atcgaggaga cccagctctt ccaggacttt gagccagtcc agacctgct gctgtcttca	1440
[4548]	aagaagggca acaggtttgt ctatgtcggc tctaactcgg gcgtgttcca ggccccgctg	1500
[4549]	gccttctgtg ggaagcacgg cacctgcgag gactgtgtgc tggcgcgga cccctactgc	1560
[4550]	gcctggagcc cgcccacagc gacctgcgtg gctctgcacc agaccgagag cccagcagg	1620
[4551]	ggtttgattc aggagatgag cggcgatgct tctgtgtgcc cggataaaag taaaggaagt	1680
[4552]	taccggcagc attttttcaa gcacggtggc acagcggaac tgaaatgctc caaaaatcc	1740
[4553]	aacctggccc gggctctttg gaagttccag aatggcgtgt tgaaggccga gagcccaag	1800
[4554]	tacggcttta tgggcagaaa aaacttgctc atcttcaact tgtcagaagg agacagtggg	1860
[4555]	gtgtaccagt gcctgtcaga ggagaggggt aagaacaaaa cggctctcca agtggtcgcc	1920
[4556]	aagcacgtcc tggaagtga ggtggttcca aagcccgtag tggccccac cttgtcagtt	1980
[4557]	gttcagacag aaggtagtag gattgccacc aaagtgttg tggcatccac ccaagggtct	2040
[4558]	tctccccaa cccagccgt gcaggccacc tcctccggg ccatcaccct tcctccaag	2100
[4559]	cctgcgcca ccggcacatc ctgcgaacca aagatcgtca tcaacacggt cccagctc	2160
[4560]	cactcgga aaacatgta tcttaagtcc agcgacaacc gcctcctcat gtccctcttc	2220
[4561]	ctctcttct ttgttctct cctctgcctc tttttctaca actgctataa gggatacctg	2280
[4562]	cccagacagt gcttgaaatt ccgctcgcc ctactaatg ggaagaaga gcccaagtca	2340
[4563]	gatttctgtg accgtgagca gagcctgaag gagacgttag tagagccagg gagcttctcc	2400
[4564]	cagcagaatg gggagcacc caagccagcc ctggacaccg gctatgagac cgagcaagac	2460
[4565]	accatcacca gcaaagtccc cacggaatgg gaggactcac agaggatcga cgaccttct	2520
[4566]	gccagggaca agcccttga cgtcaagtgt gagctgaagt tcgctgactc agacgcagat	2580
[4567]	ggagactga	2589
[4568]	<210>	423
[4569]	<211>	50
[4570]	<212>	DNA
[4571]	<213>	人工序列 (Artificial sequence)
[4572]	<400>	423
[4573]	cttgtcgcga ttcttaaggg tgtccagtgc caggtcacct tgaaggagtc	50
[4574]	<210>	424
[4575]	<211>	50
[4576]	<212>	DNA
[4577]	<213>	人工序列 (Artificial sequence)

- [4578] <400> 424
[4579] aggggaacacg gaagggccct tgggtgctagc tgaggagacg gtagaccagg 50
[4580] <210> 425
[4581] <211> 50
[4582] <212> DNA
[4583] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
[4584] <400> 425
[4585] ctctctctcc actgcacagg gtctctctcc tcttctgagc tgactcagc 50
[4586] <210> 426
[4587] <211> 50
[4588] <212> DNA
[4589] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
[4590] <400> 426
[4591] agtgaccgag ggggcagcct tgggttgacc taggacggtg accttggtcc 50
[4592] <210> 427
[4593] <211> 50
[4594] <212> DNA
[4595] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
[4596] <400> 427
[4597] cttgtcgcga ttcttaaggg tgtccagtgc caggtgcaac tgcaggagtc 50
[4598] <210> 428
[4599] <211> 50
[4600] <212> DNA
[4601] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
[4602] <400> 428
[4603] ctctctctcc actgcacagg gtctctctcc cagcctgtgc tgactcagcc 50
[4604] <210> 429
[4605] <211> 50
[4606] <212> DNA
[4607] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
[4608] <400> 429
[4609] agtgaccgag ggggcagcct tgggttgacc taggacagtc agcttggtcc 50
[4610] <210> 430
[4611] <211> 18
[4612] <212> DNA
[4613] <213> 人工序列 (Artificial sequence)
[4614] <400> 430
[4615] gccctttttg agtttggga 18
[4616] <210> 431
[4617] <211> 18
[4618] <212> DNA
[4619] <213> 人工序列 (Artificial sequence)

[4620]	<400> 431	
[4621]	cactgcattc tagttgtg 18	
[4622]	<210> 432	
[4623]	<211> 2589	
[4624]	<212> DNA	
[4625]	<213> 人工序列(Artificial sequence)	
[4626]	<400> 432	
[4627]	atgaggatgt gcatccctat tagggggctg ctcatggccc ttgcagtgat gtttgggaca	60
[4628]	gcgatggctt ttgcacccat accccggatc acctgggagc acagagaggt gcgcctggtg	120
[4629]	cagtttcacg agccggacat ctacaactac tcagccttgc tgctgagcga ggacaaggac	180
[4630]	acctgttaca taggcgcccg ggaggcggtc ttgcgtgtga acgcactcaa catctccgag	240
[4631]	aagcagcatg aggtgtattg gaaggtctca gaagacaaaa aagcaaatg tgcagaaaag	300
[4632]	gggaaatcaa aacagacaga gtgcctcaac tacatccggg tgctgcagcc gctcagcgc	360
[4633]	acttcccttt acgtgtgtgg gaccaacgca ttccagccgg cctgtgacca cctgaactta	420
[4634]	acatccttta agtttctggg gaaaaacgaa gatggcaaag gaagatgtcc ctttgaccca	480
[4635]	gcgcacagct acacatccgt catggttgat ggagaacttt attcaggagc gtcgtataat	540
[4636]	tttttgggaa gtgaacccat catctcccga aattcttccc acagtcctct gaggacggaa	600
[4637]	tacgcaatcc cttggctgaa cgagcctagt tttgtgtttg ccgacgtgat tcgaaaaagc	660
[4638]	ccagacagcc ccgacggcga ggatgacagg gtctacttct tcttcacaga ggtgtctgtg	720
[4639]	gagtacgagt ttgtgttcag ggtgctgac ccacggatag caagagtgtg caagggggac	780
[4640]	caggcgggcc tgaggacctt gcagaagaaa tggacctcct tcctgaaagc ccgactcatc	840
[4641]	tgctcccggc cagacagcag cttggtcttc aatgtgctgc gggacgtctt cgtgctcagg	900
[4642]	tccccgggcc tgaaggtgcc tgtgttctac gcactcttca cccacagct gaacaacgtg	960
[4643]	gggctgtcgg cagtgtgcgc ctacaacctg tccacagccg aggaggtctt ctcccacggg	1020
[4644]	aaatacatgc agagcgccac ggtggagcag tcccacacca agtgggtgcg ctacaacggc	1080
[4645]	ccggtcccca agcccgggcc tggagcgtgc atcgacagtg aggcacgggc agccaactac	1140
[4646]	accagctcct tgaatttgcc agacaagacg ctgcagttcg tcaaagacca ccctttgatg	1200
[4647]	gatgactcgg tgaccccaat agacaacagg cccaggttaa tcaagaaaga tgtgaactac	1260
[4648]	accagatcg tgggtggaccg gaccagggcc ctggatggga ctgtctatga tgtcatgttt	1320
[4649]	gtcagcacag accggggagc tctgcacaaa gccatcagcc tcgagcatgc tgttcacatc	1380
[4650]	atcgaggaga cccagctctt ccaggacttt gagccggctc agaccctgct gctgtcttca	1440
[4651]	aagaagggca ggaggttcgt ctatgctggc tctaactcgg gcgtggtcca ggcccctctg	1500
[4652]	gccttctgtg ggaagcacgg cacctgcgag gactgtgtgc tggctcggga cccctactgc	1560
[4653]	gcctggagcc caccacagc gacgtgtgtg gctctgtacc agactgagag cccagcagg	1620
[4654]	ggtttggttc aggagatgag cggcgtgct tctgtgtgcc cggataaaaag taaaggaagt	1680
[4655]	taccgacagc attttttcaa gcacggtggc acagcggaac tgaaatgtc caaaaagtcc	1740
[4656]	aacctggccc ggggtgtttg gaagttccag aatggcgtgt tgaaggctga gagccccaag	1800
[4657]	tacggtctta tgggcagaaa aaacttgctc atcttcaact tatcagaagg agacagtggg	1860
[4658]	gtgtaccagt gcctgtcaga ggagagggtt aagaacaaga cggctcttcca agtagtcgcc	1920
[4659]	aagcacgtcc tggaagtga ggtggttcca aagcccgtgg tggccccac cttgtcagtt	1980
[4660]	gttcagacag aaggtagtag gattgccacc aaagtgttgg tggcatccac ccaagggtct	2040
[4661]	tctccccga cccagccgt gcaggccacc tctccgggg ccatcacct tcttcccaag	2100

[4662]	cctgtgcccc ccagcacatc ctgtgaacca aagattgtca tcaacacggt cccccagctc	2160
[4663]	cactcggaga aaaccatgta tcttaagtcc agcgataacc gcctcctcat gtccctcttc	2220
[4664]	ctcttcttct ttgttctctt cctctgcctc tttttctaca actgctataa gggataacctg	2280
[4665]	cccagacagt gcttgaaatt ccgctcggcc ctactaattg ggaagaagaa gcccagtc	2340
[4666]	gatttctgtg accgtgagca gagcctgaag gagacgttag tagagccagg gagcttctcc	2400
[4667]	cagcagaatg gggagacccc caagccagcc ctggacaccg gctatgagac cgagcaagac	2460
[4668]	accatcacca gcaaagtccc cagcgatagg gaggactcac agaggatcga cgaccttct	2520
[4669]	gccagggaca agcccttga cgtcaagtgt gagctgaagt tcgctgactc agacgcagat	2580
[4670]	ggagactga	2589
[4671]	<210>	433
[4672]	<211>	2586
[4673]	<212>	DNA
[4674]	<213>	人工序列 (Artificial sequence)
[4675]	<400>	433
[4676]	atgaggatgt gtgccccctg tagggggctg ttcttggccc tgggtgtagt gttgagaacc	60
[4677]	gcggtggcat ttgcacctgt gcctcgctc acctgggaac atggagaggt aggtctggtg	120
[4678]	cagtttcaca agccaggcat ctttaactac tcggccttgc tgatgagtga ggacaaagac	180
[4679]	actctgtatg taggcgccc ggaagcagtc tttgcagtga atgcgctgaa catctctgag	240
[4680]	aagcaaatg aggtatattg gaaggtctct gaagacaaaa aatccaagtg tgcagagaag	300
[4681]	gggaaatcaa agcagacgga atgcctaaac tacattcgag tactacagcc actaagcagc	360
[4682]	acttccctct atgtgtgtgg gaccaatgcg ttccagccca cctgtgacca cctgaacttg	420
[4683]	acatccttca agtttctggg gaaaagtga gatggcaaag gaagatgccc cttcgacccc	480
[4684]	gcccacagct acacatcagt catggttggg ggcgagctct actctgggac gtcctataat	540
[4685]	ttcttgggca gtgaacccat catctctcga aactcttccc acagtccctt gaggacggag	600
[4686]	tatgccatcc cgtggctgaa cgagcctagc ttctctttg ctgacgtgat ccagaaaagc	660
[4687]	ccagatggtc cggagggtga agatgacaag gtctacttct tttttacgga ggtatccgtg	720
[4688]	gagtacgaat tcgtcttcaa gttgatgac ccgcgagttg ccagggtgtg caaggcgac	780
[4689]	caggcgggcc tgcggacttt gcaaaaaaag tggacctcct tcctaaagc caggctgac	840
[4690]	tgtccaagc cagacagtgg cctggtcttc aacatacttc aggatgtgtt tgtgctgagg	900
[4691]	gccccgggccc tcaaggagcc tgtgttctat gcggtcttca ccccacagct gaacaatgtg	960
[4692]	ggtctgtcag cgggtgtgcg ctacacactg gccacggtg aggcagtcct ctcccgtgga	1020
[4693]	aagtacatgc agagtccac agtggagcag tctcacacca agtgggtgcg ctacaatggc	1080
[4694]	ccagtgccca ctccccgacc tggagcgtgt atcgacagtg aggcccggc agccaactac	1140
[4695]	accagtcct tgaatctccc agacaaaaca ctgcagttt taaaagacca ccttttgatg	1200
[4696]	gatgactcag tgaccccgat agacaacaga cccaagctga tcaaaaaaga tgtaactac	1260
[4697]	accagatag tggtagacag gaccaggcc ctggatggga ctttctacga cgtcatgttc	1320
[4698]	atcagcacag accggggagc tctgcataaa gcagtcatcc tcacaaaaga ggtgcatgtc	1380
[4699]	atcaggaga cccaactctt ccgggactct gaaccgtcc taactctgct gctatcgtca	1440
[4700]	aagaaggga ggaagttgt ctatgcaggc tccaactctg gagtgttcca agcgcccctg	1500
[4701]	gcattctgcg aaaagcacgg tagctgtgaa gactgtgtgt tagcacggga cccctactgt	1560
[4702]	gcctggagcc cagccatcaa ggcctgtgtt accctgcacc aggaagaggc ctccagcagg	1620
[4703]	ggctggattc aggacatgag cggtagacaca tctcatgcc tggataagag taaagaaagt	1680

[4704]	ttcaaccagc attttttcaa gcacggcggc acagcggaac tcaaattgtt ccaaaagtcc	1740
[4705]	aacctagccc gggtagtatg gaagttccag aatggcaggt tgaaggccgc aagtcccaag	1800
[4706]	tacggctttg tgggcaggaa gcacctgtc atcttcaacc tgtcggacgg agacagcggc	1860
[4707]	gtgtaccagt gcctgtcaga ggaaagggtg aggaataaaa cggctctcca gctgctggcc	1920
[4708]	aagcacgttc tggaagtga gatggtacct cggaccccc cctcacctac ctacagaggat	1980
[4709]	gctcagacag aaggtagtaa gatcacatcc aaaatgccgg ttgcatctac ccagggttcc	2040
[4710]	tctcccccta ccccggtct gtgggcaacc tccccagag ccgccacct acctcccaag	2100
[4711]	tcctctccg gcacatctg tgaaccaaag atggtcatca acacggtccc ccagctccac	2160
[4712]	tcagagaaga cggtagtatct caagtccagt gacaaccgcc tgctcatgtc tctctctc	2220
[4713]	ttcatctttg tcctcttct ctgcctcttt tcctacaact gctacaaggg ctacctgcc	2280
[4714]	ggacagtgt taaaattccg ctacagccctg ctgcttgga agaaaacacc caagtccag	2340
[4715]	ttctctgacc tggagcagag tgtgaaggag aactggtcg agcctgggag cttctccag	2400
[4716]	cagaacggcg accaccccaa gccagccctg gatacgggt atgaaacgga gcaggacacc	2460
[4717]	atcaccagca aagtccccac ggatcgtgag gactcgcaac ggatcgatga actctctgcc	2520
[4718]	cgggacaaac cgtttgatgt caagtgtgaa ctgaagttg cagattcgga tgctgacggg	2580
[4719]	gactga 2586	
[4720]	<210> 434	
[4721]	<211> 6408	
[4722]	<212> DNA	
[4723]	<213> 人工序列(Artificial sequence)	
[4724]	<400> 434	
[4725]	atgcctgtc tgggccagc tcttctccag gctctctggg ccgggtgggt cctcacctc	60
[4726]	cagcccctc caccaactgc attcactccc aatggcacgt atctgcagca cctggcaagg	120
[4727]	gacccacct caggcacct ctacctggg gctaccaact tcctgttcca gctgagccct	180
[4728]	gggctgcagc tggaggccac agtgtccacc ggccctgtg tagacagcag ggactgcctg	240
[4729]	ccacctgtga tgctgatga gtgccccag gccagccta ccaacaacc gaatcagctg	300
[4730]	ctctgggtga gccaggggc cctggtggtg tgcgggagcg tgcaccaggg ggtctgtgaa	360
[4731]	cagcggcgcc tggggcagct cgagcagctg ctgctgcgc cagagcggc tggggacaca	420
[4732]	caatatgtg ctgccaatga tctgcggtc agcacggtg ggctggtagc ccagggttg	480
[4733]	gcaggggagc cctctctgt tgtggggcga ggatacacca gcaggggtgt ggggggtggc	540
[4734]	attccacca tcacaaccg ggccctgtg ccgccgacc ccaagctgc cttctctat	600
[4735]	gaggagacag ccaagctggc agtgggccgc ctctccgagt acagccacca cttcgtgagt	660
[4736]	gcctttgcac gtggggccag cgcctacttc ctgttctgc ggcgggacct gcaggctcag	720
[4737]	tctagagctt ttcgtgccta tgtatctcga gtgtgtctcc gggaccagca ctactactcc	780
[4738]	tatgtggagt tgcctctggc ctgcgaagg ggccgctac ggctgatcca ggctgcagct	840
[4739]	gtggccacgt ccagggaggt ggcgcatggg gaggtgctct ttgcagctt ctcctcggt	900
[4740]	gcacccccca ctgtgggccg gccccatcg gcgctgctg ggcatctgg agcctctgcc	960
[4741]	ctctgtgect tccccctgga tgaggtggac cggttgcta atgcacgc agatgcctgc	1020
[4742]	tacaccggg aggtctgtc tgaggatgg accgaggtg cctacatcga gtatgatgtc	1080
[4743]	aattctgact gtgcacagct gccagtggac accctggatg cttatccctg tggctcagac	1140
[4744]	cacacgcca gcccatggc cagccgggtc ccgctggaag ccacaccaat tctggagtgg	1200
[4745]	ccagggttc agctaacagc tgtggcagtc accatggaag atggacacac catcgcttc	1260

[4746]	ctgggtgata	gtcaagggca	gctgcacagg	gtctacttgg	gcccaggag	cgatggccac	1320
[4747]	ccatactcca	cacagagcat	ccagcagggg	tctgcagtga	gcagagacct	cacctttgat	1380
[4748]	gggacctttg	agcacctgta	tgtcatgacc	cagagcacac	ttctgaaggt	tcctgtggct	1440
[4749]	tcctgtgctc	agcacctgga	ctgtgcatct	tgccttgctc	acagggaccc	atactgtggg	1500
[4750]	tgggtcgtgc	tccttggcag	gtgcagtcgc	cgttctgagt	gctcgagggg	ccaggggcca	1560
[4751]	gagcagtggc	tatggagctt	ccagcctgag	ctgggctgtc	tgcaagtggc	agccatgagt	1620
[4752]	cctgccaaca	tcagccgaga	ggagacgagg	gaggttttcc	tatcagtgcc	agacctgcca	1680
[4753]	ccccgtggc	caggggagtc	atattcctgc	cactttgggg	aacatcagag	tcctgccctg	1740
[4754]	ctgactggtt	ctggtgtgat	gtgcccctcc	ccagacccta	gtgaggcccc	agtgtgtccg	1800
[4755]	agaggagccg	actacgtatc	cgtgagcgtg	gagctcagat	ttggcgctgt	tgtgatcgcc	1860
[4756]	aaaacttccc	tctctttcta	tgactgtgtg	gcggctactg	aactccgccc	atctgcgcag	1920
[4757]	tgccaggcct	gtgtgagcag	ccgctggggg	tgtaactgg	gtgtctggca	gcacctgtgc	1980
[4758]	accacaagg	cctcgtgtga	tgctggggcc	atggttgcaa	gccatcagag	cccgtttgtc	2040
[4759]	tccccagacc	ctcctgcaag	aggtggaccc	agccccctcc	caccacagc	ccccaaagcc	2100
[4760]	ctggccaccc	ctgctcctga	cacccttccc	gtggagcctg	gggctccctc	cacagccaca	2160
[4761]	gcttcggaca	tctcacctgg	ggctagtcc	tcctgtctca	gcccctgggg	gccatgggca	2220
[4762]	ggttctggct	ccatatcttc	ccctggctcc	acagggtcgc	ctctccatga	ggagccctcc	2280
[4763]	cctcccagcc	ccaaaatgg	acctggaacc	gctgtccctg	ccccactga	cttcagaccc	2340
[4764]	tcagccacac	ctgaggacct	cttggcctcc	ccgctgtcac	cgtcagaggt	agcagcagt	2400
[4765]	ccccctgcag	acctggcccc	cgaggctctt	catccacag	tccccctgga	cctgccccct	2460
[4766]	gccactgttc	ctgccaccac	tttcccagg	gccatgggct	ccgtgaagcc	cgccctggac	2520
[4767]	tggctcacga	gagaaggcgg	cgagctgccc	gaggcggacg	agtggacggg	gggtgacgca	2580
[4768]	cccgccttct	ccacttccac	cctcctctca	ggtgatggag	actcagcaga	gcttgagggc	2640
[4769]	cctcccgccc	ccctcatcct	ccgctccagc	ctgactacc	agtatgacac	ccccgggctc	2700
[4770]	tgggagctgg	aagaggcgac	cttgggggca	agctcctgcc	cctgtgtgga	gagcgttcag	2760
[4771]	ggctccacgt	tgatgccggt	ccatgtggag	cgggaaatcc	ggctgctagg	caggaaacctg	2820
[4772]	caccttttcc	aggatggccc	aggagacaat	gagtgtgtga	tggagctgga	gggcctcgag	2880
[4773]	gtggtggttg	aggcccgggt	cgagtgtgag	ccacctccag	ataccagtg	ccatgtcacc	2940
[4774]	tgccagcagc	accagctcag	ctatgaggct	ctgcagccgg	agctccgtgt	ggggctgttt	3000
[4775]	ctgcgtcggg	ccggccgtct	gcgtgtggac	agtgtgagg	ggctgcatgt	ggtactgtat	3060
[4776]	gactgttccg	tgggacatgg	agactgcagc	cgctgccaaa	ctgccatgcc	ccagtatggc	3120
[4777]	tgtgtgtggt	gtgaggggga	gcgtccacgt	tgtgtgaccc	gggaggcctg	tggtgaggct	3180
[4778]	gaggctgtgg	ccaccagtg	cccagcggcc	ctcatccact	cgggtggagcc	actgactggg	3240
[4779]	cctgtagacg	gaggcaccg	tgtcaccatc	aggggctcca	acctgggcca	gcatgtgcag	3300
[4780]	gatgtgctgg	gcatggtcac	ggtggctgga	gtgccctgtg	ctgtggatgc	ccaggagtac	3360
[4781]	gaggtctcca	gcagcctcgt	gtgcatcacc	ggggccagtg	gggaggaggt	ggccggcgcc	3420
[4782]	acagcgggtg	aggtgccggg	aagaggacgt	ggtgtctcag	aacacgactt	tgcctaccag	3480
[4783]	gatccgaagg	tccattccat	cttcccggcc	cgcggcccca	gagctggggg	caccctctc	3540
[4784]	acctgaatg	gtccaagct	cctgactggg	cggctggagg	acatccagtg	ggtggttgga	3600
[4785]	gaccagcctt	gtcacttgct	gccggagcag	cagtcagaac	aactgcggtg	tgagaccagc	3660
[4786]	ccacgcccc	cgcctgccac	gctccctgtg	gctgtgtggt	ttggggccac	ggagcggagg	3720
[4787]	cttcaacgcg	gacagttcaa	gtataccttg	gaccccaaca	tcacctctgc	tggccccacc	3780

[4788]	aagagcttcc tcagtggagg acgtgagata tgcgtccgtg gccagaatct ggacgtggta	3840
[4789]	cagacgccaa gaatccgggt gaccgtggtc tcgagaatgc tgcagcccag ccaggggctt	3900
[4790]	ggacggaggc gtcgctgggt cccggagacg gcatgttccc ttggaccctc ctgcagtagc	3960
[4791]	cagcaatttg aggagccgtg ccatgtcaac tcctcccagc tcatcacgtg ccgcacacct	4020
[4792]	gccctcccag gcctgcctga ggacccttgg gtccgggtgg aattttatcct tgacaacctg	4080
[4793]	gtctttgact ttgcaacact gaaccccaca cttttctcct atgaggccga cccaccctg	4140
[4794]	cagccactca accctgagga ccccaccatg ccattccggc acaagcctgg gagtgtgttc	4200
[4795]	tccgtggagg gggagaacct ggaccttga atgtccaagg aggaggtgg ggctatgata	4260
[4796]	ggggatggcc cctgtgtgggt gaagacgtg acgcggcacc acctgtactg cgagcccccc	4320
[4797]	gtggagcagc ccctgccacg gcaccatgcc ctccgagagg cacctgactc tttgcctgag	4380
[4798]	ttcacgggtg agatggggaa cttgcgcttc tccttgggtc acgtgcagta tgacggcgag	4440
[4799]	agccctgggg cttttcctgt ggcagcccag gtgggcttgg ggggtgggcac ctctcttctg	4500
[4800]	gctctgggtg tcattcatcat tgtcctcatg tacaggagga agagcaagca ggccctgagg	4560
[4801]	gactataaga aggttcagat ccagctggag aatctggaga gcagtgtgcg ggaccgtgc	4620
[4802]	aagaaggaaat tcacagacct catgactgag atgaccgatc tcaccagtga cctcctgggc	4680
[4803]	agcggcatcc ctttcctga ctacaagggt tatgcggaga ggatcttctt ccttgggcac	4740
[4804]	cgcgagtgc cttgcaccg ggacctgggt gtgcctgaga gcagacggcc cactgtggag	4800
[4805]	caagggtctg ggcagctctc taacctgtc aacagcaagc tcttcctcac caagttcatc	4860
[4806]	cacacgtctg agagccagcg caccttttca gtcggggacc gtgcctacgt ggcatctctg	4920
[4807]	ctcaccgtgg cactgcatgg gaagcttgag tatttcaactg acatcctccg cactctgtc	4980
[4808]	agtgacctgg ttgccagta tgtggccaag aacccaagc tgatgtctgc caggacagag	5040
[4809]	actgtgggtg agaagctgct caccaactgg atgtccatct gtctgtatac cttcgtgagg	5100
[4810]	gactccgtag gggagcctct gtacatgtc tttcgaggga ttaagcacca agtggataag	5160
[4811]	gggccagtgg acagtgtgac aggcaaggcc aaatacacct tgaacgacaa ccgcctgtc	5220
[4812]	agagaggatg tggagtaccg tcccctgacc ttgaatgcac tattggctgt ggggcctggg	5280
[4813]	gcaggagagg cccaggcgt gccctgaag gtccctagact gtgacaccat ctcccaggca	5340
[4814]	aaggagaaga tgctggacca gctttataaa ggagtgcctc tcaccagcg gccagacct	5400
[4815]	cgcacccttg atgttgagtg gcggtctggg gtggccgggc acctattct tctgacgag	5460
[4816]	gatgtcactt ctgaggtcca gggctctgtg aggcgcctga acacactgca gcattacaag	5520
[4817]	gtcccagatg gagcaactgt ggccctcgtc cctgcctca ccaagcatgt gctccgggaa	5580
[4818]	aaccaggatt atgtccctgg agagcggacc ccaatgtctg aggatgtaga tgaggggggc	5640
[4819]	atccggccct ggcacctgggt gaagccaagt gatgagccgg agccgccag gcctcggagg	5700
[4820]	ggcagccttc ggggcgggga gcgtgagcgc gccaaaggcca tccttgagat ctacctgacc	5760
[4821]	cgctgtctgt ccatgaaggg caccctgcag aagtctgtg atgacctgtt ccaggtgatt	5820
[4822]	ctcagcacca gccgccccgt gccgtcgtg gtgaagtact tctttgacct gctggatgag	5880
[4823]	caggccagc agcatggcat ctccgaccag gacaccatcc acatctggaa gaccaacagc	5940
[4824]	ttgcctctga ggttctggat caatataata aaaaaccgc agtttgtgtt cgacgtgcaa	6000
[4825]	acatctgata acatggatgc ggtgtcctt gtcatgtcac agacctcat ggacgcctgc	6060
[4826]	accttgccg accacaagct gggccgggac tccccgatca acaaacttct gtatgcacgg	6120
[4827]	gacattcccc ggtacaagcg gatggtggaa aggtactatg cagacatcag acagactgtc	6180
[4828]	ccagccagcg accaagagat gaactctgtc ctggctgaac tgtcctggaa ctactccgga	6240
[4829]	gacctcgggg cgcgagtggc cctgcatgaa ctctacaagt acatcaacaa gtactatgac	6300

[4830] cagatcatca ctgccctgga ggaggatggc acggcccaga agatgcagct gggctatcgg 6360
 [4831] ctccagcaga ttgcagctgc tgtggaaaac aaggtcacag atctatag 6408
 [4832] <210> 435
 [4833] <211> 122
 [4834] <212> PRT
 [4835] <213> 人工序列(Artificial sequence)
 [4836] <400> 435
 [4837] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
 [4838] 1 5 10 15
 [4839] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
 [4840] 20 25 30
 [4841] Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 [4842] 35 40 45
 [4843] Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 [4844] 50 55 60
 [4845] Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 [4846] 65 70 75 80
 [4847] Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 [4848] 85 90 95
 [4849] Arg Thr Arg Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Trp Ser Leu Phe Asp Tyr Trp
 [4850] 100 105 110
 [4851] Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 [4852] 115 120
 [4853] <210> 436
 [4854] <211> 16
 [4855] <212> PRT
 [4856] <213> 人工序列(Artificial sequence)
 [4857] <400> 436
 [4858] Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 [4859] 1 5 10 15
 [4860] <210> 437
 [4861] <211> 110
 [4862] <212> PRT
 [4863] <213> 人工序列(Artificial sequence)
 [4864] <400> 437
 [4865] Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 [4866] 1 5 10 15
 [4867] Thr Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Asn Ser Asn Val Gly Thr Asn
 [4868] 20 25 30
 [4869] Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 [4870] 35 40 45
 [4871] Ile Tyr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser

[4872]	50	55	60
[4873]	Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln		
[4874]	65	70	75
[4875]	Ala Glu Glu Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Thr Leu		
[4876]	85	90	95
[4877]	Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu		
[4878]	100	105	110
[4879]	<210> 438		
[4880]	<211> 11		
[4881]	<212> PRT		
[4882]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)		
[4883]	<400> 438		
[4884]	Ala Ala Trp Asp Asp Thr Leu Ser Gly Trp Val		
[4885]	1	5	10
[4886]	<210> 439		
[4887]	<211> 122		
[4888]	<212> PRT		
[4889]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)		
[4890]	<400> 439		
[4891]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu		
[4892]	1	5	10
[4893]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr		
[4894]	20	25	30
[4895]	Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile		
[4896]	35	40	45
[4897]	Gly Glu Ile Asn His Ala Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys		
[4898]	50	55	60
[4899]	Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu		
[4900]	65	70	75
[4901]	Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala		
[4902]	85	90	95
[4903]	Arg Thr Arg Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Trp Ser Leu Phe Asp Tyr Trp		
[4904]	100	105	110
[4905]	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[4906]	115	120	
[4907]	<210> 440		
[4908]	<211> 16		
[4909]	<212> PRT		
[4910]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)		
[4911]	<400> 440		
[4912]	Glu Ile Asn His Ala Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser		
[4913]	1	5	10

[4914]	<210>	441
[4915]	<211>	110
[4916]	<212>	PRT
[4917]	<213>	人工序列 (Artificial sequence)
[4918]	<400>	441
[4919]	Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ala Pro Gly Gln	
[4920]	1	5 10 15
[4921]	Thr Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Asn Ser Asn Val Gly Thr Asn	
[4922]	20	25 30
[4923]	Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu	
[4924]	35	40 45
[4925]	Ile Tyr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser	
[4926]	50	55 60
[4927]	Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln	
[4928]	65	70 75 80
[4929]	Ala Glu Glu Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Thr Leu	
[4930]	85	90 95
[4931]	Asn Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu	
[4932]	100	105 110
[4933]	<210>	442
[4934]	<211>	11
[4935]	<212>	PRT
[4936]	<213>	人工序列 (Artificial sequence)
[4937]	<400>	442
[4938]	Ala Ala Trp Asp Asp Thr Leu Asn Ala Trp Val	
[4939]	1	5 10
[4940]	<210>	443
[4941]	<211>	122
[4942]	<212>	PRT
[4943]	<213>	人工序列 (Artificial sequence)
[4944]	<400>	443
[4945]	Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln	
[4946]	1	5 10 15
[4947]	Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Thr	
[4948]	20	25 30
[4949]	Gly Val Ala Val Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu	
[4950]	35	40 45
[4951]	Trp Leu Ala Leu Ile Asp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Ser Thr Ser	
[4952]	50	55 60
[4953]	Leu Lys Thr Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val	
[4954]	65	70 75 80
[4955]	Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr	

[4956]	85	90	95
[4957]	Cys Ala Arg Ile Ala Ser Gly Asp Ser Gly Gly Tyr Phe Ala Asp Trp		
[4958]	100	105	110
[4959]	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[4960]	115	120	
[4961]	<210> 444		
[4962]	<211> 108		
[4963]	<212> PRT		
[4964]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)		
[4965]	<400> 444		
[4966]	Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln		
[4967]	1 5 10 15		
[4968]	Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Asp Asp Lys Tyr Val		
[4969]	20 25 30		
[4970]	Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr		
[4971]	35 40 45		
[4972]	Arg Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser		
[4973]	50 55 60		
[4974]	Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met		
[4975]	65 70 75 80		
[4976]	Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Glu Ser Ser Ser Asp Gln		
[4977]	85 90 95		
[4978]	Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu		
[4979]	100 105		
[4980]	<210> 445		
[4981]	<211> 110		
[4982]	<212> PRT		
[4983]	<213> 人工序列 (Artificial sequence)		
[4984]	<400> 445		
[4985]	Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln		
[4986]	1 5 10 15		
[4987]	Thr Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Asn Ser Asn Val Gly Thr Asn		
[4988]	20 25 30		
[4989]	Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu		
[4990]	35 40 45		
[4991]	Ile Tyr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser		
[4992]	50 55 60		
[4993]	Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln		
[4994]	65 70 75 80		
[4995]	Ser Glu Glu Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Thr Leu		
[4996]	85 90 95		
[4997]	Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu		

[4998]	100	105	110
--------	-----	-----	-----

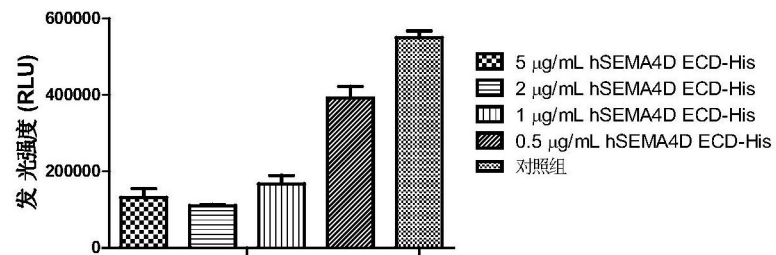


图1

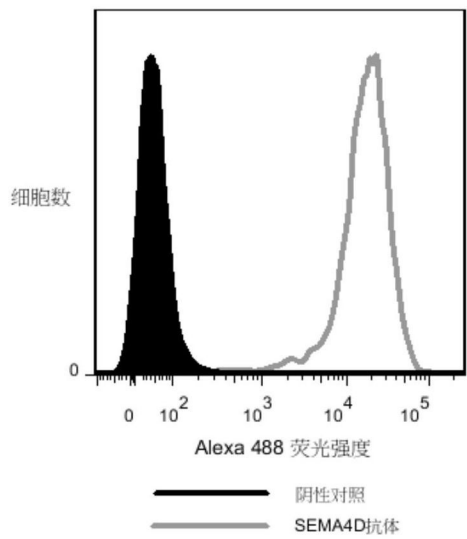


图2A

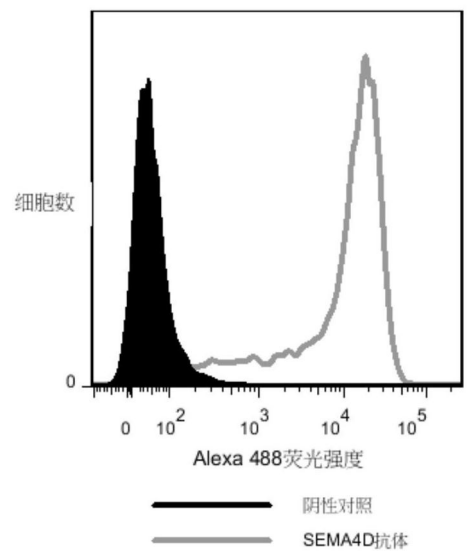


图2B

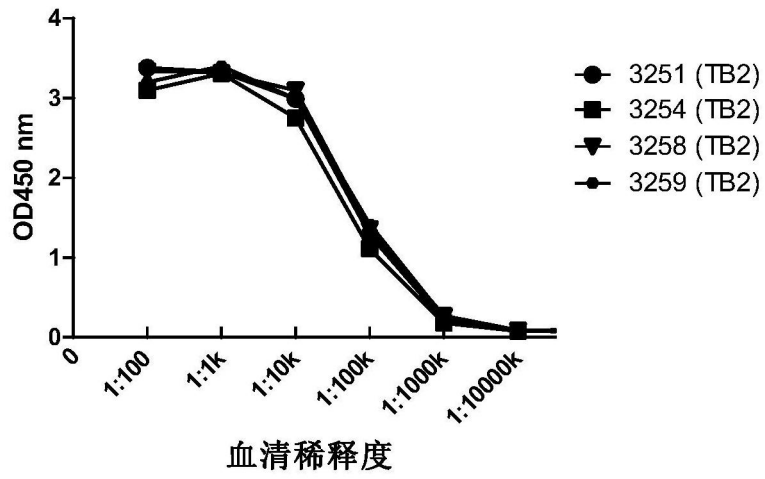


图3

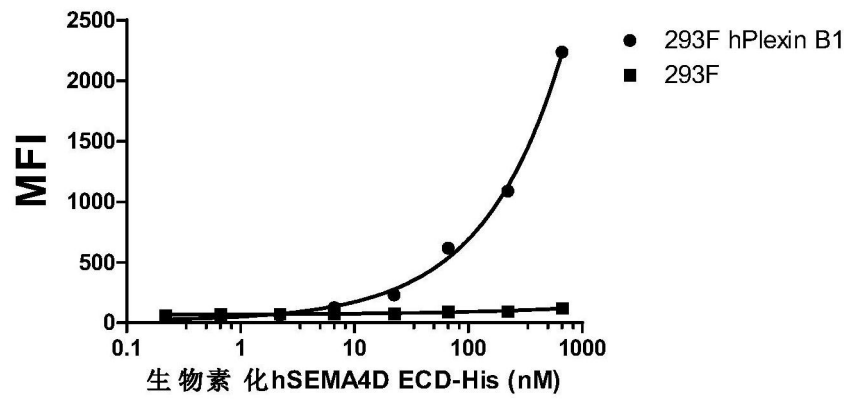


图4

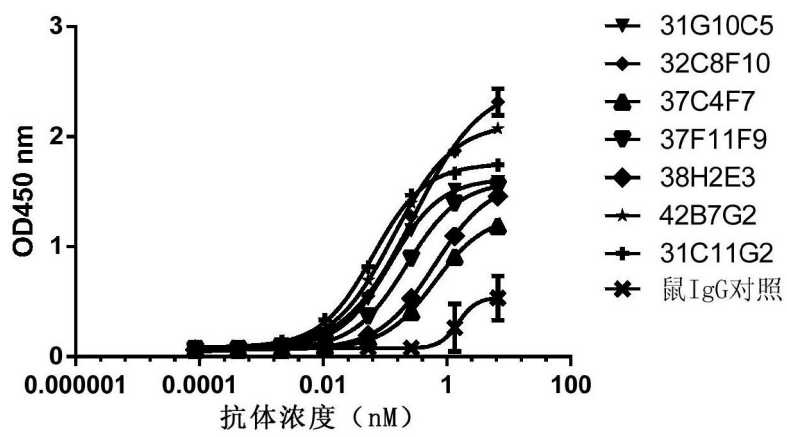


图5A

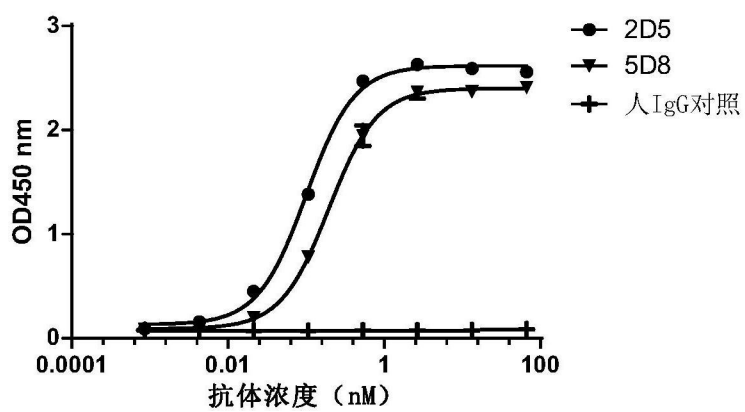


图5B

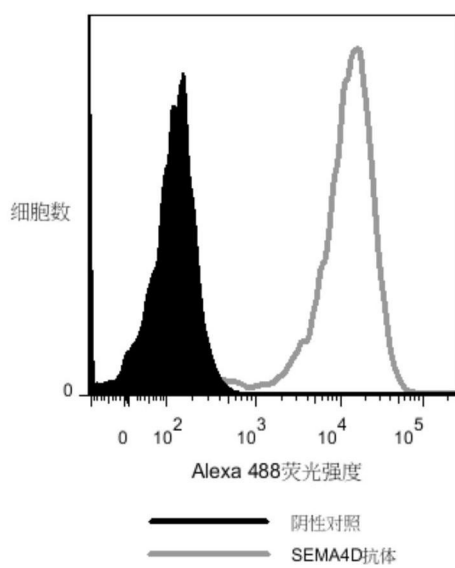


图6A

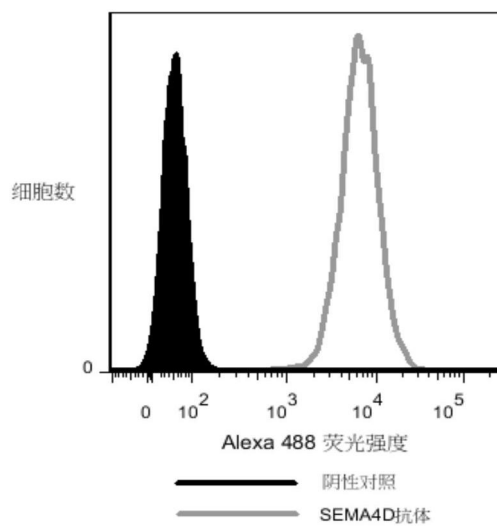


图6B

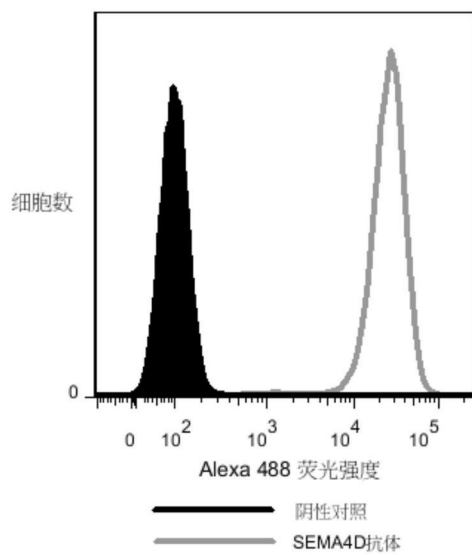


图6C

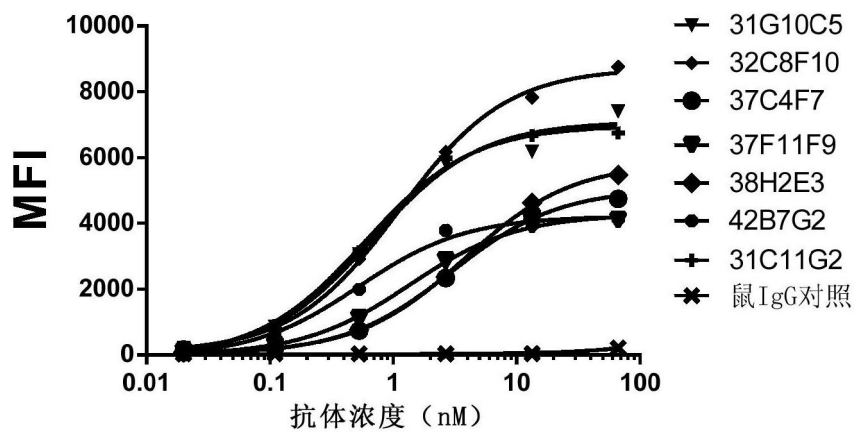


图7A

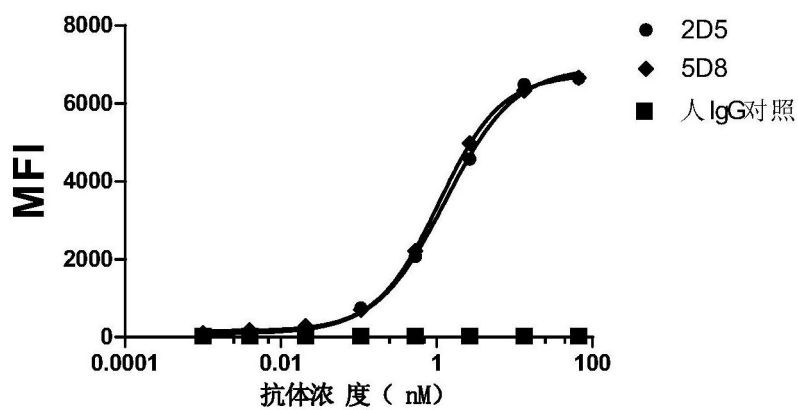


图7B

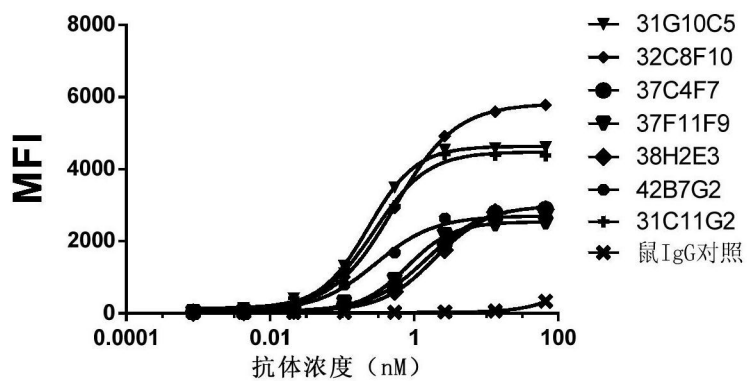


图8A

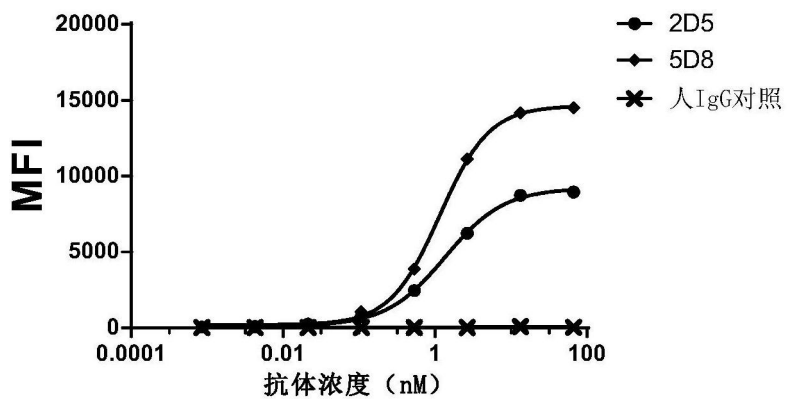


图8B

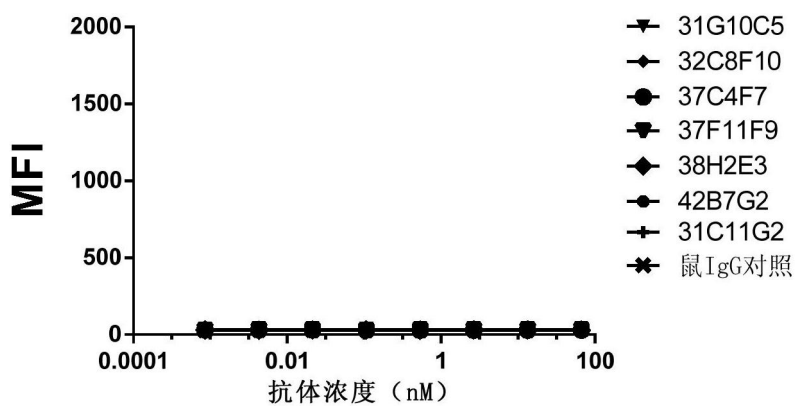


图9A

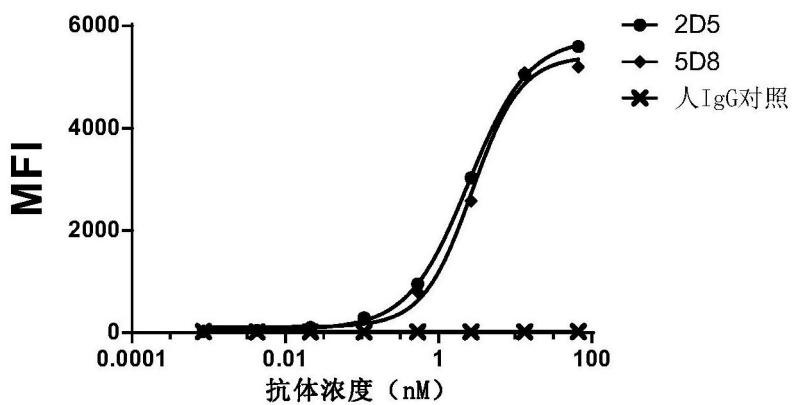


图9B

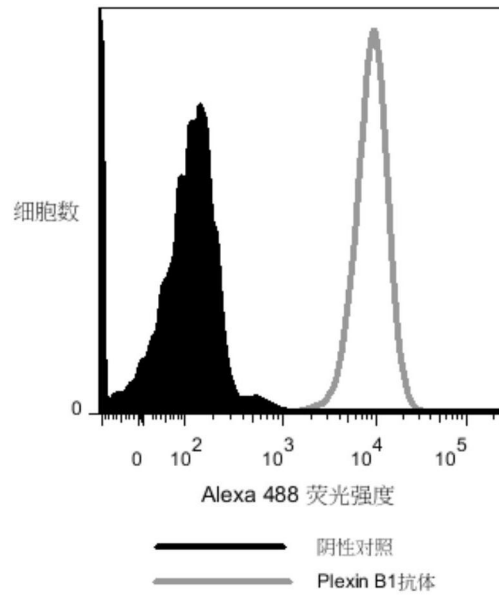


图10

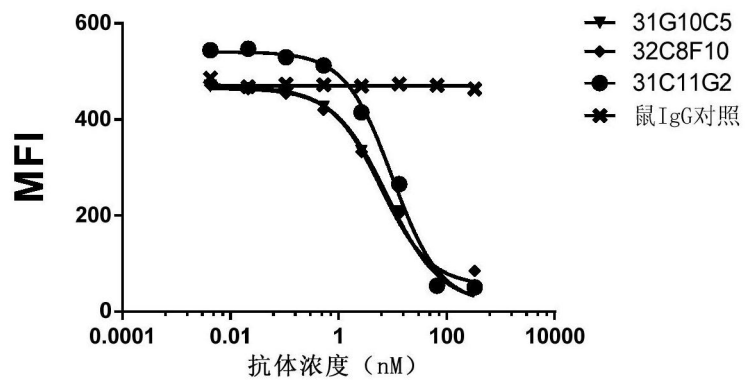


图11A

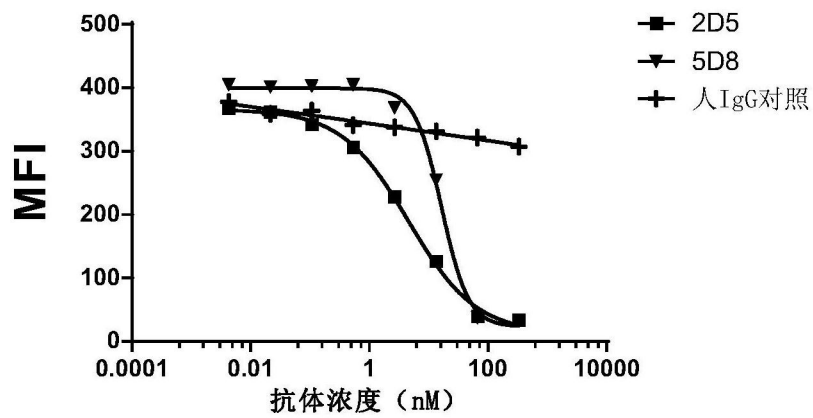


图11B

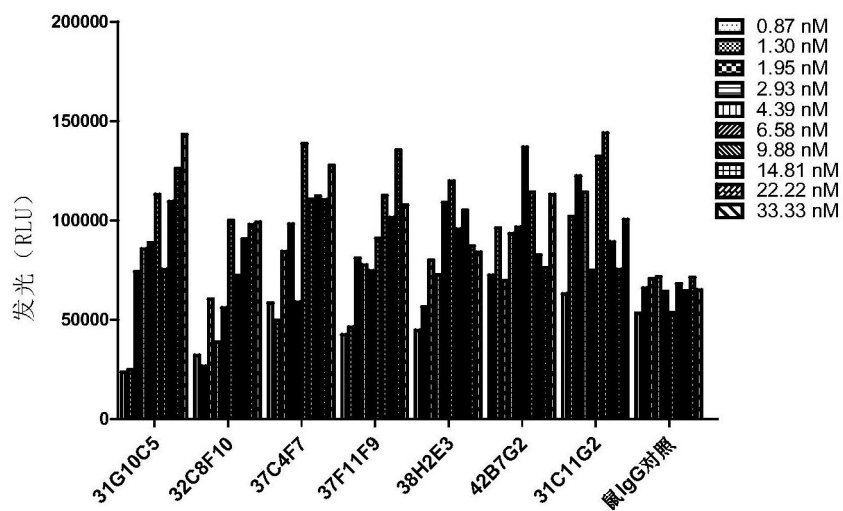


图12A

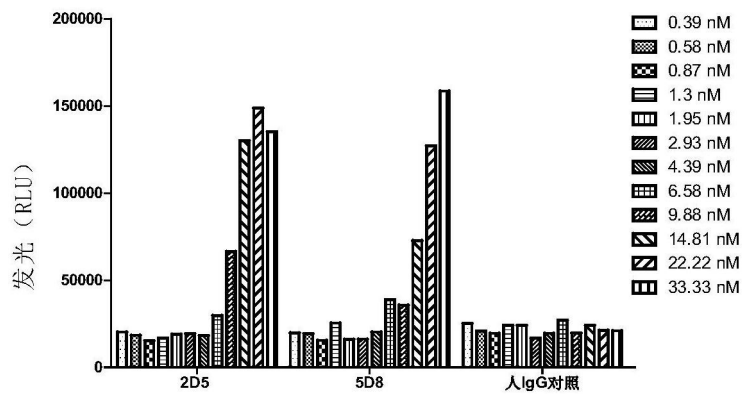


图12B

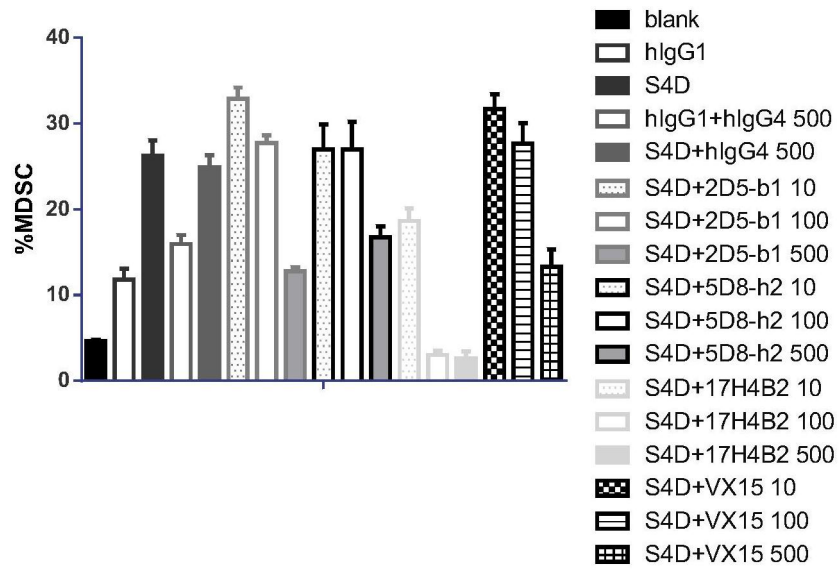


图13

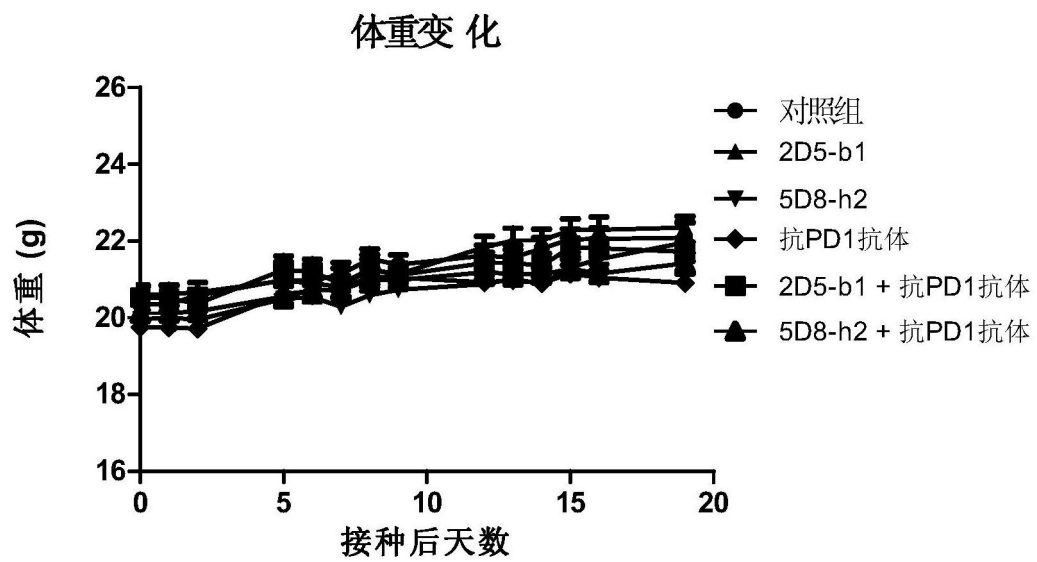


图14A

肿瘤生长

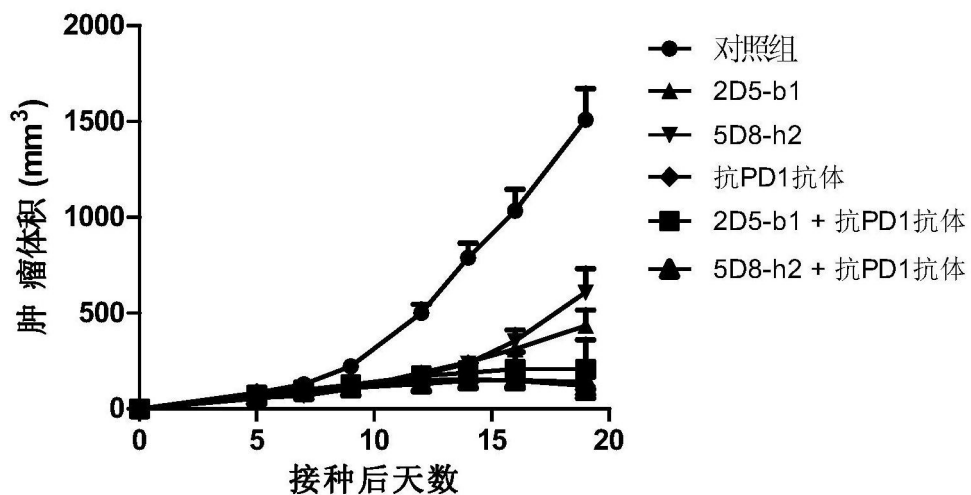


图14B

生存曲线

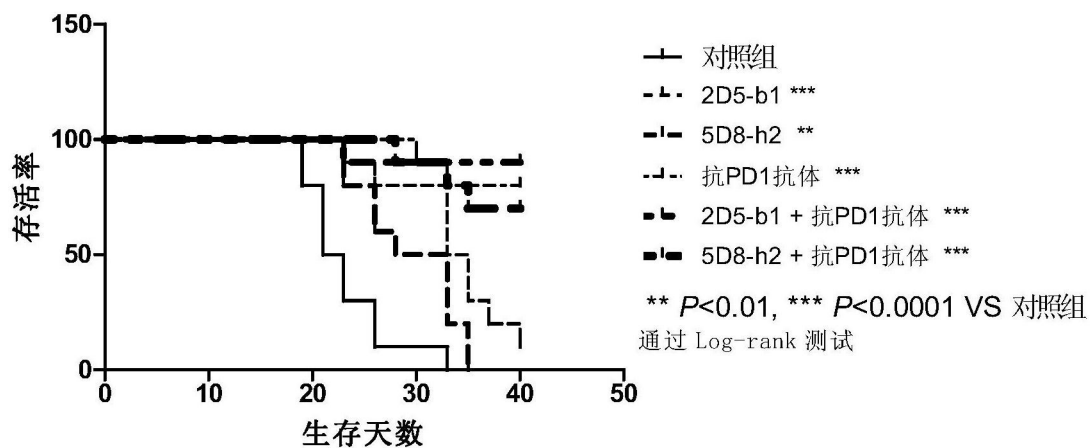


图14C