



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114126649 A

(43) 申请公布日 2022. 03. 01

(21) 申请号 202080051046.X

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司 11021

(22) 申请日 2020.06.10

代理人 柴云峰 张莹

(30) 优先权数据

2019-107894 2019.06.10 JP

2019-124364 2019.07.03 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.01.13

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2020/022771 2020.06.10

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/250915 JA 2020.12.17

(71) 申请人 中外制药株式会社

地址 日本国东京都

(72) 发明人 石黑敬弘 岸下升平 中村己贵子

罗兰·卡内奥·莫利

权利要求书1页 说明书105页

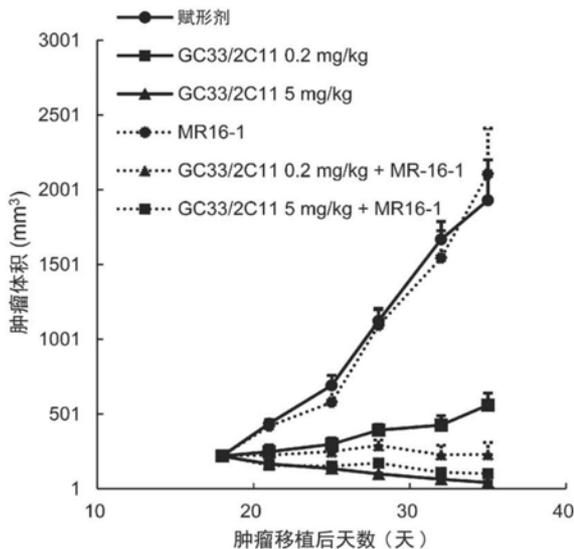
序列表210页 附图16页

(54) 发明名称

用于和细胞因子抑制剂组合使用的抗T细胞抗原结合分子

(57) 摘要

本公开提供抗T细胞抗原结合分子和细胞因子抑制剂的联合疗法。将T细胞作为效应细胞动员到肿瘤组织中的抗体被称为T细胞重定向抗体,其作为肿瘤治疗手段为人所知。另一方面,当抗体通过和T细胞结合,刺激全身性细胞因子产生时,其全身性作用也有导致诸如CRS这样的异常的担忧。本公开提供缓解全身性细胞因子产生的手段,实现抗T细胞抗原结合分子在肿瘤治疗中的更安全的使用。



1. 包含抗T细胞抗原结合分子的药物组合物,其用于和细胞因子抑制剂的联合疗法中使用。

2. 权利要求1的药物组合物,其中在所述药物组合物的施用前、同时或施用后,施用所述细胞因子抑制剂。

3. 权利要求1或2的药物组合物,其中在所述药物组合物的施用前或同时,施用所述细胞因子抑制剂。

4. 权利要求1至3中任一项的药物组合物,其中在施用所述药物组合物的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前、1天前或当天,在施用所述药物组合物前施用所述细胞因子抑制剂。

5. 权利要求1至4中任一项的药物组合物,其中在施用所述药物组合物的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,进一步施用所述细胞因子抑制剂。

6. 权利要求1至5中任一项的药物组合物,其中在施用所述药物组合物后,发生CRS或CRS的征兆时,进一步施用所述细胞因子抑制剂。

7. 权利要求6的药物组合物,其中所述CRS为2级以上或3级以上的CRS。

8. 权利要求1至7的药物组合物,其中在施用所述药物组合物后,施用所述细胞因子抑制剂。

9. 权利要求1或8的药物组合物,其中在施用所述药物组合物后,发生CRS或CRS的征兆时,施用所述细胞因子抑制剂。

10. 权利要求8或9的药物组合物,其中所述CRS为2级以上或3级以上的CRS。

11. 权利要求1至10中任一项的药物组合物,其中所述细胞因子抑制剂为选自IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、IL-1Ra、IL-2R、IFN- α 、IFN- γ 、MIP-1 α 、MIP-1 β 、MCP-1、TNF α 、GM-CSF、G-CSF、CXCL9、CXCL10、CXCR因子、VEGF、RANTES、嗜酸性粒细胞趋化因子、EGF、HGF、FGF- β 、CD30、CD30L、CD40、CD40L、铁蛋白、RAGE中的1种以上细胞因子的抑制剂。

12. 权利要求1至11中任一项的药物组合物,其中所述细胞因子抑制剂为抗IL6R抗体。

13. 权利要求1至12中任一项的药物组合物,其中所述细胞因子抑制剂为托珠单抗,其中托珠单抗对体重30kg以上的患者以每次8mg/kg或其以下的剂量施用,对体重不足30kg的患者以每次12mg/kg或其以下的剂量施用。

14. 权利要求1至13中任一项的药物组合物,其中在所述药物组合物的施用前或同时,不施用皮质类固醇(Corticosteroid)。

15. 权利要求1至14中任一项的药物组合物,其中在所述药物组合物的施用前、同时或施用后,进一步施用皮质类固醇。

用于和细胞因子抑制剂组合使用的抗T细胞抗原结合分子

技术领域

[0001] 本公开涉及用于和细胞因子抑制剂组合使用的抗T细胞抗原结合分子。本公开进一步涉及药物组合物和方法,其用于预防、减轻、或治疗伴随抗T细胞抗原结合分子施用的因细胞因子产生而引起的副作用。

背景技术

[0002] 抗体在血浆中的稳定性高,副作用少,因此作为医药品受到关注(非专利文献1和非专利文献2)。已知抗体不仅诱导和抗原结合的作用、激动剂作用和拮抗剂作用,也诱导ADCC (Antibody Dependent Cytotoxicity:抗体依赖性细胞毒性)、ADCP (Antibody Dependent Cell phagocytosis:抗体依赖性细胞吞噬作用、CDC (补体依赖性细胞毒性)等效应细胞所引起的细胞毒性(也称为效应功能),对癌细胞发挥抗肿瘤效果(非专利文献3)。迄今为止,关于显示出优良抗肿瘤效果的多种治疗用抗体,已开发出以癌治疗为目的医药品(非专利文献4),且发现现有的治疗用抗体有优良的作用,但通过施用此类抗体得到的治疗成绩仍无法令人满意。

[0003] 作为抑制多个靶标的分子,已研究出以1分子和两种以上抗原结合的抗体(Bispecific antibodies、双特异性抗体)。如果双特异性抗体所识别的抗原均为在癌中特异性地表达的抗原,则和任一抗原结合都会显示出对于癌细胞的细胞毒性,因此可期待比识别一个抗原的通常的抗体医药品更有效率的抗肿瘤效果。

[0004] 作为双特异性抗体的一种,从1980年代起已知有T细胞重定向抗体(T cell-redirecting antibody),其为动员T细胞作为效应细胞,且以细胞杀伤作为其抗肿瘤效果的机制的抗体(非专利文献5、6、7)。不同于动员NK细胞或巨噬细胞作为效应细胞的ADCC作为其抗肿瘤效果的机制的抗体,T细胞重定向抗体是双特异性抗体,其包含:针对T细胞上的T细胞受体(TCR)复合体的构成亚单位中的任一种的抗体、特别是和CD3 ϵ 链结合的抗体,及和作为靶标的癌细胞上的抗原结合的抗体。通过T细胞重定向抗体同时和CD3 γ 链及癌抗原结合,T细胞接近癌细胞。其结果为,认为利用T细胞所具有的细胞杀伤作用,对癌细胞发挥抗肿瘤效果。例如,近年来,提供了新的T细胞重定向抗体,其具有以2个Fab分别和癌抗原(GPC3)和在T细胞中表达的CD3 ϵ 链结合,且对于Fc γ R的结合活性降低的Fc区(专利文献1、2)。

[0005] 另一方面,有报告称伴随T细胞重定向抗体发挥高抗肿瘤活性而产生毒性,例如产生细胞因子释放综合征(Cytokine Release Syndrome, CRS)(非专利文献8)。

[0006] [现有技术文献]

[0007] [专利文献]

[0008] [专利文献1]W02012/073985

[0009] [专利文献2]W02016/047722

[0010] [非专利文献]

[0011] [非专利文献1]Nat, Biotechnol. (2005) 23, 1073-1078

- [0012] [非专利文献2] Eur J Pharm Biopharm. (2005) 59 (3) ,389-396
- [0013] [非专利文献3] Drug Des Devel Ther (2009) 3,7-16
- [0014] [非专利文献4] Clin Cancer Res. (2010) 16 (1) ,11-20
- [0015] [非专利文献5] Nature (1985) 314 (6012) ,628-31
- [0016] [非专利文献6] Int J Cancer (1988) 41 (4) ,609-15.
- [0017] [非专利文献7] Proc Natl Acad Sci USA (1986) 83 (5) ,1453-7
- [0018] [非专利文献8] Cancer J. 2014Mar-Apr;20 (2) :119-122.
- [0019] 发明概述
- [0020] [发明需要解决的问题]
- [0021] 在非限定性的一个实施方案中,本公开涉及包含抗T细胞抗原结合分子和细胞因子抑制剂的联合疗法和用于该联合疗法的药物组合物等。
- [0022] [解决问题的手段]
- [0023] 在非限定性的一个实施方案中,发明人等人发现,通过施用细胞因子抑制剂,可在个体中预防、减轻、或治疗伴随抗T细胞抗原结合分子施用的细胞因子释放综合征 (CRS)。
- [0024] 在非限定性的一个实施方案中,本公开涉及以下:
- [0025] (A1) 药物组合物,其为包含抗T细胞抗原结合分子的药物组合物,且用于和细胞因子抑制剂的联合疗法中使用。
- [0026] (A1-1) (A1) 的药物组合物,其中在所述药物组合物的施用前、同时或施用后,施用所述细胞因子抑制剂。
- [0027] (A1-2) (A1) 或 (A1-1) 的药物组合物,其中在所述药物组合物的施用前或同时,施用所述细胞因子抑制剂。
- [0028] (A1-3) (A1) 至 (A1-2) 中任一项的药物组合物,其中在施用所述药物组合物的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前、1天前或当天,在施用所述药物组合物前施用所述细胞因子抑制剂。
- [0029] (A1-4) (A1) 至 (A1-3) 中任一项的药物组合物,其中在施用所述药物组合物的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,进一步施用所述细胞因子抑制剂。
- [0030] (A1-5) (A1) 至 (A1-4) 中任一项的药物组合物,其中在施用所述药物组合物后,发生CRS或CRS的征兆时,进一步施用所述细胞因子抑制剂。
- [0031] (A1-6) (A1-5) 的药物组合物,其中所述CRS为2级以上或3级以上的CRS。
- [0032] (A1-7) (A1) 或 (A1-1) 的药物组合物,其中在施用所述药物组合物后,施用所述细胞因子抑制剂。
- [0033] (A1-8) (A1) 或 (A1-7) 的药物组合物,其中在施用所述药物组合物后,发生CRS或CRS的征兆时,施用所述细胞因子抑制剂。
- [0034] (A1-9) (A1-7) 或 (A1-8) 的药物组合物,其中所述CRS为2级以上、或3级以上的CRS。
- [0035] (A1-10) (A1) 至 (A1-9) 中任一项的药物组合物,其中所述细胞因子抑制剂为选自IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、IL-1Ra、IL-2R、IFN- α 、IFN- γ 、MIP-1 α 、MIP-1 β 、MCP-1、TNF α 、GM-CSF、G-CSF、CXCL9、CXCL10、CXCR因子、VEGF、RANTES、嗜酸性粒细胞趋化因子 (eotaxin)、EGF、HGF、FGF- β 、CD30、CD30L、CD40、CD40L、铁蛋白 (ferritin)、RAGE中的1种以上细胞因子的抑制剂。

[0036] (A1-11) (A1) 至 (A1-10) 中任一项的药物组合物,其中所述细胞因子抑制剂为抗 IL6R 抗体。

[0037] (A1-12) (A1) 至 (A1-11) 中任一项的药物组合物,其中所述细胞因子抑制剂为托珠单抗 (Tocilizumab),托珠单抗是对体重 30kg 以上的患者以每次 8mg/kg 或其以下的剂量施用,且对体重不足 30kg 的患者以每次 12mg/kg 或其以下的剂量施用。

[0038] (A1-13) (A1) 至 (A1-12) 中任一项的药物组合物,其中在所述药物组合物的施用前或同时,不施用皮质类固醇 (Corticosteroid)。

[0039] (A1-14) (A1) 至 (A1-12) 中任一项的药物组合物,其中在所述药物组合物的施用前、同时或施用后,进一步施用皮质类固醇。

[0040] (A1-15) (A1-13) 或 (A1-14) 的药物组合物,其中所述皮质类固醇为地塞米松 (Dexamethasone)、其药学上可接受的盐、或其衍生物。

[0041] (A1-16) (A1) 至 (A1-15) 中任一项的药物组合物,其中所述抗 T 细胞抗原结合分子为包含如下结构域的双特异性抗原结合分子:

[0042] (1) 包含具有 T 细胞受体复合体结合活性的抗体可变区的结构域、及

[0043] (2) 包含具有癌抗原结合活性的抗体可变区的结构域。

[0044] (A1-17) (A1) 至 (A1-16) 中任一项的药物组合物,其中所述抗 T 细胞抗原结合分子为包含如下结构域的双特异性抗体:

[0045] (1) 包含具有 T 细胞受体复合体结合活性的抗体可变区的结构域、

[0046] (2) 包含具有磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3 (glypican 3) 结合活性的抗体可变区的结构域、及

[0047] (3) 包含对于 Fc γ 受体的结合活性下降的 Fc 区的结构域。

[0048] (A1-18) (A1) 至 (A1-17) 中任一项的药物组合物,其用于癌症的治疗。

[0049] (A1-19) (A1) 至 (A1-18) 中任一项的药物组合物,其用于预防或减轻伴随所述抗 T 细胞抗原结合分子的施用的细胞因子释放综合征,且治疗癌症。

[0050] 另外,根据本公开,提供包括以下各实施方案,且伴随细胞因子抑制剂的预先施用的抗 T 细胞抗原结合分子的施用(关于抗 T 细胞抗原结合分子的各次施用,进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况)。

[0051] (A2) 药物组合物,其为包含抗 T 细胞抗原结合分子的药物组合物,且用于和细胞因子抑制剂的联合疗法中使用,此处,在该联合疗法中,

[0052] (i) 反复施用该药物组合物,

[0053] (ii) 在该药物组合物的各次施用前或同时,施用该细胞因子抑制剂。

[0054] (A2-1) (A2) 的药物组合物,其中以相同剂量反复施用所述药物组合物。

[0055] (A2-2) (A2) 或 (A2-1) 的药物组合物,其中以每周 1 次、2 周 1 次、或 3 周 1 次的间隔反复施用所述药物组合物。

[0056] (A2-3) (A2) 至 (A2-2) 中任一项的药物组合物,其中在所述药物组合物的各次施用的 6 天前、5 天前、4 天前、3 天前、2 天前、1 天前,或者当天,在施用所述药物组合物前施用所述细胞因子抑制剂。

[0057] (A2-4) (A2) 至 (A2-3) 中任一项的药物组合物,其中在施用所述药物组合物的当天、1 天后、2 天后、3 天后、4 天后、5 天后或 6 天后,进一步施用所述细胞因子抑制剂。

[0058] (A2-5) (A2) 至 (A2-4) 中任一项的药物组合物,其中在施用所述药物组合物后,发生CRS或CRS的征兆时,进一步施用所述细胞因子抑制剂。

[0059] (A2-6) (A2-5) 的药物组合物,其中所述CRS为2级以上或3级以上的CRS。

[0060] (A2-7) (A2) 至 (A2-6) 中任一项的药物组合物,其中所述细胞因子抑制剂为选自IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、IL-1Ra、IL-2R、IFN- α 、IFN- γ 、MIP-1 α 、MIP-1 β 、MCP-1、TNF α 、GM-CSF、G-CSF、CXCL9、CXCL10、CXCR因子、VEGF、RANTES、嗜酸性粒细胞趋化因子、EGF、HGF、FGF- β 、CD30、CD30L、CD40、CD40L、铁蛋白、RAGE中的1种以上细胞因子的抑制剂。

[0061] (A2-8) (A2) 至 (A2-7) 中任一项的药物组合物,其中所述细胞因子抑制剂为抗IL6R抗体。

[0062] (A2-9) (A2) 至 (A2-8) 中任一项的药物组合物,其中所述细胞因子抑制剂为托珠单抗,托珠单抗是对体重30kg以上的患者以每次8mg/kg或其以下的剂量施用,且对体重不足30kg的患者以每次12mg/kg或其以下的剂量施用。

[0063] (A2-10) (A2) 至 (A2-9) 中任一项的药物组合物,其中在所述药物组合物的施用前或同时,不施用皮质类固醇(Corticosteroid)。

[0064] (A2-11) (A2) 至 (A2-9) 中任一项的药物组合物,其中在所述药物组合物的施用前、同时或施用后,进一步施用皮质类固醇(Corticosteroid)。

[0065] (A2-12) (A2) 至 (A2-9) 中任一项的药物组合物,其中A2-10) 或 (A2-11) 的药物组合物,其中所述皮质类固醇为地塞米松(Dexamethasone)、其药学上可接受的盐、或其衍生物。

[0066] (A2-13) (A2) 至 (A2-12) 中任一项的药物组合物,其中所述抗T细胞抗原结合分子为包含如下结构域的双特异性抗原结合分子:

[0067] (1) 包含具有T细胞受体复合体结合活性的抗体可变区的结构域、及

[0068] (2) 包含具有癌抗原结合活性的抗体可变区的结构域。

[0069] (A2-14) (A2) 至 (A2-13) 中任一项的药物组合物,其中所述抗T细胞抗原结合分子为包含如下结构域的双特异性抗体:

[0070] (1) 包含具有T细胞受体复合体结合活性的抗体可变区的结构域、

[0071] (2) 包含具有磷脂酰肌醇蛋白聚糖3结合活性的抗体可变区的结构域、及

[0072] (3) 包含对于Fc γ 受体的结合活性下降的Fc区的结构域。

[0073] (A2-15) (A2) 至 (A2-14) 中任一项的药物组合物,其用于癌症的治疗。

[0074] (A2-16) (A2) 至 (A2-15) 中任一项的药物组合物,其用于预防或减轻伴随所述抗T细胞抗原结合分子的施用的细胞因子释放综合征,且治疗癌症。

[0075] 或者,根据本公开,提供以下各实施方案(关于抗T细胞抗原结合分子最初的1次或多次施用,进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况):

[0076] (A3) 药物组合物,其为包含抗T细胞抗原结合分子的药物组合物,且用于和细胞因子抑制剂的联合疗法中使用,此处,在该联合疗法中,

[0077] (i) 反复施用该药物组合物,

[0078] (ii) 在该药物组合物最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次、或第1~5次的各次施用前或同时,施用该细胞因子抑制剂。

[0079] (A3-1) (A3) 的药物组合物,其中以相同剂量反复施用所述药物组合物。

[0080] (A3-2) (A3) 或 (A3-1) 的药物组合物,其中以每周1次、2周1次、或3周1次的间隔反复施用所述药物组合物。

[0081] (A3-3) (A3) 至 (A3-2) 中任一项的药物组合物,其中在所述药物组合物最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次、或第1~5次的各次施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前、1天前,或者当天,在施用所述药物组合物前施用所述细胞因子抑制剂。

[0082] (A3-4) (A3) 至 (A3-3) 中任一项的药物组合物,其中在所述药物组合物最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次、或第1~5次的施用当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,进一步施用所述细胞因子抑制剂。

[0083] (A3-5) (A3) 至 (A3-4) 中任一项的药物组合物,其中在施用所述药物组合物后,发生CRS或CRS的征兆时,进一步施用所述细胞因子抑制剂。

[0084] (A3-6) (A3-5) 的药物组合物,其中所述CRS为2级以上或3级以上的CRS。

[0085] (A3-7) (A3) 至 (A3-6) 中任一项的药物组合物,其中所述细胞因子抑制剂为选自IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、IL-1Ra、IL-2R、IFN- α 、IFN- γ 、MIP-1 α 、MIP-1 β 、MCP-1、TNF α 、GM-CSF、G-CSF、CXCL9、CXCL10、CXCR因子、VEGF、RANTES、嗜酸性粒细胞趋化因子、EGF、HGF、FGF- β 、CD30、CD30L、CD40、CD40L、铁蛋白、RAGE中的1种以上细胞因子的抑制剂。

[0086] (A3-8) (A3) 至 (A3-7) 中任一项的药物组合物,其中所述细胞因子抑制剂为抗IL6R抗体。

[0087] (A3-9) (A3) 至 (A3-8) 中任一项的药物组合物,其中所述细胞因子抑制剂为托珠单抗,托珠单抗是对体重30kg以上的患者以每次8mg/kg或其以下的剂量施用,且对体重不足30kg的患者以每次12mg/kg或其以下的剂量施用。

[0088] (A3-10) (A3) 至 (A3-9) 中任一项的药物组合物,其中在所述药物组合物的施用前或同时,不施用皮质类固醇(Corticosteroid)。

[0089] (A3-11) (A3) 至 (A3-9) 中任一项的药物组合物,其中在所述药物组合物的施用前、同时或施用后,进一步施用皮质类固醇(Corticosteroid)。

[0090] (A3-12) (A3-10) 或 (A3-11) 的药物组合物,其中所述皮质类固醇为地塞米松(Dexamethasone)、其药学上可接受的盐、或其衍生物。

[0091] (A3-13) (A3) 至 (A3-12) 中任一项的药物组合物,其中所述抗T细胞抗原结合分子为包含如下结构域的双特异性抗原结合分子:

[0092] (1) 包含具有T细胞受体复合体结合活性的抗体可变区的结构域、及

[0093] (2) 包含具有癌抗原结合活性的抗体可变区的结构域。

[0094] (A3-14) (A3) 至 (A3-13) 中任一项的药物组合物,其中所述抗T细胞抗原结合分子为包含如下结构域的双特异性抗体:

[0095] (1) 包含具有T细胞受体复合体结合活性的抗体可变区的结构域、

[0096] (2) 包含具有磷脂酰肌醇蛋白聚糖3结合活性的抗体可变区的结构域、及

[0097] (3) 包含对于Fc γ 受体的结合活性下降的Fc区的结构域。

[0098] (A3-15) (A3) 至 (A3-14) 中任一项的药物组合物,其用于癌症的治疗。

[0099] (A3-16) (A3) 至 (A3-15) 中任一项的药物组合物,其用于预防或减轻伴随所述抗T细胞抗原结合分子的施用的细胞因子释放综合征,且治疗癌症。

[0100] 或者,本公开提供以下各实施方案(在抗T细胞抗原结合分子的每一施用周期中,进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况)。

[0101] (A4) 药物组合物,其为包含抗T细胞抗原结合分子的药物组合物,且用于和细胞因子抑制剂的联合疗法中使用,此处,在该联合疗法中,

[0102] (i) 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期反复施用该药物组合物,

[0103] (ii) 在该各施用周期中该药物组合物的初次施用前或同时,施用该细胞因子抑制剂。

[0104] (A4-1) (A4) 的药物组合物,其中以相同剂量反复施用所述药物组合物。

[0105] (A4-2) (A4) 或 (A4-1) 的药物组合物,其中所述药物组合物是以每周1次、2周1次、或3周1次的间隔反复施用。

[0106] (A4-3) (A4) 至 (A4-2) 中任一项的药物组合物,其中在所述各施用周期中,在所述药物组合物的初次施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前、1天前,或者当天,在施用所述药物组合物前施用所述细胞因子抑制剂。

[0107] (A4-4) (A4) 至 (A4-3) 中任一项的药物组合物,其中在所述各施用周期中,在所述药物组合物的初次施用的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后、或6天后,进一步施用所述细胞因子抑制剂。

[0108] (A4-5) (A4) 至 (A4-4) 中任一项的药物组合物,其中在施用所述药物组合物后,发生CRS或CRS的征兆时,进一步施用所述细胞因子抑制剂。

[0109] (A4-6) (A4-5) 的药物组合物,其中所述CRS为2级以上或3级以上的CRS。

[0110] (A4-7) (A4) 至 (A4-6) 中任一项的药物组合物,其中所述细胞因子抑制剂为选自IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、IL-1Ra、IL-2R、IFN- α 、IFN- γ 、MIP-1 α 、MIP-1 β 、MCP-1、TNF α 、GM-CSF、G-CSF、CXCL9、CXCL10、CXCR因子、VEGF、RANTES、嗜酸性粒细胞趋化因子、EGF、HGF、FGF- β 、CD30、CD30L、CD40、CD40L、铁蛋白、RAGE中的1种以上细胞因子的抑制剂。

[0111] (A4-8) (A4) 至 (A4-7) 中任一项的药物组合物,其中所述细胞因子抑制剂为抗IL6R抗体。

[0112] (A4-9) (A4) 至 (A4-8) 中任一项的药物组合物,其中所述细胞因子抑制剂为托珠单抗,托珠单抗是对体重30kg以上的患者以每次8mg/kg或其以下的剂量施用,且对体重不足30kg的患者以每次12mg/kg或其以下的剂量施用。

[0113] (A4-10) (A4) 至 (A4-9) 中任一项的药物组合物,其中在所述药物组合物的施用前或同时,不施用皮质类固醇(Corticosteroid)。

[0114] (A4-11) (A4) 至 (A4-9) 中任一项的药物组合物,其中在所述药物组合物的施用前、同时或施用后,进一步施用皮质类固醇(Corticosteroid)。

[0115] (A4-12) (A4-10) 或 (A4-11) 的药物组合物,其中所述皮质类固醇为地塞米松(Dexamethasone)、其药学上可接受的盐、或其衍生物。

[0116] (A4-13) (A4) 至 (A4-12) 中任一项的药物组合物,其中所述抗T细胞抗原结合分子为包含如下结构域的双特异性抗原结合分子:

[0117] (1) 包含具有T细胞受体复合体结合活性的抗体可变区的结构域、及

- [0118] (2) 包含具有癌抗原结合活性的抗体可变区的结构域。
- [0119] (A4-14) (A4) 至 (A4-13) 中任一项的药物组合物,其中所述抗T细胞抗原结合分子为包含如下结构域的双特异性抗体:
- [0120] (1) 包含具有T细胞受体复合体结合活性的抗体可变区的结构域、
- [0121] (2) 包含具有磷脂酰肌醇蛋白聚糖3结合活性的抗体可变区的结构域、及
- [0122] (3) 包含对于Fc γ 受体的结合活性下降的Fc区的结构域。
- [0123] (A4-15) (A4) 至 (A4-14) 中任一项的药物组合物,其用于癌症的治疗。
- [0124] (A4-16) (A4) 至 (A4-15) 中任一项的药物组合物,其用于预防或减轻伴随所述抗T细胞抗原结合分子的施用的细胞因子释放综合征,且治疗癌症。
- [0125] 或者,本公开包括以下各实施方案(在抗T细胞抗原结合分子的每一施用周期中,进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况):
- [0126] (A5) 药物组合物,其为包含抗T细胞抗原结合分子的药物组合物,且用于和细胞因子抑制剂的联合疗法中使用,此处,在该联合疗法中,
- [0127] (i) 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期反复施用该药物组合物,
- [0128] (ii) (a) 在初次的施用周期中,在该药物组合物的各次施用前或同时,施用该细胞因子抑制剂, (b) 在第2次以后的施用周期中,在该各施用周期中该药物组合物的初次施用前或同时,施用该细胞因子抑制剂。
- [0129] (A5-1) (A5) 的药物组合物,其中以相同剂量反复施用所述药物组合物。
- [0130] (A5-2) (A5) 或 (A5-1) 的药物组合物,其中所述药物组合物是以每周1次、2周1次、或3周1次的间隔反复施用。
- [0131] (A5-3) (A5) 至 (A5-2) 中任一项的药物组合物,其中
- [0132] (a) 在所述初次的施用周期中,在所述药物组合物的各次施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前、1天前,或者当天,及
- [0133] (b) 在所述第2次以后的施用周期中,在该各施用周期中,在所述药物组合物的初次施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前、1天前,或者当天,在施用所述药物组合物前施用所述细胞因子抑制剂。
- [0134] (A5-4) (A5) 至 (A5-3) 中任一项的药物组合物,其中
- [0135] (a) 在所述初次的施用周期中,在所述药物组合物的各次施用的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,及
- [0136] (b) 在所述第2次以后的施用周期中,在该各施用周期中,在所述药物组合物的初次施用的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,进一步施用所述细胞因子抑制剂。
- [0137] (A5-5) (A5) 至 (A5-4) 中任一项的药物组合物,其中在施用所述药物组合物后,发生CRS或CRS的征兆时,进一步施用所述细胞因子抑制剂。
- [0138] (A5-6) (A5-5) 的药物组合物,其中所述CRS为2级以上或3级以上的CRS。
- [0139] (A5-7) (A5) 至 (A5-6) 中任一项的药物组合物,其中所述细胞因子抑制剂为选自IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、IL-1Ra、IL-2R、IFN- α 、IFN- γ 、MIP-1 α 、MIP-1 β 、MCP-1、TNF α 、GM-CSF、G-CSF、CXCL9、CXCL10、CXCR因子、

VEGF、RANTES、嗜酸性粒细胞趋化因子、EGF、HGF、FGF- β 、CD30、CD30L、CD40、CD40L、铁蛋白、RAGE中的1种以上细胞因子的抑制剂。

[0140] (A5-8) (A5) 至 (A5-7) 中任一项的药物组合物,其中所述细胞因子抑制剂为抗IL6R抗体。

[0141] (A5-9) (A5) 至 (A5-8) 中任一项的药物组合物,其中所述细胞因子抑制剂为托珠单抗,托珠单抗是对体重30kg以上的患者以每次8mg/kg或其以下的剂量施用,且对体重不足30kg的患者以每次12mg/kg或其以下的剂量施用。

[0142] (A5-10) (A5) 至 (A5-9) 中任一项的药物组合物,其中在所述药物组合物的施用前或同时,不施用皮质类固醇(Corticosteroid)。

[0143] (A5-11) (A5) 至 (A5-9) 中任一项的药物组合物,其中在所述药物组合物的施用前、同时或施用后,进一步施用皮质类固醇(Corticosteroid)。

[0144] (A5-12) (A5-10) 或 (A5-11) 的药物组合物,其中所述皮质类固醇为地塞米松(Dexamethasone)、其药学上可接受的盐、或其衍生物。

[0145] (A5-13) (A5) 至 (A5-12) 中任一项的药物组合物,其中所述抗T细胞抗原结合分子为包含如下结构域的双特异性抗原结合分子:

[0146] (1) 包含具有T细胞受体复合体结合活性的抗体可变区的结构域、及

[0147] (2) 包含具有癌抗原结合活性的抗体可变区的结构域。

[0148] (A5-14) (A5) 至 (A5-13) 中任一项的药物组合物,其中所述抗T细胞抗原结合分子为包含如下结构域的双特异性抗体:

[0149] (1) 包含具有T细胞受体复合体结合活性的抗体可变区的结构域、

[0150] (2) 包含具有磷脂酰肌醇蛋白聚糖3结合活性的抗体可变区的结构域、及

[0151] (3) 包含对于Fc γ 受体的结合活性下降的Fc区的结构域。

[0152] (A5-15) (A5) 至 (A5-14) 中任一项的药物组合物,其用于癌症的治疗。

[0153] (A5-16) (A5) 至 (A5-15) 中任一项的药物组合物,其用于预防或减轻伴随所述抗T细胞抗原结合分子的施用的细胞因子释放综合征,且治疗癌症。

[0154] 另外,本公开涉及由以下实施方案所构成的、伴随细胞因子抑制剂的预先施用的抗T细胞抗原结合分子的施用(在包含递增施用期间和其后的维持施用期间的方案中,关于抗T细胞抗原结合分子的各次施用,进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况)。

[0155] (A6) 药物组合物,其为包含抗T细胞抗原结合分子的药物组合物,且用于和细胞因子抑制剂的联合疗法中使用,此处,关于该联合疗法,

[0156] (i) 包含该药物组合物的递增施用期间和其后的维持施用期间,

[0157] (ii) 在该递增施用期间和该维持施用期间,在该药物组合物的各次施用前或同时,施用所述细胞因子抑制剂。

[0158] (A6-1) (A6) 的药物组合物,其中在所述递增施用期间,所述药物组合物的施用量阶段性地增加。

[0159] (A6-2) (A6) 或 (A6-1) 的药物组合物,其中在所述递增施用期间,施用所述药物组合物2次、3次、4次、或5次。

[0160] (A6-3) (A6) 至 (A6-2) 中任一项的药物组合物,其中在所述递增施用期间,以每周1次、2周1次、或3周1次的间隔施用所述药物组合物。

[0161] (A6-4) (A6) 至 (A6-3) 中任一项的药物组合物,其中在所述维持施用期间,以相同剂量反复施用所述药物组合物。

[0162] (A6-5) (A6) 至 (A6-4) 中任一项的药物组合物,其中在所述维持施用期间,以每周1次、2周1次、或3周1次的间隔反复施用所述药物组合物。

[0163] (A6-6) (A6) 至 (A6-5) 中任一项的药物组合物,其中在所述递增施用期间和所述维持施用期间,在所述药物组合物的各次施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前、1天前,或者当天,在施用所述药物组合物前施用所述细胞因子抑制剂。

[0164] (A6-7) (A6) 至 (A6-6) 中任一项的药物组合物,其中在所述递增施用期间和所述维持施用期间,在所述药物组合物的各次施用的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,进一步施用所述细胞因子抑制剂。

[0165] (A6-8) (A6) 至 (A6-7) 中任一项的药物组合物,其中在施用所述抗T细胞抗原结合分子后,发生CRS或CRS的征兆时,进一步施用所述细胞因子抑制剂。

[0166] (A6-9) (A6-8) 的药物组合物,其中所述CRS为2级以上或3级以上的CRS。

[0167] (A6-10) (A6) 至 (A6-9) 中任一项的药物组合物,其中所述细胞因子抑制剂为选自IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、IL-1Ra、IL-2R、IFN- α 、IFN- γ 、MIP-1 α 、MIP-1 β 、MCP-1、TNF α 、GM-CSF、G-CSF、CXCL9、CXCL10、CXCR因子、VEGF、RANTES、嗜酸性粒细胞趋化因子、EGF、HGF、FGF- β 、CD30、CD30L、CD40、CD40L、铁蛋白、RAGE中的1种以上细胞因子的抑制剂。

[0168] (A6-11) (A6) 至 (A6-10) 中任一项的药物组合物,其中所述细胞因子抑制剂为抗IL6R抗体。

[0169] (A6-12) (A6) 至 (A6-11) 中任一项的药物组合物,其中所述细胞因子抑制剂为托珠单抗,托珠单抗是对体重30kg以上的患者以每次8mg/kg或其以下的剂量施用,且对体重不足30kg的患者以每次12mg/kg或其以下的剂量施用。

[0170] (A6-13) (A6) 至 (A6-12) 中任一项的药物组合物,其中在所述药物组合物的施用前或同时,不施用皮质类固醇(Corticosteroid)。

[0171] (A6-14) (A6) 至 (A6-12) 中任一项的药物组合物,其中在所述药物组合物的施用前、同时或施用后,进一步施用皮质类固醇(Corticosteroid)。

[0172] (A6-15) (A6-13) 或 (A6-14) 的药物组合物,其中所述皮质类固醇为地塞米松(Dexamethasone)、其药学上可接受的盐、或其衍生物。

[0173] (A6-16) (A6) 至 (A6-15) 中任一项的药物组合物,其中所述抗T细胞抗原结合分子为包含如下结构域的双特异性抗原结合分子:

[0174] (1) 包含具有T细胞受体复合体结合活性的抗体可变区的结构域、及

[0175] (2) 包含具有癌抗原结合活性的抗体可变区的结构域。

[0176] (A6-17) (A6) 至 (A6-16) 中任一项的药物组合物,其中所述抗T细胞抗原结合分子为包含如下结构域的双特异性抗体:

[0177] (1) 包含具有T细胞受体复合体结合活性的抗体可变区的结构域、

[0178] (2) 包含具有磷脂酰肌醇蛋白聚糖3结合活性的抗体可变区的结构域、及

[0179] (3) 包含对于Fc γ 受体的结合活性下降的Fc区的结构域。

[0180] (A6-18) (A6) 至 (6-17) 中任一项的药物组合物,其用于癌症的治疗。

[0181] (A6-19) (A6) 至 (A6-18) 中任一项的药物组合物,其用于预防或减轻伴随所述抗T细胞抗原结合分子的施用的细胞因子释放综合征,且治疗癌症。

[0182] 本公开进一步涉及以下各实施方案(在包含递增施用期间和其后的维持施用期间的方案中,关于递增施用期间的抗T细胞抗原结合分子的施用,进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况):

[0183] (A7) 药物组合物,其为包含抗T细胞抗原结合分子的药物组合物,且用于和细胞因子抑制剂的联合疗法中使用,此处,关于该联合疗法,

[0184] (i) 包含该药物组合物的递增施用期间和其后的维持施用期间,

[0185] (ii) 在该递增施用期间的该药物组合物的各次施用前或同时,施用所述细胞因子抑制剂。

[0186] (A7-1) (A7) 的药物组合物,其中在所述递增施用期间,所述药物组合物的施用量阶段性地增加。

[0187] (A7-2) (A7) 或 (A7-1) 的药物组合物,其中在所述递增施用期间,施用所述药物组合物2次、3次、4次、或5次。

[0188] (A7-3) (A7) 至 (A7-2) 中任一项的药物组合物,其中在所述递增施用期间,以每周1次、2周1次、或3周1次的间隔施用所述药物组合物。

[0189] (A7-4) (A7) 至 (A7-3) 中任一项的药物组合物,其中在所述维持施用期间,以相同剂量反复施用所述药物组合物。

[0190] (A7-5) (A7) 至 (A7-4) 中任一项的药物组合物,其中在所述维持施用期间,以每周1次、2周1次、或3周1次的间隔反复施用所述药物组合物。

[0191] (A7-6) (A7) 至 (A7-5) 中任一项的药物组合物,其中在所述递增施用期间,在所述药物组合物的各次施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前、1天前,或者当天,在施用所述药物组合物前施用所述细胞因子抑制剂。

[0192] (A7-7) (A7) 至 (A7-6) 中任一项的药物组合物,其中在所述递增施用期间,在所述药物组合物的各次施用的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,进一步施用所述细胞因子抑制剂。

[0193] (A7-8) (A7) 至 (A7-7) 中任一项的药物组合物,其中在施用所述药物组合物后,发生CRS或CRS的征兆时,进一步施用所述细胞因子抑制剂。

[0194] (A7-9) (A7-8) 的药物组合物,其中所述CRS为2级以上或3级以上的CRS。

[0195] (A7-10) (A7) 至 (A7-9) 中任一项的药物组合物,其中所述细胞因子抑制剂为选自IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、IL-1Ra、IL-2R、IFN- α 、IFN- γ 、MIP-1 α 、MIP-1 β 、MCP-1、TNF α 、GM-CSF、G-CSF、CXCL9、CXCL10、CXCR因子、VEGF、RANTES、嗜酸性粒细胞趋化因子、EGF、HGF、FGF- β 、CD30、CD30L、CD40、CD40L、铁蛋白、RAGE中的1种以上细胞因子的抑制剂。

[0196] (A7-11) (A7) 至 (A7-10) 中任一项的药物组合物,其中所述细胞因子抑制剂为抗IL6R抗体。

[0197] (A7-12) (A7) 至 (A7-11) 中任一项的药物组合物,其中所述细胞因子抑制剂为托珠单抗,托珠单抗是对体重30kg以上的患者以每次8mg/kg或其以下的剂量施用,且对体重不足30kg的患者以每次12mg/kg或其以下的剂量施用。

[0198] (A7-13) (A7) 至 (A7-12) 中任一项的药物组合物,其中在所述药物组合物的施用前或同时,不施用皮质类固醇(Corticosteroid)。

[0199] (A7-14) (A7) 至 (A7-12) 中任一项的药物组合物,其中在所述药物组合物的施用前、同时或施用后,进一步施用皮质类固醇(Corticosteroid)。

[0200] (A7-15) (A7-13) 或 (A7-14) 的药物组合物,其中所述皮质类固醇为地塞米松(Dexamethasone)、其药学上可接受的盐、或其衍生物。

[0201] (A7-16) (A7) 至 (A7-15) 中任一项的药物组合物,其中所述抗T细胞抗原结合分子为包含如下结构域的双特异性抗原结合分子:

[0202] (1) 包含具有T细胞受体复合体结合活性的抗体可变区的结构域、及

[0203] (2) 包含具有癌抗原结合活性的抗体可变区的结构域。

[0204] (A7-17) (A7) 至 (A7-16) 中任一项的药物组合物,其中所述抗T细胞抗原结合分子为包含如下结构域的双特异性抗体:

[0205] (1) 包含具有T细胞受体复合体结合活性的抗体可变区的结构域、

[0206] (2) 包含具有磷脂酰肌醇蛋白聚糖3结合活性的抗体可变区的结构域、及

[0207] (3) 包含对于Fc γ 受体的结合活性下降的Fc区的结构域。

[0208] (A7-18) (A7) 至 (A7-17) 中任一项的药物组合物,其用于癌症的治疗。

[0209] (A7-19) (A7) 至 (A7-18) 中任一项的药物组合物,其用于预防或减轻伴随所述抗T细胞抗原结合分子的施用的细胞因子释放综合征,且治疗癌症。

[0210] 或者,本公开提供以下各实施方案(在包含递增施用期间和其后的维持施用期间的方案中,关于递增施用期间的各次、及维持施用期间的最初的1次或多次的抗T细胞抗原结合分子的施用,进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况):

[0211] (A8) 药物组合物,其为包含抗T细胞抗原结合分子的药物组合物,且用于和细胞因子抑制剂的联合疗法中使用,此处,关于该联合疗法,

[0212] (i) 包含该药物组合物的递增施用期间和其后的维持施用期间,

[0213] (ii) (a) 在该递增施用期间,在该药物组合物的各次施用前或同时,施用该细胞因子抑制剂, (b) 在该维持施用期间,在该维持施用期间的该药物组合物最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次、或第1~5次的各次施用前或同时,施用所述细胞因子抑制剂。

[0214] (A8-1) (A8) 的药物组合物,其中在所述递增施用期间,所述药物组合物的施用量阶段性地增加。

[0215] (A8-2) (A8) 或 (A8-1) 的药物组合物,其中在所述递增施用期间,施用所述药物组合物2次、3次、4次、或5次。

[0216] (A8-3) (A8) 至 (A8-2) 中任一项的药物组合物,其中在所述递增施用期间,以每周1次、2周1次、或3周1次的间隔施用所述药物组合物。

[0217] (A8-4) (A8) 至 (A8-3) 中任一项的药物组合物,其中在所述维持施用期间,以相同剂量反复施用所述药物组合物。

[0218] (A8-5) (A8) 至 (A8-4) 中任一项的药物组合物,其中在所述维持施用期间,以每周1次、2周1次、或3周1次的间隔反复施用所述药物组合物。

[0219] (A8-6) (A8) 至 (A8-5) 中任一项的药物组合物,其中

[0220] (a) 在所述递增施用期间,在所述药物组合物的各次施用的6天前、5天前、4天前、3

天前、2天前、1天前,或者当天,及

[0221] (b) 在所述维持施用期间,在所述维持施用期间的所述药物组合物最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次、或第1~5次的各次施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前、1天前,或者当天,

[0222] 在施用所述药物组合物前施用所述细胞因子抑制剂。

[0223] (A8-7) (A8) 至 (A8-6) 中任一项的药物组合物,其中

[0224] (a) 在所述递增施用期间,在所述药物组合物的各次施用的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,及

[0225] (b) 在所述维持施用期间,在所述维持施用期间的所述药物组合物最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次、或第1~5次的施用当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,

[0226] 进一步施用所述细胞因子抑制剂。

[0227] (A8-8) (A8) 至 (A8-7) 中任一项的药物组合物,其中在施用所述药物组合物后,发生CRS或CRS的征兆时,进一步施用所述细胞因子抑制剂。

[0228] (A8-9) (A8-8) 的药物组合物,其中所述CRS为2级以上或3级以上的CRS。

[0229] (A8-10) (A8) 至 (A8-9) 中任一项的药物组合物,其中所述细胞因子抑制剂为选自IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、IL-1Ra、IL-2R、IFN- α 、IFN- γ 、MIP-1 α 、MIP-1 β 、MCP-1、TNF α 、GM-CSF、G-CSF、CXCL9、CXCL10、CXCR因子、VEGF、RANTES、嗜酸性粒细胞趋化因子、EGF、HGF、FGF- β 、CD30、CD30L、CD40、CD40L、铁蛋白、RAGE中的1种以上细胞因子的抑制剂。

[0230] (A8-11) (A8) 至 (A8-10) 中任一项的药物组合物,其中所述细胞因子抑制剂为抗IL6R抗体。

[0231] (A8-12) (A8) 至 (A8-11) 中任一项的药物组合物,其中所述细胞因子抑制剂为托珠单抗,托珠单抗是对体重30kg以上的患者以每次8mg/kg或其以下的剂量施用,且对体重不足30kg的患者以每次12mg/kg或其以下的剂量施用。

[0232] (A8-13) (A8) 至 (A8-12) 中任一项的药物组合物,其中在所述药物组合物的施用前或同时,不施用皮质类固醇(Corticosteroid)。

[0233] (A8-14) (A8) 至 (A8-12) 中任一项的药物组合物,其中在所述药物组合物的施用前、同时或施用后,进一步施用皮质类固醇(Corticosteroid)。

[0234] (A8-15) (A8-13) 或 (A8-14) 的药物组合物,其中所述皮质类固醇为地塞米松(Dexamethasone)、其药学上可接受的盐、或其衍生物。

[0235] (A8-16) (A8) 至 (A8-15) 中任一项的药物组合物,其中所述抗T细胞抗原结合分子为包含如下结构域的双特异性抗原结合分子:

[0236] (1) 包含具有T细胞受体复合体结合活性的抗体可变区的结构域、及

[0237] (2) 包含具有癌抗原结合活性的抗体可变区的结构域。

[0238] (A8-17) (A8) 至 (A8-16) 中任一项的药物组合物,其中所述抗T细胞抗原结合分子为包含如下结构域的双特异性抗体:

[0239] (1) 包含具有T细胞受体复合体结合活性的抗体可变区的结构域、

[0240] (2) 包含具有磷脂酰肌醇蛋白聚糖3结合活性的抗体可变区的结构域、及

- [0241] (3) 包含对于Fc γ 受体的结合活性下降的Fc区的结构域。
- [0242] (A8-18) (A8) 至 (A8-17) 中任一项的药物组合物,其用于癌症的治疗。
- [0243] (A8-19) (A8) 至 (A8-18) 中任一项的药物组合物,其用于预防或减轻伴随所述抗T细胞抗原结合分子的施用的细胞因子释放综合征,且治疗癌症。
- [0244] 或者,本公开也涉及以下各实施方案(在包含递增施用期间和其后的维持施用期间的方案中,关于递增施用期间的各次、及维持施用期间的每个施用周期的抗T细胞抗原结合分子的施用,进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况):
- [0245] (A9) 药物组合物,其为包含抗T细胞抗原结合分子的药物组合物,且用于和细胞因子抑制剂的联合疗法中使用,此处,关于该联合疗法,
- [0246] (i) 包含该药物组合物的递增施用期间和其后的维持施用期间,
- [0247] (ii) 在该维持施用期间,以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期反复施用该药物组合物,
- [0248] (iii) (a) 在该递增施用期间,在该药物组合物的各次施用前或同时,施用该细胞因子抑制剂,(b) 在该维持施用期间,在该各施用周期中该药物组合物的初次施用前或同时,施用该细胞因子抑制剂。
- [0249] (A9-1) (A9) 的药物组合物,其中在所述递增施用期间,所述药物组合物的施用量阶段性地增加。
- [0250] (A9-2) (A9) 或 (A9-1) 的药物组合物,其中在所述递增施用期间,施用所述药物组合物2次、3次、4次、或5次。
- [0251] (A9-3) (A9) 至 (A9-2) 中任一项的药物组合物,其中在所述递增施用期间,以每周1次、2周1次、或3周1次的间隔施用所述药物组合物。
- [0252] (A9-4) (A9) 至 (A9-3) 中任一项的药物组合物,其中在所述维持施用期间,以相同剂量反复施用所述药物组合物。
- [0253] (A9-5) (A9) 至 (A9-4) 中任一项的药物组合物,其中在所述维持施用期间,以每周1次、2周1次、或3周1次的间隔反复施用所述药物组合物。
- [0254] (A9-6) (A9) 至 (A9-5) 中任一项的药物组合物,其中
- [0255] (a) 在所述递增施用期间,在所述药物组合物的各次施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前、1天前,或者当天,及
- [0256] (b) 在所述维持施用期间,在该各施用周期中该药物组合物的初次施用6天前、5天前、4天前、3天前、2天前、1天前,或者当天,
- [0257] 在施用所述药物组合物前施用所述细胞因子抑制剂。
- [0258] (A9-7) (A9) 至 (A9-6) 中任一项的药物组合物,其中
- [0259] (a) 在所述递增施用期间,在所述药物组合物的各次施用的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,及
- [0260] (b) 在所述维持施用期间,在该各施用周期中该药物组合物的初次施用的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,进一步施用所述细胞因子抑制剂。
- [0261] (A9-8) (A9) 至 (A9-7) 中任一项的药物组合物,其中在施用所述药物组合物后,发生CRS或CRS的征兆时,进一步施用所述细胞因子抑制剂。
- [0262] (A9-9) (A9-8) 的药物组合物,其中所述CRS为2级以上或3级以上的CRS。

[0263] (A9-10) (A9) 至 (A9-9) 中任一项的药物组合物,其中所述细胞因子抑制剂为选自 IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、IL-1Ra、IL-2R、IFN- α 、IFN- γ 、MIP-1 α 、MIP-1 β 、MCP-1、TNF α 、GM-CSF、G-CSF、CXCL9、CXCL10、CXCR因子、VEGF、RANTES、嗜酸性粒细胞趋化因子、EGF、HGF、FGF- β 、CD30、CD30L、CD40、CD40L、铁蛋白、RAGE中的1种以上细胞因子的抑制剂。

[0264] (A9-11) (A9) 至 (A9-10) 中任一项的药物组合物,其中所述细胞因子抑制剂为抗 IL6R抗体。

[0265] (A9-12) (A9) 至 (A9-11) 中任一项的药物组合物,其中所述细胞因子抑制剂为托珠单抗,托珠单抗是对体重30kg以上的患者以每次8mg/kg或其以下的剂量施用,且对体重不足30kg的患者以每次12mg/kg或其以下的剂量施用。

[0266] (A9-13) (A9) 至 (A9-12) 中任一项的药物组合物,其中在所述药物组合物的施用前或同时,不施用皮质类固醇(Corticosteroid)。

[0267] (A9-14) (A9) 至 (A9-12) 中任一项的药物组合物,其中在所述药物组合物的施用前、同时或施用后,进一步施用皮质类固醇(Corticosteroid)。

[0268] (A9-15) (A9-13) 或 (A9-14) 的药物组合物,其中所述皮质类固醇为地塞米松(Dexamethasone)、其药学上可接受的盐、或其衍生物。

[0269] (A9-16) (A9) 至 (A9-15) 中任一项的药物组合物,其中所述抗T细胞抗原结合分子为包含如下结构域的双特异性抗原结合分子:

[0270] (1) 包含具有T细胞受体复合体结合活性的抗体可变区的结构域、及

[0271] (2) 包含具有癌抗原结合活性的抗体可变区的结构域。

[0272] (A9-17) (A9) 至 (A9-16) 中任一项的药物组合物,其中所述抗T细胞抗原结合分子为包含如下结构域的双特异性抗体:

[0273] (1) 包含具有T细胞受体复合体结合活性的抗体可变区的结构域、

[0274] (2) 包含具有磷脂酰肌醇蛋白聚糖3结合活性的抗体可变区的结构域、及

[0275] (3) 包含对于Fc γ 受体的结合活性下降的Fc区的结构域。

[0276] (A9-18) (A9) 至 (A9-17) 中任一项的药物组合物,其用于癌症的治疗。

[0277] (A9-19) (A9) 至 (A9-18) 中任一项的药物组合物,其用于预防或减轻伴随所述抗T细胞抗原结合分子的施用的细胞因子释放综合征,且治疗癌症。

[0278] 或者,在非限定性的一个实施方案中,本公开涉及以下:

[0279] (A10) 试剂盒,其包含:(i) 容器;(ii) 该容器内的药物组合物,其包含抗T细胞抗原结合分子;及(iii) 文件,其指示在该药物组合物的施用前、同时或施用后施用细胞因子抑制剂。

[0280] (A10-1) (A10-1) 的试剂盒,其进一步包含附在容器中的标签,该标签显示所述药物组合物能够用于癌症的治疗。

[0281] (A10-2) (A10) 或 (A10-1) 的试剂盒,其中所述药物组合物的处方按照所述文件的指示实行。

[0282] (A10-3) (A10) 或 (A10-1) 的试剂盒,其用于根据所述文件指示的处方治疗癌症。

[0283] (A11) 抗T细胞抗原结合分子在制备用于和细胞因子抑制剂的联合疗法的药物组合物中的用途。

- [0284] (A12) 抗T细胞抗原结合分子在和细胞因子抑制剂的联合疗法中的用途。
- [0285] 或者,在非限定性的一个实施方案中,本公开涉及以下:
- [0286] (A13) 方法,其包括和细胞因子抑制剂联合使用,且通过向对象施用抗T细胞抗原结合分子,预防、减轻、和/或治疗伴随施用该抗T细胞抗原结合分子的细胞因子释放综合征,且治疗癌症。
- [0287] 或者,本公开包括以下实施方案:
- [0288] (B1) 药物组合物,其为包含细胞因子抑制剂的药物组合物,且用于和抗T细胞抗原结合分子的联合疗法中使用。
- [0289] (B1-1) (B1) 的药物组合物,其用于在所述抗T细胞抗原结合分子的施用前、同时或施用后施用。
- [0290] (B1-2) (B1) 或 (B1-1) 的药物组合物,其用于在所述抗T细胞抗原结合分子的施用前或同时施用。
- [0291] (B1-3) (B1) 至 (B1-2) 中任一项的药物组合物,其用于在施用所述抗T细胞抗原结合分子的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前、1天前或当天,在施用所述抗T细胞抗原结合分子前施用。
- [0292] (B1-4) (B1) 至 (B1-3) 中任一项的药物组合物,其用于在施用所述抗T细胞抗原结合分子的当天、1天前、2天前、3天前、4天前、5天前或6天前进一步施用。
- [0293] (B1-5) (B1) 至 (B1-4) 中任一项的药物组合物,其用于在施用所述抗T细胞抗原结合分子后,发生CRS或CRS的征兆时进一步施用。
- [0294] (B1-6) (B1-5) 的药物组合物,其中所述CRS为2级以上或3级以上的CRS。
- [0295] (B1-7) (B1) 或 (B1-1) 的药物组合物,其在施用所述抗T细胞抗原结合分子后进一步施用。
- [0296] (B1-8) (B1) 或 (B1-7) 的药物组合物,其在施用所述抗T细胞抗原结合分子后,发生CRS或CRS的征兆时进一步施用。
- [0297] (B1-9) (B1-7) 或 (B1-8) 的药物组合物,其中所述CRS为2级以上、或3级以上的CRS。
- [0298] (B1-10) (B1) 至 (B1-9) 中任一项的药物组合物,其中所述细胞因子抑制剂为选自IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、IL-1Ra、IL-2R、IFN- α 、IFN- γ 、MIP-1 α 、MIP-1 β 、MCP-1、TNF α 、GM-CSF、G-CSF、CXCL9、CXCL10、CXCR因子、VEGF、RANTES、嗜酸性粒细胞趋化因子、EGF、HGF、FGF- β 、CD30、CD30L、CD40、CD40L、铁蛋白、RAGE中的1种以上细胞因子的抑制剂。
- [0299] (B1-11) (B1) 至 (B1-10) 中任一项的药物组合物,其中所述细胞因子抑制剂为抗IL6R抗体。
- [0300] (B1-12) (B1) 至 (B1-11) 中任一项的药物组合物,其中所述细胞因子抑制剂为托珠单抗,托珠单抗是对体重30kg以上的患者以每次8mg/kg或其以下的剂量施用,且对体重不足30kg的患者以每次12mg/kg或其以下的剂量施用。
- [0301] (B1-13) (B1) 至 (B1-12) 中任一项的药物组合物,其中在所述抗T细胞抗原结合分子的施用前或同时,不施用皮质类固醇(Corticosteroid)。
- [0302] (B1-14) (B1) 至 (B1-12) 中任一项的药物组合物,其中在所述抗T细胞抗原结合分子的施用前、同时或施用后,进一步施用皮质类固醇。

[0303] (B1-15) (B1-13) 或 (B1-14) 的药物组合物,其中所述皮质类固醇为地塞米松(Dexamethasone)、其药学上可接受的盐、或其衍生物。

[0304] (B1-16) (B1) 至 (B1-15) 中任一项的药物组合物,其中所述抗T细胞抗原结合分子为包含如下结构域的双特异性抗原结合分子:

[0305] (1) 包含具有T细胞受体复合体结合活性的抗体可变区的结构域、及(2) 包含具有癌抗原结合活性的抗体可变区的结构域。

[0306] (B1-17) (B1) 至 (B1-16) 中任一项的药物组合物,其中所述抗T细胞抗原结合分子为包含如下结构域的双特异性抗体:

[0307] (1) 包含具有T细胞受体复合体结合活性的抗体可变区的结构域、

[0308] (2) 包含具有磷脂酰肌醇蛋白聚糖3结合活性的抗体可变区的结构域、及

[0309] (3) 包含对于Fc γ 受体的结合活性下降的Fc区的结构域。

[0310] (B1-18) (B1) 至 (B1-17) 中任一项的药物组合物,其用于预防或减轻伴随所述抗T细胞抗原结合分子的施用的细胞因子释放综合征。

[0311] 或者,本公开包括以下实施方案;

[0312] (B2) 药物组合物,其为包含细胞因子抑制剂的药物组合物,且用于和抗T细胞抗原结合分子的联合疗法中使用,此处,在该联合疗法中,

[0313] (i) 反复施用该抗T细胞抗原结合分子,

[0314] (ii) 该药物组合物用于在该反复施用的各次施用前或同时施用。

[0315] (B3) 药物组合物,其为包含细胞因子抑制剂的药物组合物,且用于和抗T细胞抗原结合分子的联合疗法中使用,此处,在该联合疗法中,

[0316] (i) 反复施用该抗T细胞抗原结合分子,

[0317] (ii) 该药物组合物用于在该反复施用的最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次、或第1~5次的各次施用后或同时施用。

[0318] (B4) 药物组合物,其包含细胞因子抑制剂的药物组合物,且用于和抗T细胞抗原结合分子的联合疗法中使用,此处,在该联合疗法中,

[0319] (i) 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期反复施用该抗T细胞抗原结合分子,

[0320] (ii) 该药物组合物用于在该各施用周期中该抗T细胞抗原结合分子的初次施用前或同时施用。

[0321] (B5) 药物组合物,其为包含细胞因子抑制剂的药物组合物,且用于和抗T细胞抗原结合分子的联合疗法中使用,此处,在该联合疗法中,

[0322] (i) 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期反复施用该抗T细胞抗原结合分子,

[0323] (ii) 该药物组合物用于 (a) 在初次的施用周期中,在该抗T细胞抗原结合分子的各次施用前或同时施用, (b) 在第2次以后的施用周期中,在该各施用周期中该抗T细胞抗原结合分子的初次施用前或同时施用。

[0324] (B6) 药物组合物,其为包含细胞因子抑制剂的药物组合物,且用于和抗T细胞抗原结合分子的联合疗法中使用,此处,关于该联合疗法,

[0325] (i) 包含该抗T细胞抗原结合分子的递增施用期间和其后的维持施用期间,

[0326] (ii) 该药物组合物用于在该递增施用期间和该维持施用期间,在该抗T细胞抗原结合分子的各次施用前或同时施用。

[0327] (B7) 药物组合物,其为包含细胞因子抑制剂的药物组合物,且用于和抗T细胞抗原结合分子的联合疗法中使用,此处,在该联合疗法中,

[0328] (i) 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期反复施用该抗T细胞抗原结合分子,

[0329] (ii) 该药物组合物用于 (a) 在初次的施用周期中,在该抗T细胞抗原结合分子的各次施用前或同时施用, (b) 在第2次以后的施用周期中,在该各施用周期中该抗T细胞抗原结合分子的初次施用前或同时施用。

[0330] (B8) 药物组合物,其为包含细胞因子抑制剂的药物组合物,且用于和抗T细胞抗原结合分子的联合疗法中使用,此处,关于该联合疗法,

[0331] (i) 包含该抗T细胞抗原结合分子的递增施用期间和其后的维持施用期间,

[0332] (ii) 该药物组合物用于 (a) 在该递增施用期间,在该抗T细胞抗原结合分子的各次施用前或同时施用, (b) 在该维持施用期间,在该维持施用期间的该抗T细胞抗原结合分子最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次、或第1~5次的各次施用前或同时施用。

[0333] (B9) 药物组合物,其为包含细胞因子抑制剂的药物组合物,且用于在和T细胞抗原结合分子的联合疗法中使用,此处,关于该联合疗法,

[0334] (i) 包含该抗T细胞抗原结合分子的递增施用期间和其后的维持施用期间,

[0335] (ii) 在该维持施用期间,以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期反复施用该抗T细胞抗原结合分子,

[0336] (iii) 该药物组合物用于 (a) 在该递增施用期间,在该抗T细胞抗原结合分子的各次施用前或同时施用, (b) 在该维持施用期间,在该各施用周期中该抗T细胞抗原结合分子的初次施用前或同时施用。

[0337] 或者,在非限定性的一个实施方案中,本公开涉及以下:

[0338] (B10) 试剂盒,其包含: (i) 容器; (ii) 该容器内的药物组合物,其包含细胞因子抑制剂;及 (iii) 文件,其指示在抗T细胞抗原结合分子的施用前、同时或施用后施用该药物组合物。

[0339] (B10-1) (B10-1) 的试剂盒,其进一步包含附在容器中的标签,该标签显示可将所述药物组合物用于预防、减轻、和/或治疗伴随抗T细胞抗原结合分子的施用的细胞因子释放综合征。

[0340] (B10-2) (B10) 或 (B10-1) 的试剂盒,其中所述药物组合物的处方按照所述文件的指示实行。

[0341] (B10-3) (B10) 或 (B10-1) 的试剂盒,其用于根据所述文件指示的处方,预防、减轻、和/或治疗伴随抗T细胞抗原结合分子的施用的细胞因子释放综合征。

[0342] (B11) 细胞因子抑制剂在制备用于和抗T细胞抗原结合分子的联合疗法的药物组合物中的用途。

[0343] (B12) 细胞因子抑制剂在和抗T细胞抗原结合分子的联合疗法中的用途。

[0344] 或者,在非限定性的一个实施方案中,本公开涉及以下:

[0345] (B13) 预防、减轻、和/或治疗伴随抗T细胞抗原结合分子的施用的细胞因子释放综

合征的方法,其包括向对象施用细胞因子抑制剂。

[0346] (B14) 预防、和/或减轻伴随施用该抗T细胞抗原结合分子的细胞因子释放综合征的方法,其包括在施用抗T细胞抗原结合分子前或同时,向对象施用细胞因子抑制剂。

[0347] 或者,在非限定性的一个实施方案中,本公开涉及以下:

[0348] (C1) 治疗癌症的方法,其包括向对象施用抗T细胞抗原结合分子和细胞因子抑制剂。

[0349] (C1-1) (C1) 的方法,其中在所述抗T细胞抗原结合分子的施用前、同时或施用后,施用所述细胞因子抑制剂。

[0350] (C1-2) (C1) 或 (C1-1) 的方法,其中在所述抗T细胞抗原结合分子的施用前或同时,施用所述细胞因子抑制剂。

[0351] (C1-3) (C1) 至 (C1-2) 中任一项的方法,其中在施用所述抗T细胞抗原结合分子的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前、1天前或当天,在施用所述抗T细胞抗原结合分子前施用所述细胞因子抑制剂。

[0352] (C1-4) (C1) 至 (C1-3) 中任一项的方法,其中在施用所述抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,进一步施用所述细胞因子抑制剂。

[0353] 在非限定性的一个方面,本公开涉及本说明书所公开的各种实施方案的联合疗法,所述联合疗法包括施用抗T细胞抗原结合分子和细胞因子抑制剂;利用该联合疗法的癌症的治疗方法;及利用该联合疗法来预防、减轻、和/或治疗伴随抗T细胞抗原结合分子的施用的细胞因子释放综合征的方法。或者,本公开提供一种联合疗法,其在包括施用抗T细胞抗原结合分子的癌症的治疗方法中,用于选自伴随所述抗T细胞抗原结合分子的施用的细胞因子释放综合征的预防、减轻和治疗中的任一目的或它们的组合。

[0354] 或者,在非限定性的一个实施方案中,本公开涉及以下:

[0355] (C2) 用于联合疗法的方法,包括向对象施用抗T细胞抗原结合分子的步骤和施用细胞因子抑制剂的步骤。

[0356] (C3) 组合疗法,其包括抗T细胞抗原结合分子和细胞因子抑制剂。

[0357] (C4) 抗T细胞抗原结合分子和细胞因子抑制剂的组合。

[0358] (C5) 药物组合物,其包含抗T细胞抗原结合分子和细胞因子抑制剂。

[0359] (C5-1) (C5) 的药物组合物,其用于癌症的治疗。

[0360] [发明的效果]

[0361] 和CD3等T细胞抗原结合的抗T细胞抗原结合分子作为利用生物体所具备的T细胞的抗肿瘤作用的癌症的新治疗手段而受到关注。另一方面,也指出由于以产生细胞因子的T细胞为靶标,因此有可能因细胞因子产生而引起副作用(例如细胞因子释放综合征)。因此担忧施用抗T细胞抗原结合分子会因细胞因子产生而导致预料之外的副作用。根据本公开,由于预先和细胞因子抑制剂组合施用抗T细胞抗原结合分子,因此能预防或减轻因细胞因子导致的预料之外的副作用。

[0362] 附图的简要说明

[0363] 图1是显示构成IgG1、IgG2、IgG3和IgG4的Fc区的氨基酸残基和kabat的EU编号(本说明书中也称为EU索引)的关系的图。

[0364] 图2-1是显示重链可变区序列和Kabat等的各种编号的图。

[0365] 图2-2是显示重链可变区序列和Kabat等的各种编号的图。

[0366] 图3是显示轻链可变区序列和Kabat等的各种编号的图。

[0367] 图4A是显示10A组 (cohort)、患者ID840010006中的细胞因子检测的图。纵轴表示细胞因子的血清中浓度 (pg/ml), 横轴表示距初次施用日的天数。其中, 横轴的天数为基于试验方案中定义的临床试验来院 (visit) 和采血时间计算的标定时间 (Nominal time)。本图中, 施用开始日 (第1日) 表示为第0天, 在本图中的第0、7、21天施用ERY974 (第14天停药, 第21天减量)。

[0368] 图4B是显示10A组、患者ID840010007中的细胞因子检测的图。纵轴表示细胞因子的血清中浓度 (pg/ml), 横轴表示距初次施用日的天数。本图中, 施用开始日 (第1日) 表示为第0天, 在本图中的第0、7、21、28天施用ERY974 (第14天停药, 第21天减量)。和图4A相同, 横轴的天数为标定时间 (Nominal time)。

[0369] 图4C是显示10A组、患者ID 840040003的细胞因子检测的图。纵轴表示细胞因子的血清中浓度 (pg/ml), 横轴表示距初次施用日的天数。本图中, 施用开始日 (第1日) 表示为第0天, 在本图中的第0、7、14、21、28天施用ERY974 (此外, 第14天以后施用量为减量)。和图4A相同, 横轴的天数为标定时间 (Nominal time)。

[0370] 图5A是基于Frey等人的论文中报告的群体药物动力学模型, 对在第0天以8mg/kg施用 (静脉注射: IV) 托珠单抗时血清中的托珠单抗浓度推移进行模拟的图。纵轴显示托珠单抗的血清中浓度 ($\mu\text{g/ml}$), 横轴显示托珠单抗施用后的天数。另外, 虚线显示托珠单抗的目标浓度 ($10\mu\text{g/mL}$), 点划线显示用于参考的Gibiansky等人的论文中的米氏常数 (Michaelis constant) (K_m 值) ($0.367\mu\text{g/mL}$)。

[0371] 图5B是基于Gibiansky等人的论文中报告的群体药物动力学模型, 对在第0天以8mg/kg施用 (IV) 托珠单抗时血清中的托珠单抗浓度推移进行模拟的图。纵轴显示托珠单抗的血清中浓度 ($\mu\text{g/ml}$), 横轴显示托珠单抗施用后的天数。另外, 虚线显示托珠单抗的目标浓度 ($10\mu\text{g/mL}$), 点划线显示用于参考的Gibiansky等人的论文中的米氏常数 (K_m 值) ($0.367\mu\text{g/mL}$)。

[0372] 图6A是基于Frey等人的论文中报告的群体药物动力学模型, 对在第0天以8mg/kg静脉注射 (IV) 托珠单抗时血清中的托珠单抗浓度推移进行模拟的图。纵轴显示托珠单抗的血清中浓度 ($\mu\text{g/ml}$), 横轴显示托珠单抗施用后的天数。

[0373] 图6B是基于Frey等人的论文中报告的群体药物动力学模型, 对在第0天以8mg/kg皮下施用 (SC) 托珠单抗时血清中的托珠单抗浓度推移进行模拟的图。纵轴显示托珠单抗的血清中浓度 ($\mu\text{g/ml}$), 横轴显示托珠单抗施用后的天数。此外, 模拟时, F (生物利用度, bioavailability) 和 K_a (吸收速度常数, absorption rate constant) 使用Abdallah, Hisham et al. "Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of Subcutaneous Tocilizumab in Patients With Rheumatoid Arthritis From 2 Randomized, Controlled Trials: SUMMACTA and BREVACTA." *Journal of clinical pharmacology* vol.57,4 (2017): 459-468. 中报告的值。

[0374] 图7是基于Gibiansky等人的论文中报告的群体药物动力学模型, 对在第0天以8mg/kg施用托珠单抗时血清中的非结合型IL-6R (没有和托珠单抗形成复合体的IL-6R) 浓度推移进行模拟的图。纵轴显示血清中的非结合型IL-6R浓度 ($\mu\text{g/ml}$), 横轴显示托珠单抗

施用后的天数。

[0375] 图8是基于Gibiansky等人的论文中报告的群体药物动力学模型,对以每次8mg/kg的剂量,从第0天起以每周1次(QW)、2周1次(Q2W)、3周1次(Q3W)、4周4次(Q4W)的间隔分别施用托珠单抗(IV)时血清中的托珠单抗浓度推移进行模拟的图。图8A显示QW的模拟结果,图8B显示Q2W的模拟结果,图8C显示Q3W的模拟结果,图8D显示Q4W的模拟结果。纵轴显示托珠单抗的血清中浓度($\mu\text{g}/\text{mL}$),横轴显示托珠单抗施用后的天数。另外,虚线显示托珠单抗的目标浓度($10\mu\text{g}/\text{mL}$),点划线显示用于参考的Gibiansky等人的论文中的米氏常数(Michaelis constant)(K_m 值)($0.367\mu\text{g}/\text{mL}$)。

[0376] 图9是基于Gibiansky等人的论文中报告的群体药物动力学模型,对以每次8mg/kg的剂量,从第0天起以每周1次(QW)的间隔施用托珠单抗(IV)时血清中的IL-6·IL-6R复合体浓度推移进行模拟的图。图9A显示血清中IL-6浓度为300pg/mL时的模拟结果,图9B显示血清中IL-6浓度为1000pg/mL时的模拟结果,图9C显示血清中IL-6浓度为3000pg/mL时的模拟结果,图9D显示血清中IL-6浓度为5000pg/mL时的模拟结果,图9E显示血清中IL-6浓度为10000pg/mL时的模拟结果。纵轴显示IL-6·IL-6R复合体浓度(nM),横轴显示托珠单抗施用开始后的天数。

[0377] 图10是基于Gibiansky等人的论文中报告的群体药物动力学模型,对以每次8mg/kg的剂量,从第0天起以2周1次(Q2W)的间隔施用托珠单抗(IV)时血清中的IL-6·IL-6R复合体浓度推移进行模拟的图。图10A显示血清中IL-6浓度为300pg/mL时的模拟结果,图10B显示血清中IL-6浓度为1000pg/mL时的模拟结果,图10C显示血清中IL-6浓度为3000pg/mL时的模拟结果,图10D显示血清中IL-6浓度为5000pg/mL时的模拟结果,图10E显示血清中IL-6浓度为10000pg/mL时的模拟结果。纵轴显示IL-6·IL-6R复合体浓度(nM),横轴显示托珠单抗施用开始后的天数。

[0378] 图11是基于Gibiansky等人的论文中报告的群体药物动力学模型,对以每次8mg/kg的剂量,从第0天起以3周1次(Q3W)的间隔施用托珠单抗(IV)时血清中的IL-6·IL-6R复合体浓度推移进行模拟的图。图11A显示血清中IL-6浓度为300pg/mL时的模拟结果,图11B显示血清中IL-6浓度为1000pg/mL时的模拟结果,图11C显示血清中IL-6浓度为3000pg/mL时的模拟结果,图11D显示血清中IL-6浓度为5000pg/mL时的模拟结果,图11E显示血清中IL-6浓度为10000pg/mL时的模拟结果。纵轴显示IL-6·IL-6R复合体浓度(nM),横轴显示托珠单抗施用开始后的天数。

[0379] 图12是显示在同系小鼠模型中,(i)施用ERY974代用抗体单剂时、(ii)施用抗小鼠IL6受体抗体(MR-16-1)时、(iii)在前施用抗小鼠IL6受体抗体(MR-16-1)后,施用ERY974代用抗体时的抗肿瘤效果的图。

[0380] 图13是显示在同系小鼠模型中,(i)施用ERY974代用抗体单剂时、(ii)施用抗小鼠IL6受体抗体(MR-16-1)时、(iii)施用ERY974代用抗体后,施用抗小鼠IL6受体抗体(MR-16-1)时的抗肿瘤效果的图。

[0381] 实施发明的方式

[0382] I. 定义

[0383] 以下定义是为了易于理解本说明书中说明的本发明而提供。

[0384] “特异地”是指特异性地结合的分子中的一个分子对其一个或多个结合的对象方

的分子以外的分子不显示任何显著的结合的状态。另外,也可用于包含抗体可变区的结构域对于某抗原中所包含的多种表位中的特定表位具有特异性的情况。另外,当包含抗体可变区的结构域所结合的表位包含于多个不同抗原时,具有该包含抗体可变区的结构域抗原结合分子能够和包含该表位各种抗原结合。

[0385] 术语“结合活性(binding activity)”是指分子(例如抗体)的1个或1个以上的结合位点和分子的结合伴侣(例如抗原)之间的非共价键合性的相互作用的合计强度。此处,“结合活性(binding activity)”并不严格地限定于某结合配对的成员(例如抗体和抗原)之间的1:1相互作用。例如,在反映结合配对的成员以1价进行1:1相互作用时,将该结合活性特别地称为固有的结合亲和性(“亲和性”)。在结合配对的成员能够以1价进行结合和以多价进行结合这两种情况时,结合活性为这些结合力的总和。分子X对于其伴侣Y的结合活性通常能够以解离常数(KD)或“每单位配体量的分析物结合量”(以下有时称为“结合量”)表示。通常,本领域技术人员应理解,解离常数(KD)的数值越低,结合活性越高,“每单位配体量的分析物结合量”或“结合量”的数值越高,结合活性越高。结合活性能够以包含本说明书所记载的、该技术领域中已知的一般方法测定。下文中说明用于测定结合活性(包含亲和性)的具体实例和例示性实施方案。下文中说明用于测定结合亲和性的具体实例和例示性实施方案。

[0386] 术语“抗‘靶抗原’结合抗原结合分子”(此处,‘靶抗原’只要为能够靶标化的抗原蛋白质即可,例如包含T细胞抗原、癌抗原、细胞因子和细胞因子受体)或“和靶抗原结合的抗原结合分子”是指如下抗原结合分子,其能够以充分的亲和性和靶抗原结合,其结果为,该抗原结合分子在将该抗原靶标化时可用作诊断剂和/或治疗剂。在一个实施方案中,测定抗原结合分子对无关系的非靶抗原蛋白质的结合程度(例如利用放射免疫测定法(radioimmunoassay,RIA))时,小于抗原结合分子对靶抗原的结合的约10%。在特定实施方案中,和靶抗原结合的抗原结合分子具有 $\leq 1\mu\text{M}$ 、 $\leq 100\text{nM}$ 、 $\leq 10\text{nM}$ 、 $\leq 1\text{nM}$ 、 $\leq 0.1\text{nM}$ 、 $\leq 0.01\text{nM}$ 、或 $\leq 0.001\text{nM}$ (例如 10^{-8}M 以下、例如 $10^{-8}\text{M}\sim 10^{-13}\text{M}$ 、例如 $10^{-9}\text{M}\sim 10^{-13}\text{M}$)的解离常数(Kd)。在特定实施方案中,抗原结合分子和在来自不同种类的靶抗原间保守的靶抗原的表位结合。

[0387] 与参照抗原结合分子“结合相同的表位”的抗原结合分子是指在竞争分析中,阻止50%以上的该参照抗原结合分子对自身抗原进行的结合的抗原结合分子,另外,反过来说,参照抗原结合分子在竞争分析中,阻止50%以上的上述抗原结合分子对自身抗原进行的结合。本说明书中提供例示性竞争分析。

[0388] 在例示性竞争分析中,被固定的抗原(例如GPC3、CD3和/或IL-6受体)在如下溶液中进行培养,该溶液包含:和该抗原结合的进行第1标记后的抗原结合分子;及关于对该抗原的结合,关于和第1抗原结合分子竞争的能力进行试验的第2未标记的抗原结合分子。第2抗原结合分子可存在于杂交瘤上清液。作为对照,被固定的该抗原在如下溶液中进行培养,该溶液包含进行第1标记后的抗原结合分子,但不含第2未标记的抗原结合分子。在允许第1抗原结合分子对该抗原结合的条件下培养后,除去多余的未结合的抗原结合分子,并测定和被固定的该抗原结合的标记量。和被固定的该抗原结合的标记量相较于对照样品在试验样品中实质减少时,显示第2抗原结合分子关于对该抗原的结合和第1抗原结合分子进行竞争。可参照Harlow and Lane(1988)Antibodies:A Laboratory Manual ch.14(Cold

Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY)。

[0389] 本说明书中,术语“抗原结合分子”可最广义地使用,只要能显示所期望的抗原结合活性,则包括但不限于如下各种抗体结构,该各种抗体结构包含单克隆抗体、多克隆抗体、多特异性抗体(例如双特异性抗体)、抗体衍生物和抗体片段。

[0390] 在特定实施方案中,本说明书中提供的抗体能够以包含该技术领域中已知且能够容易地获得的追加的非蛋白质部分的方式进一步修饰(将其称为“抗体衍生物”)。适合抗体的衍生物化的部分包含但不限于水溶性聚合物。水溶性聚合物的非限定例包括但不限于聚乙二醇(PEG)、乙二醇/丙二醇的共聚物、羧甲基纤维素、葡聚糖(dextran)、聚乙烯醇、聚乙烯基吡咯烷酮、聚-1,3-二噁烷、聚-1,3,6-三噁烷、乙烯/马来酸酐共聚物、聚氨基酸(均聚物或无规共聚物中的任一种)、及葡聚糖或聚(N-乙烯基吡咯烷酮)聚乙二醇、聚丙二醇均聚物、聚环氧丙烷/环氧乙烷共聚物、聚氧乙烯化多元醇类(例如甘油)、聚乙烯醇、及它们的混合物。聚乙二醇丙醛因其在水中的稳定性而有利于制备。聚合物可以具有任意分子量,可以具有分支也可不具有分支。附加在抗体上的聚合物的数量也可变化,如果附加1个以上聚合物,它们可以是相同的分子,也可以是不同的分子。通常,用于衍生物化的聚合物的数量和/或类型不限于这些,可基于对应改良的抗体的特定特性或功能、抗体衍生物是否用于规定条件下的疗法等的考量而确定。

[0391] “抗体片段”是指包含和完全抗体所结合的抗原结合的该完全抗体的一部分的该完全抗体以外的分子。抗体片段的例子包括但不限于Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂;双链抗体;线性抗体;单链抗体分子(例如scFv);及由抗体片段形成的多特异性抗体。

[0392] 参照抗体与“和相同的表位结合的抗体”是指在竞争分析中,阻止50%以上的该参照抗体对自身抗原进行的结合的抗体,另外,反过来说,参照抗体在竞争分析中阻止50%以上的上述抗体对自身抗原进行的结合。本说明书中提供例示性竞争分析。

[0393] 术语“嵌合”抗体是指重链和/或轻链的一部分来自特定的供给源或物种,另一方面,重链和/或轻链的剩余部分来自不同的供给源或物种的抗体。

[0394] 抗体的“型”是指抗体的重链所具备的恒定域或恒定区的类型。抗体有5个主要型:IgA、IgD、IgE、IgG和IgM。并且,其中一些可进一步分为亚型(同型)。例如有IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2。分别将对应于不同型的免疫球蛋白的重链恒定域称为 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 和 μ 。

[0395] IgG1、IgG2、IgG3、IgG4的各同型的恒定区分别称为C γ 1、C γ 2、C γ 3、C γ 4。构成人C γ 1、C γ 2、C γ 3、C γ 4的Fc区的多肽的氨基酸序列以序列编号:23、24、25、26例示。构成各氨基酸序列的氨基酸残基和kabat的EU编号(本说明书中也称为EU索引)的关系示于图1中。

[0396] 本说明书中,术语“Fc区”用来定义至少包含恒定区的一部分的免疫球蛋白重链的C末端区。该术语包含天然型序列的Fc区和突变体Fc区。在一个实施方案中,人IgG重链Fc区从Cys226或Pro230延伸到重链的羧基末端。其中,Fc区的C末端的赖氨酸(Lys447)或甘氨酸-赖氨酸(Gly446-Lys447)可存在也可不存在。本说明书中只要没有特别规定,则Fc区或恒定区中的氨基酸残基的编号依据Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD 1991所记载的EU编号系统(也称为EU索引)。

[0397] “Fc受体”或“FcR”是指和抗体的Fc区结合的受体。在一些实施方案中,FcR为天然

型人FcR。在一些实施方案中,FcR是和IgG抗体结合的受体(γ 受体),包含Fc γ RI、Fc γ RII和Fc γ RIII亚型的受体,且包含这些受体的等位基因突变体和选择性剪接的实施方案在内。Fc γ RII受体包含Fc γ RIIA(“激活性受体”)和Fc γ RIIB(“抑制性受体”),这些主要在其细胞质域中具有不同的类似的氨基酸序列。激活性受体Fc γ RIIA在其细胞质域中包含免疫受体酪氨酸激活基序(immunoreceptor tyrosine-based activation motif,ITAM)。抑制性受体Fc γ RIIB在其细胞质域中包含免疫受体酪氨酸抑制基序(immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif,ITIM)(例如参照Daeron,Annu.Rev.Immunol.15:203-234(1997))。FcR例如在Ravetch and Kinet,Annu.Rev.Immunol9:457-92(1991);Capel et al.,Immunomethods 4:25-34(1994);及de Haas et al.,J.Lab.Clin.Med 126:330-41(1995)中综述。包含将来鉴定的FcR在内的其他FcR也包含在本说明书的术语“FcR”中。

[0398] 术语“Fc受体”或“FcR”还包含新生儿型受体FcRn,其负责母体的IgG向胎儿的移动(Guyer et al.,J.Immunol.117:587(1976)和Kim et al.,J.Immunol.24:249(1994))以及免疫球蛋白的稳态调节。测定对FcRn的结合的方法众所周知(例如参照Ghetie and Ward.,Immunol.Today 18(12):592-598(1997);Ghetie et al.,Nature Biotechnology,15(7):637-640(1997);Hinton et al.,J.Biol.Chem.279(8):6213-6216(2004);W02004/92219(Hinton et al.))。

[0399] 在体内的对人FcRn的结合和人FcRn高亲和性结合多肽的血浆减半期例如能够在表达人FcRn的基因转殖小鼠或者经转染的人细胞株中、或者在被施用伴有变异Fc区的多肽的灵长类中进行测定。W02000/42072(Presta)记载有对于FcR的结合增加或减少后的抗体突变体。例如也可参照Shields et al.J.Biol.Chem.9(2):6591-6604(2001)。

[0400] 术语“含Fc区的抗体”是指包含Fc区的抗体。Fc区的C末端赖氨酸(依据EU编号系统为残基447)或Fc区的C末端甘氨酸-赖氨酸(残基446-447)例如能够在抗体的纯化期间除去或利用编码抗体的核酸的重组操作除去。因此,根据本发明包含具有Fc区的抗体的组合物可包含带有G446-K447的抗体、带有G446且不带有K447的抗体、完全除去G446-K447后的抗体、或上述3种抗体的混合物。

[0401] 对于Fc受体的结合活性下降的Fc区包含对于Fc γ I、Fc γ IIA、Fc γ IIB、Fc γ IIIA和/或Fc γ IIIB中任一种Fc γ 受体的结合活性下降的Fc区。对Fc γ I、Fc γ IIA、Fc γ IIB、Fc γ IIIA和/或Fc γ IIIB中任一种Fc γ 受体的结合活性下降,除了本领域技术人员所公知的FACS或ELISA模式以外,还能够利用BIACORE法等加以确认(Proc.Natl.Acad.Sci.USA(2006)103(11),4005-4010),该BIACORE法利用了ALPHA筛选(Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay)或表面等离子体共振(SPR)现象。

[0402] 包含对于Fc受体的结合活性下降的Fc区的抗原结合分子或抗体包含伴有减少的效应功能的抗原结合分子或抗体。伴有减少的效应功能的抗原结合分子或抗体包含伴有Fc区残基238、265、269、270、297、327和329的1个或多个取代的抗原结合分子或抗体(美国专利第6,737,056号)。此类Fc突变体含有包含伴有对残基265和297的丙氨酸的取代的所谓的“DANA”Fc突变体(美国专利第7,332,581号)在内的、伴有氨基酸位置265、269、270、297和327中的2个以上位置的取代的Fc突变体。

[0403] 具有对FcRs的增加或减少的结合性的特定的抗体突变体已有记述。(参照美国专利第6,737,056号;W02004/056312和Shields et al.,J.Biol.Chem.9(2):6591-6604

(2001))

[0404] 在特定实施方案中,抗体突变体包含具有改良ADCC的1个或多个氨基酸取代(例如在Fc区的位置298、333、和/或334(EU编号中的残基)处的取代)的Fc区。

[0405] 在一些实施方案中,例如如美国专利第6,194,551号、W099/51642和Idusogie et al. J. Immunol. 164:4178-4184 (2000) 所记载,在Fc区中进行导致经改变(即,为已增加或已减少中的任一种)的C1q结合性和/或补体依赖性细胞毒性(CDC)的改变。

[0406] 在一些实施方案中,对于Fc受体的结合活性下降的Fc区包含本说明书中所例示的Fc区的Fc突变体。

[0407] “构架”或“FR”是指超变区(HVR)残基以外的可变结构域残基。可变结构域的FR通常由4个FR域:FR1、FR2、FR3和FR4构成。据此,HVR和FR的序列通常按以下的顺序出现在VH(或VL)中:FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4。

[0408] 术语“全长抗体”、“完全抗体”和“全部抗体”在本说明书中能够相互替换使用,是指具有实质上类似于天然型抗体结构的结构的抗体、或具有包含本说明书中所定义的Fc区的重链的抗体。

[0409] 术语“宿主细胞”、“宿主细胞株”和“宿主细胞培养物”可相互替换使用,是指导入有外来核酸的细胞(包含此类细胞的子代)。宿主细胞包含“转化体”和“转化细胞”,其中包含初代转化细胞和不论继代数来自该细胞的子代。子代可不和母细胞在核酸内容方面完全相同,也可包含变异。本说明书中也包含和筛选或选择原始的转化细胞时所使用的子代具有相同的功能或生物学活性的突变体子代。

[0410] “人抗体”为人类或者人类细胞所产生的抗体、或者具有对应于使用人抗体组库或者其他抗体编码序列的来自非人类供给源的抗体的氨基酸序列的抗体。该人抗体的定义明确排除包含非人类的抗原结合残基的人源化抗体。

[0411] “人类共有构架”为人免疫球蛋白VL或VH构架序列的选择群中显示最共同产生的氨基酸残基的构架。通常,人免疫球蛋白VL或VH序列选自可变结构域序列的亚群。通常,序列的亚群为Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, NIH Publication 91-3242, Bethesda MD (1991), vols. 1-3中的亚群。在一个实施方案中,关于VL,亚群为上述Kabat等人所述的亚群κI。在一个实施方案中,关于VH,亚群为上述Kabat等人所述的亚群III。

[0412] “人源化”抗体是指包含来自非人类HVR的氨基酸残基和来自人类FR的氨基酸残基的嵌合抗体。在某一个实施方案中,人源化抗体包含至少1个、典型为2个可变结构域的实质上的全部,该可变区中,全部或者实质上的全部HVR(例如CDR)对应于非人抗体的HVR,且全部或者实质上的全部FR对应于人抗体的FR。人源化抗体可任意含有来自人抗体的抗体恒定区的至少一部分。抗体(例如非人抗体)的“人源化后的形态”是指经过人源化的抗体。

[0413] 本说明书中使用的术语“超变区”、“HVR”或“CDR”是指在序列中为超变(“互补性决定区”或“complementarity determining region”),和/或形成结构上确定的环(“超变环”),和/或包含抗原接触残基(“抗原接触”)的抗体的可变结构域的各区。通常,抗体包含6个CDR:VH有3个(H1、H2、H3),和VL有3个(L1、L2、L3)。本说明书中的例示性CDR包含以下:

[0414] (a) 在氨基酸残基26-32(L1)、50-52(L2)、91-96(L3)、26-32(H1)、53-55(H2)、及96-101(H3)处产生的超变环(Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987));

[0415] (b) 在氨基酸残基24-34 (L1)、50-56 (L2)、89-97 (L3)、31-35b (H1)、50-65 (H2)、及95-102 (H3) 处产生的CDR (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991));

[0416] (c) 在氨基酸残基27c-36 (L1)、46-55 (L2)、89-96 (L3)、30-35b (H1)、47-58 (H2)、及93-101 (H3) 处产生的抗原接触 (MacCallum et al. J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996)); 以及

[0417] (d) 包含氨基酸残基46-56 (L2)、47-56 (L2)、48-56 (L2)、49-56 (L2)、26-35 (H1)、26-35b (H1)、49-65 (H2)、93-102 (H3)、及94-102 (H3) 的 (a)、(b)、和/或 (c) 的组合。

[0418] 除非另有说明, CDR残基和可变结构域中的其他残基 (例如FR残基) 在本说明书中依据上述Kabat等进行编号。

[0419] “个体”、“受试体”或“受试者”为哺乳动物。哺乳动物包括但不限于饲养动物 (例如牛、羊、猫、狗、马)、灵长类 (例如人类和猴等非人类灵长类)、兔、以及啮齿类 (例如小鼠和大鼠)。在特定实施方案中, 个体或受试体为人类。

[0420] “分离的”抗原结合分子是从其原本环境的成分中分离的抗原结合分子。在一些实施方案中, 例如以电泳 (例如SDS-PAGE、等电点分离法 (isoelectric focusing, IEF)、毛细管电泳法) 或色谱法 (例如离子交换或逆相HPLC) 测定, 纯化至超过95%或99%的纯度。作为用来评估抗体纯度的方法的综述, 例如可参照Flatman et al., J. Chromatogr. B 848:79-87 (2007)。

[0421] “经分离的”核酸是指从其原本环境的成分中分离的核酸分子。经分离的核酸包括通常包含该核酸分子的细胞中所含的核酸分子, 该核酸分子存在于染色体外或存在于和本来的染色体上的位置不同的染色体上的位置。

[0422] “编码抗原结合分子的经分离的核酸”是指编码抗原结合分子的1个或2个以上的多肽链或其片段 (当为抗体时, 为抗体的重链和轻链或其片段) 的1个或多个核酸分子, 包含搭载于1个载体或不同载体的核酸分子、和存在于宿主细胞中的1个或多个位置的核酸分子。

[0423] 本说明书中所指的术语“单克隆抗体”是指由实质上均匀的抗体群得到的抗体。即, 构成该群的各个抗体除了能够产生的突变抗体 (例如包含自然产生的突变的突变抗体、或单克隆抗体制备物的制备中产生的突变抗体。此类突变体通常存在若干量) 外, 和同一和/或相同的表位结合。和典型地包含对于不同决定基 (表位) 的不同抗体的多克隆抗体制备物形成对比, 单克隆抗体制备物的各单克隆抗体是对于抗原上的单一决定基的抗体。因此, 修饰语“单克隆”显示其是由实质上均匀的抗体群得到这一抗体的特征, 不应解释为需要利用某些特定方法制备抗体。例如, 依据本发明使用的单克隆抗体可利用各种方法制作, 所述方法包括但不限于杂交瘤法、重组DNA法、噬菌体展示法、利用包含人免疫球蛋白基因座的全部或一部分的基因转殖动物的方法, 本说明书中记载有用来制作单克隆抗体的此类方法和其他例示性方法。

[0424] 术语“药品说明书”通常包含于治疗用品的商用包装, 用于说明使用说明书, 该使用说明书包含涉及此类治疗用品的使用, 和适应症、用法、剂量、施用方法、联合疗法、禁忌、和/或警告相关的信息。

[0425] 相对于参照多肽序列的“百分比氨基酸序列同源性 (%)”定义为: 为了得到最大百

分比序列同源性而将序列对齐,且根据需要导入空位后,并且任何保守取代均不考虑作为序列同源性的一部分时,和参照多肽序列中的氨基酸残基相同的候补序列中的氨基酸残基的百分率比。为确定百分比氨基酸序列同源性的目的而进行的比对可通过使用该技术领域内的各种方法达成,所述方法例如包括BLAST、BLAST-2、ALIGN、Megalign (DNASTAR) 软件、或GENETYX(注册商标)(Genetyx股份有限公司)等能够公开获得的电脑软件。本领域技术人员可确定用来进行序列比对的适当参数,包含为了在所对比的序列的全长中达成最大比对所需的任意算法。

[0426] ALIGN-2序列比较电脑程序为基因泰克公司的著作,其源代码和使用者用文件同时向美国著作权厅(U.S. Copyright Office, Washington D.C., 20559)提交,且以美国著作权登记编号TXU510087进行了登记。ALIGN-2程序可从基因泰克公司(Genentech, Inc., South San Francisco, California)公开获得,也可根据源代码进行编译。ALIGN-2程序是为了在包含Digital UNIX V4.0D的UNIX操作系统上使用而编译。所有序列比较参数均由ALIGN-2程序设定且不变。

[0427] 在将ALIGN-2用于氨基酸序列比较的情况下,给定氨基酸序列A对于给定氨基酸序列B的、或和其相比的、或相对于其的%氨基酸序列同源性(或者也可称为具有或含有对于给定氨基酸序列B的、或和其相比的、或相对于其的某%氨基酸序列同源性的给定氨基酸序列A)是以如下方式计算:分率X/Y的100倍。此处,X是利用序列比对程序ALIGN-2,在该程序的A和B的比对中被评为相同匹配的氨基酸残基的数量,Y为B中的氨基酸残基的总数。应理解的是,当氨基酸序列A的长度和氨基酸序列B的长度不相等时,A对B的%氨基酸序列同源性 and B对A的%氨基酸序列同源性不相等。只要没有特别明示,则本说明书中使用的所有%氨基酸序列同源性值是依前一段落所述,使用ALIGN-2电脑程序得到。

[0428] 术语“药制剂”是指如下制备物,其形态为其中所包含的有效成分的生物学活性能够发挥出效果,且不含具有被施用制剂的受试体所不可接受的程度的毒性的额外组分。

[0429] “药学上可接受的载体”是指对受试体无毒的药制剂中的有效成分以外的成分。药学上可接受的载体包括但不限于缓冲液、赋形剂、稳定剂、或防腐剂。

[0430] 本说明书中使用的“治疗”(和其语法上的派生词,例如“治疗(动词)”、“治疗(名词)”等)是指试图改变被治疗的个体的自然进程的临床干预,也可为了预防而在临床病理学的过程中实施。治疗的理想效果包括但不限于防止疾病的产生或复发、减轻症状、减弱疾病所引起的任意直接或间接病理影响、防止转移、减慢疾病的发展速度、恢复或缓解疾病状态、及进行了纾解或改善的预后。在一些实施方案中,本发明的抗体用来延缓疾病的发作、或延迟疾病的发展。

[0431] 术语“可变区”或“可变结构域”是指参与使抗体和抗原结合的抗体的重链或轻链的结构域。天然型抗体的重链和轻链的可变结构域(分别为VH和VL)通常具有类似结构,即,各域包含4个保守的构架区(FR)和3个超变区(HVR)(例如参照Kindt et al. *Kuby Immunology*, 6th ed., W.H. Freeman and Co., page 91 (2007))。单一的VH或VL域足以赋予抗原结合特异性。进一步地,和某特定抗原结合的抗体也可使用来自和该抗原结合的抗体的VH或VL域,分别筛选VL或VH域的互补基因库并分离。例如可参照Portolano et al., *J. Immunol.* 150:880-887 (1993); Clarkson et al., *Nature* 352:624-628 (1991)。

[0432] 本说明书中使用的术语“载体”是指可增加其所连结的另一核酸的核酸分子。该术

语包含作为自我复制核酸结构的载体、和掺入到已被导入的宿主细胞的基因组中的载体。某些载体自身能够引导与其有效连结的核酸的表达。此类载体在本说明书中也称为“表达载体”。

[0433] 在特定实施方案中,本说明书中提供的抗原结合分子(或抗体)为多特异性抗体(例如双特异性抗体)。多特异性抗体为对至少2个不同位点具有结合特异性的单克隆抗体。多特异性抗体(例如双特异性抗体)可制备为全长抗体或抗体片段。

[0434] 用来制作多特异性抗体的方法包括但不限于具有不同特异性的2个免疫球蛋白重链-轻链对的重组共表达(参照Milstein and Cuello, Nature 305:537 (1983)、W093/08829、和Traunecker et al., EMBO J. 10:3655 (1991))、和knob-in-hole技术(例如参照美国专利第5,731,168号)。多特异性抗体还可通过如下方法制作:为了制作Fc异二聚体分子而改造静电转向效果(electrostatic steering effects) (W02009/089004A1);使2种以上抗体或片段交联(参照美国专利第4,676,980号和Brennan et al., Science, 229:81 (1985));使用白氨酸拉链制作具有2个特异性的抗体(参照Kostelny et al., J. Immunol., 148 (5):1547-1553 (1992));使用“双链抗体”技术制作双特异性抗体片段(参照Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:6444-6448 (1993));及使用单链Fv(scFv)二聚体(参照Gruber et al., J. Immunol., 152:5368 (1994));及例如依Tutt et al. J. Immunol. 147:60 (1991)所记载制备三特异性抗体。

[0435] 本说明书中也包含包括“章鱼抗体”的带有3个以上功能性抗原结合位点的改造抗体(例如参照美国专利公开案第2006/0025576号A1)。

[0436] 本说明书中抗原结合分子或片段也包含“双效Fab”或“DAF”,其包含和特定抗原及另一不同的抗原结合的1个抗原结合位点(例如参照美国专利公开案第2008/0069820号)。

[0437] II. 抗T细胞抗原结合分子和药物组合物

[0438] 在一个实施方案中,“抗T细胞抗原结合分子”是和T细胞上的抗原结合的抗原结合分子,包含和T细胞受体复合体结合的抗原结合分子。在一个实施方案中,抗T细胞抗原结合分子为多特异性抗原结合分子。在一个实施方案中,抗T细胞抗原结合分子是包含“包含具有T细胞受体复合体结合活性的抗体可变区的结构域”、和“包含具有癌抗原结合活性的抗体可变区的结构域”的双特异性抗原结合分子,优选为双特异性抗体。在一个实施方案中,双特异性抗体可以具有单链抗体的结构,例如以连接子结合抗体可变区的结构。在一个实施方案中,抗T细胞抗原结合分子进一步包含对于Fc γ 受体的结合活性下降的Fc区。

[0439] 另外,在一个实施方案中,包含具有T细胞受体复合体结合活性的抗体可变区的结构域优选包含具有T细胞受体结合活性的抗体可变区的结构域,进一步优选包含具有CD3结合活性的抗体可变区的结构域。另外,在一个实施方案中,上述“包含抗体可变区的结构域”由一个或多个抗体的可变结构域提供,优选包含抗体可变区的结构域包含抗体轻链可变区(VL)和抗体重链可变区(VH)。作为此类包含抗体可变区的结构域的例子,可适宜地列举各种抗体片段、例如“scFv(single chain Fv)”、“单链抗体(single chain antibody)”、“Fv”、“scFv2(single chain Fv 2)”、“Fab”或“F(ab')₂”等。

[0440] 包含具有癌抗原结合活性的抗体可变区的结构域

[0441] 在本说明书中,“包含具有癌抗原结合活性的抗体可变区的结构域”是指包含和癌抗原的一部分或全部特异性地结合且互补的区域而成的抗体的部分。

[0442] 在本说明书中，“癌特异性抗原”意指能够区分癌细胞和健康细胞的癌细胞所表达的抗原，例如包含伴随细胞的恶性化所表达的抗原、细胞在癌化时在细胞表面或蛋白质分子上显现的异常糖链。具体来说，例如可列举：GPC3；ALK受体（多效生长因子受体）；多效生长因子；KS 1/4胰腺癌抗原；卵巢癌抗原（CA125）；前列腺酸磷酸；前列腺特异性抗原（PSA）；黑色素瘤相关抗原p97；黑色素瘤抗原gp75；高分子量黑色素瘤抗原（HMW-MAA）；前列腺特异性膜抗原；癌胚抗原（CEA）；多态性上皮粘蛋白抗原；人乳脂肪球抗原；CEA、TAG-72、C017-1A、GICA 19-9、CTA-1和LEA等结肠直肠癌肿瘤相关抗原；伯基特淋巴瘤抗原-38.13；CD19；人B淋巴瘤抗原-CD20；CD33；神经节苷脂GD2、神经节苷脂GD3、神经节苷脂GM2和神经节苷脂GM3等黑色素瘤特异性抗原；肿瘤特异性移植型细胞表面抗原（TSTA）；T抗原、DNA肿瘤病毒和RNA肿瘤病毒的包膜抗原等由病毒诱导的肿瘤抗原；结肠的CEA；5T4癌胚滋养层糖蛋白和膀胱肿瘤癌胚抗原等癌胚抗原； α -胎儿蛋白；人肺癌抗原L6和L20等分化抗原；纤维肉瘤的抗原；人白血病T细胞抗原-Gp37；新生糖蛋白；神经鞘脂类；EGFR（表皮生长因子受体）等乳癌抗原；NY-BR-16；NY-BR-16和HER2抗原（p185HER2）；多态性上皮粘蛋白（PEM）；恶性人淋巴细胞抗原-APO-1；胎儿红细胞中发现的I抗原等分化抗原；成人红细胞中发现的初期内胚层I抗原；移植前的胚；胃癌中发现的I（Ma）；乳腺上皮中发现的M18、M39；骨髓细胞中发现的SSEA-1、VEP8、VEP9、My1、VIM-D5；结肠直肠癌中发现的D156-22、TRA-1-85（血液群H）；精巢和卵巢癌中发现的SCP-1；结肠癌中发现的C14；肺癌中发现的F3；胃癌中发现的AH6；Y半抗原；胚性癌细胞中发现的Ley、TL5（血液群A）；A431细胞中发现的EGF受体；胰腺癌中发现的E1系列（血液群B）；胚性癌细胞中发现的FC10.2；胃癌抗原；腺癌中发现的CO-514（血液群Lea）；腺癌中发现的NS-10、CO-43（血液群Leb）；A431细胞的EGF受体中发现的G49；结肠癌中发现的MH2（血液群ALeb/Ley）；结肠癌中发现的19.9；胃癌粘蛋白；骨髓细胞中发现的T5A7；黑色素瘤中发现的R24；胚性癌细胞中发现的4.2、GD3、D1.1、OFA-1、GM2、OFA-2、GD2、及M1：22：25：8；以及4~8细胞阶段的胚胎中发现的SSEA-3和SSEA-4；皮下T细胞淋巴瘤抗原；MART-1抗原；Sialyl Tn（STn）抗原；结肠癌抗原NY-CO-45；肺癌抗原NY-LU-12突变体A；腺癌抗原ART1；伴肿瘤性相关脑-精巢癌抗原（癌神经抗原MA2、伴肿瘤性神经抗原）；神经癌腹部抗原2（NOVA2）；血液细胞癌抗原基因520；肿瘤相关抗原CO-029；肿瘤相关抗原MAGE-C1（癌/精巢抗原CT7）、MAGE-B1（MAGE-XP抗原）、MAGE-B2（DAM6）、MAGE-2、MAGE-4a、MAGE-4b和MAGE-X2；癌-精巢抗原（NY-EOS-1）；YKL-40；和上述多肽中的任一片段或对于这些进行修饰的结构等（上述修饰磷酸基或糖链等）；EpCAM；EREG；CA19-9；CA15-3；Sialyl SSEA-1（SLX）；HER2；PSMA；CEA；CLEC12A等。作为本发明的癌特异性抗原结合域的对象癌特异性抗原，特别优选为在细胞表面表达的癌特异性抗原，作为此类癌特异性抗原，例如可列举：CD19、CD20、EGFR、HER2、EpCAM、EREG。

[0443] 包含具有GPC3结合活性的抗体可变区的结构域

[0444] 本说明书中，“包含具有磷脂酰肌醇蛋白聚糖3（GPC3）结合活性的抗体可变区的结构域”是指包含和上述GPC3蛋白质或其部分肽的一部分或全部特异性地结合且互补的区域而成的抗体的部分。

[0445] 在本说明书中，磷脂酰肌醇蛋白聚糖3（GPC3）是属于通过糖基磷脂酰肌醇和细胞表面结合的硫酸类肝素蛋白多糖的一群、即磷脂酰肌醇蛋白聚糖家族的蛋白质（Filmus, J.Clin.Invest., 2001, 108, 497-501）。磷脂酰肌醇蛋白聚糖对细胞的增殖、分化、迁移发挥

重要作用。GPC3在通过外科切除或活体组织检查得到的肝细胞癌组织的70%以上中有表达,而在邻接的非肿瘤性肝脏病变和大部分成人组织中则完全或几乎没有表达(Zhu-Zu-W, Gut, 2001, 48, 558-564、Yamauchi, Mod. Pathol., 2005, 18, 1591-1598)。

[0446] 包含具有T细胞受体复合体结合活性的抗体可变区的结构域

[0447] 在本说明书中,“包含具有T细胞受体复合体结合活性的抗体可变区的结构域”是指包含和T细胞受体复合体的一部分或全部特异性地结合、且互补的区域而成的T细胞受体复合体抗体的部分。T细胞受体复合体可为T细胞受体自身,也可以和T细胞受体一起构成T细胞受体复合体的衔接分子。作为衔接分子优选为CD3。

[0448] 包含具有T细胞受体结合活性的抗体可变区的结构域

[0449] 在本说明书中,“包含具有T细胞受体结合活性的抗体可变区的结构域”是指包含和T细胞受体的一部分或全部特异性地结合且互补的区域而成的T细胞受体抗体的部分。

[0450] 作为本发明的结构域所结合的T细胞受体的部分,可为可变区,也可为恒定区,但优选为存在于恒定区的表位。作为恒定区的序列,例如可列举RefSeq登记编号CAA26636.1的T细胞受体 α 链(序列编号:9)、RefSeq登记编号C25777的T细胞受体 β 链(序列编号:10)、RefSeq登记编号A26659的T细胞受体 γ 1链(序列编号:11)、RefSeq登记编号AAB63312.1的T细胞受体 γ 2链(序列编号:12)、RefSeq登记编号AAA61033.1的T细胞受体 δ 链(序列编号:13)的序列。

[0451] 包含具有CD3结合活性的抗体可变区的结构域

[0452] 本说明书中,“包含具有CD3结合活性的抗体可变区的结构域”是指包含和CD3的一部分或全部特异性地结合且互补的区域而成的CD3抗体的部分。

[0453] 关于本发明的包含具有CD3结合活性的抗体可变区的结构域,只要为存在于构成人CD3的 γ 链、 δ 链或 ϵ 链序列的表位,则能够和任一种表位结合。在本发明中,优选使用如下结构域,其包含和存在于人CD3复合体的 ϵ 链的细胞外区的表位结合的抗CD3抗体的轻链可变区(VL)、和抗CD3抗体的重链可变区(VH)。作为这种域,优选使用除了实施例所记载的抗CD3抗体的轻链可变区(VL)和抗CD3抗体的重链可变区(VH)以外,还包含OKT3抗体(Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1980) 77, 4914-4917)和各种公知的CD3抗体的轻链可变区(VL)和CD3抗体的重链可变区(VH)的CD3结合域。另外,可适当地使用包含如下抗体可变区的结构域,该抗体可变区来自通过将构成人CD3的 γ 链、 δ 链或 ϵ 链以上述方法使所目标动物免疫而取得的具有所期望的性质的抗CD3抗体。成为包含具有CD3结合活性的抗体可变区的结构域的来源的抗CD3抗体如上所述,可适当地使用经适当地人源化的抗体或人抗体。关于构成CD3的 γ 链、 δ 链或 ϵ 链的结构,其多核苷酸序列以序列编号:9(NM_000073.2)、10(NM_000732.4)和11(NM_000733.3)记载,且其多肽序列以序列编号:12(NP_000064.1)、13(NP_000723.1)和14(NP_000724.1)记载(括号内表示RefSeq登记编号)。

[0454] 本发明的抗原结合分子中的包含抗体可变区的结构域能够和相同的表位结合。此处,相同的表位能够存在于由序列编号:2或序列编号:14记载的氨基酸序列所构成的蛋白质中。或者,本发明的抗原结合分子中的包含抗体可变区的结构域能够和相互不同的表位结合。此处,不同的表位能够存在于由序列编号:2或序列编号:14记载的氨基酸序列所构成的蛋白质中。

[0455] 对于Fc γ 受体的结合活性下降的Fc区

[0456] 在一个实施方案中,对于Fc γ 受体的结合活性下降是指例如相较于成为对照的抗原结合分子的结合活性,受检抗原结合分子的结合活性显示50%以下、优选为45%以下、40%以下、35%以下、30%以下、20%以下、15%以下、特别优选为10%以下、9%以下、8%以下、7%以下、6%以下、5%以下、4%以下、3%以下、2%以下、1%以下的结合活性。

[0457] 作为成为对照的抗原结合分子,可适当地使用具有IgG1、IgG2、IgG3或IgG4单克隆抗体的Fc区的抗原结合分子。另外,使用具有某特定的同型的抗体的Fc区的突变体的抗原结合分子作为受检物质时,通过使用该具有特定的同型的抗体的Fc区的抗原结合分子作为对照,能够检验该突变体所具有的变异对Fc γ 受体的结合活性的效果。如上所述,可适当地制作如下抗原结合分子,其具有对于Fc γ 受体的结合活性下降得以检验的Fc区的突变体。

[0458] 作为此类突变体的例子,已知根据EU编号特定的氨基酸即231A-238S的缺失(WO 2009/011941)、C226S、C229S、P238S、(C220S) (J.Rheumatol (2007) 34, 11)、C226S、C229S (Hum.Antibod.Hybridomas (1990) 1 (1), 47-54)、C226S、C229S、E233P、L234V、L235A (Blood (2007) 109, 1185-1192) 等突变体。

[0459] 即,可适宜地列举构成特定的同型抗体的Fc区的氨基酸中,具有根据EU编号特定的下述任一个氨基酸;220位、226位、229位、231位、232位、233位、234位、235位、236位、237位、238位、239位、240位、264位、265位、266位、267位、269位、270位、295位、296位、297位、298位、299位、300位、325位、327位、328位、329位、330位、331位、332位被取代的Fc区的抗原结合分子。作为Fc区的来源的抗体的同型没有特别限定,可适当地利用来自IgG1、IgG2、IgG3或IgG4单克隆抗体的Fc区,但优选利用来自IgG1抗体的Fc区。

[0460] 例如,也可适当地使用如下抗原结合分子,其具有在构成IgG1抗体的Fc区的氨基酸中,根据EU编号特定的下述任一个实施了取代(数字表示根据EU编号特定的氨基酸残基的位置,位于数字之前的单字母的氨基酸符号表示取代前的氨基酸残基、位于数字之后的单字母的氨基酸符号表示取代前的氨基酸残基)的Fc区、或231位至238位的氨基酸序列缺失的Fc区;

[0461] (a) L234F、L235E、P331S、

[0462] (b) C226S、C229S、P238S、

[0463] (c) C226S、C229S、

[0464] (d) C226S、C229S、E233P、L234V、L235A

[0465] (e) L234A、L235A或L235R、N297A

[0466] (f) L235A或L235R、S239K、N297A。

[0467] 另外,也可适当地使用如下抗原结合分子,其具有在构成IgG2抗体的Fc区的氨基酸中,根据EU编号特定的下述任一个实施了取代(数字表示根据EU编号特定的氨基酸残基的位置,位于数字之前的单字母的氨基酸符号表示取代前的氨基酸残基、位于数字之后的单字母的氨基酸符号表示取代前的氨基酸残基)的Fc区;

[0468] (g) H268Q、V309L、A330S、P331S

[0469] (h) V234A

[0470] (i) G237A

[0471] (j) V234A、G237A

[0472] (k) A235E、G237A

[0473] (l) V234A、A235E、G237A。

[0474] 另外,也可适当地使用如下抗原结合分子,其具有在构成IgG3抗体的Fc区的氨基酸中,根据EU编号特定的下述任一个实施了取代(数字表示根据EU编号特定的氨基酸残基的位置,位于数字之前的单字母的氨基酸符号表示取代前的氨基酸残基、位于数字之后的单字母的氨基酸符号表示取代前的氨基酸残基)的Fc区;

[0475] (m) F241A

[0476] (n) D265A

[0477] (o) V264A。

[0478] 另外,也可适当地使用如下抗原结合分子,其具有在构成IgG4抗体的Fc区的氨基酸中,根据EU编号特定的下述任一个实施了取代(数字表示根据EU编号特定的氨基酸残基的位置,位于数字之前的单字母的氨基酸符号表示取代前的氨基酸残基、位于数字之后的单字母的氨基酸符号表示取代前的氨基酸残基)的Fc区;

[0479] (p) L235A、G237A、E318A

[0480] (q) L235E

[0481] (r) F234A、L235A。

[0482] 作为其他优选例,可列举如下抗原结合分子,其具有构成IgG1抗体的Fc区的氨基酸中,根据EU编号特定的下述任一个氨基酸;233位、234位、235位、236位、237位、327位、330位、331位被取代为相应的IgG2或IgG4中其EU编号所对应的氨基酸的Fc区。

[0483] 作为其他优选例,可适宜地列举如下抗原结合分子,其具有构成IgG1抗体的Fc区的氨基酸中,根据EU编号特定的下述任一个或一个以上的氨基酸;234位、235位、297位被其他氨基酸取代的Fc区。取代后存在的氨基酸的种类没有特别限定,特别优选具有234位、235位、297位的任一个或一个以上的氨基酸被取代为丙氨酸的Fc区的抗原结合分子。

[0484] 作为其他优选例,可适宜地列举如下抗原结合分子,其具有构成IgG1抗体的Fc区的氨基酸中,根据EU编号特定的下述任一个氨基酸;265位被另一氨基酸取代的Fc区。取代后存在的氨基酸的种类没有特别限定,特别优选具有265位的氨基酸被取代为丙氨酸的Fc区的抗原结合分子。

[0485] 抗磷脂酰肌醇蛋白聚糖3(GPC3)/T细胞受体复合体双特异性抗体

[0486] 在一个实施方案中,抗T细胞抗原结合分子为包含如下结构域的双特异性抗体:(1)包含具有磷脂酰肌醇蛋白聚糖3结合活性的抗体可变区的结构域、(2)包含具有T细胞受体复合体结合活性的抗体可变区的结构域、及(3)包含对于Fc γ 受体的结合活性下降的Fc区的结构域。在一个实施方案中,关于本发明的具有磷脂酰肌醇蛋白聚糖3结合活性的抗体可变区和具有T细胞受体复合体结合活性的抗体可变区中所包含的抗体L链可变区,优选取得能够向对于磷脂酰肌醇蛋白聚糖3具有结合活性的H链、和对于T细胞受体复合体3具有结合活性的H链这两者提供结合能的共用L链,并将其用作上述双特异性抗体的共用L链可变区。

[0487] 作为本公开中优选的具有磷脂酰肌醇蛋白聚糖3结合活性的抗体可变区所包含的抗体H链可变区,例如可列举:表1所记载的抗体H链可变区;或者具有CDR1、CDR2及CDR3的氨基酸序列和表1所记载的抗体H链可变区所具有的CDR1、CDR2及CDR3的氨基酸序列相同的CDR序列的抗体H链可变区;或者功能上和该可变区相同的抗体H链可变区。

[0488] [表1]

序列名	序列编号	序列名	序列编号
H0000	40	GCH042	193
GCH003	170	GCH043	194
GCH005	171	GCH045	195
GCH006	172	GCH053	196
GCH007	173	GCH054	197
GCH008	174	GCH055	198
GCH010	175	GCH056	199
GCH012	176	GCH057	200
GCH013	177	GCH059	201
GCH014	178	GCH060	202
GCH015	179	GCH061	203
GCH016	180	GCH062	204
GCH019	181	GCH064	205
GCH022	182	GCH065	206
GCH023	183	GCH066	207
GCH025	184	GCH067	208
GCH026	185	GCH068	209
GCH027	186	GCH073	210
GCH029	187	GCH094	211
GCH032	188	GCH098	212
GCH034	189	GCH099	213
GCH035	190	GCH100	214
GCH039	191	H0610	215
GCH040	192		

[0490] 另外,作为本公开中优选的具有T细胞受体复合体结合活性的抗体可变区,可列举具有对于T细胞受体的结合活性的抗体可变区。T细胞受体中优选为CD3,特别优选为CD3 ϵ 。作为此类抗体可变区中所包含的抗体H链可变区,例如可列举:表2所记载的抗体H链可变区;或者具有CDR1、CDR2及CDR3的氨基酸序列和表2所记载的抗体H链可变区所具有的CDR1、CDR2及CDR3的氨基酸序列相同的CDR序列的抗体H链可变区;或者功能上和该可变区相同的抗体H链可变区。

[0491] [表2]

[0492]

序列名	序列编号	序列名	序列编号	序列名	序列编号
hCE115HA	52	TR01H036	99	TR01H074	135
CE115HA177	64	TR01H037	100	TR01H075	136
CE115HA178	65	TR01H038	101	TR01H076	137
CE115HA179	66	TR01H039	102	TR01H077	138
CE115HA180	67	TR01H040	103	TR01H079	139
hCE115HAa	68	TR01H041	104	TR01H080	140
TR01H006	69	TR01H042	105	TR01H081	141
TR01H007	70	TR01H043	106	TR01H082	142
TR01H008	71	TR01H044	107	TR01H083	143
TR01H009	72	TR01H045	108	TR01H084	144
TR01H010	73	TR01H046	109	TR01H090	145
TR01H011	74	TR01H047	110	TR01H091	146
TR01H012	75	TR01H048	111	TR01H092	147
TR01H013	76	TR01H049	112	TR01H093	148
TR01H014	77	TR01H050	113	TR01H094	149
TR01H015	78	TR01H051	114	TR01H095	150
TR01H016	79	TR01H052	115	TR01H096	151
TR01H017	80	TR01H053	116	TR01H097	152
TR01H018	81	TR01H054	117	TR01H098	153
TR01H019	82	TR01H055	118	TR01H099	154
TR01H020	83	TR01H056	119	TR01H100	155
TR01H021	84	TR01H057	120	TR01H101	156
TR01H022	85	TR01H058	121	TR01H102	157
TR01H023	86	TR01H061	122	TR01H103	158
TR01H024	87	TR01H062	123	TR01H104	159
TR01H025	88	TR01H063	124	TR01H105	160
TR01H026	89	TR01H064	125	TR01H106	161
TR01H027	90	TR01H065	126	TR01H107	162
TR01H028	91	TR01H066	127	TR01H108	163
TR01H029	92	TR01H067	128	TR01H109	164
TR01H030	93	TR01H068	129	TR01H110	165
TR01H031	94	TR01H069	130	TR01H111	166
TR01H032	95	TR01H070	131	TR01H112	167
TR01H033	96	TR01H071	132	TR01H113	168
TR01H034	97	TR01H072	133	TR01H114	169
TR01H035	98	TR01H073	134	TR01H001	420
				TR01H002	421
				TR01H003	422
				TR01H004	423
				rCE115H	424
				CE115HA121	425
				CE115HA122	426
				CE115HA124	427
				CE115HA192	428
				CE115HA236	429
				CE115HA251	430
				CE115HA252	431

[0493] 构成抗体H链氨基酸序列的氨基酸残基的CDR区和kabat编号的关系例示在图2中。

[0494] 作为本发明所使用的共用L链可变区,可列举:表3所记载的L链可变区;或者具有CDR1、CDR2及CDR3的氨基酸序列和表3所记载的抗体L链可变区所具有的CDR1、CDR2及CDR3

的氨基酸序列相同的CDR序列的抗体L链可变区;或者功能上和该可变区相同的抗体L可变区。

[0495] [表3]

序列名	序列编号	序列名	序列编号	序列名	序列编号
L0000	53	L0125	264	L0214	312
L0002	217	L0126	265	L0215	313
L0003	218	L0127	266	L0216	314
L0006	219	L0129	267	L0217	315
L0007	220	L0132	268	L0218	316
L0008	221	L0134	269	L0219	317
L0009	222	L0136	270	L0220	318
L0011	223	L0137	271	L0222	319
L0012	224	L0138	272	L0223	320
L0013	225	L0139	273	L0224	321
L0014	226	L0140	274	L0226	322
L0015	227	L0141	275	L0227	323
L0016	228	L0143	276	L0228	324
L0032	229	L0144	277	L0229	325
L0038	230	L0145	278	L0230	326
L0039	231	L0147	279	L0231	327
L0041	232	L0148	280	L0232	328
L0042	233	L0149	281	L0233	329
L0043	234	L0151	282	L0234	330
L0044	235	L0152	283	L0235	331
L0045	236	L0154	284	L0236	332
L0046	237	L0155	285	L0237	333
L0047	238	L0157	286	L0238	334
L0062	239	L0160	287	L0239	335
L0063	240	L0161	288	L0240	336
L0064	241	L0163	289	L0241	337
L0065	242	L0167	290	L0242	338
L0066	243	L0168	291	L0243	339
L0069	244	L0173	292	L0246	340
L0075	245	L0175	293	L0247	341
L0079	246	L0180	294	L0248	342
L0082	247	L0181	295	L0249	343
L0085	248	L0186	296	L0250	344
L0089	249	L0187	297	L0258	345
L0090	250	L0200	298	L0259	346
L0091	251	L0201	299	L0260	347
L0093	252	L0202	300	L0261	348
L0104	253	L0203	301	L0262	349
L0106	254	L0204	302	L0263	350
L0107	255	L0205	303	L0264	351
L0109	256	L0206	304	L0265	352
L0113	257	L0207	305	L0266	353
L0115	258	L0208	306	L0267	354
L0117	259	L0209	307	L0268	355
L0120	260	L0210	308	L0269	356
L0122	261	L0211	309	L0270	357
L0123	262	L0212	310	L0271	358
L0124	263	L0213	311	L0272	359

[0496]

[0497] 构成抗体L链氨基酸序列的氨基酸残基的CDR区和kabat编号的关系例示在图3中。

[0498] 在一优选实施方案中,作为具有磷脂酰肌醇蛋白聚糖3结合活性的抗体可变区和具有T细胞受体复合体结合活性的抗体可变区的组合,例如可列举:表4所记载的抗体H链可变区的组合;或者具有CDR1、CDR2及CDR3的氨基酸序列和表4所记载的抗体H链可变区所具有的CDR1、CDR2及CDR3的氨基酸序列相同的CDR序列的抗体H链可变区的组合;或者功能上和该可变区相同的抗体H链可变区的组合。

[0499] [表4]

[0500]

GPC3侧/T细胞受体复合体侧	序列编号
H0000/hCE115HA	40/52
H0000/CE115HA251	40/430
H0000/CE115HA236	40/429
H0000/TR01H002	40/421
H0000/CE115HA122	40/426
H0610/rCE115H	215/424
H0610/TR01H040	215/103
H0610/TR01H061	215/122
H0610/TR01H068	215/129
H0610/TR01H071	215/132
GCH054/TR01H067	197/128
GCH094/TR01H082	211/142
GCH094/TR01H084	211/144
GCH065/TR01H084	206/144
GCH065/TR01H082	206/142
GCH094/TR01H109	211/164
GCH065/TR01H109	206/164
GCH094/TR01H113	211/168
GCH065/TR01H113	206/168

[0501] 对于上述具有磷脂酰肌醇蛋白聚糖3结合活性的抗体可变区和具有T细胞受体复合体结合活性的抗体可变区的组合,作为优选的共用L链,例如可列举:L0000、L0011、L0201、L0203、L0204、L0206、L0208、L0209、L0211、L0212、L0222、或具有共用L链的CDR1、CDR2及CDR3的氨基酸序列和这些共用L链的CDR1、CDR2及CDR3的氨基酸序列相同的CDR序列的共用L链。作为具体的优选的组合,例如可列举:表5所记载的抗体H链可变区和共用L链的组合;或者具有CDR1、CDR2及CDR3的氨基酸序列和表5所记载的抗体可变区及共用L链所具有的CDR1、CDR2及CDR3的氨基酸序列相同的CDR序列的抗体可变区的组合;或者功能上和该可变区相同的抗体H链可变区及共用L链的组合。

[0502] [表5]

[0503]

GPC3侧/T细胞受体复合体侧/共用L链	序列编号
H0610/rCE115H/L0000	215/424/53
H0610/TR01H040/L0000	215/103/53

H0610/TR01H040/L0201	215/103/299
H0610/TR01H040/L0203	215/103/301
H0610/TR01H040/L0204	215/103/302
H0610/TR01H040/L0206	215/103/304
H0610/TR01H040/L0208	215/103/306
H0610/TR01H040/L0209	215/103/307
H0610/TR01H040/L0211	215/103/309
H0610/TR01H061/L0000	215/122/53
H0610/TR01H068/L0000	215/129/53
H0610/TR01H071/L0000	215/132/53
GCH054/TR01H067/L0201	197/128/299
GCH054/TR01H067/L0212	197/128/310
GCH054/TR01H067/L0222	197/128/319
GCH054/TR01H067/L0000	197/128/53
GCH094/TR01H082/L0201	211/142/299
GCH094/TR01H082/L0011	211/142/223
GCH094/TR01H084/L0011	211/144/223
GCH065/TR01H084/L0011	206/144/223
GCH065/TR01H082/L0011	206/142/223
GCH094/TR01H109/L0011	211/164/223
GCH065/TR01H109/L0011	206/164/223
GCH094/TR01H113/L0011	211/168/223
GCH065/TR01H113/L0011	206/168/223

[0504] 抗T细胞抗原结合分子(优选为双特异性抗体)中所包含的Fc区只要为对于Fc γ 受体的结合活性下降的Fc区,则没有特别限制,作为优选的Fc区,例如可列举:E22Hh的Fc区部分和E22Hk的Fc区部分的组合、E2702 gsKsc的Fc区部分和E2704sEpsc的Fc区部分的组合、E2702sKsc的Fc区部分和E2704sEpsc的Fc区部分的组合。

[0505] 在一个实施方案中,本公开的抗T细胞抗原结合分子为ERY974。ERY974为包含如下结构域的双特异性抗体:(1)包含具有磷脂酰肌醇蛋白聚糖3结合活性的抗体可变区的结构域、(2)包含具有T细胞受体复合体结合活性的抗体可变区的结构域、及(3)包含对于Fc γ 受体的结合活性下降的Fc区的结构域;且包含TR01H113(序列编号:168)作为CD3侧的重链可变区,包含E2702sKsc(序列编号:62)作为CD3侧的重链恒定区,包含GCH065(序列编号:206)作为GPC3侧的重链可变区,包含E2704sEpsc(序列编号:61)作为GPC3侧的重链恒定区,包含L0011(序列编号:223)作为共用轻链可变区,及包含k0(序列编号:63)作为共用轻链恒定区。在另一个实施方案中,ERY974的CD3侧重链包含序列编号:402的氨基酸序列,GPC3侧重链包含序列编号:385的氨基酸序列,共用轻链包含序列编号:410的氨基酸序列。

[0506] 在一个实施方案中,本公开的氨基酸序列中所包含的氨基酸有时也会在翻译后受到修饰。例如,N末端的谷氨酰胺残基(Q)通过焦谷氨酸化而成为焦谷氨酸(pGlu)为本领域技术人员所熟知的修饰。氨基酸以这种方式进行了翻译后修饰的情况也当然包含在本公开

所记载的氨基酸序列中。

[0507] 作为本公开中其他优选的抗T细胞抗原结合分子,可列举如下双特异性抗体,其含有具有对于磷脂酰肌醇蛋白聚糖3的结合活性的抗体可变区、和具有对于CD3 ϵ 的结合活性的抗体可变区。更优选为相较于作为双特异性抗体的GPC3_ERY22_rCE115(WO2015156268的实施例1所公开),细胞毒性优选为相同或以上。作为此类双特异性抗体,例如可列举:WO2015156268的实施例3(表13)所记载的具有H链和L链的双特异性抗体;或者与和该抗体所结合的表位重复的表位结合,且具有上述对于Fc γ 受体的结合活性下降的Fc区的双特异性抗体。

[0508] 此处,在本公开中,“功能上相同”是指对于抗原的结合亲和性相同,或者当用作双特异性抗体时,对于表达磷脂酰肌醇蛋白聚糖3的细胞或包含该细胞的组织的细胞毒性相同。结合亲和性和细胞毒性能够基于本说明书的记载测定。供测定细胞毒性的细胞可以使用表达GPC3的所期望的细胞或包含该细胞的所期望的组织,例如能够使用作为表达GPC3的人癌细胞株的PC-10或NCI-H446。另外,在抗体恒定区中,对于Fc γ 受体的结合活性的下降也可以相同。

[0509] 例如,和本申请案说明书所记载的抗体H链可变区(原本的H链可变区)功能上相同的抗体H链可变区是指当作为原本的H链对,和本申请案说明书所记载的抗体L链可变区组合时,结合亲和性相同,或者当用作双特异性抗体时,对于表达磷脂酰肌醇蛋白聚糖3的细胞或包含该细胞的组织的细胞毒性相同。另外,和本申请案说明书所记载的抗体L链可变区(原本的L链可变区)功能上相同的抗体L链可变区是指当作为原本的L链对,和本申请案说明书所记载的抗体H链可变区组合时,结合亲和性相同,或者当用作双特异性抗体时,对于表达磷脂酰肌醇蛋白聚糖3的细胞或包含该细胞的组织的细胞毒性相同。

[0510] 另外,“相同”并不一定需要相同程度的活性,也可增强活性。具体来说,可列举如下情况:在对于抗原的结合亲和性的情况下,和成为对照的抗体可变区的结合亲和性(亲KD值)相比的值(KD值/亲KD值)为1.5以下。KD值/亲KD值的值优选为1.3以下,更优选为1.2以下、1.1以下、1.0以下、0.9以下、0.8以下、0.7以下、0.6以下、或者0.5以下。下限并没有限制,例如可为 10^{-1} 、 10^{-2} 、 10^{-3} 、 10^{-4} 、 10^{-5} 、或 10^{-6} 。具体来说,本发明中KD值/亲KD值的值优选为 10^{-6} ~ 1.5×10^{-0} ,更优选为 10^{-6} ~ 10^{-1} ,更优选为 10^{-6} ~ 10^{-2} ,更优选为 10^{-6} ~ 10^{-3} 。在细胞毒性的情况下,可列举如下情况:和成为对照的双特异性抗体的细胞增殖抑制率(母细胞增殖抑制率)相比的值(细胞增殖抑制率/母细胞增殖抑制率)为0.7以上。所添加的多特异性抗原结合分子的浓度可适当地决定,优选为例如以0.01nM、0.05nM、0.1nM、0.5nM、或1nM、优选为0.05nM或0.1nM测定。细胞增殖抑制率/母细胞增殖抑制率的值优选为0.8以上,更优选为0.9以上、1.0以上、1.2以上、1.5以上、2以上、3以上、5以上、10以上、或20以上。上限并没有限制,例如可为 10 、 10^2 、 10^3 、 10^4 、 10^5 、或 10^6 。

[0511] 另外,在细胞毒性的情况下,可列举如下情况:和原本的双特异性抗体对于细胞的50%增殖抑制浓度(母细胞50%增殖抑制浓度)相比的值(细胞50%增殖抑制浓度/母细胞50%增殖抑制浓度)为1.5以下。50%增殖抑制浓度是指相较于未添加多特异性抗原结合分子的情况,使细胞增殖率减半所需要的多特异性抗原结合分子的浓度。“细胞50%增殖抑制浓度/母细胞50%增殖抑制浓度”的值优选为1.3以下,更优选为1.2以下、1.1以下、1.0以下、0.9以下、0.8以下、0.7以下、0.6以下、或者0.5以下。下限并没有限制,例如可为 10^{-1} 、 10

10^{-2} 、 10^{-3} 、 10^{-4} 、 10^{-5} 、或 10^{-6} 。具体来说,优选为 $10^{-6} \sim 1.5 \times 10^{-0}$,更优选为 $10^{-6} \sim 10^{-1}$,更优选为 $10^{-6} \sim 10^{-2}$,更优选为 $10^{-6} \sim 10^{-3}$ 。

[0512] 另外,关于包含具有GPC3结合活性的抗体可变区的结构域,对于GPC3(例如人GPC3)的KD值例如可为 5×10^{-9} M以下,优选可为 4×10^{-9} M以下、例如 3×10^{-9} M以下、 2×10^{-9} M以下、 1×10^{-9} M以下、 8×10^{-10} M以下、 5×10^{-10} M以下、 4×10^{-10} M以下、 3×10^{-10} M以下、 2×10^{-10} M以下、 1×10^{-10} M以下、 8×10^{-11} M以下、 5×10^{-11} M以下、 4×10^{-11} M以下、 3×10^{-11} M以下、 2×10^{-11} M以下、 1×10^{-11} M以下、 8×10^{-12} M以下、 5×10^{-12} M以下、 4×10^{-12} M以下、 3×10^{-12} M以下、 2×10^{-12} M以下、 1×10^{-12} M以下、 8×10^{-13} M以下、 5×10^{-13} M以下、 4×10^{-13} M以下、 3×10^{-13} M以下、 2×10^{-13} M以下、或 1×10^{-13} M以下。

[0513] 另外,关于包含具有T细胞受体复合体结合活性的抗体可变区的结构域,对于人T细胞受体复合体、例如人T细胞受体、更具体来说例如人CD3 ϵ 链的KD值例如可为 2×10^{-7} M以下,优选为 1.5×10^{-7} M以下、例如 1.4×10^{-7} M以下、 1.3×10^{-7} M以下、 1.2×10^{-7} M以下、 1×10^{-7} M以下、 3×10^{-8} M以下、 2×10^{-8} M以下、 1×10^{-8} M以下、 8×10^{-9} M以下、 5×10^{-9} M以下、 4×10^{-9} M以下、 3×10^{-9} M以下、 2×10^{-9} M以下、 1×10^{-9} M以下、 8×10^{-10} M以下、 5×10^{-10} M以下、 4×10^{-10} M以下、 3×10^{-10} M以下、 2×10^{-10} M以下、 1×10^{-10} M以下、 8×10^{-11} M以下、 5×10^{-11} M以下、 4×10^{-11} M以下、 3×10^{-11} M以下、 2×10^{-11} M以下、 1×10^{-11} M以下、 8×10^{-12} M以下、 5×10^{-12} M以下、 4×10^{-12} M以下、 3×10^{-12} M以下、 2×10^{-12} M以下、或 1×10^{-12} M以下。

[0514] 本公开的双特异性抗体优选为对于人GPC3和人T细胞受体复合体(例如人CD3 ϵ 链)的KD值分别为 5×10^{-9} M以下和 2×10^{-7} M以下,更优选分别为 1×10^{-9} M以下和 5×10^{-8} M以下。

[0515] 在本发明中,“功能上相同”的抗体可变区只要为满足上述条件的抗体H链可变区和/或抗体L链可变区,则没有特别限定。作为此类抗体可变区,例如也可在上述表1~3所记载的可变区的氨基酸序列中,1个或多个氨基酸(例如1、2、3、4、5或10个氨基酸)发生取代、缺失、添加和/或插入。在氨基酸序列中,作为用于使1个或多个氨基酸进行取代、缺失、添加和/或插入的本领域技术人员所熟知的方法,已知有向蛋白质中导入变异的方法。例如,本领域技术人员能够通过使用定点诱变法(Hashimoto-Gotoh, T, Mizuno, T, Ogasahara, Y, and Nakagawa, M. (1995) An oligodeoxyribonucleotide-directed dual amber method for site-directed mutagenesis. *Gene* 152, 271-275, Zoller, MJ, and Smith, M. (1983) Oligonucleotide-directed mutagenesis of DNA fragments cloned into M13 vectors. *Methods Enzymol.* 100, 468-500, Kramer, W, Drutsa, V, Jansen, HW, Kramer, B, Pflugfelder, M, and Fritz, HJ (1984) The gapped duplex DNA approach to oligonucleotide-directed mutation construction. *Nucleic Acids Res.* 12, 9441-9456, Kramer W, and Fritz HJ (1987) Oligonucleotide-directed construction of mutations via gapped duplex DNA *Methods. Enzymol.* 154, 350-367, Kunkel, TA (1985) Rapid and efficient site-specific mutagenesis without phenotypic selection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 82, 488-492)等向氨基酸序列中适当地导入变异,制备和具有上述功能的抗体可变区功能上相同的可变区。

[0516] 在对氨基酸残基进行改变时,希望变异为保留有氨基酸侧链的性质的其他氨基酸。例如作为氨基酸侧链的性质,可列举:疏水性氨基酸(A、I、L、M、F、P、W、Y、V)、亲水性氨基酸(R、D、N、C、E、Q、G、H、K、S、T)、具有脂肪族侧链的氨基酸(G、A、V、L、I、P)、具有含羟基侧链的氨基酸(S、T、Y)、具有含硫原子侧链的氨基酸(C、M)、具有含羧酸和酰胺侧链的氨基酸(D、

N、E、Q)、具有含碱侧链的氨基酸(R、K、H)、和具有含芳香族侧链的氨基酸(H、F、Y、W)(括弧内均表示氨基酸的单字母标记)。这些各群内的氨基酸的取代称为保守取代。已知如下多肽维持其生物学活性,该多肽具有利用对于某氨基酸序列的1个或多个氨基酸残基的缺失、添加和/或其他氨基酸的取代而进行了修饰的氨基酸序列(Mark, D. F. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1984) 81:5662-6; Zoller, M. J. and Smith, M., Nucleic Acids Res. (1982) 10:6487-500; Wang, A. et al., Science (1984) 224:1431-3; Dalbadie-McFarland, G. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1982) 79:6409-13)。包含这种氨基酸改变的本发明可变区和改变前可变区的CDR序列、FR序列或整个可变区的氨基酸序列具有至少70%、更优选为至少75%、更优选为至少80%、进一步优选为至少85%、进一步更优选为至少90%、并且最优选为至少95%的氨基酸序列的同源性。本说明书中,序列的同源性定义为:以序列同源性成为最大的方式根据需要排列序列,适当地导入空位后,和原本的H链可变区或L链可变区的氨基酸序列的残基相同的残基的比例。氨基酸序列的同源性能够以后述方法确定。

[0517] 另外,“功能上相同的抗体可变区”例如也能够由如下核酸得到,该核酸和由编码上述表1~3所记载的可变区的氨基酸序列的碱基序列所构成的核酸在严格条件下进行杂交。作为用来分离和由编码可变区的氨基酸序列的碱基序列所构成的核酸在严格条件下杂交的核酸的严格的杂交条件,可例示6M尿素、0.4% SDS、0.5×SSC、37℃的条件、或和其相同的严格的杂交条件。如果使用更严格的高条件、例如6M尿素、0.4% SDS、0.1×SSC、42℃的条件,则能够期待同源性更高的核酸的分离。关于杂交后的冲洗条件,例如为在0.5×SSC(1×SSC为0.15M NaCl、0.015M柠檬酸钠、pH7.0)、和0.1% SDS、60℃的条件下冲洗,更优选为在0.2×SSC、和0.1% SDS、60℃的条件下冲洗,更优选为在0.2×SSC、和0.1% SDS、62℃的条件下冲洗,更优选为在0.2×SSC、和0.1% SDS、65℃的条件下冲洗,更优选为在0.1×SSC、和0.1% SDS、65℃的条件下冲洗。分离后的核酸的序列的确定能够利用后述公知方法进行。关于分离后的核酸的同源性,在全部碱基序列中具有至少50%以上、进一步优选70%以上、进一步优选90%以上(例如95%、96%、97%、98%、99%以上)的序列的同源性。

[0518] 也能够利用使用基于编码可变区的氨基酸序列的碱基序列信息合成的引物的基因扩增法、例如聚合酶链反应(PCR)法来代替上述利用杂交技术的方法,分离和由编码可变区的氨基酸序列的碱基序列所构成的核酸在严格条件下杂交的核酸。

[0519] 碱基序列和氨基酸序列的同源性能够利用Karlin和Altschul的算法BLAST(Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1993) 90:5873-7)确定。基于该算法,开发出了称为BLASTN或BLASTX的程序(Altschul et al., J. Mol. Biol. (1990) 215:403-10)。在基于BLAST利用BLASTN分析碱基序列时,参数例如设为score=100、wordlength=12。另外,在基于BLAST利用BLASTN分析氨基酸序列时,参数例如设为score=50、wordlength=3。在使用BLAST和Gapped BLAST程序时,使用各程序的默认参数。这些分析方法的具体方法众所周知(参照NCBI(National Center for Biotechnology Information,美国国家生物技术信息中心)的BLAST(Basic Local Alignment Search Tool,基本局部比对搜索工具)的网站;<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>)。

[0520] 包含抗T细胞抗原结合分子的药物组合物

[0521] 在另一观点中,本公开提供一种药物组合物,其含有抗T细胞抗原结合分子、优选

包含如下结构域的双特异性抗体作为有效成分：(1) 包含具有磷脂酰肌醇蛋白聚糖3结合活性的抗体可变区的结构域、(2) 包含具有T细胞受体复合体结合活性的抗体可变区的结构域、及(3) 包含对于Fc γ 受体的结合活性下降的Fc区的结构域。另外，本公开涉及含有该抗T细胞抗原结合分子作为有效成分的诱导细胞杀伤的药物组合物。本公开的药物组合物诱导该细胞杀伤、特别是T细胞依存性细胞杀伤，优选为对罹患了预防或治疗需要该活性的疾病的个体或有可能复发的个体施用。

[0522] 另外，在本公开中，含有包含：

[0523] (1) 包含具有磷脂酰肌醇蛋白聚糖3结合活性的抗体可变区的结构域、

[0524] (2) 包含具有T细胞受体复合体结合活性的抗体可变区的结构域、及

[0525] (3) 包含对于Fc γ 受体的结合活性下降的Fc区的结构域的多特异性抗原结合分子作为有效成分细胞杀伤诱导剂和细胞增殖抑制剂也可表现为：包括对个体施用该抗T细胞抗原结合分子的诱导细胞杀伤的方法；或该抗T细胞抗原结合分子在细胞杀伤诱导剂和细胞增殖抑制剂的制备中的用途。

[0526] 本公开中，“含有包含：(1) 包含具有磷脂酰肌醇蛋白聚糖3结合活性的抗体可变区的结构域、(2) 包含具有T细胞受体复合体结合活性的抗体可变区的结构域、及(3) 包含对于Fc γ 受体的结合活性下降的Fc区的结构域的多特异性抗原结合分子作为有效成分”意指包含该抗T细胞抗原结合分子作为主要活性成分，并不限制该抗T细胞抗原结合分子的含有率。

[0527] 另外，本发明的抗T细胞抗原结合分子、优选为双特异性抗体可根据需要封入到微胶囊(羟甲基纤维素、明胶、聚[甲基丙烯酸甲酯]等微胶囊)中，制成胶体药物递送系统(脂质体、白蛋白微球、微乳胶、纳米粒子和纳米胶囊等)(参照“Remington's Pharmaceutical Science 16th edition”, Oslo Ed. (1980)等)。进一步地，将药剂制成缓释性药剂的方法也众所周知，该方法能够应用于本发明的抗T细胞抗原结合分子(J. Biomed. Mater. Res. (1981) 15, 267-277、Chemtech. (1982) 12, 98-105、美国专利第3773719号、欧州专利公开公报EP58481号•EP133988号、Biopolymers (1983) 22, 547-556)。

[0528] 本公开的包含抗T细胞抗原结合分子的药物组合物能够以口服、非肠道施用的任一种对患者施用。优选为非肠道施用。作为该施用方法，具体可列举：注射施用、经鼻施用、经肺施用、经皮施用等。作为注射施用，例如可列举：静脉内注射、肌肉注射、腹腔内注射、皮下注射等。例如通过注射施用能够全身或局部地施用本发明的药物组合物、或细胞杀伤诱导剂和细胞增殖抑制剂。另外，可以根据患者的年龄、症状适当地选择施用方法。作为施用量，例如能够在每次施用每1kg体重0.0001mg至1000mg的范围内选择施用量。或者，例如能够在每位患者0.001mg/body至100000mg/body的范围内选择施用量。但是，本发明的药物组合物、或细胞杀伤诱导剂和细胞增殖抑制剂。并不限于这些施用量。

[0529] 本公开的包含抗T细胞抗原结合分子的药物组合物可以根据常规方法进行制剂化(例如Remington's Pharmaceutical Science, latest edition, Mark Publishing Company, Easton, U.S.A)，也可同时包含医药上可接受的载体或添加物。例如可列举：表面活性剂、赋形剂、着色料、香料、防腐剂、稳定剂、缓冲剂、悬浮剂、等张剂、结合剂、崩解剂、润滑剂、流动性促进剂、矫味剂等。进一步地，并不限于这些，可适当地使用其他常用的载体。具体来说，可列举如下作为载体：轻质无水硅酸、乳糖、结晶纤维素、甘露醇、淀粉、羧甲基纤

维生素钙、羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇缩乙醛二乙氨基乙酸盐、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、中链脂肪酸三甘油酯、聚氧乙烯硬化蓖麻油60、白糖、羧甲基纤维素、玉米淀粉、无机盐类等。

[0530] 在一个实施方案中，本公开涉及用于和细胞因子抑制剂的联合疗法的药物组合物，其包含抗T细胞抗原结合分子、例如双特异性抗体、优选和癌抗原及CD3结合的双特异性抗体。在一个实施方案中，细胞因子抑制剂为IL6抑制剂，优选为抗人IL-6受体抗体，最优选为托珠单抗。该联合疗法的详细情况揭示在本说明书的“V. 联合疗法”中。

[0531] III. 细胞因子抑制剂

[0532] 在一个实施方案中，“细胞因子抑制剂”或“细胞因子拮抗剂”是指能够抑制细胞因子，使细胞因子失活，或减少其表达水平或活性水平的物质。细胞因子抑制剂例如为如下化合物、例如拮抗剂，该化合物和细胞因子结合，部分或全面地阻断、减少、预防其活性，使激活延迟、失活、脱敏，或下调其活性或者表达。在另一例中，细胞因子抑制剂为如下化合物，该化合物通过和细胞因子的受体结合，或者阻碍细胞因子对受体的结合，部分或全面地阻断、减少、预防细胞因子的活性，使激活延迟、失活、脱敏，或下调其活性。细胞因子抑制剂包含但并不限于抗原结合分子、抗体、抗体衍生物、抗体片段、可溶性受体等这类多肽抑制剂、它们的衍生物、以及siRNA或反义RNA等核酸抑制剂、它们的衍生物、可溶性因子的基因改造型、例如具有变更后的活性的型、以及天然存在和合成的可溶性因子拮抗剂、小分子化合物。

[0533] 在一个实施方案中，细胞因子抑制剂为选自IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、IL-1Ra、IL-2R、IFN- α 、IFN- γ 、MIP-1 α 、MIP-1 β 、MCP-1、TNF α 、GM-CSF、G-CSF、CXCL9、CXCL10、CXCR因子、VEGF、RANTES、嗜酸性粒细胞趋化因子、EGF、HGF、FGF- β 、CD30、CD30L、CD40、CD40L、铁蛋白、RAGE中的1种以上的细胞因子的抑制剂。在一个实施方案中，细胞因子抑制剂为和选自IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、IL-1Ra、IL-2R、IFN- α 、IFN- γ 、MIP-1 α 、MIP-1 β 、MCP-1、TNF α 、GM-CSF、G-CSF、CXCL9、CXCL10、CXCR因子、VEGF、RANTES、嗜酸性粒细胞趋化因子、EGF、HGF、FGF- β 、CD30、CD30L、CD40、CD40L、铁蛋白、RAGE中的1种以上的细胞因子或其受体结合的抗体、抗体衍生物或抗体片段。在一个实施方案中，细胞因子抑制剂为当在个体中发生细胞因子释放综合征(CRS)时，血浆中浓度上升的细胞因子的抑制剂。细胞因子抑制剂优选为IL-6抑制剂，进一步优选为抗IL-6受体抗体。细胞因子抑制剂最优选为托珠单抗(Tocilizumab)。

[0534] IL-6抑制剂

[0535] 在一个实施方案中，细胞因子抑制剂为IL-6信号转导的抑制剂、例如IL-6或IL-6受体的抑制剂。在一个实施方案中，抑制剂也可为抗IL-6抗原结合分子、抗IL-6抗体(包含嵌合抗IL-6抗体、人源化抗IL-6抗体、人抗IL-6抗体)、其抗原结合片段或抗体衍生物。在另一个实施方案中，抑制剂也可为抗IL-6受体(IL-6R)抗原结合分子、抗IL-6R抗体(包含嵌合抗IL-6R抗体、人源化抗IL-6R抗体、人抗IL-6R抗体)或其抗原结合片段或抗体衍生物。在一个实施方案中，这些抑制剂也可为能够阻断IL-6信号转导的可溶性gp130(sgp130)或其片段。在进一步的实施方案中，sgp130或其片段也可为和异种域、例如Fc域融合的融合蛋白质、例如FE301等gp130-Fc融合蛋白质。

[0536] 在一个实施方案中，抗IL-6抗体例如包含：司妥昔单抗(Siltuximab)、奥洛组单抗

(Olokizumab、CDP6038)、艾西莫单抗 (Elsilimomab)、西鲁库单抗 (Sirukumab、CNT0136)、克拉扎珠单抗 (Clazakizumab、ALD518、BMS-945429)、格里林祖单抗 (Gerilimzumab、ARGX 109)、FM101。在另一个实施方案中,抗IL-6R抗体例如包含托珠单抗 (Tocilizumab)、萨特利珠单抗 (Satralizumab)、沙利鲁单抗 (Sarilumab)。在一个实施方案中,IL-6信号转导的抑制剂包含CPSI-2364等小分子。

[0537] 抗IL-6受体抗体

[0538] 在一个实施方案中,抗IL-6受体抗体为能够和人IL-6受体结合,阻断IL-6信号转导的抗原结合分子、抗体、抗体衍生物或抗体片段。

[0539] 在一优选实施方案中,抗IL-6受体抗体为和人IL-6受体结合的抗体、抗体片段或抗体衍生物,且其包含:序列编号:433所记载的重链CDR1、序列编号:434所记载的重链CDR2、和序列编号:435所记载的重链CDR3;以及序列编号:436所记载的轻链CDR1、序列编号:437所记载的轻链CDR2、和序列编号:438所记载的轻链CDR3。

[0540] 在一优选实施方案中,抗IL-6受体抗体为和人IL-6受体结合的抗体、抗体片段或抗体衍生物,且其包含:序列编号:439所记载的重链可变区、和序列编号:440所记载的轻链可变区。在一不同的优选实施方案中,抗IL-6受体抗体为和人IL-6受体结合的抗体、抗体片段或抗体衍生物,且其包含:序列编号:441所记载的重链可变区、和序列编号:442所记载的轻链可变区。抗IL-6受体抗体进一步优选为IgG抗体。

[0541] 托珠单抗 (Tocilizumab)

[0542] 托珠单抗 (INN) 为经人源化的免疫球蛋白G1 (IgG1) κ (kappa) 抗人IL-6R单克隆抗体。萨特利珠单抗为经人源化的免疫球蛋白G2 (IgG2) κ (kappa) 抗人IL-6R单克隆抗体。托珠单抗和萨特利珠单抗阻断IL-6对可溶型及膜结合型IL-6受体 (IL-6R) 的结合,因此阻碍古典和反式-IL-6信号转导。

[0543] 以下展示托珠单抗的重链的氨基酸序列 (序列编号:441)。以粗体字表示的部分为托珠单抗的重链可变区 (序列编号:439),下划线部分依次为重链CDR1 (序列编号:433)、重链CDR2 (序列编号:434)、重链CDR3 (序列编号:435)。

[0544]

QVQLQESGPG	LVRPSQTL	SLTCTVSGYSIT	SDHAWSWVRQ	PPGRGLEWIG
YISYSGITTY	NPSLKS	RVTM	LRDTSKNQFS	LRLSSVTAAD
TAVYYCARSL	ARTTAMDYWG	QGSLVT	VSSA	STKGPSVFPL
APSSKSTSGG	TAALGCLVKD	YFPEPVT	NSGALTS	GVH
TFPAVLQSSG	LYSLSSV	TVTV	PSSSLGTQTY	ICNVNHKPSN
TKVDKKVEPK	SCDKTHT	CPP	CPAPELLGGP	SVFLFPPKPK
DTLMISRTPE	VTCVVVD	VSH	EDPEVKFNWY	VDGVEVHNAK
TKPREEQYNS	TYRVVSV	LT	LHQDWLNGKE	YKCKVSNKAL
PAPIEKTISK	AKGQPREPQV	YTLPPSRDEL	TKNQVSLTCL	VKGFYPSDIA
VEWESNGQPE	NNYKTT	PPVL	DSDGSFFLYS	KLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVM	HEALHNHYTQ	KLSLSLSPG		

[0545] 以下展示托珠单抗的轻链的氨基酸序列 (序列编号:442)。以粗体字表示的部分为托珠单抗的轻链可变区 (序列编号:440),下划线部分依次为轻链CDR1 (序列编号:436)、轻链CDR2 (序列编号:437)、轻链CDR3 (序列编号:438)。

[0546] DIQMTQSPSS LSASVGDVRT ITCRASQDIS SYLNWYQOKP GKAPKLLIYY
TSRLHSGVPS RFGSGSGTD FTFTISSLOP EDIATYYCQQ GNTLPYTFGQ
 [0546] GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
 LSSPVTKSFN RGEN

[0547] 在一个实施方案中,本公开的氨基酸序列中所包含的氨基酸有时也会在翻译后受到修饰。例如,N末端的谷氨酰胺残基(Q)通过焦谷氨酸化成为焦谷氨酸(pGlu)为本领域技术人员所熟知的修饰。氨基酸以这种方式进行了翻译后修饰的情况也当然包含在本公开所记载的氨基酸序列中。

[0548] 包含细胞因子抑制剂的药物组合物

[0549] 在另一观点中,本公开提供一种药物组合物,其含有细胞因子抑制剂、优选抗人IL-6受体抗体、进一步优选托珠单抗作为有效成分。另外,本公开涉及如下药物组合物,其含有该细胞因子抑制剂作为有效成分,且预防伴随抗T细胞抗原结合分子的施用的细胞因子释放综合征(CRS),或者治疗CRS。本公开的药物组合物优选对如下个体施用,该个体伴随抗T细胞抗原结合分子的施用有可能发生CRS,和/或发生CRS或CRS的征兆而需要治疗。即本公开提供一种治疗伴随抗T细胞抗原结合分子的施用的细胞因子释放综合征(CRS)的方法,该方法包括如下步骤:向对象施用抗T细胞抗原结合分子;选择伴随上述抗T细胞抗原结合分子发生CRS的征兆而需要治疗的对象;及对选出的对象施用细胞因子抑制剂。

[0550] 另外,在本公开中,含有细胞因子抑制剂作为有效成分的药物组合物也可表现为:预防或者治疗伴随抗T细胞抗原结合分子的施用的CRS的方法,该方法包括对个体施用该细胞因子抑制剂;或者该细胞因子抑制剂在CRS预防剂或CRS治疗剂的制备中的用途。

[0551] 本公开中,“含有细胞因子抑制剂作为有效成分”意指包含该细胞因子抑制剂作为主要活性成分,并不限制该细胞因子抑制剂的含有率。

[0552] 另外,本发明的细胞因子抑制剂可根据需要封入到微胶囊(羟甲基纤维素、明胶、聚[甲基丙烯酸甲酯]等微胶囊)中,制成胶体药物递送系统(脂质体、白蛋白微球、微乳胶、纳米粒子和纳米胶囊等)(参照“Remington's Pharmaceutical Science 16th edition”, Oslo Ed. (1980)等)。进一步地,将药剂制成缓释性药剂的方法也众所周知,该方法能够应用于本发明的细胞因子抑制剂(J. Biomed. Mater. Res. (1981) 15, 267-277、Chemtech. (1982) 12, 98-105、美国专利第3773719号、欧州专利公开公报EP58481号·EP133988号、Biopolymers (1983) 22, 547-556)。

[0553] 本公开的包含细胞因子抑制剂的药物组合物能够以口服、非肠道施用的任一种对患者施用。优选为非肠道施用。作为该施用方法,具体可列举:注射施用、经鼻施用、经肺施用、经皮施用等。作为注射施用,例如可列举:静脉内注射、肌肉注射、腹腔内注射、皮下注射等。例如通过注射施用能够全身或局部地施用本发明的药物组合物、或细胞杀伤诱导剂和细胞增殖抑制剂。另外,可以根据患者的年龄、症状适当地选择施用方法。作为施用量,例如能够在每次施用每1kg体重0.0001mg至1000mg的范围内选择施用量。或者,例如能够在每位患者0.001mg/body至100000mg/body的范围内选择施用量。但是,本发明的药物组合物并不限于这些施用量。

[0554] 在一个实施方案中,当细胞因子抑制剂为托珠单抗时,托珠单抗是以每次约4~12mg/kg,例如体重为30kg以上的患者按每次8mg/kg或其以下的剂量,体重不足30kg的患者

按每次12mg/kg或其以下的剂量,例如经过0.5小时、1小时、2小时、或者3小时以静脉内注射施用。在不同的实施方案中,托珠单抗是以CRS的治疗为目的而施用,当对患者施用第1次的托珠单抗后CRS的症状仍没有改善时,最多能够追加3次托珠单抗的施用。在一例中,在这样持续施用托珠单抗时,必须从上次施用起隔开8小时以上的间隔。

[0555] 本公开的包含细胞因子抑制剂的药物组合物可以根据常规方法进行制剂化(例如 Remington's Pharmaceutical Science, latest edition, Mark Publishing Company, Easton, U.S.A),也可同时包含医药上可接受的载体或添加物。例如可列举:表面活性剂、赋形剂、着色料、香料、防腐剂、稳定剂、缓冲剂、悬浮剂、等张剂、结合剂、崩解剂、润滑剂、流动性促进剂、矫味剂等。进一步地,并不限于这些,可适当地使用其他常用的载体。具体来说,可列举如下作为载体:轻质无水硅酸、乳糖、结晶纤维素、甘露醇、淀粉、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇缩乙醛二乙氨基乙酸酯、聚乙烯基吡咯烷酮、明胶、中链脂肪酸三甘油酯、聚氧乙烯硬化蓖麻油60、白糖、羧甲基纤维素、玉米淀粉、无机盐类等。

[0556] 在一个实施方案中,本公开涉及如下药物组合物,其包含细胞因子抑制剂、优选为IL-6抑制剂、进一步优选为IL-6受体抗体、最优选为托珠单抗(Tocilizumab),且用于和抗T细胞抗原结合分子的联合疗法中使用。在一个实施方案中,抗T细胞抗原结合分子例如为双特异性抗体,优选为和癌抗原及CD3结合的双特异性抗体。该联合疗法的详细情况揭示在本说明书的“V.联合疗法”中。

[0557] IV. 细胞因子释放综合征(Cytokine Release Syndrome; CRS)

[0558] 在一个实施方案中,细胞因子释放综合征(CRS)为施用药剂、例如抗体医药品(例如抗T细胞抗体)或T细胞医药品(例如嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR) T细胞(CAR-T细胞))时可能产生的严重且可能威胁生命的副作用。通过施用抗体医药品和T细胞医药品,体内的免疫应答被超出需要地激活,释放出炎症性细胞因子等,由此产生发冷、恶心、倦怠感、头痛、发烧、心跳过速、血压变动等各种症状。有时特别将重症的情况称为细胞因子风暴。CRS为大量淋巴细胞和/或骨髓性细胞激活时释放炎症性细胞因子时的高水平免疫激活的结果。CRS的严重程度和症状开始的时间点可根据个体中的免疫细胞激活的规模、所施用的药剂的种类、和/或全身肿瘤组织量的程度而变化。在用于癌症的T细胞疗法时,例如在具有体内的T细胞增殖的峰时,症状的开始典型地在T细胞疗法施用后的数天至数周之间。例如可参照Lee et al. Blood. 124.2 (2014): 188-95。

[0559] 在一个实施方案中,CRS的症状也可包括神经毒性、弥散性血管内凝血、心功能障碍、成人呼吸窘迫综合征、肾衰竭、和/或肝衰竭。例如,CRS的症状也可包括伴有或者不伴有发冷的发烧、高烧、疲劳、不适、肌肉痛、呕吐、头痛、恶心、食欲不振、关节痛、腹泻、发疹、缺氧症、呼吸急促、低血压、脉压增大、心输出量的潜在性下降(后期)、心输出量的增加(前期)、高氮血症、伴有或者不伴有出血的低纤维蛋白原血症、D-二聚体的上升、高胆红素血症、转氨酶升高、混乱、谵妄、精神状态的变化、幻觉、震颤、精神状态的变化、幻觉、震颤(颤抖)、痉挛、步态改变、唤词困难、明显的失语症、或认知症。

[0560] 在一个实施方案中,CRS是以个体中的一些细胞因子的浓度上升为特征。在一个实施方案中,细胞因子包含但不限于IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、IL-1Ra、IL-2R、IFN- α 、IFN- γ 、MIP-1 α 、MIP-1 β 、MCP-1、TNF α 、GM-CSF、G-

CSF、CXCL9、CXCL10、CXCR因子、VEGF、RANTES、嗜酸性粒细胞趋化因子、EGF、HGF、FGF- β 、CD30、CD30L、CD40、CD40L、铁蛋白、RAGE。细胞因子优选包含IL-6、IL-1 β 、或TNF- α 、或它们的任意组合。细胞因子最优选为IL-6。在一个实施方案中，具有大肿瘤量的患者的细胞因子综合征的发生率和严重程度高。

[0561] 在一个实施方案中，本领域技术人员应可理解“细胞因子浓度”这一术语包含浓度的测定值、倍数变化的大小、百分比(%)变化的大小、或变化比例的大小。进一步地，测定血液、唾液、血清、尿、血浆、和/或血清中的细胞因子的方法在该领域中众所周知。

[0562] CRS的严重程度(等级)

[0563] 在一个实施方案中，CRS能够分类为1~5的严重程度(Grade、等级)。在一个实施方案中，关于1级CRS，只需要对症处置(例如恶心、发烧、疲劳、肌肉痛、不适、头痛)，症状不会威胁生命。关于2级CRS，症状需要适度的干预，一般对适度的干预有应答。患有2级CRS的个体会发生对液体或者1种低剂量升压剂有应答的低血压症状；或者他们会发生2级脏器毒性或者对低流量的氧气(不足40%的氧气)有应答的轻度呼吸器症状。在患有3级CRS的个体中，低血压一般无法以液体疗法或1种低剂量升压剂逆转。这些个体一般需要更低流量的氧气，患有3级脏器毒性(例如肾或者心功能障碍或血液凝固障碍)和/或4级转氨酶升高。患有3级CRS的个体需要更积极的干预、例如40%以上的氧气、高剂量升压剂、和/或多种升压剂。患有4级CRS的个体罹患包括4级脏器毒性或需要机械人工通气在内的立即威胁生命的症状。具有4级CRS的个体一般不患有转氨酶升高。在患有5级CRS的个体中，毒性会导致死亡。

[0564] 在一个实施方案中，CRS的分级是基于如下标准进行：表6所示的不良事件通用术语标准v4.03(Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE)v4.03)、表7所示的不良事件通用术语标准v5.0(Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE)v5.0)、表8所示的2014年的Lee的标准(Lee DW,et al.Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome.Blood,124(2014),pp.188-195)、表9所示的2019年的ASTCT CRS共识分级(Lee DW,et al.ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells.Biol Blood Marrow Transplant.2019Apr;25(4):625-638)、Penn标准、MSKCC标准、CARTOX标准(上述Biol Blood Marrow Transplant.2019Apr;25(4):625-638)。CRS的分级优选基于CTCAE v 4.03、CTCAE v 5.0、或2014年的Lee标准进行。除非另有规定，本说明书中所使用的CRS是指依据表8的基准(2014年的Lee的标准)的CRS。

[0565] [表6]

[0566] CTCAE v4.03

[0567]	1 级	轻度反应；无需中断点滴；无需治疗
	2 级	需要中断治疗或点滴。但是对针对症状的治疗（例如抗组织胺、NSAIDs、麻醉性药剂、静脉内输液）迅速反应；需要≤24 小时的预防性用药
	3 级	延迟（例如对针对症状的治疗和/或短时间的点滴中止没有迅速反应）；暂时改善后仍会复发；因继发病（例如肾损伤、肺浸润）而需要住院
	4 级	威胁生命；需要正压呼吸或人工呼吸
	5 级	死亡

[0568] [表7]

[0569] CTCAE v5.0

[0570]	1 级	无论有无全身症状均发烧
	2 级	对输液有反应的低血压；对<40%的氧气施用有反应的缺氧症
	3 级	能够以升压剂单剂控制的低血压；需要≥40%的氧气施用的缺氧症
	4 级	威胁生命；需要紧急处置
	5 级	死亡

[0571] [表8]

[0572] Lee的标准

[0573]	1 级	不会威胁生命；只需对症处置（发烧、恶心、疲劳、头痛、肌肉痛、不适）
	2 级	需要适度的干预；对>40%的氧气施用有反应的缺氧症；对静脉内输液或低剂量的升压剂单剂有反应的低血压；2 级以上的脏器毒性
	3 级	需要积极的干预；对≤40%的氧气施用有反应的缺氧症；对高剂量或多剂升压剂有反应的低血压；3 级以上的脏器毒性或 4 级以上的转氨酶升高
	4 级	威胁生命；需要机械人工通气；4 级以上的脏器毒性（转氨酶升高除外）
	5 级	死亡

[0574] [表9]

[0575] ASTCT CRS共识分级

	发烧		低血压和/或缺氧症
1 级	38°C 以上	和	低血压: 无, 缺氧症: 无
2 级	38°C 以上	和	无需升压剂的低血压和/或需要低流量鼻管或喷气的缺氧症
[0576] 3 级	38°C 以上	和	需要升压剂单剂(无论是否联合使用血管升压素)的低血压、和/或需要高流量鼻管、面罩、非再呼吸式面罩、或文氏面罩的缺氧症
4 级	38°C 以上	和	需要多剂升压剂(血管升压素除外)的低血压、和/或需要正
[0577]			压(例如 CPAP、BiPAP、插管和机械人工通气)的缺氧症

[0578] 在一个实施方案中,CRS的症状在药剂施用开始后的数分钟以内、数小时以内、或者数天以内发生,但一部分也可见迟发性症状。优选为CRS的症状在抗T细胞抗原结合分子施用开始后的约96小时以内、约72小时以内、或者约48小时以内发生,进一步优选为在施用抗T细胞抗原结合分子的当天至次日发生。在另一个实施方案中,CRS的症状的严重程度和细胞因子的峰浓度相关。

[0579] CRS的征兆

[0580] 在一个实施方案中,CRS的征兆是指成为上述CRS(不论等级)的先兆的类似CRS的症状。作为具体例子,包括但不限于在施用抗T细胞抗原结合分子后最初发生的发烧或低血压。

[0581] CRS的治疗

[0582] 在一个实施方案中,作为CRS的治疗方法,可列举:炎症性细胞因子抑制剂、IL-6抑制剂或IL-6受体(IL-6R)抑制剂(例如托珠单抗(Tocilizumab)或萨特利珠单抗(Satralizumab))、巴多昔芬、SGP130阻断剂、血管活性药剂、全身性肾上腺皮质激素(例如

皮质类固醇)、免疫抑制剂、及机械人工通气。

[0583] 在一个实施方案中,炎症性细胞因子抑制剂为选自IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、IL-1Ra、IL-2R、IFN- α 、IFN- γ 、MIP-1 α 、MIP-1 β 、MCP-1、TNF α 、GM-CSF、G-CSF、CXCL9、CXCL10、CXCR因子、VEGF、RANTES、嗜酸性粒细胞趋化因子、EGF、HGF、FGF- β 、CD30、CD30L、CD40、CD40L、铁蛋白、RAGE中的1种以上的细胞因子的抑制剂或拮抗剂抑制剂。优选的细胞因子抑制剂揭示在本说明书的“III.细胞因子抑制剂”中。

[0584] 在一个实施方案中,当用于CRS的治疗的细胞因子抑制剂为托珠单抗时,托珠单抗是以每次约4~12mg/kg,例如体重为30kg以上的患者按每次8mg/kg或其以下的剂量,体重不足30kg的患者按每次12mg/kg或其以下的剂量,例如经过0.5小时、1小时、2小时、或者3小时以静脉内注射施用。在不同的实施方案中,托珠单抗是以CRS的治疗为目的而施用,当对患者施用第1次的托珠单抗后CRS的症状仍没有改善时,最多能够追加3次托珠单抗的施用。在一例中,在这样持续施用托珠单抗时,必须从上次施用起隔开8小时以上的间隔。

[0585] 作为例示性血管活性药剂,可列举:血管紧张素-11、内皮素-1、 α 肾上腺素激动剂、前列腺素类、磷酸二酯酶抑制剂、内皮素拮抗剂、促进血液循环药(例如肾上腺素、多巴酚丁胺、异丙肾上腺素、麻黄碱)、升压剂(例如正肾上腺素、血管升压素、间羟胺、血管升压素、亚甲基蓝)、强心性血管扩张药(例如甲氧吡酮、左西孟旦)和多巴胺,但并不限定于这些。

[0586] 作为例示性升压剂,可列举:去甲肾上腺素、多巴胺、苯肾上腺素、肾上腺素和血管升压素,但并不限定于这些。在一个实施方案中,升压剂包含高剂量升压剂和低剂量升压剂。在一个实施方案中,高剂量升压剂包含下述:20 μ g/min以上的去甲肾上腺素单剂疗法、10 μ g/kg/min以上的多巴胺单剂疗法、200 μ g/min以上的苯肾上腺素单剂疗法、和/或10 μ g/min以上的肾上腺素单剂疗法中的1种或多种。在一部分实施方案中,当个体在血管升压素施用中的情况下,高剂量升压剂包含血管升压素+10 μ g/min以上的去甲肾上腺素等效物(此处,去甲肾上腺素等效物剂量=[去甲肾上腺素(μ g/min)]+[多巴胺(μ g/kg/min)/2]+[肾上腺素(μ g/min)]+[苯肾上腺素(μ g/min)/10])。在一部分实施方案中,当个体在施用组合升压剂(非血管升压素)中的情况下,高剂量升压剂包含20 μ g/min以上的去甲肾上腺素等效物(此处,去甲肾上腺素等效物剂量=[去甲肾上腺素(μ g/min)]+[多巴胺(μ g/kg/min)/2]+[肾上腺素(μ g/min)]+[苯肾上腺素(μ g/min)/10])。例如可参照上述。

[0587] 在一个实施方案中,低剂量升压剂是以小于上述关于高剂量升压剂所列举的1种或多种剂量的剂量施用的升压剂。

[0588] 作为例示性皮质类固醇,可列举:地塞米松、氢化可的松和甲泼尼龙,但并不限定于这些。在一个实施方案中,以口服或静脉注射来使用0.5mg/kg的剂量的地塞米松。在一个实施方案中,以口服或静脉注射来使用每次剂量8~20mg的地塞米松、其药学上可接受的盐、或其衍生物。地塞米松的施用量并不限定于上述,本领域技术人员应可理解,可以根据个体状态或CRS的严重程度适当地变更。

[0589] 作为例示性免疫抑制剂,可列举TNF- α 的抑制剂或IL-1的抑制剂。在一个实施方案中,TNF- α 的抑制剂包含抗TNF- α 抗体、例如单克隆抗体、例如英夫利西单抗(Infliximab)。在一个实施方案中,TNF- α 的抑制剂包含可溶性TNF- α 受体(例如依那西普(Etanercept))。在一个实施方案中,IL-1或IL-1R抑制剂包含阿那白滞素(Anakinra)。

[0590] V.联合疗法

[0591] 在一个实施方案中,本公开涉及抗T细胞抗原结合分子和细胞因子抑制剂的联合使用。在另一个实施方案中,本公开涉及如下药物组合物,其包含抗T细胞抗原结合分子,且用于和细胞因子抑制剂的联合疗法中使用。在进一步的实施方案中,本公开涉及如下药物组合物,其包含细胞因子抑制剂,且用于和抗T细胞抗原结合分子的联合疗法中使用。本公开涉及治疗个体的癌症的方法,该方法包括施用抗T细胞抗原结合分子和细胞因子抑制剂。

[0592] 在一个实施方案中,通过施用细胞因子抑制剂,在个体中预防、减轻、或治疗伴随抗T细胞抗原结合分子的施用的细胞因子释放综合征(CRS)。因此,本公开可改称为预防、减轻、或治疗伴随抗T细胞抗原结合分子的施用的CRS的發生的方法,该方法包括施用细胞因子抑制剂。或者,本公开提供一种用于选自伴随抗T细胞抗原结合分子的施用的CRS的预防、减轻和治疗的的目的中的任一种、或它们的组合的方法,该方法包括施用细胞因子抑制剂。

[0593] 在一个实施方案中,在抗T细胞抗原结合分子的施用前、同时或施用后,对个体皮下或静脉注射细胞因子抑制剂。优选在抗T细胞抗原结合分子的施用前、同时或施用后,对个体静脉注射细胞因子抑制剂。虽然无意限定,但在施用抗T细胞抗原结合分子前或同时施用细胞因子抑制剂具有预防或减轻伴随施用该抗T细胞抗原结合分子的CRS的發生的效果。在一个实施方案中,在施用抗T细胞抗原结合分子的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前、1天前或当天,在施用该抗T细胞抗原结合分子前施用细胞因子抑制剂。或者,在施用抗T细胞抗原结合分子的当天,细胞因子抑制剂可以和该抗T细胞抗原结合分子同时施用(在本公开中,将施用抗T细胞抗原结合分子前的细胞因子抑制剂的施用、及和施用抗T细胞抗原结合分子同时进行的细胞因子抑制剂的施用统称为“细胞因子抑制剂的预先施用”)。在一个实施方案中,通过预先施用细胞因子抑制剂,在不明显损害抗T细胞抗原结合分子的药效(例如TDCC(T cell-dependent cellular cytotoxicity;T细胞依赖性细胞毒性)或抗肿瘤效果等)的情况下,预防或减轻伴随施用该抗T细胞抗原结合分子的CRS的發生。

[0594] 另外,在施用抗T细胞抗原结合分子后、且CRS发生前施用细胞因子抑制剂时,具有预防或减轻之后可能發生的CRS的效果。另外,在施用抗T细胞抗原结合分子后,在发生CRS或CRS的征兆后施用细胞因子抑制剂时,具有治疗CRS,并减轻其症状的效果。

[0595] 在一个实施方案中,用于该联合疗法的抗T细胞抗原结合分子是包含:“包含具有T细胞受体复合体结合活性的抗体可变区的结构域”和“包含具有癌抗原结合活性的抗体可变区的结构域”的双特异性抗原结合分子,优选双特异性抗体。在一个实施方案中,双特异性抗体可以具有单链抗体的结构,例如以连接子将抗体可变区结合的结构。在一个实施方案中,抗T细胞抗原结合分子进一步包含对于Fc γ 受体的结合活性下降的Fc区。抗T细胞抗原结合分子优选为包含如下结构域的双特异性抗体:(1)包含具有磷脂酰肌醇蛋白聚糖3结合活性的抗体可变区的结构域、(2)包含具有T细胞受体复合体结合活性的抗体可变区的结构域、及(3)包含对于Fc γ 受体的结合活性下降的Fc区的结构域。

[0596] 在一个实施方案中,用于该联合疗法的细胞因子抑制剂为IL-6抑制剂,优选为抗IL-6受体抗体,最优选为托珠单抗。在一个实施方案中,当托珠单抗在施用抗T细胞抗原结合分子前或同时施用,对人类的成人和儿童,将例如选自5mg/kg~100mg/kg、例如5mg/kg~90mg/kg、5mg/kg~80mg/kg、5mg/kg~70mg/kg、5mg/kg~60mg/kg、5mg/kg~50mg/kg、5mg/kg~40mg/kg、5mg/kg~30mg/kg、5mg/kg~20mg/kg、5mg/kg~15mg/kg、且例如10mg/kg~100mg/kg、20mg/kg~100mg/kg、30mg/kg~100mg/kg、40mg/kg~100mg/kg、50mg/kg~

100mg/kg、60mg/kg~100mg/kg、70mg/kg~100mg/kg、80mg/kg~100mg/kg、90mg/kg~100mg/kg等中的剂量作为每次的剂量而施用托珠单抗。此外,为了避免疑义而阐明,例如在记载为5mg~100mg/kg时,意在将如同5.0mg/kg、5.1mg/kg、5.2mg/kg、5.3mg/kg、5.4mg/kg、49.9mg/kg、50mg/kg、50.1mg/kg、50.2mg/kg、.....99.8mg/kg、99.9mg/kg、100mg/kg这样,以0.1mg/kg的变动量包含于5mg~100mg/kg之间的所有施用量分别具体地记载在本说明书中。在一个实施方案中,在施用抗T细胞抗原结合分子前或同时,每次对体重30kg以上的患者施用8mg/kg以下、0.5~8mg/kg、1~8mg/kg、2~8mg/kg、3~8mg/kg、4~8mg/kg、优选为4~8mg/kg的托珠单抗。在另一个实施方案中,在施用抗T细胞抗原结合分子前同时,每次对体重不足30kg的患者施用12mg/kg以下、0.5~12mg/kg、1~12mg/kg、3~12mg/kg、5~12mg/kg、6~12mg/kg、优选为6~12mg/kg的托珠单抗。

[0597] 本公开的联合疗法可进一步包括施用皮质类固醇。在一个实施方案中,为了预防或减轻伴随抗T细胞抗原结合分子的施用的CRS,在施用该抗T细胞抗原结合分子的日的2天前、1天前、或0天前(当天),在施用该抗T细胞抗原结合分子前,使个体口服或静脉注射皮质类固醇。或者,和施用抗T细胞抗原结合分子同时,使个体口服或静脉注射皮质类固醇(有时将这些称为“皮质类固醇的预先施用”或“类固醇的预先施用”)。优选为除了细胞因子抑制剂的预先施用,还追加(和细胞因子抑制剂的预先施用组合)进行皮质类固醇的预先施用。虽然无意限定,但作为优选的皮质类固醇的例子,可列举:地塞米松、氢化可的松和甲泼尼龙。皮质类固醇优选为地塞米松、其药学上可接受的盐、或其衍生物,以口服或静脉注射来施用。地塞米松的施用量并不限定于上述,本领域技术人员应可理解,可以根据个体状态或CRS的发生状况等适当地变更。

[0598] 在一个实施方案中,联合疗法是在施用抗T细胞抗原结合分子的当天,依照如下顺序进行的:(1)预先施用皮质类固醇、(2)预先施用细胞因子抑制剂、(3)施用抗T细胞抗原结合分子。此时,例如在细胞因子抑制剂施用开始的1小时以上、2小时以上、3小时以上、4小时以上、或5小时以上之前,优选为在2小时以上之前,结束对个体施用皮质类固醇,且在抗T细胞抗原结合分子施用开始的1小时以上、2小时以上、3小时以上、4小时以上、或5小时以上之前,优选为2小时以上之前,结束对个体施用细胞因子抑制剂。在另一个实施方案中,施用是在施用抗T细胞抗原结合分子的当天,依照如下顺序进行的:(1)预先施用细胞因子抑制剂、(2)预先施用皮质类固醇、(3)施用抗T细胞抗原结合分子。此时,例如在皮质类固醇施用开始的1小时以上、2小时以上、3小时以上、4小时以上、或5小时以上之前,优选为2小时以上之前,结束对个体施用细胞因子抑制剂,且在抗T细胞抗原结合分子施用开始的1小时以上、2小时以上、3小时以上、4小时以上、或5小时以上之前,优选为2小时以上之前,结束对个体施用皮质类固醇。

[0599] 在不同的一个实施方案中,本公开的联合疗法不包括皮质类固醇的预先施用。虽然无意限定,但通过预先施用细胞因子抑制剂,预防或减轻伴随抗T细胞抗原结合分子的施用的CRS的发生,不需要为了预防或减轻CRS而施用皮质类固醇。

[0600] 本领域技术人员当然能够理解,关于本公开中的抗T细胞抗原结合分子、细胞因子抑制剂、和/或其他药剂的任一者,施用时间点、施用间隔、和施用量可分别伴有一定的“允许范围”,且本领域技术人员能够适当地确定该允许范围。例如基于个体的症状等,依据医生的判断适时增减抗T细胞抗原结合分子、细胞因子抑制剂、和/或其他药剂的施用间隔,或

者适当地增减施用量在上述“允许范围”的范围内。

[0601] 以下,说明包含抗T细胞抗原结合分子和细胞因子抑制剂的联合疗法的非限定性具体例子。

[0602] 伴随细胞因子抑制剂的预先施用的抗T细胞抗原结合分子的施用

[0603] 在一个实施方案中,本公开提供一种药物组合物,其包含抗T细胞抗原结合分子,且用于和细胞因子抑制剂的联合疗法中使用。在不同的实施方案中,本公开提供一种药物组合物,其包含细胞因子抑制剂,且用于和抗T细胞抗原结合分子的联合疗法中使用。在进一步的实施方案中,在施用上述抗T细胞抗原结合分子前或同时对个体施用细胞因子抑制剂。虽然无意限定,但细胞因子抑制剂在施用抗T细胞抗原结合分子前或同时施用时,具有预防或减轻伴随抗T细胞抗原结合分子的施用的CRS的发生的效果。在一个实施方案中,在施用抗T细胞抗原结合分子的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前、1天前或当天,在施用上述双特异性抗体前施用细胞因子抑制剂。或者,在施用抗T细胞抗原结合分子的当天,细胞因子抑制剂和上述抗T细胞抗原结合分子同时施用。在一个实施方案中,通过预先施用细胞因子抑制剂,在不明显损害抗T细胞抗原结合分子的药效(例如TDCC(T cell-dependent cellular cytotoxicity;T细胞依赖性细胞毒性)和抗肿瘤效果等)的情况下,预防或减轻伴随施用该抗T细胞抗原结合分子的CRS的发生。

[0604] 在一个实施方案中,本公开的联合疗法除了细胞因子抑制剂的预先施用以外,还包括在施用上述抗T细胞抗原结合分子1天后、2天后、3天后、4天后或5天后,进一步对个体施用上述细胞因子抑制剂。

[0605] 在一个实施方案中,本公开的联合疗法除了细胞因子抑制剂的预先施用以外,还包括在施用上述抗T细胞抗原结合分子后,发生CRS或CRS的征兆时,进一步对个体施用上述细胞因子抑制剂。此时,个体可为(i)进行了细胞因子抑制剂的预先施用的个体,也可为(ii)进行了细胞因子抑制剂的预先施用和施用抗T细胞抗原结合分子后的细胞因子抑制剂的施用这两者的个体。在一个实施方案中,该CRS为2级以上或3级以上的CRS。或者,本公开的联合疗法包括如下步骤:向对象施用抗T细胞抗原结合分子;选择在施用上述抗T细胞抗原结合分子后发生了CRS或CRS的征兆的对象;及对所选择的对象施用细胞因子抑制剂。

[0606] 伴随细胞因子抑制剂的预先施用的抗T细胞抗原结合分子的施用(反复施用)

[0607] 在一个实施方案中,在本公开的联合疗法中,(i)反复施用抗T细胞抗原结合分子,(ii)在该反复施用的各次施用前或同时施用细胞因子抑制剂。优选为以相同剂量反复施用上述抗T细胞抗原结合分子。

[0608] 对抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用,进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况

[0609] (以每周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子)

[0610] 在一个实施方案中,在本公开的联合疗法中,(i)以每周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,(ii)在该反复施用的各次施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前、1天前或当天,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂。或者,(i)以每周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,(ii)在该反复施用的各次施用的当天,和施用抗T细胞抗原结合分子同时施用细胞因子抑制剂。

[0611] 在进一步的实施方案中,本公开的联合疗法除了细胞因子抑制剂的预先施用以

外,还可在施用上述抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,进一步对个体施用上述细胞因子抑制剂。作为具体例子,

[0612] • 当在施用抗T细胞抗原结合分子的6天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况时,在施用该抗T细胞抗原结合分子的当天,

[0613] • 当在施用抗T细胞抗原结合分子的5天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况时,在施用该抗T细胞抗原结合分子的当天或1天后,

[0614] • 当在施用抗T细胞抗原结合分子的4天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况时,在施用该抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后或2天后,

[0615] • 当在施用抗T细胞抗原结合分子的3天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况时,在施用该抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后或3天后,

[0616] • 当在施用抗T细胞抗原结合分子的2天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况时,在施用该抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后或4天后,

[0617] • 当在施用抗T细胞抗原结合分子的1天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况时,在施用该T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后或5天后,或

[0618] • 当在施用抗T细胞抗原结合分子的当天进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况时,在施用该T细胞抗原结合分子的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,

[0619] 可进一步施用上述细胞因子抑制剂。

[0620] (以2周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子)

[0621] 在一个实施方案中,在本公开的联合疗法中,(i)以2周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,(ii)在该反复施用的各次施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前、1天前或当天,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂。或者,(i)以2周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,(ii)在该反复施用的各次施用的当天,和施用抗T细胞抗原结合分子同时施用细胞因子抑制剂。

[0622] 在进一步的实施方案中,本公开的联合疗法除了细胞因子抑制剂的预先施用以外,还可在施用上述抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,进一步对个体施用上述细胞因子抑制剂。作为具体例子,

[0623] • 在施用该抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后(当在施用抗T细胞抗原结合分子的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前或1天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),或

[0624] • 在施用该抗T细胞抗原结合分子的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后(当在施用抗T细胞抗原结合分子的当天进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[0625] 可进一步施用上述细胞因子抑制剂。

[0626] (以3周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子)

[0627] 在一个实施方案中,在本公开的联合疗法中,(i)以3周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,(ii)在该反复施用的各次施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前、1天前或当天,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂。或者,(i)以3周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,(ii)在该反复施用的各次施用的当天,和施用抗T细胞抗原结合分子同时施用细胞因子抑制剂。

[0628] 在进一步的实施方案中,本公开的联合疗法除了细胞因子抑制剂的预先施用以

外,还可在施用上述抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,进一步对个体施用上述细胞因子抑制剂。作为具体例子,

[0629] • 在施用该抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后(当在施用抗T细胞抗原结合分子的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前或1天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),或

[0630] • 在施用该抗T细胞抗原结合分子的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后(当在施用抗T细胞抗原结合分子的当天进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[0631] 可进一步施用上述细胞因子抑制剂。

[0632] (以4周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子)

[0633] 在一个实施方案中,在本公开的联合疗法中,(i)以4周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,(ii)在该反复施用的各次施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前、1天前或当天,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂。或者,(i)以4周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,(ii)在该反复施用的各次施用的当天,和施用抗T细胞抗原结合分子同时施用细胞因子抑制剂。

[0634] 在进一步的实施方案中,本公开的联合疗法除了细胞因子抑制剂的预先施用以外,还可在施用上述抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,进一步对个体施用上述细胞因子抑制剂。作为具体例子,

[0635] • 在施用该抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后(当在施用抗T细胞抗原结合分子的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前或1天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),或

[0636] • 在施用该抗T细胞抗原结合分子的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后(当在施用抗T细胞抗原结合分子的当天进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[0637] 可进一步施用上述细胞因子抑制剂。

[0638] (以5周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子)

[0639] 在一个实施方案中,在本公开的联合疗法中,(i)以5周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,(ii)在该反复施用的各次施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前、1天前或当天,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂。或者,(i)以5周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,(ii)在该反复施用的各次施用的当天,和施用抗T细胞抗原结合分子同时施用细胞因子抑制剂。

[0640] 在进一步的实施方案中,本公开的联合疗法除了细胞因子抑制剂的预先施用以外,还可在施用上述抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,进一步对个体施用上述细胞因子抑制剂。作为具体例子,

[0641] • 在施用该抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后(当在施用抗T细胞抗原结合分子的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前或1天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),或

[0642] • 在施用该抗T细胞抗原结合分子的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后(当在施用抗T细胞抗原结合分子的当天进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[0643] 可进一步施用上述细胞因子抑制剂。

[0644] 关于抗T细胞抗原结合分子最初的1次或多次施用,进行细胞因子抑制剂的预先施

用的情况

[0645] (以每周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子)

[0646] 在一个实施方案中,在本公开的联合疗法中,以每周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,关于该反复施用的最初的1次或多次,进行细胞因子抑制剂的预先施用。作为具体例子,以每周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,且以如下实施方案进行细胞因子抑制剂的预先施用:

[0647] • 在该反复施用的最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的6天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0648] • 在该反复施用的最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的5天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0649] • 在该反复施用的最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的4天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0650] • 在该反复施用的最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的3天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0651] • 在该反复施用的最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的2天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0652] • 在该反复施用的最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的1天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0653] • 在该反复施用的最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的当天,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,或

[0654] • 在该反复施用的最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的当天,和施用抗T细胞抗原结合分子同时施用细胞因子抑制剂。

[0655] 在进一步的实施方案中,本公开的联合疗法除了上述实施方案的细胞因子抑制剂的预先施用以外,还可在施用上述抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,进一步对个体施用上述细胞因子抑制剂。具体来说,

[0656] • 在该抗T细胞抗原结合分子的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次、或第1~5次的各次施用的当天(分别在抗T细胞抗原结合分子最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次、或第1~5次的各次施用的6天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[0657] • 在该抗T细胞抗原结合分子的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次、或第1~5次的各次施用的当天或1天后(分别在抗T细胞抗原结合分子最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次、或第1~5次的各次施用的5天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[0658] • 在该抗T细胞抗原结合分子的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次、或第1~5次的各次施用的当天、1天后或2天后(分别在抗T细胞抗原结合分子最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次、或第1~5次的各次施用的4天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[0659] • 在该抗T细胞抗原结合分子的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次、或第1~5次的各次施用的当天、1天后、2天后、或3天后(分别在抗T细胞抗原结合分子最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次、或第1~5次的各次施用的3天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[0660] • 在该抗T细胞抗原结合分子的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次、或第1~5次的各次施用的当天、1天后、2天后、3天后、或4天后(分别在抗T细胞抗原结合分子最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次、或第1~5次的各次施用的2天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[0661] • 在该抗T细胞抗原结合分子的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次、或第1~5次的各次施用的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、或5天后(分别在抗T细胞抗原结合分子最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次、或第1~5次的各次施用的1天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),或

[0662] • 在该抗T细胞抗原结合分子的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次、或第1~5次的各次施用的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后、或6天后(分别在抗T细胞抗原结合分子最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次、或第1~5次的各次施用的当天进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[0663] 可进一步施用上述细胞因子抑制剂。

[0664] (以2周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子)

[0665] 在一个实施方案中,在本公开的联合疗法中,以2周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,关于该反复施用的最初1次或多次,进行细胞因子抑制剂的预先施用。具体来说,以2周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,且以如下实施方案进行细胞因子抑制剂的预先施用:

[0666] • 在该反复施用的最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的6天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0667] • 在该反复施用的最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的5天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0668] • 在该反复施用的最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的4天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0669] • 在该反复施用的最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的3天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0670] • 在该反复施用的最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的2天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0671] • 在该反复施用的最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的1天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0672] • 在该反复施用的最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的当天,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,或

[0673] • 在该反复施用的最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的当天,和施用抗T细胞抗原结合分子同时施用细胞因子抑制剂。

[0674] 在进一步的实施方案中,本公开的联合疗法除了上述实施方案的细胞因子抑制剂的预先施用以外,还可在施用上述抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,进一步对个体施用上述细胞因子抑制剂。具体来说,

[0675] • 在该抗T细胞抗原结合分子最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次、或第1~5次的各次施用的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后(当在抗T细胞抗原结

合分子最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次、或第1~5次的各次施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前或1天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),或

[0676] • 在该抗T细胞抗原结合分子最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次、或第1~5次的各次施用的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后(当在抗T细胞抗原结合分子最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次、或第1~5次的各次施用的当天进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[0677] 可进一步施用上述细胞因子抑制剂。

[0678] (以3周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子)

[0679] 在一个实施方案中,在本公开的联合疗法中,以3周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,关于该反复施用的最初的1次或多次,进行细胞因子抑制剂的预先施用。具体来说,以3周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,且以如下实施方案进行细胞因子抑制剂的预先施用:

[0680] • 在该反复施用的最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的6天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0681] • 在该反复施用的最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的5天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0682] • 在该反复施用的最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的4天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0683] • 在该反复施用的最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的3天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0684] • 在该反复施用的最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的2天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0685] • 在该反复施用的最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的1天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0686] • 在该反复施用的最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的当天,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,或

[0687] • 在该反复施用的最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的当天,和施用抗T细胞抗原结合分子同时施用细胞因子抑制剂。

[0688] 在进一步的实施方案中,本公开的联合疗法除了上述实施方案的细胞因子抑制剂的预先施用以外,还可在施用上述抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,进一步对个体施用上述细胞因子抑制剂。具体来说,

[0689] • 在该抗T细胞抗原结合分子最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次、或第1~5次的各次施用的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后(当在抗T细胞抗原结合分子最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次、或第1~5次的各次施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前或1天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),或

[0690] • 在该抗T细胞抗原结合分子最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次、或第1~5次的各次施用的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后(当在抗T细胞抗原结合分子最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次、或第1~5次的各次施用的当天进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[0691] 可进一步施用上述细胞因子抑制剂。

[0692] (以4周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子)

[0693] 在一个实施方案中,在本公开的联合疗法中,以4周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,关于该反复施用的最初的1次或多次,进行细胞因子抑制剂的预先施用。具体来说,以4周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,且以如下实施方案进行细胞因子抑制剂的预先施用:

[0694] • 在该反复施用的最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的6天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0695] • 在该反复施用的最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的5天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0696] • 在该反复施用的最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的4天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0697] • 在该反复施用的最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的3天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0698] • 在该反复施用的最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的2天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0699] • 在该反复施用的最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的1天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0700] • 在该反复施用的最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的当天,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,或

[0701] • 在该反复施用的最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的当天,和施用抗T细胞抗原结合分子同时施用细胞因子抑制剂。

[0702] 在进一步的实施方案中,本公开的联合疗法除了上述实施方案的细胞因子抑制剂的预先施用以外,还可在施用上述抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,进一步对个体施用上述细胞因子抑制剂。具体来说,

[0703] • 在该抗T细胞抗原结合分子最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次、或第1~5次的各次施用的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后(当在抗T细胞抗原结合分子最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次、或第1~5次的各次施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前或1天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),或

[0704] • 在该抗T细胞抗原结合分子最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次、或第1~5次的各次施用的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后(当在抗T细胞抗原结合分子最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次、或第1~5次的各次施用的当天进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[0705] 可进一步施用上述细胞因子抑制剂。

[0706] (以5周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子)

[0707] 在一个实施方案中,在本公开的联合疗法中,以5周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,关于该反复施用的最初的1次或多次,进行细胞因子抑制剂的预先施用。具体来说,以5周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,且以如下实施方案进行细胞因子抑制剂的预先施用:

- [0708] • 在该反复施用的最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的6天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,
- [0709] • 在该反复施用的最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的5天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,
- [0710] • 在该反复施用的最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的4天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,
- [0711] • 在该反复施用的最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的3天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,
- [0712] • 在该反复施用的最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的2天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,
- [0713] • 在该反复施用的最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的1天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,
- [0714] • 在该反复施用的最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的当天,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,或
- [0715] • 在该反复施用的最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的当天,和施用抗T细胞抗原结合分子同时施用细胞因子抑制剂。
- [0716] 在进一步的实施方案中,本公开的联合疗法除了上述实施方案的细胞因子抑制剂的预先施用以外,还可在施用上述抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,进一步对个体施用上述细胞因子抑制剂。具体来说,
- [0717] • 在该抗T细胞抗原结合分子最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次、或第1~5次的各次施用的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后(当在抗T细胞抗原结合分子最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次、或第1~5次的各次施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前或1天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),或
- [0718] • 在该抗T细胞抗原结合分子最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次、或第1~5次的各次施用的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后(当在抗T细胞抗原结合分子最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次、或第1~5次的各次施用的当天进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),
- [0719] 可进一步施用上述细胞因子抑制剂。
- [0720] 在抗T细胞抗原结合分子的每一施用周期中,进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况
- [0721] (以每周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子)
- [0722] 在一个实施方案中,在本公开的联合疗法中,(i)以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子,(ii)反复施用抗T细胞抗原结合分子的间隔为每周1次,(iii)在各施用周期中,对抗T细胞抗原结合分子的初次施用进行细胞因子抑制剂的预先施用。作为具体例子,(i)以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子,(ii)反复施用抗T细胞抗原结合分子的间隔为每周1次,且(iii)以如下实施方案进行细胞因子抑制剂的预先施用:
- [0723] • 在各施用周期最初施用的6天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0724] • 在各施用周期最初施用的5天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0725] • 在各施用周期最初施用的4天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0726] • 在各施用周期最初施用的3天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0727] • 在各施用周期最初施用的2天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0728] • 在各施用周期最初施用的1天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0729] • 在各施用周期最初施用的当天,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,或

[0730] • 在各施用周期最初施用的当天,和施用抗T细胞抗原结合分子同时施用细胞因子抑制剂。

[0731] 在进一步的实施方案中,本公开的联合疗法除了上述实施方案的细胞因子抑制剂的预先施用以外,还可在施用上述抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,进一步对个体施用上述细胞因子抑制剂。作为具体例子,

[0732] • 在该抗T细胞抗原结合分子各施用周期最初施用的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后、或6天后(以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子,在抗T细胞抗原结合分子各施用周期最初施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前、或1天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),或

[0733] • 在该抗T细胞抗原结合分子各施用周期最初施用的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后、或6天后(以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子,在抗T细胞抗原结合分子各施用周期最初施用的当天进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[0734] 可进一步施用上述细胞因子抑制剂。

[0735] 在另一个实施方案中,在本公开的联合疗法中,(i)以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子,(ii)反复施用抗T细胞抗原结合分子的间隔为每周1次,(iii)(a)在初次的施用周期中,对抗T细胞抗原结合分子各次(每次)施用,(b)在第2次以后的施用周期中,对各施用周期最初的施用,进行细胞因子抑制剂的预先施用。作为具体例子,(i)以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子,(ii)反复施用抗T细胞抗原结合分子的间隔为每周1次,且(iii)以如下实施方案进行细胞因子抑制剂的预先施用:

[0736] • (a)在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子各次(每次)施用的6天前,及(b)在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的6天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0737] • (a)在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子各次(每次)施用的5天前,及(b)在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的5天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0738] • (a) 在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的4天前,及(b)在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的4天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0739] • (a) 在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的3天前,及(b)在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的3天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0740] • (a) 在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的2天前,及(b)在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的2天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0741] • (a) 在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的1天前,及(b)在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的1天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0742] • (a) 在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的当天,及(b)在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的当天,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,或

[0743] • (a) 在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的当天,及(b)在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的当天,和施用抗T细胞抗原结合分子同时施用细胞因子抑制剂。

[0744] 在进一步的实施方案中,本公开的联合疗法除了上述实施方案的细胞因子抑制剂的预先施用以外,还可在施用上述抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,进一步对个体施用上述细胞因子抑制剂。作为具体例子,

[0745] • (a) 在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的当天,(b) 在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的当天(以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子,(a) 在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的6天前,及(b) 在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的6天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[0746] • (a) 在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的当天或1天后,(b) 在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的当天或1天后(以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子,(a) 在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的5天前,及(b) 在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的5天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[0747] • (a) 在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的当天、1天后或2天后,(b) 在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的当天、1天后或2天后(以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子,(a) 在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的4天前,及(b) 在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的4天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[0748] • (a) 在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的当天、1天后、2天后或3天后,(b) 在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的当天、1天

后、2天后或3天后(以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子, (a) 在初次的施用周期中, 在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的3天前, 及(b) 在第2次以后的施用周期中, 在各施用周期最初施用的3天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[0749] • (a) 在初次的施用周期中, 在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的当天、1天后、2天后、3天后或4天后, (b) 在第2次以后的施用周期中, 在各施用周期最初施用的当天、1天后、2天后、3天后或4天后(以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子, (a) 在初次的施用周期中, 在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的2天前, 及(b) 在第2次以后的施用周期中, 在各施用周期最初施用的2天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[0750] • (a) 在初次的施用周期中, 在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的当天、1天后、2天后、3天后、4天后或5天后, (b) 在第2次以后的施用周期中, 在各施用周期最初施用的当天、1天后、2天后、3天后、4天后或5天后(以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子, (a) 在初次的施用周期中, 在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的1天前, 及(b) 在第2次以后的施用周期中, 在各施用周期最初施用的1天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[0751] • (a) 在初次的施用周期中, 在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后, (b) 在第2次以后的施用周期中, 在各施用周期最初施用的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后(以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子, (a) 在初次的施用周期中, 在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的当天, 及(b) 在第2次以后的施用周期中, 在各施用周期最初施用的当天进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[0752] 可进一步施用上述细胞因子抑制剂。

[0753] (以2周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子)

[0754] 在一个实施方案中, 在本公开的联合疗法中, (i) 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子, (ii) 反复施用抗T细胞抗原结合分子的间隔为2周1次, (iii) 在各施用周期中, 对抗T细胞抗原结合分子最初的施用进行细胞因子抑制剂的预先施用。作为具体例子, (i) 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子, (ii) 反复施用抗T细胞抗原结合分子的间隔为2周1次, 且(iii) 以如下实施方案进行细胞因子抑制剂的预先施用:

[0755] • 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子, 在各施用周期最初施用的6天前, 在施用抗T细胞抗原结合分子前, 施用细胞因子抑制剂,

[0756] • 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子, 在各施用周期最初施用的5天前, 在施用抗T细胞抗原结合分子前, 施用细胞因子抑制剂,

[0757] • 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子, 在各施用周期最初施用的4天前, 在施用抗T细胞抗原结合分子前, 施用细胞因子抑制剂,

[0758] • 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子,在各施用周期最初施用的3天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0759] • 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子,在各施用周期最初施用的2天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0760] • 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子,在各施用周期最初施用的1天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0761] • 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子,在各施用周期最初施用的当天,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,或

[0762] • 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子,在各施用周期最初施用的当天,和施用抗T细胞抗原结合分子同时施用细胞因子抑制剂。

[0763] 在进一步的实施方案中,本公开的联合疗法除了上述实施方案的细胞因子抑制剂的预先施用以外,还可在施用上述抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,进一步对个体施用上述细胞因子抑制剂。作为具体例子,

[0764] • 在该抗T细胞抗原结合分子各施用周期最初施用的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后(以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期,以2周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,在抗T细胞抗原结合分子各施用周期最初施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前、或1天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),或

[0765] • 在该抗T细胞抗原结合分子各施用周期最初施用的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后(以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期,以2周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,在抗T细胞抗原结合分子各施用周期最初施用的当天进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[0766] 可进一步施用上述细胞因子抑制剂。

[0767] 在另一个实施方案中,在本公开的联合疗法中,(i)以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子,(ii)反复施用抗T细胞抗原结合分子的间隔为2周1次,(iii)(a)在初次的施用周期中,对抗T细胞抗原结合分子各次(每次)施用,(b)在第2次以后的施用周期中,对各施用周期最初的施用,进行细胞因子抑制剂的预先施用。作为具体例子,(i)以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子,(ii)反复施用抗T细胞抗原结合分子的间隔为2周1次,且(iii)以如下实施方案进行细胞因子抑制剂的预先施用:

[0768] • (a)在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子各次(每次)施用的6天前,及(b)在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的6天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0769] • (a)在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子各次(每次)施用的5天前,及(b)在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的5天前,在施用抗T细胞抗原结

合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0770] • (a) 在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的4天前,及(b)在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的4天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0771] • (a) 在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的3天前,及(b)在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的3天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0772] • (a) 在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的2天前,及(b)在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的2天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0773] • (a) 在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的1天前,及(b)在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的1天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0774] • (a) 在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的当天,及(b)在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的当天,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,或

[0775] • (a) 在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的当天,及(b)在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的当天,和施用抗T细胞抗原结合分子同时施用细胞因子抑制剂。

[0776] 在进一步的实施方案中,本公开的联合疗法除了上述实施方案的细胞因子抑制剂的预先施用以外,还可在施用上述抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,进一步对个体施用上述细胞因子抑制剂。作为具体例子,

[0777] • (a) 在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后、或6天后,(b) 在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后、或6天后(以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期,以2周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,(a) 在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前、或1天前,及(b) 在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前、或1天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),或

[0778] • (a) 在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后、或6天后,(b) 在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后、或6天后(以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期,以2周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,(a) 在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的当天,及(b) 在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的当天进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[0779] 可进一步施用上述细胞因子抑制剂。

[0780] (以3周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子)

[0781] 在一个实施方案中,在本公开的联合疗法中,(i) 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子,(ii) 反复施用抗T细胞抗原结合

分子的间隔为3周1次, (iii) 在各施用周期中, 对抗T细胞抗原结合分子最初的施用进行细胞因子抑制剂的预先施用。作为具体例子, (i) 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子, (ii) 反复施用抗T细胞抗原结合分子的间隔为3周1次, 且 (iii) 以如下实施方案进行细胞因子抑制剂的预先施用:

[0782] • 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子, 在各施用周期最初施用的6天前, 在施用抗T细胞抗原结合分子前, 施用细胞因子抑制剂,

[0783] • 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子, 在各施用周期最初施用的5天前, 在施用抗T细胞抗原结合分子前, 施用细胞因子抑制剂,

[0784] • 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子, 在各施用周期最初施用的4天前, 在施用抗T细胞抗原结合分子前, 施用细胞因子抑制剂,

[0785] • 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子, 在各施用周期最初施用的3天前, 在施用抗T细胞抗原结合分子前, 施用细胞因子抑制剂,

[0786] • 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子, 在各施用周期最初施用的2天前, 在施用抗T细胞抗原结合分子前, 施用细胞因子抑制剂,

[0787] • 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子, 在各施用周期最初施用的1天前, 在施用抗T细胞抗原结合分子前, 施用细胞因子抑制剂,

[0788] • 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子, 在各施用周期最初施用的当天, 在施用抗T细胞抗原结合分子前, 施用细胞因子抑制剂, 或

[0789] • 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子, 在各施用周期最初施用的当天, 和施用抗T细胞抗原结合分子同时施用细胞因子抑制剂。

[0790] 在进一步的实施方案中, 本公开的联合疗法除了上述实施方案的细胞因子抑制剂的预先施用以外, 还可在施用上述抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后, 进一步对个体施用上述细胞因子抑制剂。作为具体例子,

[0791] • 在该抗T细胞抗原结合分子各施用周期最初施用的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后 (以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期, 以3周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子, 在抗T细胞抗原结合分子各施用周期最初施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前、或1天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况), 或

[0792] • 在该抗T细胞抗原结合分子各施用周期最初施用的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后 (以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期, 以3周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子, 在抗T细胞抗原结合分子各施用周期最初施用的当天进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[0793] 可进一步施用上述细胞因子抑制剂。

[0794] 在另一个实施方案中,在本公开的联合疗法中,(i)以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子,(ii)反复施用抗T细胞抗原结合分子的间隔为3周1次,(iii)(a)在初次的施用周期中,对抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用,(b)在第2次以后的施用周期中,对各施用周期最初的施用,进行细胞因子抑制剂的预先施用。作为具体例子,(i)以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子,(ii)反复施用抗T细胞抗原结合分子的间隔为3周1次,且(iii)以如下实施方案进行细胞因子抑制剂的预先施用:

[0795] • (a)在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子各次(每次)施用的6天前,及(b)在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的6天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0796] • (a)在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子各次(每次)施用的5天前,及(b)在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的5天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0797] • (a)在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子各次(每次)施用的4天前,及(b)在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的4天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0798] • (a)在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子各次(每次)施用的3天前,及(b)在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的3天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0799] • (a)在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子各次(每次)施用的2天前,及(b)在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的2天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0800] • (a)在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子各次(每次)施用的1天前,及(b)在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的1天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0801] • (a)在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子各次(每次)施用的当天,及(b)在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的当天,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,或

[0802] • (a)在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子各次(每次)施用的当天,及(b)在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的当天,和施用抗T细胞抗原结合分子同时施用细胞因子抑制剂。

[0803] 在进一步的实施方案中,本公开的联合疗法除了上述实施方案的细胞因子抑制剂的预先施用以外,还可在施用上述抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,进一步对个体施用上述细胞因子抑制剂。作为具体例子,

[0804] • (a)在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子各次(每次)施用的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后、或6天后,(b)在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后、或6天后(以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期,以3周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,(a)在初次的

施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前、或1天前,及(b)在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前、或1天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),或

[0805] • (a)在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后、或6天后,(b)在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后、或6天后(以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期,以3周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,(a)在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的当天,及(b)在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的当天进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[0806] 可进一步施用上述细胞因子抑制剂。

[0807] (以4周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子)

[0808] 在一个实施方案中,在本公开的联合疗法中,(i)以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子,(ii)反复施用抗T细胞抗原结合分子的间隔为4周1次,(iii)在各施用周期中,对抗T细胞抗原结合分子最初的施用进行细胞因子抑制剂的预先施用。作为具体例子,(i)以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子,(ii)反复施用抗T细胞抗原结合分子的间隔为4周1次,且(iii)以如下实施方案进行细胞因子抑制剂的预先施用:

[0809] • 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子,在各施用周期最初施用的6天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0810] • 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子,在各施用周期最初施用的5天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0811] • 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子,在各施用周期最初施用的4天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0812] • 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子,在各施用周期最初施用的3天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0813] • 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子,在各施用周期最初施用的2天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0814] • 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子,在各施用周期最初施用的1天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0815] • 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子,在各施用周期最初施用的当天,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,或

[0816] • 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原

结合分子,在各施用周期最初施用的当天,和施用抗T细胞抗原结合分子同时施用细胞因子抑制剂。

[0817] 在进一步的实施方案中,本公开的联合疗法除了上述实施方案的细胞因子抑制剂的预先施用以外,还可在施用上述抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,进一步对个体施用上述细胞因子抑制剂。作为具体例子,

[0818] • 在该抗T细胞抗原结合分子各施用周期最初施用的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后(以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期,以4周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,在抗T细胞抗原结合分子各施用周期最初施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前、或1天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),或

[0819] • 在该抗T细胞抗原结合分子各施用周期最初施用的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后(以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期,以4周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,在抗T细胞抗原结合分子各施用周期最初施用的当天进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[0820] 可进一步施用上述细胞因子抑制剂。

[0821] 在另一个实施方案中,在本公开的联合疗法中,(i)以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子,(ii)反复施用抗T细胞抗原结合分子的间隔为4周1次,(iii)(a)在初次的施用周期中,对抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用,(b)在第2次以后的施用周期中,对各施用周期最初的施用,进行细胞因子抑制剂的预先施用。作为具体例子,(i)以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子,(ii)反复施用抗T细胞抗原结合分子的间隔为4周1次,且(iii)以如下实施方案进行细胞因子抑制剂的预先施用:

[0822] • (a)在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的6天前,及(b)在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的6天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0823] • (a)在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的5天前,及(b)在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的5天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0824] • (a)在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的4天前,及(b)在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的4天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0825] • (a)在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的3天前,及(b)在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的3天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0826] • (a)在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的2天前,及(b)在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的2天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0827] • (a)在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的1天前,及(b)在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的1天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0828] • (a) 在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的当天,及(b)在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的当天,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,或

[0829] • (a) 在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的当天,及(b)在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的当天,和施用抗T细胞抗原结合分子同时施用细胞因子抑制剂。

[0830] 在进一步的实施方案中,本公开的联合疗法除了上述实施方案的细胞因子抑制剂的预先施用以外,还可在施用上述抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,进一步对个体施用上述细胞因子抑制剂。作为具体例子,

[0831] • (a) 在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后、或6天后,(b) 在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后、或6天后(以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期,以4周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,(a) 在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前、或1天前,及(b) 在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前、或1天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),或

[0832] • (a) 在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后、或6天后,(b) 在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后、或6天后(以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期,以4周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,(a) 在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的当天,及(b) 在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的当天进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[0833] 可进一步施用上述细胞因子抑制剂。

[0834] (以5周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子)

[0835] 在一个实施方案中,在本公开的联合疗法中,(i) 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子,(ii) 反复施用抗T细胞抗原结合分子的间隔为5周1次,(iii) 在各施用周期中,对抗T细胞抗原结合分子最初的施用进行细胞因子抑制剂的预先施用。作为具体例子,(i) 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子,(ii) 反复施用抗T细胞抗原结合分子的间隔为5周1次,且(iii) 以如下实施方案进行细胞因子抑制剂的预先施用:

[0836] • 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子,在各施用周期最初施用的6天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0837] • 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子,在各施用周期最初施用的5天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0838] • 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子,在各施用周期最初施用的4天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0839] • 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子,在各施用周期最初施用的3天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0840] • 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子,在各施用周期最初施用的2天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0841] • 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子,在各施用周期最初施用的1天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0842] • 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子,在各施用周期最初施用的当天,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,或

[0843] • 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子,在各施用周期最初施用的当天,和施用抗T细胞抗原结合分子同时施用细胞因子抑制剂。

[0844] 在进一步的实施方案中,本公开的联合疗法除了上述实施方案的细胞因子抑制剂的预先施用以外,还可在施用上述抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,进一步对个体施用上述细胞因子抑制剂。作为具体例子,

[0845] • 在该抗T细胞抗原结合分子各施用周期最初施用的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后(以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期,以5周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,在抗T细胞抗原结合分子各施用周期最初施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前、或1天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),或

[0846] • 在该抗T细胞抗原结合分子各施用周期最初施用的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后(以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期,以5周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,在抗T细胞抗原结合分子各施用周期最初施用的当天进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[0847] 可进一步施用上述细胞因子抑制剂。

[0848] 在另一个实施方案中,在本公开的联合疗法中,(i)以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子,(ii)反复施用抗T细胞抗原结合分子的间隔为5周1次,(iii)(a)在初次的施用周期中,对抗T细胞抗原结合分子各次(每次)施用,(b)在第2次以后的施用周期中,对各施用周期最初的施用,进行细胞因子抑制剂的预先施用。作为具体例子,(i)以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子,(ii)反复施用抗T细胞抗原结合分子的间隔为5周1次,且(iii)以如下实施方案进行细胞因子抑制剂的预先施用:

[0849] • (a)在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子各次(每次)施用的6天前,及(b)在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的6天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0850] • (a)在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子各次(每次)施用的5天前,及(b)在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的5天前,在施用抗T细胞抗原结

合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0851] • (a) 在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的4天前,及(b)在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的4天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0852] • (a) 在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的3天前,及(b)在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的3天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0853] • (a) 在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的2天前,及(b)在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的2天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0854] • (a) 在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的1天前,及(b)在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的1天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0855] • (a) 在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的当天,及(b)在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的当天,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,或

[0856] • (a) 在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的当天,及(b)在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的当天,和施用抗T细胞抗原结合分子同时施用细胞因子抑制剂。

[0857] 在进一步的实施方案中,本公开的联合疗法除了上述实施方案的细胞因子抑制剂的预先施用以外,还可在施用上述抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,进一步对个体施用上述细胞因子抑制剂。作为具体例子,

[0858] • (a) 在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后、或6天后,(b) 在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后、或6天后(以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期,以5周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,(a) 在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前、或1天前,及(b) 在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前、或1天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),或

[0859] • (a) 在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后、或6天后,(b) 在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后、或6天后(以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期,以5周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,(a) 在初次的施用周期中,在抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用的当天,及(b) 在第2次以后的施用周期中,在各施用周期最初施用的当天进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[0860] 可进一步施用上述细胞因子抑制剂。

[0861] 伴随细胞因子抑制剂的预先施用的抗T细胞抗原结合分子的施用(包含递增施用期间和其后的维持施用期间)

[0862] 在一个实施方案中,本公开的联合疗法中,(i) 包括抗T细胞抗原结合分子的递增

施用期间和其后的维持施用期间, (ii) 在该递增施用期间和维持施用期间的各次施用前或同时, 施用细胞因子抑制剂。

[0863] 在一个实施方案中, 在递增施用期间, 抗T细胞抗原结合分子的施用量阶段性地增加。此处, 施用量“阶段性地增加”是指第n+1次的施用量大于第n次的施用量。例如, 在递增施用期间, 在施用2次抗T细胞抗原结合分子时, 第2次的施用量大于第1次施用量。在递增施用期间, 在施用3次抗T细胞抗原结合分子时, 第2次的施用量大于第1次施用量, 第3次的施用量大于第2次的施用量。在递增施用期间, 在施用4次抗T细胞抗原结合分子时, 第2次的施用量大于第1次施用量, 第3次的施用量大于第2次的施用量, 第4次的施用量大于第3次的施用量。在递增施用期间, 在施用5次抗T细胞抗原结合分子时, 第2次的施用量大于第1次施用量, 第3次的施用量大于第2次的施用量, 第4次的施用量大于第3次的施用量, 第5次的施用量大于第4次的施用量。在一个实施方案中, 在递增施用期间, 施用抗T细胞抗原结合分子2次、3次、4次、5次、6次、7次、8次、9次或10次。在一个实施方案中, 在递增施用期间, 以每周1次、2周1次、3周1次、4周1次、或5周1次的间隔施用抗T细胞抗原结合分子。

[0864] 在一个实施方案中, 在维持施用期间, 以相同剂量反复施用抗T细胞抗原结合分子。在一个实施方案中, 在维持施用期间, 以每周1次、2周1次、3周1次、4周1次、或5周1次的间隔施用抗T细胞抗原结合分子。在进一步的实施方案中, 维持施用期间的抗T细胞抗原结合分子的施用间隔和递增施用期间的抗T细胞抗原结合分子的施用间隔相同。

[0865] 对抗T细胞抗原结合分子各次(每次)施用, 进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况

[0866] (以每周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子)

[0867] 在一个实施方案中, 本公开的联合疗法中, (i) 包括抗T细胞抗原结合分子的递增施用期间和其后的维持施用期间, (ii) 在该递增施用期间和维持施用期间, 以每周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子, (iii) 对该递增施用期间和维持施用期间的各次施用, 进行细胞因子抑制剂的预先施用。作为具体例子, 本公开的联合疗法中, (i) 包括抗T细胞抗原结合分子的递增施用期间和其后的维持施用期间, (ii) 在该递增施用期间和维持施用期间, 以每周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子, 且(iii) 以如下实施方案进行细胞因子抑制剂的预先施用:

[0868] • 在该递增施用期间和维持施用期间的各次施用的6天前, 在施用抗T细胞抗原结合分子前, 施用细胞因子抑制剂,

[0869] • 在该递增施用期间和维持施用期间的各次施用的5天前, 在施用抗T细胞抗原结合分子前, 施用细胞因子抑制剂,

[0870] • 在该递增施用期间和维持施用期间的各次施用的4天前, 在施用抗T细胞抗原结合分子前, 施用细胞因子抑制剂,

[0871] • 在该递增施用期间和维持施用期间的各次施用的3天前, 在施用抗T细胞抗原结合分子前, 施用细胞因子抑制剂,

[0872] • 在该递增施用期间和维持施用期间的各次施用的2天前, 在施用抗T细胞抗原结合分子前, 施用细胞因子抑制剂,

[0873] • 在该递增施用期间和维持施用期间的各次施用的1天前, 在施用抗T细胞抗原结合分子前, 施用细胞因子抑制剂,

[0874] • 在该递增施用期间和维持施用期间的各次施用的当天,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,或

[0875] • 在该递增施用期间和维持施用期间的各次施用的当天,和施用抗T细胞抗原结合分子同时施用细胞因子抑制剂。

[0876] 在进一步的实施方案中,本公开的联合疗法除了上述实施方案的细胞因子抑制剂的预先施用以外,还可在施用上述抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,进一步对个体施用上述细胞因子抑制剂。作为具体例子,

[0877] • 在施用该抗T细胞抗原结合分子的当天(以每周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,在递增施用期间和维持施用期间的各次施用的6天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[0878] • 在施用该抗T细胞抗原结合分子的当天或1天后(以每周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,在递增施用期间和维持施用期间的各次施用的5天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[0879] • 在施用该抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后或2天后(以每周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,在递增施用期间和维持施用期间的各次施用的4天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[0880] • 在施用该抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后或3天后(以每周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,在递增施用期间和维持施用期间的各次施用的3天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[0881] • 在施用该抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后或4天后(以每周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,在递增施用期间和维持施用期间的各次施用的2天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[0882] • 在施用该抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后或5天后(以每周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,在递增施用期间和维持施用期间的各次施用的1天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),或

[0883] • 在施用该抗T细胞抗原结合分子的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后(以每周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,在递增施用期间和维持施用期间的各次施用的当天进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[0884] 可进一步施用上述细胞因子抑制剂。

[0885] (以2周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子)

[0886] 在一个实施方案中,本公开的联合疗法中,(i)包括抗T细胞抗原结合分子的递增施用期间和其后的维持施用期间,(ii)在该递增施用期间和维持施用期间,以2周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,(iii)对该递增施用期间和维持施用期间的各次施用,进行细胞因子抑制剂的预先施用。作为具体例子,本公开的联合疗法中,(i)包括抗T细胞抗原结合分子的递增施用期间和其后的维持施用期间,(ii)在该递增施用期间和维持施用期间,以2周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,且(iii)以如下实施方案进行细胞因子抑制剂的预先施用:

[0887] • 在该递增施用期间和维持施用期间的各次施用的6天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0888] • 在该递增施用期间和维持施用期间的各次施用的5天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0889] • 在该递增施用期间和维持施用期间的各次施用的4天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0890] • 在该递增施用期间和维持施用期间的各次施用的3天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0891] • 在该递增施用期间和维持施用期间的各次施用的2天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0892] • 在该递增施用期间和维持施用期间的各次施用的1天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0893] • 在该递增施用期间和维持施用期间的各次施用的当天,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,或

[0894] • 在该递增施用期间和维持施用期间的各次施用的当天,和施用抗T细胞抗原结合分子同时施用细胞因子抑制剂。

[0895] 在进一步的实施方案中,本公开的联合疗法除了上述实施方案的细胞因子抑制剂的预先施用以外,还可在施用上述抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,进一步对个体施用上述细胞因子抑制剂。作为具体例子,

[0896] • 在施用该抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后、或6天后(以2周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,在递增施用期间和维持施用期间的各次施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前或1天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),或

[0897] • 在施用该抗T细胞抗原结合分子的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后、或6天后(以2周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,在递增施用期间和维持施用期间的各次施用的当天进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[0898] 可进一步施用上述细胞因子抑制剂。

[0899] (以3周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子)

[0900] 在一个实施方案中,本公开的联合疗法中,(i)包括抗T细胞抗原结合分子的递增施用期间和其后的维持施用期间,(ii)在该递增施用期间和维持施用期间,以3周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,(iii)对该递增施用期间和维持施用期间的各次施用,进行细胞因子抑制剂的预先施用。作为具体例子,本公开的联合疗法中,(i)包括抗T细胞抗原结合分子的递增施用期间和其后的维持施用期间,(ii)在该递增施用期间和维持施用期间,以3周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,且(iii)以如下实施方案进行细胞因子抑制剂的预先施用:

[0901] • 在该递增施用期间和维持施用期间的各次施用的6天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0902] • 在该递增施用期间和维持施用期间的各次施用的5天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0903] • 在该递增施用期间和维持施用期间的各次施用的4天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0904] • 在该递增施用期间和维持施用期间的各次施用的3天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0905] • 在该递增施用期间和维持施用期间的各次施用的2天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0906] • 在该递增施用期间和维持施用期间的各次施用的1天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0907] • 在该递增施用期间和维持施用期间的各次施用的当天,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,或

[0908] • 在该递增施用期间和维持施用期间的各次施用的当天,和施用抗T细胞抗原结合分子同时施用细胞因子抑制剂。

[0909] 在进一步的实施方案中,本公开的联合疗法除了上述实施方案的细胞因子抑制剂的预先施用以外,还可在施用上述抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,进一步对个体施用上述细胞因子抑制剂。作为具体例子,

[0910] • 在施用该抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后、或6天后(以3周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,在递增施用期间和维持施用期间的各次施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前或1天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),或

[0911] • 在施用该抗T细胞抗原结合分子的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后、或6天后(以3周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,在递增施用期间和维持施用期间的各次施用的当天进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[0912] 可进一步施用上述细胞因子抑制剂。

[0913] (以4周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子)

[0914] 在一个实施方案中,本公开的联合疗法中,(i)包括抗T细胞抗原结合分子的递增施用期间和其后的维持施用期间,(ii)在该递增施用期间和维持施用期间,以4周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,(iii)对该递增施用期间和维持施用期间的各次施用,进行细胞因子抑制剂的预先施用。作为具体例子,本公开的联合疗法中,(i)包括抗T细胞抗原结合分子的递增施用期间和其后的维持施用期间,(ii)在该递增施用期间和维持施用期间,以4周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,且(iii)以如下实施方案进行细胞因子抑制剂的预先施用:

[0915] • 在该递增施用期间和维持施用期间的各次施用的6天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0916] • 在该递增施用期间和维持施用期间的各次施用的5天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0917] • 在该递增施用期间和维持施用期间的各次施用的4天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0918] • 在该递增施用期间和维持施用期间的各次施用的3天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0919] • 在该递增施用期间和维持施用期间的各次施用的2天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0920] • 在该递增施用期间和维持施用期间的各次施用的1天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0921] • 在该递增施用期间和维持施用期间的各次施用的当天,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,或

[0922] • 在该递增施用期间和维持施用期间的各次施用的当天,和施用抗T细胞抗原结合分子同时施用细胞因子抑制剂。

[0923] 在进一步的实施方案中,本公开的联合疗法除了上述实施方案的细胞因子抑制剂的预先施用以外,还可在施用上述抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,进一步对个体施用上述细胞因子抑制剂。作为具体例子,

[0924] • 在施用该抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后、或6天后(以4周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,在递增施用期间和维持施用期间的各次施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前或1天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),或

[0925] • 在施用该抗T细胞抗原结合分子的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后、或6天后(以4周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,在递增施用期间和维持施用期间的各次施用的当天进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[0926] 可进一步施用上述细胞因子抑制剂。

[0927] (以5周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子)

[0928] 在一个实施方案中,本公开的联合疗法中,(i)包括抗T细胞抗原结合分子的递增施用期间和其后的维持施用期间,(ii)在该递增施用期间和维持施用期间,以5周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,(iii)对该递增施用期间和维持施用期间的各次施用,进行细胞因子抑制剂的预先施用。作为具体例子,本公开的联合疗法中,(i)包括抗T细胞抗原结合分子的递增施用期间和其后的维持施用期间,(ii)在该递增施用期间和维持施用期间,以5周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,且(iii)以如下实施方案进行细胞因子抑制剂的预先施用:

[0929] • 在该递增施用期间和维持施用期间的各次施用的6天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0930] • 在该递增施用期间和维持施用期间的各次施用的5天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0931] • 在该递增施用期间和维持施用期间的各次施用的4天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0932] • 在该递增施用期间和维持施用期间的各次施用的3天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0933] • 在该递增施用期间和维持施用期间的各次施用的2天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0934] • 在该递增施用期间和维持施用期间的各次施用的1天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0935] • 在该递增施用期间和维持施用期间的各次施用的当天,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,或

[0936] • 在该递增施用期间和维持施用期间的各次施用的当天,和施用抗T细胞抗原结合分子同时施用细胞因子抑制剂。

[0937] 在进一步的实施方案中,本公开的联合疗法除了上述实施方案的细胞因子抑制剂的预先施用以外,还可在施用上述抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,进一步对个体施用上述细胞因子抑制剂。作为具体例子,

[0938] • 在施用该抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后、或6天后(以5周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,在递增施用期间和维持施用期间的各次施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前或1天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),或

[0939] • 在施用该抗T细胞抗原结合分子的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后、或6天后(以5周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,在递增施用期间和维持施用期间的各次施用的当天进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[0940] 可进一步施用上述细胞因子抑制剂。

[0941] 在递增施用期间,对抗T细胞抗原结合分子的各次(每次)施用进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况

[0942] (以每周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子)

[0943] 在一个实施方案中,本公开的联合疗法中,(i)包括抗T细胞抗原结合分子的递增施用期间和其后的维持施用期间,(ii)在该递增施用期间和维持施用期间,以每周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,(iii)(a)在该递增施用期间,对各次施用进行细胞因子抑制剂的预先施用,(b)在该维持施用期间,不进行细胞因子抑制剂的预先施用。作为具体例子,本公开的联合疗法中,(i)包括抗T细胞抗原结合分子的递增施用期间和其后的维持施用期间,(ii)在该递增施用期间和维持施用期间,以每周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,且(iii)以如下实施方案进行细胞因子抑制剂的预先施用:

[0944] • 在该递增施用期间的各次施用的6天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0945] • 在该递增施用期间的各次施用的5天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0946] • 在该递增施用期间的各次施用的4天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0947] • 在该递增施用期间的各次施用的3天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0948] • 在该递增施用期间的各次施用的2天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0949] • 在该递增施用期间的各次施用的1天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0950] • 在该递增施用期间的各次施用的当天,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,或

[0951] • 在该递增施用期间的各次施用的当天,和施用抗T细胞抗原结合分子同时施用细胞因子抑制剂。

[0952] 在进一步的实施方案中,本公开的联合疗法除了上述实施方案的细胞因子抑制剂的预先施用以外,还可在施用上述抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,进一步对个体施用上述细胞因子抑制剂。作为具体例子,

[0953] • 在递增施用期间的各次施用的当天(以每周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,在该递增施用期间的各次施用的6天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[0954] • 在递增施用期间的各次施用的当天或1天后(以每周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,在该递增施用期间的各次施用的5天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[0955] • 在递增施用期间的各次施用的当天、1天后或2天后(以每周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,在该递增施用期间的各次施用的4天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[0956] • 在递增施用期间的各次施用的当天、1天后、2天后或3天后(以每周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,在该递增施用期间的各次施用的3天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[0957] • 在递增施用期间的各次施用的当天、1天后、2天后、3天后或4天后(以每周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,在该递增施用期间的各次施用的2天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[0958] • 在递增施用期间的各次施用的当天、1天后、2天后、3天后、4天后或5天后(以每周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,在该递增施用期间的各次施用的1天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),或

[0959] • 在递增施用期间的各次施用的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后(以每周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,在该递增施用期间的各次施用的当天进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[0960] 可进一步施用上述细胞因子抑制剂。

[0961] (以2周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子)

[0962] 在一个实施方案中,本公开的联合疗法中,(i)包括抗T细胞抗原结合分子的递增施用期间和其后的维持施用期间,(ii)在该递增施用期间和维持施用期间,以2周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,(iii)(a)在该递增施用期间,对各次施用进行细胞因子抑制剂的预先施用,(b)在该维持施用期间,不进行细胞因子抑制剂的预先施用。作为具体例子,本公开的联合疗法中,(i)包括抗T细胞抗原结合分子的递增施用期间和其后的维持施用期间,(ii)在该递增施用期间和维持施用期间,以2周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,且(iii)以如下实施方案进行细胞因子抑制剂的预先施用:

[0963] • 在该递增施用期间的各次施用的6天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0964] • 在该递增施用期间的各次施用的5天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0965] • 在该递增施用期间的各次施用的4天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0966] • 在该递增施用期间的各次施用的3天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用

细胞因子抑制剂，

[0967] • 在该递增施用期间的各次施用的2天前，在施用抗T细胞抗原结合分子前，施用细胞因子抑制剂，

[0968] • 在该递增施用期间的各次施用的1天前，在施用抗T细胞抗原结合分子前，施用细胞因子抑制剂，

[0969] • 在该递增施用期间的各次施用的当天，在施用抗T细胞抗原结合分子前，施用细胞因子抑制剂，或

[0970] • 在该递增施用期间的各次施用的当天，和施用抗T细胞抗原结合分子同时施用细胞因子抑制剂。

[0971] 在进一步的实施方案中，本公开的联合疗法除了上述实施方案的细胞因子抑制剂的预先施用以外，还可在施用上述抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后，进一步对个体施用上述细胞因子抑制剂。作为具体例子，

[0972] • 在递增施用期间的各次施用的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后（以2周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子，在该递增施用期间的各次施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前或1天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况），或

[0973] • 在递增施用期间的各次施用的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后（以2周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子，在该递增施用期间的各次施用的当天进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况），

[0974] 可进一步施用上述细胞因子抑制剂。

[0975] （以3周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子）

[0976] 在一个实施方案中，本公开的联合疗法中，(i) 包括抗T细胞抗原结合分子的递增施用期间和其后的维持施用期间，(ii) 在该递增施用期间和维持施用期间，以3周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子，(iii) (a) 在该递增施用期间，对各次施用进行细胞因子抑制剂的预先施用，(b) 在该维持施用期间，不进行细胞因子抑制剂的预先施用。作为具体例子，本公开的联合疗法中，(i) 包括抗T细胞抗原结合分子的递增施用期间和其后的维持施用期间，(ii) 在该递增施用期间和维持施用期间，以3周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子，且(iii) 以如下实施方案进行细胞因子抑制剂的预先施用：

[0977] • 在该递增施用期间的各次施用的6天前，在施用抗T细胞抗原结合分子前，施用细胞因子抑制剂，

[0978] • 在该递增施用期间的各次施用的5天前，在施用抗T细胞抗原结合分子前，施用细胞因子抑制剂，

[0979] • 在该递增施用期间的各次施用的4天前，在施用抗T细胞抗原结合分子前，施用细胞因子抑制剂，

[0980] • 在该递增施用期间的各次施用的3天前，在施用抗T细胞抗原结合分子前，施用细胞因子抑制剂，

[0981] • 在该递增施用期间的各次施用的2天前，在施用抗T细胞抗原结合分子前，施用细胞因子抑制剂，

[0982] • 在该递增施用期间的各次施用的1天前，在施用抗T细胞抗原结合分子前，施用细胞因子抑制剂，

[0983] • 在该递增施用期间的各次施用的当天,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,或

[0984] • 在该递增施用期间的各次施用的当天,和施用抗T细胞抗原结合分子同时施用细胞因子抑制剂。

[0985] 在进一步的实施方案中,本公开的联合疗法除了上述实施方案的细胞因子抑制剂的预先施用以外,还可在施用上述抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,进一步对个体施用上述细胞因子抑制剂。作为具体例子,

[0986] • 在递增施用期间的各次施用的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后(以3周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,在该递增施用期间的各次施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前或1天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),或

[0987] • 在递增施用期间的各次施用的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后(以3周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,在该递增施用期间的各次施用的当天进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[0988] 可进一步施用上述细胞因子抑制剂。

[0989] (以4周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子)

[0990] 在一个实施方案中,本公开的联合疗法中,(i)包括抗T细胞抗原结合分子的递增施用期间和其后的维持施用期间,(ii)在该递增施用期间和维持施用期间,以4周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,(iii)(a)在该递增施用期间,对各次施用进行细胞因子抑制剂的预先施用,(b)在该维持施用期间,不进行细胞因子抑制剂的预先施用。作为具体例子,本公开的联合疗法中,(i)包括抗T细胞抗原结合分子的递增施用期间和其后的维持施用期间,(ii)在该递增施用期间和维持施用期间,以4周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,且(iii)以如下实施方案进行细胞因子抑制剂的预先施用:

[0991] • 在该递增施用期间的各次施用的6天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0992] • 在该递增施用期间的各次施用的5天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0993] • 在该递增施用期间的各次施用的4天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0994] • 在该递增施用期间的各次施用的3天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0995] • 在该递增施用期间的各次施用的2天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0996] • 在该递增施用期间的各次施用的1天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[0997] • 在该递增施用期间的各次施用的当天,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,或

[0998] • 在该递增施用期间的各次施用的当天,和施用抗T细胞抗原结合分子同时施用细胞因子抑制剂。

[0999] 在进一步的实施方案中,本公开的联合疗法除了上述实施方案的细胞因子抑制剂

的预先施用以外,还可在施用上述抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,进一步对个体施用上述细胞因子抑制剂。作为具体例子,

[1000] • 在递增施用期间的各次施用的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后(以4周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,在该递增施用期间的各次施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前或1天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),或

[1001] • 在递增施用期间的各次施用的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后(以4周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,在该递增施用期间的各次施用的当天进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[1002] 可进一步施用上述细胞因子抑制剂。

[1003] (以5周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子)

[1004] 在一个实施方案中,本公开的联合疗法中,(i)包括抗T细胞抗原结合分子的递增施用期间和其后的维持施用期间,(ii)在该递增施用期间和维持施用期间,以5周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,(iii)(a)在该递增施用期间,对各次施用进行细胞因子抑制剂的预先施用,(b)在该维持施用期间,不进行细胞因子抑制剂的预先施用。作为具体例子,本公开的联合疗法中,(i)包括抗T细胞抗原结合分子的递增施用期间和其后的维持施用期间,(ii)在该递增施用期间和维持施用期间,以5周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,且(iii)以如下实施方案进行细胞因子抑制剂的预先施用:

[1005] • 在该递增施用期间的各次施用的6天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[1006] • 在该递增施用期间的各次施用的5天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[1007] • 在该递增施用期间的各次施用的4天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[1008] • 在该递增施用期间的各次施用的3天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[1009] • 在该递增施用期间的各次施用的2天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[1010] • 在该递增施用期间的各次施用的1天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[1011] • 在该递增施用期间的各次施用的当天,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,或

[1012] • 在该递增施用期间的各次施用的当天,和施用抗T细胞抗原结合分子同时施用细胞因子抑制剂。

[1013] 在进一步的实施方案中,本公开的联合疗法除了上述实施方案的细胞因子抑制剂的预先施用以外,还可在施用上述抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,进一步对个体施用上述细胞因子抑制剂。作为具体例子,

[1014] • 在递增施用期间的各次施用的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后(以5周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,在该递增施用期间的各次施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前或1天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),或

[1015] • 在递增施用期间的各次施用的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后(以5周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,在该递增施用期间的各次施用的当天进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[1016] 可进一步施用上述细胞因子抑制剂。

[1017] 对递增施用期间的各次(每次)、及维持施用期间的最初的1次或多次的抗T细胞抗原结合分子的施用,进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况

[1018] (以每周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子)

[1019] 在一个实施方案中,本公开的联合疗法中,(i)包括抗T细胞抗原结合分子的递增施用期间和其后的维持施用期间,(ii)在该递增施用期间和维持施用期间,以每周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,(iii)(a)在该递增施用期间,对各次施用,(b)在该维持施用期间,对该维持施用期间最初的1次、1~2次、1~3次、1~4次、或1~5次施用,进行细胞因子抑制剂的预先施用。作为具体例子,本公开的联合疗法中,(i)包括抗T细胞抗原结合分子的递增施用期间和其后的维持施用期间,(ii)在该递增施用期间和维持施用期间,以每周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,且(iii)以如下实施方案进行细胞因子抑制剂的预先施用:

[1020] • (a)在递增施用期间的各次施用的6天前,及(b)在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的6天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[1021] • (a)在递增施用期间的各次施用的5天前,及(b)在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的5天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[1022] • (a)在递增施用期间的各次施用的4天前,及(b)在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的4天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[1023] • (a)在递增施用期间的各次施用的3天前,及(b)在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的3天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[1024] • (a)在递增施用期间的各次施用的2天前,及(b)在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的2天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[1025] • (a)在递增施用期间的各次施用的1天前,及(b)在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的1天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[1026] • (a)在递增施用期间的各次施用的当天,及(b)在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的当天,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,或

[1027] • (a)在递增施用期间的各次施用的当天,及(b)在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的当天,和施用抗T细胞抗原结合分子同时施用细胞因子抑制剂。

[1028] 在进一步的实施方案中,本公开的联合疗法除了上述实施方案的细胞因子抑制剂的预先施用以外,还可在施用上述抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,进一步对个体施用上述细胞因子抑制剂。作为具体例子,

[1029] • (a) 在递增施用期间的各次施用的当天,及 (b) 在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的当天(以每周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子, (a) 在递增施用期间的各次施用的6天前,及 (b) 在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的6天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[1030] • (a) 在递增施用期间的各次施用的当天或1天后,及 (b) 在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的当天或1天后(以每周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子, (a) 在递增施用期间的各次施用的5天前,及 (b) 在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的5天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[1031] • (a) 在递增施用期间的各次施用的当天、1天后或2天后,及 (b) 在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的当天、1天后或2天后(以每周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子, (a) 在递增施用期间的各次施用的4天前,及 (b) 在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的4天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[1032] • (a) 在递增施用期间的各次施用的当天、1天后、2天后或3天后,及 (b) 在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的当天、1天后、2天后或3天后(以每周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子, (a) 在递增施用期间的各次施用的3天前,及 (b) 在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的3天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[1033] • (a) 在递增施用期间的各次施用的当天、1天后、2天后、3天后或4天后,及 (b) 在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的当天、1天后、2天后、3天后或4天后(以每周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子, (a) 在递增施用期间的各次施用的2天前,及 (b) 在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的2天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[1034] • (a) 在递增施用期间的各次施用的当天、1天后、2天后、3天后、4天后或5天后,及 (b) 在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的当天、1天后、2天后、3天后、4天后或5天后(以每周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子, (a) 在递增施用期间的各次施用的1天前,及 (b) 在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的1天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),或

[1035] • (a) 在递增施用期间的各次施用的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,及 (b) 在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后(以每周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子, (a) 在递增施用期间的各次施用的当天,及 (b) 在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的当天进行细胞因子抑制剂的预先施用的

情况),

[1036] 可进一步施用上述细胞因子抑制剂。

[1037] (以2周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子)

[1038] 在一个实施方案中,本公开的联合疗法中,(i)包括抗T细胞抗原结合分子的递增施用期间和其后的维持施用期间,(ii)在该递增施用期间和维持施用期间,以2周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,(iii)(a)在该递增施用期间,对各次施用,(b)在该维持施用期间,对该维持施用期间最初的1次、1~2次、1~3次、1~4次、或1~5次施用,进行细胞因子抑制剂的预先施用。作为具体例子,本公开的联合疗法中,(i)包括抗T细胞抗原结合分子的递增施用期间和其后的维持施用期间,(ii)在该递增施用期间和维持施用期间,以2周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,且(iii)以如下实施方案进行细胞因子抑制剂的预先施用:

[1039] • (a)在递增施用期间的各次施用的6天前,及(b)在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的6天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[1040] • (a)在递增施用期间的各次施用的5天前,及(b)在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的5天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[1041] • (a)在递增施用期间的各次施用的4天前,及(b)在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的4天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[1042] • (a)在递增施用期间的各次施用的3天前,及(b)在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的3天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[1043] • (a)在递增施用期间的各次施用的2天前,及(b)在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的2天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[1044] • (a)在递增施用期间的各次施用的1天前,及(b)在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的1天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[1045] • (a)在递增施用期间的各次施用的当天,及(b)在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的当天,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,或

[1046] • (a)在递增施用期间的各次施用的当天,及(b)在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的当天,和施用抗T细胞抗原结合分子同时施用细胞因子抑制剂。

[1047] 在进一步的实施方案中,本公开的联合疗法除了上述实施方案的细胞因子抑制剂的预先施用以外,还可在施用上述抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,进一步对个体施用上述细胞因子抑制剂。作为具体例子,

[1048] • (a)在递增施用期间的各次施用的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6

天后,及(b)在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后(以2周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子, (a)在递增施用期间的各次施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前或1天前,及(b)在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前或1天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),或

[1049] • (a)在递增施用期间的各次施用的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,及(b)在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后(以2周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子, (a)在递增施用期间的各次施用的当天,及(b)在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的当天进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[1050] 可进一步施用上述细胞因子抑制剂。

[1051] (以3周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子)

[1052] 在一个实施方案中,本公开的联合疗法中,(i)包括抗T细胞抗原结合分子的递增施用期间和其后的维持施用期间,(ii)在该递增施用期间和维持施用期间,以3周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,(iii)(a)在该递增施用期间,对各次施用,(b)在该维持施用期间,对该维持施用期间最初的第1次、1~2次、1~3次、1~4次、或1~5次施用,进行细胞因子抑制剂的预先施用。作为具体例子,本公开的联合疗法中,(i)包括抗T细胞抗原结合分子的递增施用期间和其后的维持施用期间,(ii)在该递增施用期间和维持施用期间,以3周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,且(iii)以如下实施方案进行细胞因子抑制剂的预先施用:

[1053] • (a)在递增施用期间的各次施用的6天前,及(b)在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的6天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[1054] • (a)在递增施用期间的各次施用的5天前,及(b)在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的5天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[1055] • (a)在递增施用期间的各次施用的4天前,及(b)在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的4天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[1056] • (a)在递增施用期间的各次施用的3天前,及(b)在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的3天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[1057] • (a)在递增施用期间的各次施用的2天前,及(b)在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的2天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[1058] • (a)在递增施用期间的各次施用的1天前,及(b)在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的1天前,在施用抗T细胞抗原结合分

子前,施用细胞因子抑制剂,

[1059] • (a) 在递增施用期间的各次施用的当天,及 (b) 在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的当天,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,或

[1060] • (a) 在递增施用期间的各次施用的当天,及 (b) 在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的当天,和施用抗T细胞抗原结合分子同时施用细胞因子抑制剂。

[1061] 在进一步的实施方案中,本公开的联合疗法除了上述实施方案的细胞因子抑制剂的预先施用以外,还可在施用上述抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,进一步对个体施用上述细胞因子抑制剂。作为具体例子,

[1062] • (a) 在递增施用期间的各次施用的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,及 (b) 在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后 (以3周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子, (a) 在递增施用期间的各次施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前或1天前,及 (b) 在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前或1天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),或

[1063] • (a) 在递增施用期间的各次施用的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,及 (b) 在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后 (以3周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子, (a) 在递增施用期间的各次施用的当天,及 (b) 在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的当天进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[1064] 可进一步施用上述细胞因子抑制剂。

[1065] (以4周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子)

[1066] 在一个实施方案中,本公开的联合疗法中, (i) 包括抗T细胞抗原结合分子的递增施用期间和其后的维持施用期间, (ii) 在该递增施用期间和维持施用期间,以4周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子, (iii) (a) 在该递增施用期间,对各次施用, (b) 在该维持施用期间,对该维持施用期间最初的第1次、1~2次、1~3次、1~4次、或1~5次施用,进行细胞因子抑制剂的预先施用。作为具体例子,本公开的联合疗法中, (i) 包括抗T细胞抗原结合分子的递增施用期间和其后的维持施用期间, (ii) 在该递增施用期间和维持施用期间,以4周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,且 (iii) 以如下实施方案进行细胞因子抑制剂的预先施用:

[1067] • (a) 在递增施用期间的各次施用的6天前,及 (b) 在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的6天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[1068] • (a) 在递增施用期间的各次施用的5天前,及 (b) 在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的5天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[1069] • (a) 在递增施用期间的各次施用的4天前,及 (b) 在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的4天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[1070] • (a) 在递增施用期间的各次施用的3天前,及 (b) 在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的3天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[1071] • (a) 在递增施用期间的各次施用的2天前,及 (b) 在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的2天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[1072] • (a) 在递增施用期间的各次施用的1天前,及 (b) 在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的1天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[1073] • (a) 在递增施用期间的各次施用的当天,及 (b) 在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的当天,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,或

[1074] • (a) 在递增施用期间的各次施用的当天,及 (b) 在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的当天,和施用抗T细胞抗原结合分子同时施用细胞因子抑制剂。

[1075] 在进一步的实施方案中,本公开的联合疗法除了上述实施方案的细胞因子抑制剂的预先施用以外,还可在施用上述抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,进一步对个体施用上述细胞因子抑制剂。作为具体例子,

[1076] • (a) 在递增施用期间的各次施用的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,及 (b) 在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后(以4周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子, (a) 在递增施用期间的各次施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前或1天前,及 (b) 在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前或1天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),或

[1077] • (a) 在递增施用期间的各次施用的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,及 (b) 在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后(以4周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子, (a) 在递增施用期间的各次施用的当天,及 (b) 在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的当天进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[1078] 可进一步施用上述细胞因子抑制剂。

[1079] (以5周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子)

[1080] 在一个实施方案中,本公开的联合疗法中, (i) 包括抗T细胞抗原结合分子的递增施用期间和其后的维持施用期间, (ii) 在该递增施用期间和维持施用期间,以5周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子, (iii) (a) 在该递增施用期间,对各次施用, (b) 在该维持

施用期间,对该维持施用期间最初的1次、1~2次、1~3次、1~4次、或1~5次施用,进行细胞因子抑制剂的预先施用。作为具体例子,本公开的联合疗法中,(i)包括抗T细胞抗原结合分子的递增施用期间和其后的维持施用期间,(ii)在该递增施用期间和维持施用期间,以5周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,且(iii)以如下实施方案进行细胞因子抑制剂的预先施用:

[1081] • (a) 在递增施用期间的各次施用的6天前,及(b)在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的6天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[1082] • (a) 在递增施用期间的各次施用的5天前,及(b)在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的5天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[1083] • (a) 在递增施用期间的各次施用的4天前,及(b)在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的4天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[1084] • (a) 在递增施用期间的各次施用的3天前,及(b)在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的3天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[1085] • (a) 在递增施用期间的各次施用的2天前,及(b)在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的2天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[1086] • (a) 在递增施用期间的各次施用的1天前,及(b)在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的1天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[1087] • (a) 在递增施用期间的各次施用的当天,及(b)在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的当天,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,或

[1088] • (a) 在递增施用期间的各次施用的当天,及(b)在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的当天,和施用抗T细胞抗原结合分子同时施用细胞因子抑制剂。

[1089] 在进一步的实施方案中,本公开的联合疗法除了上述实施方案的细胞因子抑制剂的预先施用以外,还可在施用上述抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,进一步对个体施用上述细胞因子抑制剂。作为具体例子,

[1090] • (a) 在递增施用期间的各次施用的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,及(b)在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后(以5周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,(a)在递增施用期间的各次施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前或1天前,及(b)在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前或1天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),或

[1091] • (a) 在递增施用期间的各次施用的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后，及(b) 在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后(以5周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子，(a) 在递增施用期间的各次施用的当天，及(b) 在维持施用期间最初的第1次、第1~2次、第1~3次、第1~4次或第1~5次的各次施用的当天进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况)，

[1092] 可进一步施用上述细胞因子抑制剂。

[1093] 对递增施用期间的各次(每次)、及维持施用期间的每个施用周期的抗T细胞抗原结合分子的施用，进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况

[1094] (以每周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子)

[1095] 在一个实施方案中，本公开的联合疗法中，(i) 包括抗T细胞抗原结合分子的递增施用期间和其后的维持施用期间，(ii) 在该递增施用期间，以每周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子，(iii) 在该维持施用期间，以每周1次的间隔，以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子，(iv) (a) 在该递增施用期间，对各次施用，(b) 在该维持施用期间，对各施用周期中最初的施用，进行细胞因子抑制剂的预先施用。作为具体例子，本公开的联合疗法中，(i) 包括抗T细胞抗原结合分子的递增施用期间和其后的维持施用期间，(ii) 在该递增施用期间，以每周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子，(iii) 在该维持施用期间，以每周1次的间隔，以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子，且(iv) 以如下实施方案进行细胞因子抑制剂的预先施用：

[1096] • (a) 在递增施用期间各次施用的6天前，及(b) 在维持施用期间，在各施用周期最初施用的6天前，在施用抗T细胞抗原结合分子前，施用细胞因子抑制剂，

[1097] • (a) 在递增施用期间各次施用的5天前，及(b) 在维持施用期间，在各施用周期最初施用的5天前，在施用抗T细胞抗原结合分子前，施用细胞因子抑制剂，

[1098] • (a) 在递增施用期间各次施用的4天前，及(b) 在维持施用期间，在各施用周期最初施用的4天前，在施用抗T细胞抗原结合分子前，施用细胞因子抑制剂，

[1099] • (a) 在递增施用期间各次施用的3天前，及(b) 在维持施用期间，在各施用周期最初施用的3天前，在施用抗T细胞抗原结合分子前，施用细胞因子抑制剂，

[1100] • (a) 在递增施用期间各次施用的2天前，及(b) 在维持施用期间，在各施用周期最初施用的2天前，在施用抗T细胞抗原结合分子前，施用细胞因子抑制剂，

[1101] • (a) 在递增施用期间各次施用的1天前，及(b) 在维持施用期间，在各施用周期最初施用的1天前，在施用抗T细胞抗原结合分子前，施用细胞因子抑制剂，

[1102] • (a) 在递增施用期间各次施用的当天，及(b) 在维持施用期间，在各施用周期最初施用的当天，在施用抗T细胞抗原结合分子前，施用细胞因子抑制剂，或

[1103] • (a) 在递增施用期间各次施用的当天，及(b) 在维持施用期间，在各施用周期最初施用的当天，和施用抗T细胞抗原结合分子同时施用细胞因子抑制剂。

[1104] 在进一步的实施方案中，本公开的联合疗法除了上述实施方案的细胞因子抑制剂的预先施用以外，还可在施用上述抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后，进一步对个体施用上述细胞因子抑制剂。作为具体例子，

[1105] • (a) 在递增施用期间的施用当天, 及 (b) 在维持施用期间, 在各施用周期最初施用的当天 (以每周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子, (a) 在递增施用期间各次施用的6天前, 及 (b) 在维持施用期间, 在各施用周期最初施用的6天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[1106] • (a) 在递增施用期间的施用当天或1天后, 及 (b) 在维持施用期间, 在各施用周期最初施用的当天或1天后 (以每周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子, (a) 在递增施用期间各次施用的5天前, 及 (b) 在维持施用期间, 在各施用周期最初施用的5天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[1107] • (a) 在递增施用期间的施用当天、1天后或2天后, 及 (b) 在维持施用期间, 在各施用周期最初施用的当天、1天后或2天后 (以每周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子, (a) 在递增施用期间各次施用的4天前, 及 (b) 在维持施用期间, 在各施用周期最初施用的4天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[1108] • (a) 在递增施用期间的施用当天、1天后、2天后或3天后, 及 (b) 在维持施用期间, 在各施用周期最初施用的当天、1天后、2天后或3天后 (以每周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子, (a) 在递增施用期间各次施用的3天前, 及 (b) 在维持施用期间, 在各施用周期最初施用的3天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[1109] • (a) 在递增施用期间的施用当天、1天后、2天后、3天后或4天后, 及 (b) 在维持施用期间, 在各施用周期最初施用的当天、1天后、2天后、3天后或4天后 (以每周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子, (a) 在递增施用期间各次施用的2天前, 及 (b) 在维持施用期间, 在各施用周期最初施用的2天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[1110] • (a) 在递增施用期间的施用当天、1天后、2天后、3天后、4天后或5天后, 及 (b) 在维持施用期间, 在各施用周期最初施用的当天、1天后、2天后、3天后、4天后或5天后 (以每周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子, (a) 在递增施用期间各次施用的1天前, 及 (b) 在维持施用期间, 在各施用周期最初施用的1天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况), 或

[1111] • (a) 在递增施用期间的施用1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后, 及 (b) 在维持施用期间, 在各施用周期最初施用的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后 (以每周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子, (a) 在递增施用期间各次施用的当天, 及 (b) 在维持施用期间, 在各施用周期最初施用的当天进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),

[1112] 可进一步施用上述细胞因子抑制剂。

[1113] (以2周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子)

[1114] 在一个实施方案中, 本公开的联合疗法中, (i) 包括抗T细胞抗原结合分子的递增施用期间和其后的维持施用期间, (ii) 在该递增施用期间, 以2周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子, (iii) 在该维持施用期间, 以2周1次的间隔, 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子, (iv) (a) 在该递增施用期间, 对各次施用, (b) 在该维持施用期间, 对各施用周期中最初的施用, 进行细胞因子抑制剂的预先施用。作为具体例子, 本公开的联合疗法中, (i) 包括抗T细胞抗原结合分子的递增施用期间和其后的维持施用期间, (ii) 在该递增施用期间, 以2周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子, (iii) 在该维持施用期间, 以2周1次的间隔, 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1

个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子,且(iv)以如下实施方案进行细胞因子抑制剂的预先施用:

[1115] • (a) 在递增施用期间各次施用的6天前,及(b) 在维持施用期间,在各施用周期最初施用的6天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[1116] • (a) 在递增施用期间各次施用的5天前,及(b) 在维持施用期间,在各施用周期最初施用的5天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[1117] • (a) 在递增施用期间各次施用的4天前,及(b) 在维持施用期间,在各施用周期最初施用的4天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[1118] • (a) 在递增施用期间各次施用的3天前,及(b) 在维持施用期间,在各施用周期最初施用的3天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[1119] • (a) 在递增施用期间各次施用的2天前,及(b) 在维持施用期间,在各施用周期最初施用的2天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[1120] • (a) 在递增施用期间各次施用的1天前,及(b) 在维持施用期间,在各施用周期最初施用的1天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[1121] • (a) 在递增施用期间各次施用的当天,及(b) 在维持施用期间,在各施用周期最初施用的当天,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,或

[1122] • (a) 在递增施用期间各次施用的当天,及(b) 在维持施用期间,在各施用周期最初施用的当天,和施用抗T细胞抗原结合分子同时施用细胞因子抑制剂。

[1123] 在进一步的实施方案中,本公开的联合疗法除了上述实施方案的细胞因子抑制剂的预先施用以外,还可在施用上述抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,进一步对个体施用上述细胞因子抑制剂。作为具体例子,

[1124] • (a) 在递增施用期间的施用当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,及(b) 在维持施用期间,在各施用周期最初施用的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后(以2周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,(a) 在递增施用期间各次施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前或1天前,及(b) 在维持施用期间,在各施用周期最初施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前或1天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),或

[1125] • (a) 在递增施用期间的施用1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,及(b) 在维持施用期间,在各施用周期最初施用的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后(以2周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,(a) 在递增施用期间各次施用的当天,及(b) 在维持施用期间,在各施用周期最初施用的当天进行细胞因子抑制剂的预先施用),

[1126] 可进一步施用上述细胞因子抑制剂。

[1127] (以3周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子)

[1128] 在一个实施方案中,本公开的联合疗法中,(i) 包括抗T细胞抗原结合分子的递增施用期间和其后的维持施用期间,(ii) 在该递增施用期间,以3周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,(iii) 在该维持施用期间,以3周1次的间隔,以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子,(iv) (a) 在该递增施用期间,对各次施用,(b) 在该维持施用期间,对各施用周期中最初的施用,进行细胞因子抑制剂的预先施用。作为具体例子,本公开的联合疗法中,(i) 包括抗T细胞抗原结合分子的递增施用期间和其后的维持施用期间,(ii) 在该递增施用期间,以3周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原

结合分子, (iii) 在该维持施用期间, 以3周1次的间隔, 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子, 且 (iv) 以如下实施方案进行细胞因子抑制剂的预先施用:

[1129] • (a) 在递增施用期间各次施用的6天前, 及 (b) 在维持施用期间, 在各施用周期最初施用的6天前, 在施用抗T细胞抗原结合分子前, 施用细胞因子抑制剂,

[1130] • (a) 在递增施用期间各次施用的5天前, 及 (b) 在维持施用期间, 在各施用周期最初施用的5天前, 在施用抗T细胞抗原结合分子前, 施用细胞因子抑制剂,

[1131] • (a) 在递增施用期间各次施用的4天前, 及 (b) 在维持施用期间, 在各施用周期最初施用的4天前, 在施用抗T细胞抗原结合分子前, 施用细胞因子抑制剂,

[1132] • (a) 在递增施用期间各次施用的3天前, 及 (b) 在维持施用期间, 在各施用周期最初施用的3天前, 在施用抗T细胞抗原结合分子前, 施用细胞因子抑制剂,

[1133] • (a) 在递增施用期间各次施用的2天前, 及 (b) 在维持施用期间, 在各施用周期最初施用的2天前, 在施用抗T细胞抗原结合分子前, 施用细胞因子抑制剂,

[1134] • (a) 在递增施用期间各次施用的1天前, 及 (b) 在维持施用期间, 在各施用周期最初施用的1天前, 在施用抗T细胞抗原结合分子前, 施用细胞因子抑制剂,

[1135] • (a) 在递增施用期间各次施用的当天, 及 (b) 在维持施用期间, 在各施用周期最初施用的当天, 在施用抗T细胞抗原结合分子前, 施用细胞因子抑制剂, 或

[1136] • (a) 在递增施用期间各次施用的当天, 及 (b) 在维持施用期间, 在各施用周期最初施用的当天, 和施用抗T细胞抗原结合分子同时施用细胞因子抑制剂。

[1137] 在进一步的实施方案中, 本公开的联合疗法除了上述实施方案的细胞因子抑制剂的预先施用以外, 还可在施用上述抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后, 进一步对个体施用上述细胞因子抑制剂。作为具体例子,

[1138] • (a) 在递增施用期间的施用当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后, 及 (b) 在维持施用期间, 在各施用周期最初施用的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后 (以3周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子, (a) 在递增施用期间各次施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前或1天前, 及 (b) 在维持施用期间, 在各施用周期最初施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前或1天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况), 或

[1139] • (a) 在递增施用期间的施用1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后, 及 (b) 在维持施用期间, 在各施用周期最初施用的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后 (以3周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子, (a) 在递增施用期间各次施用的当天, 及 (b) 在维持施用期间, 在各施用周期最初施用的当天进行细胞因子抑制剂的预先施用),

[1140] 可进一步施用上述细胞因子抑制剂。

[1141] (以4周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子)

[1142] 在一个实施方案中, 本公开的联合疗法中, (i) 包括抗T细胞抗原结合分子的递增施用期间和其后的维持施用期间, (ii) 在该递增施用期间, 以4周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子, (iii) 在该维持施用期间, 以4周1次的间隔, 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子, (iv) (a) 在该递增施用期间, 对各次施用, (b) 在该维持施用期间, 对各施用周期中最初的施用, 进行细胞因子抑制剂的预先施用。作为具体例子, 本公开的联合疗法中, (i) 包括抗T细胞抗原结合分子的递增施用期

间和其后的维持施用期间, (ii) 在该递增施用期间, 以4周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子, (iii) 在该维持施用期间, 以4周1次的间隔, 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子, 且 (iv) 以如下实施方案进行细胞因子抑制剂的预先施用:

[1143] • (a) 在递增施用期间各次施用的6天前, 及 (b) 在维持施用期间, 在各施用周期最初施用的6天前, 在施用抗T细胞抗原结合分子前, 施用细胞因子抑制剂,

[1144] • (a) 在递增施用期间各次施用的5天前, 及 (b) 在维持施用期间, 在各施用周期最初施用的5天前, 在施用抗T细胞抗原结合分子前, 施用细胞因子抑制剂,

[1145] • (a) 在递增施用期间各次施用的4天前, 及 (b) 在维持施用期间, 在各施用周期最初施用的4天前, 在施用抗T细胞抗原结合分子前, 施用细胞因子抑制剂,

[1146] • (a) 在递增施用期间各次施用的3天前, 及 (b) 在维持施用期间, 在各施用周期最初施用的3天前, 在施用抗T细胞抗原结合分子前, 施用细胞因子抑制剂,

[1147] • (a) 在递增施用期间各次施用的2天前, 及 (b) 在维持施用期间, 在各施用周期最初施用的2天前, 在施用抗T细胞抗原结合分子前, 施用细胞因子抑制剂,

[1148] • (a) 在递增施用期间各次施用的1天前, 及 (b) 在维持施用期间, 在各施用周期最初施用的1天前, 在施用抗T细胞抗原结合分子前, 施用细胞因子抑制剂,

[1149] • (a) 在递增施用期间各次施用的当天, 及 (b) 在维持施用期间, 在各施用周期最初施用的当天, 在施用抗T细胞抗原结合分子前, 施用细胞因子抑制剂, 或

[1150] • (a) 在递增施用期间各次施用的当天, 及 (b) 在维持施用期间, 在各施用周期最初施用的当天, 和施用抗T细胞抗原结合分子同时施用细胞因子抑制剂。

[1151] 在进一步的实施方案中, 本公开的联合疗法除了上述实施方案的细胞因子抑制剂的预先施用以外, 还可在施用上述抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后, 进一步对个体施用上述细胞因子抑制剂。作为具体例子,

[1152] • (a) 在递增施用期间的施用当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后, 及 (b) 在维持施用期间, 在各施用周期最初施用的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后 (以4周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子, (a) 在递增施用期间各次施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前或1天前, 及 (b) 在维持施用期间, 在各施用周期最初施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前或1天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况), 或

[1153] • (a) 在递增施用期间的施用1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后, 及 (b) 在维持施用期间, 在各施用周期最初施用的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后 (以4周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子, (a) 在递增施用期间各次施用的当天, 及 (b) 在维持施用期间, 在各施用周期最初施用的当天进行细胞因子抑制剂的预先施用),

[1154] 可进一步施用上述细胞因子抑制剂。

[1155] (以5周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子)

[1156] 在一个实施方案中, 本公开的联合疗法中, (i) 包括抗T细胞抗原结合分子的递增施用期间和其后的维持施用期间, (ii) 在该递增施用期间, 以5周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子, (iii) 在该维持施用期间, 以5周1次的间隔, 以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子, (iv) (a) 在该递增施用期间, 对各次施用, (b) 在该维持施用期间, 对各施用周期中最初的施用, 进行细胞因子抑制剂的预

先施用。作为具体例子,本公开的联合疗法中,(i)包括抗T细胞抗原结合分子的递增施用期间和其后的维持施用期间,(ii)在该递增施用期间,以5周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,(iii)在该维持施用期间,以5周1次的间隔,以将2次、3次、4次、或5次施用作为1个周期的施用周期来反复施用抗T细胞抗原结合分子,且(iv)以如下实施方案进行细胞因子抑制剂的预先施用:

[1157] • (a) 在递增施用期间各次施用的6天前,及(b)在维持施用期间,在各施用周期最初施用的6天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[1158] • (a) 在递增施用期间各次施用的5天前,及(b)在维持施用期间,在各施用周期最初施用的5天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[1159] • (a) 在递增施用期间各次施用的4天前,及(b)在维持施用期间,在各施用周期最初施用的4天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[1160] • (a) 在递增施用期间各次施用的3天前,及(b)在维持施用期间,在各施用周期最初施用的3天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[1161] • (a) 在递增施用期间各次施用的2天前,及(b)在维持施用期间,在各施用周期最初施用的2天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[1162] • (a) 在递增施用期间各次施用的1天前,及(b)在维持施用期间,在各施用周期最初施用的1天前,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,

[1163] • (a) 在递增施用期间各次施用的当天,及(b)在维持施用期间,在各施用周期最初施用的当天,在施用抗T细胞抗原结合分子前,施用细胞因子抑制剂,或

[1164] • (a) 在递增施用期间各次施用的当天,及(b)在维持施用期间,在各施用周期最初施用的当天,和施用抗T细胞抗原结合分子同时施用细胞因子抑制剂。

[1165] 在进一步的实施方案中,本公开的联合疗法除了上述实施方案的细胞因子抑制剂的预先施用以外,还可在施用上述抗T细胞抗原结合分子的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,进一步对个体施用上述细胞因子抑制剂。作为具体例子,

[1166] • (a) 在递增施用期间的施用当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,及(b)在维持施用期间,在各施用周期最初施用的当天、1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后(以5周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,(a)在递增施用期间各次施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前或1天前,及(b)在维持施用期间,在各施用周期最初施用的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前或1天前进行细胞因子抑制剂的预先施用的情况),或

[1167] • (a) 在递增施用期间的施用1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后,及(b)在维持施用期间,在各施用周期最初施用的1天后、2天后、3天后、4天后、5天后或6天后(以5周1次的间隔反复施用抗T细胞抗原结合分子,(a)在递增施用期间各次施用的当天,及(b)在维持施用期间,在各施用周期最初施用的当天进行细胞因子抑制剂的预先施用),

[1168] 可进一步施用上述细胞因子抑制剂。

[1169] VI. 抗磷脂酰肌醇蛋白聚糖3(GPC3)/T细胞受体复合体双特异性抗体和细胞因子抑制剂的联合疗法

[1170] 在一个实施方案中,本公开提供一种药物组合物,其包含抗GPC3/T细胞受体复合体双特异性抗体,且用于和细胞因子抑制剂的联合疗法中使用。在不同的实施方案中,本公开提供一种药物组合物,其包含细胞因子抑制剂,且用于和抗磷脂酰肌醇蛋白聚糖3

(GPC3)/T细胞受体复合体双特异性抗体的联合疗法。在一个实施方案中,在上述抗GPC3/T细胞受体复合体双特异性抗体的施用前、同时或施用后,对个体施用细胞因子抑制剂。在另一个实施方案中,在施用上述抗GPC3/T细胞受体复合体双特异性抗体后,个体发生CRS或CRS的征兆时,以治疗该CRS为目的而对个体施用细胞因子抑制剂。

[1171] 虽然无意限定,但细胞因子抑制剂在施用抗GPC3/T细胞受体复合体双特异性抗体前或同时施用,具有预防或减轻伴随抗GPC3/T细胞受体复合体双特异性抗体的施用的CRS的发生的效应。在一个实施方案中,在施用抗GPC3/T细胞受体复合体双特异性抗体的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前、1天前或当天,在施用上述双特异性抗体前施用细胞因子抑制剂。或者,在抗GPC3/T细胞受体复合体双特异性抗体的施用当天,细胞因子抑制剂和上述双特异性抗体同时施用(细胞因子抑制剂的预先施用)。作为包括细胞因子抑制剂的预先施用的联合疗法的具体例子,请参照上述各种实施方案。另外,细胞因子抑制剂在施用抗GPC3/T细胞受体复合体双特异性抗体后、且CRS发生前施用,具有预防或减轻之后可能发生的CRS的效应。另外,细胞因子抑制剂在抗GPC3/T细胞受体复合体双特异性抗体的施用后、且CRS或CRS的征兆发生后施用,具有治疗CRS,减轻其症状的效应。在一个实施方案中,通过预先施用细胞因子抑制剂,在不明显损害抗GPC3/T细胞受体复合体双特异性抗体的药效(例如TDCC(T cell-dependent cellular cytotoxicity;T细胞依赖性细胞毒性)和抗肿瘤效果等)的情况下,预防或减轻伴随该抗GPC3/T细胞受体复合体双特异性抗体的施用的CRS的发生。

[1172] VII. 制备方法及试剂盒

[1173] 另外,本发明还提供一种用于本发明的方法的试剂盒,其包含本发明的多特异性抗原结合分子、或者利用本发明的制备方法制备的多特异性抗原结合分子。此外,该试剂盒中可预先包装有药学上可接受的载体、介质、记载有使用方法的使用说明等。

[1174] 另外,本发明还涉及用于本发明的方法的本发明的多特异性抗原结合分子、或者利用本发明的制备方法制备的多特异性抗原结合分子。

[1175] 另外,本发明也涉及编码这些分子的核酸;导入了该核酸的载体;包含该核酸或该载体的细胞;通过培养该细胞来制备该分子的方法;及利用该方法制备的分子。

[1176] 例如,如果T细胞抗原结合分子为多特异性抗原结合分子,则通过将编码该多特异性抗原结合分子的核酸、或导入了该核酸的载体导入到适当的宿主细胞中,并且培养宿主细胞,能够制备该多特异性抗原结合分子。在分泌多特异性抗原结合分子时,可以从其培养上清液中回收目标多特异性抗原结合分子。从培养物中将目标多特异性抗原结合分子纯化的方法也众所周知。另一方面,细胞因子抑制剂也同样,如果其为抗体等蛋白成分,则通过将编码该细胞因子抑制剂分子的核酸、或导入了该核酸的载体导入到适当的宿主细胞中,并且培养宿主细胞,能够和该多特异性抗原结合分子同样地制备。

[1177] 在本公开中,T细胞抗原结合分子和细胞因子抑制剂能够分别独立地和药学上可接受的载体、介质、记载有使用方法的使用说明等一起包装。或者也可在将两者制剂化后,组合构成试剂盒。具体来说,试剂盒例如能够包含容纳有制剂化后的T细胞抗原结合分子的包装、和容纳有制剂化后的细胞因子抑制剂的包装。当构成试剂盒的各制剂为经冷冻干燥的制剂、或液状浓缩制剂时,也可将用于溶解、或稀释其的液体介质组合到试剂盒中。

[1178] 此外,本说明书中所引用的所有现有技术文献是作为参照编入到本说明书中的。

实施例

[1179] [实施例1]

[1180] 以Glypican-3 (GPC3) 阳性晚期癌患者为对象的ERY974单剂的剂量递增试验

[1181] ERY101EG试验是以Glypican-3阳性晚期实体癌患者为对象的第1期临床试验, 实施从由最低预期生物效应剂量 (Minimum Anticipated Biological Effect Level、MABEL) 和NOAEL确定的初次剂量0.0031 μ g/kg开始的剂量递增。在本试验中, 在每1组 (cohort) 1~3名受试者中评估ERY974的耐受性, 从某一组转到下一组时, 剂量 (或靶剂量) 依次递增。

[1182] 该临床试验中, 每周1次静脉注射ERY974。历时3小时进行ERY974的静脉注射, 其后历时1小时用生理盐水进行冲洗。当临床试验负责医生判断受试者没有安全上的问题时, 可以将ERY974的施用时间最短缩短至2小时。

[1183] 本试验中, 为了对细胞因子释放综合征进行处理, 在所有例子中实施类固醇的预先施用。具体来说, 规定在ERY974的初次施用和第2次施用, 在ERY974施用日的前一天下午口服地塞米松, 进一步在ERY974施用开始1小时前静脉注射地塞米松, 并进行抗组胺剂和对乙酰氨基酚的预先施用。

[1184] 依据实验方案的规定, 到第5组的第一例为止, ERY974的初次和第2次施用, 在ERY974施用日的前一天下午实施的预先施用的地塞米松的施用量设为8mg的口服, ERY974初次施用, 在ERY974施用开始1小时前预先施用的地塞米松的施用量设为8mg的静脉注射。关于第5组的第2例以后至第8A组为止的受试者, 在ERY974施用开始1小时前预先施用的地塞米松的施用量增量至20mg。各组的地塞米松的施用量·施用时间表是在剂量递增时由安全监测委员会 (Safety Monitoring Committee、SMC) 推荐, 且由资助者确定的内容。

[1185] (1-1) 固定剂量 (Fixed Dose) 方案

[1186] 第1~5组中, 以每周1次 (QW) 的间隔, 以静脉滴注反复施用各组中所确定的剂量的ERY974直到满足停药标准。然后, 将从第1次施用至第3次施用后第7天 (含施用日) 为止作为剂量限制毒性 (DLT) 评估期, 评估DLT。将其称为固定剂量 (Fixed Dose) 方案。第1~5组中各组的施用剂量显示在表10中。

[1187] [表10]

[1188] 第1组	0.0031 μ g/kg
第2组	0.009 μ g/kg
第3组	0.027 μ g/kg
第4组	0.081 μ g/kg
第5组	0.24 μ g/kg

[1189] (1-2) 递增施用 (Step-up dosing) 方案

[1190] 第6组以后和第1~5组同样地以QW以静脉滴注反复施用ERY974, 但第1次、第2次、第3次、和/或第4次的施用依次增加剂量。即, 首先, 受试者在第1次 (第1天) 的施用中被施用低剂量的ERY974 (第6组为0.081 μ g/kg, 第7组以后为0.12 μ g/kg)。然后, 在第2次以后的施用中, 对该受试者的施用量依次增加直到施用量达到各组所确定的靶剂量。

[1191] 具体来说, 关于第6组, 第1天施用0.081 μ g/kg, 第8天以后施用0.24 μ g/kg, 关于第7组, 第1天施用0.12 μ g/kg, 第8天以后施用0.24 μ g/kg。关于第8A、9A和10A组, 第1次 (第1天) 施用0.12 μ g/kg, 第2次 (第8天) 施用各组所确定的靶剂量 (将其称为固定的1天方案)。继而,

第8B组和第9B组中,第1次(第1天)和第2次(第8天)施用0.12 $\mu\text{g}/\text{kg}$,第3次(第15天)施用0.24 $\mu\text{g}/\text{kg}$,第4次(第22天)施用各组所确定的靶剂量(将其称为固定的15天方案)。固定的1天方案中,将从第1次施用至第3次施用后第7天为止(含施用日)作为DLT评估期,另外,固定的15天方案中,将从第1次施用至第4次施用后第7天为止(含施用日)作为DLT评估期,评估DLT。

[1192] 本试验中的第6组和第7组的靶剂量为0.24 $\mu\text{g}/\text{kg}$,第8A组和第8B组的靶剂量为0.36 $\mu\text{g}/\text{kg}$,第9A组和第9B组的靶剂量为0.54 $\mu\text{g}/\text{kg}$,第10A组的靶剂量为0.81 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。从第1组至第10A组,施用ERY974的受试者合计29名。

[1193] [实施例2]

[1194] ERY101EG试验中的评估项目和评估结果

[1195] ERY101EG主要评估各组的用法剂量中的不良事件(Adverse Event,AE)的发生和剂量限制毒性(Dose Limiting Toxicity,DLT)的发生。

[1196] (2-1)不良事件(Adverse Event,AE)

[1197] 和ERY974施用相关的AE中主要AE(29名中有4名以上出现)为细胞因子释放综合征(Cytokine Release Syndrome,CRS,66%)、发烧(24%)、恶心(17%)、疲劳(14%)。CRS严重程度多数为1/2级,另一方面,也观察到4名有3级的现象。另外,CRS大部分是在ERY974施用后2天以内出现。因此评估伴随ERY974的主要AE为CRS。在试验开始时,CRS严重程度和其他不良事件同样地基于美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events,CTCAE)v4.03(上述表6)进行评估,第8B组以后基于2014年的Lee的标准(上述表8)的标准进行评估。

[1198] (2-2)剂量限制毒性(Dose Limiting Toxicity,DLT)

[1199] AE严重程度是基于CTCAE v4.03实施的。在DLT评估期出现的AE中,无法否定和ERY974的因果关系,且预先规定为妨碍ERY974的剂量增加、和/或施用的继续的现象被定义为DLT,并评估各组中的DLT的表现。

[1200] 在第1-9组中未观察到DLT。登记在第10A组中的3名中有2名报告了DLT。因2名均在第2次(第8天)施用ERY9740.81 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后表现的细胞因子释放综合征(2级为1件,3级为1件),需要第3次(第15天)的ERY974施用的延期,因此符合上述预先规定的DLT基准,从而判定为DLT。第10A组中,未显示DLT的1名受试者也在第2次(第8天)施用ERY9740.81 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后表现细胞因子释放综合征(2级),在第3次(第15天)将ERY974的施用量减量。由此得出结论,在预先施用类固醇的前提下,第10A组的方案·施用量是不具耐受性的用法剂量。

[1201] (2-3)固定的1天方案和固定的15天方案的比较

[1202] 进一步地,对靶剂量相同时的固定的1天方案和固定的15天方案进行比较。具体来说,在第8A组及第9A组(固定的1天方案)和第8B组及第9B组(固定的15天方案)中,关于作为ERY974的主要AE的CRS,比较最初的2次以靶剂量施用ERY974(固定的1天方案中的第2次(第8天)和第3次(第15天)、或固定的15天方案中的第4次(第22天)和第5次(第29天)的ERY974施用)后的表现频率和严重程度。其结果,CRS的表现件数在第8A组、第8B组、第9A组、第9B组(各3名)中分别为1、0、3、3件,均为1级或2级,第8A组和第8B组之间、及第9A组和第9B组之间未观察到明确的差异。ERY101EG试验中,由于第10B组(固定的15天方案、靶剂量0.81 $\mu\text{g}/\text{kg}$)未实施,因此固定的15天方案的研究未检测到DLT,因此无法得出第10B组为不具耐受性的

用法剂量的结论。但是,从抑制CRS方面出发,从到第9B组为止的结果未得到提示固定的15天方案比固定的1天方案更优异的征兆。

[1203] (2-4) 抗肿瘤效果

[1204] 本试验中所登记的29名中,第9B组(0.54mg/kg)中所登记的1名观察到部分缓解(Partial Response,PR)。其他患者为病情稳定(Stable Disease,SD)或病情进展(Progressive Disease,PD)。确认部分显示出了缓解的受试者的ERY974血药浓度,结果相当于根据体外的细胞增殖抑制活性算出的EC10-EC30浓度。另一方面,认为为了达到使70%的受试者达成目标的血药浓度的施用量,必须达到更高的施用量。

[1205] (2-5) 考察

[1206] 基于上述试验经过、第10A组中表现DLT的观察结果、及估计出药效的剂量,认为需要采用和不同的固定的天数方案的研究相异的CRS表现管理法。

[1207] [实施例3]

[1208] ERY101EG试验中发生的细胞因子释放综合征(CRS)的分析和IL-6的上升、及托珠单抗(Tocilizumab)的使用

[1209] (3-1) ERY974施用后的细胞因子值

[1210] 在ERY101EG试验中,在一部分表现细胞因子释放综合征(CRS)的受试者中确认到伴随ERY974施用的IL-6的上升。登记到第10A组中的3名受试者中,需要ERY974的停药或减量的CRS在第2次(第8天)的ERY974施用后(施用最初的靶剂量即0.81 μ g/kg后)出现(2级为2件,1级为1件),这3名患者在第2次(第8天)的临床试验药施用结束后24小时以内观察到IL-6、IL-8和IL-10的上升(图4A、4B和4C),在定量下限值以下时,绘制定量下限值)。3名中有2名(受试者ID 840010006和840010007)在第2次(第8天)的临床试验药施用后观察到CRS,如下所述使用托珠单抗。其中1名(受试者ID 840010007)在第3次(第15天)的施用后再次观察到包含IL-6的细胞因子值的上升,但未出现CRS症状。另一名受试者在再次施用后再次出现CRS(3级)。

[1211] (3-2) 用于CRS治疗的托珠单抗的用途

[1212] ERY101EG试验中,根据临床试验负责医生的判断,为了治疗一部分患者的CRS,单独使用托珠单抗或和类固醇等联合使用。(表11。CRS的严重程度为1级至3级。除了2名2件(第10A组、840010006、840010007)以外,托珠单抗在表现CRS的同日施用。在施用了托珠单抗的所有例子中,CRS从托珠单抗施用同日起4天后康复。

[1213] [表11]

[1214] 101EG试验中使用托珠单抗的患者一览表

[1215]

患者 ID	组别	托珠单抗施用前的 本剂施用次数 (施用量)	CRS 等级	托珠单抗施用时期	托珠单抗施用量	从托珠单抗施用量至 康复为止的时间	托珠单抗施用后的 本剂施用次数 (施用量)	托珠单抗施用后至 下次施用本剂为止 出现的 CRS	CRS 是否复发
840020017	8A	第 1 次 (0.12 μg/kg)	2 (非 重症)	出 现 CRS 的 同日	不明	0 天	3 次 (0.36 μg/kg)	无	无
840060002	8B	第 3 次 (0.24 μg/kg)	2	出 现 CRS 的 同日	8 mg/kg	2 天	9 次 (0.36 μg/kg)	无	无
840020021	9A	第 3 次 (0.54 μg/kg)	1	出 现 CRS 的 同日	4 mg/kg	0 天	9 次 (0.54 μg/kg)	无	无
840020022	9A	第 3 次 (0.54 μg/kg)	2	从 出 现 CRS 起 2 小 时 以 内	4 mg/kg	0 天	3 次 (0.54 μg/kg)	无	无
840020023	9B	第 4 次 (0.54 μg/kg)	2	出 现 CRS 的 同日	4 mg/kg	0 天	19 次 (0.54 μg/kg)	无	无
840010006	10A	第 2 次 (0.81 μg/kg)	3	从 出 现 CRS 起 3 天 后	8 mg/kg	4 天	1 次 (0.54 μg/kg)	无	有
		第 3 次 (0.54 μg/kg)	3	出 现 CRS 的 同日	8 mg/kg	3 天	0 次	不适用	不适 用
840010007	10A	第 2 次 (0.81 μg/kg)	2	从 出 现 CRS 起 6 天 后	8 mg/kg	1 天	2 次 (0.54 , 0.81 μg/kg)	无	无

[1216] [实施例4]

[1217] ERY974单剂治疗中的托珠单抗预先施用的模拟

[1218] (4-1) 托珠单抗的推测有效浓度的设定

[1219] 已知托珠单抗的消除除了非特异性的抗体的消除途径以外,还与和作为靶标的IL-6R的结合介导的消除有关。和IL-6R的结合介导的消除在高浓度的托珠单抗时被认为饱和,这种消除的饱和被认为是托珠单抗和IL-6R(IL-6R)结合的饱和。因此,假设和IL-6R的结合饱和是对抑制IL-6介导的信号充分条件,认为托珠单抗的血清中浓度是被认为托珠单抗和IL-6R的结合始终饱和的浓度,即,托珠单抗和IL-6R结合介导的消除对维持饱和的浓度是重要的。

[1220] 关于托珠单抗从血清中消除,在编入有米氏方程(Michaelis-Menten equation)的群体药物动力学模型的报告中,Frey等人的分析结果(Frey,N.,Grange,S.and

Woodworth, T. (2010), Population Pharmacokinetic Analysis of Tocilizumab in Patients With Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 50: 754-766 (以下, 称为“Frey等人的论文”)中, 关于靶介导的消除, 报告称作为米氏常数 (Michaelis constant) (K_m) 为 $2.7\mu\text{g/mL}$ 。根据 K_m 值, 和80%以上的IL-6R结合所需的托珠单抗的血清中浓度理论上为 $10.8\mu\text{g/mL}$ 以上, 根据模拟结果, 如果低于 $10\mu\text{g/mL}$, 则也确认到非线性的消除 (图5A)。

[1221] 另外, Gibiansky等人报告有群体药物动力学模型, 其以间接效应模型 (Indirect response model) 表现血清中的IL-6R (IL-6R有膜结合型的IL-6R和可溶性IL-6R, 血清中的IL-6R为后者) 的产生和消除过程, 且对其非结合型IL-6R (指没有和IL-6形成复合体的IL-6R) 的消除编入了和托珠单抗的结合 (Gibiansky, L. and Frey, N., Linking interleukin-6 receptor blockade with tocilizumab and its hematological effects using a modeling approach. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn.* 2012Feb; 39 (1) : 5-16) (以下, 称为“Gibiansky等人的论文”)。Gibiansky等人的报告中, 在托珠单抗的血清中浓度的中间值为 $10\mu\text{g/mL}$ 以下时, 非线性消除明显可见 (图5B)。根据上述可知, 托珠单抗的推测有效血清中浓度 (目标浓度) 为 $10\mu\text{g/mL}$ 。

[1222] (4-2) 关于托珠单抗的施用途径

[1223] ERY101EG试验中, 在ERY974施用后, CRS的多数是从施用当天到次日被报告, 因此托珠单抗的施用途径选择静脉注射, 其至ERY974施用后的48小时为止能够将托珠单抗的血清中浓度维持为高浓度 (图6A和6B)。

[1224] (4-3) 能够维持目标浓度的托珠单抗施用量和频率的设定

[1225] 托珠单抗因伴随CAR-T细胞疗法的重症或威胁生命的CRS的治疗用途而被美国食品和药物管理局 (FDA) 批准, 且准许对体重为30kg以上的患者施用 $8\text{mg/kg}/8\text{h}$ 。因此, 选择 8mg/kg 作为托珠单抗的每次剂量。根据模拟的结果 (图5A和5B) 可知, 在施用后7天至14天的期间在95%的患者中得到超过目标浓度的暴露, 在施用后14天至21天的期间在50%的患者中得到超过目标浓度的暴露。根据以上, 当选择 8mg/kg 作为托珠单抗的每次剂量时, 施用后经过21天以上, 能够维持超过目标的 $10\mu\text{g/mL}$ 的波谷浓度 (指反复施用药物时的恒定状态下的最低血中药物浓度) 的患者在任何模型中均低于半数, 因此推荐托珠单抗的施用间隔为间隔3周以下。

[1226] 另外, 上述Gibiansky等人的论文中所报告的模型能够进行非结合型的IL-6R的模拟, 图7中显示将施用 8mg/kg 作为托珠单抗的每次剂量时的非结合型的IL-6R的时间推移。模拟结果为, 关于非结合型的IL-6R, 至施用后7天为止, 95%的患者从 1.0 增加到 2.3ng/mL , 相对于此, 确认到施用后14天从 3.9 增加到 8.3ng/mL , 施用后21天从 4.5 增加到 54ng/mL , 且推测在施用后28天, 确认到和施用前几乎相同的非结合型IL-6R的患者存在约30%左右。由此推测, 当选择 8mg/kg 作为托珠单抗的每次剂量时, 如果施用后超过3周则无法期待sIL-6R的抑制效果的患者逐渐增加。

[1227] 另一方面, 因担心感染等副作用, 不推荐托珠单抗的长时间高暴露, 另外, 在ERY101EG试验中, 最多报告CRS的表现是在初次至第3次施用 (例如参照实施例3-2)。因此, 在ERY102JP试验 (详情见实施例5) 开始时, 在ERY974初次施用前进行托珠单抗的 8mg/kg 的静脉注射, 且研究至ERY974的第3次施用为止, 该托珠单抗的施用对CRS的抑制作用。

[1228] (4-4) 在ERY974施用后上升的IL-6浓度的推测值和托珠单抗的施用频率的研究

[1229] 在ERY101EG试验中,血清中IL-6浓度最大为约10ng/mL(约0.4nM)(参照实施例3),高于风湿病患者所报告的浓度(0.7-981pg/mL)(参照上述Frey等人的论文)。由此提示如下可能性:即使在风湿病患者中显示托珠单抗的有效性的浓度也无法充分地抑制因CRS上升的IL-6的信号。因此,假设IL-6在ERY974施用后上升,在由Gibiansky的模型算出的非结合型sIL-6R存在下,假设IL-6为300、1000、3000、5000和10000pg/mL时,计算IL-6·IL-6R复合体浓度(可理解为IL-6·IL-6R复合体浓度越高,产生越多的IL-6信号转导)。计算是假设IL-6和IL-6R的反应处于平衡状态,并基于下式进行的。Kd值为Baran等人的报告值(Baran P,Hansen S,Waetzig GH,et al.The balance of interleukin(iL)-6,IL-6soluble IL-6receptor(sIL-6R),and IL-6 sIL-6R sgp130 complexes allows simultaneous classic and trans-signaling.J Biol Chem.2018;293(18):6762-6775.) (以下,称为“Baren等人的论文”),使用22nM。

$$[1230] \quad Kd = \frac{\text{复合体(IL-6结合, sIL-6R结合)}}{\text{IL-6非结合} \cdot \text{sIL-6R非结合}}$$

[1231] 假设在ERY974的QW施用时间继续发生CRS,对托珠单抗(每次剂量8mg/kg)的施用间隔为每周1次(QW)、2周1次(Q2W)、3周1次(Q3W)和4周1次(Q4W)进行研究,结果显示在图8A至8D。此处,推测CRS的发生需要某种一定的IL-6·IL-6R复合体浓度,但迄今为止的知识还没有特定出引起CRS的浓度。但是,推测在相同的托珠单抗血清中浓度下,IL-6浓度越高则IL-6·IL-6R复合体浓度越高,越容易引起CRS(图11)。因此,提示由风湿病患者推测出的目标浓度可能不足以抑制ERY974施用后的CRS。这样,当由风湿病患者推测出的托珠单抗的目标浓度不足以抑制ERY974施用后的CRS时,通过多次施用托珠单抗,将IL-6·IL-6R复合体浓度保持得较低,可期待IL-6介导的信号抑制效果(图9和10)。

[1232] 如上所述,在开始ERY102JP试验(实施例5显示其详细情况)时,在ERY974初次施用前进行托珠单抗的8mg/kg的静脉注射,且预定研究该托珠单抗的施用在ERY974第3次施用前对CRS的抑制作用。但是,当在该试验中确认到在第2次以后的ERY974施用时发生的IL-6的上升,且在报告有CRS时,如上所述,通过多次施用托珠单抗,即使在血清中的IL-6浓度高的情况下也可期待抑制IL-6介导的信号(图9至11)。因此,在这种情况下,假设托珠单抗的施用次数、和/或施用间隔的变化。

[1233] (4-5) 对于托珠单抗的预先施用的有效性和施用量变化的研究

[1234] 关于ERY974,CD3+T细胞的激活为直接作用,但报告称被视为CRS的主要原因的IL-6的上升除了有助于T细胞的激活以外,还有助于免疫细胞的二次激活(例如参照Giavridis,Theodoros et al.,CAR T cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade.Nature medicine vol.24,6(2018):731-738.;Barrett,David M et al.,Toxicity management for patients receiving novel T-cell engaging therapies.Current opinion in pediatrics vol.26,1(2014):43-9.;Yoshika Iwata,et al.,Different players generate positive responses in two in vitro cytokine assay formats with aqueous and immobilized TGN1412analog.Biochemical and Biophysical Research Communications,vol502,1(2018):91-7.)。这样考虑时,推测托珠单抗的预先施用可通过事先抑制免疫细胞的二次激

活,抑制伴随ERY974的施用的血清中的IL-6的上升。如果通过托珠单抗的预先施用,能抑制伴随ERY974的施用的血清中的IL-6的上升,则理论上能够将抑制CRS所需的托珠单抗的浓度抑制为较低。因此,即使为低于CRS的治疗用途中的托珠单抗的每次剂量(对于体重为30kg以上的患者为8mg/kg、参照实施例4-3)的浓度,也可期待由托珠单抗的预先施用所带来的CRS抑制效果。根据上述假设,假定在ERY102JP试验中,考虑试验开始后得到的托珠单抗的血清中浓度、IL-6浓度和AE报告,研究最适当的托珠单抗的每次剂量(例如每次剂量设定为低于8mg/kg的剂量)。

[1235] [实施例5]

[1236] ERY974的临床试验中托珠单抗的预先施用

[1237] (5-1) ERY102JP试验的概要和目的

[1238] ERY102JP试验是通过ERY974的单剂施用进行的、以Glypican-3 (GPC3) 阳性的晚期实体癌患者为对象的第I期临床试验。本试验作为单机构非盲剂量递增试验,设计目的如下:评估在托珠单抗预先施用后对GPC3阳性的晚期·复发实体癌患者单剂施用ERY974时的安全性、耐受性、药物动力学和抗肿瘤效果。而且能够评估作为对于伴随ERY974施用的CRS的预防的托珠单抗的安全性、有效性、药物动力学。

[1239] 预定参加本临床试验的受试者数在最初的临床试验实施计划书制作阶段为15~30名(各组3~6名、合计5组),但根据本临床试验的研究结果和海外临床试验的结果等,有包括ERY974和/或托珠单抗的施用方法的改变,或者特定癌症的研究等,预定受试者数改变的情况。

[1240] 本试验的主要目的在于,以GPC3阳性的晚期·复发实体癌患者为对象,在预先施用作为抗IL-6受体抗体的托珠单抗后,对每一组单剂施用不同的剂量(或用法)的ERY974,由此评估剂量限制毒性(Dose limiting toxicity, DLT),并确定最大耐受剂量(Maximum tolerated dose, MTD),同时确认安全性、耐受性的评估和药物动力学。另外,作为次要目的,评估对GPC3阳性的晚期·复发实体癌患者预先施用托珠单抗后单剂施用ERY974的抗肿瘤效果。进一步地,作为探索性目的,对GPC3阳性的晚期·复发实体癌患者预先施用托珠单抗后单剂施用ERY974进行细胞因子、药理学标记物的评估,以及研究了与疾病状态、安全性和抗肿瘤效果的相关性,且对作为对ERY974预先施用的托珠单抗的安全性、有效性和药物动力学进行确认等。

[1241] (5-2) ERY974的剂量

[1242] 本试验中,ERY974是以每周1次(QW)的间隔静脉注射以下的表12所示的1次剂量,直到判断确认不到有效性、或者出现无法接受的不良事件。本试验中,原则上ERY974的每次剂量不改变,但因不良事件的发生等,临床上需要时,可以根据临床试验负责医生的判断进行减量。

[1243] [表12]

[1244] ERY974的剂量

组别	ERY974的剂量
第1组	0.12μg/kg
第2组	0.24μg/kg
第3组	0.50μg/kg

第4组	0.80 μ g/kg
第5组	1.20 μ g/kg

[1246] 历时3小时进行ERY974的静脉注射,其后历时1小时用生理盐水进行冲洗。当临床试验负责医生判断受试者没有安全上的问题时,可以将ERY974的施用时间最短缩短至1小时。

[1247] (5-3)托珠单抗的预先施用

[1248] 所有受试者在最初的ERY974施用前(周期1第1天),以如下表13所示的1次剂量历时1小时进行托珠单抗的静脉注射。托珠单抗的施用在ERY974施用开始2小时前结束。

[1249] [表13]

[1250] 托珠单抗的施用量

[1251] 体重30kg以上时	托珠单抗8mg/kg
体重不足30kg时	托珠单抗12mg/kg

[1252] 在第1次(周期1)的ERY974施用中,关于出现伴随ERY974施用的细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome;CRS)或判断提示CRS的现象的受试者,在第2次(周期2)以后的ERY974施用中,也允许以上述表13的剂量对ERY974进行托珠单抗预先施用。

[1253] 此外,随着本临床试验的进行,在进入下一组时临床试验委托者判断第2次(周期2)以后的ERY974施用也需要预先施用托珠单抗(即ERY974的剂量增加时)时,该组以后被设计为除了第1次的ERY974施用以外,第2次以后指定的ERY974施用也必须可进行托珠单抗预先施用。

[1254] (5-4)用于CRS治疗的托珠单抗和/或类固醇的用途

[1255] 本试验中,在ERY974的施用后,观察到CRS或判断提示CRS的现象时,允许治疗性地施用托珠单抗和/或全身性肾上腺皮质类固醇。此时的剂量也依据上述表13。出于CRS的治疗目的需要多次施用托珠单抗时,从上次的托珠单抗施用开始隔开8小时以上的间隔,原则上相对于1次ERY974施用,托珠单抗的施用次数包括预先施用在内最多为4次,但在充分研究医疗上的必要性和风险后,仅在临床试验负责医生判断有必要时,也允许5次以上的施用。

[1256] (5-5)DLT评估

[1257] ERY102JP试验中,将1个周期设为7天,将从ERY974的第1次施用(周期1第1天)至第5次(周期5第1天)的ERY974的施用前的28天(在允许范围内施用延期时+3天)设为DLT评估期。此外,在有ERY974施用延期时,DLT评估期延长,但DLT评估期最长不超过42天(在允许范围内施用延期时+3天)。在DLT评估期出现的不良事件中,将无法否定事先确定的和ERY974的因果关系的现象定义为DLT。作为主要的DLT现象,关于肝毒性以外的非血液学毒性,将CTCAE ver.5.0(表7)所规定的3级以上且无法否定和ERY974施用的因果关系的毒性定义为DLT,但关于CRS,即使在3级以上,通过适当的处置也在3天内治愈·恢复到1级以下时,不定义为DLT。

[1258] 为了确认ERY974的耐受性,将3~6名受试者登记到各组进行DLT评估,临床试验负责医生和临床试验委托者基于DLT评估期中确认到的DLT的表现状况进行商议后,确定能否进入以下的ERY974的剂量阶段组。将DLT的表现比例不足33%的最大剂量定义为MTD。

[1259] [实施例6]

[1260] ERY102JP试验中的评估项目和评估结果

[1261] (6-1) 主要分析

[1262] 依如下所示的顺序实施本临床试验的主要分析。

[1263] • 安全性

[1264] 对各组评估不良事件 (Adverse Event, AE) 的发生、和剂量限制毒性 (Dose Limiting Toxicity, DLT) 的发生, 并且观察受试者的临床检查值和生命体征。对AE, 特别是CRS, 进行各组中CRS的发生频率和严重程度 (Grade) 的评估。

[1265] • 药物动力学

[1266] 随时间推移观察各受试者血浆中ERY974浓度和血清中托珠单抗浓度, 并且每一组进行评估、比较。另外, 算出ERY974和托珠单抗的药物动力学参数 (AUC、C_{max}、T_{max}等), 并且对抗ERY974抗体和抗托珠单抗抗体分别对药物动力学带来的影响进行评估。

[1267] • 有效性 (抗肿瘤效果)

[1268] ERY974的抗肿瘤效果、即肿瘤缩小效果判定是基于RECIST v1.1判定总缓解率 (Overall Response Rate, ORR)、疾病控制率 (Disease Control Rate, DCR)、无进展生存期 (Progression Free Survival, PFS)、反应持续时间 (Duration of Response, DoR)。

[1269] (6-2) 预期结果和有利效果

[1270] 通过预先施用托珠单抗, 预防或减轻伴随ERY974施用的CRS的发生。在ERY101EG试验 (没有预先施用托珠单抗) 中, 以固定的1天方案评估的登记到第10A组中的3名受试者全员中, 在施用目标剂量的0.81μg/kg的ERY974后, 发生CRS (2级或3级), 需要ERY974施用的延期或减量 (参照实施例2-2)。但是, 在进行托珠单抗的预先施用的ERY102JP试验中, 可确认到即使施用0.80μg/kg (第4组) 或其以上剂量的ERY974, 也不会发生3级以上且必须中止ERY974施用的CRS。由此可确认到预先施用托珠单抗对预防或减轻伴随ERY974施用的CRS有效。另外, 预先施用托珠单抗对预防或减轻伴随ERY974施用的CRS有效, 可以增加ERY974的1次剂量, 并以该剂量继续施用直到判断未确认到有效性、或者发现CRS以外的无法接受的不良事件。由此可在不会发生严重CRS的情况下对患者施用能发挥出充分抗肿瘤效果的剂量的ERY974。在另一观点中, 在对患者施用预测会发生CRS的药剂时, 通常, 在施用该药剂后, 患者必须进行住院管理, 但如果进行托珠单抗的预先施用, 则ERY974施用后患者无需住院管理, 有可能有助于提高患者的生活质量 (QOL)。

[1271] (6-3) 批准后的ERY974和托珠单抗的一个实施方案

[1272] 虽然没有限定, 但ERY974和托珠单抗联合使用, 在该联合疗法中, 托珠单抗是在施用ERY974前或同时对个体施用。在一个实施方案中, 托珠单抗是在施用ERY974的6天前、5天前、4天前、3天前、2天前、1天前或当天, 在施用ERY974前施用。或者, 托珠单抗也可在施用ERY974的当天, 和ERY974同时施用。此时, 包含ERY974的药物组合物也可进一步包含指示和细胞因子抑制剂联合使用的文件。另外, 包含托珠单抗的药物组合物也可进一步包含指示和抗T细胞抗原结合分子联合使用的文件。

[1273] [实施例7]

[1274] 抗小鼠IL6受体抗体 (MR-16-1) 的预先施用、事后施用对ERY974代用抗体 (GC33/2C11) 药效的影响

[1275] (7-1) 抗小鼠IL6受体抗体 (MR-16-1) 的预先施用

[1276] 以如下方式进行以下试验,该试验评估在使用同系小鼠模型的试验中,抗小鼠IL6受体抗体MR-16-1(参照Okazaki M,et al.,Characterization of anti-mouse interleukin-6 receptor antibody,Immunol Lett.2002Dec 3;84(3):231-40;和Saito T,et al.,Preparation of soluble murine IL-6receptor and anti-murine IL-6receptor antibodies,J.Immunol.,47(1991),pp.168-173)的预先施用对ERY974代用抗体药效的影响。使小鼠癌细胞株即Hepal-6高效表达人GPC3得到Hepal-6/hGPC3癌细胞,将该Hepal-6/hGPC3癌细胞移植到C57BL/6小鼠的皮下。移植日设为第0天。第18天根据肿瘤尺寸和体重进行分组。群组设定如表14所记载。MR-16-1在第18天以30mg/kg进行尾静脉注射。在施用MR-16-1的次日即第19天以0.2和5mg/kg尾静脉注射GC33/2C11。MR-16-1的施用合计进行6次(第18、21、25、28、32天和第35天)。GC33/2C11仅在第19天单次施用。此外,GC33/2C11是包含如下氨基酸序列的抗体:作为GPC3侧的重链的序列编号:443的氨基酸序列、作为GPC3侧的轻链的序列编号:444的氨基酸序列、作为CD3侧的重链的序列编号:445的氨基酸序列、作为CD3侧的轻链的序列编号:446的氨基酸序列。

[1277] 其结果为,MR16-1的预先施用不会抑制GC33/2C11的药效。(表14)(图12)

[1278] [表14]

[1279]

群组	施用药剂施用量(mg/kg)		施用药剂施用日	抗肿瘤活性 (%)
1	溶剂	不适用	第 19、21、25、28、32、35 天	不适用
2	GC33/2C11	0.2	第 19 天	80
3	GC33/2C11	5	第 19 天	110
4	MR-16-1	30 (初次)、15 (第二次以后)	第 18、21、25、28、32、35 天	-10
5	GC33/2C11	0.2	第 19 天	99
	MR-16-1	30 (初次)、15 (第二次以后)	第 18、21、25、28、32、35 天	
6	GC33/2C12	5	第 19 天	107
	MR-16-1	30 (初次)、15 (第二次以后)	第 18、21、25、28、32、35 天	

[1280] (7-2) 抗小鼠IL6受体抗体(MR-16-1)的事后施用

[1281] 以如下方式进行试验,该试验评估在使用同系小鼠模型的试验中,抗小鼠IL6受体抗体、MR-16-1的事后施用对ERY974代用抗体药效的影响。使小鼠癌细胞株即Hepal-6高效表达人GPC3得到Hepal-6/hGPC3癌细胞,将Hepal-6/hGPC3癌细胞移植到C57BL/6小鼠的皮下。移植日设为第0天。第16天根据肿瘤尺寸和体重进行分组。群组设定如表XX所记载。第17天首先以0.2、或5mg/kg尾静脉注射GC33/2C11,二小时后以30mg/kg尾静脉注射MR-16-1。MR-16-1的施用合计进行6次(第17、21、24、28、31天和第35天)。GC33/2C11仅在第17天单次施用。

[1282] 其结果为,MR16-1的事后施用并不会抑制GC33/2C11的药效。(表15) (图13)

[1283] [表15]

[1284]

群 组	施用药剂施用量(mg/kg)		施用药剂施用日	抗肿瘤活性 (%)
1	溶剂	不适用	第 17、21、24、28、31、35 天	不适用
2	GC33/2C11	0.2	第 17 天	102
3	GC33/2C11	5	第 17 天	109
4	MR-16-1	30 (初次)、15 (第二次以后)	第 17、21、24、28、31、35 天	23
5	GC33/2C11	0.2	第 17 天(施用 MR-16-1 的 2 小时前)	103
	MR-16-1	30 (初次)、15 (第二次以后)	第 17、21、24、28、31、35 天	
6	GC33/2C12	5	第 17 天(施用 MR-16-1 的 2 小时前)	109
	MR-16-1	30 (初次)、15 (第二次以后)	第 17、21、24、28、31、35 天	

[1285] [工业适用性]

[1286] 本公开对预防、减轻、或治疗伴随抗T细胞抗原结合分子施用的细胞因子产生所引起的副作用有用。抗T细胞抗原结合分子作为癌症的治疗手段等不断受到关注。因此,在一些实施方案中,本公开在利用抗T细胞抗原结合分子治疗癌症方面有用。

序列表

- <110> 中外制药株式会社
- <120> 用于和细胞因子抑制剂组合使用的抗T细胞抗原结合分子
- <130> C1-A1907P
- <150> JP 2019-107894
- <151> 2019-06-10
- <150> JP 2019-124364
- <151> 2019-07-03
- <160> 446
- <170> PatentIn version 3.5

- <210> 1
- <211> 2398
- <212> DNA
- <213> 智人 (Homo sapiens)
- <400> 1

[0001]

```

agccccgcc tgccegcgc cgccaagcgg ttcccgccct cgcccagcgc ccaggtagct      60
gcgaggaaac ttttgcagcg gctgggtage agcacgtctc ttgctcctca gggccactgc      120
caggcttgcc gagtctctggg actgctctcg ctccggctgc cactctcccg cgctctccta      180
gctccctgcg aagcaggatg gccgggaccg tgcgcaccgc gtgcttggtg gtggcgatgc      240
tgctcagett ggacttcccc ggacaggcgc agccccgcc gccgccgccg gacgccacct      300
gtcaccaagt ccgctccttc ttccagagac tgcagccccg actcaagtgg gtgccagaaa      360
ctcccgtgcc aggatcagat ttgcaagtat gtctccctaa gggcccaaca tgetgctcaa      420
gaaagatgga agaaaaatac caactaacag cacgattgaa catggaacag ctgcttcagt      480
ctgcaagtat ggagctcaag ttcttaatta ttcagaatgc tgcggttttc caagaggcct      540
ttgaaattgt tgttcgccat gccaaagaact acaccaatgc catgttcaag aacaactacc      600
caagcctgac tccacaagct tttgagttg tgggtgaatt tttcacagat gtgtctctct      660
acatcttggg ttctgacatc aatgtagatg acatggtcaa tgaattgttt gacagcctgt      720
ttccagtcac ctataccagc ctaatgaacc caggcctgcc tgattcagcc ttggacatca      780
atgagtgcct ccgaggagca agacgtgacc tgaagatatt tgggaatttc cccaagetta      840
ttatgacca ggtttccaag tcaactgacg tcaactagat ctctcttcag gctctgaatc      900
ttggaattga agtgatcaac acaactgatc acctgaagtt cagtaaggac tgtggccgaa      960
tgctcaccag aatgtggtac tgctcttact gccagggact gatgatggtt aaacctgtgt      1020
gcggttactg caatgtggtc atgcaagcct gtatggcagg tgtggtggag attgacaagt      1080
actggagaga atacattctg tcccttgaag aacttgtgaa tggcatgtac agaattctatg      1140
acatggagaa cgtactgctt ggtctctttt caacaatcca tgattctatc cagtatgtcc      1200
agaagaatgc aggaaagctg accaccactg aaactgagaa gaaaatatgg cacttcaaat      1260
atcctatctt ctctctgtgt atagggctag acttacagat tggcaagtta tgtgccatt      1320
ctcaacaacg ccaatataga tetgcttatt atcctgaaga tctctttatt gacaagaaag      1380
tattaaaagt tgctcatgta gaacatgaag aaaccttacc cagccgaaga agggaaactaa      1440
ttcagaagtt gaagtctttc atcagcttct atagtgcttt gcctggctac atctgcagcc      1500
atagccctgt ggccgaaaac gacacccttt gctggaatgg acaagaactc gtggagagat      1560
acagccaaaa ggcagcaagg aatggaatga aaaaccagtt caatctccat gagctgaaaa      1620
tgaagggccc tgagccagtg gtcagtcaaa ttattgacaa actgaagcac attaaccagc      1680
tcttgagaac catgtctatg cccaaaggta gagttctgga taaaaacctg gatgaggaag      1740
ggtttgaaag tggagactgc ggtgatgatg aagatgagtg cattggaggc tctggtgatg      1800
gaatgataaa agtgaagaat cagctccgct tccttgcaga actggcctat gatctggatg      1860
tggatgatgc gcctggaaac agtcagcagg caactccgaa ggacaacgag ataagacct      1920
ttcacaacct cgggaacggt cattccccgc tgaagcttct caccagcatg gccatctcgg      1980
tggtgtgctt cttcttctg gtgcaactgac tgcctggtgc ccagcacatg tgctgcctca      2040
    
```

	cagcacctg	tggtcttct	cgataaagg	aaccacttc	ttatttttt	ctatttttt	2100
	tttttgta	tctgtatac	ctctccage	catgaagtag	aggactaacc	atgtgttatg	2160
	ttttcgaaaa	tcaaatggta	tcttttgag	gaagatacat	tttagtgga	gcatatagat	2220
	tgctctttt	caaagaaaga	aaaaaaacca	tcaagttgtg	ccaaattatt	ctcctatgtt	2280
	tggtctctag	aacatggta	ccatgtctt	ctctctcact	ccctcccttt	ctatcgttct	2340
	ctctttgcat	ggatttctt	gaaaaaaat	aaattgctca	aataaaaaaa	aaaaaaa	2398
	<210>	2					
	<211>	603					
	<212>	PRT					
	<213>	智人 (Homo sapiens)					
	<400>	2					
	Met Ala Gly Thr Val Arg Thr Ala Cys Leu Val Val Ala Met Leu Leu						
	1	5	10	15			
	Ser Leu Asp Phe Pro Gly Gln Ala Gln Pro Pro Pro Pro Pro Asp						
	20	25	30				
	Ala Thr Cys His Gln Val Arg Ser Phe Phe Gln Arg Leu Gln Pro Gly						
	35	40	45				
	Leu Lys Trp Val Pro Glu Thr Pro Val Pro Gly Ser Asp Leu Gln Val						
	50	55	60				
	Cys Leu Pro Lys Gly Pro Thr Cys Cys Ser Arg Lys Met Glu Glu Lys						
	65	70	75			80	
	Tyr Gln Leu Thr Ala Arg Leu Asn Met Glu Gln Leu Leu Gln Ser Ala						
	85	90	95				
	Ser Met Glu Leu Lys Phe Leu Ile Ile Gln Asn Ala Ala Val Phe Gln						
	100	105	110				
	Glu Ala Phe Glu Ile Val Val Arg His Ala Lys Asn Tyr Thr Asn Ala						
	115	120	125				
[0002]	Met Phe Lys Asn Asn Tyr Pro Ser Leu Thr Pro Gln Ala Phe Glu Phe						
	130	135	140				
	Val Gly Glu Phe Phe Thr Asp Val Ser Leu Tyr Ile Leu Gly Ser Asp						
	145	150	155			160	
	Ile Asn Val Asp Asp Met Val Asn Glu Leu Phe Asp Ser Leu Phe Pro						
	165	170	175				
	Val Ile Tyr Thr Gln Leu Met Asn Pro Gly Leu Pro Asp Ser Ala Leu						
	180	185	190				
	Asp Ile Asn Glu Cys Leu Arg Gly Ala Arg Arg Asp Leu Lys Val Phe						
	195	200	205				
	Gly Asn Phe Pro Lys Leu Ile Met Thr Gln Val Ser Lys Ser Leu Gln						
	210	215	220				
	Val Thr Arg Ile Phe Leu Gln Ala Leu Asn Leu Gly Ile Glu Val Ile						
	225	230	235			240	
	Asn Thr Thr Asp His Leu Lys Phe Ser Lys Asp Cys Gly Arg Met Leu						
	245	250	255				
	Thr Arg Met Trp Tyr Cys Ser Tyr Cys Gln Gly Leu Met Met Val Lys						
	260	265	270				
	Pro Cys Gly Gly Tyr Cys Asn Val Val Met Gln Gly Cys Met Ala Gly						
	275	280	285				
	Val Val Glu Ile Asp Lys Tyr Trp Arg Glu Tyr Ile Leu Ser Leu Glu						
	290	295	300				
	Glu Leu Val Asn Gly Met Tyr Arg Ile Tyr Asp Met Glu Asn Val Leu						
	305	310	315			320	
	Leu Gly Leu Phe Ser Thr Ile His Asp Ser Ile Gln Tyr Val Gln Lys						
	325	330	335				
	Asn Ala Gly Lys Leu Thr Thr Thr Glu Thr Glu Lys Lys Ile Trp His						
	340	345	350				
	Phe Lys Tyr Pro Ile Phe Phe Leu Cys Ile Gly Leu Asp Leu Gln Ile						
	355	360	365				

Gly Lys Leu Cys Ala His Ser Gln Gln Arg Gln Tyr Arg Ser Ala Tyr
 370 375 380
 Tyr Pro Glu Asp Leu Phe Ile Asp Lys Lys Val Leu Lys Val Ala His
 385 390 395 400
 Val Glu His Glu Glu Thr Leu Ser Ser Arg Arg Arg Glu Leu Ile Gln
 405 410 415
 Lys Leu Lys Ser Phe Ile Ser Phe Tyr Ser Ala Leu Pro Gly Tyr Ile
 420 425 430
 Cys Ser His Ser Pro Val Ala Glu Asn Asp Thr Leu Cys Trp Asn Gly
 435 440 445
 Gln Glu Leu Val Glu Arg Tyr Ser Gln Lys Ala Ala Arg Asn Gly Met
 450 455 460
 Lys Asn Gln Phe Asn Leu His Glu Leu Lys Met Lys Gly Pro Glu Pro
 465 470 475 480
 Val Val Ser Gln Ile Ile Asp Lys Leu Lys His Ile Asn Gln Leu Leu
 485 490 495
 Arg Thr Met Ser Met Pro Lys Gly Arg Val Leu Asp Lys Asn Leu Asp
 500 505 510
 Glu Glu Gly Phe Glu Ser Gly Asp Cys Gly Asp Asp Glu Asp Glu Cys
 515 520 525
 Ile Gly Gly Ser Gly Asp Gly Met Ile Lys Val Lys Asn Gln Leu Arg
 530 535 540
 Phe Leu Ala Glu Leu Ala Tyr Asp Leu Asp Val Asp Asp Ala Pro Gly
 545 550 555 560
 Asn Ser Gln Gln Ala Thr Pro Lys Asp Asn Glu Ile Ser Thr Phe His
 565 570 575
 Asn Leu Gly Asn Val His Ser Pro Leu Lys Leu Leu Thr Ser Met Ala
 580 585 590
 [0003] Ile Ser Val Val Cys Phe Phe Phe Leu Val His
 595 600
 <210> 3
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 3
 Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
 1 5 10 15
 Val His Ser
 <210> 4
 <211> 141
 <212> PRT
 <213> 智人 (Homo sapiens)
 <400> 4
 Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr
 20 25 30
 Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr
 35 40 45
 Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala
 50 55 60
 Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser
 65 70 75 80
 Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp

```

      85          90          95
Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe
      100          105          110
Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
      115          120          125
Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
      130          135          140
<210> 5
<211> 179
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 5
Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro
1      5      10
Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
      20      25      30
Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
      35      40      45
Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys
      50      55      60
Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
      65      70      75      80
Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
      85      90      95
Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp
      100      105      110
Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
      115      120      125
[0004] Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
      130      135      140
Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
      145      150      155      160
Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp
      165      170      175
Ser Arg Gly

<210> 6
<211> 173
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 6
Asp Lys Gln Leu Asp Ala Asp Val Ser Pro Lys Pro Thr Ile Phe Leu
1      5      10
Pro Ser Ile Ala Glu Thr Lys Leu Gln Lys Ala Gly Thr Tyr Leu Cys
      20      25      30
Leu Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp Val Ile Lys Ile His Trp Gln Glu
      35      40      45
Lys Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly Ser Gln Glu Gly Asn Thr Met Lys
      50      55      60
Thr Asn Asp Thr Tyr Met Lys Phe Ser Trp Leu Thr Val Pro Glu Lys
      65      70      75      80
Ser Leu Asp Lys Glu His Arg Cys Ile Val Arg His Glu Asn Asn Lys
      85      90      95
Asn Gly Val Asp Gln Glu Ile Ile Phe Pro Pro Ile Lys Thr Asp Val
      100      105      110
Ile Thr Met Asp Pro Lys Asp Asn Cys Ser Lys Asp Ala Asn Asp Thr
      115      120      125

```

Leu Leu Leu Gln Leu Thr Asn Thr Ser Ala Tyr Tyr Met Tyr Leu Leu
 130 135 140
 Leu Leu Leu Lys Ser Val Val Tyr Phe Ala Ile Ile Thr Cys Cys Leu
 145 150 155 160
 Leu Arg Arg Thr Ala Phe Cys Cys Asn Gly Glu Lys Ser
 165 170
 <210> 7
 <211> 204
 <212> PRT
 <213> 智人 (Homo sapiens)
 <400> 7
 Lys Gln Leu Asp Ala Asp Val Ser Pro Lys Pro Thr Ile Phe Leu Pro
 1 5 10 15
 Ser Ile Ala Glu Thr Lys Leu Gln Lys Ala Gly Thr Tyr Leu Cys Leu
 20 25 30
 Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp Ile Ile Lys Ile His Trp Gln Glu Lys
 35 40 45
 Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly Ser Gln Glu Gly Asn Thr Met Lys Thr
 50 55 60
 Asn Asp Thr Tyr Met Lys Phe Ser Trp Leu Thr Val Pro Glu Glu Ser
 65 70 75 80
 Leu Asp Lys Glu His Arg Cys Ile Val Arg His Glu Asn Asn Lys Asn
 85 90 95
 Gly Ile Asp Gln Glu Ile Ile Phe Pro Pro Ile Lys Thr Asp Val Thr
 100 105 110
 Thr Val Asp Pro Lys Asp Ser Tyr Ser Lys Asp Ala Asn Asp Val Thr
 115 120 125
 Thr Val Asp Pro Lys Tyr Asn Tyr Ser Lys Asp Ala Asn Asp Val Ile
 130 135 140
 Thr Met Asp Pro Lys Asp Asn Trp Ser Lys Asp Ala Asn Asp Thr Leu
 145 150 155 160
 Leu Leu Gln Leu Thr Asn Thr Ser Ala Tyr Tyr Met Tyr Leu Leu Leu
 165 170 175
 Leu Leu Lys Ser Val Val Tyr Phe Ala Ile Ile Thr Cys Cys Leu Leu
 180 185 190
 Gly Arg Thr Ala Phe Cys Cys Asn Gly Glu Lys Ser
 195 200
 <210> 8
 <211> 177
 <212> PRT
 <213> 智人 (Homo sapiens)
 <400> 8
 Pro Ser Tyr Thr Gly Gly Tyr Ala Asp Lys Leu Ile Phe Gly Lys Gly
 1 5 10 15
 Thr Arg Val Thr Val Glu Pro Arg Ser Gln Pro His Thr Lys Pro Ser
 20 25 30
 Val Phe Val Met Lys Asn Gly Thr Asn Val Ala Cys Leu Val Lys Glu
 35 40 45
 Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Arg Ile Asn Leu Val Ser Ser Lys Lys Ile
 50 55 60
 Thr Glu Phe Asp Pro Ala Ile Val Ile Ser Pro Ser Gly Lys Tyr Asn
 65 70 75 80
 Ala Val Lys Leu Gly Lys Tyr Glu Asp Ser Asn Ser Val Thr Cys Ser
 85 90 95
 Val Gln His Asp Asn Lys Thr Val His Ser Thr Asp Phe Glu Val Lys
 100 105 110
 Thr Asp Ser Thr Asp His Val Lys Pro Lys Glu Thr Glu Asn Thr Lys

	115		120		125												
Gln	Pro	Ser	Lys	Ser	Cys	His	Lys	Pro	Lys	Ala	Ile	Val	His	Thr	Glu		
	130					135					140						
Lys	Val	Asn	Met	Met	Ser	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Leu	Arg	Met	Leu	Phe		
145					150					155					160		
Ala	Lys	Thr	Val	Ala	Val	Asn	Phe	Leu	Leu	Thr	Ala	Lys	Leu	Phe	Phe		
				165					170						175		
Leu																	

<210> 9
 <211> 1311
 <212> DNA
 <213> 智人 (Homo sapiens)
 <400> 9

```

agtctagctg ctgcacaggc tggctggctg gctggctgct aagggtgct ccacgctttt      60
gccggaggac agagactgac atggaacagg ggaaggcct ggctgtctc atcctggcta      120
tcattcttct tcaaggtact ttggcccagt caatcaaagg aaaccacttg gttaagggtg      180
atgactatca agaagatggt tcggtacttc tgacttgtga tgcagaagcc aaaaatatca      240
catggtttta agatgggaag atgatcggt tcctaactga agataaaaaa aatggaatc      300
tgggaagtaa tgccaaggac cctcgaggga tgtatcagt taaaggatca cagaacaagt      360
caaaaccact ccaagtgtat tacagaatgt gtcagaactg cattgaacta aatgcagcca      420
ccatatctgg ctttctcttt gctgaaatcg tcagcatttt cgtccttgct gttggggctc      480
acttcattgc tggacaggat ggagttcgc agtcgagagc tcagacaag cagactctgt      540
tgcccaatga ccagctctac cagccccca aggatcgaga agatgaccag tacagccacc      600
ttcaaggaaa ccagttgagg aggaattgaa ctcaggactc agagtagtcc aggtgttctc      660
ctcctattca gttcccagaa tcaaagcaat gcattttgga aagctcctag cagagagaact      720
ttcagccta aatctagact caaggttccc agagatgaca aatggagaag aaaggccatc      780
agagcaaatt tgggggtttc tcaataaaaa taaaaataaa aacaaatact gtgtttcaga      840
agcgccacct attggggaaa attgtaaaag aaaaaatgaaa agatcaaata accccctgga      900
tttgaatata atttttgtg ttgtaatttt tatttcgttt ttgtataggt tataattcac      960
atggctcaaa tattcagtga aagctctccc tccaccgcca tcccctgcta cccagtgacc     1020
ctgttgccct cttcagagac aaattagttt ctcttttttt ttttttttt tttttttttg     1080
agacagtctg gctctgtcac ccaggetgaa atgcagtggc accatctcgg ctcactgcaa     1140
cctctgctc ctgggttcaa gcgattctcc tgcctcagcc tcccgggcag ctgggattac     1200
aggcacacac taccacacct ggctaatttt tgtattttta gtagagacag ggttttgc     1260
tgttggccaa gctgtctcgc aactcctgac ctcaagtgat ccgcccgcct c      1311
    
```

[0006]

<210> 10
 <211> 771
 <212> DNA
 <213> 智人 (Homo sapiens)
 <400> 10

```

agagaagcag acatetteta gttctctccc cactctctc tttccggtac ctgtgagtca      60
gctaggggag ggcagctctc acccaggctg atagtctcgg gacctggctt tatctactgg     120
atgagttccg ctgggagatg gaacatagca cgtttctctc tggcctggta ctggctaccc     180
ttctctcgca agtgagcccc ttcaagatac ctatagagga acttgaggac agagtgtttg     240
tgaattgcaa taccagcatc acatgggtag agggaacggt gggaacactg ctctcagaca     300
ttacaagact ggacctggga aaacgcatcc tggaccacag aggaatatat aggtgtaatg     360
ggacagatat atacaaggac aaagaatcta cctgcaagt tcattatcga atgtgccaga     420
gctgtgtgga gctggatcca gccaccgtgg ctggcatcat tgcactgat gtcattgcca     480
ctctgctcct tgctttggga gtctctgct ttgctggaca tgagactgga aggctgtctg     540
gggctgcccga cacacaagct ctggtgagga atgaccaggt ctatcagccc ctccgagatc     600
gagatgatgc tcagtacagc caccttgag gaaactgggc tcggaacaag tgaacctgag     660
actggtggct tctagaagca gccattacca actgtacctt cccttcttgc tcagccaata     720
aatatatect ctttactca gaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa a      771
    
```

<210> 11
 <211> 1534
 <212> DNA

<213>	智人 (Homo sapiens)	
<400>	11	
tattgtcaga	gtcctcttgt	ttggccttct aggaaggctg tgggaccag ctttcttcaa 60
ccagtccagg	tggaggcctc	tgccttgaac gtttccaagt gaggtaaaac ccgcaggccc 120
agaggcctct	ctacttctctg	tgtggggttc agaaaacctc ctcccctccc agcctcaggt 180
gcctgcttca	gaaaatgaag	tagtaagtct gctggcctec gccatcttag taaagtaaca 240
gtcccatgaa	acaaagatgc	agtcgggcac tcaactggaga gttctgggcc tctgcctctt 300
atcagttggc	gtttgggggc	aagatggtaa tgaagaaatg gttggtatta cacagacacc 360
atataaagtc	tccatctctg	gaaccacagt aatattgaca tgcctcagat atcctggatc 420
tgaataacta	tggcaacaca	atgataaaaa cataggcggt gatgaggatg ataaaaacat 480
aggcagtgat	gaggatcacc	tgtaactgaa ggaattttca gaattggagc aaagtggtta 540
ttatgtctgc	taccccagag	gaagcaaacc agaagatgag aacttttata tctacctgag 600
ggcaagagtg	tgtgagaact	gcatggagat ggatgtgatg tcggtggcca caattgtcat 660
agtggacatc	tgcatactg	ggggcttgc tctgctggtt tactactgga gcaagaatag 720
aaaggccaag	gccaagcctg	tgacacgagg agcgggtgct ggccggcagg aaaggggaca 780
aaacaaggag	agggcaccac	ctgttcccaa ccagactat gagcccatcc ggaaaggcca 840
gcgggacctg	tattctggcc	tgaatcagag acgcatctga ccctctggag aacctgcct 900
cccgtggcc	caggtctctc	ctccagtccc cctgcgactc cctgtttcct gggctagtct 960
tggacccac	gagagagaat	cgttctcag cctcatggtg aactcgcgcc ctccagcctg 1020
atccccctg	ccctcctccc	tgccttctct gctggtacc agtctctaaa tattgtctct 1080
tctcttctc	ttgaagcacc	atcagtagtc acaccctcac agctggcctg cctcttggcc 1140
aggatattta	tttgtgctat	tcaactcctt ccctttggat gtaacttctc cgttcagttc 1200
cctccttttc	ttgcatgtaa	gttgtccccc atcccaaagt atccatcta cttttctatc 1260
gccgtccct	tttgcagccc	tctctgggga tggactgggt aatggtgac agaggccctg 1320
ccccgttca	agatcctggc	cctgagccag ccctgtgctc ctcccctccc caacctccc 1380
taccaacccc	ctaateccct	actcctcca cccccctcc actgtaggcc actggatggg 1440
catttgcacc	tccgtaaagt	tgctctgctc ctcaactgag agagaaaaaa ataaactgta 1500
tttggctgca	agaaaaaaaa	aaaaaaaaaa aaaa 1534
<210>	12	
<211>	182	
<212>	PRT	
<213>	智人 (Homo sapiens)	
<400>	12	
Met Glu Gln Gly Lys Gly Leu Ala Val Leu Ile Leu Ala Ile Ile Leu		
1 5 10 15		
Leu Gln Gly Thr Leu Ala Gln Ser Ile Lys Gly Asn His Leu Val Lys		
20 25 30		
Val Tyr Asp Tyr Gln Glu Asp Gly Ser Val Leu Leu Thr Cys Asp Ala		
35 40 45		
Glu Ala Lys Asn Ile Thr Trp Phe Lys Asp Gly Lys Met Ile Gly Phe		
50 55 60		
Leu Thr Glu Asp Lys Lys Lys Trp Asn Leu Gly Ser Asn Ala Lys Asp		
65 70 75 80		
Pro Arg Gly Met Tyr Gln Cys Lys Gly Ser Gln Asn Lys Ser Lys Pro		
85 90 95		
Leu Gln Val Tyr Tyr Arg Met Cys Gln Asn Cys Ile Glu Leu Asn Ala		
100 105 110		
Ala Thr Ile Ser Gly Phe Leu Phe Ala Glu Ile Val Ser Ile Phe Val		
115 120 125		
Leu Ala Val Gly Val Tyr Phe Ile Ala Gly Gln Asp Gly Val Arg Gln		
130 135 140		
Ser Arg Ala Ser Asp Lys Gln Thr Leu Leu Pro Asn Asp Gln Leu Tyr		
145 150 155 160		
Gln Pro Leu Lys Asp Arg Glu Asp Asp Gln Tyr Ser His Leu Gln Gly		
165 170 175		
Asn Gln Leu Arg Arg Asn		

180
 <210> 13
 <211> 171
 <212> PRT
 <213> 智人 (Homo sapiens)
 <400> 13
 Met Glu His Ser Thr Phe Leu Ser Gly Leu Val Leu Ala Thr Leu Leu
 1 5 10 15
 Ser Gln Val Ser Pro Phe Lys Ile Pro Ile Glu Glu Leu Glu Asp Arg
 20 25 30
 Val Phe Val Asn Cys Asn Thr Ser Ile Thr Trp Val Glu Gly Thr Val
 35 40 45
 Gly Thr Leu Leu Ser Asp Ile Thr Arg Leu Asp Leu Gly Lys Arg Ile
 50 55 60
 Leu Asp Pro Arg Gly Ile Tyr Arg Cys Asn Gly Thr Asp Ile Tyr Lys
 65 70 75 80
 Asp Lys Glu Ser Thr Val Gln Val His Tyr Arg Met Cys Gln Ser Cys
 85 90 95
 Val Glu Leu Asp Pro Ala Thr Val Ala Gly Ile Ile Val Thr Asp Val
 100 105 110
 Ile Ala Thr Leu Leu Leu Ala Leu Gly Val Phe Cys Phe Ala Gly His
 115 120 125
 Glu Thr Gly Arg Leu Ser Gly Ala Ala Asp Thr Gln Ala Leu Leu Arg
 130 135 140
 Asn Asp Gln Val Tyr Gln Pro Leu Arg Asp Arg Asp Asp Ala Gln Tyr
 145 150 155 160
 Ser His Leu Gly Gly Asn Trp Ala Arg Asn Lys
 165 170

[0008] <210> 14
 <211> 207
 <212> PRT
 <213> 智人 (Homo sapiens)
 <400> 14
 Met Gln Ser Gly Thr His Trp Arg Val Leu Gly Leu Cys Leu Leu Ser
 1 5 10 15
 Val Gly Val Trp Gly Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr
 20 25 30
 Gln Thr Pro Tyr Lys Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr
 35 40 45
 Cys Pro Gln Tyr Pro Gly Ser Glu Ile Leu Trp Gln His Asn Asp Lys
 50 55 60
 Asn Ile Gly Gly Asp Glu Asp Asp Lys Asn Ile Gly Ser Asp Glu Asp
 65 70 75 80
 His Leu Ser Leu Lys Glu Phe Ser Glu Leu Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr
 85 90 95
 Val Cys Tyr Pro Arg Gly Ser Lys Pro Glu Asp Ala Asn Phe Tyr Leu
 100 105 110
 Tyr Leu Arg Ala Arg Val Cys Glu Asn Cys Met Glu Met Asp Val Met
 115 120 125
 Ser Val Ala Thr Ile Val Ile Val Asp Ile Cys Ile Thr Gly Gly Leu
 130 135 140
 Leu Leu Leu Val Tyr Tyr Trp Ser Lys Asn Arg Lys Ala Lys Ala Lys
 145 150 155 160
 Pro Val Thr Arg Gly Ala Gly Ala Gly Gly Arg Gln Arg Gly Gln Asn
 165 170 175
 Lys Glu Arg Pro Pro Pro Val Pro Asn Pro Asp Tyr Glu Pro Ile Arg
 180 185 190

<211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 21
 Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5
 <210> 22
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 22
 Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly
 1 5
 <210> 23
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> 智人 (Homo sapiens)
 <400> 23
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 [0010] Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 225 230 235 240
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

<212> PRT
 <213> 智人 (Homo sapiens)
 <400> 25
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro
 100 105 110
 Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg
 115 120 125
 Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys
 130 135 140
 Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
 145 150 155 160
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 165 170 175
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 180 185 190
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr
 195 200 205
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 210 215 220
 Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 225 230 235 240
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 245 250 255
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
 260 265 270
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 275 280 285
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 290 295 300
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 305 310 315 320
 Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 325 330 335
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile
 340 345 350
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln
 355 360 365
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 370 375
 <210> 26
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> 智人 (Homo sapiens)
 <400> 26
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg


```

aggggaatct ggtcaccctg agctgtgaaa caaagttgct cttgcagagg cctggtttgc 720
agctttactt ctctttctac atgggcagca agaccctgcg aggcaggaac acatcctctg 780
aataccaaat actaactgct agaagagaag actctgggtt atactgggtgc gaggetgcca 840
cagaggatgg aaatgtcctt aagcgcagcc ctgagttgga gttcaagtg cttggcctcc 900
agttaccaac tctgtctggg tttcatgtcc ttttctatct ggcagtggga ataatgtttt 960
tagtgaacac tgttctctgg gtgacaatac gtaaagaact gaaaagaaag aaaaagtggg 1020
atthagaaat ctctttggat tctggtcatg agaagaaggt aatttcagc cttcaagaag 1080
acagacattt agaagaagag ctgaaatgtc aggaacaaaa agaagaacag ctgcaggaag 1140
gggtgcaccg gaaggagccc cagggggcca cgtagcagcg gctcagtggg tggccatcga 1200
tctggaccgt cccctgcccc cttgtctccc gtgagcactg cgtacaaaca tccaaaagt 1260
caacaacacc agaactgtgt gtctcatggt atgtaactct taaagcaaat aatgaactg 1320
acttcaactg ggatacattt ggaaatgtgg tcatcaaaga tgacttgaag tgaggcctac 1380
tctaaaagaat tcttgaaaaa cttacaagtc aagcctagcc tgataatcct attacatagt 1440
ttgaaaaata gtattttatt tctcagaaca aggtaaaaag gtgagtgggt gcatatgtac 1500
agagatttaa gacagagaaa cacacagaaa gagacacaca cacagccagg agtgggtaga 1560
tttcaggagg acaagagggg atagtataga caataaggaa ggaaatagta cttacaaatg 1620
actcctaagg gactgtgaga ctgagagggc tcacgcctct gtgttcagga tacttagttc 1680
atggcttttc tctttgactt tactaaaaga gaatgtctcc atacgcgttc taggcataca 1740
agggggtaac tcatgatgag aatggatgt gttattcttg ccctctcttt tgaggetctc 1800
tcataacccc tctatttcta gagacaacaa aatgtctgcc agtcctagcc ccctgcctg 1860
taggaaggca gaatgtaact gttctgtttg tttaacgatt aagtccaaat ctccaagtgc 1920
ggcactgcaa agagacgctt caagtgggga gaagcggcga taccatagag tccagatctt 1980
gcctccagag atttgcttta cttctctgat tttctgggta ctaattagct tcaggatagc 2040
ctgctctcat acttgggctg tagtttggag acaaaatatt ttctgccac tgtgtaacat 2100
agctgaggta aaaactgaac tatgtaaag actctactaa aagtttaggg aaaaaaaca 2160
ggaggagtat gacacaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2220
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2268

```

[0014]

```

<210> 28
<211> 374
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 28

```

```

Met Trp Phe Leu Thr Thr Leu Leu Leu Trp Val Pro Val Asp Gly Gln
1 5 10 15
Val Asp Thr Thr Lys Ala Val Ile Thr Leu Gln Pro Pro Trp Val Ser
20 25 30
Val Phe Gln Glu Glu Thr Val Thr Leu His Cys Glu Val Leu His Leu
35 40 45
Pro Gly Ser Ser Ser Thr Gln Trp Phe Leu Asn Gly Thr Ala Thr Gln
50 55 60
Thr Ser Thr Pro Ser Tyr Arg Ile Thr Ser Ala Ser Val Asn Asp Ser
65 70 75 80
Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Arg Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Pro Ile
85 90 95
Gln Leu Glu Ile His Arg Gly Trp Leu Leu Leu Gln Val Ser Ser Arg
100 105 110
Val Phe Thr Glu Gly Glu Pro Leu Ala Leu Arg Cys His Ala Trp Lys
115 120 125
Asp Lys Leu Val Tyr Asn Val Leu Tyr Tyr Arg Asn Gly Lys Ala Phe
130 135 140
Lys Phe Phe His Trp Asn Ser Asn Leu Thr Ile Leu Lys Thr Asn Ile
145 150 155 160
Ser His Asn Gly Thr Tyr His Cys Ser Gly Met Gly Lys His Arg Tyr
165 170 175
Thr Ser Ala Gly Ile Ser Val Thr Val Lys Glu Leu Phe Pro Ala Pro
180 185 190
Val Leu Asn Ala Ser Val Thr Ser Pro Leu Leu Glu Gly Asn Leu Val

```

	195		200		205
Thr	Leu Ser Cys Glu Thr	Lys Leu Leu Leu Gln	Arg Pro Gly Leu Gln		
	210	215	220		
Leu	Tyr Phe Ser Phe Tyr	Met Gly Ser Lys Thr	Leu Arg Gly Arg Asn		
225		230	235	240	
Thr	Ser Ser Glu Tyr Gln	Ile Leu Thr Ala Arg	Arg Glu Asp Ser Gly		
		245	250	255	
Leu	Tyr Trp Cys Glu Ala	Ala Thr Glu Asp Gly	Asn Val Leu Lys Arg		
		260	265	270	
Ser	Pro Glu Leu Glu Leu	Gln Val Leu Gly Leu	Gln Leu Pro Thr Pro		
		275	280	285	
Val	Trp Phe His Val Leu	Phe Tyr Leu Ala Val	Gly Ile Met Phe Leu		
		290	295	300	
Val	Asn Thr Val Leu Trp	Val Thr Ile Arg Lys	Glu Leu Lys Arg Lys		
305		310	315	320	
Lys	Lys Trp Asp Leu Glu	Ile Ser Leu Asp Ser	Gly His Glu Lys Lys		
		325	330	335	
Val	Ile Ser Ser Leu Gln	Glu Asp Arg His Leu	Glu Glu Glu Leu Lys		
		340	345	350	
Cys	Gln Glu Gln Lys Glu	Glu Gln Leu Gln Glu	Gly Val His Arg Lys		
		355	360	365	
Glu	Pro Gln Gly Ala Thr				
	370				

<210> 29
 <211> 1396
 <212> DNA
 <213> 智人 (Homo sapiens)
 <400> 29

[0015] gggatgacta tggagaccca aatgtctcag aatgtatgtc ccagaaacct gtggetgctt 60
 caaccattga cagttttgct gctgctggct tctgcagaca gtcaagctgc tcccccaag 120
 gctgtgctga aacttgagcc cccgtggate aacgtgctec aggaggactc tgtgactctg 180
 acatgccagg gggctcgcag cctgagagc gactccattc agtggttcca caatgggaat 240

ctcattceca cccacacgca gccagctac aggttcaagg ccaacaacaa tgacagcggg 300
 gagtacacgt gccagactgg ccagaccagc ctcagegacc ctgtgcatct gactgtgctt 360
 tccgaatggc tgggtctcca gaccctcac ctggagtcc aggagggaga aaccatcatg 420
 ctgaggtgcc acagctggaa ggacaagcct ctgggtcaagg tcacattctt ccagaatgga 480
 aaatcccaga aattctceca tttggatccc accttctcca tcccacaagc aaaccacagt 540
 cacagtggtg attaccactg cacaggaaac ataggctaca cgctgttctc atccaagcct 600
 gtgaccatca ctgtccaagt gccagcatg ggcagctctt caccaatggg ggtcattgtg 660
 gctgtggtea ttgcgactgc tgtagcagcc attgttgctg ctgtagtggc cttgatctac 720
 tgcaggaaaa agcggatttc agccaattcc actgatectg tgaaggetgc ccaatttgag 780
 ccacctggac gtcaaatgat tgccatcaga aagagacaac ttgaagaaac caacaatgac 840
 tatgaaacag ctgacggcgg ctacatgact ctgaacccca gggcacctac tgacgatgat 900
 aaaaacatct acctgactct tcttccaac gaccatgtca acagtaataa ctaaagagta 960
 acgttatgcc atgtggatcat actctcagct tgctgagtgg atgacaaaaa gaggggaatt 1020
 gttaaaggaa aatttaaagt gagactggaa aaatcctgag caaacaaaaa cacctggccc 1080
 ttagaaatag ctttaacttt gcttaacta caaacacaag caaaacttca cggggtcata 1140
 ctacatacaa gcataagcaa aacttaactt ggatcatttc tggtaaatgc ttatgttaga 1200
 aataagacaa cccagccaa tcacaagcag cctactaaca tataattagg tgactagga 1260
 ctttctaaga agatacctac ccccaaaaaa caattatgta attgaaaacc aaccgattgc 1320
 ctttattttg ctccacatt ttccaataa atacttgctt gtgactaaaa aaaaaaaaaa 1380
 aaaaaaaaaa aaaaaa 1396

<210> 30
 <211> 316
 <212> PRT
 <213> 智人 (Homo sapiens)

tccaagcctg	tgaccatcac	tgtccaagct	cccagctctt	caccgatggg	gatcattgtg	720
gctgtggta	ctgggattgc	tgtagcggcc	attgtttgctg	ctgtagtggc	cttgatctac	780
tgcaggaaaa	agcggatttc	agccaatccc	actaatcctg	atgaggctga	caaagttggg	840
gctgagaaca	caatcaccta	ttaacttctc	atgcacccgg	atgctctgga	agagcctgat	900
gaccagaacc	gtatntagtc	tccattgtct	tgcattggga	tttgagaaga	aaatcagaga	960
gggaagatct	ggtatttctc	ggcctaaatt	ccccttgggg	aggacaggga	gatgctgcag	1020
ttccaaaaga	gaaggtttct	tccagagtca	tctacctgag	tcttgaagct	ccctgtcctg	1080
aaagccacag	acaatatggt	cccaaataac	cgactgcacc	ttctgtgctt	cagctcttct	1140
tgacatcaag	gctcttccgt	tccacatcca	cacagccaat	ccaattaatc	aaaccactgt	1200
tattaacaga	taatagcaac	ttgggaaatg	cttatgttac	aggttacgtg	agaacaatca	1260
tgtaaatacta	tatgatttca	gaaatgttaa	aatagactaa	cctctaccag	cacattaaaaa	1320
gtgattgttt	ctgggtgata	aaattattga	tgatttttat	tttctttatt	tttctataaaa	1380
gatcatatata	tactttttata	ataaaacatt	ataaaaacaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	1440
aaaaaaaaaaaa	aaaaaaaaaaaa	aaaaaaaaaaaa	aaaaaaaaaaaa	aaaaaaaaaaaa	aaaaaa	1497
<210>	32					
<211>	291					
<212>	PRT					
<213>	智人 (Homo sapiens)					
<400>	32					
Met Gly Ile	Leu Ser Phe	Leu Pro Val	Leu Ala Thr	Glu Ser Asp	Trp	
1	5	10	15			
Ala Asp Cys	Lys Ser Pro	Gln Pro Trp	Gly His Met	Leu Leu Trp	Thr	
	20	25	30			
Ala Val Leu	Phe Leu Ala	Pro Val Ala	Gly Thr Pro	Ala Ala Pro	Pro	
	35	40	45			
Lys Ala Val	Leu Lys Leu	Glu Pro Gln	Trp Ile Asn	Val Leu Gln	Glu	
	50	55	60			
Asp Ser Val	Thr Leu Thr	Cys Arg Gly	Thr His Ser	Pro Glu Ser	Asp	
65	70	75	80			
Ser Ile Gln	Trp Phe His	Asn Gly Asn	Leu Ile Pro	Thr His Thr	Gln	
	85	90	95			
Pro Ser Tyr	Arg Phe Lys	Ala Asn Asn	Asn Asp Ser	Gly Glu Tyr	Thr	
	100	105	110			
Cys Gln Thr	Gly Gln Thr	Ser Leu Ser	Asp Pro Val	His Leu Thr	Val	
	115	120	125			
Leu Ser Glu	Trp Leu Val	Leu Gln Thr	Pro His Leu	Glu Phe Gln	Glu	
	130	135	140			
Gly Glu Thr	Ile Val Leu	Arg Cys His	Ser Trp Lys	Asp Lys Pro	Leu	
145	150	155	160			
Val Lys Val	Thr Phe Phe	Gln Asn Gly	Lys Ser Lys	Lys Phe Ser	Arg	
	165	170	175			
Ser Asp Pro	Asn Phe Ser	Ile Pro Gln	Ala Asn His	Ser His Ser	Gly	
	180	185	190			
Asp Tyr His	Cys Thr Gly	Asn Ile Gly	Tyr Thr Leu	Tyr Ser Ser	Lys	
	195	200	205			
Pro Val Thr	Ile Thr Val	Gln Ala Pro	Ser Ser Ser	Pro Met Gly	Ile	
	210	215	220			
Ile Val Ala	Val Val Thr	Gly Ile Ala	Val Ala Ala	Ile Val Ala	Ala	
225	230	235	240			
Val Val Ala	Leu Ile Tyr	Cys Arg Lys	Lys Arg Ile	Ser Ala Asn	Pro	
	245	250	255			
Thr Asn Pro	Asp Glu Ala	Asp Lys Val	Gly Ala Glu	Asn Thr Ile	Thr	
	260	265	270			
Tyr Ser Leu	Leu Met His	Pro Asp Ala	Leu Glu Glu	Pro Asp Asp	Gln	
	275	280	285			
Asn Arg Ile						
	290					

Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr Asn Leu Ser Thr Leu
 85 90 95
 Ser Asp Pro Val Gln Leu Glu Val His Ile Gly Trp Leu Leu Leu Gln
 100 105 110
 Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro Ile His Leu Arg Cys
 115 120 125
 His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val Thr Tyr Leu Gln Asn
 130 135 140
 Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser Asp Phe Tyr Ile Pro
 145 150 155 160
 Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe Cys Arg Gly Leu Val
 165 170 175
 Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn Ile Thr Ile Thr Gln
 180 185 190
 Gly Leu Ser Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln
 195 200 205
 Val Ser Phe Cys Leu Val Met Val Leu Leu Phe Ala Val Asp Thr Gly
 210 215 220
 Leu Tyr Phe Ser Val Lys Thr Asn Ile Arg Ser Ser Thr Arg Asp Trp
 225 230 235 240
 Lys Asp His Lys Phe Lys Trp Arg Lys Asp Pro Gln Asp Lys
 245 250

<210> 35
 <211> 820
 <212> DNA
 <213> 智人 (Homo sapiens)
 <400> 35

[0019] cactccagtg tggcatcatg tggcagctgc tectcccaac tgetctgcta cttctagttt 60
 cagctggcat gcggactgaa gatctccaa aggetgtggt gttcctggag cctcaatggt 120
 acagcgtgct tgagaaggac agtgtgactc tgaagtgcc gggagcctac tccctgagg 180
 caaattccac acagtggttt cacaatgaga gcctcatctc aagccaggcc tcgactact 240
 tcaattgacgc tgccacagtc aacgacagtg gagatcacag gtgccagaca aacctctca 300
 ccctcagtga cccggtgcag ctagaagtcc atatcggctg gctgttgctc caggcccctc 360
 ggtgggtggt caaggaggaa gaccctattc acctgagggtg tcacagctgg aagaacctg 420
 ctctgcataa ggtcacatat ttacagaatg gcaaagacag gaagtatttt catcataatt 480
 ctgacttcca cattccaaaa gccacactca aagatagcgg ctctacttc tgcagggggtc 540
 ttgttgggag taaaaatgtg tcttcagaga ctgtgaacat caccatcact caaggtttgg 600
 cagtgtcaac catctcatca ttctctccac ctgggtacca agtctcttctc tgcttgggtga 660
 tggctactcct ttttgcagtg gacacaggac tatatttctc tgtgaagaca aacattttaa 720
 gctcaacaag agactggaag gaccataaac ttaaattggag aaaggaccct caagacaat 780
 gacccccatc ccatgggagt aataagagca gtggcagcag 820

<210> 36
 <211> 233
 <212> PRT
 <213> 智人 (Homo sapiens)
 <400> 36

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

					85					90					95				
	Ser	Asp	Pro	Val	Gln	Leu	Glu	Val	His	Ile	Gly	Trp	Leu	Leu	Leu	Gln			
				100					105					110					
	Ala	Pro	Arg	Trp	Val	Phe	Lys	Glu	Glu	Asp	Pro	Ile	His	Leu	Arg	Cys			
			115					120					125						
	His	Ser	Trp	Lys	Asn	Thr	Ala	Leu	His	Lys	Val	Thr	Tyr	Leu	Gln	Asn			
		130				135						140							
	Gly	Lys	Asp	Arg	Lys	Tyr	Phe	His	His	Asn	Ser	Asp	Phe	His	Ile	Pro			
	145					150					155				160				
	Lys	Ala	Thr	Leu	Lys	Asp	Ser	Gly	Ser	Tyr	Phe	Cys	Arg	Gly	Leu	Val			
				165						170					175				
	Gly	Ser	Lys	Asn	Val	Ser	Ser	Glu	Thr	Val	Asn	Ile	Thr	Ile	Thr	Gln			
				180					185						190				
	Gly	Leu	Ala	Val	Ser	Thr	Ile	Ser	Ser	Phe	Ser	Pro	Pro	Gly	Tyr	Gln			
		195						200				205							
	Val	Ser	Phe	Cys	Leu	Val	Met	Val	Leu	Leu	Phe	Ala	Val	Asp	Thr	Gly			
		210					215					220							
	Leu	Tyr	Phe	Ser	Val	Lys	Thr	Asn	Ile										
	225					230													
	<210>	37																	
	<211>	330																	
	<212>	PRT																	
	<213>	智人 (Homo sapiens)																	
	<400>	37																	
	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys			
	1			5					10					15					
	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr			
			20					25				30							
[0020]	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser			
			35				40					45							
	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser			
		50				55					60								
	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr			
	65				70					75					80				
	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys			
				85					90						95				
	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys			
			100					105					110						
	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro			
			115					120					125						
	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys			
		130				135						140							
	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp			
	145				150						155				160				
	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu			
				165						170					175				
	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu			
			180					185					190						
	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn			
			195				200					205							
	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly			
		210				215						220							
	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu			
	225					230					235				240				
	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr			
				245						250					255				
	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn			

<211> 327
 <212> PRT
 <213> 智人 (Homo sapiens)
 <400> 39
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 [0022] Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325
 <210> 40
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 40
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ala Ile Asp Pro Lys Thr Gly Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser
 115
 <210> 41
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 41
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Asn
 85 90 95
 Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 <210> 42
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 褐鼠 (*Rattus norvegicus*)
 <400> 42
 Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Ser Leu Val Gln Pro Gly Lys
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gln Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Asn
 65 70 75 80
 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 43
 <211> 112
 <212> PRT

<213> 褐鼠 (Rattus norvegicus)
 <400> 43
 Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Met Ser Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Gly Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
 20 25 30
 Asn Gly Asn Thr Tyr Val Ser Trp Tyr Ile Gln Lys Pro Ser Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ile Ser
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105 110
 <210> 44
 <211> 328
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 44
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu
 225 230 235 240
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270

[0024]

	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
			275					280					285			
	Leu	Val	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
		290					295					300				
	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
	305					310					315					320
	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro								
					325											
	<210>	45														
	<211>	338														
	<212>	PRT														
	<213>	人工的														
	<220>															
	<223>	人工产生的序列														
	<400>	45														
	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser
	1				5					10					15	
	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys
			20						25				30			
	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu
			35					40					45			
	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu
		50					55					60				
	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr
	65					70					75					80
	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val
				85						90					95	
[0025]	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro
			100						105					110		
	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe
			115					120					125			
	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val
			130				135					140				
	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe
	145					150					155					160
	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro
				165						170					175	
	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr
			180						185					190		
	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val
			195					200					205			
	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala
			210				215					220				
	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Cys	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg
	225					230					235					240
	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Trp	Cys	Leu	Val	Lys	Gly
				245						250					255	
	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro
				260					265					270		
	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser
			275					280					285			
	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln
			290				295					300				
	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His
	305					310					315					320
	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	His	His	His	His	His	His
				325						330						335

His His

<210> 46
 <211> 336
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 46

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 [0026] 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu
 225 230 235 240
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
 325 330 335

<210> 47
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列

<400> 47
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Asn
 85 90 95
 Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
 115 120 125
 Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
 130 135 140
 Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
 145 150 155 160
 Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
 165 170 175
 Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
 180 185 190
 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
 195 200 205
 Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 225 230 235 240
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 245 250 255
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 260 265 270
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 275 280 285
 Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 290 295 300
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 305 310 315 320
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 325 330 335
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 340 345 350
 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
 355 360 365
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 370 375 380
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 385 390 395 400
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 405 410 415
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 420 425 430
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro His His His His His His
 435 440 445

[0027]

His His
 450
 <210> 48
 <211> 222
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 48
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ala Ile Asp Pro Lys Thr Gly Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser Ala Ser Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
 115 120 125
 Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
 130 135 140
 [0028] Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
 145 150 155 160
 Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
 165 170 175
 Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
 180 185 190
 Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
 195 200 205
 Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215 220
 <210> 49
 <211> 458
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 49
 Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Ser Leu Val Gln Pro Gly Lys
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Thr Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gln Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Asn
 65 70 75 80
 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Glu Glu Asp Thr Ala Val Tyr

				85					90					95			
	Tyr	Cys	Arg	Tyr	Val	His	Tyr	Gly	Ala	Tyr	Tyr	Gly	Val	Asp	Ala	Trp	
				100					105					110			
	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	
				115					120					125			
	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	
				130					135					140			
	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	
				145					150					155			160
	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	
				165					170					175			
	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	
				180					185					190			
	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	
				195					200					205			
	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	
				210					215					220			
	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	
				225					230					235			240
	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	
				245					250					255			
	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	
				260					265					270			
	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	
				275					280					285			
	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	
				290					295					300			
[0029]	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	
				305					310					315		320	
	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	
				325					330					335			
	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	
				340					345					350			
	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Cys	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	
				355					360					365			
	Ser	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	
				370					375					380			
	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	
				385					390					395		400	
	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Val	Ser	Lys	Leu	Thr	
				405					410					415			
	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	
				420					425					430			
	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	
				435					440					445			
	Ser	Pro	Asp	Tyr	Lys	Asp	Asp	Asp	Asp	Lys							
				450					455								
	<210>	50															
	<211>	219															
	<212>	PRT															
	<213>	人工的															
	<220>																
	<223>	人工产生的序列															
	<400>	50															
	Asp	Val	Val	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Val	Ser	Met	Ser	Val	Ser	Leu	Gly	
	1			5						10					15		
	Gly	Gln	Val	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Asn	

20 25 30
 Asn Gly Asn Thr Tyr Val Ser Trp Tyr Ile Gln Lys Pro Ser Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ile Ser
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Pro Asp Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105 110
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

[0030]

<210> 51
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 51
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Ala Arg Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 52
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 52
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 53
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 53
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 <210> 54
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 54
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ala Ile Asp Pro Lys Thr Gly Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro

[0031]

		115					120					125					
	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	
		130					135					140					
	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	
	145					150					155				160		
	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	
				165						170					175		
	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	
			180							185					190		
	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	
			195						200						205		
	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	
	210							215				220					
	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Arg	Gly	Gly	Pro	Lys	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	
	225					230					235					240	
	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	
				245						250					255		
	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	
			260						265						270		
	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	
			275						280						285		
	Glu	Gln	Phe	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	
			290					295				300					
	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	
	305					310						315				320	
	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	
				325						330					335		
[0032]	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Lys	Glu	
			340						345					350			
	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	
			355					360						365			
	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	
			370					375					380				
	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	
	385					390						395				400	
	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	
				405						410					415		
	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	Arg	Tyr	Thr	
			420						425					430			
	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	His								
			435					440						445			
	<210>	55															
	<211>	455															
	<212>	PRT															
	<213>	人工的															
	<220>																
	<223>	人工产生的序列															
	<400>	55															
	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	
	1				5					10					15		
	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Ala	
			20						25					30			
	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
			35					40					45				
	Ala	Gln	Ile	Lys	Ala	Lys	Ser	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Glu	
		50					55						60				

	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Ser
	65					70					75					80
	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
					85					90					95	
	Tyr	Cys	Arg	Tyr	Val	His	Tyr	Gly	Ala	Tyr	Tyr	Gly	Val	Asp	Ala	Trp
				100					105					110		
	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro
			115					120					125			
	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr
			130				135					140				
	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr
	145					150					155					160
	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro
				165						170					175	
	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr
			180						185					190		
	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp
			195					200					205			
	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr
	210					215						220				
	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Arg	Gly	Gly	Pro
	225				230						235					240
	Lys	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser
				245						250					255	
	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp
			260						265					270		
	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn
			275					280					285			
[0033]	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val
	290					295						300				
	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu
	305				310						315					320
	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys
				325						330					335	
	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr
			340						345					350		
	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr
			355					360					365			
	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu
	370					375						380				
	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu
	385				390						395					400
	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys
				405						410					415	
	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu
			420						425					430		
	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Glu	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Asp
			435					440						445		
	Tyr	Lys	Asp	Asp	Asp	Asp	Lys									
	450						455									
	<210>	56														
	<211>	219														
	<212>	PRT														
	<213>	人工的														
	<220>															
	<223>	人工产生的序列														
	<400>	56														

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

[0034]

<210> 57
 <211> 336
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 57

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu
 225 230 235 240
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
 325 330 335

<210> 58
 <211> 338
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 58

[0035]

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
 1 5 10 15
 Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
 20 25 30
 Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
 35 40 45
 Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
 50 55 60
 Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
 65 70 75 80
 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
 85 90 95
 Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 100 105 110
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 115 120 125
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 130 135 140
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 145 150 155 160
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 165 170 175
 Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 180 185 190
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 195 200 205
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 210 215 220
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 225 230 235 240

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
 245 250 255
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 260 265 270
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 275 280 285
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 290 295 300
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 305 310 315 320
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro His His His His His His
 325 330 335
 His His

<210> 59
 <211> 230
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 59

[0036]

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 1 5 10 15
 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 20 25 30
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 35 40 45
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 50 55 60
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 65 70 75 80
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 85 90 95
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 100 105 110
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 115 120 125
 Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
 130 135 140
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 145 150 155 160
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 165 170 175
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 180 185 190
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 195 200 205
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys
 210 215 220
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 225 230

<210> 60
 <211> 325
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列

	50					55					60					
	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr
	65					70					75					80
	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
				85						90					95	
	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
			100					105						110		
	Glu	Phe	Arg	Gly	Gly	Pro	Lys	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
			115					120					125			
	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
		130						135				140				
	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp
	145					150					155					160
	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe
				165						170					175	
	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp
			180						185					190		
	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu
			195					200					205			
	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg
		210					215					220				
	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys
	225					230					235					240
	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp
				245						250					255	
	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
			260						265					270		
	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser
			275					280					285			
[0038]	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser
		290						295				300				
	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Glu	Ser
	305					310					315					320
	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro											
				325												
	<210>	62														
	<211>	325														
	<212>	PRT														
	<213>	人工的														
	<220>															
	<223>	人工产生的序列														
	<400>	62														
	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg
	1				5					10					15	
	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
			20						25					30		
	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
			35					40				45				
	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
		50					55					60				
	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr
	65					70					75					80
	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
				85						90					95	
	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
			100					105						110		
	Glu	Phe	Arg	Gly	Gly	Pro	Lys	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys

115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175
 Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Pro
 325

[0039]

<210> 63
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 63
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 1 5 10 15
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 20 25 30
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 35 40 45
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 50 55 60
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 65 70 75 80
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 85 90 95
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105
 <210> 64
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 64
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 65
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 65
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Gln Ala Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 66
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 66
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Gln Ala Trp

100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 67
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 67
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Gln Ala Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 68
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 68
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 69
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 69
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

[0041]

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 72
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 72

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

[0043]

<210> 73
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 73

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

<210> 74
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 74

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

<210> 75

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 75

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

[0044]

<210> 76

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 76

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

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 77
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 77

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

[0045] <210> 78
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 78

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

<210> 79
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列

<400> 79
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Gly Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Tyr Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 80

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 80

[0046]

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

<210> 81

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 81

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

<223> 人工产生的序列

<400> 84

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

<210> 85

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 85

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

<210> 86

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 86

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

[0048]

<220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 89
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Ser Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 90
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的

<220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 90

[0050]

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

<210> 91
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的

<220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 91

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

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 92
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 92
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Gly Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 93
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 93
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Gly Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 94
 <211> 122
 <212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 94

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

<210> 95

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 95

[0052]

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

<210> 96

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 96

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

Ala Gln Ile Lys Ser Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80
Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 97
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工的
<220>
<223> 人工产生的序列
<400> 97
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Gln Ile Lys Gly Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80
Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 98
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工的
<220>
<223> 人工产生的序列
<400> 98
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Gln Ile Lys Gly Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80
Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 99

<211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 99
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Gly Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 100
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 100

[0054]

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

<210> 101
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 101

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

		35					40					45					
	Ala	Gln	Ile	Lys	Asp	Lys	Ser	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Glu	
		50					55					60					
	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Ala	Asp	Ser	Lys	Asn	Ser	
	65					70					75				80		
	Ile	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	
					85					90					95		
	Tyr	Cys	Arg	Tyr	Val	His	Tyr	Ser	Ala	Ser	Tyr	Gly	Val	Asp	Ile	Trp	
				100					105					110			
	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
				115					120								
	<210>	102															
	<211>	122															
	<212>	PRT															
	<213>	人工的															
	<220>																
	<223>	人工产生的序列															
	<400>	102															
	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	
	1				5					10					15		
	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Ala	
				20					25					30			
	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
			35				40						45				
	Ala	Gln	Ile	Lys	Asp	Lys	Ser	Gln	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Glu	
		50					55					60					
	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Ala	Asp	Ser	Lys	Asn	Ser	
	65					70					75				80		
[0055]	Ile	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	
					85					90					95		
	Tyr	Cys	Arg	Tyr	Val	His	Tyr	Ser	Ala	Ser	Tyr	Gly	Val	Asp	Ile	Trp	
				100					105					110			
	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
				115					120								
	<210>	103															
	<211>	122															
	<212>	PRT															
	<213>	人工的															
	<220>																
	<223>	人工产生的序列															
	<400>	103															
	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	
	1				5					10					15		
	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Ala	
				20					25					30			
	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
			35				40						45				
	Ala	Gln	Ile	Lys	Asp	Lys	Ser	Gln	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Glu	
		50					55					60					
	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Ala	Asp	Ser	Lys	Asn	Ser	
	65					70					75				80		
	Ile	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	
					85					90					95		
	Tyr	Cys	Arg	Tyr	Val	His	Tyr	Ser	Ala	Ser	Tyr	Gly	Val	Asp	Ala	Trp	
				100					105					110			
	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
				115					120								

<210> 104
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 104
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 105
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 [0056] <223> 人工产生的序列
 <400> 105
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 106
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 106
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 107
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 107
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
 [0057] 65 70 75 80
 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 108
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 108
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120
 <210> 109
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 109
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 110
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 [0058] <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 110
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 111
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 111
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala

	20	25	30
	Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
	35	40	45
	Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu		
	50	55	60
	Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser		
	65	70	75
	Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr		
	85	90	95
	Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp		
	100	105	110
	Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser		
	115	120	
	<210> 112		
	<211> 122		
	<212> PRT		
	<213> 人工的		
	<220>		
	<223> 人工产生的序列		
	<400> 112		
	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg		
	1	5	10
	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala		
	20	25	30
	Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
	35	40	45
[0059]	Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu		
	50	55	60
	Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser		
	65	70	75
	Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr		
	85	90	95
	Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp		
	100	105	110
	Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser		
	115	120	
	<210> 113		
	<211> 122		
	<212> PRT		
	<213> 人工的		
	<220>		
	<223> 人工产生的序列		
	<400> 113		
	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg		
	1	5	10
	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala		
	20	25	30
	Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
	35	40	45
	Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu		
	50	55	60
	Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser		
	65	70	75
	Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr		
	85	90	95

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 114
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 114
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 115
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 115
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 116
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 116

[0060]

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

<210> 117

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 117

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

[0061]

<210> 118

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 118

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

				85					90					95		
	Tyr	Cys	Arg	Tyr	Val	His	Tyr	Ser	Ala	Ser	Tyr	Gly	Val	Asp	Ile	Trp
				100					105					110		
	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
			115					120								
	<210>		119													
	<211>		122													
	<212>		PRT													
	<213>		人工的													
	<220>															
	<223>		人工产生的序列													
	<400>		119													
	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
	1				5					10					15	
	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Ala
			20						25					30		
	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
			35					40					45			
	Ala	Gln	Ile	Lys	Asp	Lys	Ser	Gln	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Glu
		50					55					60				
	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Ser
	65				70						75					80
	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
					85					90					95	
	Tyr	Cys	Arg	Tyr	Val	His	Tyr	Ser	Ala	Ser	Tyr	Gly	Val	Asp	Ile	Trp
				100					105					110		
	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
			115					120								
[0062]	<210>		120													
	<211>		122													
	<212>		PRT													
	<213>		人工的													
	<220>															
	<223>		人工产生的序列													
	<400>		120													
	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
	1				5					10					15	
	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Ala
			20						25					30		
	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
			35					40					45			
	Ala	Gln	Ile	Lys	Asp	Lys	Ser	Gln	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Glu
		50					55					60				
	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Ser
	65				70						75					80
	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
					85					90					95	
	Tyr	Cys	Arg	Tyr	Val	His	Tyr	Ser	Ala	Ser	Tyr	Gly	Val	Asp	Ala	Trp
				100					105					110		
	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
			115					120								
	<210>		121													
	<211>		122													
	<212>		PRT													
	<213>		人工的													
	<220>															
	<223>		人工产生的序列													

<400> 121
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Val Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 122

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 122

[0063]

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

<210> 123

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 123

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

<223> 人工产生的序列

<400> 126

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

<210> 127

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 127

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

<210> 128

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 128

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

[0065]

```

65              70              75              80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85              90              95
Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100            105            110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115            120
<210> 129
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工的
<220>
<223> 人工产生的序列
<400> 129
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1      5      10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35      40      45
Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50      55      60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65      70      75      80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85      90      95
Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100     105     110
[0066] Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115            120
<210> 130
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工的
<220>
<223> 人工产生的序列
<400> 130
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1      5      10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35      40      45
Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50      55      60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65      70      75      80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85      90      95
Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100     105     110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115            120
<210> 131
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工的

```

<220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 131
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 132

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 132

[0067] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 133

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 133

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

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 134
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 134
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 135
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 135
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 136
 <211> 122
 <212> PRT

<213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 136
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 137

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 137

[0069]

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

<210> 138

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 138

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

	50					55					60						
	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Ala	Asp	Ser	Lys	Asn	Ser	
	65					70					75						80
	Ile	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	
					85					90						95	
	Tyr	Cys	Arg	Tyr	Val	His	Tyr	Ala	Ala	Ala	Glu	Met	Val	Arg	Asp	Asp	
				100				105						110			
	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
			115					120									
	<210>	139															
	<211>	128															
	<212>	PRT															
	<213>	人工的															
	<220>																
	<223>	人工产生的序列															
	<400>	139															
	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	
	1				5					10					15		
	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Ala	
				20					25					30			
	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
			35				40						45				
	Ala	Gln	Ile	Lys	Asp	Lys	Ser	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Glu	
		50				55					60						
	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Ala	Asp	Ser	Lys	Asn	Ser	
	65				70						75						80
	Ile	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	
					85					90						95	
[0070]	Tyr	Cys	Arg	Tyr	Val	His	Tyr	Ala	Ala	Ala	Glu	Met	Val	Arg	Asp	Ser	
				100				105						110			
	Tyr	Gly	Val	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	
			115					120						125			
	<210>	140															
	<211>	128															
	<212>	PRT															
	<213>	人工的															
	<220>																
	<223>	人工产生的序列															
	<400>	140															
	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	
	1				5					10					15		
	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Ala	
				20					25					30			
	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
			35				40						45				
	Ala	Gln	Ile	Lys	Asp	Lys	Ser	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Glu	
		50				55					60						
	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Ala	Asp	Ser	Lys	Asn	Ser	
	65				70						75						80
	Ile	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	
					85					90						95	
	Tyr	Cys	Arg	Tyr	Val	His	Tyr	Ala	Ala	Val	Arg	Arg	Arg	Leu	Ser	Ser	
				100				105						110			
	Tyr	Gly	Val	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	
			115					120						125			
	<210>	141															
	<211>	122															

<212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 141
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 142
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 142

[0071] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 143
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 143

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

Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80
Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 144
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工的
<220>
<223> 人工产生的序列
<400> 144
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80
Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ile Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 145
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工的
<220>
<223> 人工产生的序列
<400> 145
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 146

<211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 146
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 147
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 147

[0073]

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

<210> 148
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 148

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

		35					40					45					
	Ala	Gln	Ile	Lys	Asp	Lys	Ser	Gln	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Glu	
		50					55					60					
	Ser	Val	Gln	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Ser	
	65					70					75				80		
	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	
					85					90					95		
	Tyr	Cys	Arg	Tyr	Val	His	Tyr	Ala	Ala	Gly	Tyr	Gly	Val	Asp	Ala	Trp	
				100					105					110			
	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
				115					120								
	<210>	149															
	<211>	122															
	<212>	PRT															
	<213>	人工的															
	<220>																
	<223>	人工产生的序列															
	<400>	149															
	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	
	1				5					10					15		
	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Ala	
				20					25					30			
	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
			35				40						45				
	Ala	Gln	Ile	Lys	Asp	Lys	Ser	Gln	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Glu	
		50					55					60					
	Ser	Val	Ser	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Ser	
	65					70					75				80		
[0074]	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	
					85					90					95		
	Tyr	Cys	Arg	Tyr	Val	His	Tyr	Ala	Ala	Gly	Tyr	Gly	Val	Asp	Ala	Trp	
				100					105					110			
	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
				115					120								
	<210>	150															
	<211>	122															
	<212>	PRT															
	<213>	人工的															
	<220>																
	<223>	人工产生的序列															
	<400>	150															
	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	
	1				5					10					15		
	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Ala	
				20					25					30			
	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
			35				40						45				
	Ala	Gln	Ile	Lys	Asp	Lys	Ser	Gln	Asn	Tyr	Ala	Phe	Tyr	Tyr	Ala	Glu	
		50					55					60					
	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Ser	
	65					70					75				80		
	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	
					85					90					95		
	Tyr	Cys	Arg	Tyr	Val	His	Tyr	Ala	Ala	Gly	Tyr	Gly	Val	Asp	Ala	Trp	
				100					105					110			
	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
				115					120								

<210> 151
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 151
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Gly Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

[0075]

<210> 152
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 152
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Leu Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 153
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 153
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Pro Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 154
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 154
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Gln Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
 [0076] 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 155
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 155
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Ser Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120
 <210> 156
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 156
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Val Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 157
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 [0077] <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 157
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Phe Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 158
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 158
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala

			20					25				30				
	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
			35					40					45			
	Ala	Gln	Ile	Lys	Asp	Lys	Ser	Gln	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Gly	Ala	Glu
			50				55					60				
	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Ser
	65					70					75				80	
	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
					85					90					95	
	Tyr	Cys	Arg	Tyr	Val	His	Tyr	Ala	Ala	Gly	Tyr	Gly	Val	Asp	Ala	Trp
			100					105						110		
	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
			115					120								
	<210>		159													
	<211>		122													
	<212>		PRT													
	<213>		人工的													
	<220>															
	<223>		人工产生的序列													
	<400>		159													
	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
	1				5					10					15	
	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Ala
			20						25					30		
	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
			35					40					45			
	Ala	Gln	Ile	Lys	Asp	Lys	Ser	Gln	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Ile	Ala	Glu
			50				55					60				
[0078]	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Ser
	65					70					75				80	
	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
					85					90					95	
	Tyr	Cys	Arg	Tyr	Val	His	Tyr	Ala	Ala	Gly	Tyr	Gly	Val	Asp	Ala	Trp
			100					105						110		
	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
			115					120								
	<210>		160													
	<211>		122													
	<212>		PRT													
	<213>		人工的													
	<220>															
	<223>		人工产生的序列													
	<400>		160													
	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
	1				5					10					15	
	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Ala
			20						25					30		
	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
			35					40					45			
	Ala	Gln	Ile	Lys	Asp	Lys	Ser	Gln	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Leu	Ala	Glu
			50				55					60				
	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Ser
	65					70					75				80	
	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
					85					90					95	
	Tyr	Cys	Arg	Tyr	Val	His	Tyr	Ala	Ala	Gly	Tyr	Gly	Val	Asp	Ala	Trp
			100					105						110		

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 161
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 161
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Pro Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 162
 <211> 122
 <212> PRT
 [0079] <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 162
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Gln Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 163
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 163
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Thr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 164
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 164
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Val Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 165
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 165
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Gly Tyr Gly Val Asp Ala Trp

			100						105						110	
	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
			115					120								
	<210>		166													
	<211>		122													
	<212>		PRT													
	<213>		人工的													
	<220>															
	<223>		人工产生的序列													
	<400>		166													
	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
	1				5					10					15	
	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Ala
				20					25					30		
	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
			35					40					45			
	Ala	Gln	Ile	Lys	Asp	Lys	Ser	Gln	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Glu
		50					55					60				
	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Ala	Asp	Ser	Lys	Asn	Ser
	65					70					75					80
	Ile	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
					85					90					95	
	Tyr	Cys	Arg	Tyr	Val	His	Tyr	Ala	Ala	Gly	Tyr	Gly	Val	Asp	Ile	Trp
				100					105					110		
	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
			115					120								
	<210>		167													
	<211>		122													
[0081]	<212>		PRT													
	<213>		人工的													
	<220>															
	<223>		人工产生的序列													
	<400>		167													
	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
	1				5					10					15	
	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Ala
				20					25					30		
	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
			35					40					45			
	Ala	Gln	Ile	Lys	Asp	Lys	Ser	Gln	Asn	Tyr	Ala	Gln	Tyr	Tyr	Ala	Glu
		50					55					60				
	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Ala	Asp	Ser	Lys	Asn	Ser
	65					70					75					80
	Ile	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
					85					90					95	
	Tyr	Cys	Arg	Tyr	Val	His	Tyr	Ala	Ala	Gly	Tyr	Gly	Val	Asp	Ile	Trp
				100					105					110		
	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
			115					120								
	<210>		168													
	<211>		122													
	<212>		PRT													
	<213>		人工的													
	<220>															
	<223>		人工产生的序列													
	<400>		168													

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

<210> 169

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 169

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

[0082]

<210> 170

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 170

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

				85						90				95			
	Thr	Arg	Phe	Tyr	Ser	Tyr	Thr	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	
				100					105					110			
	Val	Ser	Ser														
				115													
	<210>			171													
	<211>			115													
	<212>			PRT													
	<213>			人工的													
	<220>																
	<223>			人工产生的序列													
	<400>			171													
	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	
	1				5					10					15		
	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr	
				20					25					30			
	Glu	Met	His	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile		
			35				40					45					
	Gly	Ala	Ile	Asp	Gly	Lys	Thr	Pro	Asp	Thr	Ala	Glu	Ser	Gln	Lys	Phe	
		50					55					60					
	Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr	
	65					70					75					80	
	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
					85					90					95		
	Thr	Arg	Phe	Tyr	Ser	Tyr	Thr	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	
				100					105					110			
	Val	Ser	Ser														
				115													
[0083]	<210>			172													
	<211>			115													
	<212>			PRT													
	<213>			人工的													
	<220>																
	<223>			人工产生的序列													
	<400>			172													
	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	
	1				5					10					15		
	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr	
				20					25					30			
	Glu	Met	His	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile		
			35				40					45					
	Gly	Ala	Ile	Asp	Gly	Lys	Thr	Pro	Asp	Thr	Ala	Tyr	Glu	Gln	Lys	Phe	
		50					55					60					
	Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr	
	65					70					75					80	
	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
					85					90					95		
	Thr	Arg	Phe	Tyr	Ser	Tyr	Thr	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	
				100					105					110			
	Val	Ser	Ser														
				115													
	<210>			173													
	<211>			115													
	<212>			PRT													
	<213>			人工的													
	<220>																
	<223>			人工产生的序列													

<400> 173
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Asp Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser
 115
 <210> 174
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 174
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 [0084] Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ala Ile Asp Gly Glu Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser
 115
 <210> 175
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 175
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ala Ile Asp Gly Asp Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Glu Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser
 115
 <210> 176
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 176

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

[0085]

Val Ser Ser
 115
 <210> 177
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 177

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

Val Ser Ser
 115
 <210> 178
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>

<223> 人工产生的序列

<400> 178

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

<210> 179

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 179

[0086]

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

<210> 180

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 180

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

	65				70					75				80		
	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
					85					90				95		
	Thr	Arg	Phe	Tyr	Ser	Tyr	Thr	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr
				100					105					110		
	Val	Ser	Ser													
			115													
	<210>		181													
	<211>		115													
	<212>		PRT													
	<213>		人工的													
	<220>															
	<223>		人工产生的序列													
	<400>		181													
	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
	1				5					10					15	
	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr
				20					25					30		
	Glu	Met	His	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Glu	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
			35				40						45			
	Gly	Ala	Ile	Asp	Gly	Lys	Thr	Pro	Asp	Thr	Ala	Tyr	Glu	Gln	Lys	Phe
		50					55					60				
	Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
	65					70					75					80
	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
					85					90					95	
	Thr	Arg	Phe	Tyr	Ser	Tyr	Thr	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr
				100					105					110		
[0087]	Val	Ser	Ser													
			115													
	<210>		182													
	<211>		115													
	<212>		PRT													
	<213>		人工的													
	<220>															
	<223>		人工产生的序列													
	<400>		182													
	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
	1				5					10					15	
	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr
				20					25					30		
	Glu	Met	His	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
			35				40						45			
	Gly	Ala	Ile	Asp	Gly	Glu	Thr	Pro	Asp	Thr	Ala	Tyr	Ser	Gln	Lys	Phe
		50					55					60				
	Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
	65					70					75					80
	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
					85					90					95	
	Thr	Arg	Phe	Tyr	Ser	Tyr	Thr	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr
				100					105					110		
	Val	Ser	Ser													
			115													
	<210>		183													
	<211>		115													
	<212>		PRT													
	<213>		人工的													

<220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 183
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ala Ile Asp Gly Glu Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser
 115

<210> 184
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 人工的

<220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 184

[0088] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ala Ile Asp Gly Glu Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser
 115

<210> 185
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 人工的

<220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 185

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

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser
 115
 <210> 186
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 186
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser
 115
 <210> 187
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 187
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Glu Asp Tyr
 20 25 30
 Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser
 115
 <210> 188
 <211> 115
 <212> PRT

<213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 188
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser
 115

<210> 189
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 189

[0090]

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

<210> 190
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 190

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

	50					55					60						
	Lys	Gly	Arg	Val	Glu	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr	
	65					70					75					80	
	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
					85					90					95		
	Thr	Arg	Phe	Tyr	Ser	Tyr	Thr	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	
				100					105					110			
	Val	Ser	Ser														
				115													
	<210>	191															
	<211>	115															
	<212>	PRT															
	<213>	人工的															
	<220>																
	<223>	人工产生的序列															
	<400>	191															
	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	
	1				5					10				15			
	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr	
				20					25					30			
	Glu	Met	His	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	
			35				40						45				
	Gly	Ala	Ile	Asp	Gly	Lys	Thr	Pro	Asp	Thr	Ala	Tyr	Ser	Gln	Lys	Phe	
		50				55						60					
	Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr	
	65					70					75					80	
	Met	Glu	Leu	Glu	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
					85					90					95		
[0091]	Thr	Arg	Phe	Tyr	Ser	Tyr	Thr	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	
				100					105					110			
	Val	Ser	Ser														
				115													
	<210>	192															
	<211>	115															
	<212>	PRT															
	<213>	人工的															
	<220>																
	<223>	人工产生的序列															
	<400>	192															
	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	
	1				5					10				15			
	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr	
				20					25					30			
	Glu	Met	His	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	
			35				40						45				
	Gly	Ala	Ile	Asp	Gly	Lys	Thr	Pro	Asp	Thr	Ala	Tyr	Ser	Gln	Lys	Phe	
		50				55						60					
	Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr	
	65					70					75					80	
	Met	Glu	Leu	Ser	Glu	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
					85					90					95		
	Thr	Arg	Phe	Tyr	Ser	Tyr	Thr	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	
				100					105					110			
	Val	Ser	Ser														
				115													
	<210>	193															
	<211>	115															

<212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 193
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Glu Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser
 115

<210> 194
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 194

[0092]

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

<210> 195
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 195

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

Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Glu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser
 115
 <210> 196
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 196
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ala Ile Asp Gly Glu Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Glu Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser
 115
 <210> 197
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 197
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ala Ile Asp Gly Glu Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser
 115
 <210> 198

[0093]

<211> 115
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 198
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ala Ile Asp Gly Glu Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Asp Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser
 115

<210> 199
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 199

[0094]

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

<210> 200
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 200

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

		35					40					45				
	Gly	Ala	Ile	Asp	Gly	Glu	Thr	Pro	Asp	Thr	Ala	Tyr	Ser	Glu	Lys	Phe
		50					55					60				
	Glu	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
	65					70					75				80	
	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
					85					90					95	
	Thr	Arg	Phe	Tyr	Ser	Tyr	Thr	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr
				100					105					110		
	Val	Ser	Ser													
	<210>	201														
	<211>	115														
	<212>	PRT														
	<213>	人工的														
	<220>															
	<223>	人工产生的序列														
	<400>	201														
	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
	1				5					10					15	
	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr
				20					25					30		
	Glu	Met	His	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Glu	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
			35				40						45			
	Gly	Ala	Ile	Asp	Gly	Glu	Thr	Pro	Asp	Thr	Ala	Tyr	Ser	Gln	Lys	Phe
		50					55					60				
	Glu	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
	65					70					75				80	
[0095]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Glu	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
					85					90					95	
	Thr	Arg	Phe	Tyr	Ser	Tyr	Thr	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr
				100					105					110		
	Val	Ser	Ser													
	<210>	202														
	<211>	115														
	<212>	PRT														
	<213>	人工的														
	<220>															
	<223>	人工产生的序列														
	<400>	202														
	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
	1				5					10					15	
	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Glu	Asp	Tyr
				20					25					30		
	Glu	Met	His	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Glu	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
			35				40						45			
	Gly	Ala	Ile	Asp	Gly	Glu	Thr	Pro	Asp	Thr	Ala	Tyr	Ser	Gln	Lys	Phe
		50					55					60				
	Glu	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
	65					70					75				80	
	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Glu	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
					85					90					95	
	Thr	Arg	Phe	Tyr	Ser	Tyr	Thr	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr
				100					105					110		
	Val	Ser	Ser													
	<210>	115														

<210> 203
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 203
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Glu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser
 115

[0096]

<210> 204
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 204
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser
 115

<210> 205
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 205
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser
 115
 <210> 206
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 206
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ala Ile Asp Gly Pro Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser
 115
 <210> 207
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 207
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ala Ile Asp Gly Trp Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser

115
 <210> 208
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 208
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ala Ile Asp Gly Tyr Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser

[0098]

115
 <210> 209
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 209
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser

115
 <210> 210
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 210
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

Val Ser Ser
 115
 <210> 213
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 213
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Glu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ala Ile Asp Gly Trp Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

[0100]

Val Ser Ser
 115
 <210> 214
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 214
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Glu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ala Ile Asp Gly Tyr Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser
 115
 <210> 215
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 215
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

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

Val Ser Ser
 115
 <210> 216
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 216

[0101]

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

<210> 217
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 217

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

<210> 218

<211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 218
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ile Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 219
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 219

[0102]

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

<210> 220
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 220

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

			20					25				30				
	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala
			35					40				45				
	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro
			50				55					60				
	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
	65				70						75				80	
	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Gly
				85						90				95		
	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
			100						105					110		
	<210>		224													
	<211>		112													
	<212>		PRT													
	<213>		人工的													
	<220>															
	<223>		人工产生的序列													
	<400>		224													
	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
	1				5					10					15	
	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Phe	Val	His	Ser
				20					25					30		
	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala
			35					40					45			
	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro
			50				55					60				
	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
	65				70						75				80	
[0104]	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Gly
				85						90				95		
	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
			100						105					110		
	<210>		225													
	<211>		112													
	<212>		PRT													
	<213>		人工的													
	<220>															
	<223>		人工产生的序列													
	<400>		225													
	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
	1				5					10					15	
	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Ile	Val	His	Ser
				20					25					30		
	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala
			35					40					45			
	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro
			50				55					60				
	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
	65				70						75				80	
	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Gly
				85						90				95		
	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
			100						105					110		
	<210>		226													
	<211>		112													
	<212>		PRT													
	<213>		人工的													

<220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 226
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Met Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 227
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的

<220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 227

[0105]

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

<210> 228
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的

<220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 228

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

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

- <210> 229
- <211> 112
- <212> PRT
- <213> 人工的
- <220>
- <223> 人工产生的序列
- <400> 229

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

- <210> 230
- <211> 112
- <212> PRT
- <213> 人工的
- <220>
- <223> 人工产生的序列
- <400> 230

[0106]

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

- <210> 231
- <211> 112
- <212> PRT
- <213> 人工的
- <220>
- <223> 人工产生的序列
- <400> 231

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

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

<210> 232

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 232

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

[0107]

<210> 233

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 233

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

<210> 234

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 234

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

<210> 235

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 235

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

<210> 236

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 236

[0108]

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

<210> 237

<211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 237
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Val
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 238
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 238

[0109]

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

<210> 239
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 239

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

			20					25				30				
	Asn	Arg	Gly	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala
			35					40				45				
	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro
			50				55					60				
	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
	65				70						75				80	
	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Gly
				85						90				95		
	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
			100						105					110		
	<210>		243													
	<211>		112													
	<212>		PRT													
	<213>		人工的													
	<220>															
	<223>		人工产生的序列													
	<400>		243													
	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
	1				5					10					15	
	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser
				20					25					30		
	Asn	Arg	His	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala
			35					40					45			
	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro
			50				55					60				
	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
	65				70						75				80	
[0111]	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Gly
				85						90				95		
	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
			100						105					110		
	<210>		244													
	<211>		112													
	<212>		PRT													
	<213>		人工的													
	<220>															
	<223>		人工产生的序列													
	<400>		244													
	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
	1				5					10					15	
	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser
				20					25					30		
	Asn	Arg	Met	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala
			35					40					45			
	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro
			50				55					60				
	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
	65				70						75				80	
	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Gly
				85						90				95		
	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
			100						105					110		
	<210>		245													
	<211>		112													
	<212>		PRT													
	<213>		人工的													

<220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 245
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Trp Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 <210> 246
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 246
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 [0112] Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 <210> 247
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 247
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

- <210> 248
- <211> 112
- <212> PRT
- <213> 人工的
- <220>
- <223> 人工产生的序列
- <400> 248

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

- <210> 249
- <211> 112
- <212> PRT
- <213> 人工的
- <220>
- <223> 人工产生的序列
- <400> 249

[0113]

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

- <210> 250
- <211> 112
- <212> PRT
- <213> 人工的
- <220>
- <223> 人工产生的序列
- <400> 250

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

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

<210> 251
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 251

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

[0114]

<210> 252
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 252

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

<210> 253
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 253

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

<210> 254
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 254

[0115]

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

<210> 255
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 255

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

<210> 256

<211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 256
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Met Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 257
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 257

[0116]

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

<210> 258
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 258

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

			20					25				30				
	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala
			35					40				45				
	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Ile	Ser	Gly	Val	Pro
			50				55					60				
	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
	65				70						75				80	
	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Gly
				85						90				95		
	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
			100						105					110		
	<210>		262													
	<211>		112													
	<212>		PRT													
	<213>		人工的													
	<220>															
	<223>		人工产生的序列													
	<400>		262													
	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
	1				5					10					15	
	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser
			20						25					30		
	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala
			35					40					45			
	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Lys	Ser	Gly	Val	Pro
			50				55					60				
	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
	65				70						75				80	
[0118]	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Gly
				85						90				95		
	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
			100						105					110		
	<210>		263													
	<211>		112													
	<212>		PRT													
	<213>		人工的													
	<220>															
	<223>		人工产生的序列													
	<400>		263													
	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
	1				5					10					15	
	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser
			20						25					30		
	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala
			35					40					45			
	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Leu	Ser	Gly	Val	Pro
			50				55					60				
	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
	65				70						75				80	
	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Gly
				85						90				95		
	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
			100						105					110		
	<210>		264													
	<211>		112													
	<212>		PRT													
	<213>		人工的													

<220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 264
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Met Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 265
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 265

[0119]

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

<210> 266
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 266

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

	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
				100					105					110		
	<210>	267														
	<211>	112														
	<212>	PRT														
	<213>	人工的														
	<220>															
	<223>	人工产生的序列														
	<400>	267														
	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
	1				5					10					15	
	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser
				20					25					30		
	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala
				35				40					45			
	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Arg	Ser	Gly	Val	Pro
	50					55						60				
	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
	65				70					75					80	
	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Gly
				85					90					95		
	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
				100					105					110		
	<210>	268														
	<211>	112														
	<212>	PRT														
	<213>	人工的														
	<220>															
[0120]	<223>	人工产生的序列														
	<400>	268														
	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
	1				5					10					15	
	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser
				20					25					30		
	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala
				35				40					45			
	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Val	Ser	Gly	Val	Pro
	50					55						60				
	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
	65				70					75					80	
	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Gly
				85					90					95		
	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
				100					105					110		
	<210>	269														
	<211>	112														
	<212>	PRT														
	<213>	人工的														
	<220>															
	<223>	人工产生的序列														
	<400>	269														
	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
	1				5					10					15	
	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser
				20					25					30		
	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala
				35				40					45			

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

<210> 270

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 270

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

[0121]

<210> 271

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 271

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

<210> 272

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 272

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

<210> 273

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 273

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

<210> 274

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 274

[0122]

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

<210> 275

<211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 275
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Met Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 276
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 276

[0123]

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

<210> 277
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 277

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

			20					25				30				
	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala
			35					40				45				
	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Trp	Gly	Val	Pro
			50				55					60				
	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
	65				70						75				80	
	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Gly
				85						90				95		
	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
			100						105					110		
	<210>		281													
	<211>		112													
	<212>		PRT													
	<213>		人工的													
	<220>															
	<223>		人工产生的序列													
	<400>		281													
	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
	1			5						10					15	
	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser
			20						25					30		
	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala
			35					40					45			
	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro
			50				55					60				
	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
	65				70						75				80	
[0125]	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Gln	Gly
				85						90				95		
	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
			100						105					110		
	<210>		282													
	<211>		112													
	<212>		PRT													
	<213>		人工的													
	<220>															
	<223>		人工产生的序列													
	<400>		282													
	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
	1			5						10					15	
	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser
			20						25					30		
	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala
			35					40					45			
	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro
			50				55					60				
	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
	65				70						75				80	
	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Glu	Gln	Gly
				85						90				95		
	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
			100						105					110		
	<210>		283													
	<211>		112													
	<212>		PRT													
	<213>		人工的													

<220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 283
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 284
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的

<220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 284

[0126]

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

<210> 285
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的

<220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 285

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

	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
				100					105					110		
	<210>	286														
	<211>	112														
	<212>	PRT														
	<213>	人工的														
	<220>															
	<223>	人工产生的序列														
	<400>	286														
	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
	1				5					10					15	
	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser
			20						25					30		
	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala
			35					40					45			
	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro
	50					55						60				
	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
	65				70					75					80	
	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Asn	Gln	Gly
				85					90					95		
	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
				100					105					110		
	<210>	287														
	<211>	112														
	<212>	PRT														
	<213>	人工的														
	<220>															
[0127]	<223>	人工产生的序列														
	<400>	287														
	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
	1				5					10					15	
	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser
			20						25					30		
	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala
			35					40					45			
	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro
	50					55						60				
	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
	65				70					75					80	
	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Thr	Gln	Gly
				85					90					95		
	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
				100					105					110		
	<210>	288														
	<211>	112														
	<212>	PRT														
	<213>	人工的														
	<220>															
	<223>	人工产生的序列														
	<400>	288														
	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
	1				5					10					15	
	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser
			20						25					30		
	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala
			35					40					45			

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

<210> 289

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 289

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

[0128]

<210> 290

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 290

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

<210> 291

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 291

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

<210> 292

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 292

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

<210> 293

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 293

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

<210> 294

[0129]

<211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 294
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 295
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 295

[0130]

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

<210> 296
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 296

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

			20					25				30				
	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala
			35					40				45				
	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro
			50				55					60				
	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
	65				70						75				80	
	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Gly
				85						90				95		
	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
			100						105					110		
	<210>		300													
	<211>		112													
	<212>		PRT													
	<213>		人工的													
	<220>															
	<223>		人工产生的序列													
	<400>		300													
	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
	1				5					10					15	
	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Pro	Val	His	Ser
				20					25					30		
	Asn	Arg	Trp	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala
			35					40					45			
	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro
			50				55					60				
	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
	65				70						75				80	
[0132]	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Gly
				85						90				95		
	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
			100						105					110		
	<210>		301													
	<211>		112													
	<212>		PRT													
	<213>		人工的													
	<220>															
	<223>		人工产生的序列													
	<400>		301													
	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
	1				5					10					15	
	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Pro	Val	His	Ser
				20					25					30		
	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Ile	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala
			35					40					45			
	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro
			50				55					60				
	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
	65				70						75				80	
	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Gly
				85						90				95		
	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
			100						105					110		
	<210>		302													
	<211>		112													
	<212>		PRT													
	<213>		人工的													

<220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 302
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 303

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 303

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
 20 25 30
 [0133] Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Trp Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 304

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 304

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

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 305
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 305

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

<210> 306
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 306

[0134]

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

<210> 307
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 307

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

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

<210> 308
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 308

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

[0135]

<210> 309
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 309

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

<210> 310
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 310

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

<210> 311

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 311

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

<210> 312

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 312

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

<210> 313

[0136]

<211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 313
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Pro Pro Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 314
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 314

[0137]

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

<210> 315
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 315

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Pro Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 <210> 319
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 319
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Ile Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 <210> 320
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 320
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Leu Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 <210> 321
 <211> 112
 <212> PRT

<213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 321
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Pro Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 322
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 322

[0140]

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

<210> 323
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 323

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

85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 <210> 324
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 324
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Val Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 <210> 325
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 325
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Ser
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 <210> 326
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 326
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

[0141]

35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Thr
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 <210> 327
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 327
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
 85 90 95
 [0142] Thr Gln Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 <210> 328
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 328
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Glu Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 <210> 329
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列

<400> 329
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Glu Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 330
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列

[0143] <400> 330
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Glu Pro Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 331
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列

<400> 331
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Glu Pro Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 332
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 332
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Glu Pro Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Trp Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 333
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 333

[0144] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Glu Pro Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 334
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 334

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

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

<210> 335

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 335

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

[0145]

<210> 336

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 336

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

<210> 337

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 337

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

<212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 340
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Ile Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 341
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 341

[0147]

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

<210> 342
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 342

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 343
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 343

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

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 344
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 344

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

Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 345
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 345

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Pro Pro Val His Ser

[0148]

			20					25				30				
	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala
			35					40				45				
	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro
			50				55					60				
	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
	65				70						75				80	
	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Thr	Gln	Gly
				85						90				95		
	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
			100						105					110		
	<210>		346													
	<211>		112													
	<212>		PRT													
	<213>		人工的													
	<220>															
	<223>		人工产生的序列													
	<400>		346													
	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
	1			5						10					15	
	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Pro	Val	His	Ser
			20						25				30			
	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Ile	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala
			35					40					45			
	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro
			50				55					60				
	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
	65				70						75				80	
[0149]	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Thr	Gln	Gly
				85						90				95		
	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
			100						105					110		
	<210>		347													
	<211>		112													
	<212>		PRT													
	<213>		人工的													
	<220>															
	<223>		人工产生的序列													
	<400>		347													
	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
	1			5						10					15	
	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Pro	Ser	Gln	Ser	Pro	Val	His	Ser
			20						25				30			
	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala
			35					40					45			
	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro
			50				55					60				
	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
	65				70						75				80	
	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Thr	Gln	Gly
				85						90				95		
	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
			100						105					110		
	<210>		348													
	<211>		112													
	<212>		PRT													
	<213>		人工的													

<220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 348
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Ile Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Thr Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 349

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 349

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Pro Pro Val His Ser
 20 25 30
 [0150] Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 350

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 350

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

	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
				100					105					110		
	<210>	351														
	<211>	112														
	<212>	PRT														
	<213>	人工的														
	<220>															
	<223>	人工产生的序列														
	<400>	351														
	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
	1				5					10					15	
	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Pro	Ser	Gln	Ser	Pro	Val	His	Ser
				20					25					30		
	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala
			35					40					45			
	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro
		50					55					60				
	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
	65					70					75					80
	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Gln	Gly
					85					90					95	
	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
				100					105					110		
	<210>	352														
	<211>	112														
	<212>	PRT														
	<213>	人工的														
[0151]	<220>															
	<223>	人工产生的序列														
	<400>	352														
	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
	1				5					10					15	
	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Pro	Val	His	Ser
				20					25					30		
	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Ile	Gln	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala
			35					40					45			
	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro
		50					55					60				
	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
	65					70					75					80
	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Gln	Gly
					85					90					95	
	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
				100					105					110		
	<210>	353														
	<211>	112														
	<212>	PRT														
	<213>	人工的														
	<220>															
	<223>	人工产生的序列														
	<400>	353														
	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
	1				5					10					15	
	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Pro	Pro	Val	His	Ser
				20					25					30		
	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala

35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Val Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 <210> 354
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 354
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Pro Ser Gln Ser Pro Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Val Gln Gly
 85 90 95
 [0152] Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 <210> 355
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 355
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Ile Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Val Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 <210> 356
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列

<400> 356
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Ile Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 357
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列

[0153] <400> 357
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Gln Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 358
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列

<400> 358
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Pro Pro Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Gln Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 359
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 359
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Pro Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Gln Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

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

<210> 360
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 360

[0154]

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

<210> 361
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 361

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

<212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 367
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Gln Ala Ser Glu Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45

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

 <210> 368
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 368
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

 <210> 369
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 369
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

[0157]

			20					25				30				
	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser
			35					40				45				
	Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Arg	Gly	Val	Pro
			50				55					60				
	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
	65				70						75				80	
	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Gly
				85						90				95		
	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Glu
			100						105					110		
	<210>		373													
	<211>		112													
	<212>		PRT													
	<213>		人工的													
	<220>															
	<223>		人工产生的序列													
	<400>		373													
	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
	1			5						10					15	
	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Pro	Val	His	Ser
			20						25				30			
	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser
			35					40				45				
	Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro
			50				55					60				
	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
	65				70						75				80	
[0159]	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Gln	Gly
				85						90				95		
	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
			100						105					110		
	<210>		374													
	<211>		112													
	<212>		PRT													
	<213>		人工的													
	<220>															
	<223>		人工产生的序列													
	<400>		374													
	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
	1			5						10					15	
	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Pro	Val	His	Ser
			20						25				30			
	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser
			35					40				45				
	Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro
			50				55					60				
	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
	65				70						75				80	
	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Tyr	Gln	Gly
				85						90				95		
	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
			100						105					110		
	<210>		375													
	<211>		112													
	<212>		PRT													
	<213>		人工的													

<220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 375
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
 20 25 30

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

<210> 376
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 376

[0160]

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

<210> 377
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 377

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

					85					90				95	
Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
			100					105					110		
<210>	378														
<211>	112														
<212>	PRT														
<213>	人工的														
<220>															
<223>	人工产生的序列														
<400>	378														
Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
1				5					10					15	
Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Gln	Ala	Ser	Glu	Ser	Pro	Val	His	Ser
			20					25					30		
Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Ile	Gln	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser
		35					40					45			
Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro
	50					55					60				
Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
65				70						75				80	
Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Tyr	Gln	Gly
				85					90					95	
Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
			100					105					110		
<210>	379														
<211>	112														
<212>	PRT														
<213>	人工的														
<220>															
<223>	人工产生的序列														
<400>	379														
Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
1				5					10					15	
Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Pro	Val	His	Ser
			20					25					30		
Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser
		35					40					45			
Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro
	50					55					60				
Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
65				70						75				80	
Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Thr	Gln	Gly
				85					90					95	
Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
			100					105					110		
<210>	380														
<211>	112														
<212>	PRT														
<213>	人工的														
<220>															
<223>	人工产生的序列														
<400>	380														
Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
1				5					10					15	
Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Gln	Ala	Ser	Glu	Ser	Pro	Val	His	Ser
			20					25					30		
Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser

[0161]

		35						40					45				
	Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro	
		50					55					60					
	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile	
	65				70						75				80		
	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Thr	Gln	Gly	
				85					90					95			
	Thr	Gln	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	
				100					105					110			
	<210>	381															
	<211>	458															
	<212>	PRT															
	<213>	人工的															
	<220>																
	<223>	人工产生的序列															
	<400>	381															
	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	
	1			5						10				15			
	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Ala	
				20					25					30			
	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
				35			40						45				
	Ala	Asn	Ile	Lys	Ala	Lys	Ser	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Glu	
		50				55						60					
	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Ser	
	65				70					75					80		
	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	
				85					90					95			
[0162]	Tyr	Cys	Arg	Tyr	Val	His	Tyr	Gly	Ala	Tyr	Tyr	Gly	Val	Asp	Ala	Trp	
				100				105						110			
	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	
				115				120					125				
	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	
		130				135						140					
	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	
	145					150					155				160		
	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	
				165					170					175			
	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	
				180				185						190			
	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	
				195				200					205				
	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	
		210				215						220					
	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	
	225					230					235				240		
	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	
				245					250					255			
	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	
				260					265					270			
	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	
			275					280					285				
	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	
			290				295					300					
	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	
	305					310					315				320		
	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	

				325					330					335		
	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln
				340					345					350		
	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Cys	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val
			355					360					365			
	Ser	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val
		370					375				380					
	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro
	385					390					395					400
	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Val	Ser	Lys	Leu	Thr
				405					410						415	
	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val
			420						425					430		
	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu
			435				440						445			
	Ser	Pro	Asp	Tyr	Lys	Asp	Asp	Asp	Asp	Lys						
		450				455										
	<210>	382														
	<211>	458														
	<212>	PRT														
	<213>	人工的														
	<220>															
	<223>	人工产生的序列														
	<400>	382														
	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
	1				5					10					15	
	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Ala
			20						25				30			
[0163]	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
			35				40						45			
	Ala	Gln	Ile	Lys	Ala	Lys	Ser	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Glu
		50					55					60				
	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Ser
	65					70					75					80
	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
				85						90					95	
	Tyr	Cys	Arg	Tyr	Val	His	Tyr	Tyr	Ala	Tyr	Tyr	Gly	Val	Gln	Ala	Trp
			100						105					110		
	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro
			115					120						125		
	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr
		130					135					140				
	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr
	145					150					155					160
	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro
				165							170				175	
	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr
			180						185					190		
	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn
			195					200					205			
	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser
		210					215						220			
	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala
	225					230					235					240
	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu
				245						250					255	
	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser

			260					265				270			
His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu
		275					280					285			
Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr
	290					295					300				
Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn
305					310					315					320
Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro
				325					330					335	
Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln
			340					345					350		
Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Cys	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val
		355					360					365			
Ser	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val
	370					375					380				
Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro
385					390					395					400
Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Val	Ser	Lys	Leu	Thr
			405						410					415	
Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val
			420					425					430		
Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu
		435				440						445			
Ser	Pro	Asp	Tyr	Lys	Asp	Asp	Asp	Asp	Lys						
	450				455										
<210>	383														
<211>	458														
<212>	PRT														
[0164] <213>	人工的														
<220>															
<223>	人工产生的序列														
<400>	383														
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Ala
			20					25					30		
Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
	35					40						45			
Ala	Gln	Ile	Lys	Ala	Lys	Ser	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Glu
	50					55					60				
Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Ser
65					70					75					80
Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
				85					90					95	
Tyr	Cys	Arg	Tyr	Val	His	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Val	Asp	Ala	Trp
			100					105					110		
Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro
		115					120						125		
Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr
	130					135					140				
Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr
145					150					155					160
Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro
			165						170					175	
Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr
			180					185						190	

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 195 200 205
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 210 215 220
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
 225 230 235 240
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 245 250 255
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 260 265 270
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 275 280 285
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr
 290 295 300
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 305 310 315 320
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 325 330 335
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 340 345 350
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 355 360 365
 Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 370 375 380
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 385 390 395 400
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr
 405 410 415
 [0165] Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 420 425 430
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445
 Ser Pro Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
 450 455
 <210> 384
 <211> 440
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 384
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ala Ile Asp Gly Glu Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
 115 120 125

	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val
	130						135					140				
	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala
	145					150					155					160
	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly
				165						170						175
	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly
			180						185					190		
	Thr	Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys
		195						200					205			
	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys
	210							215					220			
	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Arg	Gly	Gly	Pro	Lys	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
	225					230					235					240
	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
				245						250						255
	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp
			260						265					270		
	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
			275					280						285		
	Glu	Gln	Phe	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu
		290					295					300				
	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
	305					310						315				320
	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
				325						330						335
	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu
			340						345					350		
[0166]	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
			355					360						365		
	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
		370					375						380			
	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
	385					390						395				400
	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn
				405						410					415	
	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
			420						425					430		
	Gln	Glu	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro								
			435					440								
	<210>		385													
	<211>		440													
	<212>		PRT													
	<213>		人工的													
	<220>															
	<223>		人工产生的序列													
	<400>		385													
	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
	1				5					10					15	
	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr
			20						25					30		
	Glu	Met	His	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Glu	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40						45			
	Gly	Ala	Ile	Asp	Gly	Pro	Thr	Pro	Asp	Thr	Ala	Tyr	Ser	Glu	Lys	Phe
		50					55					60				
	Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
	65					70					75					80

	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85						90					95	
	Thr	Arg	Phe	Tyr	Ser	Tyr	Thr	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr
			100						105					110		
	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro
			115					120					125			
	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val
		130					135					140				
	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala
		145				150					155					160
	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly
				165						170						175
	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly
				180						185					190	
	Thr	Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys
			195						200					205		
	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys
		210					215						220			
	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Arg	Gly	Gly	Pro	Lys	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
		225				230						235				240
	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
				245							250					255
	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp
				260					265					270		
	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
			275						280					285		
	Glu	Gln	Phe	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu
			290					295					300			
[0167]	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
						310						315				320
	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
					325						330				335	
	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu
				340						345				350		
	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
			355					360						365		
	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
			370				375						380			
	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
						390						395				400
	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn
					405						410					415
	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
				420					425						430	
	Gln	Glu	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro								
			435					440								
	<210>		386													
	<211>		440													
	<212>		PRT													
	<213>		人工的													
	<220>															
	<223>		人工产生的序列													
	<400>		386													
	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
	1				5					10					15	
	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr
				20					25						30	

<223> 人工产生的序列
 <400> 387
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
 115 120 125
 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
 130 135 140
 Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
 145 150 155 160
 Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
 165 170 175
 Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
 180 185 190
 Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
 195 200 205
 [0169] Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys
 210 215 220
 Pro Ala Pro Glu Phe Arg Gly Gly Pro Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro
 225 230 235 240
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 245 250 255
 Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
 260 265 270
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 275 280 285
 Glu Gln Phe Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 290 295 300
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 305 310 315 320
 Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 325 330 335
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
 340 345 350
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 355 360 365
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 370 375 380
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 385 390 395 400
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
 405 410 415
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 420 425 430
 Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro

				325						330					335	
	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln
				340						345					350	
	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Cys	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val
				355											365	
	Ser	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val
				370											380	
	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro
	385					390									400	
	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Val	Ser	Lys	Leu	Thr
						405									415	
	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val
						420									430	
	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu
															445	
	Ser	Pro	Asp	Tyr	Lys	Asp	Asp	Asp	Asp	Lys						
				450											455	
	<210>			390												
	<211>			447												
	<212>			PRT												
	<213>			人工的												
	<220>															
	<223>			人工产生的序列												
	<400>			390												
	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Thr	Gly	Gly	Ser	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Lys
	1				5					10					15	
	Ser	Leu	Lys	Leu	Thr	Cys	Ala	Thr	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Ala
										25				30		
[0172]	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ser	Pro	Glu	Lys	Gln	Leu	Glu	Trp	Val
															45	
	Ala	Gln	Ile	Lys	Ala	Lys	Ser	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Glu
															60	
	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Ser	Asn
	65					70					75				80	
	Ile	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Glu	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
						85					90				95	
	Tyr	Cys	Arg	Tyr	Val	His	Tyr	Gly	Ala	Tyr	Tyr	Gly	Val	Asp	Ala	Trp
															110	
	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro
															125	
	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr
															140	
	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr
	145					150					155				160	
	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro
						165					170				175	
	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr
															190	
	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp
															205	
	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr
															220	
	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Arg	Gly	Gly	Pro
	225														240	
	Lys	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser
															255	
	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp

			260						265					270			
Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn		
			275					280						285			
Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val		
			290					295						300			
Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu		
			305				310							315			320
Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys		
			325											330			335
Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr		
			340											345			350
Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Lys	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr		
			355											360			365
Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu		
			370											375			380
Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu		
			385											390			400
Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys		
			405											410			415
Ser	Arg	Trp	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu			
			420											425			430
Ala	Leu	His	Asn	Arg	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro			
			435											440			445
<210>	391																
<211>	458																
<212>	PRT																
<213>	人工的																
<220>																	
[0173]	<223>	人工产生的序列															
<400>	391																
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg		
1				5						10				15			
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Ala		
			20							25				30			
Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val		
			35							40				45			
Ala	Gln	Ile	Lys	Ala	Lys	Ser	Asn	Asn	Tyr	Lys	Lys	Tyr	Tyr	Ala	Glu		
			50							55				60			
Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Ser		
			65							70				75			80
Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr		
			85							90				95			
Tyr	Cys	Arg	Tyr	Val	His	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Val	Gln	Ala	Trp		
			100							105				110			
Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro		
			115							120				125			
Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr		
			130							135				140			
Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr		
			145							150				155			160
Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro		
			165							170				175			
Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr		
			180							185				190			
Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn		
			195							200				205			
His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser		

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 195 200 205
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 210 215 220
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
 225 230 235 240
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 245 250 255
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 260 265 270
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 275 280 285
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr
 290 295 300
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 305 310 315 320
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 325 330 335
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 340 345 350
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 355 360 365
 [0175] Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 370 375 380
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 385 390 395 400
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr
 405 410 415
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 420 425 430
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445
 Ser Pro Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
 450 455
 <210> 393
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 393
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80

	Ile	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
					85					90					95	
	Tyr	Cys	Arg	Tyr	Val	His	Tyr	Ser	Ala	Ser	Tyr	Gly	Val	Asp	Ala	Trp
				100					105					110		
	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro
			115					120					125			
	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr
		130					135					140				
	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr
	145					150					155				160	
	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro
				165						170					175	
	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr
				180					185					190		
	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp
		195						200					205			
	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr
	210						215					220				
	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Arg	Gly	Gly	Pro
	225					230					235					240
	Lys	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser
				245						250					255	
	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp
				260					265					270		
	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn
			275					280					285			
	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val
		290					295					300				
[0176]	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu
	305					310					315					320
	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys
				325						330					335	
	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr
				340					345					350		
	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Lys	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr
			355					360					365			
	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu
	370						375					380				
	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu
	385					390					395					400
	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys
				405						410					415	
	Ser	Arg	Trp	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	
			420					425					430			
	Ala	Leu	His	Asn	Arg	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	
			435					440					445			
	<210>		394													
	<211>		447													
	<212>		PRT													
	<213>		人工的													
	<220>															
	<223>		人工产生的序列													
	<400>		394													
	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
	1				5					10					15	
	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Ala
				20					25						30	

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Ile Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
 130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
 195 200 205
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
 210 215 220
 Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Arg Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 [0177] Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445
 <210> 395
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>

<223> 人工产生的序列
 <400> 395
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
 130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
 195 200 205
 [0178] His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
 210 215 220
 Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Arg Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

	435	440	445
<210>	396		
<211>	447		
<212>	PRT		
<213>	人工的		
<220>			
<223>	人工产生的序列		
<400>	396		
	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly		
	1 5 10 15		
	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala		
	20 25 30		
	Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
	35 40 45		
	Ala Gln Ile Lys Asp Lys Ser Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu		
	50 55 60		
	Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser		
	65 70 75 80		
	Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr		
	85 90 95		
	Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Ala Ala Ser Tyr Gly Val Asp Ala Trp		
	100 105 110		
	Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro		
	115 120 125		
	Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr		
	130 135 140		
	Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr		
	145 150 155 160		
[0179]	Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro		
	165 170 175		
	Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr		
	180 185 190		
	Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp		
	195 200 205		
	His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr		
	210 215 220		
	Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Arg Gly Gly Pro		
	225 230 235 240		
	Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser		
	245 250 255		
	Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp		
	260 265 270		
	Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
	275 280 285		
	Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr Tyr Arg Val		
	290 295 300		
	Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu		
	305 310 315 320		
	Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys		
	325 330 335		
	Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr		
	340 345 350		
	Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr		
	355 360 365		
	Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu		
	370 375 380		
	Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu		

				340					345					350				
	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Lys	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr		
				355				360					365					
	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu		
				370				375				380						
	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu		
				385			390				395					400		
	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys		
				405						410					415			
	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu		
				420					425					430				
	Ala	Leu	His	Asn	Arg	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro			
				435				440						445				
	<210>			398														
	<211>			447														
	<212>			PRT														
	<213>			人工的														
	<220>																	
	<223>			人工产生的序列														
	<400>			398														
	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Arg		
	1				5					10					15			
	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Ala		
				20					25					30				
	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val		
				35				40					45					
	Ala	Gln	Ile	Lys	Asp	Lys	Ser	Gln	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Glu		
				50				55				60						
[0181]	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Ser		
	65				70						75				80			
	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr		
					85					90					95			
	Tyr	Cys	Arg	Tyr	Val	His	Tyr	Ala	Ala	Gly	Tyr	Gly	Val	Asp	Ala	Trp		
				100					105					110				
	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro		
				115				120					125					
	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr		
				130				135				140						
	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr		
				145			150				155					160		
	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro		
				165						170					175			
	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr		
				180					185					190				
	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp		
				195					200				205					
	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr		
				210				215				220						
	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Arg	Gly	Gly	Pro		
				225			230				235				240			
	Lys	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser		
				245						250					255			
	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp		
				260					265					270				
	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn		
				275				280					285					
	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val		

				245					250					255				
Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp			
			260						265					270				
Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn			
			275						280					285				
Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val			
			290						295					300				
Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu			
305						310				315					320			
Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys			
						325				330					335			
Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr			
			340						345					350				
Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Lys	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr			
			355						360					365				
Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu			
			370						375					380				
Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu			
385						390				395					400			
Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys			
						405				410					415			
Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu			
			420						425					430				
Ala	Leu	His	Asn	Arg	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro				
			435					440						445				
<210>	400																	
<211>	447																	
<212>	PRT																	
[0183] <213>	人工的																	
<220>																		
<223>	人工产生的序列																	
<400>	400																	
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Arg			
1				5					10					15				
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Ala			
			20						25					30				
Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val			
			35				40					45						
Ala	Gln	Ile	Lys	Asp	Lys	Ser	Gln	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Val	Ala	Glu			
			50				55					60						
Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Ser			
65						70				75				80				
Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr			
				85					90					95				
Tyr	Cys	Arg	Tyr	Val	His	Tyr	Ala	Ala	Gly	Tyr	Gly	Val	Asp	Ala	Trp			
			100						105					110				
Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro			
			115						120					125				
Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr			
			130				135						140					
Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr			
145						150				155					160			
Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro			
			165							170					175			
Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr			
			180							185				190				
Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp			

		195					200					205					
	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	
		210					215					220					
	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Arg	Gly	Gly	Pro	
	225					230					235					240	
	Lys	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	
				245						250					255		
	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	
			260						265					270			
	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	
		275						280					285				
	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	
	290						295					300					
	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	
	305					310					315					320	
	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	
				325						330					335		
	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	
			340						345					350			
	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Lys	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	
		355						360					365				
	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	
	370					375					380						
	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	
	385					390					395					400	
	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	
				405					410					415			
	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	
			420					425					430				
	Ala	Leu	His	Asn	Arg	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro		
		435					440						445				
	<210>	401															
	<211>	447															
	<212>	PRT															
	<213>	人工的															
	<220>																
	<223>	人工产生的序列															
	<400>	401															
	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	
	1			5						10					15		
	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Ala	
			20						25					30			
	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
			35				40						45				
	Ala	Gln	Ile	Lys	Asp	Lys	Ser	Gln	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Val	Ala	Glu	
	50					55					60						
	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Ala	Asp	Ser	Lys	Asn	Ser	
	65				70					75					80		
	Ile	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	
				85					90					95			
	Tyr	Cys	Arg	Tyr	Val	His	Tyr	Ala	Ala	Gly	Tyr	Gly	Val	Asp	Ile	Trp	
			100					105						110			
	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	
		115					120						125				
	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	
	130					135					140						
	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	

			100					105					110			
	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro
			115					120					125			
	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr
			130					135					140			
	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr
	145					150					155					160
	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro
				165						170					175	
	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr
			180							185				190		
	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp
			195					200					205			
	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr
	210						215					220				
	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Arg	Gly	Gly	Pro
	225					230					235					240
	Lys	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser
				245						250					255	
	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp
			260							265					270	
	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn
			275					280						285		
	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val
	290						295					300				
	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu
	305					310					315					320
	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys
				325						330					335	
[0186]	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr
			340						345					350		
	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Lys	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr
			355						360					365		
	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu
	370						375					380				
	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu
	385					390					395					400
	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys
				405						410					415	
	Ser	Arg	Trp	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	
			420						425					430		
	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	
			435					440						445		
	<210>		403													
	<211>		450													
	<212>		PRT													
	<213>		人工的													
	<220>															
	<223>		人工产生的序列													
	<400>		403													
	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
	1				5					10					15	
	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser
			20						25					30		
	Asn	Arg	Asn	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala
			35					40					45			
	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro

	50					55					60						
	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile	
	65					70					75					80	
	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ser	Gln	Asn	
					85						90				95		
	Thr	His	Val	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	
				100					105					110			
	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	
			115					120					125				
	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	
			130					135					140				
	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	
	145					150					155					160	
	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	
					165						170				175		
	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	
				180						185					190		
	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	
			195					200					205				
	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	
			210					215					220				
	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	
			225			230						235				240	
	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	
					245						250				255		
	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	
				260						265				270			
	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	
			275					280					285				
[0187]	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	
			290					295					300				
	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	
			305					310					315			320	
	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	
				325								330			335		
	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Cys	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	
				340								345			350		
	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Trp	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	
			355					360					365				
	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	
			370					375					380				
	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	
			385					390				395				400	
	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	
				405								410			415		
	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	
				420								425			430		
	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	His	His	His	His	His	His	
			435					440						445			
	His	His															
		450															
	<210>	404															
	<211>	450															
	<212>	PRT															
	<213>	人工的															
	<220>																
	<223>	人工产生的序列															

<400> 404
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
 115 120 125
 Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
 130 135 140
 Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
 145 150 155 160
 Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
 165 170 175
 Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
 180 185 190
 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
 195 200 205
 Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 225 230 235 240
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 245 250 255
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 260 265 270
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 275 280 285
 Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 290 295 300
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 305 310 315 320
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 325 330 335
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 340 345 350
 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
 355 360 365
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 370 375 380
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 385 390 395 400
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 405 410 415
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 420 425 430
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro His His His His His His
 435 440 445

[0188]

His His
 450
 <210> 405
 <211> 222
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 405
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ala Ile Asp Pro Lys Thr Gly Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser Ala Ser Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
 115 120 125
 Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
 130 135 140
 Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
 145 150 155 160
 Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
 165 170 175
 Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
 180 185 190
 Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
 195 200 205
 Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215 220
 <210> 406
 <211> 222
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 406
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ala Ile Asp Gly Lys Thr Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

[0189]

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

[0191]

<210> 409
 <211> 219
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 409

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 410
 <211> 219
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 410
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Pro Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 411
 <211> 219
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 411
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Pro Pro Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

```

65              70              75              80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85              90              95
Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100            105            110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115            120            125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130            135            140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145            150            155            160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165            170            175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180            185            190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195            200            205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210            215
<210> 412
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工的
<220>
<223> 人工产生的序列
<400> 412
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1              5              10              15
[0193] Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
20            25            30
Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
35            40            45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50            55            60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65            70            75            80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
85            90            95
Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100           105           110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115           120           125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130           135           140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145           150           155           160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165           170           175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180           185           190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195           200           205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210           215
<210> 413
<211> 219
<212> PRT

```

<213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 413
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Arg Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 [0194] Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 414
 <211> 219
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 414
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 415
 <211> 219
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 415
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45

 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Trp Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 [0195] Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 416
 <211> 219
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 416
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
 20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 417
 <211> 219
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 417
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Pro Pro Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205

[0196]

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 418
 <211> 219
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 418
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Pro Ser Gln Ser Pro Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 419
 <211> 219
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 419
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Pro Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Ile Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

[0197]

Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Val Gln Ala Trp
 100 105 110

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

<210> 422

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 422

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95

Tyr Cys Arg Arg Val His Tyr Gly Ala Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110

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

<210> 423

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 423

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95

Tyr Cys Arg Arg Val His Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110

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

<210> 424

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 424

[0199]

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

<210> 425

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 425

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

[0200]

<210> 426

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 426

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

				85					90					95		
	Tyr	Cys	Arg	Tyr	Val	His	Tyr	Gly	Ala	Tyr	Tyr	Gly	Val	Asp	Ala	Trp
				100					105					110		
	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
			115					120								
	<210>	427														
	<211>	122														
	<212>	PRT														
	<213>	人工的														
	<220>															
	<223>	人工产生的序列														
	<400>	427														
	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
	1			5						10					15	
	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Ala
			20						25					30		
	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
			35					40					45			
	Ala	Gln	Ile	Lys	Ala	Leu	Ser	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Glu
		50					55					60				
	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Ser
	65					70					75					80
	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
				85						90					95	
	Tyr	Cys	Arg	Tyr	Val	His	Tyr	Gly	Ala	Tyr	Tyr	Gly	Val	Asp	Ala	Trp
				100					105					110		
	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
			115					120								
[0201]	<210>	428														
	<211>	122														
	<212>	PRT														
	<213>	人工的														
	<220>															
	<223>	人工产生的序列														
	<400>	428														
	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
	1			5						10					15	
	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Ala
			20						25					30		
	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
			35					40					45			
	Ala	Gln	Ile	Lys	Ala	Lys	Ser	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Glu
		50					55					60				
	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Ser
	65					70					75					80
	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
				85						90					95	
	Tyr	Cys	Arg	Tyr	Val	His	Tyr	Tyr	Ala	Tyr	Tyr	Gly	Val	Asp	Ala	Trp
				100					105					110		
	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
			115					120								
	<210>	429														
	<211>	122														
	<212>	PRT														
	<213>	人工的														
	<220>															
	<223>	人工产生的序列														

<400> 429
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Lys Ala Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Tyr Ala Tyr Tyr Gly Val Gln Ala Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 430

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 430

[0202]

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

<210> 431

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 人工产生的序列

<400> 431

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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Arg Tyr Val His Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Val Asp Ala Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 432
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 人工产生的序列
 <400> 432

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

[0203]

<210> 433
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 托珠单抗HCDR1
 <400> 433

Ser Asp His Ala Trp Ser
 1 5

<210> 434
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 托珠单抗HCDR2
 <400> 434

Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 435
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 托珠单抗HCDR3
 <400> 435

Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr
 1 5 10

<210> 436
 <211> 11
 <212> PRT

<213> 人工序列
 <220>
 <223> 托珠单抗LCDR1
 <400> 436
 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
 1 5 10
 <210> 437
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 托珠单抗LCDR2
 <400> 437
 Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser
 1 5
 <210> 438
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 托珠单抗LCDR3
 <400> 438
 Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr
 1 5
 <210> 439
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 [0204] <220>
 <223> 托珠单抗HV
 <400> 439
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
 20 25 30
 His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
 35 40 45
 Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60
 Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80
 Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 440
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 托珠单抗LV
 <400> 440
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr

	305				310					315				320		
	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys
					325					330				335		
	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr
				340					345					350		
	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr
			355					360					365			
	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu
		370					375					380				
	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu
	385					390						395			400	
	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys
				405					410					415		
	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu
			420						425					430		
	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
			435					440						445		
	<210>	442														
	<211>	214														
	<212>	PRT														
	<213>	人工序列														
	<220>															
	<223>	托珠单抗L链														
	<400>	442														
	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
	1				5					10					15	
	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Ser	Tyr
			20						25				30			
[0206]	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
			35					40					45			
	Tyr	Tyr	Thr	Ser	Arg	Leu	His	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
		50					55					60				
	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Phe	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
	65					70					75				80	
	Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Gly	Asn	Thr	Leu	Pro	Tyr
					85					90					95	
	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala
			100						105					110		
	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly
			115					120						125		
	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala
		130					135					140				
	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln
	145					150					155				160	
	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser
					165					170					175	
	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr
				180					185					190		
	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser
			195					200						205		
	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys										
			210													
	<210>	443														
	<211>	439														
	<212>	PRT														
	<213>	人工序列														
	<220>															

<223> H0000-mF18mN4
 <400> 443
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ala Ile Asp Pro Lys Thr Gly Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro
 115 120 125
 Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val
 130 135 140
 Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser
 145 150 155 160
 Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu
 165 170 175
 Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser
 180 185 190
 Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val
 195 200 205
 [0207] Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys
 210 215 220
 Thr Val Lys Glu Val Ser Lys Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 225 230 235 240
 Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val
 245 250 255
 Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp
 260 265 270
 Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 275 280 285
 Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp
 290 295 300
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe
 305 310 315 320
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys
 325 330 335
 Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys
 340 345 350
 Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp
 355 360 365
 Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys
 370 375 380
 Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser
 385 390 395 400
 Glu Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr
 405 410 415
 Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser
 420 425 430
 Leu Ser His Ser Pro Gly Lys

435
 <210> 444
 <211> 219
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> GL4-mk1
 <400> 444
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Asn
 85 90 95
 Thr His Val Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu
 115 120 125
 Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe
 130 135 140
 Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg
 145 150 155 160
 [0208] Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu
 180 185 190
 Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser
 195 200 205
 Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210 215
 <210> 445
 <211> 440
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 2C11VH-mF18mP4
 <400> 445
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Lys
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Ser Val
 35 40 45
 Ala Tyr Ile Thr Ser Ser Ser Ile Asn Ile Lys Tyr Ala Asp Ala Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Leu Leu Phe
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ile Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Phe Asp Trp Asp Lys Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
 100 105 110

	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Ser	Val	Tyr	Pro	Leu	Ala
			115					120					125			
	Pro	Gly	Ser	Ala	Ala	Gln	Thr	Asn	Ser	Met	Val	Thr	Leu	Gly	Cys	Leu
		130					135					140				
	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Thr	Trp	Asn	Ser	Gly
		145				150					155					160
	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Asp
					165					170					175	
	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Thr	Trp	Pro
				180					185					190		
	Ser	Glu	Thr	Val	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr	Lys
				195					200				205			
	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Val	Pro	Arg	Asp	Cys	Gly	Cys	Lys	Pro	Cys	Ile
		210					215					220				
	Cys	Thr	Val	Lys	Glu	Val	Ser	Lys	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro
		225				230					235					240
	Lys	Asp	Val	Leu	Thr	Ile	Thr	Leu	Thr	Pro	Lys	Val	Thr	Cys	Val	Val
				245						250					255	
	Val	Asp	Ile	Ser	Lys	Asp	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Ser	Trp	Phe	Val
				260					265					270		
	Asp	Asp	Val	Glu	Val	His	Thr	Ala	Gln	Thr	Gln	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln
				275					280					285		
	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Ser	Val	Ser	Glu	Leu	Pro	Ile	Met	His	Gln
		290					295					300				
	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys	Cys	Arg	Val	Asn	Ser	Ala	Ala
		305				310					315					320
	Phe	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Arg	Pro
				325						330					335	
[0209]	Lys	Ala	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Ile	Pro	Pro	Pro	Lys	Glu	Gln	Met	Ala
				340					345					350		
	Lys	Asp	Lys	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Met	Ile	Thr	Asp	Phe	Phe	Pro	Glu
			355					360					365			
	Asp	Ile	Thr	Val	Glu	Trp	Gln	Trp	Asn	Gly	Gln	Pro	Ala	Glu	Asn	Tyr
			370				375					380				
	Lys	Asn	Thr	Gln	Pro	Ile	Met	Arg	Thr	Asp	Gly	Ser	Tyr	Phe	Val	Tyr
		385				390					395					400
	Ser	Lys	Leu	Asn	Val	Gln	Lys	Ser	Asn	Trp	Glu	Ala	Gly	Asn	Thr	Phe
				405						410					415	
	Thr	Cys	Ser	Val	Leu	His	Glu	Gly	Leu	His	Asn	His	His	Thr	Glu	Lys
				420					425					430		
	Ser	Leu	Ser	His	Ser	Pro	Gly	Lys								
			435					440								
	<210>															446
	<211>															214
	<212>															PRT
	<213>															人工序列
	<220>															
	<223>															2C11VL-mk1
	<400>															446
	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Pro	Ala	Ser	Leu	Gly
		1				5				10					15	
	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Asn	Cys	Gln	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Asn	Tyr
				20					25					30		
	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
			35					40					45			
	Tyr	Tyr	Thr	Asn	Lys	Leu	Ala	Asp	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
			50				55						60			

[0210] Ser Gly Ser Gly Arg Asp Ser Ser Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser
65 70 75 80
Glu Asp Ile Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Tyr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
100 105 110
Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125
Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140
Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160
Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190
Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

抗体名	Chobhia CDR H1																																			Kabat CDR H1							
	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	35a	35b	36	37	38	39	40	
CE115HA000	Q	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	V	Q	P	G	R	S	L	R	L	S	C	A	A	A	S	G	F	T	F	S	N	A	W	M	H	-	-	W	V	R	Q	A	
TR01H040	Q	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	R	S	L	R	L	S	C	A	A	A	S	G	F	T	F	S	N	A	W	M	H	-	-	W	V	R	Q	A
TR01H071	Q	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	R	S	L	R	L	S	C	A	A	A	S	G	F	T	F	S	N	A	W	M	H	-	-	W	V	R	Q	A
TR01H082	Q	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	R	S	L	R	L	S	C	A	A	A	S	G	F	T	F	S	N	A	W	M	H	-	-	W	V	R	Q	A
TR01H084	Q	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	R	S	L	R	L	S	C	A	A	A	S	G	F	T	F	S	N	A	W	M	H	-	-	W	V	R	Q	A
TR01H109	Q	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	R	S	L	R	L	S	C	A	A	A	S	G	F	T	F	S	N	A	W	M	H	-	-	W	V	R	Q	A
TR01H113	Q	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	R	S	L	R	L	S	C	A	A	A	S	G	F	T	F	S	N	A	W	M	H	-	-	W	V	R	Q	A
H0610	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	A	S	V	K	V	S	C	K	A	A	S	G	Y	T	F	T	D	Y	E	M	H	-	-	W	I	R	Q	P
GCH054	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	A	S	V	K	V	S	C	K	A	A	S	G	Y	T	F	T	D	Y	E	M	H	-	-	W	I	R	Q	P
GCH065	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	A	S	V	K	V	S	C	K	A	A	S	G	Y	T	F	T	D	Y	E	M	H	-	-	W	I	R	Q	P
GCH084	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	G	A	S	V	K	V	S	C	K	A	A	S	G	Y	T	F	T	D	Y	E	M	H	-	-	W	I	R	Q	P

抗体名	Chobhia CDR H2																																			Kabat CDR H2						
	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	52a	52b	52c	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79
CE115HA000	P	G	K	G	L	E	W	V	A	Q	I	K	A	K	S	N	N	Y	A	T	Y	Y	A	E	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R	D	D	S	K	N	S	L	Y
TR01H040	P	G	K	G	L	E	W	V	A	Q	I	K	D	K	S	Q	N	Y	A	T	Y	Y	A	E	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R	A	D	S	K	N	S	I	Y
TR01H071	P	G	K	G	L	E	W	V	A	Q	I	K	D	K	S	Q	N	Y	A	T	Y	Y	A	E	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R	A	D	S	K	N	S	L	Y
TR01H082	P	G	K	G	L	E	W	V	A	Q	I	K	D	K	S	Q	N	Y	A	T	Y	Y	A	E	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R	A	D	S	K	N	S	L	Y
TR01H084	P	G	K	G	L	E	W	V	A	Q	I	K	D	K	S	Q	N	Y	A	T	Y	Y	A	E	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R	A	D	S	K	N	S	L	Y
TR01H109	P	G	K	G	L	E	W	V	A	Q	I	K	D	K	S	Q	N	Y	A	T	Y	Y	A	E	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R	A	D	S	K	N	S	L	Y
TR01H113	P	G	K	G	L	E	W	V	A	Q	I	K	D	K	S	Q	N	Y	A	T	Y	Y	A	E	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R	A	D	S	K	N	S	L	Y
H0610	P	G	Q	G	L	E	W	I	G	A	I	D	P	-	-	K	T	G	D	T	A	Y	S	Q	K	F	K	G	R	V	T	L	T	A	D	K	S	T	S	T	A	Y
GCH054	P	G	Q	G	L	E	W	I	G	A	I	D	G	-	-	K	T	P	D	T	A	Y	S	E	K	F	K	G	R	V	T	L	T	A	D	K	S	T	S	T	A	Y
GCH065	P	G	E	G	L	E	W	I	G	A	I	D	G	-	-	P	T	P	D	T	A	Y	S	E	K	F	K	G	R	V	T	L	T	A	D	K	S	T	S	T	A	Y
GCH084	P	G	E	G	L	E	W	M	G	A	I	D	G	-	-	E	T	P	D	T	A	Y	S	E	K	F	K	G	R	V	T	L	T	A	D	K	S	T	S	T	A	Y

图2-1

抗体名	Kabab CDR H3										Chothia CDR H3										Contact CDR H3																				
	80	81	82	82a	82b	82c	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	100a	100b	100c	100d	100e	100f	100g	100h	100i	100j	100k	101	102	103	104	105	106
CET15HA000	L	Q	M	N	S	L	K	T	E	D	T	A	V	Y	Y	C	R	Y	V	H	Y	G	A	Y	Y	G	V	-	-	-	-	-	-	-	D	A	W	G	Q	G	T
TR01H040	L	Q	M	N	S	L	K	T	E	D	T	A	V	Y	Y	C	R	Y	V	H	Y	S	A	S	Y	G	V	-	-	-	-	-	-	D	A	W	G	Q	G	T	
TR01H071	L	Q	M	N	S	L	K	T	E	D	T	A	V	Y	Y	C	R	Y	V	H	Y	A	A	S	Y	G	V	-	-	-	-	-	-	D	I	W	G	Q	G	T	
TR01H082	L	Q	M	N	S	L	K	T	E	D	T	A	V	Y	Y	C	R	Y	V	H	Y	A	A	S	Y	G	V	-	-	-	-	-	-	D	A	W	G	Q	G	T	
TR01H084	L	Q	M	N	S	L	K	T	E	D	T	A	V	Y	Y	C	R	Y	V	H	Y	A	A	S	Y	G	V	-	-	-	-	-	-	D	I	W	G	Q	G	T	
TR01H109	L	Q	M	N	S	L	K	T	E	D	T	A	V	Y	Y	C	R	Y	V	H	Y	A	A	S	Y	G	V	-	-	-	-	-	-	D	A	W	G	Q	G	T	
TR01H113	L	Q	M	N	S	L	K	T	E	D	T	A	V	Y	Y	C	R	Y	V	H	Y	A	A	S	Y	G	V	-	-	-	-	-	-	D	I	W	G	Q	G	T	
H0000	M	E	L	S	S	L	T	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	T	R	F	Y	S	Y	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	T	Y	W	G	Q	G	T	
H0610	M	E	L	S	S	L	T	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	T	R	F	Y	S	Y	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	T	Y	W	G	Q	G	T	
GCH054	M	E	L	S	S	L	T	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	T	R	F	Y	S	Y	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	T	Y	W	G	Q	G	T	
GCH065	M	E	L	S	S	L	T	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	T	R	F	Y	S	Y	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	T	Y	W	G	Q	G	T	
GCH094	M	E	L	S	S	L	T	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	T	R	F	Y	S	Y	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	T	Y	W	G	Q	G	T	

抗体名	108	109	110	111	112	113
	CET15HA000	T	V	T	V	S
TR01H040	T	V	T	V	S	S
TR01H071	T	V	T	V	S	S
TR01H082	T	V	T	V	S	S
TR01H084	T	V	T	V	S	S
TR01H109	T	V	T	V	S	S
TR01H113	T	V	T	V	S	S
H0000	L	V	T	V	S	S
H0610	L	V	T	V	S	S
GCH054	L	V	T	V	S	S
GCH065	L	V	T	V	S	S
GCH094	L	V	T	V	S	S

图2-2

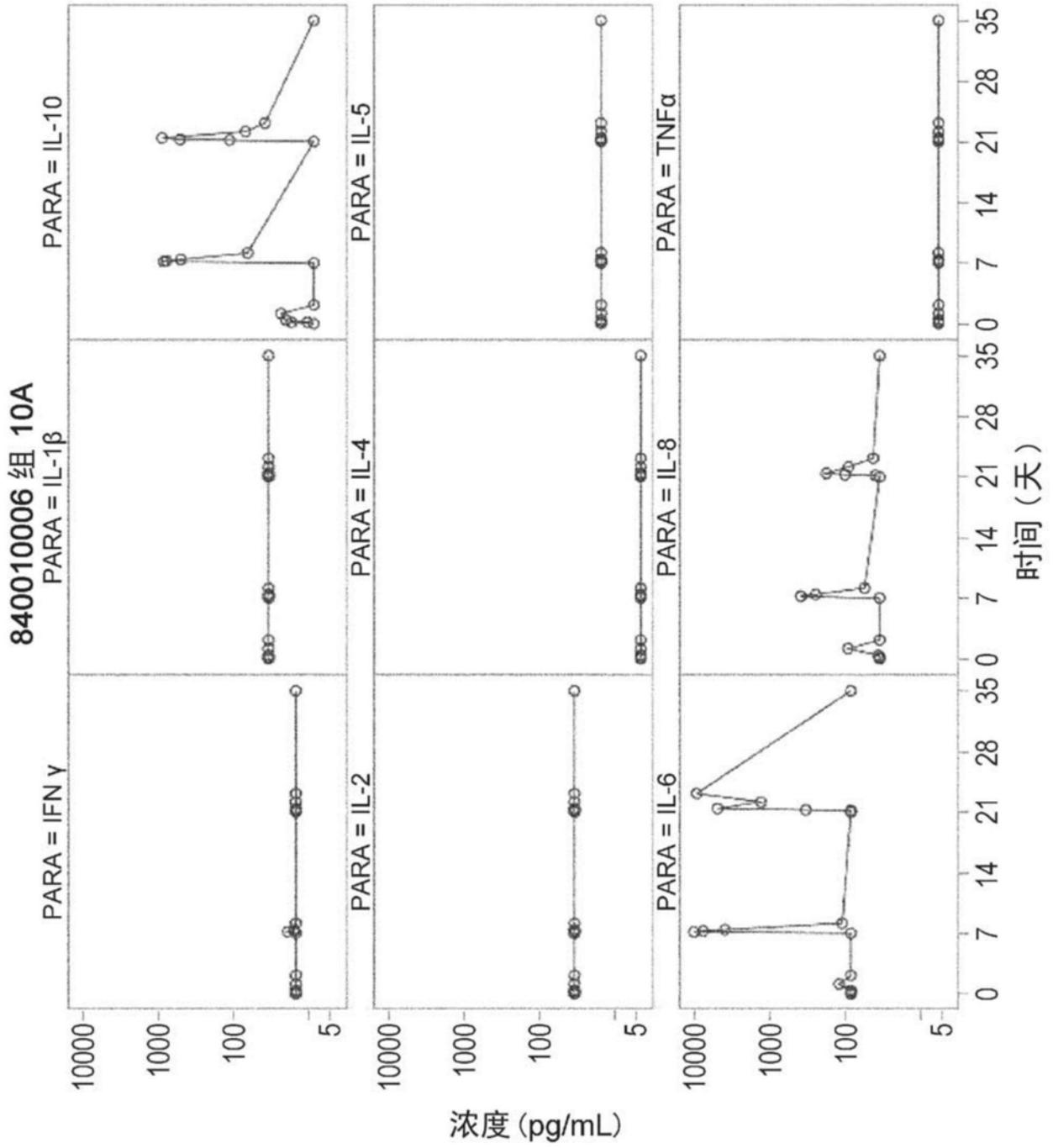


图4A

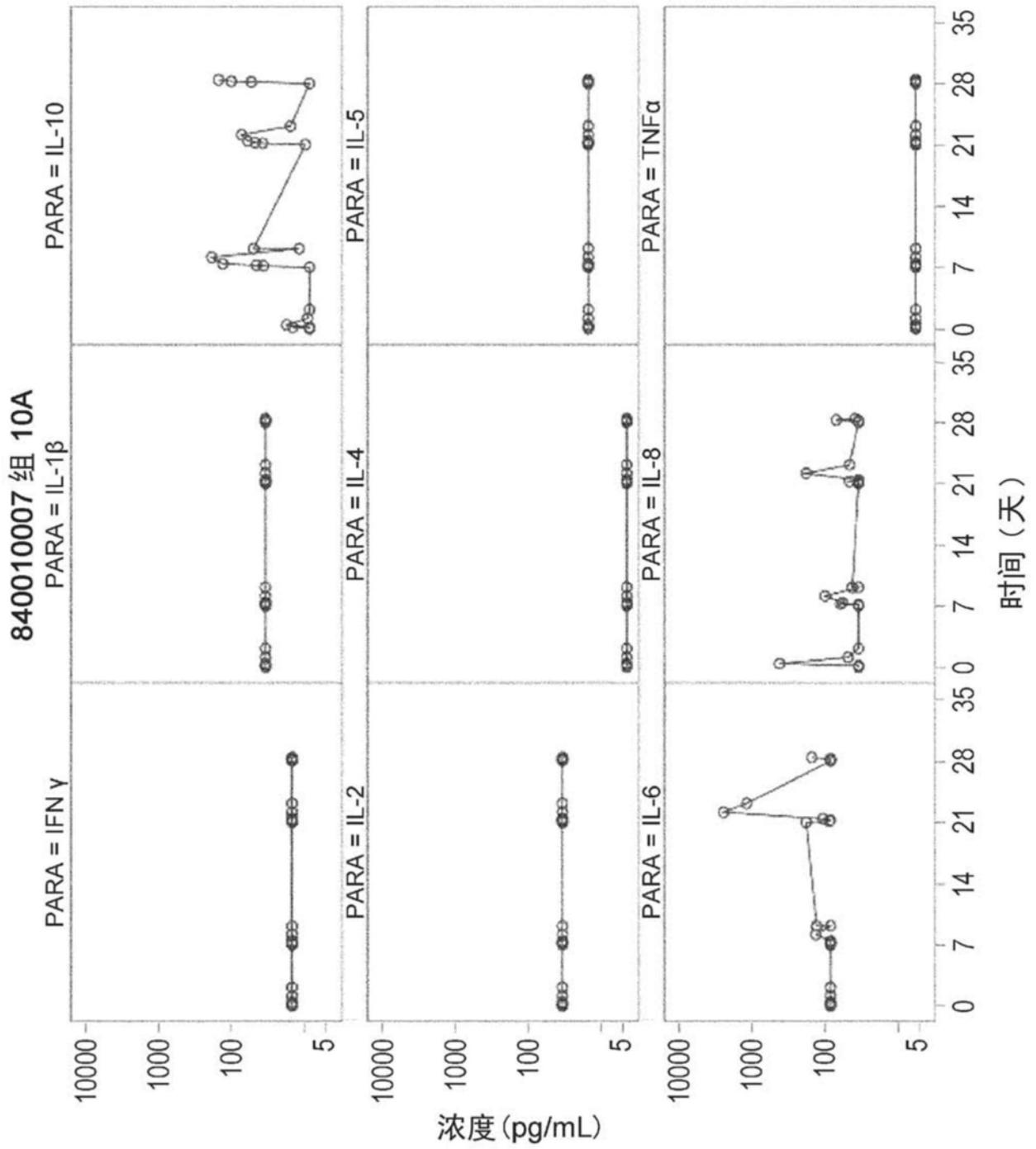


图4B

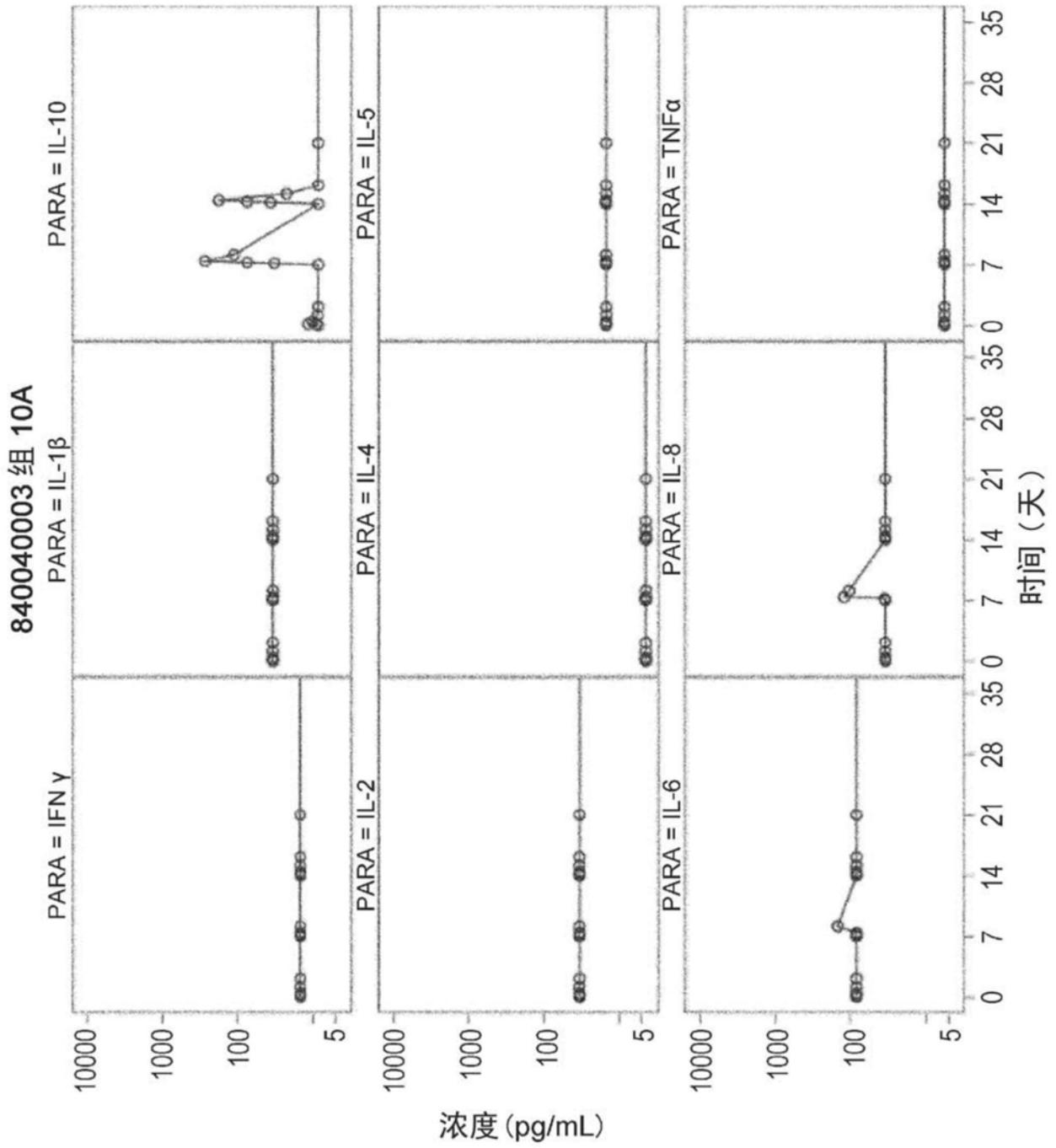


图4C

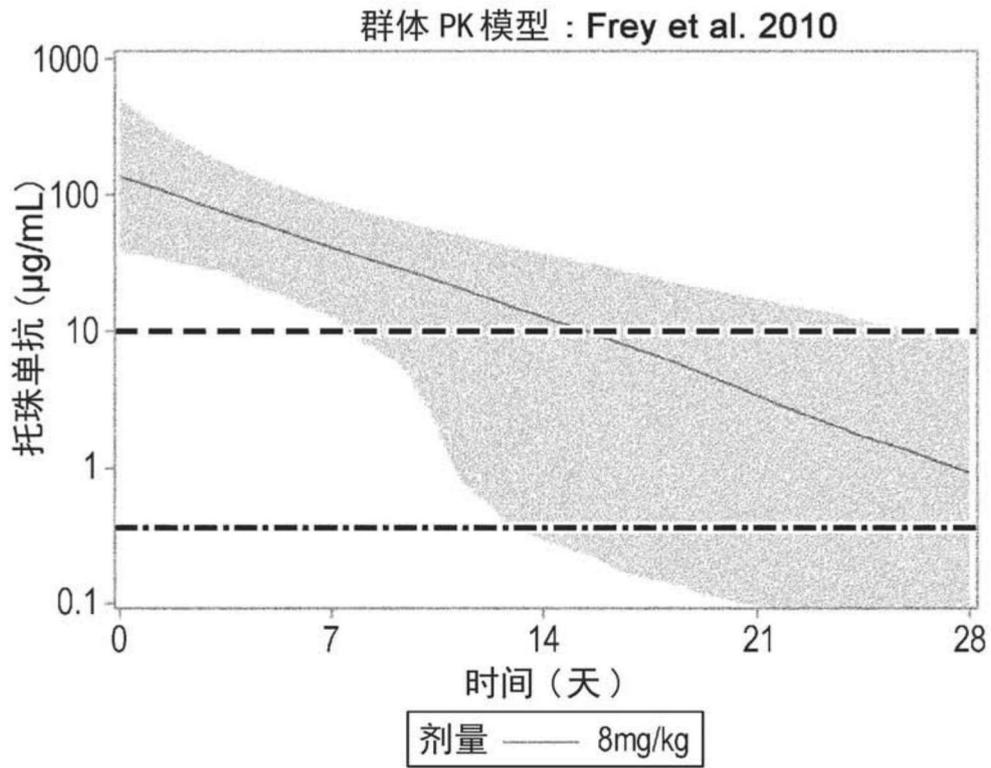


图5A

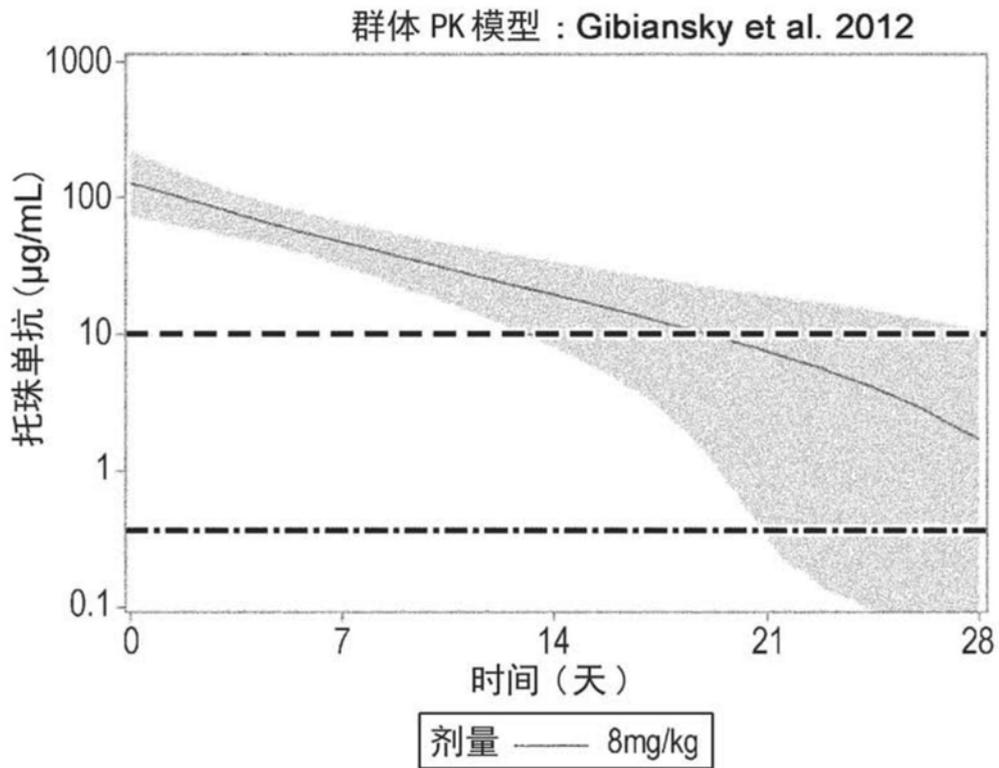


图5B

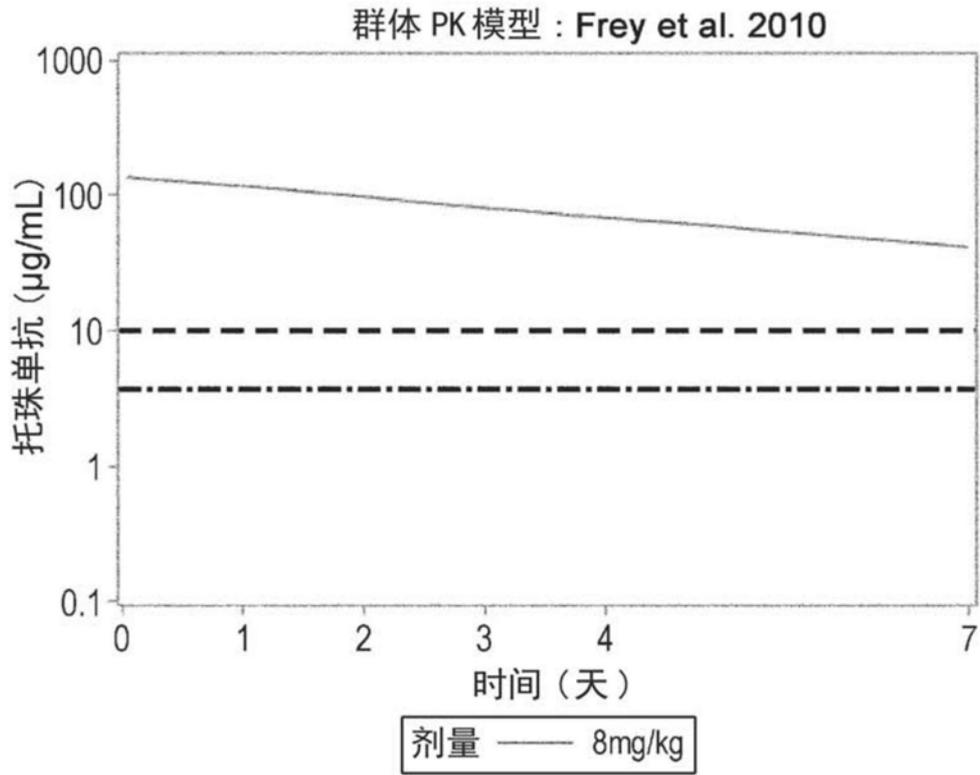


图6A

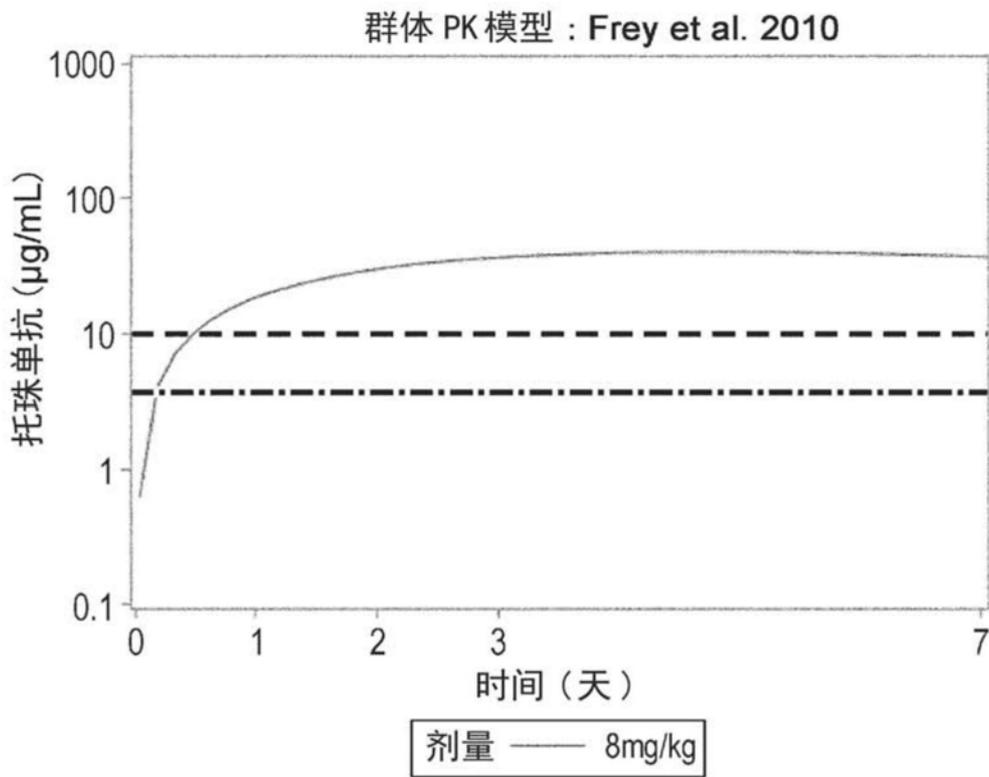


图6B

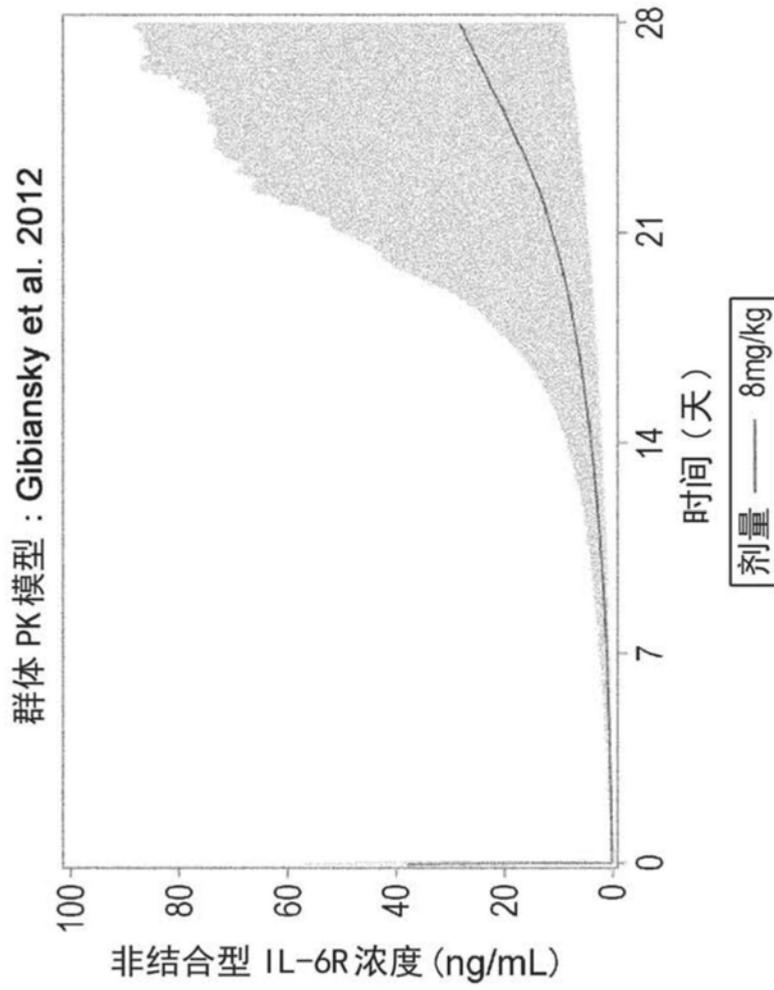


图7

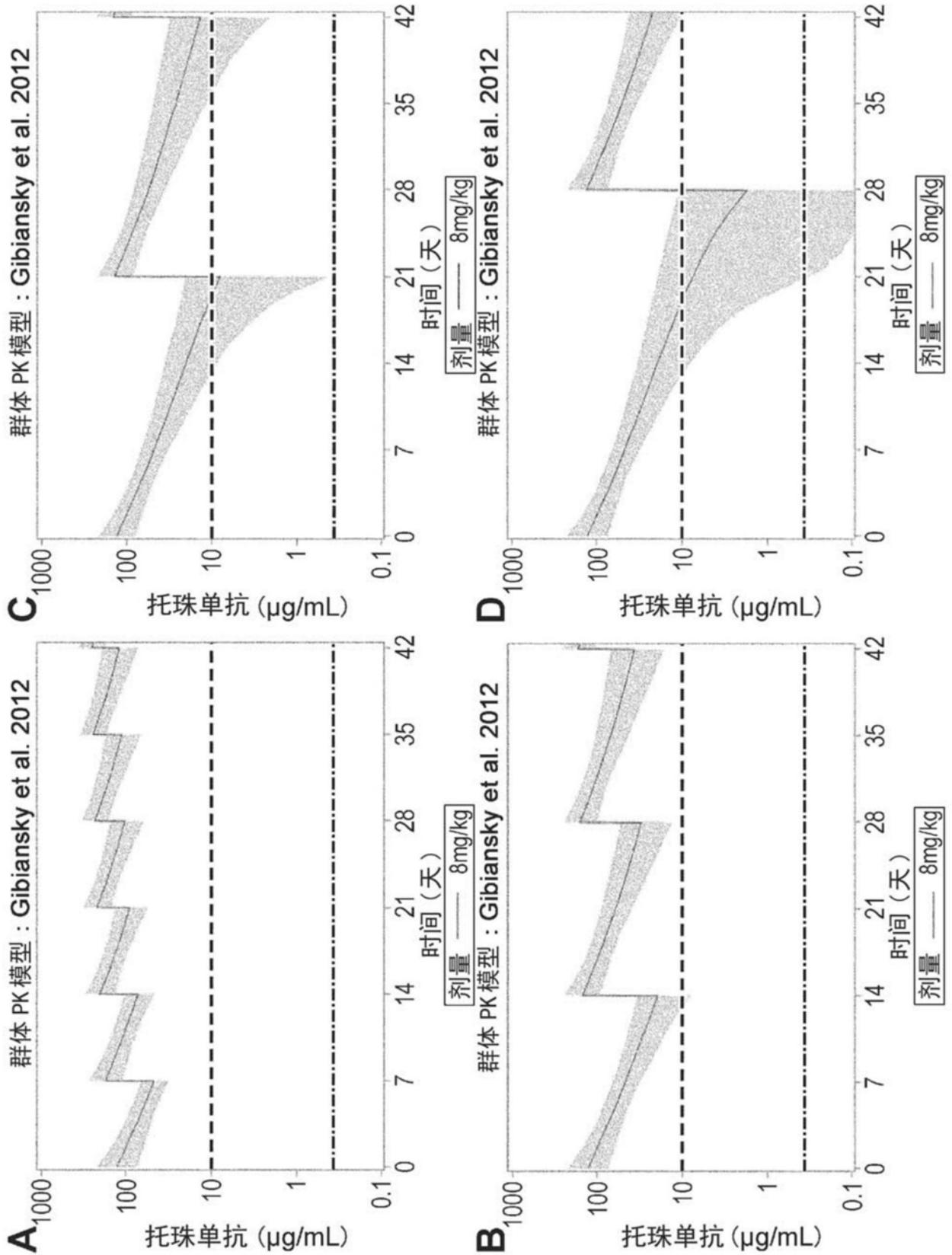


图8

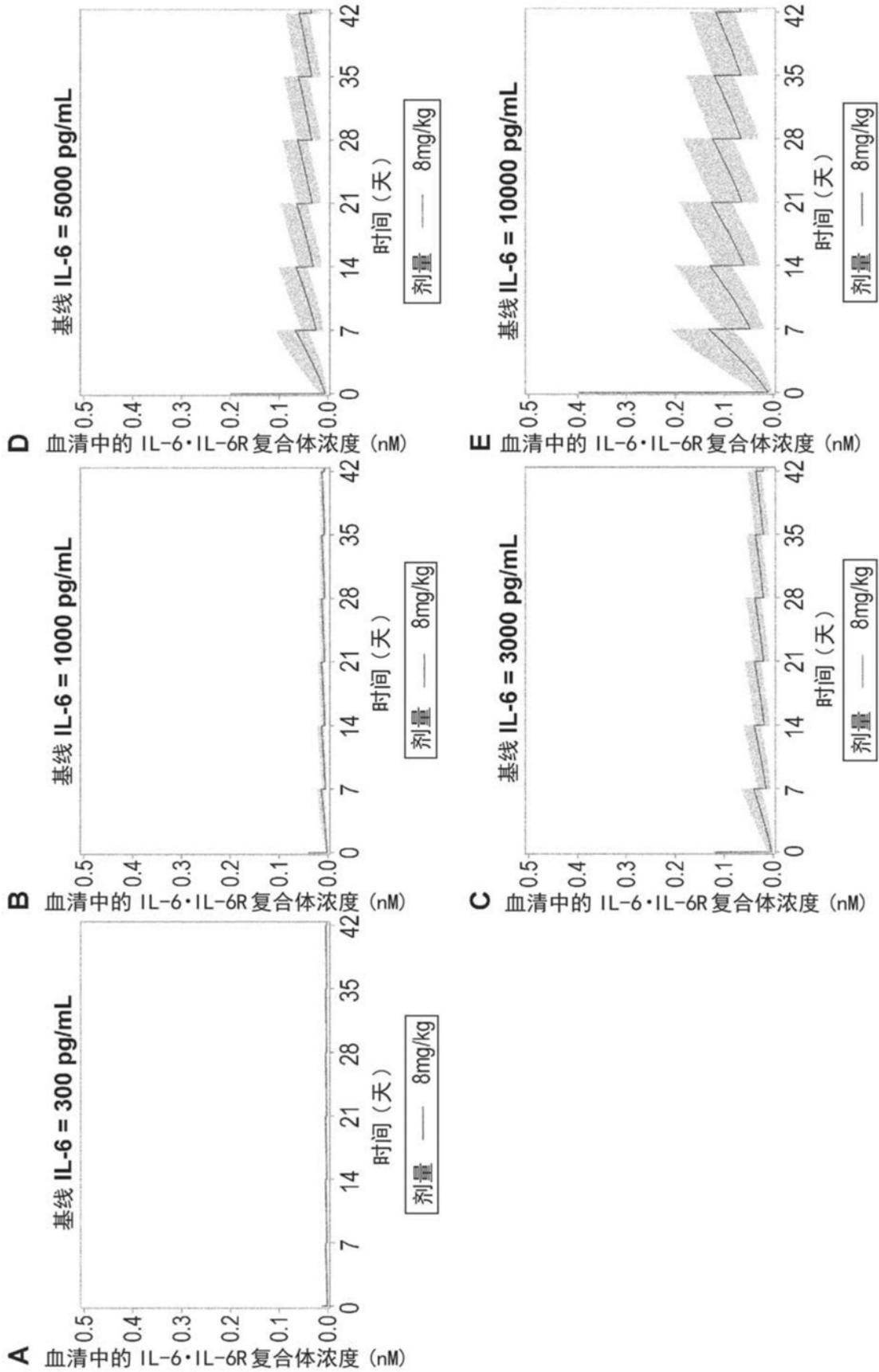


图9

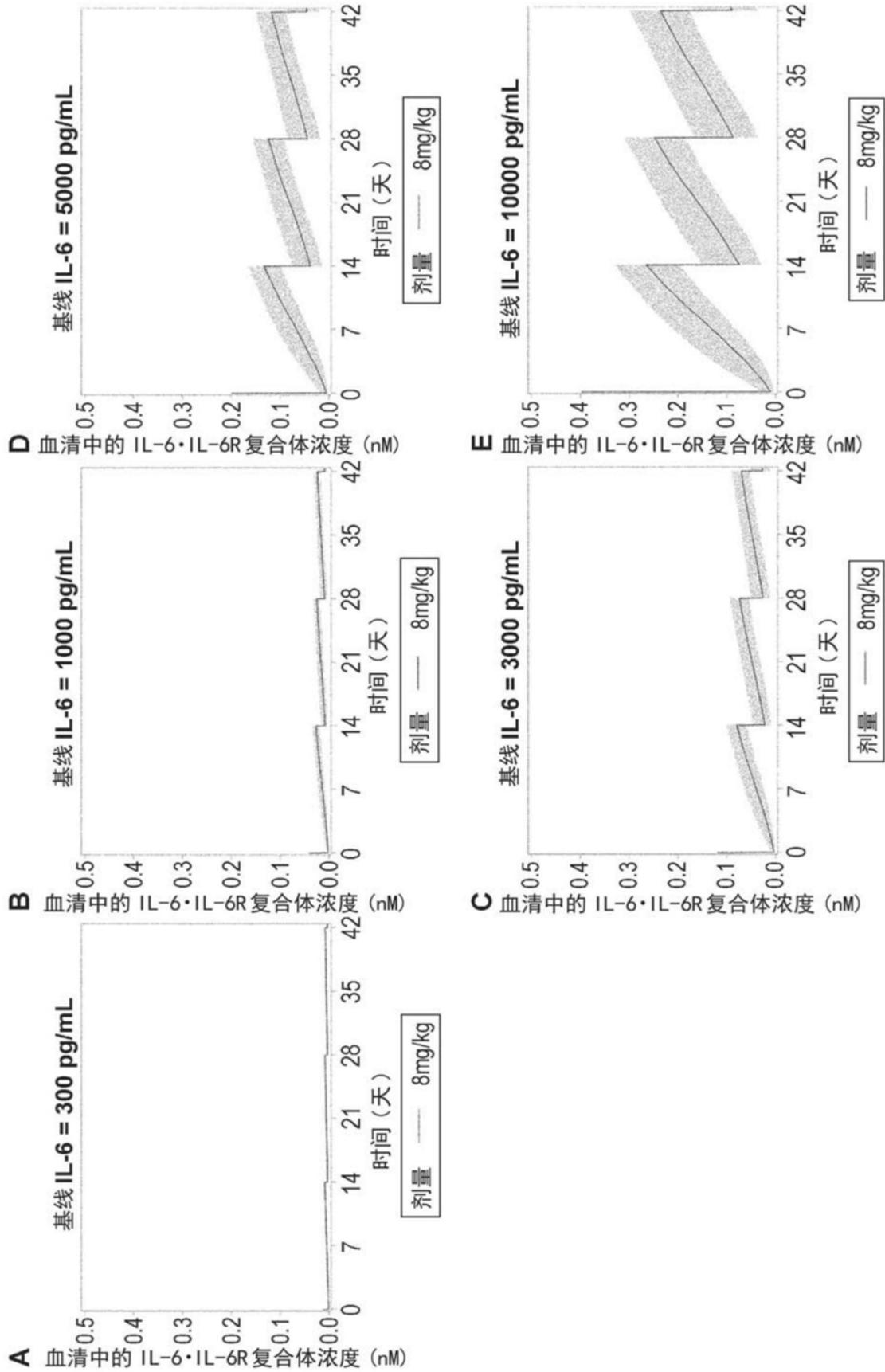


图10

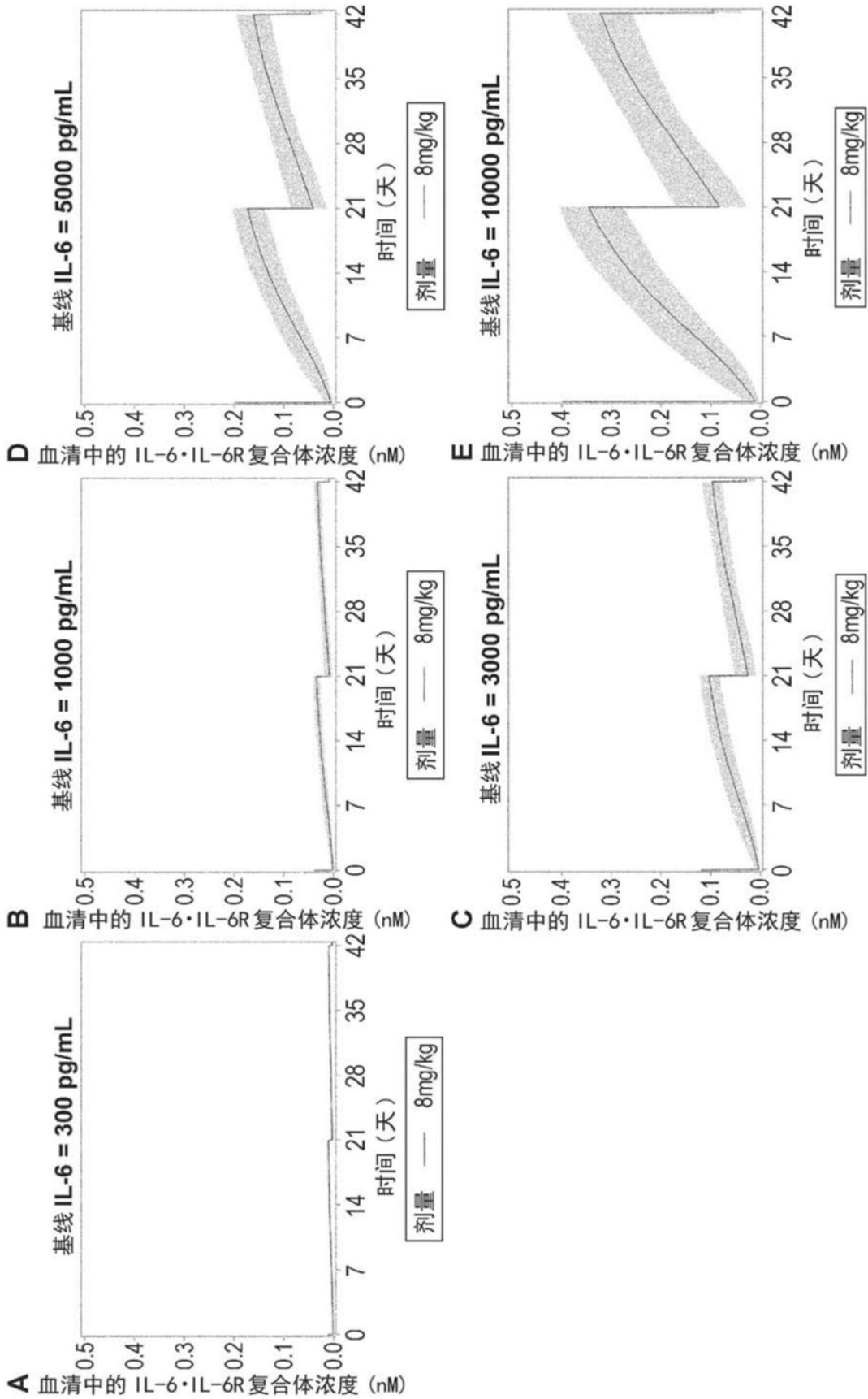


图11

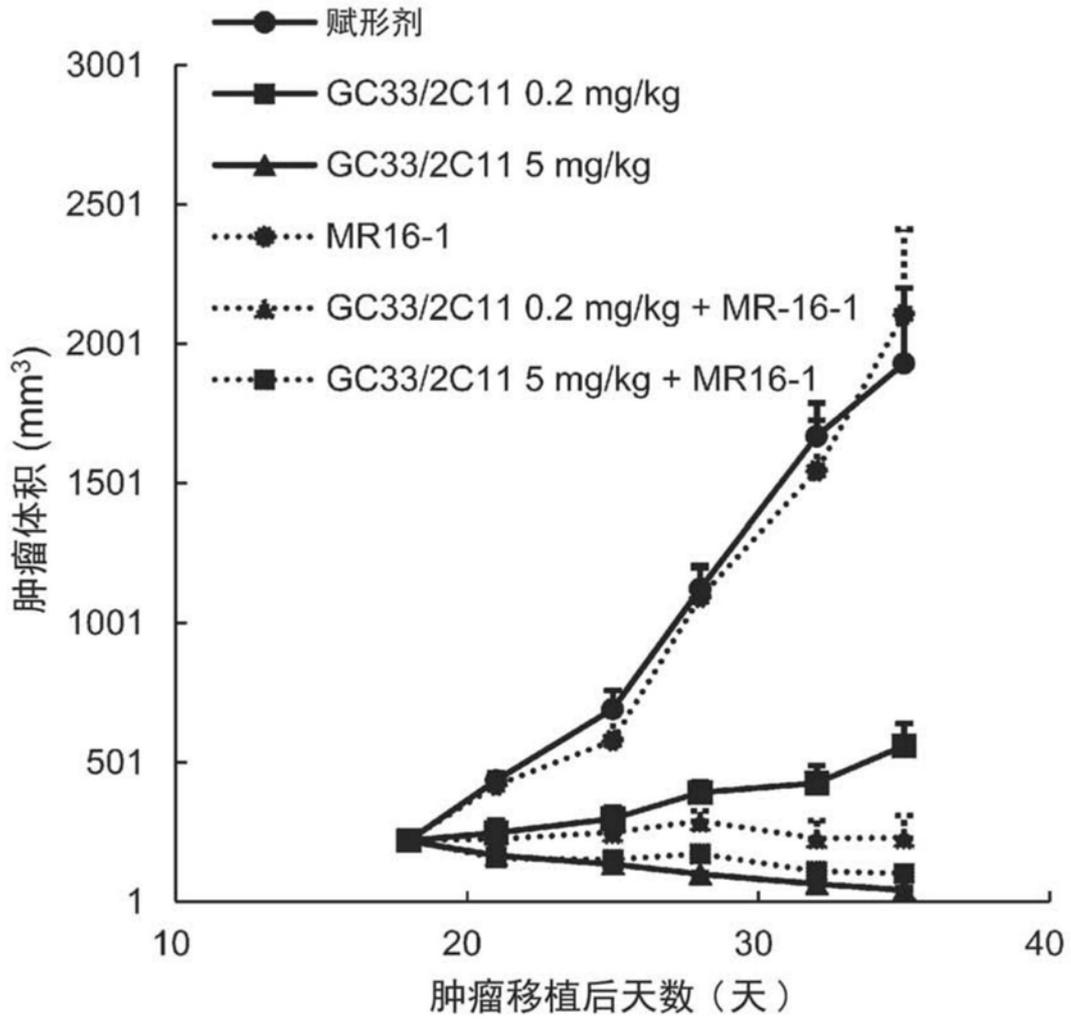


图12

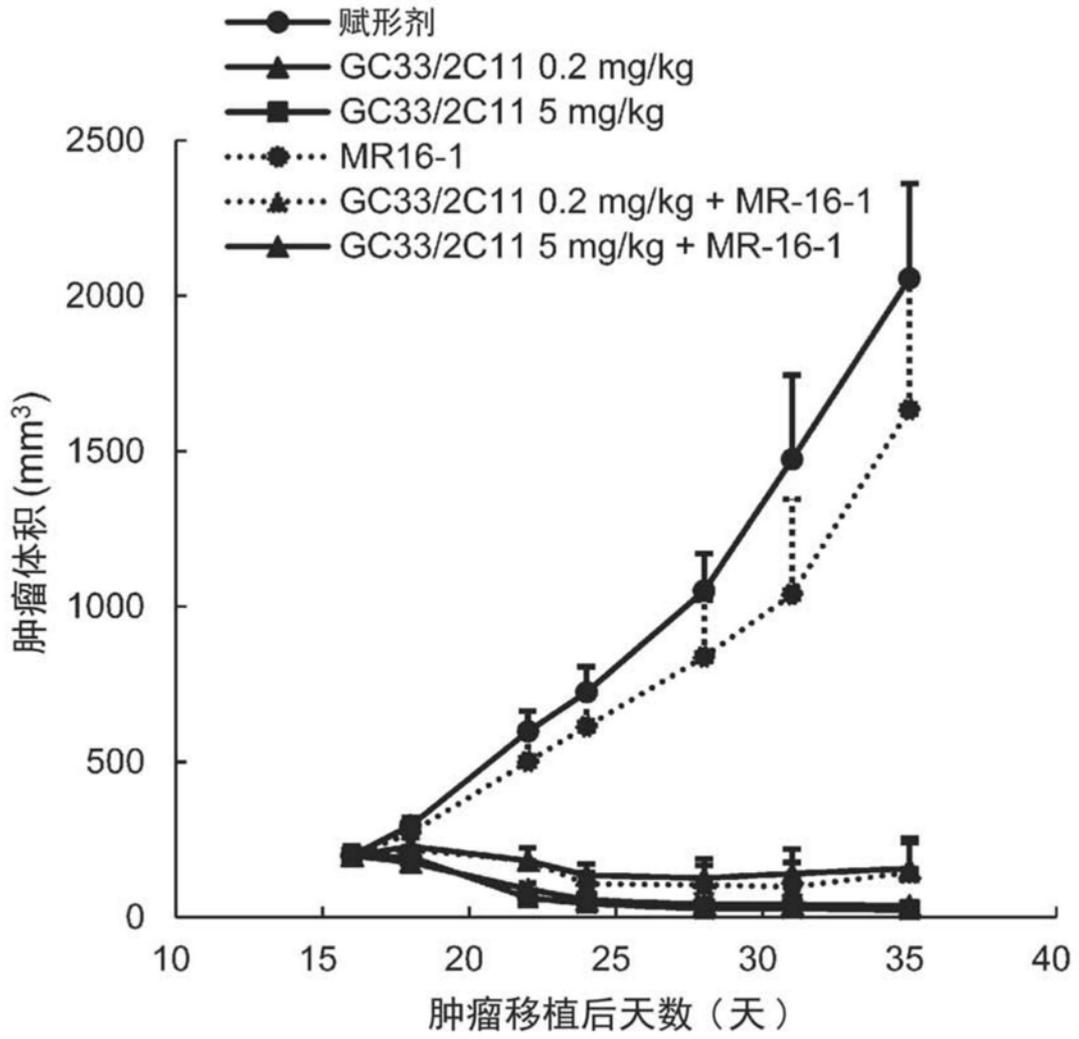


图13