



(10) 授权公告号 CN 109843929 B

(45) 授权公告日 2024. 07. 05

(21) 申请号 201780063755.8

J • Z • 威廉姆斯

(22) 申请日 2017.08.22

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109843929 A

专利代理师 韩威威

(43) 申请公布日 2019.06.04

(51) Int.Cl.

(30) 优先权数据

C07K 16/30 (2006.01)

62/378,614 2016.08.23 US

C07K 19/00 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.04.16

(56) 对比文件

US 2004203099 A1, 2004.10.14

US 2016081314 A1, 2016.03.24

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/048040 2017.08.22

ROYBAL KOLE T等. Precision Tumor

Recognition by T Cells With Combinatorial
Antigen-Sensing Circuits. CELL. 2016, 第164
卷 (第4期), 770-779.

(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/039247 EN 2018.03.01

审查员 李一峰

(73) 专利权人 加利福尼亚大学董事会
地址 美国加利福尼亚

权利要求书1页 说明书76页
序列表163页 附图35页

(72) 发明人 W • A • 林 K • T • 罗伊鲍尔

(54) 发明名称

蛋白水解可切割的嵌合多肽及其使用方法

(57) 摘要

本公开提供了嵌合多肽,所述嵌合多肽在所述多肽的特异性结合成员与其结合配偶体结合时诱导的切割事件后调节各种细胞过程。还提供了使用所述嵌合多肽调节细胞功能的方法,所述调节细胞功能包括例如诱导基因表达。提供了编码主题嵌合多肽的核酸及相关表达盒和载体以及含有此类核酸和/或表达盒和载体的细胞。还提供了使用所述组分和方法治疗受试者的方法以及用于实施主题方法的药盒。

1. 工程化免疫细胞在制备用于杀伤异质性肿瘤的药物中的用途，
其中所述异质性肿瘤包含表达杀伤抗原的第一细胞以及表达所述杀伤抗原和引发抗原的第二细胞，并且

其中所述工程化免疫细胞包含：

蛋白水解可切割的嵌合多肽，其特异性结合所述引发抗原，其中所述嵌合多肽从N末端至C末端包含以下各项且以共价键联：

a) 细胞外结构域，其包含与肽-主要组织相容性复合物(肽-MHC) 特异性结合的特异性结合成员；

b) 蛋白水解可切割的Notch受体多肽，其包含一个或多个蛋白水解切割位点；和

c) 细胞内结构域，其包含转录激活因子，其中所述特异性结合成员与所述肽-MHC的结合诱导所述Notch受体多肽在所述一个或多个蛋白水解切割位点处的切割，从而释放所述细胞内结构域；

编码特异性结合所述杀伤抗原的治疗性多肽的核酸序列；和

与所述核酸可操作地连接的、响应于所述蛋白水解可切割的嵌合多肽的转录控制元件，

其中所述蛋白水解可切割的嵌合多肽与所述引发抗原的结合激活所述转录控制元件以诱导所述治疗性多肽的表达，所述治疗性多肽当与所述杀伤抗原结合时，杀伤所述异质性肿瘤的所述第一细胞和所述第二细胞。

2. 如权利要求1所述的用途，其中所述治疗性多肽是嵌合抗原受体(CAR)。

3. 如权利要求1所述的用途，其中所述治疗性多肽是T细胞受体(TCR)。

4. 如权利要求1所述的用途，其中所述治疗性多肽是治疗性抗体。

5. 如权利要求1所述的用途，其中所述治疗性多肽是嵌合双特异性结合成员。

6. 如权利要求1-5中任一项所述的用途，其中所述引发抗原或所述杀伤抗原中的至少一种是在MHC背景下呈递的细胞内抗原。

7. 如权利要求1-5中任一项所述的用途，其中所述引发抗原和所述杀伤抗原均为在MHC背景下呈递的细胞内抗原。

8. 根据权利要求1所述的用途，其中所述引发抗原对肿瘤是特异性的，但不是存在于所有肿瘤细胞中，和/或其中所述杀伤抗原是存在于所有瘤细胞中、但不是肿瘤特异性的肿瘤相关抗原。

9. 根据权利要求1所述的用途，其中所述释放的细胞内结构域驱动包含所述治疗多肽的嵌合抗原受体(CAR)或T细胞受体(TCR)的表达。

10. 根据权利要求1所述的用途，其中所述第一细胞和所述第二细胞是不同的细胞。

11. 根据权利要求1所述的用途，其中所述杀伤抗原是NY-ES01或HER2，和/或其中所述引发抗原是WT-1或HER2。

12. 根据权利要求1-5中任一项所述的用途，其中所述免疫细胞是CD8和/或CD4 T细胞。

13. 根据权利要求1-5中任一项所述的用途，其中所述蛋白水解可切割的Notch受体多肽包含Lin12-Notch重复序列、异二聚化(HD)结构域、跨膜结构域和一个或多个蛋白水解切割位点。

蛋白水解可切割的嵌合多肽及其使用方法

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求2016年8月23日提交的美国临时专利申请第62/378,614号的权益,所述申请通过引用整体并入本文。

[0003] 关于联邦资助研究的声明

[0004] 本发明是在由美国国家卫生研究院颁发的第R01CA196277号拨款下借助政府资助进行的。政府对本发明拥有某些权利。

[0005] 通过引用作为文本文件提供的序列表的并入

[0006] 序列表在此以2017年8月22日创建的文本文件“UCSF-544W0_SeqList_ST25.txt”(其大小为365KB)提供。该文本文件的内容通过引用整体并入本文。

[0007] 引言

[0008] 常规地,通过使用驱动蛋白质表达的诱导型表达构建体实现对细胞行为和活性的控制,所述蛋白质在表达时改变细胞行为和/或活性。在研究环境中,诱导型表达系统极大地促进了我们对生命科学许多领域的理解,包括细胞生物学、分子生物学、遗传学、生物化学等。经过充分研究的诱导型细胞系统(例如,化学诱导型、光学诱导型等)通常全局影响细胞行为和活动和/或需要用户提供的输入来限制对群体的特定细胞的活性变化或控制系统例如,将系统在“开启”和“关闭”之间来回切换。最近,细胞工程提供了尝试重新编程细胞以检测其环境中的信号(例如,如由相邻细胞所提供的)的能力,并且将此类信号传输输入(signaling input)自主地转换成期望的行为或活动输出的能力。

发明内容

[0009] 本公开提供了嵌合多肽,所述嵌合多肽在该多肽的特异性结合成员与其结合配偶体结合时诱导的切割事件后调节各种细胞过程。还提供了使用嵌合多肽调节细胞功能(包括例如诱导基因表达)的方法。提供了编码主题嵌合多肽的核酸及相关表达盒和载体以及含有此类核酸和/或表达盒和载体的细胞。还提供了使用所述组分和方法治疗受试者的方法以及用于实施主题方法的药盒。

[0010] 本公开的方面包括嵌合多肽,其从N末端到C末端包含以下各项且以共价键联:a)细胞外结构域,其包含与肽-主要组织相容性复合物(肽-MHC)特异性结合的特异性结合成员;b)蛋白水解可切割的Notch受体多肽,其包含一个或多个蛋白水解切割位点;c)细胞内结构域,其包含转录激活因子或阻遏物,其中特异性结合成员与肽-MHC的结合诱导Notch受体多肽在一个或多个蛋白水解切割位点处的切割,从而释放细胞内结构域。

[0011] 在一些实施方案中,特异性结合成员包括抗体。在一些实施方案中,抗体是纳米抗体、双链抗体、三链抗体或微抗体、F(ab')₂片段、Fab片段、单链可变片段(scFv)或单结构域抗体(sdAb)。

[0012] 在一些实施方案中,特异性结合成员特异性结合包含细胞内癌抗原肽的肽-MHC。在一些实施方案中,细胞内癌抗原肽是WT1肽或NY-ESO肽。

[0013] 在一些实施方案中,Notch受体多肽在其N末端包含一个或多个表皮生长因子

(EGF) 重复序列。在一些实施方案中,Notch受体多肽在其N末端包含2至11个EGF重复序列。在一些实施方案中,Notch受体多肽包含合成接头。在一些实施方案中,Notch受体多肽在一个或多个EGF重复序列与一个或多个蛋白水解切割位点之间包含合成接头。在一些实施方案中,Notch受体多肽具有50个氨基酸至1000个氨基酸的长度。在一些实施方案中,Notch受体多肽具有300个氨基酸至400个氨基酸的长度。在一些实施方案中,一个或多个蛋白水解切割位点包含S2蛋白水解切割位点、S3蛋白水解切割位点或其组合。在一些实施方案中,一个或多个蛋白水解切割位点包含S2蛋白水解切割位点,其为ADAM家族型蛋白酶切割位点,诸如例如包含Ala-Va1二肽序列的ADAM-17型蛋白酶切割位点。在一些实施方案中,一个或多个蛋白水解切割位点包含S3蛋白水解切割位点,其为包含Gly-Va1二肽序列的 γ -分泌酶(γ -分泌酶)切割位点。在一些实施方案中,一个或多个蛋白水解切割位点还包含S1蛋白水解切割位点。在一些实施方案中,S1蛋白水解切割位点是弗林蛋白酶样蛋白酶切割位点,其包含氨基酸序列Arg-X-(Arg/Lys)-Arg (SEQ ID NO:130),其中X为任何氨基酸。在一些实施方案中,Notch受体多肽缺乏S1蛋白水解切割位点。在一些实施方案中,Notch受体多肽与图31A-32B中提供的序列具有至少85%氨基酸序列同一性。在一些实施方案中,Notch受体多肽与图31A中提供的序列或图31B中提供的序列具有至少85%氨基酸序列同一性。

[0014] 本公开的方面包括编码任何上述嵌合多肽的核酸。

[0015] 在一些实施方案中,核酸还包含响应于转录激活因子或阻遏物的转录控制元件,其与编码目标多肽(POI)的核酸序列可操作地连接。在一些实施方案中,POI是选自以下组成的组的异源多肽:报告蛋白、嵌合抗原受体(CAR)、抗体、嵌合双特异性结合成员、工程化T细胞受体(TCR)和先天-免疫响应诱导剂。

[0016] 本公开的方面包括包含任何上述核酸的重组表达载体。

[0017] 本公开的方面包括诱导细胞中异源多肽表达的方法,所述方法包括:使细胞与肽-主要组织相容性复合物(肽-MHC)接触,其中所述细胞表达任何上述嵌合多肽并且包含编码异源多肽的序列,所述序列与响应于嵌合多肽的转录激活因子的转录控制元件可操作地连接,从而释放嵌合多肽的细胞内结构域并诱导异源多肽的表达。

[0018] 在一些实施方案中,异源多肽是报告蛋白、嵌合抗原受体(CAR)、抗体、嵌合双特异性结合成员、工程化T细胞受体(TCR)和先天-免疫响应诱导剂。

[0019] 本公开的方面包括宿主细胞,其包含:a)编码与第一种肽-主要组织相容性复合物(肽-MHC)特异性结合的任何上述嵌合多肽的核酸;和b)响应于嵌合多肽的转录激活因子的转录控制元件,其与编码目标多肽(POI)的核酸可操作地连接。

[0020] 在一些实施方案中,宿主细胞经遗传修饰,并且核酸和转录控制元件存在于宿主细胞的基因组内。在一些实施方案中,核酸和转录控制元件在宿主细胞内存在于染色体外。在一些实施方案中,POI是异源多肽。在一些实施方案中,异源多肽选自以下组成的组:报告蛋白、嵌合抗原受体(CAR)、抗体、嵌合双特异性结合成员、工程化T细胞受体(TCR)和先天-免疫响应诱导剂。在一些实施方案中,异源多肽是与第二肽-MHC特异性结合的CAR。在一些实施方案中,嵌合多肽的特异性结合成员与包含第一细胞内癌抗原肽的第一肽-MHC特异性结合,并且CAR与包含第二细胞内癌抗原肽的第二肽-MHC特异性结合。在一些实施方案中,第一细胞内癌抗原肽是WT1肽,并且第二细胞内癌抗原肽是NY-ESO肽。在一些实施方案中,第一细胞内癌抗原肽是NY-ESO肽,并且第二细胞内癌抗原肽是WT1肽。在一些实施方案

中,异源多肽是与第二肽-MHC特异性结合的工程化TAR。在一些实施方案中,嵌合多肽的特异性结合成员与包含第一细胞内癌抗原肽的第一肽-MHC特异性结合,并且工程化TCR与包含第二细胞内癌抗原肽的第二肽-MHC特异性结合。在一些实施方案中,第一细胞内癌抗原肽是WT1肽,并且第二细胞内癌抗原肽是NY-ESO肽。在一些实施方案中,第一细胞内癌抗原肽是NY-ESO肽,并且第二细胞内癌抗原肽是WT1肽。

[0021] 本公开的方面包括宿主细胞,其包含:a) 编码嵌合多肽的核酸,所述嵌合多肽从N末端至C末端包含以下各项且以共价键联:i) 细胞外结构域,其包含与存在于癌细胞表面上的靶分子特异性结合的特异性结合成员;ii) 蛋白水解可切割的Notch受体多肽,其包含一个或多个蛋白水解切割位点;和iii) 细胞内结构域,其包含转录激活因子;b) 编码嵌合双特异性结合成员的核酸,其与响应于转录激活因子的转录控制元件可操作地连接,其中特异性结合成员与靶分子的结合诱导Notch受体多肽在一个或多个蛋白水解切割位点处的切割,从而释放细胞内结构域,激活转录控制元件并使嵌合双特异性结合成员表达。

[0022] 在一些实施方案中,嵌合双特异性结合成员包含对癌抗原有特异性的结合结构域和对免疫细胞表面上表达的蛋白有特异性的结合结构域。在一些实施方案中,嵌合双特异性结合成员包含至少一个抗体源性抗原结合结构域。在一些实施方案中,嵌合双特异性结合成员是双特异性抗体或其片段。在一些实施方案中,嵌合双特异性结合成员包含配体-受体结合对的至少一个受体或配体结合结构域。在一些实施方案中,嵌合双特异性结合成员包含至少一个抗体源性抗原结合结构域和配体-受体结合对的至少一个受体或配体结合结构域。在一些实施方案中,在免疫细胞表面上表达的蛋白质是CD3。在一些实施方案中,在免疫细胞表面上表达的蛋白质是天然杀伤组2D(NKG2D)受体。在一些实施方案中,靶分子是癌抗原。在一些实施方案中,靶分子是组织特异性分子。在一些实施方案中,靶分子是器官特异性分子。在一些实施方案中,靶分子是细胞类型特异性分子。

[0023] 本公开的方面包括治疗受试者的瘤(neoplasia)的方法,其包括向受试者施用有效量的根据任何上述那些细胞的宿主细胞,其中瘤表达靶分子和癌抗原。

[0024] 本公开的方面包括宿主细胞,其包含:a) 编码嵌合多肽的核酸,所述嵌合多肽从N末端至C末端包含以下各项且以共价键联:i) 细胞外结构域,其包含与存在于癌细胞表面上的靶分子特异性结合的特异性结合成员;ii) 蛋白水解可切割的Notch受体多肽,其包含一个或多个蛋白水解切割位点;和iii) 细胞内结构域,其包含转录激活因子;b) 编码抗Fc嵌合抗原受体(CAR)的核酸,其与响应于转录激活因子的转录控制元件可操作地连接,其中特异性结合成员与靶分子的结合诱导Notch受体多肽在一个或多个蛋白水解切割位点处的切割,从而释放细胞内结构域,激活转录控制元件并使抗Fc CAR表达。

[0025] 在一些实施方案中,靶分子是癌抗原。在一些实施方案中,靶分子是组织特异性分子。在一些实施方案中,靶分子是器官特异性分子。在一些实施方案中,靶分子是细胞类型特异性分子。在一些实施方案中,宿主细胞还包含编码抗体的核酸,所述抗体对存在于癌细胞表面上的癌抗原有特异性并且包含被抗Fc CAR结合的Fc区。在一些实施方案中,编码抗体的核酸与转录控制元件可操作地连接。

[0026] 本公开的方面包括治疗受试者的瘤的方法,其包括向受试者施用有效量的任何上述宿主细胞,其中瘤表达靶分子。

[0027] 在一些实施方案中,宿主细胞还包括向受试者施用对存在于癌细胞表面上的癌抗

原有特异性并且包含被抗Fc CAR结合的Fc区域的抗体。

[0028] 本公开的方面包括宿主细胞,其包含:a) 编码嵌合多肽的核酸,所述嵌合多肽从N末端至C末端包含以下各项且以共价键联:i) 细胞外结构域,其包含与存在于癌细胞表面上的靶分子特异性结合的特异性结合成员;ii) 蛋白水解可切割的Notch受体多肽,其包含一个或多个蛋白水解切割位点;和iii) 细胞内结构域,其包含转录激活因子;b) 编码先天-免疫响应诱导剂的核酸,其与响应于转录激活因子的转录控制元件可操作地连接,其中特异性结合成员与靶分子的结合诱导Notch受体多肽在一个或多个蛋白水解切割位点处的切割,从而释放细胞内结构域,激活转录控制元件并使先天-免疫响应诱导剂表达。

[0029] 在一些实施方案中,靶分子是组织特异性分子。在一些实施方案中,靶分子是器官特异性分子。在一些实施方案中,靶分子是细胞类型特异性分子。在一些实施方案中,靶分子是癌抗原。在一些实施方案中,先天免疫响应诱导剂是细菌蛋白质或其片段。在一些实施方案中,先天免疫响应诱导剂是病毒蛋白质或其片段。在一些实施方案中,先天免疫响应诱导剂是真菌蛋白质或其片段。在一些实施方案中,先天免疫响应诱导剂是由哺乳动物寄生虫表达的蛋白质或其片段。在一些实施方案中,哺乳动物寄生虫是人寄生虫。

[0030] 本公开的方面包括在受试者的区域中诱导局部先天免疫响应的方法,所述方法包括向受试者施用有效量的上述那些宿主细胞,其中所述区域表达靶分子。在一些实施方案中,受试者的区域包含瘤。

[0031] 本公开的方面包括宿主细胞,其包含:a) 编码嵌合多肽的核酸,所述嵌合多肽从N末端至C末端包含以下各项且以共价键联:i) 细胞外结构域,其包含与存在于癌细胞表面上的靶分子特异性结合的特异性结合成员;ii) 蛋白水解可切割的Notch受体多肽,其包含一个或多个蛋白水解切割位点;和iii) 细胞内结构域,其包含转录激活因子;b) 编码免疫抑制因子的核酸,其与响应于转录激活因子的转录控制元件可操作地连接,其中特异性结合成员与靶分子的结合诱导Notch受体多肽在一个或多个蛋白水解切割位点处的切割,从而释放细胞内结构域,激活转录控制元件并使免疫抑制因子表达。

[0032] 在一些实施方案中,靶分子是组织特异性分子。在一些实施方案中,靶分子是器官特异性分子。在一些实施方案中,靶分子是细胞类型特异性分子。在一些实施方案中,靶分子是自身抗原。在一些实施方案中,免疫抑制因子是免疫抑制细胞因子。在一些实施方案中,免疫抑制细胞因子是IL-10。在一些实施方案中,免疫抑制因子是细胞间信号传导免疫抑制配体。在一些实施方案中,细胞间信号传导免疫抑制配体是PD-L1。

[0033] 本公开的方面包括抑制受试者中的免疫响应的方法,所述方法包括向受试者施用有效量的任何上述宿主细胞,其中所述受试者表达靶分子。在一些实施方案中,受试者患有自身免疫性疾病。

[0034] 本公开的方面包括杀死异质性肿瘤的方法,所述方法包括:使包含表达杀伤抗原的第一细胞以及表达杀伤抗原和引发抗原的第二细胞的异质性肿瘤与工程化免疫细胞接触,所述工程化免疫细胞包含:特异性结合引发抗原的蛋白水解可切割的嵌合多肽;编码特异性结合杀伤抗原的治疗性多肽的核酸序列;和与所述核酸可操作地连接的响应于蛋白水解可切割的嵌合多肽的转录控制元件,其中蛋白水解可切割的嵌合多肽与引发抗原的结合激活转录控制元件以诱导治疗性多肽的表达,所述治疗性多肽当与杀伤抗原结合时,杀伤异质性肿瘤的第一细胞和第二细胞。

[0035] 在一些实施方案中,治疗性多肽是嵌合抗原受体 (CAR)。在一些实施方案中,治疗性多肽是T细胞受体 (TCR)。在一些实施方案中,治疗性多肽是治疗性抗体。在一些实施方案中,治疗性多肽是嵌合双特异性结合成员。在一些实施方案中,引发抗原或杀伤抗原中的至少一种是在MHC背景下呈递的细胞内抗原。在一些实施方案中,引发抗原和杀伤抗原均为在MHC背景下呈递的细胞内抗原。

附图说明

[0036] 图1示意性地描绘了在接收细胞 (receiver cell) 上表达的蛋白水解可切割的嵌合多肽 (synNotch) 的实施方案与发送细胞 (sender cell) 的主要组织相容性复合物 (MHC) 呈递的抗原的特异性结合诱导接收细胞中的基因或编码序列 (“X”) 的表达。

[0037] 图2显示接收细胞中蓝色荧光蛋白 (BFP) 报告分子的特异性表达,所述接收细胞表达根据本文所述的一个实施方案 (大体上如图1所描绘的) 的对MHC呈递的WT1抗原具有特异性的蛋白水解可切割的嵌合多肽。报告分子在接收细胞与表达MHC呈递的WT1抗原的发送细胞接触时表达,但在接收细胞与不表达所述抗原的发送细胞接触时不表达。

[0038] 图3提供与图2相关的定量,所述定量显示蛋白水解可切割的嵌合多肽的WT1细胞内抗原依赖性激活。

[0039] 图4显示了根据本文描述的一个实施方案的抗MHC呈递的WT1蛋白水解可切割的嵌合多肽的灵敏度和抗原浓度依赖性报告分子激活。

[0040] 图5显示根据一个实施方案的CD8⁺T细胞和CD4⁺T细胞中抗MHC呈递的WT1蛋白水解可切割的嵌合多肽的灵敏度和抗原浓度依赖性报告分子激活。

[0041] 图6示意性地描绘了蛋白水解可切割的嵌合多肽门控回路,所述门控回路利用MHC呈递的WT1特异性嵌合多肽驱动对MHC呈递的NY-ES01抗原具有特异性的T细胞受体 (TCR) 表达。在所描绘的实施方案中,T细胞仅在与表达WT1和NY-ES01细胞内抗原两者的靶细胞接触时才被活化。

[0042] 图7描绘了仅当与表达WT1和NY-ES01细胞内抗原两者的靶细胞接触时,根据图6中描绘的系统的蛋白水解可切割的嵌合多肽门控T细胞活化 (如通过CD69活化标志物表达所显示的)。

[0043] 图8描绘了仅当工程化T细胞与表达WT1和NY-ES01细胞内抗原两者的靶细胞接触时,根据图6中描绘的系统的显著的蛋白水解可切割的嵌合多肽门控靶细胞杀伤。

[0044] 图9示意性地描绘了蛋白水解可切割的嵌合多肽门控回路,所述门控回路利用抗GFP特异性嵌合多肽驱动对MHC呈递的NY-ES01抗原具有特异性的T细胞受体 (TCR) 表达。

[0045] 图10示意性地描绘了当与表达表面-GFP和NY-ES01细胞内抗原两者的靶标接触时的图9中描绘的T细胞的活化。

[0046] 图11描绘了仅当与表达表面-GFP和NY-ES01细胞内抗原两者的靶细胞接触时,根据图9和图10中描绘的系统的显著的蛋白水解可切割的嵌合多肽门控T细胞活化 (如通过CD69活化标志物表达所示的)。

[0047] 图12描绘了当与表达表面-GFP和NY-ES01细胞内抗原两者的靶细胞接触时,根据图9和图10中描绘的系统的蛋白水解可切割的嵌合多肽门控T细胞增殖。

[0048] 图13描绘了仅当与表达表面-GFP和NY-ES01细胞内抗原两者的靶细胞接触时,根

据图9和图10中描绘的系统的蛋白水解可切割的嵌合多肽门控T2靶细胞增殖。

[0049] 图14描绘了仅当与表达表面-GFP和NY-ES01细胞内抗原两者的靶细胞接触时,根据图9和图10中描绘的系统的显著的蛋白水解可切割的嵌合多肽门控A375靶细胞杀伤。显示与通过组成型表达抗NE-NY-ES01TCR的CD8T细胞产生的靶细胞杀伤的比较以展示增强的对门控TCR表达的特异性。

[0050] 图15提供了双重细胞内抗原回路的一般示意图,所述双重细胞内抗原回路利用对第一细胞内抗原(“抗原A”)有特异性的蛋白水解可切割的嵌合多肽(synNotch)的实施方案驱动对第二细胞内抗原(“抗原B”)有特异性的TCR表达。

[0051] 图16描绘了用控制兰妥莫单抗(Blinatumomab)(使T细胞重新靶向CD19+肿瘤的 α -CD19/CD3双特异性抗体)的表达的 α -GFP synNotch受体工程化的CD4+T细胞。

[0052] 图17提供与图16相关的直方图数据,其显示与仅表面GFP+K562、与仅CD19+K562或与表面GFP/CD19+K562共培养后synNotch T细胞上的CD69(活化标志物)表达。在表面GFP/CD19+K562存在的情况下T细胞强烈活化,并且当与仅CD19+K562一起孵育时由于兰妥莫单抗表达的低水平的基础渗漏而只有小百分比的T细胞活化。

[0053] 图18描绘了在左肋腹和右肋腹分别皮下注射CD19-非靶K562和靶CD19+的NSG小鼠。在肿瘤植入后4天,将控制兰妥莫单抗(α -CD19/CD3BiTE)表达的 α -GFP synNotch T细胞静脉注射到小鼠体内。通过卡尺测量肿瘤,持续25天。

[0054] 图19提供了用利用 α -GFP synNotch受体工程化的CD4+T细胞和CD8+T细胞处理的小鼠(如图18所描绘的)的双侧CD19+K562肿瘤和GFP/CD19+K562肿瘤的生长曲线,所述 α -GFP synNotch受体控制兰妥莫单抗(α -CD19/CD3BiTE)表达。双重抗原GFP/CD19+肿瘤被选择性清除($n=5$ 只小鼠,误差=SEM,显著性通过学生氏t检验确定,** $p\leq 0.01$)。

[0055] 图20描绘了用控制鞭毛蛋白的表达的 α -GFP synNotch受体工程化的CD4+T细胞。在报告分子测定中,在与表面GFP+K562或GFP-K562共培养后从T细胞收获上清液,并将其加入到hTLR5HEK-蓝分泌碱性磷酸酶(SEAP)报告细胞中。24小时后。监测SEAP活性并测量上清液中鞭毛蛋白的水平。

[0056] 图21提供了图20中描绘的诱导的先天免疫调节剂报告分子测定的定量。

[0057] 图22示意性描绘了根据本文描述的实施方案对T细胞进行编程以识别和治疗异质性肿瘤。

[0058] 图23示意性描绘了根据本文所述的实施方案的模型系统,所述模型系统被设计用于演示对T细胞进行编程以识别和治疗表达GFP“引发”抗原和CD19“杀伤”抗原的异质性肿瘤。

[0059] 图24显示了对根据图23的体外建模的双重抗原异质性肿瘤(“异质混合物”)的有效靶向和杀伤。

[0060] 图25提供了使用具有各种比率的表达引发抗原的细胞和表达杀伤抗原的细胞的模型肿瘤对图23中描绘的异质性肿瘤杀伤的模型的进一步定量。“CD19+靶标”条柱位于顶部,“GFP/CD19+靶标”条柱位于底部。

[0061] 图26提供了针对具有1:3的表达引发抗原的细胞对表达杀伤抗原的细胞的比率的肿瘤的根据图23描绘的模型系统的异质性肿瘤杀伤的时间过程。

[0062] 图27提供了针对具有1:19的表达引发抗原的细胞对表达杀伤抗原的细胞的比率

的肿瘤的根据图23中描绘的模型系统的异质性肿瘤杀伤的时间过程。

[0063] 图28示意性描绘了用控制免疫抑制剂PD-L1和IL-10的表达的 α -CD19synNotch受体工程化的CD4⁺T细胞。

[0064] 图29提供了如图28中所描绘的在与CD19⁺K562或CD19⁺K562共培养24小时后表达PD-L1和细胞内IL-10的synNotch⁺T细胞的百分比的定量。还通过ELISA测定了上清液中的IL-10的量。

[0065] 图30A-30G提供了本公开的Notch受体多肽的示例性Notch调控区的示意性描绘。

[0066] 图31A-31G提供各种物种的Notch受体多肽的氨基酸序列(SEQ ID NO:1-7)。

[0067] 图32A-32B描绘了Notch受体多肽Notch调控区及其中的组分的实例(SEQ ID NO:16-17)。

[0068] 图33示意性描绘了驱动野生型亲和力TCR或增强的亲和力TCR表达的蛋白水解可切割的嵌合多肽门控回路。

[0069] 图34描绘了根据图33中描绘的系统的双重抗原门控细胞因子分泌。

[0070] 图35示意性描绘了在工程化CD4⁺T细胞中驱动TCR表达的蛋白水解可切割的嵌合多肽门控回路。

[0071] 图36描绘了表达根据图35中描绘的系统的响应于靶向双重抗原的靶细胞的高水平细胞因子分泌。

[0072] 图37示意性描绘了使用工程化CD4⁺T细胞或CD8⁺T细胞靶向临床相关抗原对的蛋白水解可切割的嵌合多肽门控回路。

[0073] 图38描绘了根据图37中描绘的系统的工程化CD8⁺T细胞和CD4⁺T细胞对表达临床相关抗原对的靶细胞的特异性杀伤。

[0074] 图39示意性描绘了利用抗GFP特异性嵌合多肽驱动对HLA-A2/Mart1有特异性的TCR表达的蛋白水解可切割的嵌合多肽门控回路。

[0075] 图40描绘了仅在表达表面GFP和HLA-A2/Mart1抗原两者的靶细胞存在的情况下,表达图39中示意性描绘的回路T细胞的特异性活化。

[0076] 图41示意性描绘了利用抗HLA-A2/WT1特异性嵌合多肽驱动抗HER2CAR表达的内外蛋白水解可切割的嵌合多肽门控回路。

[0077] 图42描绘了仅在表达内部抗原(HLA-A2/WT1)和外部抗原(HER2)两者的靶细胞存在的情况下,表达图41中示意性描绘的回路T细胞的特异性活化。

[0078] 定义

[0079] 本文中可互换使用的术语“多核苷酸”和“核酸”是指具有任何长度的核苷酸(核糖核苷酸或脱氧核糖核苷酸)的聚合形式。因此,该术语包括但不限于单链、双链或多链DNA或RNA、基因组DNA、cDNA、DNA-RNA杂合体,或包含嘌呤和嘧啶碱基或其它天然的化学或生物化学修饰的、非天然的或衍生的核苷酸碱基的聚合物。

[0080] “可操作地连接的”是指其中所描述的组分处于允许它们以其预期方式起作用的关系中的并置。例如,如果启动子影响其转录或表达,则启动子与编码序列可操作地连接。可操作地连接的核酸序列可以但不一定是相邻的。例如,在一些情况下,与启动子可操作地连接的编码序列可以与启动子相邻。在一些情况下,与启动子可操作地连接的编码序列可以通过一个或多个间隔序列(包括编码和非编码序列)分开。另外,在一些情况下,超过两个

的序列可以可操作地连接,包括但不限于例如,其中两个或更多个编码序列与单个启动子可操作地连接。

[0081] “载体”或“表达载体”是复制子,诸如质粒、噬菌体、病毒或粘粒,其上可以连接另一个DNA区段,即“插入物”,以便使连接的区段在细胞中复制。

[0082] 如本文中所用,“异源的”意指分别不存在于天然(例如,天然存在的)核酸或蛋白质中的核苷酸序列或多肽序列。异源核酸或多肽可源自与所述核酸或多肽存在于其中或在其中表达的生物体或细胞不同的物种。因此,与其所在的细胞或生物体相比,异源核酸或多肽通常具有不同的进化起源。

[0083] 术语“抗体”和“免疫球蛋白”包括任何同种型的抗体或免疫球蛋白、保留与抗原的特异性结合的抗体片段,包括但不限于Fab、Fv、scFv和Fd片段、嵌合抗体、人源化抗体、单链抗体(scAb)、单结构域抗体(dAb)、单结构域重链抗体、单结构域轻链抗体、纳米抗体、双特异性抗体、多特异性抗体和包含抗体的抗原-结合(在本文中也称为抗原结合)部分的融合蛋白和非抗体蛋白。抗体可以例如用放射性同位素、产生可检测产物的酶、荧光蛋白等可检测地标记。可将抗体进一步地与其它部分诸如特异性结合对的成员例如生物素(生物素-抗生物素蛋白特异性结合对的成员)等缀合。抗体还可与固体支持物结合,包括但不限于聚苯乙烯板或珠粒等。该术语还涵盖Fab'、Fv、F(ab')₂和或保持与抗原特异性结合的其它抗体片段及单克隆抗体。如本文中所用,单克隆抗体是由一组相同细胞产生的抗体,所有所述细胞由单个细胞通过重复的细胞复制而产生。即,细胞的克隆物仅产生单一抗体种类。虽然可以使用杂交瘤产生技术产生单克隆抗体,但也可以使用本领域技术人员已知的其它产生方法(例如,源自抗体噬菌体展示库的抗体)。抗体可为单价或二价。抗体可为Ig单体,其是由四条多肽链(通过二硫键连接的2条重链和2条轻链)组成的“Y形”分子。

[0084] 如本文中所用,术语“人源化免疫球蛋白”是指包含不同来源的免疫球蛋白部分的免疫球蛋白,其中至少一个部分包含人来源的氨基酸序列。例如,人源化抗体可包含源自具有需要的特异性的非人来源诸如小鼠的免疫球蛋白和源自人来源的免疫球蛋白序列的部分(例如,嵌合免疫球蛋白),所述部分通过常规技术(例如,合成)经化学方法连接在一起或使用遗传工程技术制备成连续多肽(例如,可表达编码嵌合抗体的蛋白质部分的DNA以产生连续多肽链)。人源化免疫球蛋白的另一个实例是含有一个或多个免疫球蛋白链的免疫球蛋白,所述免疫球蛋白链包含源自非人源抗体的互补决定区(CDR)和源自人源轻链和/或重链的框架区(例如,具有或不具有框架改变的CDR-移植抗体)。术语人源化免疫球蛋白也涵盖嵌合或CDR移植单链抗体。参见,例如,Cabilly等,美国专利第4,816,567号;Cabilly等,欧洲专利第0,125,023B1号;Boss等,美国专利第4,816,397号;Boss等,欧洲专利第0,120,694 B1号;Neuberger, M.S.等,WO 86/01533;Neuberger, M.S.等,欧洲专利第0,194,276 B1号;Winter, 美国专利第5,225,539号;Winter, 欧洲专利第0,239,400 B1号;Padlan, E.A.等,欧洲专利申请第0,519,596 A1号。关于单链抗体,另见,Ladner等,美国专利第4,946,778号;Huston, 美国专利第5,476,786号;和Bird, R.E.等,Science, 242:423-426(1988))。

[0085] 如本文中所用,术语“纳米抗体”(Nb)是指源自天然存在的重链抗体的最小抗原结合片段或单可变结构域(V_{HH}),并且是本领域技术人员已知的。它们来源于在骆驼科动物中看到的仅有重链的抗体(Hamers-Casterman等,1993;Desmyter等,1996)。在“骆驼科动物”家族中,发现了没有轻链多肽链的免疫球蛋白。“骆驼科动物”包括旧世界骆驼科(单峰骆驼

和单峰驼)和新世界骆驼科动物(例如,羊驼、美洲驼、原驼和骆马)。单可变结构域重链抗体在本文中称为纳米抗体或 V_{HH} 抗体。

[0086] “抗体片段”包含完整抗体的一部分,例如,完整抗体的抗原结合区或可变区。抗体片段的实例包括Fab、Fab'、 $F(ab')_2$ 和Fv片段;双链抗体;线性抗体(Zapata等,Protein Eng.8(10):1057-1062(1995));结构域抗体(dAb;Holt等(2003)Trends Biotechnol.21:484);单链抗体分子;和从抗体片段形成的多特异性抗体。木瓜蛋白酶消化抗体产生两个相同抗原结合片段(所述片段称为“Fab”片段、各自具有单个抗原结合位点)以及残留的“Fc”片段(名称反映了容易结晶的能力)。木瓜蛋白酶处理产生具有两个抗原结合位点并且仍然能够交联抗原的 $F(ab')_2$ 片段。

[0087] “Fv”是含有完整抗原识别和结合位点的最小抗体片段。该区域由紧密、非共价缔合的一个重链可变结构域与一个轻链可变结构域的二聚体组成。在这种构型中每个可变结构域的三个CDR相互作用以限定 V_H - V_L 二聚体表面上的抗原结合部位。六个CDR共同地赋予抗体以抗原结合特异性。然而,甚至单个可变结构域(或仅含三个对抗原有特异性的CDR的Fv的一半)也具有识别并结合抗原的能力,尽管亲和力低于完整结合部位。

[0088] “Fab”片段也含有轻链的恒定结构域和重链的第一恒定结构域(CH_1)。Fab片段与Fab'片段相异在于在重链 CH_1 结构域的羧基末端处添加了几个残基,包括来自抗体铰链区的一个或多个半胱氨酸。Fab'-SH是本文对其中恒定结构域的半胱氨酸残基具有游离巯基的Fab'的称呼。 $F(ab')_2$ 抗体片段最初作为在它们之间具有铰链半胱氨酸的成对的Fab'片段生成。抗体片段的其它化学偶联也是已知的。

[0089] 来自任何脊椎动物物种的抗体(免疫球蛋白)的“轻链”可基于其恒定结构域的氨基酸序列分配至两个明显不同类型(称为 κ 和 λ)之一。根据其重链的恒定结构域的氨基酸序列,可将免疫球蛋白分配至不同类别。存在五大类别的免疫球蛋白:IgA、IgD、IgE、IgG和IgM,并且这些类别中的几个可被进一步分为亚类(同种型),例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA和IgA2。亚类可进一步分为类型,例如IgG2a和IgG2b。

[0090] “单链Fv”或“sFv”或“scFv”抗体片段包含抗体的 V_H 和 V_L 结构域,其中这些结构域存在于单条多肽链中。在一些实施方案中,Fv多肽还包含介于 V_H 和 V_L 结构域之间的多肽接头,其使得sFv能够形成供抗原结合的所需结构。关于sFv的综述,参见Pluckthun in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies,第113卷,Rosenburg和Moore编辑,Springer-Verlag,New York,第269-315页(1994)。

[0091] 术语“双链抗体”是指具有两个抗原结合部位的小抗体片段,所述片段在同一多肽链(V_H - V_L)中包含与轻链可变结构域(V_L)连接的重链可变结构域(V_H)。通过使用太短而不能允许同一链上的两个结构域之间配对的接头,迫使该结构域与另一条链的互补结构域配对并产生两个抗原结合部位。在例如EP 404,097、WO 93/11161以及Hollinger等(1993)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:6444-6448中更全面地描述了双链抗体。

[0092] 如本文中所用,术语“亲和力”是指两种剂(例如抗体和抗原)的可逆性结合的平衡常数并且表示为解离常数(K_D)。亲和力可以比抗体对无关氨基酸序列的亲和力高至少1倍、高至少2倍、高至少3倍、高至少4倍、高至少5倍、高至少6倍、高至少7倍、高至少8倍、高至少9倍、高至少10倍、高至少20倍、高至少30倍、高至少40倍、高至少50倍、高至少60倍、高至少70倍、高至少80倍、高至少90倍、高至少100倍或高至少1,000倍或更多倍。抗体对靶蛋白的亲

和力可为例如约100纳摩尔 (nM) 至约0.1nM、约100nM至约1皮摩尔 (pM) 或约100nM至约1飞摩尔 (fM) 或更多。如本文中所用,术语“亲合力”是指两种或更多种剂的复合物在稀释后对解离的抗性。术语“免疫反应性”和“优先结合”就抗体和/或抗原结合片段而言在本文中可互换使用。

[0093] 术语“结合”是指由于例如共价相互作用、静电相互作用、疏水性相互作用和离子相互作用和/或氢键相互作用,包括诸如盐桥和水桥的相互作用,而导致的两个分子之间的直接缔合。在一些情况下,存在于本公开的嵌合多肽的细胞外结构域中的特异性结合成员与肽-主要组织相容性复合物(肽-MHC) 特异性结合。“特异性结合”是指以至少约 10^{-7} M或更高,例如, 5×10^{-7} M、 10^{-8} M、 5×10^{-8} M及更高的亲和力结合。“非特异性结合”是指以低于约 10^{-7} M的亲和力结合,例如以 10^{-6} M、 10^{-5} M、 10^{-4} M等的亲和力结合。

[0094] 在本文中可互换使用的术语“多肽”、“肽”和“蛋白质”是指具有任何长度的氨基酸的聚合形式,其可包括遗传编码和非遗传编码的氨基酸、经化学或生物化学修饰或衍生化的氨基酸,以及具有经修饰的肽主链的多肽。该术语包括融合蛋白,包括但不限于具有异源氨基酸序列的融合蛋白;具有异源和同源前导序列、有或无N末端甲硫氨酸残基的融合蛋白;免疫标记蛋白;等等。

[0095] “分离的”多肽是已经从其天然环境的组分中鉴定和分离和/或回收的多肽。其天然环境的污染组分是会干扰多肽的诊断或治疗用途的物质,并且可包括酶、激素和其它蛋白质性质或非蛋白质性质溶质。在一些实施方案中,将多肽纯化(1)至如通过Lowry方法所测定的大于90重量%、大于95重量%或大于98重量%的抗体,例如,大于99重量%的抗体,(2)至足以通过使用旋转杯测序仪获得至少15个残基的N末端或内部氨基酸序列,或(3)至使用考马斯蓝或银染色显示的通过在还原或非还原条件下进行的十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)获得的匀质性。分离的多肽包括重组细胞内的原位多肽,因为不存在多肽的天然环境的至少一种组分。在一些情况下,将通过至少一个纯化步骤制备分离的多肽。

[0096] 本文中可互换使用的术语“嵌合抗原受体”和“CAR”是指能够触发或抑制免疫细胞活化的人工多模块分子,其通常但不排他地包含细胞外结构域(例如,配体/抗原结合结构域)、跨膜结构域和一个或多个细胞内信号传导结构域。术语CAR不特别限于CAR分子,还包括CAR变体。CAR变体包括分裂CAR,其中CAR的细胞外部分(例如,配体结合部分)和细胞内部分(例如,细胞内信号传导部分)存在于两个单独的分子上。CAR变体还包括为可条件激活的CAR的接通开关(ON-switch)CAR,其例如包含分裂CAR,其中分裂CAR的两个部分的条件异二聚化受药理学控制的(例如,如PCT公开号W02014/127261A1和美国专利申请第2015/0368342A1(其公开内容通过引用整体并入本文)中所述)。CAR变体还包括双特异性CAR,其包括可以扩增或抑制第一CAR活性的第二CAR结合结构域。CAR变体还包括抑制性嵌合抗原受体(iCAR),其可以例如用作双特异性CAR系统的组分,其中第二CAR结合结构域的结合导致第一CAR活化的抑制。CAR分子及其衍生物(即,CAR变体)描述于例如PCT申请第US2014/016527;Fedorov等,Sci Transl Med(2013);5(215):215ra172;Glienke等Front Pharmacol(2015)6:21;Kakarla和Gottschalk 52Cancer J(2014)20(2):151-5;Riddell等Cancer J(2014)20(2):141-4;Pegram等Cancer J(2014)20(2):127-33;Cheadle等Immunol Rev(2014)257(1):91-106;Barrett等Annu Rev Med(2014)65:333-47;Sadelain等Cancer

Discov(2013)3(4):388-98;Cartellieri等,J Biomed Biotechnol(2010)956304(所述申请或文献的公开内容通过引用整体并入本文)中。有用的CAR还包括由Novartis (Basel, Switzerland)商业化的负载慢病毒的CTL019 (Tisagenlecleucel-T) CAR-T细胞表达的抗CD19-4-1BB-CD3 ζ CAR。

[0097] 如本文中所用,术语“治疗(treatment)”、“治疗(treating)”、“治疗(treat)”等是指获得所需药理学和/或生理学效应。效应在完全或部分预防疾病或其症状的方面可以是预防性的和/或在部分或完全治愈疾病和/或可归因于该疾病的不利影响方面可以是治疗性的。如本文中所用的“治疗”覆盖对哺乳动物中,尤其是人中的疾病的任何治疗,并且包括:(a)预防疾病在可易于所述患病但尚未诊断为患有其的受试者中发生;(b)抑制疾病,即阻止其发展;以及(c)缓解疾病,即引起疾病消退。

[0098] “治疗有效量”或“有效量”是指当向哺乳动物或其它受试者施用以治疗疾病时足以实现对该疾病的此类治疗的剂的量或两种剂的组合量。“治疗有效量”将根据一种或多种剂、疾病及其严重度和待治疗的受试者的年龄、体重等而变化。

[0099] 本文中可互换使用的术语“个体”、“受试者”、“宿主”和“患者”是指哺乳动物,包括但不限于鼠(例如,大鼠、小鼠)、非人灵长类动物、人、犬科动物、猫科动物、有蹄类动物(例如,马科动物、牛族动物、绵羊、猪、山羊)、兔形目动物等。在一些情况下,个体是人。在一些情况下,个体是非人灵长类动物。在一些情况下,个体是啮齿类动物,例如大鼠或小鼠。在一些情况下,个体是兔形目动物,例如兔子。

[0100] 如本文中所用,术语“免疫细胞”通常包括白血球(白细胞),其源自骨髓中产生的造血干细胞(HSC)。“免疫细胞”包括例如淋巴细胞(T细胞、B细胞、天然杀伤(NK)细胞)和髓源性细胞(嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞)。

[0101] “T细胞”包括所有类型的表达CD3的免疫细胞,包括T辅助细胞(CD4⁺细胞)、细胞毒性T细胞(CD8⁺细胞)、调节性T细胞(Treg)和 γ - δ T细胞。

[0102] “细胞毒性细胞”包括CD8⁺T细胞、天然杀伤(NK)细胞和嗜中性粒细胞,所述细胞能够介导细胞毒性响应。

[0103] 如本文所用的术语“合成的”通常是指人工衍生的多肽或非天然存在的多肽编码核酸。此类合成多肽和/或核酸可以从基本亚单位(包括,例如单个氨基酸、单个核苷酸等)从头组装,或者可衍生自预先存在的多肽或多核苷酸,无论是天然的还是人工衍生的(例如,如通过重组方法)。

[0104] 如本文中所用,术语“重组”描述核酸分子,例如基因组、cDNA、病毒、半合成和/或合成来源的多核苷酸,其由于其来源或操作而不与所有或部分在自然界中与其结合的多核苷酸序列结合。如针对蛋白质或多肽使用的术语重组体是指通过从重组多核苷酸表达产生的多肽。如针对宿主细胞或病毒使用的术语重组体是指已引入重组多核苷酸的宿主细胞或病毒。关于材料(例如,细胞、核酸、蛋白质或载体),重组体在本文还用于指已通过引入异源材料(例如,细胞、核酸、蛋白质或载体)来修饰材料。

[0105] 在进一步描述本发明之前,应当理解,本发明不限于所描述的特定实施方案,因此当然可以变化。还应理解,本文所用的术语仅出于描述特定实施方案的目的,并且无意是限制性的,因为本发明的范围将仅受限于所附权利要求。

[0106] 如果提供了值的范围,则应当理解,介于该范围上限与下限之间的每个居间值(直至下限单位的十分之一,除非上下文另有明确指出)以及该所述范围内的任何其它所述值或居间值均涵盖在本发明内。这些较小范围的上限和下限可独立地包含在所述较小范围内,并且也涵盖在本发明内,受所述范围内任何具体排除的限值的约束。如果所述范围包含所述限值的一个或两个,则排除这些所含限值之一或两者的范围也包括在本发明内。

[0107] 除非另有定义,否则本文所用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的相同含义。虽然类似于或等同于本文所述的那些的任何方法和材料也可用于实践或检验本发明,但现在描述示例性方法和材料。为了公开和描述公布在引用时所涉及的方法和/或材料,本文提到的所有公布均以引用的方式并入本文。

[0108] 必须注意的是,如本文和所附权利要求中所使用的,除非上下文另有明确说明,否则单数形式“一个/种(a)”,“一个/种(an)”和“该(the)”包括复数指示物。因此,例如,对“一个细胞”的提及包括多个这样的细胞,并且对“该细胞”的提及包括提及一个或多个细胞及其本领域技术人员已知的等同物,等等。还应指出,可撰写权利要求来排除任何可选元素。这样,该陈述意图用作与权利要求要素的描述联合使用此类排它性术语“单独地”、“仅仅”等或使用“否定(negative)”限制的在先基础。

[0109] 应当理解,为了清楚起见,还可将在单独实施方案的上下文中描述的本发明的某些特征组合地提供于单个实施方案中。相反,为简洁起见,还可将在单个实施方案的上下文中描述的本发明的各种特征单独地或以任何合适的亚组合形式提供。属于本发明的实施方案的所有组合都明确被本发明涵盖并且公开于本文中,就如同各个和每一个组合被个别地且明确地公开一样。另外,各种实施方案和其要素的所有亚组合也明确被本发明涵盖并且公开于本文中,就如同各个和每一个亚组合被个别地且明确地公开一样。

[0110] 本文所论述的出版物仅针对它们在本申请提交日之前的公开内容而提供。本文中的任何信息都不应解释为承认本发明不能因为是在先发明而先于这些出版物。另外,所提供的公开日可能不同于实际的公开日,这可能需要独立地进行确认。

具体实施方式

[0111] 本公开提供了嵌合多肽,所述嵌合多肽在嵌合多肽的特异性结合成员与其结合配偶体结合后诱导的切割事件后调节各种细胞过程。还提供了使用嵌合多肽调节细胞功能(包括例如诱导基因表达)的方法。提供了编码主题嵌合多肽的核酸及相关表达盒和载体以及含有此类核酸和/或表达盒和载体的细胞。还提供了使用所述组分和方法治疗受试者的方法以及用于实施主题方法的药盒。

[0112] 方法

[0113] 提供了使用嵌合多肽调节一种或多种细胞过程和/或活性和/或功能的方法,所述嵌合多肽经历结合诱导的切割事件以从嵌合多肽释放细胞内结构域。如下文更详细描述,本公开的嵌合多肽通常可包括:a)细胞外结构域,其包含特异性结合成员;b)蛋白水解可切割的Notch受体多肽,其包含一个或多个蛋白水解切割位点;和c)细胞内结构域。本公开的方法包括使用此类嵌合多肽在特异性结合成员与其结合配偶体结合后调节一种或多种细胞过程和/或活性和/或功能。

[0114] 根据本文所述的方法,在一些情况下,从细胞内的或被引入细胞中的编码嵌合多

肽的核酸表达所述嵌合多肽。因此,在一些情况下,本方法可包括使细胞与编码嵌合多肽的核酸接触,其中此类接触足以将核酸引入细胞中。将核酸引入细胞的任何方便的方法可在本文中使用,包括但不限于病毒转染、电穿孔、脂转染、轰击、化学转化、使用转导载体(例如,可转导的载体蛋白)等。

[0115] 引入的核酸可以保持在细胞内或瞬时存在。因此,在一些情况下,可将引入的核酸保持在细胞内,例如整合到基因组中。任何方便的核酸整合方法可用于主题方法,包括但不限于例如基于病毒的整合、基于转座子的整合、基于同源重组的整合等。在一些情况下,引入的核酸可以瞬时存在,例如,染色体外存在于细胞内。瞬时存在的核酸可以持续存在,例如,作为任何方便的瞬时转染载体的一部分。

[0116] 编码本公开的嵌合多肽的引入的核酸可以以诸如与驱动嵌合多肽表达的启动子可操作地连接的方式引入。此类启动子的来源可以变化,并且可以包括例如,其中将启动子与核酸一起引入,例如,作为表达构建体的一部分,或者启动子在引入核酸之前存在于细胞中或在核酸引入之后引入启动子。如本文更详细描述,有用的启动子可包括内源启动子和异源启动子。例如,在一些情况下,可将核酸作为表达构建体的一部分引入,所述表达构建体含有与核酸可操作地连接的异源启动子。在一些情况下,可将核酸作为表达构建体的一部分引入,所述表达构建体含有对于向其中引入所述核酸的细胞是内源的启动子的拷贝。在一些情况下,可在没有启动子的情况下引入核酸,在整合到细胞的基因组中时,所述核酸可以与已经存在于细胞中的内源启动子可操作地连接。取决于所使用的确认和/或启动子,嵌合多肽从核酸的表达可被配置为组成型、诱导型、组织特异性、细胞类型特异性等,包括其组合。

[0117] 无论引入方法如何,细胞内的本公开的嵌合多肽通常将存在于质膜中并且当这种嵌合多肽的特异性结合成员不被其结合配偶体结合时保持无活性。如本文中所用,与本公开的嵌合多肽相关,“无活性”是指嵌合多肽的细胞内结构域保持与可切割多肽(例如,可切割的Notch多肽)连接,使得细胞内结构域被隔离并且不能调节细胞内功能和/或细胞活动。在特异性结合成员与其结合配偶体结合后,可以说嵌合多肽变得有活性,其中术语“有活性的”通常是指通过结合触发的切割事件从嵌合多肽释放细胞内结构域,使得细胞内结构域被释放并且可影响细胞内功能和/或细胞活性。

[0118] 可以根据本发明方法调节的细胞过程和/或活性和/或功能可以变化,所述变化可以包括但不限于调节基因或其它编码序列的表达,例如,诱导基因或编码序列的表达,抑制基因或编码序列的表达等。因此,在一些情况下,主题方法中使用的嵌合多肽的细胞内结构域可包括转录调节剂,包括例如转录激活因子或转录阻遏物。

[0119] 在一些情况下,可以调节的细胞过程和/或活性和/或功能包括但不限于例如细胞的基因产物的表达、细胞的增殖、细胞的凋亡、细胞的非凋亡死亡、细胞分化、细胞去分化、细胞迁移、分子从细胞分泌(例如,治疗性多肽的分泌,细胞因子的分泌等)、细胞的细胞粘附、免疫细胞活化(例如,T细胞活化等)、效应分子(例如细胞因子、抗体、生长因子等)的产生、靶核酸的转录、靶mRNA的翻译、细胞器活性、细胞内运输,等等。

[0120] 在一些情况下,可以调节细胞因子的表达和/或分泌。其表达/分泌可以被调节的细胞因子的非限制性实例包括但不限于例如白细胞介素和相关的(例如,IL-1-样、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-1RA、IL-18、IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-13、IL-15、IL-3、IL-5、GM-CSF、IL-6-样、

IL-6、IL-11、G-CSF、IL-12、LIF、OSM、IL-10-样、IL-10、IL-20、IL-14、IL-16、IL-17等)、干扰素(例如,IFN- α 、IFN- β 、IFN- γ 等)、TNF家族(例如,CD154、LT- β 、TNF- α 、TNF- β 、4-1BBL、APRIL、CD70、CD153、CD178、GITRL、LIGHT、OX40L、TALL-1、TRAIL、TWEAK、TRANCE等)、TGF- β 家族(例如,TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3等)等等。在一些情况下,通过本公开的嵌合多肽的活化或其多个细胞的活化可诱导细胞因子表达和/或分泌相对于在所述嵌合多肽不存在的或以其它方式灭活的情况下可比较的细胞的细胞因子表达和/或分泌的增加。增加的量可以变化,并且可以在10%或更大的增加范围内,包括但不限于例如10%或更大,25%或更大,50%或更大,75%或更大,100%或更大,150%或更高,200%或更大,250%或更大,300%或更大,350%或更大或400%或更大等的增加范围内。

[0121] 在一些情况下,当使用双重抗原识别时,如下文更详细地描述的,与仅与一种抗原结合的相应细胞相比,通过结合靶细胞的两种抗原活化的细胞可显示细胞活化或细胞因子的表达/分泌的增加。在一些情况下,此类增加可在10%或更多的增加范围内,包括但不限于例如10%或更大,25%或更大,50%或更大,75%或更大,100%或更大,150%或更大,200%或更大,250%或更大,300%或更大,350%或更大或400%或更大等的增加范围内。

[0122] 在一些情况下,本文所述的方法包括通过使细胞与嵌合多肽的特异性结合成员的结合配偶体接触而在表达本公开的嵌合多肽的细胞中诱导多肽表达的方法。取决于具体的配置,此类方法可包括诱导内源基因或编码序列或异源基因或编码序列的表达。在一些情况下,特异性结合成员的结合配偶体可以存在于细胞的表面上。在一些情况下,特异性结合成员的结合配偶体可以不存在于细胞的表面上并且可以例如结合至基质(例如,固体支持物,诸如平板或珠粒的表面),可以为未结合的或可自由扩散的,等等。因此,当本文所述的方法包括使细胞与嵌合多肽的特异性结合成员的结合配偶体接触时,此类接触可包括但不限于例如与含有可自由扩散的结合配偶体的培养基接触,与在其表面上表达结合配偶体的细胞接触,与具有附接的结合配偶体的基质接触,等等。在一些情况下,未结合或可自由扩散的特异性结合成员可以作为可溶性接头分子起作用,例如,促进锚定细胞与接收细胞之间的结合,以产生激活主题可切割的嵌合多肽所必需的力(例如,如PCT申请第US2016/019188号(公开号WO 2016/138034)中所描述的,所述文献的公开内容通过引用整体并入本文)。在一些情况下,随后可通过任何其它方便手段(包括但不限于例如引入另外的结合配偶体,所述另外的结合配偶体特异性结合未结合或可自由扩散的结合配偶体并且结合至基质或细胞表面或以其它方式与基质或细胞表面缔合)捕获或锚定未结合或可自由扩散的结合配偶体。

[0123] 在主题方法中,可使用任何方便的特异性结合成员和结合配偶体对,条件是该对彼此充分地特异性结合以激活嵌合多肽。在一些情况下,一对有用的特异性结合成员和结合配偶体可包括抗原-抗体对,其中例如,抗体用作特异性结合成员并且抗原用作结合配偶体,或者抗原用作特异性结合成员并且抗体用作结合配偶体。

[0124] 在一些情况下,本文所述的方法包括通过在足以使肽-MHC结合嵌合多肽的特异性结合成员条件下,使细胞与肽-主要组织相容性复合物(肽-MHC)接触来调节表达嵌合多肽的细胞的细胞活性的方法。在一些情况下,肽-MHC与嵌合多肽的结合激活嵌合多肽,释放细胞内结构域并诱导多肽在细胞内表达。

[0125] 当本公开的方法包括使表达嵌合多肽的细胞与结合配偶体接触以诱导基因或编

码序列表达时,可以诱导基本上任何天然或重组的多肽表达。在一些情况下,表达的多肽可被称为目标多肽(POI)。POI可以基本上任何多肽,并且可以包括但不限于具有研究意义的多肽(例如,报告多肽、突变的多肽、新颖的合成多肽等),具有治疗意义的多肽(例如,天然存在的治疗性蛋白质、重组治疗性多肽等)、具有工业意义的多肽(例如,工业应用诸如例如制造中使用的多肽)等。

[0126] 在一些情况下,诱导表达的多肽可包括但不限于例如报告蛋白、嵌合抗原受体(CAR)、抗体、嵌合双特异性结合成员、工程化T细胞受体(TCR)、先天免疫响应诱导剂等。

[0127] 本发明方法的“接触”可以根据上下文而变化,并且可以包括体外接触、离体接触和体内接触。例如,在一些情况下,例如,当在体外培养表达嵌合多肽的细胞时,接触可以包括将结合配偶体或表达结合配偶体的细胞或基质与所连接的结合配偶体一起添加到体外培养物中。在一些情况下,例如,当结合配偶体在体内存在于个体中,包括例如在体内存在于个体中存在的细胞上时,接触可以包括向所述个体施用表达嵌合多肽的细胞。在一些情况下,例如,当表达嵌合多肽的细胞在体内存在于个体中时,接触可包括向个体施用结合配偶体以及从个体中取出细胞,并使细胞与结合配偶体离体接触,导致或使得嵌合多肽和结合配偶体同时离体表达等。

[0128] 用于调节细胞活性的本公开的方法可以在单个细胞中进行,或在多细胞环境(例如,天然存在的组织;人造组织等)中进行。用于调节细胞活性的本公开的方法可以并行或串联进行。

[0129] 本公开的方法还可包括培养表达本公开的嵌合多肽的细胞,包括但不限于例如在使细胞与结合配偶体接触之前培养细胞,在使细胞与结合配偶体接触的同时培养细胞,在使细胞与结合配偶体接触后培养细胞。可以使用任何方便的细胞培养方法,而此类方法将根据各种因素而变化,包括但不限于例如培养的细胞类型、细胞的预期用途(例如,细胞是被培养用于研究目的还是用于治疗目的)等。在一些情况下,本公开的方法还可包括共同的细胞培养过程,包括但不限于例如接种细胞培养物,饲养细胞培养物,对细胞培养物进行传代,将细胞培养物分份,分析细胞培养物,用药物处理细胞培养物,收获细胞培养物等。

[0130] 在一些情况下,本公开的方法还可包括接收和/或收集用于主题方法的细胞。在一些情况下,从受试者收集细胞。从受试者收集细胞可包括从受试者获得组织样品并从组织样品中富集、分离和/或繁殖细胞。细胞的分离和/或富集可使用任何方便的方法进行,包括例如通过培养(例如,贴壁培养、悬浮培养等)、细胞分选(例如,FACS)等进行的分离/富集。可以从任何方便的细胞组织样品收集细胞,所述细胞组织样品包括但不限于例如血液(包括例如外周血、脐带血等)、骨髓、活检物、皮肤样品、颊拭子等。在一些情况下,从包括例如血库、组织库等来源接收细胞。接收的细胞可能先前已被分离或可作为组织样品的一部分被接收,因此可在接收细胞后并在使用前进行分离/富集。在某些情况下,接收的细胞可以是非原代细胞,包括例如培养细胞系的细胞。本文进一步详述了用于本文所述方法的合适细胞。

[0131] 治疗方法

[0132] 本公开的方法包括使用一种或多种如本文所述的蛋白水解可切割的嵌合多肽治疗受试者的方法。任何方便的递送嵌合多肽的方法都可用于主题方法。在一些情况下,可通过向受试者施用表达嵌合多肽的细胞来递送主题嵌合多肽。在一些情况下,可通过向受试

者施用包含编码嵌合多肽的核苷酸序列的核酸来递送主题嵌合多肽。向受试者施用编码嵌合多肽的核酸可包括向受试者施用含有所述核酸的细胞,其中所述核酸可以表达或可以不表达。在一些情况下,向受试者施用编码嵌合多肽的核酸可包括向受试者施用设计来用于将核酸递送至细胞的载体。

[0133] 因此,在主题治疗方法中,可以体外、离体或体内施用编码嵌合多肽的核酸。在一些情况下,可以从受试者收集细胞并用核酸转染细胞,并且可以在有或没有进一步操作的情况下向受试者施用转染的细胞,所述操作包括但不限于例如,体外扩增。在一些情况下,可向受试者直接施用核酸(例如,在递送载体存在或不存在的情况下)。

[0134] 鉴于可通过使用主题蛋白水解可切割的嵌合多肽调节的细胞活性的多样性,本发明的治疗方法可用于多种应用。作为非限制性实例,本方法可用于针对多种疾病的治疗,包括但不限于例如棘阿米巴原虫感染、不动杆菌 (*Acinetobacter*) 感染、腺病毒感染、ADHD (注意力缺陷/多动障碍)、AIDS (获得性免疫缺陷综合症)、ALS (肌萎缩侧索硬化症)、阿尔茨海默病、阿米巴病、肠道 (溶组织内阿米巴感染)、无形体病、人贫血症、广州管圆线虫感染、动物相关疾病、异尖线虫属 (*Anisakis*) 感染 (异尖线虫病)、炭疽、主动脉瘤、主动脉夹层、沙粒病毒感染、关节炎 (例如,儿童关节炎、纤维肌痛、痛风、狼疮 (SLE) (系统性红斑狼疮)、骨关节炎、类风湿性关节炎等)、蛔虫感染 (蛔虫病)、曲霉菌属 (*Aspergillus*) 感染 (曲霉病)、哮喘、注意力缺陷/多动症、自闭症、禽流感、B病毒感染 (疱疹B病毒)、洋葱伯克霍尔德菌 (*B. cepacia*) 感染 (洋葱伯克霍尔德菌感染)、巴贝斯虫病 (巴贝虫感染)、细菌性脑膜炎、细菌性阴道病 (BV)、巴拉姆希属 (*Balamuthia*) 感染 (巴氏阿米巴原虫 (*Balamuthia mandrillaris*) 感染)、巴氏阿米巴原虫感染、肠袋虫病 (*Balantidiasis*)、肠袋虫属 (*Balantidium*) 感染 (肠袋虫病)、贝利蛔线虫属 (*Baylisascaris*) 感染、裂体吸虫属 (*Bilharzia*)、出生缺陷、黑肺 (煤工尘肺)、人芽囊原虫感染、囊胚感染 (*Blastocystis Infection*)、芽生菌病、出血性病症、血液病症、体虱 (人体虱 (*Pediculus humanus corporis*))、包柔氏疏螺旋体 (*Borrelia burgdorferi*) 感染、肉毒中毒 (*Botulism*) (肉毒杆菌 (*Clostridium botulinum*))、牛海绵状脑病 (BSE)、布雷纳德腹泻 (*Brainerd Diarrhea*)、乳腺癌、毛细支气管炎、支气管炎、布鲁氏菌 (*Brucella*) 感染 (布鲁氏菌病 (*Brucellosis*))、布鲁氏菌病、洋葱伯克霍尔德菌感染 (洋葱伯克霍尔德菌感染)、鼻疽伯克霍尔德菌 (*Burkholderia mallei*)、假鼻疽伯克霍尔德菌 (*Burkholderia pseudomallei*) 感染、弯曲杆菌 (*Campylobacter*) 感染 (弯曲菌病)、弯曲菌病、癌症 (例如结直肠 (结肠) 癌)、妇科癌症、肺癌、前列腺癌、皮肤癌等)、念珠菌属 (*Candida*) 感染 (念珠菌病)、念珠菌病、犬流感、毛细线虫属 (*Capillaria*) 感染 (毛细线虫病)、毛细线虫病、碳青霉烯类耐药性肺炎克雷伯氏菌 (*Klebsiella pneumoniae*) (CRKP)、猫跳蚤绦虫、尾蚴性皮炎、大脑性麻痹、宫颈癌、南美锥虫病 (克氏锥虫感染)、水痘 (水痘病)、基孔肯雅热 (CHIKV)、儿童关节炎、德国麻疹 (风疹病毒)、麻疹、腮腺炎、轮状病毒 (*Rotavirus*) 感染、衣原体属 (沙眼衣原体病)、肺炎衣原体感染、沙眼衣原体病、霍乱 (霍乱弧菌 (*Vibrio cholerae*) 感染)、慢性病疲劳综合症 (CFS)、慢性阻塞性肺病 (COPD)、肉毒鱼类中毒、雪卡鱼毒素、经典克罗伊茨费尔特-雅各布病、华支睾吸虫病、华支睾吸虫感染 (华支睾吸虫病)、肉毒杆菌 (*Clostridium botulinum*)、艰难梭菌 (*Clostridium difficile*) 感染、产气荚膜梭菌 (*Clostridium perfringens*) 感染、破伤风梭菌 (*Clostridium tetani*) 感染、凝血功能障碍 (Clotting Disorders)、CMV (巨细胞病毒

感染)、煤工尘肺、球孢子菌病、结直肠(结肠)癌、普通感冒、结膜炎、库利氏贫血、COPD(慢性阻塞性肺病)、白喉棒状杆菌(*Corynebacterium diphtheriae*)感染、贝纳特氏立克次体(*Coxiella burnetii*)感染、克罗伊茨费尔特-雅各布病、CRKP(碳青霉烯类耐药性肺炎克雷伯氏菌)、克罗恩病、隐球菌病、隐孢子虫病、隐孢子虫属(*Cryptosporidium*)感染(隐孢子虫病)、环孢子虫感染(环孢子虫病)、环孢子虫病、囊尾蚴病、囊等孢虫属(*Cystoisospora*)(*Cystoisosporiasis*)、*Cystoisosporiasis*、巨细胞病毒感染(CMV)、登革热(DF)、登革热出血热(DHF)、皮肤癣菌、皮肤病、糖尿病、戴-布贫血(Diamond Blackfan Anemia)(DBA)、脆双核阿米巴(*Dientamoeba fragilis*)感染、白喉(白喉棒状杆菌(*Corynebacterium diphtheriae*)感染)、裂头绦虫病、裂头绦虫属(*Diphyllobothrium*)感染(裂头绦虫病)、复孔绦虫属(*Dipylidium*)感染、狗跳蚤绦虫、唐氏综合症(21-三体)、麦地那龙线虫病、矮绦虫(膜壳绦虫属(*Hymenolepis*)感染)、大肠杆菌(*E.coli*)感染(大肠杆菌感染)、耳部感染(中耳炎)、东方型马脑炎(EEE)、埃博拉出血热、棘球蚴病、埃里希体病、象皮病、脑炎(蚊媒和蜱传)、溶组织内阿米巴感染、蠕形住肠线虫感染、肠道病毒感染(非脊髓灰质炎)、流行性斑疹伤寒、癫痫、爱泼斯坦-巴尔病毒感染(EBV感染)、大肠杆菌感染、广泛耐药结核病(XDR TB)、片形吸虫感染(片形吸虫病)、姜片属(*Fasciolopsis*)感染(姜片虫病)、纤维肌痛、第五疾病(细小病毒B19感染)、调味品-相关肺病、毛囊炎、食物相关疾病、产气荚膜梭菌感染、脆性X染色体综合征、土拉弗朗西斯菌(*Francisella tularensis*)感染、生殖器念珠菌病(外阴阴道念珠菌病(VVC))、生殖器疱疹(单纯疱疹病毒感染)、生殖器疣、德国麻疹(风疹病毒)、贾第虫感染(贾第虫病)、马鼻疽(鼻疽伯克霍尔德氏菌)、颞口线虫感染、颞口线虫病(颞口线虫感染)、淋病(淋病奈瑟菌(*Neisseria gonorrhoeae*)感染)、痛风、肉芽肿性阿米巴脑炎(GAE)、A群链球菌(Group A Strep)感染(GAS)(A群链球菌感染)、B群链球菌感染(GBS)(B群链球菌感染)、几内亚蠕虫病(麦地那龙线虫病)、妇科癌症(例如,子宫颈癌、卵巢癌、子宫癌、阴道和外阴癌等)、H1N1流感、流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenzae*)感染(Hib感染)、手足口病(HFMD)、汉森病、汉坦病毒肺综合征(HPS)、头虱(人体头虱(*Pediculus humanus capitis*))、心脏病(心血管卫生保健)、热应激、血色素沉着症、血友病、亨德拉病毒感染、疱疹B病毒、单纯疱疹病毒感染、异形吸虫感染(异形吸虫病)、Hib感染(流感嗜血杆菌感染)、高血压、荚膜组织胞浆菌(*Histoplasma capsulatum*)病、组织胞浆菌病(荚膜组织胞浆菌病)、热水浴疹(皮炎假单胞菌(*Histoplasma capsulatum*)感染)、HPV感染(人乳头瘤病毒感染)、人类埃里希体病、人免疫缺陷病毒、人乳头瘤病毒感染(HPV感染)、膜壳绦虫感染、高血压、体温过高、体温过低、脓疱病、传染性单核细胞增多症、炎性肠病(IBD)、流感、禽流感、H1N1流感、大流行性流感、季节性流感、猪流感、侵袭性念珠菌病、铁超负荷(血色素沉着症)、等孢子球虫属(*Isospora*)感染(等孢子球虫属)、日本脑炎、黄疸、肺炎克雷伯氏菌(肺炎克雷伯氏菌(*Klebsiella pneumoniae*))、Kala-Azar、川崎综合征(KS)、核黄疸、肺炎克雷伯氏菌(肺炎克雷伯氏菌)、拉克罗斯脑炎(LAC)、拉克罗斯脑炎病毒(LACV)、拉沙热、胶乳过敏、铅中毒、退伍军人病(Legionnaires'Disease)(军团菌病)、利什曼原虫感染(利什曼病)、麻风病、钩端螺旋体属(*Leptospira*)感染(钩端螺旋体病)、钩端螺旋体病、白血病、虱子、李斯特菌属(*Listeria*)感染(李斯特菌病)、李斯特菌病、肝病和肝炎、罗阿丝虫感染、牙关紧闭症、Lou Gehrig病、肺癌、狼疮(SLE)(系统性红斑狼疮)、莱姆病(包柔氏疏螺旋体(*Borrelia burgdorferi*)感染)、淋巴丝虫病、淋巴水肿、淋巴细胞性脉络膜炎(LCMV)、性病

淋巴肉芽肿 (LGV)、疟疾、马尔堡出血热、麻疹、类鼻疽 (伯克霍尔德氏菌感染)、脑膜炎 (脑膜炎球菌病)、脑膜炎球菌病、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*) (MRSA)、微量营养素营养不良、微孢子虫感染、传染性软疣、猴B病毒、猴痘、莫吉隆斯症 (Morgellons)、蚊媒病、毛霉菌病、多重耐药性结核病 (MDR TB)、腮腺炎、脓肿分枝杆菌 (*Mycobacterium abscessus*) 感染、鸟分枝杆菌 (*Mycobacterium avium*) 复合物 (MAC)、肺炎支原体感染、蝇蛆病、纳氏虫属 (*Naegleria*) 感染 (原发性阿米巴脑膜脑炎 (PAM))、坏死性筋膜炎、被忽视的热带病 (NTD)、淋病奈瑟菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) 感染、神经囊尾蚴病、新变异克雅氏病、新生儿黄疸 (核黄疸)、尼帕病毒性脑炎、诺卡氏病、非脊髓灰质炎肠道病毒感染、非致病性 (无害) 肠道原生动物、诺如病毒感染、诺沃克样病毒 (NLV)、新型H1N1流感、盘尾丝虫病、后睾属 (*Opisthorchis*) 感染、口腔癌、口疮病毒 (Orf Virus)、口咽念珠菌病 (OPC)、骨关节炎 (OA)、骨质疏松症、中耳炎、卵巢癌、大流行性流感、肺吸虫病、并殖吸虫感染 (肺吸虫病)、寄生虫病、细小病毒B19感染、人体头虱、人体虱、盆腔炎性疾病 (PID)、外周动脉疾病 (PAD)、百日咳、阴虱病、红眼病 (结膜炎)、蛲虫感染 (蠕形住肠蛲虫感染)、鼠疫 (鼠疫耶尔森氏菌 (*Yersinia pestis*) 感染)、金罗维氏肺孢子虫肺炎、肺炎、脊髓灰质炎感染 (脊髓灰质炎感染)、庞蒂亚克热、朊病毒病 (传染性海绵状脑病 (TSE))、前列腺癌、皮炎假单胞菌感染、鹦鹉热、阴虱 (阴虱病)、肺动脉高压、Q热 (贝纳特氏立克次体感染)、狂犬病、浣熊蛔虫感染 (贝利蛔线虫属 (*Baylisascaris*) 感染)、鼠咬热 (RBF) (念珠状链杆菌 (*Streptobacillus moniliformis*) 感染)、休闲水病 (RWI)、回归热、呼吸道合胞病毒感染 (RSV)、类风湿性关节炎 (RA)、立氏立克次体感染、裂谷热 (RVF)、癣 (皮肤癣菌 (*Dermatophytes*))、动物癣、河盲症 (盘尾丝虫病)、落基山斑疹热 (RMSF) (立氏立克次体感染)、轮状病毒感染、RVF (裂谷热)、RWI (休闲水病)、沙门菌属 (*Salmonella*) 感染 (沙门菌病)、疥疮、猩红热、血吸虫病 (血吸虫属感染)、季节性流感、严重急性呼吸综合征、性传播疾病 (STD) (例如、细菌性阴道病 (BV)、衣原体属 (*Chlamydia*)、生殖器疱疹、淋病、人乳头瘤病毒感染、盆腔炎性疾病、梅毒、滴虫病 (*Trichomoniasis*)、HIV/AIDS等)、志贺氏菌属 (*Shigella*) 感染 (志贺氏菌)、带状疱疹 (水痘带状疱疹病毒 (VZV))、镰状细胞病、单基因病症、鼻窦感染 (鼻窦炎)、皮肤癌、昏睡病 (非洲锥虫病)、天花 (重型天花和类天花 (*Variola Minor*))、羊口疮感染 (口疮病毒)、南方蜱相关性皮疹病 (STARI)、脊柱裂 (脊髓脊膜膨出)、孢子丝菌病、斑点热群立克次体 (SFGR)、圣路易斯脑炎、金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 感染、念珠状链杆菌 (*Streptobacillus moniliformis*) 感染、链球菌 (*Streptococcal*) 疾病、肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 感染、中风、类圆线虫感染 (类圆线虫病)、婴儿猝死综合征 (SIDS)、游泳者痒病 (痤疮皮炎)、猪流感、梅毒 (梅毒螺旋体感染)、系统性红斑狼疮、绦虫感染 (牛带绦虫感染)、睾丸癌、破伤风病 (破伤风梭菌 (*Clostridium tetani*) 感染)、鹅口疮 (口咽念珠菌病 (OPC))、蜱传回归热、蜱传疾病 (例如、无形体病)、巴贝虫病、埃里希氏病、莱姆病、妥瑞综合征 (TS)、毒性休克综合征 (TSS)、弓蛔虫病 (弓蛔虫感染)、弓形体病 (弓形虫感染)、沙眼感染、传染性海绵状脑病 (TSE)、创伤性脑损伤 (TBI)、旋毛虫病 (旋毛虫病 (*Trichinosis*))、滴虫病 (滴虫感染)、结核病 (TB) (结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 感染)、土拉菌病 (土拉弗朗西斯菌 (土拉弗朗西斯菌) 感染)、伤寒 (伤寒沙门氏菌 (*Salmonella typhi*) 感染)、子宫癌、阴道和外阴癌、万古霉素-中间体/耐药性金黄色葡萄球菌感染 (VISA/VRSA)、耐万古霉素肠球菌属 (*Enterococci*) 感

染(VRE)、变异型克雅氏病(vCJD)、水痘-带状疱疹病毒感染、重型天花和类天花、霍乱弧菌感染、副溶血性弧菌(*Vibrio parahaemolyticus*)感染、创伤弧菌(*Vibrio vulnificus*)感染、病毒性胃肠炎、病毒性出血热(VHF)、病毒性肝炎、病毒性脑膜炎(无菌性脑膜炎)、血管性血友病、外阴阴道念珠菌病(VVC)、西尼罗河病毒感染、西方马脑炎感染、鞭虫感染(鞭虫病)、惠特莫尔氏病、百日咳、嗜异性白血病毒相关病毒(Xenotropic Murine Leukemia Virus-related Virus)感染、黄热病、鼠疫耶尔森氏菌(*Yersinia pestis*)感染、耶尔森菌病(小肠结肠炎耶尔森氏菌(*Yersinia enterocolitica*)感染)、动物性钩虫(Zoonotic Hookworm)、接合菌病(Zygomycosis)等。

[0135] 在一些情况下,利用本公开的一种或多种蛋白水解可切割的多肽的治疗方法可用于治疗癌症。其治疗可包括使用本公开的一种或多种蛋白水解可切割的多肽的癌症可以变化,并且可以包括但不限于例如急性淋巴母细胞性白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、肾上腺皮质癌、AIDS相关癌症(例如卡波西肉瘤、淋巴瘤等)、肛门癌、阑尾癌、星形细胞瘤、非典型畸胎样/横纹肌样瘤、基底细胞癌、胆管癌(肝外)、膀胱癌、骨癌(例如尤文肉瘤、骨肉瘤和恶性纤维组织细胞瘤等)、脑干神经胶质瘤、脑瘤(例如,星形细胞瘤、中枢神经系统胚胎细胞瘤、中枢神经系统生殖细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤等)、乳腺癌(例如,女性乳腺癌、男性乳腺癌、儿童期乳腺癌等)、支气管肿瘤、伯基特淋巴瘤、类癌肿瘤(例如儿童期、胃肠道等)、未知的原发性癌、心脏(心脏)肿瘤、中枢神经系统(例如,非典型畸胎样/横纹肌样瘤、胚胎肿瘤、生殖细胞肿瘤、淋巴瘤等)、子宫颈癌、儿童癌症、脊索瘤、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性粒细胞白血病(CML)、慢性骨髓增生性肿瘤、结肠癌、结直肠癌、颅咽管瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、导管(例如,胆管、肝外等)、原位导管癌(DCIS)、胚胎肿瘤、子宫内膜癌、室管膜瘤、食管癌、成感觉神经细胞瘤、尤文氏肉瘤、颅外生殖细胞肿瘤、肝外胆管癌、眼癌(例如,眼内黑色素瘤、视网膜母细胞瘤等)、骨纤维组织细胞瘤(例如,恶性,骨肉瘤等)、胆囊癌、胃癌(胃癌)、胃肠道类癌肿瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、生殖细胞肿瘤(例如,颅外、性腺外、卵巢、睾丸等)、妊娠滋养细胞疾病、神经胶质瘤、多毛细胞白血病、头颈癌、心脏癌、肝细胞(肝)癌、组织细胞增生症(例如,朗格汉斯细胞等)、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、眼内黑色素瘤、胰岛细胞瘤(例如,胰腺神经内分泌肿瘤等)、卡波西肉瘤、肾癌(例如,肾细胞、肾母细胞瘤、儿童肾脏肿瘤等)、朗格汉斯细胞组织细胞增生症、喉癌、白血病(例如,急性淋巴母细胞性白血病(ALL)、急性髓细胞样白血病(AML)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性粒细胞白血病(CML)、毛细胞性白血病等)、唇和口腔癌、肝癌(原发性)、原位小叶癌(LCIS)、肺癌(例如,非小细胞肺癌、小细胞肺癌等)、淋巴瘤(例如,AIDS相关淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、原发中枢神经系统(CNS)淋巴瘤等)、巨球蛋白血症(例如,Waldenström等),男性乳腺癌、骨和骨肉瘤的恶性纤维组织细胞瘤、黑色素瘤、Merkel细胞癌、间皮瘤、隐匿性原发性转移鳞状颈、涉及NUT基因的中线束癌(Midline Tract Carcinoma Involving NUT Gene)、口腔癌、多发性内分泌肿瘤综合征、多发性骨髓瘤/浆细胞肿瘤、蕈样霉菌病、骨髓增生异常综合征、骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤、骨髓性白血病(例如慢性(CML)等)、髓细胞样白血病(例如,急性(AML)等)、骨髓增殖性肿瘤(例如,慢性等)、鼻腔和鼻窦癌、鼻咽癌、神经母细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌、口癌、口腔癌(例如,唇等)、口咽癌、骨肉瘤和骨髓增殖性肿瘤、卵巢癌(例如,上皮细胞、生殖细胞肿瘤、低恶性潜在肿瘤等)、胰腺癌、胰腺神经内分泌肿瘤(胰岛细胞瘤)、乳头状瘤病、副神

经节瘤、鼻旁窦和鼻腔癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、咽癌、嗜铬细胞瘤、垂体瘤、胸膜肺母细胞瘤、原发性中枢神经系统 (CNS) 淋巴瘤、前列腺癌、直肠癌、肾细胞 (肾) 癌、肾盂和输尿管、移行细胞癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤 (例如, 尤因、卡波西、骨肉瘤、横纹肌肉瘤、软组织、子宫等)、Sézary 综合征、皮肤癌 (例如, 儿童期、黑色素瘤、Merkel 细胞癌、非黑色素瘤等)、小细胞肺癌、小肠癌、软组织肉瘤、鳞状细胞癌、鳞状颈癌 (例如, 隐匿性原发性、转移性等)、胃 (胃) 癌、T 细胞淋巴瘤、睾丸癌、喉癌、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺癌、肾盂和输尿管移行细胞癌、输尿管和肾盂癌、尿道癌、子宫癌 (例如, 子宫内膜) 等), 子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、威尔姆斯肿瘤等。

[0136] 在一些情况下, 本公开的方法将包括通过向患有瘤的受试者施用表达本公开的嵌合多肽的细胞或编码本公开的嵌合多肽的核酸来治疗瘤。在一些情况下, 此类方法还可包括向受试者施用与转录控制元件可操作地连接的核酸, 所述转录控制元件受嵌合多肽的细胞内结构域调控。如本文中所用, 术语“瘤”通常是指组织的异常生长或异常增殖的细胞或细胞群, 包括但不限于实体瘤、血癌等, 包括例如任何癌症的那些, 包括例如, 本文列出的那些癌症。瘤可以是良性的或恶性的。

[0137] 在一些情况下, 本发明方法可用于治疗异质性肿瘤。如本文中所用, 术语“异质性肿瘤”通常是指具有差异表达至少一种抗原的至少两种不同类型的肿瘤细胞的肿瘤。例如, 异质性肿瘤可包括一种类型的表达第一抗原的肿瘤细胞和第二类型的不表达所述抗原的肿瘤细胞。在一些情况下, 异质性肿瘤可包括一种类型的高表达第一抗原的肿瘤细胞和第二类型的低表达所述抗原的肿瘤细胞。“低表达”是指抗原以使得直接靶向抗原为治疗不可行的水平表达。本文所述的靶向异质性肿瘤的方法通常包括治疗性靶向肿瘤的至少两种不同细胞类型, 包括例如差异表达抗原的两种细胞类型。因此, 本文描述的靶向异质性肿瘤的方法可以允许对不表达该方法中靶向的细胞类型的抗原或显示所述抗原的低表达的肿瘤的细胞类型产生治疗效果。

[0138] 在所述治疗异质性肿瘤的方法中有用的差异表达的抗原可以基本上包括可以用本文所述的特异性结合成员靶向的任何抗原, 包括但不限于例如癌细胞抗原 (例如, 表面表达的癌抗原、细胞内癌抗原等)、组织特异性抗原、细胞类特异性抗原等。在一些情况下, 抗原由细胞内源表达。在一些情况下, 抗原可以与表达其的细胞异源, 包括例如当表达的异源蛋白质作为抗原时。

[0139] 在一些情况下, 治疗异质性肿瘤的方法可包括使肿瘤与经过工程化以表达对引发抗原有特异性的蛋白水解可切割的嵌合多肽的免疫细胞接触。如本文中所用, 术语“引发抗原”通常是指足以激活异质性肿瘤附近的嵌合多肽的抗原。在一些情况下, 引发抗原可以是存在于异质性肿瘤的细胞亚群中, 例如存在于异质性肿瘤的一些细胞上但不存在于异质性肿瘤的所有细胞中的抗原。在一些情况下, 在通过引发抗原激活嵌合多肽后, 嵌合多肽的释放的细胞内结构域可以诱导第二抗原特异性多肽的表达。在一些情况下, 第二抗原特异性多肽的抗原在本文中可称为“治疗性抗原”或“杀伤抗原”。如本文中所用, 术语“治疗性抗原”通常可指治疗性构建体所针对的抗原, 例如, 治疗性构建体直接靶向的抗原, 包括但不限于例如抗体、CAR、TCR、嵌合双特异性结合成员等。如本文中所用, 术语“杀伤抗原”通常可以指被设计用来靶向细胞以进行杀伤的构建体所针对的抗原, 例如, 被导致表达杀伤抗原的细胞被免疫细胞杀伤的构建体 (包括但不限于例如抗体、CAR、TCR、嵌合双特异性结合成

员等)靶向的抗原。在一些情况下,第二抗原特异性多肽可以针对存在于异质性肿瘤的全部或几乎所有或大多数细胞中的治疗性抗原。

[0140] 在一些情况下,本文描述的方法包括在受试者中诱导先天免疫响应。在一些情况下,本公开的嵌合多肽可以诱导多肽的表达,所述多肽在表达时在受试者中诱导先天免疫响应。由于本发明的嵌合多肽的特异性结合成员可以被工程化以响应于结合特定抗原而激活嵌合多肽,因此,在一些情况下,可响应于特定抗原的存在而诱导先天免疫响应。嵌合多肽可被工程化以被任何方便和适当的抗原激活,所述抗原包括但不限于例如癌抗原、细胞类型特异性抗原、组织特异性抗原、传染病抗原(例如,细菌抗原、病毒抗原、真菌抗原、病原性抗原等),等等。在一些情况下,先天免疫响应可被局部激活,例如,基于抗原的局部存在,例如,局部存在于肿瘤中的抗原,局部存在于肿瘤微环境中的抗原,局部存在于感染区域或组织中的抗原等。

[0141] 在一些情况下,本文所述的方法包括在受试者中控制一种或多种免疫抑制因子的表达。在一些情况下,本公开的嵌合多肽可诱导多肽的表达,所述多肽在表达时在受试者中诱导免疫抑制。由于本发明的嵌合多肽的特异性结合成员可被工程化以响应于结合特定抗原而激活嵌合多肽,因此,在一些情况下,可以响应于特定抗原的存在而诱导免疫抑制响应。嵌合多肽可被工程化以被任何方便和适当的抗原激活,所述抗原包括但不限于例如自身抗原(例如,诱导自身免疫响应的自身抗原)、细胞类型特异性抗原、组织特异性抗原等。在一些情况下,免疫抑制可被局部激活,例如,基于抗原的局部存在,例如,局部存在于组织中的抗原,局部存在于器官中的抗原等。在一些情况下,免疫抑制可以全局性进行,例如,通过使用全局存在的抗原来激活本公开的嵌合多肽。在一些情况下,根据本文所述的方法需要免疫抑制的受试者可以是患有自身免疫性疾病的受试者。

[0142] 如将容易理解的,在一些情况下,可将本文所述的治疗方法与一种或多种常规治疗组合。例如,在肿瘤学的情况下,在一些情况下,可将本文所述的方法与常规癌症疗法组合,所述癌症常规疗法包括但不限于例如常规化学疗法、常规放射疗法、常规免疫疗法、手术等。在一些情况下,本文所述的方法可以在常规疗法之前或之后使用。例如,本文所述的方法可以用作辅助疗法,例如,在受试者已经从常规疗法中看到改善之后,或者可在受试者对常规疗法没有响应时使用。在一些情况下,本文所述的方法可在另外的疗法之前使用,例如,以为受试者准备另外的疗法,例如,如本文所述的常规疗法。

[0143] 常规癌症疗法还包括癌症的靶向疗法,包括但不限于例如靶向HER2 (ERBB2/neu)的Ado-曲妥珠单抗艾美坦辛(Kadcyla)(批准用于乳腺癌);靶向EGFR (HER1/ERBB1)、HER2 (ERBB2/neu)的阿法替尼(Gilotrif)(批准用于非小细胞肺癌);靶向的阿地白介素(Proleukin)(批准用于肾细胞癌、黑色素瘤);靶向ALK的艾乐替尼(Alecensa)(批准用于非小细胞肺癌);靶向CD52的阿伦珠单抗(CamPATH)(批准用于B细胞慢性淋巴细胞白血病);靶向PD-L1的阿特珠单抗(Tecentriq)(批准用于尿路上皮癌、非小细胞肺癌);靶向PD-L1的艾弗单抗(Bavencio)(批准用于Merkel细胞癌);靶向KIT、PDGFR β 、VEGFR1/2/3的阿昔替尼(Inlyta)(批准用于肾细胞癌);靶向BAFF的贝利木单抗(Benlysta)(批准用于红斑狼疮);靶向HDAC的贝林司他(Beleodaq)(批准用于外周T细胞淋巴瘤);靶向VEGF配体的贝伐珠单抗(Avastin)(批准用于宫颈癌、结直肠癌、输卵管癌、胶质母细胞瘤、非小细胞肺癌、卵巢癌、腹膜癌、肾细胞癌);靶向CD19/CD3的兰妥莫单抗(Blinicyto)(批准用于急性淋巴细胞白

血病(前体B细胞));靶向蛋白酶体的硼替佐米(Velcade)(批准用于多发性骨髓瘤、外套细胞淋巴瘤);博舒替尼(Bosulif)靶向ABL(批准用于慢性粒细胞白血病);靶向CD30的贝伦妥单抗维多汀(Brentuximab vedotin)(Adcetris)(批准用于霍奇金淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤);靶向ALK的Brigatinib(Alunbrig)(批准用于非小细胞肺癌(ALK+));靶向FLT3、KIT、MET、RET、VEGFR2的卡博替尼(Cabometyx,Cometriq)(批准用于甲状腺髓样癌、肾细胞癌);靶向蛋白酶体的卡菲佐米(Kyprolis)(批准用于多发性骨髓瘤);靶向ALK的色瑞替尼(Zykadia)(批准用于非小细胞肺癌);靶向EGFR(HER1/ERBB1)的西妥昔单抗(Erbitux)(批准用于结直肠癌、头颈部鳞状细胞癌);靶向MEK的考比替尼(Cotellic)(批准用于黑色素瘤);靶向ALK、MET、ROS1的克卓替尼(Xalkori)(批准用于非小细胞肺癌);靶向BRAF的达拉菲尼(Tafinlar)(批准用于黑色素瘤、非小细胞肺癌);靶向CD38的达拉土姆单抗(Darzalex)(批准用于多发性骨髓瘤);靶向ABL的达沙替尼(Sprycel)(批准用于慢性粒细胞白血病、急性淋巴细胞白血病);靶向RANKL的狄迪诺塞麦(Xgeva)(批准用于骨巨细胞瘤);靶向B4GALNT1(GD2)的Dinutuximab(Unituxin)(批准用于小儿神经母细胞瘤);靶向PD-L1的度伐鲁单抗(Durvalumab)(Imfinzi)(批准用于尿路上皮癌);靶向SLAMF7的埃罗妥珠单抗(Empliciti)(CS1/CD319/CRACC)(批准用于多发性骨髓瘤);靶向IDH2的Enasidenib(Idhifa)(批准用于急性髓性白血病);靶向EGFR(HER1/ERBB1)的埃罗替尼(Tarceva)(批准用于非小细胞肺癌、胰腺癌);靶向mTOR的依维莫司(Afinitor)(批准用于胰腺、胃肠或肺源性神经内分泌肿瘤、肾细胞癌、不可切除的室管膜下巨细胞星形细胞瘤、乳腺癌);靶向EGFR(HER1/ERBB1)的吉非替尼(Iressa)(批准用于非小细胞肺癌);靶向CD20的替伊莫单抗(Ibritumomab tiuxetan)(Zevalin)(批准用于非霍奇金淋巴瘤);靶向BTK的依鲁替尼(Imbruvica)(批准用于套细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、Waldenstrom巨球蛋白血症);靶向PI3K δ 的艾德拉尼(Zydelig)(批准用于慢性淋巴细胞白血病、滤泡性B细胞非霍奇金淋巴瘤、小淋巴细胞淋巴瘤);靶向KIT、PDGFR、ABL的伊马替尼(Gleevec)(批准用于GI间质瘤(KIT+)、隆凸性皮肤纤维肉瘤、多种血液系统恶性肿瘤);靶向CTLA-4的英妥木单抗(Yervoy)(批准用于黑色素瘤);靶向蛋白酶体的埃沙佐米(Ixazomib)(Ninlaro)(批准用于多发性骨髓瘤);靶向HER2(ERBB2/neu)、EGFR(HER1/ERBB1)的拉帕替尼(Tykerb)(批准用于乳腺癌(HER2+));靶向VEGFR2的乐伐替尼(Lenvima)(批准用于肾细胞癌、甲状腺癌);靶向FLT3的米哚妥林(Rydapt)(批准用于急性髓性白血病(FLT3+));靶向EGFR(HER1/ERBB1)的奈昔木单抗(Portrazza)(批准用于鳞状非小细胞肺癌);靶向HER2(ERBB2/neu)的来那替尼(Nerlynx)(批准用于乳腺癌);靶向ABL的尼罗替尼(Tasigna)(批准用于慢性粒细胞白血病);靶向PARP的尼拉帕尼(Zejula)(批准用于卵巢癌、输卵管癌、腹膜癌);靶向PD-1的纳武单抗(Nivolumab)(Opdivo)(批准用于结直肠癌、头颈部鳞状细胞癌、霍奇金淋巴瘤、黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾细胞癌、尿路上皮癌);靶向CD20的奥比妥珠单抗(Obinutuzumab)(Gazyva)(批准用于慢性淋巴细胞白血病、滤泡性淋巴瘤);靶向CD20的奥法木单抗(Arzerra,HuMax-CD20)(批准用于慢性淋巴细胞白血病);靶向PARP的奥拉帕尼(Olaparib)(Lynparza)(批准用于卵巢癌);靶向PDGFR α 的奥拉图单抗(Lartruvo)(批准用于软组织肉瘤);靶向EGFR的Osimertinib(Tagrisso)(批准用于非小细胞肺癌);靶向CDK4、CDK6的帕博西尼(Palbociclib)(Ibrance)(批准用于乳腺癌);靶向EGFR(HER1/ERBB1)的帕利珠单抗(Vectibix)(批准用于结肠直肠癌);靶向HDAC的帕比司他(Panobinostat)(Farydak)(批准

用于多发性骨髓瘤)；靶向VEGFR、PDGFR、KIT的帕唑帕尼(Votrient)(批准用于肾细胞癌)；靶向PD-1的潘利珠单抗(Keytruda)(批准用于经典霍奇金淋巴瘤、黑素瘤、非小细胞肺癌(PD-L1+)、头颈部鳞状细胞癌、实体瘤(MSI-H))；靶向HER2(ERBB2/neu)的培妥珠单抗(Perjeta)(批准用于乳腺癌(HER2+))；靶向ABL、FGFR1-3、FLT3、VEGFR2的泊那替尼(Iclusig)(批准用于慢性粒细胞白血病、急性淋巴细胞白血病)；靶向VEGFR2的雷莫芦单抗(Cyramza)(批准用于结直肠癌、胃癌或胃食管连接(GEJ)腺癌、非小细胞肺癌)；靶向KIT、PDGFR β 、RAF、RET、VEGFR1/2/3的瑞格菲尼(Regorafenib)(Stivarga)(批准用于结直肠癌、胃肠道间质瘤、肝细胞癌)；靶向CDK4、CDK6的Ribociclib(Kisqali)(批准用于乳腺癌(HR+, HER2-))；靶向CD20的利妥昔单抗(Rituxan, Mabthera)(批准用于非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、类风湿性关节炎、伴有多血管炎的肉芽肿病)；靶向CD20的利妥昔单抗/透明质酸酶人(Rituxan Hycela)(批准用于慢性淋巴细胞白血病、弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤)；靶向HDAC的罗米地辛(Istodax)(批准用于皮肤T细胞淋巴瘤、外周T细胞淋巴瘤)；靶向PARP的Rucaparib(Rubraca)(批准用于卵巢癌)；靶向JAK1/2的卢佐替尼(Jakafi)(批准用于骨髓纤维化)；靶向IL-6的西图希单抗(Sylvant)(批准用于多中心Castleman病)；靶向的Sipuleucel-T(Provenge)(批准用于前列腺癌)；靶向Smoothered的索尼德吉(Sonidegib)(Odomzo)(批准用于基底细胞癌)；靶向VEGFR、PDGFR、KIT、RAF的索拉非尼(Nexavar)(批准用于肝细胞癌、肾细胞癌、甲状腺癌)；靶向mTOR的坦罗莫司(Torisel)(批准用于肾细胞癌)；靶向CD20的托西莫单抗(Bexxar)(批准用于非霍奇金淋巴瘤)；靶向MEK的曲美替尼(Mekinist)(批准用于黑色素瘤、非小细胞肺癌)；靶向HER2(ERBB2/neu)的曲妥珠单抗(赫赛汀)(批准用于乳腺癌(HER2+)、胃癌(HER2+))；靶向EGFR(HER1/ERBB1)、RET、VEGFR2的凡德他尼(Caprelsa)(批准用于甲状腺髓样癌)；靶向BRAF的威罗菲尼(Zelboraf)(批准用于黑色素瘤)；靶向BCL2的Venetoclax(Venclexta)(批准用于慢性淋巴细胞白血病)；靶向PTCH、Smoothered的维莫德吉(Vismodegib)(Erivedge)(批准用于基底细胞癌)；靶向HDAC的伏林司他(Zolinza)(批准用于皮肤T细胞淋巴瘤)；靶向PIGF、VEGFA/B的Ziv-阿柏西普(Zaltrap)(批准用于结肠直肠癌)；等等。

[0144] 在一些情况下,本公开的方法可以在没有任何另外的常规疗法的情况下使用,包括例如,在本文所述的方法是用于治疗受试者的唯一方法的情况下。例如,在肿瘤学的情况下,在一些情况下,本文所述的方法可以是用于治疗受试者的癌症的唯一方法。

[0145] 嵌合多肽

[0146] 本公开提供了蛋白水解可切割的嵌合多肽。本公开的嵌合多肽通常可包括:a)细胞外结构域,其包含特异性结合成员;b)蛋白水解可切割的Notch受体多肽,其包含一个或多个蛋白水解切割位点;和c)细胞内结构域。通过其结合配偶体结合特异性结合成员通常诱导蛋白水解可切割的Notch受体在一个或多个蛋白水解切割位点处的切割,从而释放细胞内结构域。细胞内结构域的释放可以调节细胞的活性或通常触发细胞内包含的、在细胞表面上表达的或分泌的有效载荷的产生。本公开的嵌合多肽通常包括至少一个与Notch受体多肽异源(即,不源自Notch受体)的序列,包括例如,其中细胞外结构域与Notch受体多肽异源,其中细胞内结构域与Notch受体多肽异源,其中细胞外结构域和细胞内结构域都与Notch受体多肽异源,等等。

[0147] 结构域,例如细胞外结构域、Notch受体多肽调节结构域、细胞内结构域等可以直

接联接,即没有间插氨基酸残基,或者可以包括联接两个结构域的肽接头。肽接头可以是合成的或天然来源的,包括例如天然存在的多肽的片段。

[0148] 肽接头的长度可以从约3个氨基酸(aa)或更少变化至约200个氨基酸或更多,包括但不限于例如3aa至10aa、5aa至15aa、10aa至25aa、25aa至50aa、50aa至75aa、75aa至100aa、100aa至125aa、125aa至150aa、150aa至175aa或175aa至200aa。肽接头的长度可为3aa至30aa,例如3aa、4aa、5aa、6aa、7aa、8aa、9aa、10aa、11aa、12aa、13aa、14aa、15aa、16aa、17aa、18aa、19aa、20aa、21aa、22aa、23aa、24aa、25aa、26aa、27aa、28aa、29aa或30aa。肽接头的长度可为5aa至50aa,例如,5aa至40aa、5aa至35aa、5aa至30aa、5aa至25aa、5aa至20aa、5aa至15aa或5aa至10aa。

[0149] 细胞外结构域

[0150] 本公开的蛋白水解可切割的嵌合多肽通常包括细胞外结构域,其包括与特定结合配偶体特异性结合的特异性结合成员。特异性结合成员与其特异性结合配偶体的结合触发Notch受体多肽的蛋白水解切割,释放调节表达嵌合多肽的细胞活性的细胞内结构域。

[0151] 细胞外结构域的特异性结合成员通常决定嵌合多肽的特异性。在一些情况下,可以根据其特异性(如基于其特异性结合成员所确定的)提及嵌合多肽。例如,具有结合配偶体“X”的特异性结合成员可称为X嵌合多肽或抗X嵌合多肽。

[0152] 任何方便的特异性结合对,即特异性结合成员和特异性结合配偶体对,可用于本公开的嵌合多肽,包括但不限于例如抗原-抗体对、配体受体对、支架蛋白对等。在一些情况下,特异性结合成员可以是抗体,并且其结合配偶体可以是所述抗体特异性结合的抗原。在一些情况下,特异性结合成员可以是受体,其结合配偶体可以是所述受体特异性结合的配体。在一些情况下,特异性结合成员可以是支架蛋白,并且其结合配偶体可以是所述支架蛋白特异性结合的蛋白质。

[0153] 在一些情况下,嵌合多肽的特异性结合成员是抗体。抗体可以是任何基于抗原的抗体的多肽,其中许多种是本领域已知的。在一些情况下,特异性结合成员是单克隆抗体、单链Fv(scFv)、Fab等或包括单克隆抗体、单链Fv(scFv)、Fab等。其它基于抗体的识别结构域(cAb VHH(骆驼抗体可变结构域)和人源化形式、IgNAR VH(鲨鱼抗体可变结构域)和人源化形式、sdAb VH(单结构域抗体可变结构域)和“骆驼化”抗体可变结构域适合使用。在一些情况下,基于T细胞受体(TCR)的识别结构域诸如单链TCR(scTv,含有V α V β 的单链双结构域TCR)也适合使用。

[0154] 当本公开的嵌合多肽的特异性结合成员是基于抗体的结合成员时,嵌合多肽可在针对基于抗体的结合成员的结合配偶体存在的情况下被激活,所述结合配偶体包括例如被基于抗体的结合成员特异性结合的抗原。在一些情况下,可基于被基于抗体的结合成员所结合的抗原定义基于抗体的结合成员,如在相关领域中通常所进行的那样,包括例如,其中基于抗体的结合成员被描述为“抗-”抗原抗体,例如抗CD19抗体”。因此,适合包含在本公开的嵌合多肽中的基于抗体的结合成员可具有多种抗原结合特异性。

[0155] 在一些情况下,抗原结合结构域对癌抗原(即,由瘤或癌细胞表达的(由瘤或癌细胞合成的)抗原,即癌细胞相关抗原或癌症(或肿瘤)特异性抗原)具有特异性。

[0156] 癌细胞相关抗原可以是与例如以下癌细胞相关的抗原:乳腺癌细胞、B细胞淋巴瘤、胰腺癌、霍奇金淋巴瘤细胞、卵巢癌细胞、前列腺癌细胞、间皮瘤、肺癌细胞(例如,小细

胞肺癌细胞)、非霍奇金B细胞淋巴瘤(B-NHL)细胞、卵巢癌细胞、前列腺癌细胞、间皮瘤细胞、肺癌细胞(例如,小细胞肺癌细胞)、黑色素瘤细胞、慢性淋巴细胞白血病细胞、急性淋巴细胞白血病细胞、神经母细胞瘤细胞、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、髓母细胞瘤、结直肠癌细胞等。癌细胞相关抗原也可由非癌细胞表达。

[0157] 癌细胞特异性抗原可以是对癌症和/或癌症的特定类型或癌细胞有特异性的抗原、所述癌细胞包括例如乳腺癌细胞、B细胞淋巴瘤、胰腺癌、霍奇金淋巴瘤细胞、卵巢癌细胞、前列腺癌细胞、间皮瘤、肺癌细胞(例如,小细胞肺癌细胞)、非霍奇金B细胞淋巴瘤(B-NHL)细胞、卵巢癌细胞、前列腺癌细胞、间皮瘤细胞、肺癌细胞(例如,小细胞肺癌细胞)、黑色素瘤细胞、慢性淋巴细胞白血病细胞、急性淋巴细胞白血病细胞、神经母细胞瘤细胞、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、髓母细胞瘤、结直肠癌细胞等。癌症(或肿瘤)特异性抗原通常不由非癌细胞(或非肿瘤细胞)表达。在一些情况下,癌症(或肿瘤)特异性抗原可由一种或多种非癌细胞类型(或非肿瘤细胞类型)最低限度地表达。“最低限度表达”是指表达水平(以每细胞表达水平或表达细胞的数量表示的)最低限度地、不显著地或不可检测地导致特异性结合成员与表达该抗原的非癌性细胞的结合。

[0158] 在一些情况下,嵌合多肽的特异性结合成员可以与主要组织相容性复合物(MHC)分子相结合来特异性结合包含蛋白质片段(例如,肽)的靶标。由于MHC分子呈递细胞内表达和细胞外表达的蛋白质的肽片段,因此针对MHC-肽复合物的特异性结合成员允许靶向细胞内抗原以及细胞外表达的抗原。

[0159] 细胞内表达的靶蛋白(例如,细胞质表达的(即,细胞质蛋白)、细胞核表达的(即,细胞核蛋白)等)可以称为细胞内抗原(例如,细胞质抗原、细胞核抗原等)。因此,本公开的特异性结合成员可以特异于与MHC复合的细胞内抗原片段,例如肽-MHC复合物,在一些情况下,也被描述为人白细胞抗原(HLA)-肽复合物。

[0160] 将所有内源细胞蛋白(宿主或病原体)加工成短肽,以在细胞表面与HLA分子结合展示。展示在细胞表面上的肽-HLA I类复合物在T细胞介导的免疫响应中起重要作用。大约9个残基长的肽源自被细胞内的蛋白酶体消化的蛋白质。取决于T细胞受体将肽识别为自身的还是非自身的,可以启动免疫响应。特异性展示在癌细胞表面上的肽-HLA复合物为开发靶向癌症治疗(包括工程化T细胞或“TCR样”抗体)提供了极好的机会。各种技术(包括例如基于MHC的四聚体技术)的出现已增进了开发TCR样抗HLA/肽特异性抗体的能力。

[0161] 在一些情况下,主题嵌合多肽的特异性结合成员的结合配偶体可包括肽-MHC或HLA/肽复合物。在一些情况下,主题嵌合多肽的特异性结合成员对MHC I类MHC-肽复合物(包括,例如HLA-A/肽复合物、HLA-B/肽复合物或HLA-C/肽复合物)具有特异性。在一些情况下,主题嵌合多肽的特异性结合成员对MHC II类MHC-肽复合物(包括,例如HLA-DPA1/肽复合物、HLA-DPB1/肽复合物、HLA-DQA1/肽复合物、HLA-DQB1/肽复合物、HLA-DRA/肽复合物或HLA-DRB1/肽复合物)具有特异性。在一些情况下,主题嵌合多肽的特异性结合成员对MHC III类MHC-肽复合物具有特异性。

[0162] 肽-MHC结合配偶体通常包括在MHC背景下呈递的靶蛋白片段肽。此类肽的大小根据许多因素而变化,包括例如它们所结合的MHC分子的类别。例如,I类MHC缔合的肽的长度通常为9aa,但大小可变化,包括小于约9aa或大于约9aa,包括但不限于例如8aa或10aa。然而,II类MHC缔合的肽的大小也可以从约13aa变化至约25aa,包括但不限于例如13aa、14aa、

15aa、16aa、17aa、18aa、19aa、20aa、21aa、22aa、23aa、24aa或25aa。

[0163] 在下面的表1中提供了靶向肽-MHC复合物的特异性结合成员可针对的示例性蛋白质靶标以及针对每种蛋白质靶标的MHC背景中的示例性肽。

[0164] 表1:抗肽-MHC靶标

[0165]

靶标	示例性肽	HLA	参考文献
WT1	RMFPNAPYL (SEQ ID NO:18)	HLA-A2	Leukemia.(2015)29(11): 2238-47
KRAS 和 KRAS 突变体(例如, G12V 和 G12C)	KLVVVGAGGV (SEQ ID NO:19); KLVVVGAVGV (SEQ ID NO:20); KLVVVGACGV (SEQ ID NO:21); KLVVVGADGV (SEQ ID NO:22); VVGAVGVGK (SEQ ID NO:23); VVGACGVGK (SEQ ID NO:24); VVGAGGVGK (SEQ ID NO:25)	HLA-A2; HLA-A3	Proc Natl Acad Sci U S A.(2015) 112(32)

[0166]

EGFP 和 EGFP 突变体(例如, L858R)	KITDFGLAK (SEQ ID NO:26); KITDFGRAK (SEQ ID NO:27);	HLA-A3	Proc Natl Acad Sci U S A.(2015) 112(32)
PR1 /蛋白酶 3	VLQELNVTV (SEQ ID NO:28)	HLA-A2	Cytotherapy.(2016) 18(8):985-94
MAGE-A1	EADPTGHSY (SEQ ID NO:29)	HLA-A1	Blood.(2011) 117(16):4262-4272
MAGE3	FLWGPRALV (SEQ ID NO:30)	HLA-A2	Eur J Immunol (2005) 35:2864-2875
P53	LLGRNSFEV (SEQ ID NO:31); STTPPPGTRV (SEQ ID NO:32) RMPEAAPPV (SEQ ID NO:33) GLAPPQHLIRV (SEQ ID NO:34)	HLA-A2	Gene Ther. (2001) 8(21):1601-8 PLoS One (2017) 12:1-16
MART-1	ELAGIGILTV (SEQ ID NO:35) EAAGIGILTV (SEQ ID NO:36)	HLA-A2	Biomark Med. (2010) 4(4):496-7 Eur J Immunol (2007) 37:2008-2017
gp100	IMDQVPFSV (SEQ ID NO:37) KTWGQYWQV (SEQ ID NO:38) YLEPGPVTV (SEQ ID NO:39) YLEPGPVTA (SEQ ID NO:40) ITDQVPFSV (SEQ ID NO:41)	HLA-A2	Biomark Med. (2010) 4(4):496-7 J Immunol (2002) 169:4399-407 美国专利公开号 US20030223994 J Immunol (2003) 171:2197-2207
CMV pp65	NLVPMVATV (SEQ ID NO:42)	HLA-A2	Biomark Med. (2010) 4(4):496-7
HIV Vpr	AIIRILQQL (SEQ ID NO:43)	HLA-A2	Biomark Med. (2010) 4(4):496-7
HA-1H	VLHDDLLEA (SEQ ID NO:44); VLRDDLLEA (SEQ ID NO:45)	HLA-A2	Biomark Med. (2010) 4(4):496-7
NY-ESO-1	SLLMWITQV (SEQ ID NO:46)	HLA-A2	Gene Ther. (2014) 21(6):575-84
EBNA3C	LLDFVRFMGV (SEQ ID NO:47)	HLA-A2	Proc Natl Acad Sci U S A.(2009) 106(14):5784-8
AFP	FMNKFIYEI (SEQ ID NO:48)	HLA-A2	Cancer Gene Ther. (2012) 19(2):84-100
Her2	KIFGSLAFL (SEQ ID NO:49)	HLA-A2	Clin Cancer Res.(2016) pii: clincanres 1203.2016
hCG-β	GVLPALPQV (SEQ ID NO:50)	HLA-A2	J Natl Cancer Inst.(2013)

[0167]

	NO:50) TMTRVLQGV (SEQ ID NO:51)		105(3):202-18 Vaccine (2008) 26:3092-3102
HBV Env183-91	FLLTRILTI (SEQ ID NO:52)	HLA-A2	J Immunol. (2006) 177(6):4187-95
hTERT	ILAKFLHWL (SEQ ID NO:53) RLVDDFLLV (SEQ ID NO:54)	HLA-A2	Cancer Res (2002) 62:3184-3194
MUC1	LLLTVLTVV (SEQ ID NO:55)	HLA-A2	Cancer Res (2002) 62:5835-5844
TARP	FLRNFSML (SEQ ID NO:56)	HLA-A2	Eur J Immunol (2008) 38:1706-1720
酪氨酸酶	YMDGTMSQV (SEQ ID NO:57)	HLA-A2	J Immunol (2009) 182:6328-41
p68	YLLPAIVHI (SEQ ID NO:58)	HLA-A2	Cancer Immunol Immunother (2010) 59:563-573
MIF	FLSELTQQL (SEQ ID NO:59)	HLA-A2	J Immunol (2011) 186:6607
PRAME	ALYVDSLFFL (SEQ ID NO:60)	HLA-A2	J Clin Invest (2017)1-14

[0168] 在一些情况下,本公开的蛋白水解可切割的嵌合多肽的特异性结合成员特异性结合具有表1的细胞内癌抗原肽的肽-MHC。在一些情况下,本公开的蛋白水解可切割的嵌合多肽的特异性结合成员特异性结合WT1肽-MHC。在一些情况下,本公开的蛋白水解可切割的嵌合多肽的特异性结合成员特异性结合NY-ESO-1肽-MHC。

[0169] 在一些情况下,本公开的蛋白水解可切割的嵌合多肽的特异性结合成员是特异性结合具有表1的细胞内癌抗原肽的肽-MHC的抗体(例如,scFv)。在一些情况下,本公开的蛋白水解可切割的嵌合多肽的特异性结合成员是特异性结合WT1肽-MHC的抗体(例如,scFv)。

[0170] 在一些情况下,与WT1肽-MHC特异性结合的抗体包括以下重链(VH)CDR序列中的一个或多个或全部:SYAMS (SEQ ID NO:61)、QIDPWGQETLYADSVKG (SEQ ID NO:62) 和LTGRFDY (SEQ ID NO:63)。

[0171] 在一些情况下,与WT1肽-MHC特异性结合的抗体包括以下轻链(VL)CDR序列中的一个或多个或全部:RASQSISSYLN (SEQ ID NO:64)、SASQLQS (SEQ ID NO:65) 和QQGPGTPNT (SEQ ID NO:66)。

[0172] 在一些情况下,与WT1肽-MHC特异性结合的抗体是具有以下氨基酸序列的scFv:

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSQIDPWGQET
LYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAKLTGRFDYWGQGTLVTVSSGGGG
[0173] SGGGGSGGGGSTDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYSASQ
LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGPGTPNTFGQGTKVEIKRA (SEQ ID
NO:67)。

[0174] 在一些情况下,本公开的蛋白水解可切割的嵌合多肽的特异性结合成员是特异性结合NY-ESO-1肽-MHC的抗体(例如,scFv)。

[0175] 在一些情况下,本公开的蛋白水解可切割的嵌合多肽的特异性结合成员是特异性结合KRAS-G12V肽-MHC的抗体(例如,scFv)(例如,抗HLA-A2/KRAS-G12V scFv)。

[0176] 在一些情况下,与KRAS-G12V肽-MHC特异性结合的抗体是具有以下氨基酸序列的scFv:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVP
SRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYYYYPPTFGQGTKVEIKRTGGGSGGGGSGGGASE
[0177] VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNINGSYIHWRVQAPGKGLEWVAYIDPETGYSRYADSV
KGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRDSASDAMD VWGQGTLVTVSS (SEQ ID
NO:68)。

[0178] 在一些情况下,本公开的蛋白水解可切割的嵌合多肽的特异性结合成员是特异性结合KRAS-G12V/C肽-MHC的抗体(例如,scFv)(例如,抗HLA-A2/KRAS-G12V/C scFv)。

[0179] 在一些情况下,与KRAS-G12V/C肽-MHC特异性结合的抗体是具有以下氨基酸序列的scFv:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIACRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVP
SRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYYYYPPTFGQGTKVEIKRTGGGSGGGGSGGGASE
[0180] VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFHINGSYIHWRVQAPGKGLKWVAYIDPETGYSRYADSV
KGRFAISADMSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRDSASDAMD VWGQGTLVTVSS (SEQ ID
NO:69)。

[0181] 在一些情况下,本公开的蛋白水解可切割的嵌合多肽的特异性结合成员是特异性结合EGFR-L858R肽-MHC的抗体(例如,scFv)(例如,抗HLA-A3/EGFR-L858RscFv)。

[0182] 在一些情况下,与EGFR-L858R肽-MHC特异性结合的抗体是具有以下氨基酸序列的scFv:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVP
SRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYYSPPTFGQGTKVEIKRTGGGSGGGGSGGGASE
[0183] VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNITSSYIHWRVQAPGKGLEWVAYISPEDGYARHADSV
KGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRDDTYYYSA MDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID
NO:70)。

[0184] 在一些情况下,本公开的蛋白水解可切割的嵌合多肽的特异性结合成员(例如,抗体、scFv等)特异性结合Dhanik等BMC Bioinformatics(2016)17:286(其公开内容通过引用整体并入本文)中所述的肽-MHC,包括但不限于例如NLRP4肽(例如,HLSPIDCEV (SEQ ID NO:71)) -MHC复合物、UMODL1肽(例如,LTSMWSPAV (SEQ ID NO:72)) -MHC复合物、NLRP4肽(例如,HLDPHPAV (SEQ ID NO:73)) -MHC复合物、MAGEC2肽(例如,SLSVMSSNV (SEQ ID NO:74)) -MHC复合物、NLRP4肽(例如,MMAWSDNKI (SEQ ID NO:75)) -MHC复合物、COX7B2肽(例如,TQIGIEWNL (SEQ ID NO:76)) -MHC复合物、NLRP4肽(例如,CLFEMQDPA (SEQ ID NO:77)) -MHC复合物、UMODL1肽(例如,YLSHPSCNV (SEQ ID NO:78)) -MHC复合物、COX7B2肽(例如,GIEWNLSPV (SEQ ID NO:79)) -MHC复合物、MAGEA11肽(例如,GLGCSPASI (SEQ ID NO:80)) -MHC复合物、RPE65肽(例如,RQAFEFPI (SEQ ID NO:81)) -MHC复合物、NLRP4肽(例如,GMWTDTEF (SEQ ID NO:82)) -MHC复合物、TRIM51肽(例如,YNWQDTAV (SEQ ID NO:83)) -MHC复合物、MAGEA11肽(例如,VWGPITQI (SEQ ID NO:84)) -MHC复合物、NLRP4肽(例如,TLDHTGVVV (SEQ ID NO:85)) -MHC复合物、RPE65肽(例如,TMGVWLHIA (SEQ ID NO:86)) -MHC

复合物、MAGEC2肽(例如,KVWVQGHYL(SEQ ID NO:87))-MHC复合物、UMODL1肽(例如,KINCNNFRL(SEQ ID NO:88))-MHC复合物等。

[0185] 任何合适的抗肽-MHC特异性结合成员(例如,抗肽-MHC抗体)可用作本文所述的主题嵌合多肽的细胞外结构域的特异性结合成员,包括但不限于例如那些适合的抗肽-MHC结合成员和抗体,以及描述于例如以下美国专利、美国专利申请公开、PCT公开中所述的那些合适的表位:美国专利号:6,042,831;6252052;6291430;6602510;7157091;7622569;7632923;7638124;7718777;8119139;8647629;8815528;8961985;9023348;9040669;9074000;9095533;9334317;美国专利申请公开号:20070092530;20090042285;20090226474;20090304679;20100062001;20100111957;20100158927;20100158931;20110020357;20110033473;20110293623;20110318369;20120141517;20120294874;20130101594;20140024809;20140065708;20140271644;20140294841;20140296492;20140363440;20150125477;20150125478;20150259436;20150320848;20150322154;20150368298;20160017031;20160168200;PCT公开号:W02002014870;W02003068201;W02005120166;W02007030451;W02007143104;W02008120202;W02008120203;W02009108372;W02009125394;W02009125395;W02009138236;W02010037514;W02010106431;W02011062560;W02012007950;W02012007951;W02012017003;W02012109659;W02012135854;W02014011489;W02014143835;W02015018805;W02015063302;W02015070061;W02015070078;W02015090229;W02015130766;W02015142675;W02015169945;W02015193359;W02015199617;W02016102272等(其公开内容通过引用整体并入本文)。

[0186] 在一些情况下,可用作本文所述的主题嵌合多肽的细胞外结构域的特异性结合成员的抗肽-MHC特异性结合成员(例如,抗肽-MHC抗体)可包括但不限于例如那些合适的抗肽-MHC结合成员和抗体,以及例如以下文献中描述的针对那些合适的表位的抗体:T Cells Expressing Cars Directed Against HLA-0201eRmf WT-1Peptide Complex Can Effectively Eradicate WT1+A0201+Tumor Cells in-Vitro. (2014) Biol Blood Marrow Transplant; A novel TCR-like CAR with specificity for PR1/HLA-A2effectively targets myeloid leukemia in vitro when expressed in human adult peripheral blood and cord blood T cells. (2016) Cytotherapy; Functional Comparison of Engineered T Cells Carrying a Native TCR versus TCR-like Antibody-Based Chimeric Antigen Receptors Indicates Affinity/Avidity Thresholds. (2014) Journal of Immunology; Affinity maturation of T-cell receptor-like antibodies for Wilms tumor lpeptide greatly enhances therapeutic potential. (2015) Leukemia; Construction and molecular characterization of a T-cell receptor-like antibody and CAR-T cells specific for minor histocompatibility antigen HA-1H. (2014) Gene Therapy; Targeting the Intracellular WT1Oncogene Product with a Therapeutic Human Antibody. (2013) Science Translational Medicine; A phage display selected Fab fragment with MHC class I-restricted specificity for MAGE-A1allows for retargeting of primary human T lymphocytes. (2001) Gene Therapy; Therapeutic bispecific T-cell engager antibody targeting the

intracellular oncoprotein WT1. (2015) Nature Biotechnology; Generation of MANAbodies specific to HLA-restricted epitopes encoded by somatically mutated genes. (2015) PNAS; Antitumor Activity of a Monoclonal Antibody targeting Major Histocompatibility complex class I-Her2Peptide complexes. (2013) Journal of the National Cancer Institute; Anti-melanoma activity of T cells redirected with a TCR-like chimeric antigen receptor. (2014) Scientific Reports; 等等。

[0187] 在一些情况下,本公开的嵌合多肽的特异性结合成员可包括T细胞受体样抗肽-MHC抗体,包括但不限于例如在例如Dahan和Reiter. Expert Rev Mol Med. (2012) 14:e6和/或Cohen和Reiter. Antibodies (2013), 2:517-534 (其公开内容通过引用整体并入本文)中描述的那些,包括但不限于例如:靶向HLA-A2/gp100-154的克隆G2D12; 靶向HLA-A2/gp100-209的克隆1A7; 靶向HLA-A2/gp100-209的克隆G1; 靶向HLA-A2/gp100-280的克隆2F1; 靶向HLA-A2/酪氨酸酶-369的克隆TA2; 靶向HLA-A2/MART-1-26的克隆CAG10、CLA12; 靶向HLA-A1/MAGE-A1的克隆Fab-G8; 靶向HLA-A1/MAGE-A1的克隆Fab-Hyb3; 靶向HLA-A2/MAGE3-271的克隆7D4; 靶向HLA-A2/p68RNA解旋酶-128的克隆RL6A; 靶向HLA-A2/NYESO-1-157的克隆3M4E5、3M4F4; 靶向HLA-A2/NYESO-1-157的克隆T1; 靶向HLA-A2/TARP-29的克隆D2; 靶向HLA-A2/hCG β -47的克隆RL4B、1B10; 靶向HLA-A2/hCG β -40的克隆3F9; 靶向HLA-A2/Her2-369的克隆1B8; 靶向HLA-A2/PR1的克隆8F4; 靶向HLA-A2/WT1-db126的克隆F2; 靶向HLA-A2/MUC-1-D6-13的克隆M3A1、M3B8; 靶向HLA-A2/端粒酶-540的克隆4A9、4G9; 靶向HLA-A2/端粒酶-865的克隆3G3、3H2; 靶向HLA-A2/TAX-11的克隆T3A4、T3D4、T3E3、T3F2、T3D3、T2H9; 靶向HLA-A2/M1-58的克隆M1-D1、M1-G8、M1-D12、M1-A2; 靶向HLA-A2/ENV-183的克隆; 靶向HLA-C7/Nef-105的克隆C3; 靶向HLA-A2/eIF4G-720的克隆4F7; 靶向HLA-A24/Nef-138的克隆scFv#3, scFv#27; 靶向HLA-A2/pp65-495的克隆H9; 等等。

[0188] 除了本文所述的肽-MHC结合配偶体之外或与之交换,本公开的嵌合多肽在一些情况下可靶向表面表达的抗原。如本文中所用,术语“表面表达的抗原”通常是指至少部分在细胞外表达,使得蛋白质的至少一部分暴露于细胞外并可用于与结合配偶体结合的抗原性蛋白质。基本上任何表面表达的蛋白质都可用作本公开的嵌合多肽的靶标。表面表达的抗原的非限制性实例包括但不限于例如CD19、CD20、CD30、CD38、Her2/neu、ERBB2、CA125、MUC-1、前列腺特异性膜抗原(PSMA)、CD44表面粘附分子、间皮素、癌胚抗原(CEA)、表皮生长因子受体(EGFR)、EGFRvIII、血管内皮生长因子受体-2(VEGFR2)、高分子量-黑色素瘤相关抗原(HMW-MAA), IL-13R-a2、GD2等。可被靶向的表面表达的抗原还包括但不限于例如在常规癌症疗法中被特异性靶向的那些抗原,包括例如本文所述的靶向癌症治疗剂的那些靶标。

[0189] 在一些情况下,本公开的嵌合多肽的特异性结合成员可靶向癌症相关抗原。在一些情况下,本公开的特异性结合成员可包括对癌症相关抗原有特异性的抗体。癌症相关抗原的非限制性实例包括但不限于例如CD19、CD20、CD38、CD30、Her2/neu、ERBB2、CA125、MUC-1、前列腺特异性膜抗原(PSMA)、CD44表面粘附分子、间皮素、癌胚抗原(CEA)、表皮生长因子受体(EGFR)、EGFRvIII、血管内皮生长因子受体-2(VEGFR2)、高分子量-黑色素瘤相关抗原(HMW-MAA)、MAGE-A1, IL-13R-a2、GD2等。癌症相关抗原还包括例如4-1BB、5T4、腺癌抗原、 α -甲胎蛋白、BAFF、B淋巴瘤细胞、C242抗原、CA-125、碳酸酐酶9(CA-IX)、C-MET、CCR4、CD152、CD19、CD20、CD200、CD22、CD221、CD23(IgE受体)、CD28、CD30(TNFRSF8)、CD33、CD4、CD40、

CD44v6、CD51、CD52、CD56、CD74、CD80、CEA、CNT0888、CTLA-4、DRS、EGFR、EpCAM、CD3、FAP、纤连蛋白外结构域-B、叶酸受体1、GD2、GD3神经节苷脂、糖蛋白75、GPNMB、HER2/neu、HGF、人散射因子受体激酶(scatter factor receptor kinase)、IGF-1受体、IGF-I、IgG1、L1-CAM、IL-13、IL-6、胰岛素样生长因子I受体、整联蛋白 $\alpha 5\beta 1$ 、整联蛋白 $\alpha v\beta 3$ 、MORAb-009、MS4A1、MUC1、粘蛋白CanAg、N-羟乙酰神经氨酸、NPC-1C、PDGF- $R\alpha$ 、PDL192、磷脂酰丝氨酸、前列腺癌细胞、RANKL、RON、ROR1、SCH 900105、SDC1、SLAMF7、TAG-72、肌糖蛋白C、TGF $\beta 2$ 、TGF- β 、TRAIL-R1、TRAIL-R2、肿瘤抗原CTAA16.88、VEGF-A、VEGFR-1、VEGFR2和波形蛋白。

[0190] 在一些情况下,本公开的嵌合多肽的特异性结合成员可以靶向或可以包括靶向再生肝脏3的磷酸酶(PRL-3,也称为PTP4A3)的抗体(诸如,例如,如Thura等(JCI Insight.2016;1(9):e87607)(其公开内容通过引用整体并入本文)中所描述的PRL3-zumab)的全部或部分。

[0191] 在一些情况下,嵌合多肽的细胞外结构域可仅包括一个特异性结合成员。在一些情况下,嵌合多肽的细胞外结构域可以是单特异性的。

[0192] 在一些情况下,嵌合多肽的细胞外结构域可以是多特异性的,包括例如双特异性的。在一些情况下,嵌合多肽的双特异性细胞外结构域可包括双特异性嵌合结合成员或其部分。在一些情况下,双特异性细胞外结构域可包括连接(包括例如彼此直接连接或通过接头连接)的两个特异性结合结构域。

[0193] 在一些情况下,嵌合多肽的细胞外结构域可包括不止一个特异性结合成员,包括两个或更多个特异性结合成员,其中两个或更多个特异性结合成员可以彼此连接(直接地或间接地(例如,通过使用接头))或者它们可以各自与嵌合多肽的另一组分连接(直接地或间接地(例如,通过使用接头))。

[0194] 多特异性细胞外结构域可识别结合配偶体的任何组合或与所述组合结合,因此可靶向任何靶标组合,包括但不限于例如本文所述的那些结合配偶体和靶标。因此,例如,双特异性细胞外结构域可以靶向两种不同的抗原,包括但不限于例如两种不同的细胞内抗原、两种不同的细胞外(例如,表面表达的)抗原或细胞内抗原和细胞外(例如,表面表达的)抗原。在一些情况下,双特异性细胞外结构域可包括两个特异性结合成员,包括例如本文所述的两个特异性结合成员,其各自结合抗原,包括例如本文所述的抗原。

[0195] 多特异性细胞外结构域的特异性结合结构域可各自激活它们所属的嵌合多肽。双特异性细胞外结构域的特异性结合结构域可各自激活它们所属的嵌合多肽。在一些情况下,多特异性或双特异性结合结构域可用作本文所述的分子回路的一部分,包括例如,作为本文所述回路的OR-门。

[0196] 在一些情况下,与野生型结合配偶体相比,被特异性结合结构域结合的结合配偶体可发生突变。在一些情况下,识别突变的结合配偶体的特异性结合域可能不特异性地结合野生型结合配偶体。在一些情况下,与其与突变的结合配偶体的结合亲和力相比,识别突变的结合配偶体的特异性结合域可以以较低的亲和力结合野生型结合配偶体。

[0197] 任何结合配偶体,包括例如本文所述的那些,可发生突变或可以是突变的结合配偶体。因此,本公开的嵌合多肽可包括特异性结合突变的(即,非野生型)结合配偶体的特异性结合成员。突变的结合配偶体的非限制性实例包括但不限于例如突变的抗原、突变的癌抗原、突变的自身抗原、突变的细胞外抗原、突变的细胞外癌抗原、突变的细胞外自身抗原、

突变的表面抗原、突变的表面癌抗原、突变的表面自身抗原、呈递突变的抗原肽的肽-MHC复合物、呈递突变的癌抗原肽的肽-MHC复合物、呈递突变的自身抗原肽的肽-MHC复合物等。

[0198] 癌症通常涉及与疾病相关的突变的蛋白质。通常在癌症中突变的基因包括例如 ABI1、ABL1、ABL2、ACKR3、ACSL3、ACSL6、AFF1、AFF3、AFF4、AKAP9、AKT1、AKT2、ALDH2、ALK、AMER1、APC、ARHGAP26、ARHGEF12、ARID1A、ARID2、ARNT、ASPSCR1、ASXL1、ATF1、ATIC、ATM、ATP1A1、ATP2B3、ATRX、AXIN1、BAP1、BCL10、BCL11A、BCL11B、BCL2、BCL3、BCL6、BCL7A、BCL9、BCOR、BCR、BIRC3、BLM、BMPR1A、BRAF、BRCA1、BRCA2、BRD3、BRD4、BRIP1、BTG1、BUB1B、C15orf65、C2orf44、CACNA1D、CALR、CAMTA1、CANT1、CARD11、CARS、CASC5、CASP8、CBFA2T3、CBFB、CBL、CBLB、CBLC、CCDC6、CCNB1IP1、CCND1、CCND2、CCND3、CCNE1、CD274、CD74、CD79A、CD79B、CDC73、CDH1、CDH11、CDK12、CDK4、CDK6、CDKN2A、CDKN2C、CDX2、CEBPA、CEP89、CHCHD7、CHEK2、CHIC2、CHN1、CIC、CIITA、CLIP1、CLP1、CLTC、CLTCL1、CNBP、CNOT3、CNTRL、COL1A1、COL2A1、COX6C、CREB1、CREB3L1、CREB3L2、CREBBP、CRLF2、CRTC1、CRTC3、CSF3R、CTNNB1、CUX1、CYLD、DAXX、DCTN1、DDB2、DDIT3、DDX10、DDX5、DDX6、DEK、DICER1、DNM2、DNMT3A、EBF1、ECT2L、EGFR、EIF3E、EIF4A2、ELF4、ELK4、ELL、ELN、EML4、EP300、EPS15、ERBB2、ERC1、ERCC2、ERCC3、ERCC4、ERCC5、ERG、ETV1、ETV4、ETV5、ETV6、EWSR1、EXT1、EXT2、EZH2、EZR、FAM46C、FANCA、FANCC、FANCD2、FANCE、FANCF、FANCG、FAS、FBX011、FBXW7、FCGR2B、FCRL4、FEV、FGFR1、FGFR10P、FGFR2、FGFR3、FH、FHIT、FIP1L1、FLCN、FLI1、FLT3、FNBP1、FOXA1、FOXO1、FOXO3、FOXO4、FOXP1、FSTL3、FUBP1、FUS、GAS7、GATA1、GATA2、GATA3、GMPS、GNA11、GNAQ、GNAS、GOLGA5、GOPC、GPC3、GPHN、H3F3A、H3F3B、HERPUD1、HEY1、HIP1、HIST1H4I、HLA-A、HLF、HMGA1、HMGA2、HNF1A、HNRNPA2B1、HOOK3、HOXA11、HOXA13、HOXA9、HOXC11、HOXC13、HOXD11、HOXD13、HRAS、HSP90AA1、HSP90AB1、IDH1、IDH2、IKZF1、IL2、IL21R、IL6ST、IL7R、IRF4、ITK、JAK1、JAK2、JAK3、JAZF1、JUN、KAT6A、KAT6B、KCNJ5、KDM5A、KDM5C、KDM6A、KDR、KDSR、KIAA1549、KIAA1598、KIF5B、KIT、KLF4、KLF6、KLK2、KMT2A、KMT2C、KMT2D、KRAS、KTN1、LASP1、LCK、LCP1、LHFP、LIFR、LMNA、LMO1、LMO2、LPP、LRIG3、LSM14A、LYL1、MAF、MAFB、MALT1、MAML2、MAP2K1、MAP2K2、MAP2K4、MAX、MDM2、MDM4、MECOM、MED12、MEN1、MET、MITF、MKL1、MLF1、MLH1、MLLT1、MLLT10、MLLT11、MLLT3、MLLT4、MLLT6、MN1、MNX1、MPL、MSH2、MSH6、MSI2、MSN、MTCP1、MUC1、MUTYH、MYB、MYC、MYCL、MYCN、MYD88、MYH11、MYH9、MYO5A、NAB2、NACA、NBN、NCKIPSD、NCOA1、NCOA2、NCOA4、NDRG1、NF1、NF2、NFATC2、NFE2L2、NFIB、NFKB2、NIN、NKX2-1、NONO、NOTCH1、NOTCH2、NPM1、NR4A3、NRAS、NRG1、NSD1、NT5C2、NTRK1、NTRK3、NUMA1、NUP214、NUP98、NUTM1、NUTM2A、NUTM2B、OLIG2、OMD、P2RY8、PAFAH1B2、PALB2、PATZ1、PAX3、PAX5、PAX7、PAX8、PBRM1、PBX1、PCM1、PCSK7、PDCD1LG2、PDE4DIP、PDGFB、PDGFRA、PDGFRB、PER1、PHF6、PHOX2B、PICALM、PIK3CA、PIK3R1、PIM1、PLAG1、PLCG1、PML、PMS1、PMS2、POT1、POU2AF1、POU5F1、PPARG、PPFIBP1、PPP2R1A、PRCC、PRDM1、PRDM16、PRF1、PRKAR1A、PRRX1、PSIP1、PTCH1、PTEN、PTPN11、PTPRB、PTPRC、PTPRK、PWWP2A、RABEP1、RAC1、RAD21、RAD51B、RAF1、RALGDS、RANBP17、RAP1GDS1、RARA、RB1、RBM15、RECQL4、REL、RET、RHOH、RMI2、RNF213、RNF43、ROS1、RPL10、RPL22、RPL5、RPN1、RSP02、RSP03、RUNX1、RUNX1T1、SBDS、SDC4、SDHAF2、SDHB、SDHC、SDHD、SEPT5、SEPT6、SEPT9、SET、SETBP1、SETD2、SF3B1、SFPQ、SH2B3、SH3GL1、SLC34A2、SLC45A3、SMAD4、SMARCA4、SMARCB1、SMARCE1、SMO、SOCS1、SOX2、SPECC1、SRGAP3、SRSF2、SRSF3、SS18、SS18L1、SSX1、SSX2、SSX2B、SSX4、SSX4B、STAG2、STAT3、STAT5B、STAT6、STIL、STK11、SUFU、

SUZ12、SYK、TAF15、TAL1、TAL2、TBL1XR1、TCEA1、TCF12、TCF3、TCF7L2、TCL1A、TERT、TET1、TET2、TFE3、TFEB、TFG、TFPT、TFRC、THRAP3、TLX1、TLX3、TMPRSS2、TNFAIP3、TNFRSF14、TNFRSF17、TOP1、TP53、TPM3、TPM4、TPR、TRAF7、TRIM24、TRIM27、TRIM33、TRIP11、TRRAP、TSC1、TSC2、TSHR、TTL、U2AF1、UBR5、USP6、VHL、VTI1A、WAS、WHSC1、WHSC1L1、WIF1、WRN、WT1、WWTR1、XPA、XPC、XP01、YWHAE、ZBTB16、ZCCHC8、ZMYM2、ZNF331、ZNF384、ZNF521和ZRSR2。在一些情况下,特异性结合成员与通常在癌症中突变的基因的突变形式,包括但不限于例如上文列出的那些结合。在一些情况下,特异性结合成员与呈递突变的癌抗原肽的肽-MHC复合物结合,所述突变的癌抗原体源自通常在癌症中突变的基因的突变形式,包括但不限于例如上文列出的那些。在一些情况下,特异性结合成员与呈递突变型KRAS肽的肽-MHC复合物结合。

[0199] 在一些情况下,结合配偶体/特异性结合成员对可被正交化。如本文中所用,“正交化”是指从其原始或野生型形式修饰,使得正交对彼此特异性结合但不特异性结合或基本上不结合该对的未修饰或野生型组分。任何结合配偶体/特异性结合对可被正交化,包括但不限于例如本文所述的那些结合配偶体/特异性结合对。

[0200] 可适用于本文所述的嵌合多肽以及方法和回路的某些细胞外结构域及其组分包括但不限于例如PCT申请号US2016/019188(公开号W0 2016/138034)(其公开内容通过引用整体并入本文)中所描述的那些。

[0201] Notch受体多肽

[0202] 如上所述,本公开的嵌合多肽包括Notch受体多肽。主题嵌合多肽的Notch受体多肽可以变化,并且长度范围可为约50个氨基酸或更少至约1000个氨基酸或更多,并且通常包括一个或多个配体诱导型蛋白水解切割位点。Notch受体多肽包括含有Notch调节区或其修饰形式的合成受体。

[0203] 在一些情况下,存在于本公开的嵌合多肽中的Notch受体多肽的长度为50个氨基酸(aa)至1000aa,例如50aa至75aa、75aa至100aa、100aa至150aa、150aa至200aa、200aa至250aa、250aa至300aa、300aa至350aa、350aa至400aa、400aa至450aa、450aa至500aa、500aa至550aa、550aa至600aa、600aa至650aa、650aa至700aa、700aa至750aa、750aa至800aa、800aa至850aa、850aa至900aa、900aa至950aa或950aa至1000aa。在一些情况下,存在于本公开的嵌合多肽中的Notch受体多肽的长度为300aa至400aa。在一些情况下,存在于本公开的嵌合多肽中的Notch受体多肽的长度为300aa至350aa。在一些情况下,存在于本公开的嵌合多肽中的Notch受体多肽的长度为300aa至325aa。在一些情况下,存在于本公开的嵌合多肽中的Notch受体多肽的长度为350aa至400aa。在一些情况下,存在于本公开的嵌合多肽中的Notch受体多肽的长度为750aa至850aa。在一些情况下,存在于本公开的嵌合多肽中的Notch受体多肽的长度为50aa至75aa。在一些情况下,存在于本公开的嵌合多肽中的Notch受体多肽的长度为310aa至320aa,例如,310aa、311aa、312aa、313aa、314aa、315aa、316aa、317aa、318aa、319aa或320aa。在一些情况下,存在于本公开的嵌合多肽中的Notch受体多肽的长度为315aa。在一些情况下,存在于本公开的嵌合多肽中的Notch受体多肽的长度为360aa至370aa,例如360aa、361aa、362aa、363aa、364aa、365aa、366aa、367aa、368aa、369aa或370aa。在一些情况下,存在于本公开的嵌合多肽中的Notch受体多肽的长度为367aa。

[0204] 在一些情况下,Notch受体多肽包含与Notch受体的氨基酸序列例如SEQ ID NO:1、

2和5-15中的任一个具有至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列。在一些情况下,Notch受体多肽的Notch调节区是哺乳动物Notch调节区,包括但不限于例如小鼠Notch(例如,小鼠Notch1、小鼠Notch2、小鼠Notch3或小鼠Notch4)调节区、大鼠Notch调节区(例如,大鼠Notch1、大鼠Notch2或大鼠Notch3)、人Notch调节区(例如,人Notch1、人Notch2、人Notch3或人Notch4)等,或源自哺乳动物Notch调节区并且与哺乳动物Notch受体氨基酸序列(包括例如SEQ ID NO:1、2和5-15)的哺乳动物Notch调节区的氨基酸序列具有至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的Notch调节区。

[0205] 主题Notch调节区可包括或排除其各种组分(例如,结构域、切割位点等)。可在适当时全部或部分存在或不存在的Notch调节区的此类组分的实例包括例如一个或多个EGF样重复结构域、一个或多个Lin12/Notch重复结构域、一个或多个异二聚化结构域(例如,HD-N或HD-C)、跨膜结构域、一个或多个蛋白水解切割位点(例如,弗林蛋白酶样蛋白酶位点(例如,S1位点)、ADAM家族蛋白酶位点(例如,S2位点)和/或 γ -分泌酶蛋白酶位点(例如,S3位点))等。在一些情况下,Notch受体多肽可以排除一个或多个Notch细胞外结构域的全部或部分,包括例如Notch-配体结合结构域,诸如 Δ -结合结构域。在一些情况下,Notch受体多肽可以包括一个或多个Notch细胞外结构域的一个或多个无功能形式,包括例如,Notch-配体结合结构域,诸如 Δ -结合结构域。在一些情况下,Notch受体多肽可以排除一个或多个Notch细胞内结构域的全部或部分,包括例如Notch Rbp缔合的分子结构域(即,RAM结构域)、Notch锚定蛋白重复结构域、Notch反式激活结构域、Notch PEST结构域等。在一些情况下,Notch受体多肽可以排除一个或多个Notch细胞内结构域的一个或多个无功能形式,包括例如,无功能Notch Rbp缔合的分子结构域(即,RAM结构域)、无功能Notch锚定蛋白重复结构域、无功能Notch反式激活结构域、无功能Notch PEST结构域等。

[0206] 包含TM结构域的Notch受体多肽

[0207] 在一些情况下,存在于本公开的嵌合多肽中的Notch受体多肽包含与以下氨基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列:IPYKIEAVKSEPVEPPLPSQLHLMYVAAAAFVLLFFVGCGLLSRKR RRQLCIQKL (SEQ ID NO:89);其中TM结构域加以下划线;其中Notch受体多肽包含S2蛋白水解切割位点和S3蛋白水解切割位点;其中Notch受体多肽的长度为50个氨基酸(aa)至65aa,例如50aa、51aa、52aa、53aa、54aa、55aa、56aa、57aa、58aa、59aa、60aa、61aa、62aa、63aa、64aa或65aa。在一些情况下,存在于本公开的嵌合多肽中的Notch受体多肽包含与以下氨基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列:IPYKIEAVKSEPVEPPLPSQLHLMYVAAAAFVLLFFVGCGLLSRKR RRQLCIQKL (SEQ ID NO:89);其中TM结构域加以下划线;其中Notch受体多肽包含S2蛋白水解切割位点和S3蛋白水解切割位点;其中Notch受体多肽的长度为56个氨基酸。

[0208] 包含LNR区段、HD-N区段、HD-C区段和TM结构域的Notch受体多肽

[0209] 在一些情况下,存在于本公开的嵌合多肽中的Notch受体多肽以从N末端至C末端的顺序包含:i) LNR-A区段;ii) LNR-B区段;iii) LNR-C区段;iv) HD-N区段;v) HD-C区段;和

vi) TM结构域。LNR-A区段、LNR-B区段和LNR-C区段可以统称为“LNR区段”。在图30A中示意性地描绘了此类Notch受体多肽。

[0210] LNR区段可包含与图31A中描绘的氨基酸序列的氨基酸1442-1562或另一种Notch受体多肽的相应区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,其中相应区段的实例描绘于图31B-31G中;并且长度可为90个氨基酸至150个氨基酸,例如,90个氨基酸(aa)至100aa、100aa至110aa、110aa至120aa、120aa至130aa、130aa至140aa或140aa至150aa。在一些情况下,LNR区段可包含与图31A中描绘的氨基酸序列的氨基酸1442-1562或另一种Notch受体多肽的相应区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,其中相应区段的实例描绘于图31B-31G中;并且长度为115aa至125aa,例如,115aa、116aa、117aa、118aa、119aa、120aa、121aa、122aa、123aa至124aa或125aa。

[0211] LNR区段可包含与以下氨基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列:PPQIEEACELPECQVDAGNKVCNLLQCNHACGWDGGDCSLNFNDPWKNCTQSLQCWKYFSDGHCDSCNSAGCLFDGFDCQLTEGQCNPPLYDQYCKDHFSDGHCDQGCNSAECEWDGLDC (SEQ ID NO:90);并且长度可为118至122个氨基酸(例如,118个、119个、120个、121个或122个氨基酸)。

[0212] HD-N区段可包含与图31A中描绘的氨基酸序列的氨基酸1563-1664或另一种Notch受体多肽的相应区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,其中相应区段的实例描绘于图31B-31G中;并且长度可为90个氨基酸(aa)至110aa,例如,90aa至95aa、95aa至100aa、100aa至105aa或105aa至110aa。在一些情况下,HD-N区段可包含与图31A中描绘的氨基酸序列的氨基酸1563-1664或另一种Notch受体多肽的相应区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,其中相应区段的实例描绘于图31B-31G中;并且长度为95aa至105aa,例如,95aa、96aa、98aa、98aa、99aa、100aa、101aa、102aa、103aa、104aa或105aa。

[0213] HD-C区段可包含与图31A中描绘的氨基酸序列的氨基酸1665-1733或另一种Notch受体多肽的相应区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,其中相应区段的实例描绘于图31B-31G中;并且长度可为60个氨基酸(aa)至80aa,例如,60aa至65aa、65aa至70aa、70aa至75aa或75aa至80aa。在一些情况下,HD-C区段可包含与图31A中描绘的氨基酸序列的氨基酸1665-1733或另一种Notch受体多肽的相应区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,其中相应区段的实例描绘于图31B-31G中;并且长度为65个氨基酸至75个氨基酸,例如,65个、66个、67个、68个、69个、70个、71个、72个、73个、74个或75个氨基酸。

[0214] HD区段(HD-N加HD-C)可包含与以下氨基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列:AAGTLVLVLLPPDQLRNNSFHFLRELSHVLHTNVVFKRDAQGQQMIFPYYGHEEELRKHPIKRSTVGWATSSLLPGTSGGRQRRELDPMDIRGSIVYLEIDNRQCVQSSQCFQSATDVA AFLGALASLGSLNIPYKIEAVKSEPVEPPLP

(SEQ ID NO:91);并且长度可为150个、151个、152个、153个或154个氨基酸。

[0215] 跨膜区段可包含与图31A中描绘的氨基酸序列的氨基酸1736至1756或另一种Notch受体多肽的相应区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,其中相应区段的实例描绘于图31B-31G中;并且长度可为15个氨基酸(aa)至25个氨基酸,例如,15个、16个、17个、18个、29个、20个、21个、22个、23个、24个或25个氨基酸。

[0216] 跨膜区段可包含与以下氨基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列: HLMYVAAAFAVLLFFVVGCVLLS (SEQ ID NO:92);并且长度可为21个、22个、23个、24个或25个氨基酸。

[0217] 在一些情况下,Notch受体多肽的长度为约310个氨基酸(aa)至约320个氨基酸(例如,310aa、311aa、312aa、313aa、314aa、315aa、316aa、317aa、318aa、319aa或320aa),并且包含与图31A中描绘的氨基酸序列的氨基酸1442-1756或另一种Notch受体多肽的相应区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,其中在图31B-31G中描述了相应区段的实例。

[0218] 在一些情况下,Notch受体多肽包含与以下氨基酸序列具有至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列: PPQIEEACELPECQVDAGNKVCNLQCN NHACGWDGGDCSLNFNDPWKNCTQSLQCWKYFSDGHCDSCNSAGCLFDGFDCLTEGQCNP LYDQYCKDHFSDGH CDQGCNSAECEWDGLDCAEHVPERLAAGTLVLVLLPPDQLRNNSFHFLREL SHVLHTNVVFKRDAQGQQMIFPYY GHEEELRKHP IKRSTVGWATSSLLPGTSGGRQRRELDPM DIRGSIVYLEIDNRQCVQSSSQCFQSATDVA AFLGAL ASLGSLNIPYKIEAVKSEPVEPPLPSQLHLMYVAAAFAVLLFFVVGCVLLS (SEQ ID NO:93);并且长度可为300个氨基酸至310个氨基酸(例如,300个、301个、302个、303个、304个、305个、306个、307个、308个、309个或310个氨基酸)。

[0219] 在一些情况下,Notch受体多肽包含与以下氨基酸序列具有至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列: PCVGSNPCYNQGTCEPTSENP FYRCLC PAKFNGLLCHILDYSFTGGAGRIDPPPQIEEACELPECQVDAGNKVCNLQCN NHACGWDGGDCSLNFNDPWKNCTQ SLQCWKYFSDGHCDSCNSAGCLFDGFDCLTEGQCNP LYDQYCKDHFSDGHCDQGCNSAECEWDGLDCAEHVPER LAAGTLVLVLLPPDQLRNNSFHFLREL SHVLHTNVVFKRDAQGQQMIFPYYGHEEELRKHP IKRSTVGWATSSLL PGTSGGRQRRELDPM DIRGSIVYLEIDNRQCVQSSSQCFQSATDVA AFLGALASLGSLNIPYKIEAVKSEPVEPPL PSQLHLMYVAAAFAVLLFFVVGCVLLS (SEQ ID NO:94);并且长度可为350个氨基酸至370个氨基酸(例如,350个、351个、352个、353个、354个、355个、356个、357个、358个、359个、360个、361个、362个、363个、364个、365个、366个、367个、368个、369个或370个氨基酸)。

[0220] 包含单个EGF重复序列、LNR区段、HD-N区段、HD-C区段和TM结构域的Notch受体多肽

[0221] 在一些情况下,存在于本公开的嵌合多肽中的Notch受体多肽以从N末端至C末端的顺序包含:i) 单个EGF重复序列;ii) LNR区段;iii) HD-N区段;iv) HD-C区段和v) TM结构域。此类Notch受体多肽示意性地描绘于图30B中。

[0222] EGF重复序列可包含与图31A中描绘的氨基酸序列的氨基酸1390至1430或另一种Notch受体多肽的相应区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,其中相应区段的实例描绘于图31B-31G中;并且长度可为35个氨基酸(aa)至45aa(例如,35aa、36aa、37aa、38aa、39aa、40aa、41aa、42aa、43aa、44aa或45aa)。

[0223] EGF重复序列可包含与以下氨基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列:PCVGSNPCYNQGTCEPTSENPFYRCLCPAKFNGLLCH(SEQ ID NO:95);并且长度可为35个氨基酸至40个氨基酸(例如,35个、36个、37个、38个、39个或40个氨基酸)。

[0224] LNR区段可包含与图31A中描绘的氨基酸序列的氨基酸1442-1562或另一种Notch受体多肽的相应区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,其中相应区段的实例描绘于图31B-31G中;并且长度可为90个氨基酸至150个氨基酸,例如,90个氨基酸(aa)至100aa,100aa至110aa、110aa至120aa、120aa至130aa、130aa至140aa或140aa至150aa。在一些情况下,LNR区段可包含与图31A中描绘的氨基酸序列的氨基酸1442-1562或另一种Notch受体多肽的相应区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,其中相应区段的实例描绘于图31B-31G中;并且长度为115aa至125aa,例如,115aa、116aa、117aa、118aa、119aa、120aa、121aa、122aa、123aa、124aa或125aa。

[0225] LNR区段可包含与以下氨基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列:PPQIEEACELPECQVDAGNKVCNLQCNNHACGWDGGDCSLNFNDPWKNCTQSLQCWKYFSDGHCDSCNSAGCLFDGFDCLTEGQCNPLOYDQYCKDHFSDGHCDQGCNSAECEWDGLDC(SEQ ID NO:90);并且长度可为118至122个氨基酸(例如,118个、119个、120个、121个或122个氨基酸)。

[0226] HD-N区段可包含与图31A中描绘的氨基酸序列的氨基酸1563-1664或另一种Notch受体多肽的相应区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,其中相应区段的实例描绘于图31B-31G中;并且长度可为90个氨基酸(aa)至110aa,例如,90aa至95aa、95aa至100aa、100aa至105aa或105aa至110aa。在一些情况下,HD-N区段可包含与图31A中描绘的氨基酸序列的氨基酸1563-1664或另一种Notch受体多肽的相应区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,其中相应区段的实例描绘于图31B-31G中;并且长度为95aa至105aa,例如,95aa、96aa、98aa、98aa、99aa、100aa、101aa、102aa、103aa、104aa或105aa。

[0227] HD-C区段可包含与图31A中描绘的氨基酸序列的氨基酸1665-1733或另一种Notch受体多肽的相应区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,其中相应区段的实例描绘于图31B-31G中;并且长度可为60个氨基酸(aa)至80aa,例如,60aa至65aa、65aa至70aa、70aa至75aa或75aa至80aa。在一些情况下,HD-C区段可包含与图31A中描绘的氨基酸序列的氨基酸1665-1733或另一种Notch受体多肽的相应区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至

少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,其中相应区段的实例描绘于图31B-31G中;并且长度为65个氨基酸至75个氨基酸,例如,65个、66个、67个、68个、69个、70个、71个、72个、73个、74个或75个氨基酸。

[0228] HD区段(HD-N加HD-C)可包含与以下氨基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列:
AAGTLVLVLLPPDQLRNNSFHFLRELSHVLHTNVVFKRDAQGQQMIFPYYGHEEELRKHPIKRSTVGWATSSLLP
GTSGGRQRRELDPMDIRGSIVYLEIDNRQCVQSSSQCFQSATDVAAFLGALASLGSLNIPYKIEAVKSEPVEPPLP
(SEQ ID NO:91);并且长度可为150个、151个、152个、153个或154个氨基酸。

[0229] 跨膜区段可包含与图31A中描绘的氨基酸序列的氨基酸1736至1756或另一种Notch受体多肽的相应区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,其中相应区段的实例描绘于图31B-31G中;并且长度可为15个氨基酸(aa)至25个氨基酸,例如,15个、16个、17个、18个、29个、20个、21个、22个、23个、24个或25个氨基酸。

[0230] 跨膜区段可包含与以下氨基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列:
HLMYVAAAFAVLLFFVGCGLLS(SEQ ID NO:92);并且长度可为21个、22个、23个、24个或25个氨基酸。

[0231] 在一些情况下,Notch受体多肽的长度为约360个氨基酸(aa)至约375aa(例如,360aa、361aa、362aa、363aa、364aa、365aa、366aa、367aa、368aa、369aa、370aa、371aa、372aa、373aa、374aa或375aa),并且包含与图31A中描绘的氨基酸序列的氨基酸1390-1756或另一种Notch受体多肽的相应区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,其中相应区段的实例描绘于图31B-31G中。

[0232] 在一情况下,Notch受体多肽包含合成接头。例如,在一些情况下,Notch受体多肽以从N末端至C末端的顺序包含:i)合成接头;ii)EGF重复序列;iii)LNR区段;iv)HD-N区段;v)HD-C区段;和vi)TM结构域。此类Notch受体多肽示意性地描绘于图30C中。

[0233] 合成接头的长度可为约10个氨基酸(aa)至约200aa,例如10aa至25aa、25aa至50aa、50aa至75aa、75aa至100aa、100aa至125aa、125aa至150aa、150aa至175aa或175aa至200aa。合成接头的长度可为10aa至30aa,例如10aa、11aa、12aa、13aa、14aa、15aa、16aa、17aa、18aa、19aa、20aa、21aa、22aa、23aa、24aa、25aa、26aa、27aa、28aa、29aa或30aa。合成接头的长度可为30aa至50aa,例如,30aa至35aa、35aa至40_{aa}、40aa至45aa或45aa至50aa。

[0234] 在一些情况下,如本文所述的合成接头可包括细胞外蛋白质结构域或其部分。适合用作合成接头的细胞外蛋白质结构域包括但不限于例如Ig样细胞外结构域、Fc细胞外结构域、纤连蛋白细胞外结构域等。在一些情况下,合成接头可以包括多个细胞外蛋白质结构域,其中所述多个细胞外蛋白质结构域可以包括多个相同的结构域或多个不同的结构域。

[0235] Notch受体多肽包含2-11个EGF重复序列、LNR区段、HD-N区段、HD-C区段和TM结构域。

[0236] 在一些情况下,存在于本公开的嵌合多肽中的Notch受体多肽以从N末端至C末端

的顺序包含:i) 2至11个EGF重复序列;ii) LNR区段;iii) HD-N区段;iv) HD-C区段和v) TM结构域。此类Notch受体多肽示意性地描绘于图30D。

[0237] 在一些情况下,存在于本公开的嵌合多肽中的Notch受体多肽以从N末端至C末端的顺序包含:i) 2个EGF重复序列;ii) LNR区段;iii) HD-N区段;iv) HD-C区段和v) TM结构域。在一些情况下,存在于本公开的嵌合多肽中的Notch受体多肽以从N末端至C末端的顺序包含:i) 3个EGF重复序列;ii) LNR区段;iii) HD-N区段;iv) HD-C区段和v) TM结构域。在一些情况下,存在于本公开的嵌合多肽中的Notch受体多肽以从N末端至C末端的顺序包含:i) 4个EGF重复序列;ii) LNR区段;iii) HD-N区段;iv) HD-C区段和v) TM结构域。在一些情况下,存在于本公开的嵌合多肽中的Notch受体多肽以从N末端至C末端的顺序包含:i) 5个EGF重复序列;ii) LNR区段;iii) HD-N区段;iv) HD-C区段和v) TM结构域。在一些情况下,存在于本公开的嵌合多肽中的Notch受体多肽以从N末端至C末端的顺序包含:i) 6个EGF重复序列;ii) LNR区段;iii) HD-N区段;iv) HD-C区段和v) TM结构域。在一些情况下,存在于本公开的嵌合多肽中的Notch受体多肽以从N末端至C末端的顺序包含:i) 7个EGF重复序列;ii) LNR区段;iii) HD-N区段;iv) HD-C区段和v) TM结构域。在一些情况下,存在于本公开的嵌合多肽中的Notch受体多肽以从N末端至C末端的顺序包含:i) 8个EGF重复序列;ii) LNR区段;iii) HD-N区段;iv) HD-C区段和v) TM结构域。在一些情况下,存在于本公开的嵌合多肽中的Notch受体多肽以从N末端至C末端的顺序包含:i) 9个EGF重复序列;ii) LNR区段;iii) HD-N区段;iv) HD-C区段和v) TM结构域。在一些情况下,存在于本公开的嵌合多肽中的Notch受体多肽以从N末端至C末端的顺序包含:i) 10个EGF重复序列;ii) LNR区段;iii) HD-N区段;iv) HD-C区段和v) TM结构域。在一些情况下,存在于本公开的嵌合多肽中的Notch受体多肽以从N末端至C末端的顺序包含:i) 11个EGF重复序列;ii) LNR区段;iii) HD-N区段;iv) HD-C区段和v) TM结构域。

[0238] EGF重复序列可包含与图31A中描绘的氨基酸序列的氨基酸1390至1430或另一种Notch受体多肽的相应区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,其中相应区段的实例描绘于图31B-31G中;并且长度可为35个氨基酸(aa)至45aa(例如,35aa、36aa、37aa、38aa、39aa、40aa、41aa、42aa、43aa、44aa或45aa)。

[0239] EGF重复序列可包含与图31A中描绘的氨基酸序列的氨基酸869至905(DINECVLSPCRHGASCQNTGGYRCHCQAGYSGRNCE;SEQ ID NO:96)或另一种Notch受体多肽的相应区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,其中相应区段的实例描绘于图31B-31G中;并且长度可为35个氨基酸至约40个氨基酸(aa)(例如,35aa、36aa、37aa、38aa、39aa或40aa)。

[0240] EGF重复序列可包含与图31A中描绘的氨基酸序列的氨基酸907至943(DIDDCRPNPCHNGGCTDGINTAFCDCLPGFRGTFCE;SEQ ID NO:97)或另一种Notch受体多肽的相应区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,其中相应区段的实例描绘于图31B-31G中;并且长度可为35个氨基酸至约40个氨基酸(aa)(例如,35aa、36aa、37aa、38aa、39aa或40aa)。

[0241] EGF重复序列可包含与图31A中描绘的氨基酸序列的氨基酸945至981(DINECASDP CRNGANCTDCVDSYTCTCPAGFSGIHCE;(SEQ ID NO:98)或另一种Notch受体多肽的相应区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸

序列同一性的氨基酸序列,其中相应区段的实例描绘于图31B-31G中;并且长度可为35个氨基酸至约40个氨基酸(aa)(例如,35aa、36aa、37aa、38aa、39aa或40aa)。

[0242] EGF重复序列可包含与图31A中描绘的氨基酸序列的氨基酸988至1019(TESSCFNG GTCVDGINSFTCLCPPGFTGSYCQ;SEQ ID NO:99)或另一种Notch受体多肽的相应区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,其中相应区段的实例描绘于图31B-31G中;并且长度可为30个氨基酸(aa)至35aa(例如,30aa、31aa、32aa、33aa、34aa或35aa)。

[0243] EGF重复序列可包含与图31A中描绘的氨基酸序列的氨基酸1021至1057(DVNECDS QPCLHGGTCQDGCGRYCTCPQGYTGPNQC;SEQ ID NO:100)或另一种Notch受体多肽的相应区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,其中相应区段的实例描绘于图31B-31G中;并且长度可为35个氨基酸至约40个氨基酸(aa)(例如,35aa、36aa、37aa、38aa、39aa或40aa)。

[0244] EGF重复序列可包含与图31A中描绘的氨基酸序列的氨基酸1064至1090(DSSPCKNGGKCWQHTQYRCECPGWT;SEQ ID NO:101)或另一种Notch受体多肽的相应区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,其中相应区段的实例描绘于图31B-31G中;并且长度可为25个氨基酸(aa)至30aa,例如,25aa、26aa、27aa、28aa、29aa或30aa。

[0245] EGF重复序列可包含与图31A中描绘的氨基酸序列的氨基酸1146至1180(LVDECSP SPCQNGATCTDYLGGYSCKCVAGYHGVNC;SEQ ID NO:102)或另一种Notch受体多肽的相应区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,其中相应区段的实例描绘于图31B-31G中;并且长度可为35个氨基酸至约40个氨基酸(aa)(例如,35aa、36aa、37aa、38aa、39aa或40aa)。

[0246] EGF重复序列可包含与图31A中描绘的氨基酸序列的氨基酸1184至1219(IDECLSH PCQNGGTCLDLNPTYKCSCPRGTQGVHCE;SEQ ID NO:103)或另一种Notch受体多肽的相应区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,其中相应区段的实例描绘于图31B-31G中;并且长度可为35个氨基酸至约40个氨基酸(aa)(例如,35aa、36aa、37aa、38aa、39aa或40aa)。

[0247] EGF重复序列可包含与图31A中描绘的氨基酸序列的氨基酸1238至1265(CFNGGTCVDQVGGYSCTCPPGFVGERCE;SEQ ID NO:104)或另一种Notch受体多肽的相应区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,其中相应区段的实例描绘于图31B-31G中;并且长度可为25个氨基酸(aa)至30aa,例如,25aa、26aa、27aa、28aa、29aa或30aa。

[0248] EGF重复序列可包含与图31A中描绘的氨基酸序列的氨基酸1267至1305(DVNECLS NPCDARGTQNCVQRVNDHFCECRAGHTGRRCE;(SEQ ID NO:105)或另一种Notch受体多肽的相应区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,其中相应区段的实例描绘于图31B-31G中;并且长度可为35个氨基酸至约40个氨基酸(aa)(例如,35aa、36aa、37aa、38aa、39aa或40aa)。

[0249] EGF重复序列可包含与以下序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列:PCVGSNPCYNQGTCEP

TSENPFYRCLCPAKFNGLLCH (SEQ ID NO:95); 并且长度可为35个氨基酸至40个氨基酸 (例如, 35个、36个、37个、38个、39个或40个氨基酸)。

[0250] LNR区段可包含与图31A中描绘的氨基酸序列的氨基酸1442-1562或另一种Notch受体多肽的相应区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列, 其中相应区段的实例描绘于图31B-31G中; 并且长度可为90个氨基酸至150个氨基酸, 例如, 90个氨基酸 (aa) 至100aa, 100aa至110aa, 110aa至120aa, 120aa至130aa, 130aa至140aa或140aa至150aa。在一些情况下, LNR区段可包含与图31A中描绘的氨基酸序列的氨基酸1442-1562或另一种Notch受体多肽的相应区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列, 其中相应区段的实例描绘于图31B-31G中; 并且长度为115aa至125aa, 例如, 115aa、116aa、117aa、118aa、119aa、120aa、121aa、122aa、123aa、124aa或125aa。

[0251] LNR区段可包含与以下氨基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列: PPQIEEACELPECQVDAGNKVCNLQCNHACGWDGGDCSLNFNDPWKNCTQSLQCWKYFSDGHCDSCNSAGCLFDGFDCQLTEGQCNPLOYDYCKDHFSDGHCDQGCNSAECEWDGLDC (SEQ ID NO:90); 并且长度可为118至122个氨基酸 (例如, 118个、119个、120个、121个或122个氨基酸)。

[0252] HD-N区段可包含与图31A中描绘的氨基酸序列的氨基酸1563-1664或另一种Notch受体多肽的相应区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列, 其中相应区段的实例描绘于图31B-31G中; 并且长度可为90个氨基酸 (aa) 至110aa, 例如, 90aa至95aa、95aa至100aa、100aa至105aa或105aa至110aa。在一些情况下, HD-N区段可包含与图31A中描绘的氨基酸序列的氨基酸1563-1664或另一种Notch受体多肽的相应区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列, 其中相应区段的实例描绘于图31B-31G中; 并且长度为95aa至105aa, 例如, 95aa、96aa、98aa、98aa、99aa、100aa、101aa、102aa、103aa、104aa或105aa。

[0253] HD-C区段可包含与图31A中描绘的氨基酸序列的氨基酸1665-1733或另一种Notch受体多肽的相应区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列, 其中相应区段的实例描绘于图31B-31G中; 并且长度可为60个氨基酸 (aa) 至80aa, 例如, 60aa至65aa、65aa至70aa、70aa至75aa或75aa至80aa。在一些情况下, HD-C区段可包含与图31A中描绘的氨基酸序列的氨基酸1665-1733或另一种Notch受体多肽的相应区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列, 其中相应区段的实例描绘于图31B-31G中; 并且长度为65个氨基酸至75个氨基酸, 例如, 65个、66个、67个、68个、69个、70个、71个、72个、73个、74个或75个氨基酸。

[0254] HD区段 (HD-N加HD-C) 可包含与以下氨基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列: AAGTLVLVLLPPDQLRNNSEFHLRELSHVLHTNVVFKRDAQGQQMIFPYYGHEEELRKHPIKRSTVGWATSSLLPGTSGGRQRRELDPMDIRGSIVYLEIDNRQCVQSSQCFQSATDVA AFLGALASLGSLNIPYKIEAVKSEPVEPPLP

(SEQ ID NO:91);并且长度可为150个、151个、152个、153个或154个氨基酸。

[0255] 跨膜区段可包含与图31A中描绘的氨基酸序列的氨基酸1736至1756或另一种Notch受体多肽的相应区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,其中相应区段的实例描绘于图31B-31G中;并且长度可为15个氨基酸(aa)至25个氨基酸,例如,15个、16个、17个、18个、29个、20个、21个、22个、23个、24个或25个氨基酸。

[0256] 跨膜区段可包含与以下氨基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列:HLMYVAAAFAVLLFFVGCGLLS(SEQ ID NO:92);并且长度可为21个、22个、23个、24个或25个氨基酸。

[0257] 在一些情况下,Notch受体多肽的长度为约490个氨基酸(aa)至约900aa,并且包含与图31A中描绘的氨基酸序列的i)氨基酸1267-1756;ii)1238-1756;iii)1184-1756;iv)1146-1756;v)1064-1756;vi)1021-1756;vii)988-1756;viii)945-1756;ix)907-1756或x)869-1756或另一种Notch受体序列的相应区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,其中相应区段的实例描绘于图31B-31G中。

[0258] 在一些情况下,Notch受体多肽包含合成接头。例如,在一些情况下,Notch受体多肽以从N末端至C末端的顺序包含:i)2至11个EGF重复序列;ii)合成接头;iii)LNR区段;iv)HD-N区段;v)HD-C区段;和vi)TM结构域。此类Notch受体多肽示意性地描绘于图30E中。

[0259] 合成接头的长度可为约10个氨基酸(aa)至约200aa,例如10aa至25aa、25aa至50aa、50aa至75aa、75aa至100aa、100aa至125aa、125aa至150aa、150aa至175aa或175aa至200aa。合成接头的长度可为10aa至30aa,例如10aa、11aa、12aa、13aa、14aa、15aa、16aa、17aa、18aa、19aa、20aa、21aa、22aa、23aa、24aa、25aa、26aa、27aa、28aa、29aa或30aa。合成接头的长度可为30aa至50aa,例如,30aa至35aa、35aa至40aa、40aa至45aa或45aa至50aa。

[0260] 包含HD-C区段和TM结构域的Notch受体多肽

[0261] 在一些情况下,Notch受体多肽以从N末端到C末端的顺序包含:i)HD-C片段;和ii)TM结构域,其中Notch受体多肽不包括LNR区段。在一些情况下,LNR区段被异源多肽替换。此类Notch受体多肽示意性地描绘于图30F中。

[0262] HD-C区段可包含与图31A中描绘的氨基酸序列的氨基酸1665-1733或另一种Notch受体多肽的相应区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,其中相应区段的实例描绘于图31B-31G中;并且长度可为60个氨基酸(aa)至80aa,例如,60aa至65aa、65aa至70aa、70aa至75aa或75aa至80aa。在一些情况下,HD-C区段可包含与图31A中描绘的氨基酸序列的氨基酸1665-1733或另一种Notch受体多肽的相应区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,其中相应区段的实例描绘于图31B-31G中;并且长度为65个氨基酸至75个氨基酸,例如,65个、66个、67个、68个、69个、70个、71个、72个、73个、74个或75个氨基酸。

[0263] 跨膜区段可包含与图31A中描绘的氨基酸序列的氨基酸1736至1756或另一种Notch受体多肽的相应区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少

98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,其中相应区段的实例描绘于图31B-31G中;并且长度可为15个氨基酸(aa)至25个氨基酸,例如,15个、16个、17个、18个、29个、20个、21个、22个、23个、24个或25个氨基酸。

[0264] 跨膜区段可包含与以下氨基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列: HLMYVAAAFAVLLFFVGCGLLS (SEQ ID NO:92);并且长度可为21个、22个、23个、24个或25个氨基酸。

[0265] 在一些情况下,Notch受体多肽包含与图31A中描绘的氨基酸序列的氨基酸1665至1756或另一种Notch受体多肽的相应区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,其中相应区段的实例描绘于图31B-31G中;并且长度为85个氨基酸(aa)至95aa(例如,85aa、86aa、87aa、88aa、89aa、90aa、91aa、92aa、93aa、94aa或95aa)。

[0266] 在一些情况下,Notch受体多肽包含与图31A中描绘的氨基酸序列的氨基酸1665至1756或另一种Notch受体多肽的相应区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列,其中相应区段的实例描绘于图31B-31G中;并且包含在Notch受体多肽的N末端处框内融合的异源多肽。

[0267] 蛋白水解切割位点

[0268] 如上所述,本公开的嵌合多肽包含Notch受体多肽,例如,其长度为50个氨基酸至1000个氨基酸的长度,并且具有一个或多个蛋白水解切割位点。

[0269] 在一些情况下,Notch受体多肽只包括一个蛋白水解切割位点。在一些情况下,Notch受体多肽包括两个蛋白水解切割位点。在一些情况下,Notch受体多肽包括三个蛋白水解切割位点。为简单起见,切割位点在本文中称为“S1”、“S2”和“S3”蛋白水解切割位点。

[0270] 在一些情况下,Notch受体多肽包括S1蛋白水解切割位点。S1蛋白水解切割位点可位于HD-N区段与HD-C区段之间。在一些情况下,S1蛋白水解切割位点是弗林蛋白酶样蛋白酶切割位点。弗林蛋白酶样蛋白酶切割位点可以具有规范序列Arg-X-(Arg/Lys)-Arg (SEQ ID NO:130),其中X是任何氨基酸;蛋白酶紧接所述规范序列的C末端切割。例如,在一些情况下,包含S1蛋白水解切割位点的氨基酸序列可具有氨基酸序列GRRRRELDPM (SEQ ID NO:106),其中切割发生在“RE”序列之间。作为另一个实例,包含S1蛋白水解切割位点的氨基酸序列可具有氨基酸序列RQRRELDPM (SEQ ID NO:107),其中切割发生在“RE”序列之间。

[0271] 在一些情况下,Notch受体多肽包括S2蛋白水解切割位点。S2蛋白水解切割位点可位于HD-C区段内。在一些情况下,S2蛋白水解切割位点是ADAM家族型蛋白酶切割位点,诸如例如ADAM-17型蛋白酶切割位点。ADAM-17型蛋白酶切割位点可包含Ala-Val二肽序列,其中所述酶在Ala与Val之间切割。例如,在一些情况下,包含S2蛋白水解切割位点的氨基酸序列可具有氨基酸序列KIEAVKSE (SEQ ID NO:108),其中切割发生在“AV”序列之间。作为另一个实例,包含S2蛋白水解切割位点的氨基酸序列可具有氨基酸序列KIEAVQSE (SEQ ID NO:109),其中切割发生在“AV”序列之间。

[0272] 在一些情况下,Notch受体多肽包括S3蛋白水解切割位点。S3蛋白水解切割位点可位于TM结构域内。在一些情况下,S3蛋白水解切割位点是 γ -分泌酶(γ -分泌酶)切割位点。 γ -分泌酶切割位点可包含Gly-Val二肽序列,其中所述酶在Gly与Val之间切割。例如,在一

些情况下,S3蛋白水解切割位点具有氨基酸序列VGCGVLLS(SEQ ID NO:110),其中切割发生在“GV”序列之间。在一些情况下,S3蛋白水解切割位点包含氨基酸序列GCGVLLS(SEQ ID NO:111)。

[0273] 在一些情况下,Notch受体多肽缺乏S1蛋白水解切割位点。在一些情况下,Notch受体多肽缺乏S2蛋白水解切割位点。在一些情况下,Notch受体多肽缺乏S3蛋白水解切割位点。在一些情况下,Notch受体多肽缺乏S1蛋白水解切割位点和S2蛋白水解切割位点。在一些情况下,Notch受体多肽包括S3蛋白水解切割位点;并且缺乏S1蛋白水解切割位点和S2蛋白水解切割位点。实例示意性地描绘于图30G中。

[0274] 在一些情况下,本公开的嵌合多肽的Notch受体多肽可以是图32A-32B的Notch受体多肽或者可以包括图32A-32B中显示的Notch受体多肽的全部或不包括所述Notch受体多肽或包括其多个部分。

[0275] 可适用于本文所述的嵌合多肽以及方法和回路的某些Notch受体多肽及其组分包括但不限于例如PCT申请号US2016/019188(公开号WO 2016/138034)(其公开内容通过引用整体并入本文)中所描述的那些。

[0276] 细胞内结构域

[0277] 如上所述,本公开的嵌合多肽包含在嵌合多肽与细胞外特异性结合成员的结合配偶体结合后释放的细胞内结构域,其中此类结合诱导上述蛋白水解切割位点的切割。

[0278] 细胞内结构域包含与Notch受体多肽异源的氨基酸序列。换句话说,细胞内结构域包含非天然存在于Notch受体多肽中的氨基酸序列。

[0279] 在一些情况下,当从嵌合多肽释放时,细胞内结构域诱导细胞中的转录响应或以其它方式调节转录。例如,在一些情况下,细胞内结构域激活细胞内的转录,因此用作转录激活因子并可含有转录激活结构域。

[0280] 细胞内结构域可提供可归功于表达的肽或蛋白质的基本上任何效应子功能,其中此类效应子功能可包括但不限于例如使细胞对一种或多种细胞因子的产生增加;使细胞对一种或多种细胞因子的产生减少;使细胞对激素的产生增加或减少;使细胞产生抗体;使细胞器的活性改变;使细胞内多肽的运输改变;使靶基因的转录改变;使蛋白质活性改变;使细胞的活性改变,例如细胞死亡;使细胞增殖;影响细胞分化;影响细胞存活;调节细胞信号传导响应等。在一些情况下,当从嵌合多肽释放时,细胞内结构域提供靶基因转录的变化。在一些情况下,当从嵌合多肽释放时,细胞内结构域增加靶基因的转录。在一些情况下,当从嵌合多肽释放时,细胞内结构域减少靶基因的转录。

[0281] 在一些情况下,本公开的蛋白水解可切割的嵌合多肽的细胞内结构域包括转录激活因子。任何方便的转录激活因子可用于本公开的嵌合多肽的细胞内结构域。在细胞或系统内,转录激活因子可以与响应于转录激活因子的转录控制元件配对,例如,以驱动与转录控制元件可操作地连接的编码目标多肽的核酸表达。有用的转录激活因子、转录控制元件、激活因子/控制元件对以及此类系统的组分可包括但不限于例如可诱导表达系统中使用的那些,包括但不限于例如Goverdhanan等Mol Ther. (2005) 12(2):189-211;美国专利申请公开号20160152701、20150376627、20130212722、20070077642、20050164237、20050066376、20040235169、20040038249、20030220286、20030199022、20020106720(其公开内容通过引用整体并入本文)中描述的那些。

[0282] 在一些情况下,有用的转录激活因子可包括哺乳动物转录因子或其工程化或突变形式。在一些情况下,有用的转录激活因子可包括人转录因子或其工程化或突变形式。在一些情况下,有用的转录激活因子可包括小鼠转录因子或其工程化或突变形式。在一些情况下,有用的转录激活因子可包括大鼠转录因子或其工程化或突变形式。在一些情况下,有用的转录激活因子可包括母牛转录因子或其工程化或突变形式。在一些情况下,有用的转录激活因子可包括猪转录因子或其工程化或突变形式。

[0283] 在一些情况下,哺乳动物转录因子的使用可以减少转录因子在哺乳动物中诱导免疫响应的机会。在一些情况下,哺乳动物转录因子(包括例如突变的工程化的哺乳动物转录因子)的使用可以减少转录因子在哺乳动物中诱导免疫响应的机会。有用的哺乳动物转录因子包括但不限于例如锌指(ZnF)蛋白。

[0284] 在一些情况下,细胞内结构域是转录激活因子。在一些情况下,细胞内结构域包含与以下四环素控制的转录激活因子(tTA)的氨基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列:MSRLDKSKVINSALELLNEVGIEGLTTRKLAQKLGVEQPTLYWHVKNKRALLDALAIEMLD RHHTHFCPLEGESWQDFLRNNAKSFRCALLSHRDGAKVHLGTRPTEKQYETLENQLAFLCQQGFSLENALYALSAVGHFTLGCVLEDQEHQVAKEERETPTTDSMPPLLRQAIELFDHQGAEPFLFGLELIICGLEKQLKCESGGPADALDDFDLMDLPADALDDFDLMDLPADALDDFDLMDLP(SEQ ID NO:112);并且长度可为约245个氨基酸至252个氨基酸(例如,248个、249个、250个、251个或252个氨基酸)。

[0285] 在一些实施方案中,细胞内结构域包含转录激活因子。在一些情况下,转录激活因子是GAL4-VP16。在一些情况下,转录激活因子是VP64Zip(+).在一些情况下,转录激活因子是工程化蛋白质,诸如与效应子结构域诸如VP64融合的锌指或基于TALE的DNA结合结构域。本领域已知的多种其它转录反式激活因子适合使用。

[0286] 在一些情况下,细胞内结构域包含与以下GAL4-VP64序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列:MKLLSSIEQACDICRLKCLKSKEKPKCAKCLKNNWECRYSPKTKRSPLTRAHLTEVESRLERLEQLFLLIFPREDLDMILKMDSLQDIKALLTGLFVQDNVNKDAVTDRLASVETDMP LTLRQHRISATSSSEESSNKGQRQLTVSAAAGSGSGGS DALDDFDLMDLGSDALDDFDLMDLGSDALDDFDLMDLGSDALDDFDLMDLGS(SEQ ID NO:113);并且长度为208至214个氨基酸(例如,208个、209个、210个、211个、212个、213个或214个氨基酸)。

[0287] 在一些情况下,细胞内结构域包含与以下VP64Zip(+)转录激活因子序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的氨基酸序列:PKKKRKVDALDDFDLMDLGSDALDDFDLMDLGSDALDDFDLMDLGSDALDDFDLMDLGS GGSGSGGSLEIEAAFLERENTALETRVAELRQVRVQLRN RVSYRTRYGPLGGGK(SEQ ID NO:114);并且长度为105至115个氨基酸(例如,105个、106个、107个、108个、109个、110个、111个、112个、113个、114个或115个氨基酸)。

[0288] 在一些情况下,本公开的蛋白水解可切割的嵌合多肽的细胞内结构域在嵌合多肽激活后诱导POI的表达。POI可以基本上任何多肽,并且可以包括但不限于具有研究意义的多肽(例如,报告多肽、突变的多肽、新颖的合成多肽等)、具有治疗意义的多肽(例如,天然存在的治疗性蛋白质、重组治疗性多肽等)、具有工业意义的多肽(例如,工业应用诸如例

如制造中使用的多肽)等。

[0289] 在一些情况下,P0I可以是治疗性多肽,包括但不限于用于治疗瘤(诸如例如肿瘤、癌症等)的治疗性多肽。在一些情况下,用于治疗瘤的治疗性P0I可以是用于癌症的免疫疗法的P0I。在一些情况下,治疗性P0I可以是CAR。在一些情况下,治疗性P0I可以是TCR。在一些情况下,治疗性P0I可以是抗体。在一些情况下,治疗性P0I可以是嵌合双特异性结合成员。在一些情况下,治疗性P0I可以是先天-免疫响应诱导剂。在一些情况下,治疗性P0I可以是免疫抑制因子。

[0290] 本公开的P0I包括正交化P0I。正交化的P0I包括已从其原始或野生型形式修饰,使得正交P0I与特定的正交配偶体特异性反应或结合,但不与未修饰的或野生型配偶体特异性反应或基本上不与其反应或不与其特异性结合或基本上不与其结合。任何P0I可以被正交化,包括但不限于例如本文描述的那些P0I。

[0291] 在一些情况下,治疗性P0I可以是抗Fc CAR。抗Fc CAR通常包括Fc受体的细胞外结构域、细胞内信号传导结构域和任选地共刺激结构域。取决于治疗背景,抗Fc CAR可包括任何Fc受体的细胞外结构域,所述Fc受体包括例如Fc- γ 受体(例如,Fc γ RI(CD64)、Fc γ RIIA(CD32)、Fc γ RIIB(CD32)、Fc γ RIIIA(CD16a)、Fc γ RIIIB(CD16b))、Fc- α 受体(例如,Fc α RI(CD89))或Fc- ϵ 受体(例如,Fc ϵ RI、Fc ϵ R2(CD23))。例如,在一些情况下,抗Fc CAR可包括CD16Fc受体的细胞外结构域。在一些情况下,抗Fc CAR通常包括CD16Fc受体的细胞外结构域、CD3- ζ 细胞内信号传导结构域和4-1BB共刺激结构域。在一些情况下,抗Fc CAR可以是抗体偶联的T细胞受体(ACTR),例如,如可从(Unum Therapeutics Inc.;Cambridge,MA)获得的。

[0292] 在一些情况下,抗Fc CAR的一个或多个结构域可以是突变的结构域,包括其中结构域发生突变,例如,以调节(例如,增加亲和力或降低亲和力)对结合配偶体的亲和力,以调节细胞内信号传导性质(例如,增强信号传导或减弱信号传导)等。

[0293] 在一些情况下,本公开的嵌合多肽可以在细胞上表达,使得在结合嵌合多肽的特异性结合配偶体后,嵌合多肽的细胞内结构域在细胞内诱导抗Fc CAR从核酸序列转录。在一些情况下,可以向也施用了此类细胞的受试者施用结合抗Fc CAR和肿瘤抗原的抗体。在一些情况下,本公开的嵌合多肽可在细胞上表达,使得在结合嵌合多肽的特异性结合配偶体后,嵌合多肽的细胞内结构域在细胞内诱导抗Fc CAR以及结合抗Fc CAR和肿瘤抗原的抗体从一个或多个核酸序列转录。

[0294] 在一些情况下,治疗性P0I可以是嵌合双特异性结合成员。如本文中所用,“嵌合双特异性结合成员”是指对两种不同结合配偶体(例如,两种不同抗原)具有双重特异性的嵌合多肽。嵌合双特异性结合成员的非限制性实例包括双特异性抗体、双特异性缀合单克隆抗体(mab)₂、双特异性抗体片段(例如,F(ab)₂、双特异性scFv、双特异性双链抗体、单链双特异性双抗体等)、双特异性T细胞衔接物(BiTE)、双特异性缀合单结构域抗体、micabody及其突变体等。嵌合双特异性结合成员的非限制性实例还包括以下文献中的描述的那些嵌合双特异性剂:Kontermann.MAbs.(2012)4(2):182-197;Stamova等Antibodies 2012,1(2),172-198;Farhadfar等Leuk Res.(2016)49:13-21;Benjamin等Ther Adv Hematol.(2016)7(3):142-56;Kiefer等Immunol Rev.(2016)270(1):178-92;Fan等J Hematol Oncol.(2015)8:130;May等Am J Health Syst Pharm.(2016)73(1):e6-e13;其公开内容通过引用

整体并入本文。

[0295] 在一些情况下,嵌合双特异性结合成员可以是双特异性抗体。在一些情况下,可响应于本公开的嵌合多肽的活化而表达的双特异性抗体可以是靶向至少一种癌抗原(包括例如两种癌抗原)的双特异性抗体,包括但不限于例如,本文所述的至少一种(包括例如两种)癌抗原。在一些情况下,可响应于本公开的嵌合多肽的活化而表达的双特异性抗体可以是靶向一种癌抗原和一种免疫细胞抗原(包括但不限于例如,本文所述的癌抗原和本文所述的免疫抗原)的双特异性抗体。

[0296] 在一些情况下,可以响应于本公开的嵌合多肽的活化而表达的双特异性抗体可以是例如bsAb MDX-210(靶向Her2和CD64)、MDX-H210(靶向Her2和CD64)、MDX-447(靶向EGFR和CD64)、HRS-3/A9(靶向CD30抗原和受体Fc γ RIII (CD16)的双特异性F(ab')₂抗体)、抗CD3x抗EpCAM TriomAb/bsAb、卡妥索单抗、厄马索单抗、Bi20(Lymphomun或fBTA05)、抗CD19 $\times$ CD3双链抗体、抗CD19 $\times$ CD16双链抗体、抗EGFR $\times$ CD3双链抗体、抗PSMA $\times$ CD3双链抗体、靶向rM28和NG2的双链抗体、抗CD28 $\times$ CD20双特异性串联scFv等。

[0297] 在一些情况下,嵌合双特异性结合成员可以是双特异性T细胞衔接物(BiTE)。通常通过将结合免疫细胞抗原的特异性结合成员(例如,scFv)与结合癌抗原(例如,肿瘤相关抗原、肿瘤特异性抗原等)的特异性结合成员(例如,scFv)融合来制备BiTE。例如,示例性BiTE包括通过短肽接头(例如,五氨基酸接头,例如GGGGS(SEQ ID NO:115))与抗肿瘤相关抗原(例如,EpCAM、CD19等)scFv融合的抗CD3scFv。

[0298] 在一些情况下,可响应于本公开的嵌合多肽的活化而表达的BiTE可以是靶向至少一种癌抗原(包括但不限于例如本文所述的癌抗原)的BiTE。在一些情况下,可响应于本公开的嵌合多肽的活化而表达的BiTE可以是靶向一种癌抗原和一种免疫细胞抗原(包括但不限于例如,本文所述的癌抗原和本文所述的免疫抗原)的BiTE。

[0299] 在一些情况下,本公开的嵌合多肽可以在细胞上表达,使得在结合嵌合多肽的特异性结合配偶体后,嵌合多肽的细胞内结构域在细胞内诱导BiTE从核酸序列转录。在一些情况下,本公开的嵌合多肽可以在细胞上表达,使得在结合肽-MHC特异性结合配偶体后,嵌合多肽的细胞内结构域诱导BiTE的转录。在一些情况下,适合如本文所述使用的BiTE包括例如抗CD3 $\times$ 抗CD19BiTE(例如,兰妥莫单抗)、抗EpCAM $\times$ 抗CD3BiTE(例如,MT110)、抗CEA $\times$ 抗CD3BiTE(例如,MT111/MEDI-565)、抗CD33 $\times$ 抗CD3BiTE、抗HER2BiTE、抗EGFR BiTE、抗IgE BiTE等。

[0300] 在一些情况下,嵌合双特异性结合成员可以是Micabody或其突变体。Micabody通常包括与至少一个特异性结合NKG2D受体的结构域连接的抗原特异性结合部分。在一些情况下,Micabody或其突变体包括与NKG2D受体特异性结合的工程化MICA α 1- α 2结构域。

[0301] 在一些情况下,可响应于本公开的嵌合多肽的活化而表达的Micabody或其突变体可以是靶向至少一种癌抗原(包括但不限于例如本文所述的癌抗原)的Micabody或其突变体。在一些情况下,可响应于本公开的嵌合多肽的活化而表达的Micabody或其突变体可以是靶向HER2的Micabody或其突变体(例如,抗HER2Micabody或其突变体)。Micabody和相关组分以及操作原理的非限制性实例描述于例如Cho等,Cancer Res. (2010) 70(24):10121-30;Bauer等Science. (1999) 285(5428):727-9;Morvan等Nat Rev Cancer. (2016) 16(1):7-19;其公开内容通过引用整体并入本文。

[0302] 在一些情况下,本公开的嵌合多肽可以在细胞上表达,使得在结合嵌合多肽的特异性结合配偶体后,嵌合多肽的细胞内结构域在细胞内诱导Micabody或其突变体从核酸序列转录。在一些情况下,本公开的嵌合多肽可以在细胞上表达,使得在结合肽-MHC特异性结合配偶体后,嵌合多肽的细胞内结构域诱导Micabody或其突变体的转录。Micabody及其突变体包括由AvidBiotics(South San Francisco,CA)开发的和在(avidbiotics(dot)com)上在线描述的那些。

[0303] 在一些情况下,嵌合双特异性结合成员可以是CAR T接头蛋白。如本文中所用,“CAR T细胞接头蛋白”是指结合CAR的抗原识别结构域并将CAR重定向至第二抗原的表达式的双特异性多肽。通常,CAR T细胞接头蛋白必须具有结合区域(对其所针对的CAR上的表位有特异性的结合区域)和针对结合配偶体(所述结合配偶体在结合时转导激活CAR的结合信号)的第二表位。有用的CAR T细胞接头蛋白包括但不限于例如Kim等J Am Chem Soc. (2015)137(8):2832-5;Ma等Proc Natl Acad Sci U S A. (2016)113(4):E450-8和Cao等Angew Chem Int Ed Engl. (2016)55(26):7520-4(其公开内容通过引用整体并入本文)中描述的那些。

[0304] 在一些情况下,由本公开的嵌合多肽诱导的治疗性POI是抗体。合适的抗体包括例如靶向 $\alpha 4\beta 1$ 和 $\alpha 4\beta 7$ 整联蛋白的 $\alpha 4$ 亚基的那他珠单抗(Tysabri;Biogen Idec/Elan)(用于治疗MS和克罗恩病);靶向 $\alpha 4\beta 7$ 整联蛋白的维多珠单抗(MLN2;Millennium Pharmaceuticals/Takeda)(用于治疗UC和克罗恩病);靶向BAFF的贝利木单抗(Benlysta;Human Genome Sciences/GlaxoSmithKline)(用于治疗SLE);靶向BAFF和APRIL的阿塞西普(Atacicept)(TACI-Ig;Merck/Serono)(用于治疗SLE);靶向CD2的阿法西普(Amevive;Astellas)(用于治疗斑块状银屑病,GVHD);靶向CD3的奥昔珠单抗(TRX4;Tolerx/GlaxoSmithKline)(用于治疗T1D);靶向CD3的替利珠单抗(MGA031;MacroGenics/Eli Lilly)(用于治疗T1D);靶向CD20的利妥昔单抗(Rituxan/Mabthera;Genentech/Roche/Biogen Idec)(用于治疗非霍奇金淋巴瘤、RA(在对TNF阻滞响应不充分的患者中)和CLL);靶向CD20的奥法木单抗(Arzerra;Genmab/GlaxoSmithKline)(用于治疗CLL、RA);靶向CD20的奥瑞珠单抗(2H7;Genentech/Roche/Biogen Idec)(用于治疗RA和SLE);靶向CD22的依帕珠单抗(hLL2;Immunomedics/UCB)(用于治疗SLE和非霍奇金淋巴瘤);靶向CD52的阿伦单抗(Campath/MabCampath;Genzyme/Bayer)(用于治疗CLL、MS);靶向CD80和CD86的阿巴西普(Orencia;Bristol-Myers Squibb)(用于治疗RA和JIA、UC和克罗恩病、SLE);靶向C5补体蛋白的依库珠单抗(Soliris;Alexion pharmaceuticals)(用于治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿);靶向IgE的奥马珠单抗(Xolair;Genentech/Roche/Novartis)(用于治疗中度至重度持续性过敏性哮喘);靶向IL-1 β 的卡那单抗(Ilaris;Novartis)(用于治疗Cryopyrin相关的周期性综合征、全身性JIA、新生儿发病的多系统炎症性疾病和急性痛风);靶向IL-5的美泊利单抗(Bosatria;GlaxoSmithKline)(用于治疗高嗜酸性粒细胞综合征);靶向IL-5的瑞利珠单抗(SCH55700;Ception Therapeutics)(用于治疗嗜酸性粒细胞性食管炎);靶向IL-6R的托珠单抗(Actemra/RoActemra;Chugai/Roche)(用于治疗RA、JIA);靶向IL-12和IL-23的优特克单抗(Stelara;Centocor)(用于治疗斑块状银屑病、银屑病关节炎、克罗恩病);靶向IL-12和IL-23的贝伐珠单抗(ABT-874;Abbott)(用于治疗银屑病和斑块状银屑病);靶向TNF的依那西普(Enbrel;Amgen/Pfizer)(用于治疗RA、JIA、银屑病关节炎、AS和斑块状银屑病);靶

向TNF的英夫利昔单抗 (Remicade; Centocor/Merck) (用于治疗克罗恩病、RA、银屑病关节炎、UC、AS和斑块状银屑病); 靶向TNF的阿达木单抗 (Humira/Trudexa; Abbott) (用于治疗RA、JIA、银屑病关节炎、克罗恩病、AS和斑块状银屑病); 靶向TNF的培舍珠单抗 (Certolizumab pegol) (Cimzia; UCB) (用于治疗克罗恩病和RA); 靶向TNF的戈利木单抗 (Simponi; Centocor) (用于治疗RA、银屑病关节炎和AS); 等等。

[0305] 在一些情况下, 诱导产生的抗体是用于治疗癌症的治疗性抗体。此类抗体包括例如靶向CTLA-4的伊匹单抗 (用于治疗黑色素瘤、前列腺癌、RCC); 靶向CTLA-4的曲美木单抗 (用于治疗CRC、胃癌、黑色素瘤、NSCLC); 靶向PD-1的妮威禄单抗 (用于治疗黑色素瘤、NSCLC、RCC); 靶向PD-1的MK-3475 (用于治疗黑色素瘤); 靶向PD-1的皮地利珠单抗 (用于治疗恶性血液病); 靶向PD-L1的BMS-936559 (用于治疗黑色素瘤、NSCLC、卵巢癌、RCC); 靶向PD-L1的MEDI4736; 靶向PD-L1的MPDL33280A (用于治疗黑色素瘤); 靶向CD20的利妥昔单抗 (用于治疗非霍奇金淋巴瘤); 替伊莫单抗 (Ibritumomab tiuxetan) 和托西莫单抗 (用于治疗淋巴瘤); 靶向CD30的贝伦妥单抗维多汀 (用于治疗霍奇金淋巴瘤); 靶向CD33的吉妥珠单抗奥佐米星 (用于治疗急性髓性白血病); 靶向CD52的阿仑单抗 (用于治疗慢性淋巴细胞白血病); 靶向EpCAM的IGN101和阿德木单抗 (用于治疗上皮肿瘤 (乳腺、结肠和肺)); 靶向CEA的拉贝珠单抗 (用于治疗乳腺癌、结肠癌和肺癌); 靶向gpA33的huA33 (用于治疗结直肠癌); 靶向粘蛋白的帕尼单抗和奥戈伏单抗 (用于治疗乳腺肿瘤、结肠肿瘤、肺肿瘤和卵巢肿瘤); 靶向TAG-72的CC49 (明瑞莫单抗) (用于治疗乳腺肿瘤、结肠肿瘤和肺肿瘤); 靶向CAIX的cG250 (用于治疗肾细胞癌); 靶向PSMA的J591 (用于治疗前列腺癌); 靶向叶酸结合蛋白的MOv18和MORAb-003 (法利珠单抗) (用于治疗卵巢肿瘤); 靶向神经节苷脂 (诸如GD2、GD3和GM2) 的3F8、ch14.18和KW-2871 (用于治疗神经外胚层肿瘤和一些上皮肿瘤); 靶向Le y的hu3S193和IgN311 (用于治疗乳腺肿瘤、结肠肿瘤、肺肿瘤和前列腺肿瘤); 靶向VEGF的贝伐单抗 (用于治疗肿瘤血管系统); 靶向VEGFR的IM-2C6和CDP791 (用于治疗上皮来源的实体瘤); 靶向整联蛋白_V_3的埃达珠单抗 (用于治疗肿瘤血管系统); 靶向整联蛋白_5_1的伏洛昔单抗 (用于治疗肿瘤血管系统); 靶向EGFR的西妥昔单抗、帕利珠单抗、尼妥珠单抗和806 (用于治疗神经胶质瘤、肺肿瘤、乳腺肿瘤、结肠肿瘤和头颈部肿瘤); 曲妥珠单抗和帕妥珠单抗靶向ERBB2 (用于治疗乳腺肿瘤、结肠肿瘤、肺肿瘤、卵巢肿瘤和前列腺肿瘤); 靶向ERBB3的MM-121 (用于治疗乳腺肿瘤、结肠肿瘤、肺肿瘤、卵巢肿瘤和前列腺肿瘤); 靶向MET的AMG 102、METMAB和SCH 900105 (用于治疗乳腺肿瘤、卵巢肿瘤和肺肿瘤); 靶向IGF1R的AVE1642、IMC-A12、MK-0646、R1507和CP 751871 (用于治疗神经胶质瘤、肺癌、乳腺癌、头颈癌、前列腺癌和甲状腺癌); 靶向EPHA3的KB004和IIIA4 (用于治疗肺肿瘤、肾肿瘤和结肠肿瘤、黑色素瘤、神经胶质瘤和恶性血液病); 靶向TRAILR1的马帕木单抗 (HGS-ETR1) (用于治疗结肠癌、肺癌和胰腺癌以及恶性血液病); 靶向TRAILR2的HGS-ETR2和CS-1008; 靶向RANKL的狄迪诺塞麦 (用于治疗前列腺癌和骨转移); 靶向FAP的西罗珠单抗和F19 (用于治疗结肠癌、乳腺癌、肺癌、胰腺癌和头颈部肿瘤); 靶向生腱蛋白的81C6 (用于治疗神经胶质瘤、乳腺肿瘤和前列腺肿瘤); 靶向CD3的兰妥莫单抗 (Blincyto; Amgen) (用于治疗ALL); 用于癌症免疫疗法的靶向PD-1的派姆单抗; 靶向c-Myc的9E10抗体; 等等。

[0306] 在一些情况下, 其表达由本公开的嵌合多肽诱导的有用的抗体包括但不限于8H9、阿巴伏单抗 (Abagovomab)、阿昔单抗 (Abciximab)、Abituzumab、阿瑞鲁单抗 (Abrilumab)、

阿克托克单抗 (Actoxumab)、阿杜卡尼单抗 (Aducanumab)、阿非莫单抗 (Afelimomab)、阿夫土珠 (Afutuzumab)、培化阿珠单抗 (Alacizumab pegol)、ALD518、阿力罗克单抗 (Alirocumab)、喷替酸阿妥莫单抗 (Altumomab pentetate)、阿姆士西单抗 (Amatuximab)、麻安莫单抗 (Anatumomab mafenatox)、安替单抗瑞伐坦 (Anetumab ravtansine)、阿尼富路单抗 (Anifrolumab)、安芦珠单抗 (Anrukinzumab)、阿泊珠单抗 (Apolizumab)、阿西莫单抗 (Arcitumomab)、阿斯库昔单抗 (Ascrinvacumab)、阿塞珠单抗 (Aselizumab)、阿特殊单抗 (Atezolizumab)、阿堤努单抗 (Atinumab)、阿特立单抗/托珠单抗 (Atlizumab/tocilizumab)、阿托本单抗 (Atorolimumab)、巴匹珠单抗 (Bapineuzumab)、巴利昔单抗 (Basiliximab)、巴士昔单抗 (Bavituximab)、贝妥莫单抗 (Bectumomab)、贝格洛姆单抗 (Begelomab)、贝那利珠单抗 (Benralizumab)、柏替莫单抗 (Bertilimumab)、贝索单抗 (Besilesomab)、贝伐单抗/雷珠单抗 (Bevacizumab/Ranibizumab)、贝茨罗特斯单抗 (Bezlotoxumab)、比西单抗 (Biciromab)、比玛格鲁单抗 (Bimagrumab)、贝美珠单抗 (Bimekizumab)、贝伐珠单抗美登素 (Bivatuzumab mertansine)、布鲁宗津单抗 (Blosozumab)、玻可昔单抗 (Bococizumab)、贝伦妥单抗维多汀 (Brentuximabvedotin)、布达路单抗 (Brodalumab)、布罗卢西珠单抗 (Brolucizumab)、支舒巴单抗 (Brontictuzumab)、美坎珠单抗 (Cantuzumab mertansine)、莫坎妥珠单抗 (Cantuzumab ravtansine)、卡普兰珠单抗 (Caplacizumab)、卡罗单抗喷地妆 (Capromab pendetide)、卡鲁单抗 (Carlumab)、卡妥索单抗 (Catumaxomab)、cBR96-多柔比星免疫缀合物 (cBR96-doxorubicin immunoconjugate)、西利珠单抗 (Cedelizumab)、Ch.14.18、泊西他珠单抗 (Citatzumab bogatox)、西妥木单抗 (Cixutumumab)、克莱赞珠单抗 (Clazakizumab)、克立昔单抗 (Clenoliximab)、克莱维足单抗 (Clivatuzumab tetraxetan)、钴妥珠单抗 (Codrituzumab)、Coltuximab ravtansine、可那木单抗 (Conatumumab)、可那足单抗 (Concizumab)、CR6261、克雷内治单抗 (Crenezumab)、达西珠单抗 (Dacetuzumab)、达克珠单抗 (Daclizumab)、达罗土珠单抗 (Dalotuzumab)、Dapirolizumab pegol、达拉土姆单抗 (Daratumumab)、癸曲单抗 (Dectrekumab)、地莫米佐单抗 (Demcizumab)、丹因珠单抗-马佛多汀 (Denintuzumab mafodotin)、地洛妥单抗-生物素 (Derlotuximab biotin)、地莫单抗 (Detumomab)、地努图希单抗 (Dinutuximab)、地利达莫单抗 (Diridavumab)、阿托度单抗 (Dorlimomab aritox)、德罗图单抗 (Drozitumab)、杜力戈图单抗 (Duligotumab)、度皮鲁单抗 (Dupilumab)、度伐单抗 (Durvalumab)、杜氏图单抗 (Dusigitumab)、依美昔单抗 (Ecromeximab)、埃巴单抗 (Edobacomab)、依决洛单抗 (Edrecolomab)、依法珠单抗 (Efalizumab)、依夫单抗 (Efungumab)、依德鲁单抗 (Eldelumab)、埃格曼图姆单抗 (Elgemtumab)、埃罗妥珠单抗 (Elotuzumab)、艾西莫单抗 (Elsilimomab)、艾马珠单抗 (Emactuzumab)、依米妥珠单抗 (Emibetuzumab)、埃文单抗 (Enavatuzumab)、伊凡珠单抗-维多汀 (Enfortumab vedotin)、培戈赖莫单抗 (Enlimomab pegol)、恩比利珠单抗 (Enoblituzumab)、艾诺克单抗 (Enokizumab)、艾诺提克单抗 (Enoticumab)、埃斯托西单抗 (Ensituximab)、西依匹莫单抗 (Epitumomab cituxetan)、厄利珠单抗 (Erlizumab)、厄马索单抗 (Ertumaxomab)、埃图力珠单抗 (Etrolizumab)、依伐单抗 (Evinacumab)、艾沃单抗 (Evolocumab)、艾韦单抗 (Exbivirumab)、法索单抗 (Fanolesomab)、法拉莫单抗 (Faralimomab)、法拉图组单抗 (Farletuzumab)、法希姆单抗 (Fasinumab)、FBTA05、非维珠

单抗(Felvizumab)、非扎奴单抗(Fezakinumab)、费希腊妥单抗(Ficlatuzumab)、芬妥木单抗(Figitumumab)、福利木单抗(Firivumab)、弗兰托单抗(Flanvotumab)、斐替克单抗(Fletikumab)、芳妥珠单抗(Fontolizumab)、弗罗鲁单抗(Foralumab)、福拉韦单抗(Foravirumab)、夫苏木单抗(Fresolimumab)、弗兰单抗(Fulranumab)、弗图希单抗(Futuximab)、加利昔单抗(Galiximab)、盖尼塔单抗(Ganitumab)、盖坦德单抗(Gantenerumab)、加维莫单抗(Gavilimumab)、加沃坦珠单抗(Gevokizumab)、吉仁土希单抗(Girentuximab)、维德汀单抗(Glembatumumab vedotin)、戈利昔单抗(Gomiliximab)、古谢夫单抗(Guselkumab)、替伊立珠单抗(Ibalizumab)、伊巴利珠单抗(Ibalizumab)、依库单抗(Icrucumab)、伊达珠单抗(Idarucizumab)、伊戈伏单抗(Igovomab)、IMAB362、Imalumab、英西单抗(Imciromab)、英戈土珠单抗(Imgatuzumab)、英克拉库单抗(Inclacumab)、依坦希单抗(Indatuximab ravtansine)、英度妥单抗-维汀(Indusatumab vedotin)、伊诺莫单抗(Inolimomab)、伊珠单抗奥佐米星(Inotuzumab ozogamicin)、英妥木单抗(Intetumumab)、英妥木单抗(Iratumumab)、Isatuximab、依拓珠单抗(Itolizumab)、希凯珠单抗(Ixekizumab)、凯利昔单抗(Keliximab)、拉姆布罗力珠单抗(Lambrolizumab)、拉姆帕力珠单抗(Lampalizumab)、来金珠单抗(Lebrikizumab)、来马索单抗(Lemalesomab)、Lenzilumab、乐地单抗(Lerdelimumab)、来沙木单抗(Lexatumumab)、利韦单抗(Libivirumab)、维利伐妥单抗(Lifastuzumab vedotin)、利格珠单抗(Ligelizumab)、利洛单抗-赛塔坦(Lilotomab satetraxetan)、林妥珠单抗(Lintuzumab)、立鲁单抗(Lirilumab)、罗德希珠单抗(Lodelcizumab)、洛克韦单抗(Lokivetmab)、莫洛伐妥单抗(Lorvotuzumab mertansine)、鲁卡木单抗(Lucatumumab)、Lulizumab pegol、鲁昔单抗(Lumiliximab)、鲁曲单抗(Lumretuzumab)、马格土希单抗(Margetuximab)、马司莫单抗(Maslimomab)、马妥珠单抗(Matuzumab)、美力姆单抗(Mavrilimumab)、美替木单抗(Metelimumab)、米拉珠单抗(Milatuzumab)、明瑞莫单抗(Minretumomab)、米维妥昔单抗-索拉素(Mirvetuximab soravtansine)、米妥莫单抗(Mitumomab)、莫格穆里单抗(Mogamulizumab)、莫罗木单抗(Morolimumab)、莫罗单抗免疫(Morolimumab immune)、莫他珠单抗(Motavizumab)、莫希土姆单抗(Moxetumomab pasudotox)、莫罗单抗-CD3(Muromonab-CD3)、他那可单抗(Nacolomab tafenatox)、纳米路单抗(Namilumab)、他那莫单抗(Naptumomab estafenatox)、纳瑞特单抗(Narnatumab)、奈巴库单抗(Nebacumab)、奈昔木单抗(Necitumumab)、奈莫珠单抗(Nemolizumab)、奈瑞莫单抗(Nerelimomab)、耐西维单抗(Nesvacumab)、疏诺莫单抗-美培坦(Nofetumomab merpentan)、奥比妥昔单抗(Obiltoxaximab)、奥匹妥珠单抗(Obinutuzumab)、奥卡土珠单抗(Ocaratuzumab)、奥度莫单抗(Odulimumab)、奥拉图单抗(Olaratumab)、奥卡鲁单抗(Olokizumab)、奥纳妥珠单抗(Onartuzumab)、恩妥昔单抗(Ontuxizumab)、阿昔单抗(Opicinumab)、莫奥珠单抗(Oportuzumab monatox)、奥泰单抗(Orticumab)、奥特乐土珠单抗(Otlertuzumab)、欧西鲁单抗(Oxelumab)、欧赞尼珠单抗(Ozanezumab)、奥索利单抗(Ozoralizumab)、帕昔单抗(Pagibaximab)、帕利珠单抗(Palivizumab)、帕尼库单抗(Pankomab)、帕诺库单抗(Panobacumab)、帕萨土珠单抗(Parsatuzumab)、帕考珠单抗(Pascolizumab)、帕索妥昔单抗(Pasotuxizumab)、帕特立珠单抗(Pateclizumab)、帕曲妥单抗(Patritumab)、培拉珠单抗(Perakizumab)、培克珠单抗(Pexelizumab)、平尼土珠单抗(Pinatuzumab vedotin)、平

妥莫单抗 (Pintumomab)、普拉库鲁单抗 (Placulumab)、维波达单抗 (Polatuzumab vedotin)、拍珠单抗 (Ponezumab)、普立昔单抗 (Priliximab)、普陀希单抗 (Pritoxaximab)、普立本单抗 (Pritumumab)、PRO 140、坤立珠单抗 (Quilizumab)、雷库图单抗 (Racotumomab)、雷德图单抗 (Radretumab)、雷韦单抗 (Rafivirumab)、雷潘昔单抗 (Ralpancizumab)、雷莫芦单抗 (Ramucirumab)、雷珠单抗 (Ranibizumab)、雷昔库单抗 (Raxibacumab)、瑞伐珠单抗 (Refanezumab)、瑞加韦单抗 (Regavirumab)、利妥木单抗 (Rilotumumab)、利妥昔单抗 (Rinucumab)、罗妥木单抗 (Robatumumab)、罗勒杜单抗 (Roledumab)、罗姆苏珠单抗 (Romosozumab)、罗利珠单抗 (Rontalizumab)、罗维珠单抗 (Rovelizumab)、鲁利珠单抗 (Ruplizumab)、妥珠单抗-格维他 (Sacituzumab govitecan)、沙玛立珠单抗 (Samalizumab)、沙鲁单抗 (Sarilumab)、沙妥莫单抗 (Satumomab pendetide)、司库钦单抗 (Secukinumab)、司瑞斑图单抗 (Seribantumab)、斯图希单抗 (Setoxaximab)、司韦单抗 (Sevirumab)、SGN-CD19A、SGN-CD33A、西法木单抗 (Sifalimumab)、西图希单抗 (Siltuximab)、西姆土珠单抗 (Simtuzumab)、西利珠单抗 (Siplizumab)、希瑞库单抗 (Sirukumab)、维索菲妥单抗 (Sofituzumab vedotin)、苏兰珠单抗 (Solanezumab)、苏力图单抗 (Solitomab)、松普希珠单抗 (Sonepcizumab)、松妥珠单抗 (Sontuzumab)、司他芦单抗 (Stamulumab)、硫索单抗 (Sulesomab)、索维单抗 (Suvizumab)、他贝鲁单抗 (Tabalumab)、他珠单抗 (Tacatumumab tetraxetan)、他度珠单抗 (Tadocizumab)、他利珠单抗 (Talizumab)、他尼珠单抗 (Tanezumab)、普利妥单抗-帕普毒素 (Taplitumomab paptox)、塔雷克斯顿单抗 (Tarextumab)、替非珠单抗 (Tefibazumab)、阿替莫单抗 (Telimomab aritox)、替妥莫单抗 (Tenatumomab)、替奈昔单抗 (Teneliximab)、替普单抗 (Teprotumumab)、司他洛单抗 (Tesidolumab)、替妥洛明单抗 (Tetulomab)、TGN1412、替西木单抗/曲美木单抗 (Ticilimumab/tremelimumab)、替加珠单抗 (Tigatuzumab)、替拉珠单抗 (Tildrakizumab)、TNX-650、托利珠单抗 (Toralizumab)、托沙单抗 (Tosatoxumab)、托维图单抗 (Tovetumab)、曲洛青木单抗 (Tralokinumab)、TRBS07、曲加珠单抗 (Tregalizumab)、特伐单抗 (Trevogrumab)、西莫白介素单抗 (Tucotuzumab celmoleukin)、妥韦单抗 (Tuvirumab)、乌妥昔单抗 (Ublituximab)、优隆单抗 (Ulocuplumab)、乌瑞鲁单抗 (Urelumab)、乌珠单抗 (Urtoxazumab)、维凡多鲁单抗 (Vandortuzumab vedotin)、伐提克图单抗 (Vantictumab)、维库珠单抗 (Vanucizumab)、伐利昔单抗 (Vapaliximab)、伐利单抗 (Varlilumab)、维特立珠单抗 (Vatelizumab)、维妥珠单抗 (Veltuzumab)、维帕莫单抗 (Vepalimomab)、维西库单抗 (Vesencumab)、维西珠单抗 (Visilizumab)、伏司妥珠单抗马佛多汀 (Vorsetuzumab mafodotin)、伏妥昔单抗 (Votumumab)、扎芦木单抗 (Zalutumumab)、扎木单抗 (Zanolimumab)、扎土希单抗 (Zatuximab)、齐拉木单抗 (Ziralimumab)、阿佐莫单抗 (Zolimomab aritox) 等。

[0307] 在一些情况下,本公开的蛋白水解可切割的嵌合多肽可以诱导细胞中T细胞受体 (TCR) 的表达。可使用本公开的方法通过嵌合多肽诱导任何TCR,包括例如对多种表位中的任何表位有特异性的TCR,所述表位包括例如在癌细胞表面上表达的表位、癌细胞表面上的肽-MHC复合物等。TCR通常包括 α 链和 β 链;并且识别抗原(当由主要组织相容性复合物呈递时)。在一些情况下,TCR是工程化TCR。

[0308] 可以使用本公开的方法诱导具有免疫细胞活化功能的任何工程化TCR。此类TCR包

括例如抗原特异性TCR、单克隆TCR(MTCR)、单链MTCR、高亲和力CDR2突变TCR、CD1结合MTCR、高亲和力NY-ESO TCR、VYG HLA-A24端粒酶TCR,包括例如在以下文献中描述的那些:PCT公开号WO 2003/020763,WO 2004/033685,WO2004/044004,WO 2005/114215,WO 2006/000830,WO 2008/038002,WO 2008/039818,WO 2004/074322,WO 2005/113595,WO2006/125962;Strommes等Immunol Rev.2014;257(1):145-64;Schmitt等Blood.2013;122(3):348-56;Chapuls等Sci Transl Med.2013;5(174):174ra27;Thaxton等Hum Vaccin Immunother.2014;10(11):3313-21(PMID:25483644);Gschweng等Immunol Rev.2014;257(1):237-49(PMID:24329801);Hinrichs等Immunol Rev.2014;257(1):56-71(PMID:24329789);Zoete等Front Immunol.2013;4:268(PMID:24062738);Marr等Clin Exp Immunol.2012;167(2):216-25(PMID:22235997);Zhang等Adv Drug Deliv Rev.2012;64(8):756-62(PMID:22178904);Chhabra等Scientific World Journal.2011;11:121-9(PMID:21218269);Boulter等Clin Exp Immunol.2005;142(3):454-60(PMID:16297157);Sami等Protein Eng Des Sel.2007;20(8):397-403;Boulter等Protein Eng.2003;16(9):707-11;Ashfield等IDrugs.2006;9(8):554-9;Li等Nat Biotechnol.2005;23(3):349-54;Dunn等Protein Sci.2006;15(4):710-21;Liddy等Mol Biotechnol.2010;45(2);Liddy等Nat Med.2012;18(6):980-7;Oates等Oncoimmunology.2013;2(2):e22891;McCormack等Cancer Immunol Immunother.2013Apr;62(4):773-85;Bossi等Cancer Immunol Immunother.2014;63(5):437-48和Oates等Mol Immunol.2015Oct;67(2Pt A):67-74;其公开内容通过引用整体并入本文。

[0309] 在一些情况下,本公开的嵌合多肽诱导靶向癌抗原(包括例如细胞内癌抗原)的工程化TCR的表达。在一些情况下,由本公开的嵌合多肽诱导表达的工程化TCR是靶向下面的表2中所列的抗原靶标的工程化TCR。

[0310] 表2:工程化TCR靶标

靶标	HLA	参考文献
NY-ESO-1	HLA-A2	J Immunol. (2008) 180(9):6116-31
MART-1	HLA-A2	J Immunol. (2008) 180(9):6116-31; Blood.(2009) 114(3):535-46
MAGE-A3	HLA-A2	J Immunother.(2013) 36(2):133-51
MAGE-A3	HLA-A1	Blood.(2013) 122(6):863-71
CEA	HLA-A2	Mol Ther. (2011) 19(3):620-626
gp100	HLA-A2	Blood.(2009) 114(3):535-46
WT1	HLA-A2	Blood.(2011) 118(6):1495-503
HBV	HLA-A2	J Hepatol.(2011) 55(1):103-10
gag (Wt 和/或 $\alpha/6$)	HLA-A2	Nat Med. (2008) 14(12):1390-5
P53	HLA-A2	Hum Gene Ther. (2008) 19(11):1219-32
与 DR4 结合的 TRAIL	N/A	J Immunol. (2008) 181(6):3769-76
HPV-16 (E6 和/或 E7)	HLA-A2	Clin Cancer Res.(2015) 21(19):4431-9
存活素	HLA-A2	J Clin Invest.(2015) 125(1):157-68
KRAS 突变体	HLA-A11	Cancer Immunol Res.(2016) 4(3):204-14
SSX2	HLA-A2	PLoS One.(2014) 9(3):e93321
MAGE-A10	HLA-A2	J ImmunoTherapy Cancer.(2015) 3(增刊 2):P14
MAGE-A4	HLA-A24	Clin Cancer Res.(2015) 21(10):2268-77
AFP	HLA-A2	J ImmunoTherapy Cancer.(2013) 1(增刊 1):P10

[0311] 在一些情况下,靶向特定抗原的表达的TCR可被描述为抗[抗原]TCR。因此,在一些情况下,可由本公开的嵌合多肽诱导表达的示例性TCR包括但不限于例如抗NY-ESO-1TCR;抗MART-1TCR;抗MAGE-A3TCR;抗MAGE-A3TCR;抗CEA TCR;抗gp100TCR;抗WT1TCR;抗HBV TCR;抗gag (Wt和/或 $\alpha/6$) TCR;抗P53TCR;与DR4TCR结合的抗TRAIL;抗HPV-16 (E6和/或E7) TCR;抗存活素TCR;抗KRAS突变型TCR;抗SSX2TCR;抗MAGE-A10TCR;抗MAGE-A4TCR;抗AFP TCR;等等。

[0313] 在一些情况下,TCR是抗NY-ESO1TCR (例如,抗HLA-A2/NY-ESO1scTv)。在一些情况下,抗NY-ESO1TCR具有以下顺序:

METLLGLLILWLQLQWVSSKQEVTPQIPAALSVPEGENLVLNCSFTDSAIYNLQWFRQDP
GKGLTSLLLIQSSQREQTSGRNLNASLDKSSGRSTLYIAASQPGDSATYLC AVRPLLDGTIYPTFGR
[0314] GTSLIVHPGSADDAKKDAKKDGKMSIGLLCCAALLWAGPVNAGVTQTPKFQVLKTGQS
MTLQCAQDMNHEYMSWYRQDPGMGLRLIHYSVGAGTTDRGEVPNGYNVSRSTIEDFPLRLLS
AAPSQTSVYFCASSYVGDTGELFFGEGSRLTVL (SEQ ID NO:116)。

[0315] 有用的TCR包括对其各自抗原具有野生型亲和力的那些以及对其各自抗原具有增强的亲和力的那些。对其各自抗原具有增强的亲和力的TCR可称为“亲和力增强”或“增强亲和力”TCR。TCR的亲和力可以通过任何方便的手段增强,包括但不限于结合位点工程化(即,合理设计)、筛选(例如,TCR展示)等。亲和力增强TCR和产生增强亲和力TCR的方法的非限制性实例包括但不限于例如在PCT公开号20150118208、2013256159、20160083449; 20140349855、20100113300、20140371085、20060127377、20080292549、20160280756、

201400651111、20130058908、20110038842、20110014169、2003276403等(其公开内容通过引用整体并入本文)中描述的那些。

[0316] 在一些情况下,有用的TCR还可包括包含一个或多个半胱氨酸修饰的经修饰的TCR链。此类半胱氨酸修饰可以在两个经修饰的TCR链之间配对。当在两条TCR链之间配对时,相应的修饰可导致配对链之间的重组二硫键。

[0317] 在一些实施方案中,TCR可包括 α 链中的第一半胱氨酸修饰和 β 链中的第二半胱氨酸修饰,其中当两条链存在于细胞中时,所述第一半胱氨酸修饰和所述第二半胱氨酸修饰在 α 链与 β 链之间形成重组二硫键。形成重组二硫键的此类半胱氨酸修饰可称为“对应半胱氨酸修饰”。

[0318] 在一些情况下,经修饰的TCR α 链可包括残基至半胱氨酸的取代,导致足以产生重组二硫键的半胱氨酸修饰。在TCR β 链中具有对应残基(当其突变成半胱氨酸时导致重组二硫键)的TCR α 链的任何适当残基可用于产生半胱氨酸修饰的 α 链。在一些情况下,取代的残基是存在于TCR α 恒定区中的残基。在一些情况下,取代是酪氨酸至半胱氨酸的取代。在一些情况下,取代是T48C取代或相应的突变,诸如存在于以下人TCR α 链恒定区序列中的T48C取代:PNIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS (SEQ ID NO:131)。在一些情况下,取代是T84C取代或相应的突变,诸如存在于以下小鼠TCR α 链恒定区序列中的T84C取代:PYIQNPEPAVYQLKDRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKTVLDMKAMD SKSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNACYPSSDVPDATLTEKSFETDMNLFQNLVSMGLRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS (SEQ ID NO:132)。

[0319] 在一些情况下,主题TCR α 链或其相应结构域(例如, α 可变结构域、 α 恒定结构域、 α 跨膜结构域、 α 连接肽结构域等)可与半胱氨酸修饰的 α 链诸如例如上文提供的含有T48C或T84C的TCR α 序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%或100%氨基酸序列同一性。

[0320] 在一些情况下,经修饰的TCR β 链可包括残基至半胱氨酸的取代,导致足以产生重组二硫键的半胱氨酸修饰。在TCR β 链中具有对应残基(当其突变成半胱氨酸时导致重组二硫键)的TCR β 链的任何适当残基可用于产生半胱氨酸修饰的 β 链。在一些情况下,取代的残基是存在于TCR β 恒定区中的残基。在一些情况下,取代是丝氨酸至半胱氨酸的取代。在一些情况下,取代是S58C取代或相应的突变,诸如存在于以下人TCR β 链恒定区序列中的S58C取代:EDLNKVFPPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVLSALVLMAMVKRKDF (SEQ ID NO:133)。在一些情况下,取代是S79C取代或相应的突变,诸如存在于以下小鼠TCR β 链恒定区序列中的S79C取代:EDLRNVTPPKVSLFEP SKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVCATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVMMAMVKRKNS (SEQ ID NO:134)。

[0321] 在一些情况下,主题TCR β 链或其相应结构域(例如, β 可变结构域、 β 恒定结构域、 β 跨膜结构域、 β 连接肽结构域等)可与半胱氨酸修饰的 β 链诸如例如上文提供的含有S58C或S79C的TCR β 序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少

约98%或100%氨基酸序列同一性。

[0322] 在一些情况下,治疗性POI可以是先天-免疫响应诱导剂。如本文中所用,“先天-免疫响应诱导剂”是指当在哺乳动物中表达时诱导先天免疫响应的任何蛋白质。先天免疫诱导剂包括但不限于例如源自细菌的蛋白质或其片段、源自病毒的蛋白质或其片段、源自真菌的蛋白质或其片段、源自哺乳动物寄生虫(包括例如人寄生虫)的蛋白质或其片段。当由哺乳动物细胞表达时诱导先天免疫响应的任何蛋白质可用作本公开的先天-免疫诱导剂。在一些情况下,先天免疫响应诱导剂可以是鞭毛蛋白。

[0323] 在一些情况下,本公开的嵌合多肽可以在细胞上表达,使得在结合嵌合多肽的特异性结合配偶体后,嵌合多肽的细胞内结构域在细胞内诱导先天-免疫响应诱导剂从核酸序列的转录。在一些情况下,本公开的嵌合多肽可在细胞上表达,使得在结合肽-MHC特异性结合配偶体后,嵌合多肽的细胞内结构域诱导先天-免疫响应诱导剂的转录。

[0324] 在一些情况下,治疗性POI可以是免疫抑制因子。如本文中所用,“免疫抑制因子”是指当在哺乳动物中表达时抑制免疫响应的任何蛋白质。免疫抑制因子包括但不限于例如免疫抑制细胞因子(例如,IL-10)、免疫抑制性细胞间信号传导配体(例如,PD-L1)、免疫抑制性分泌蛋白(例如,TGF- β)、免疫抑制性抗体(例如,抗CD3抗体(例如,Orthoclone OKT3(也称莫罗单抗-CD3)等)、抗CD25抗体(例如,巴利昔单抗、达珠单抗等)、抗CD52抗体(例如,Campath-1H)(也称阿仑珠单抗)等),等等。当由哺乳动物细胞表达时抑制免疫响应的任何蛋白质可用作本公开的免疫抑制因子。在一些情况下,免疫抑制因子可以是IL-10。在一些情况下,免疫抑制因子可以是PD-L1。在一些情况下,免疫抑制因子可以是TGF- β 。在一些情况下,免疫抑制因子可以是免疫抑制性抗体(例如,抗CD3抗体(例如,Orthoclone OKT3(也称莫罗单抗-CD3)等)、抗CD25抗体(例如,巴利昔单抗、达珠单抗等)、抗CD52抗体(例如,Campath-1H(也称为阿仑珠单抗)等)。

[0325] 在一些情况下,嵌合多肽可以驱动两种或更多种免疫抑制因子的表达,包括例如免疫抑制细胞因子和免疫抑制性细胞间信号传导配体、两种或更多种免疫抑制细胞因子、两种或更多种免疫抑制性细胞间信号传导配体等。在一些情况下,嵌合多肽可驱动IL-10和PD-L1两者的表达。在一些情况下,嵌合多肽可以驱动三种或更多种免疫抑制因子的表达。

[0326] 在一些情况下,本公开的嵌合多肽可以在细胞上表达,使得在结合嵌合多肽的特异性结合配偶体后,嵌合多肽的细胞内结构域在细胞内诱导免疫抑制因子从核酸序列的转录。在一些情况下,本公开的嵌合多肽可在细胞上表达,使得在结合肽-MHC特异性结合配偶体后,嵌合多肽的细胞内结构域诱导免疫抑制因子的转录。

[0327] 在一些情况下,治疗性POI可以是趋化因子。表达的趋化因子可以影响一种或多种细胞行为,包括但不限于细胞迁移。在一些情况下,本公开的嵌合受体多肽的细胞内结构域可以诱导趋化因子的表达。合适的趋化因子的实例包括例如MIP-1、MIP-1 β 、MCP-1、RANTES、IP10等。合适趋化因子的另外的实例包括但不限于趋化因子(C-C基序)配体-2(CCL2;也称为单核细胞趋化蛋白-1或MCP1);趋化因子(C-C基序)配体-3(CCL3;也称为巨噬细胞炎症蛋白-1A或MIP1A);趋化因子(C-C基序)配体-5(CCL5;也称为RANTES);趋化因子(C-C基序)配体-17(CCL17;也称为胸腺和活化调节趋化因子或TARC);趋化因子(C-C基序)配体-19(CCL19;也称为EBI1配体趋化因子或ELC);趋化因子(C-C基序)配体-21(CCL21;也称为6Ckine);C-C趋化因子受体7型(CCR7);趋化因子(C-X-C基序)配体9(CXCL9;也称为 γ 干扰

素或MIG诱导的单核因子);趋化因子(C-X-C基序)配体10(CXCL10;也称为干扰素 γ 诱导的蛋白质10或IP-10);趋化因子(C-X-C基序)配体11(CXCL11;也称为干扰素诱导型T细胞 α 化学引诱物或I-TAC);趋化因子(C-X-C基序)配体16(CXCL16;趋化因子(C基序)配体(XCL1;也称为淋巴细胞趋化因子);和巨噬细胞集落刺激因子(MCSF)。

[0328] 可适用于本文所述的嵌合多肽以及方法和回路的某些细胞内结构域及其组分包括但不限于例如PCT申请号US2016/019188(公开号W0 2016/138034)(其公开内容通过引用整体并入本文)中所描述的那些。

[0329] 另外的多肽

[0330] 本公开的嵌合多肽还可包括一种或多种另外的多肽,其中合适的另外的多肽包括但不限于信号序列;表位标签;亲和结构域;核定位信号(NLS);和产生可检测信号的多肽。一个或多个另外的序列可以在基本上任何适当的位置(包括例如在N末端、在C末端、在两个结构域之间(例如,在细胞外结构域与跨膜结构域之间、在细胞外结构域与Notch受体多肽之间、在Notch受体多肽与细胞内信号传导结构域之间等))附加到嵌合多肽上。另外的序列可以独立于其它结构域与嵌合多肽起作用,或者可以与嵌合多肽的任何结构域相结合并与其一起起作用。

[0331] 适用于本公开的嵌合多肽的信号序列包括任何真核信号序列,包括天然存在的信号序列、合成的(例如,人造的)信号序列等。

[0332] 合适的表位标签包括但不限于血凝素(HA;例如,YPYDVPDYA(SEQ ID NO:117);FLAG(例如,DYKDDDDK(SEQ ID NO:118);c-myc(例如,EQKLISEEDL;SEQ ID NO:119)等。

[0333] 亲和结构域包括可与结合配偶体(例如诸如固定在固体支持物上的结合配偶体)相互作用的肽序列,用于鉴定或纯化。当与本公开的嵌合多肽融合时,多个连续的单一氨基酸(诸如组氨酸)可用于通过与树脂柱(诸如镍琼脂糖)的高亲和力结合一步纯化重组嵌合多肽。示例性亲和结构域包括His5(HHHHH)(SEQ ID NO:120)、HisX6(HHHHHH)(SEQ ID NO:121)、C-myc(EQKLISEEDL)(SEQ ID NO:119)、Flag(DYKDDDDK)(SEQ ID NO:118)、StrepTag(WSHPQFEK)(SEQ ID NO:122)、血凝素,例如HA标签(YPYDVPDYA)(SEQ ID NO:117)、GST、硫氧还蛋白、纤维素结合结构域、RYIRS(SEQ ID NO:123)、Phe-His-His-Thr(SEQ ID NO:124)、几丁质结合结构域、S-肽、T7肽、SH2结构域、C末端RNA标签、WEAAAREACCRECCARA(SEQ ID NO:125)、金属结合结构域诸如锌结合结构域或钙结合结构域,诸如来自钙结合蛋白(例如,钙调蛋白、肌钙蛋白C、钙调神经磷酸酶B、肌球蛋白轻链、恢复蛋白、S-调控蛋白、视锥蛋白、VILIP、神经钙蛋白、海马钙结合蛋白、恢复性蛋白(frequenin)、钙牵蛋白、钙蛋白酶大亚基、S100蛋白、细小白蛋白、钙结合蛋白D9K、钙结合蛋白D28K和钙视网膜蛋白)的那些、内含肽、生物素、链霉抗生物素蛋白、MyoD、Id、亮氨酸拉链序列和麦芽糖结合蛋白。

[0334] 合适的核定位信号(“NLS”;在本文中也称为“核定位序列”)包括例如PKKKRKV(SEQ ID NO:126)、KRPAATKKAGQAKKKK(SEQ ID NO:127)、MVPKKKRK(SEQ ID NO:128)、MAPKKKRKVGIIHGVPAA(SEQ ID NO:129);等等。NLS可以存在于本公开的嵌合多肽的N末端;存在于本公开的嵌合多肽的N末端附近(例如,在N末端的5个氨基酸内、10个氨基酸内或20个氨基酸内);存在于本公开的嵌合多肽的C末端;存在于本公开的嵌合多肽的C末端附近(例如,在在C末端的5个氨基酸内、10个氨基酸内或20个氨基酸内);或在本公开的嵌合多肽内部。

[0335] 合适的可检测信号产生蛋白包括例如荧光蛋白;催化产生可检测信号作为产物的反应的酶;等等。

[0336] 合适的荧光蛋白包括但不限于绿色荧光蛋白 (GFP) 或其变体、GFP 的蓝色荧光变体 (BFP)、GFP 的青色荧光变体 (CFP)、GFP 的黄色荧光变体 (YFP)、增强型 GFP (EGFP)、增强型 CFP (ECFP)、增强型 YFP (EYFP)、GFPS65T、祖母绿、黄玉 (TYFP)、金星、黄水晶、mCitrine、GFPuv、去稳定化 EGFP (dEGFP)、去稳定化 ECFP (dECFP)、去稳定化 EYFP (dEYFP)、mCFPm、Cerulean、T-Sapphire、CyPet、YPet、mK0、HcRed、t-HcRed、DsRed、DsRed2、DsRed-单体、J-Red、dimer2、t-dimer2(12)、mRFP1、pocilloporin、海肾 GFP、Monster GFP、paGFP、Kaede 蛋白和点燃蛋白、藻胆蛋白和藻胆蛋白缀合物,包括 B-藻红蛋白、R-藻红蛋白和别藻蓝蛋白。荧光蛋白的其它实例包括 mHoneydew、mBanana、mOrange、dTomato、tdTomato、mTangerine、mStrawberry、mCherry、mGrape1、mRaspberry、mGrape2、mPlum (Shaner 等 (2005) Nat. Methods 2:905-909) 等。来自珊瑚虫物种的各种荧光和有色蛋白质中的任一种 (如例如 Matz 等 (1999) Nature Biotechnol. 17:969-973 中所述的) 适合使用。

[0337] 合适的酶包括但不限于辣根过氧化物酶 (HRP)、碱性磷酸酶 (AP)、 β -半乳糖苷酶 (GAL)、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶、 β -N-乙酰氨基葡萄糖苷酶、 β -葡萄糖醛酸酶、转化酶、黄嘌呤氧化酶、萤火虫萤光素酶、葡萄糖氧化酶 (GO) 等。

[0338] 可适用于本文所述的嵌合多肽以及方法和回路的某些另外的多肽及其组分包括但不限于例如 PCT 申请号 US2016/019188 (公开号 WO 2016/138034) (其公开内容通过引用整体并入本文) 中所描述的那些。

[0339] 核酸

[0340] 本公开提供了包含编码本公开的蛋白水解可切割的嵌合多肽的核苷酸序列的核酸。在一些情况下,包含编码本公开的嵌合多肽的核苷酸序列的核酸包含在表达载体中。因此,本公开提供了重组表达载体,其包含含有编码本公开的嵌合多肽的核苷酸序列的核酸。在一些情况下,编码本公开的嵌合多肽的核苷酸序列与转录控制元件(例如,启动子;增强子等)可操作地连接。在一些情况下,转录控制元件是诱导型的。在一些情况下,转录控制元件是组成型的。在一些情况下,启动子在真核细胞中有功能。在一些情况下,启动子是细胞类型特异性启动子。在一些情况下,启动子是组织类型特异性启动子。

[0341] 取决于所用的宿主/载体系统,可以在表达载体中使用许多合适的转录和翻译控制元件中的任何一种,包括组成型和诱导型启动子、转录增强子元件、转录终止子等(参见例如, Bitter 等 (1987) Methods in Enzymology, 153:516-544)。

[0342] 启动子可以是组成型活性启动子(即,组成型地处于活性/“开”状态的启动子),其可以是诱导型启动子(即,其状态、活性/“开”或非活性/“关”受外部刺激(例如,特定温度、化合物或蛋白质的存在)控制的启动子),其可以是空间限制的启动子(即,转录控制元件、增强子等)(例如,组织特异性启动子、细胞类型特异性启动子等),以及其可以是时间限制的启动子(即,在胚胎发育的特定阶段或在生物过程的特定阶段(例如,小鼠中的毛囊循环)期间,启动子处于“开”状态或“关”状态)。

[0343] 合适的启动子和增强子元件是本领域已知的。为了在细菌细胞中表达,合适的启动子包括但不限于 lacI、lacZ、T3、T7、gpt、 λ P 和 trc。为了在真核细胞中表达,合适的启动子包括但不限于轻链和/或重链免疫球蛋白基因启动子和增强子元件;巨细胞病毒极早期启

动子;单纯疱疹病毒胸苷激酶启动子;早期和晚期SV40启动子;存在于来自逆转录病毒的长末端重复序列中的启动子;小鼠金属硫蛋白-I启动子;和各种本领域已知的组织特异性启动子。

[0344] 在一些情况下,本文描述的核酸的转录控制元件可包括顺式作用调控序列。任何合适的顺式作用调控序列可用于本文所述的核酸。例如,在一些情况下,顺式作用调节序列可以是一个或多个上游激活序列或上游激活序列(UAS)或包括一个或多个上游激活序列或上游激活序列(UAS)。在一些情况下,本文描述的核酸的UAS可以是Gal4响应性UAS。

[0345] 合适的可逆启动子,包括可逆诱导型启动子,是本领域已知的。此类可逆启动子可分离自和源自许多生物体,例如真核生物和原核生物。用于第二生物的源自第一生物体(例如,第一原核生物和第二真核生物,第一真核生物和第二真核生物等)的可逆启动子的修饰是本领域公知的。此类可逆启动子和基于此类可逆启动子但也包含另外的对照蛋白的系统包括但不限于醇调节启动子(例如,醇脱氢酶I(alcA)基因启动子、响应于醇反式激活因子(AlcR)的启动子等)、四环素调节的启动子(例如,包括TetActivators、TetON、TetOFF等的启动子系统)、类固醇调节的启动子(例如,大鼠糖皮质激素受体启动子系统、人雌激素受体启动子系统、类视黄醇启动子系统、甲状腺启动子系统、蜕皮激素启动子系统、米非司酮启动子系统等)、金属调节的启动子(例如,金属硫蛋白启动子系统等)、发病机制相关调节的启动子(例如,水杨酸调节的启动子、乙烯调节的启动子、苯并噻二唑调节的启动子等)、温度调节的启动子(例如,热休克诱导型启动子(例如,HSP-70、HSP-90、大豆热激启动子等)、光调节的启动子、合成诱导型启动子等。

[0346] 适合使用的诱导型启动子包括本文所述或本领域普通技术人员已知的任何诱导型启动子。诱导型启动子的实例包括但不限于化学/生物化学调节和物理调节的启动子,诸如醇调节的启动子、四环素调节的启动子(例如,无水四环素(aTc)-响应性启动子和其它四环素响应性启动子系统,其包括四环素阻遏蛋白(tetR)、四环素操纵子序列(tetO)和四环素反式激活因子融合蛋白(tTA))、类固醇调节的启动子(例如,基于大鼠糖皮质激素受体的启动子、人雌激素受体、蛾蜕皮激素受体和来自类固醇/视黄醇/甲状腺受体超家族的启动子)、金属调节的启动子(例如,源自酵母、小鼠和人的金属硫蛋白(结合和隔离金属离子的蛋白质)基因的启动子)、发病机制调节的启动子(例如,由水杨酸、乙烯或苯并噻二唑(BTH)诱导的)、温度/热诱导型启动子(例如,热休克启动子)和光调节的启动子(例如,来自植物细胞的光响应性启动子)。

[0347] 在一些情况下,启动子是CD8细胞特异性启动子、CD4细胞特异性启动子、嗜中性粒细胞特异性启动子或NK特异性启动子。例如,可以使用CD4基因启动子;参见,例如,Salmon等(1993)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:7739;和Marodon等(2003)Blood 101:3416。作为另一个实例,可使用CD8基因启动子。NK细胞特异性表达可以通过使用Ncr1(p46)启动子来实现;参见,例如,Eckelhart等(2011)Blood 117:1565。

[0348] 在一些情况下,包含编码本公开的嵌合多肽的核苷酸序列的核酸是重组表达载体或包含在重组表达载体中。在一些实施方案中,重组表达载体是病毒构建体,例如重组腺相关病毒(AAV)构建体、重组腺病毒构建体、重组慢病毒构建体、重组逆转录病毒构建体等。在一些情况下,包含编码本公开的嵌合多肽的核苷酸序列的核酸是重组慢病毒载体。在一些情况下,包含编码本公开的嵌合多肽的核苷酸序列的核酸是重组AAV载体。

[0349] 合适的表达载体包括但不限于病毒载体(例如,基于以下病毒的载体:痘苗病毒;脊髓灰质炎病毒;腺病毒(参见,例如,Li等,Invest Ophthalmol Vis Sci 35:2543 2549,1994;Borrás等,Gene Ther 6:515 524,1999;Li和Davidson,PNAS 92:7700 7704,1995;Sakamoto等,Hum Gene Ther 5:1088 1097,1999;WO 94/12649,WO 93/03769;WO 93/19191;WO 94/28938;WO 95/11984和WO 95/00655);腺相关病毒(参见,例如,Ali等,Hum Gene Ther 9:81 86,1998,Flannery等,PNAS 94:6916 6921,1997;Bennett等,Invest Ophthalmol Vis Sci 38:2857 2863,1997;Jomary等,Gene Ther 4:683 690,1997,Rolling等,Hum Gene Ther 10:641 648,1999;Ali等,Hum Mol Genet 5:591 594,1996;Srivastava于WO 93/09239中,Samulski等,J. Vir. (1989) 63:3822-3828;Mendelson等,Virol. (1988) 166:154-165;和Flotte等,PNAS (1993) 90:10613-10617);SV40;单纯疱疹病毒;人免疫缺陷病毒(参见,例如,Miyoshi等,PNAS 94:10319 23,1997;Takahashi等,J Virol 73:7812 7816,1999)的载体;逆转录病毒载体(例如,鼠白血病病毒、脾坏死病毒,和源自逆转录病毒诸如劳斯肉瘤病毒、哈维肉瘤病毒、禽白血病病毒、慢病毒、人免疫缺陷病毒、骨髓增殖肉瘤病毒和乳房肿瘤病毒);等等。在一些情况下,载体是慢病毒载体。同样合适的是转座子介导的载体,诸如piggyback和sleeping beauty载体。

[0350] 本公开的核酸可包括编码目标多肽(POI)的核酸序列。POI可以基本上任何多肽,并且可以包括但不限于具有研究意义的多肽(例如,报告多肽、突变的多肽、新颖的合成多肽等)、具有治疗意义的多肽(例如,天然存在的治疗性蛋白质、重组治疗性多肽等)、具有工业意义的多肽(例如,工业应用诸如例如制造中使用的多肽)等。

[0351] 在一些情况下,POI可以是转录激活因子。在一些情况下,POI可以是CAR。在一些情况下,POI可以是TCR。在一些情况下,POI可以是抗体。在一些情况下,POI可以是嵌合双特异性结合成员。在一些情况下,POI可以是先天-免疫响应诱导剂。在一些情况下,POI可以是免疫抑制因子。在一些情况下,POI可以是如本文所述的蛋白水解可切割的嵌合多肽,例如,如本文所述的多组分回路中所用的。

[0352] 可适用于本文所述的嵌合多肽以及方法和回路的某些核酸及其组分包括但不限于例如PCT申请号US2016/019188(公开号W02016/138034)(其公开内容通过引用整体并入本文)中所描述的那些。

[0353] 细胞

[0354] 本公开包括经工程化以表达如本文所述的嵌合多肽的细胞。在一些情况下,本公开的细胞将包括编码如本文所述的嵌合多肽的核酸。在一些情况下,本公开的细胞将包括与响应本公开的嵌合多肽的释放的细胞内结构域的转录控制元件(例如转录激活因子)可操作地连接的核酸,从而在嵌合多肽活化后诱导所述核酸的表达。任何目标多肽可以从细胞内的核酸编码,所述核酸与响应于本公开的嵌合多肽的转录控制元件可操作地连接。

[0355] 本公开的方法可用于调节任何真核细胞的活性。在一些情况下,细胞是体内的。在一些情况下,细胞是离体的。在一些情况下,细胞是体外的。在一些情况下,细胞是哺乳动物细胞。在一些情况下,细胞是人细胞。在一些情况下,细胞是非人灵长类动物细胞。在一些情况下,细胞是啮齿目动物细胞。在一些情况下,细胞是小鼠细胞。在一些情况下,细胞是大鼠细胞。

[0356] 合适的细胞包括神经细胞、肝细胞、肾细胞、免疫细胞、心脏细胞、骨骼肌细胞、平

滑肌细胞、肺细胞;等等。

[0357] 合适的细胞包括干细胞(例如胚胎干(ES)细胞、诱导的多能干(iPS)细胞;生殖细胞(例如,卵母细胞、精子、卵原细胞、精原细胞等);体细胞例如成纤维细胞、少突胶质细胞、神经胶质细胞、造血细胞、神经元、肌细胞、骨细胞、肝细胞、胰腺细胞等。

[0358] 合适的细胞包括人胚胎干细胞、胎儿心肌细胞、肌成纤维细胞、间充质干细胞、自体移植的扩增的心肌细胞、脂肪细胞、全能细胞、多能细胞、血液干细胞、成肌细胞、成体干细胞、骨髓细胞、间充质细胞、胚胎干细胞、实质细胞、上皮细胞、内皮细胞、间皮细胞、成纤维细胞、成骨细胞、软骨细胞、外源细胞、内源细胞、干细胞、造血干细胞、骨髓源性祖细胞、心肌细胞、骨骼细胞、胎儿细胞、未分化细胞、多能祖细胞、单能祖细胞、单核细胞、心肌成肌细胞、骨骼肌成肌细胞、巨噬细胞、毛细血管内皮细胞、异种细胞、同种异体细胞和出生后干细胞。

[0359] 在一些情况下,细胞是免疫细胞、神经元、上皮细胞和内皮细胞或干细胞。在一些情况下,免疫细胞是T细胞、B细胞、单核细胞、天然杀伤细胞、树突状细胞或巨噬细胞。在一些情况下,免疫细胞是细胞毒性T细胞。在一些情况下,免疫细胞是辅助T细胞。在一些情况下,免疫细胞是调节性T细胞(Treg)。

[0360] 在一些情况下,细胞是干细胞。在一些情况下,细胞是诱导的多能干细胞。在一些情况下,细胞是间充质干细胞。在一些情况下,细胞是间造血干细胞。在一些情况下,细胞是成体干细胞。

[0361] 合适的细胞包括支气管肺泡干细胞(BASC)、隆突上皮干细胞(bESC)、角膜上皮干细胞(CESC)、心脏干细胞(CSC)、表皮神经嵴干细胞(eNCSC)、胚胎干细胞(ESC)、内皮祖细胞(EPC)、肝卵圆细胞(HOC)、造血干细胞(HSC)、角质形成细胞干细胞(KSC)、间充质干细胞(MSC)、神经干细胞(NSC)、胰腺干细胞(PSC)、视网膜干细胞(RSC)和皮肤源性前体细胞(SKP)。

[0362] 在一些情况下,干细胞是造血干细胞(HSC),并且转录因子诱导HSC分化为红细胞、血小板、淋巴细胞、单核细胞、中性粒细胞、嗜碱性粒细胞或嗜酸性粒细胞。在某些情况下,干细胞是间充质干细胞(MSC),并且转录因子诱导MSC分化成结缔组织细胞诸如骨骼、软骨、平滑肌、肌腱、韧带、基质、骨髓、真皮或脂肪的细胞。

[0363] 本公开的细胞可以是经遗传修饰的宿主细胞,例如,用本公开的核酸修饰的宿主细胞,即用包含编码本公开的嵌合多肽的核苷酸序列的核酸遗传修饰的宿主细胞。在一个实施方案中,本公开提供了在细胞(例如,经遗传修饰以含有本公开的核酸的宿主细胞)中诱导异源多肽表达的方法。该方法通常涉及使细胞与本公开的嵌合多肽的特异性结合成员的结合配偶体接触。此类结合诱导Notch受体多肽在一个或多个蛋白水解切割位点处的切割,从而释放细胞内结构域。细胞内结构域的释放可以调节细胞的活性,例如,诱导异源基因或编码序列的表达。

[0364] 在一个实施方案中,本公开的方法通常涉及使细胞与结合本公开的嵌合多肽的特异性结合成员的肽-MHC接触。此类结合诱导Notch受体多肽在一个或多个蛋白水解切割位点处的切割,从而释放细胞内结构域。细胞内结构域的释放可以调节细胞的活性,例如,诱导异源基因或编码序列的表达。

[0365] 在一些情况下,细胞是真核细胞。在一些情况下,细胞是哺乳动物细胞、两栖动物

细胞、爬行动物细胞、禽类细胞或植物细胞。在一些情况下,细胞是植物细胞。

[0366] 在一些情况下,细胞是哺乳动物细胞。在一些情况下,细胞是人细胞。在一些情况下,细胞是小鼠细胞。在一些情况下,细胞是大鼠细胞。在一些情况下,细胞是非人灵长类动物细胞。在一些情况下,细胞是兔形目动物细胞。在一些情况下,细胞是有蹄类动物细胞。

[0367] 在一些情况下,细胞是免疫细胞,例如T细胞、B细胞、巨噬细胞、树突状细胞、天然杀伤细胞、单核细胞等。在一些情况下,细胞是T细胞。在一些情况下,细胞是细胞毒性T细胞(例如,CD8⁺T细胞)。在一些情况下,细胞是辅助T细胞(例如,CD4⁺T细胞)。在一些情况下,细胞是调节性T细胞(“Treg”)。在一些情况下,细胞是B细胞。在一些情况下,细胞是巨噬细胞。在一些情况下,细胞是树突状细胞。在一些情况下,细胞是外周血单核细胞。在一些情况下,细胞是单核细胞。在一些情况下,细胞是天然杀伤(NK)细胞。在一些情况下,细胞是CD4⁺、FOXP3⁺Treg细胞。在一些情况下,细胞是CD4⁺、FOXP3-Treg细胞。

[0368] 在一些情况下,细胞获自个体。例如,在一些情况下,细胞是原代细胞。作为另一个实例,细胞是从个体获得的干细胞或祖细胞。

[0369] 作为一个非限制性实例,在一些情况下,细胞是获自个体的免疫细胞。作为一个实例,细胞可以是获自个体的T淋巴细胞。作为另一个实例,细胞是获自个体的细胞毒性细胞(例如,细胞毒性T细胞、辅助T细胞等)。作为另一个实例,细胞可以是获自个体的辅助T细胞。作为另一个实例,细胞可以是获自个体的调节性T细胞。作为另一个实例,细胞可以是获自个体的NK细胞。作为另一个实例,细胞可以是获自个体的巨噬细胞。作为另一个实例,细胞可以是获自个体的树突状细胞。作为另一个实例,细胞可以是获自个体的B细胞。作为另一个实例,细胞可以是获自个体的外周血单核细胞。

[0370] 在一些情况下,宿主细胞是体细胞,例如成纤维细胞、造血细胞、神经元、胰腺细胞、肌细胞、骨细胞(bone cell)、肝细胞、胰腺细胞、上皮细胞、内皮细胞、心肌细胞、T细胞、B细胞、骨细胞(osteocyte)等。

[0371] 在一些情况下,对细胞进行遗传修饰以表达两种或更多种不同的本公开的嵌合多肽,包括但不限于例如2种不同的本公开的嵌合多肽、3种不同的本发明的嵌合多肽、4种不同的本公开的嵌合多肽、5种不同的本公开的嵌合多肽等。

[0372] 可适用于本文所述的嵌合多肽和/或在本文公开的方法和回路中被调节的某些细胞及其组分和活性包括但不限于例如PCT申请号US2016/019188(公开号W0 2016/138034)(其公开内容通过引用整体并入本文)中所描述的那些。

[0373] 回路

[0374] 本发明的嵌合多肽的细胞内结构域,当在结合配偶体与细胞外结构域的特异性结合成员结合后释放时,可以诱导如本文所述的各种多肽的表达。在一些情况下,两种或更多种多肽的诱导的表达可以产生逻辑门控回路。此类逻辑门控回路可以包括但不限于例如“与门”、“或门”、“非门”及其组合,包括例如高阶门,包括例如更高阶与门、高阶或门、高阶非门、高阶组合门(即,使用与门、或门和/或非门的某种组合的门)。

[0375] 本公开的“与”门包括需要两个或更多个输入以传播信号的情况。例如,在一些情况下,与门允许通过本公开的嵌合多肽和第二结合依赖性分子进行信号传导。在与门中,需要两个输入例如两种抗原用于通过回路进行信号传导。

[0376] 本公开的“或”门包括允许两个或更多个输入中的任一个传播信号的情况。例如,

在一些情况下,或门允许通过本公开的两种不同嵌合多肽中的任一种进行信号传导。在或门中,任何一个输入(例如,两种抗原中的任一种)可以诱导回路的信号传导输出。在一个实施方案中,可以通过使用两种单独的分子或构建体来实现或门。在另一个实施方案中,或门可以通过使用识别两种抗原的单一构建体,包括例如具有两种不同特异性结合成员(各自结合不同的结合配偶体但两种配偶体均可激活嵌合多肽)的蛋白水解可切割的嵌合多肽,来实现。在另一个实施方案中,或门可以通过使用识别两种抗原的单一构建体,包括例如具有两种不同抗体特异性结合成员(各自结合不同的抗原但两种抗原均可激活嵌合多肽)的蛋白水解可切割的嵌合多肽,来实现。

[0377] 本公开的“非”门包括输入能够阻止信号传播的情况。例如,在一些情况下,非门抑制通过本公开的嵌合多肽进行的信号传导。在一个实施方案中,非门可包括结合相互作用的抑制。例如,阻止本公开的裂解嵌合多肽的部分的结合的竞争性抑制剂可以用作阻止通过回路的信号传导的非门。在另一个实施方案中,非门可包括回路的元件的功能性抑制。例如,功能性阻止通过本公开的嵌合多肽进行的信号传导或通过回路进行的信号传导的结果的抑制剂可用作非门。

[0378] 在一些情况下,免疫抑制剂(例如,免疫抑制因子)的产生可在本文描述的多输入回路中提供非门功能性。

[0379] 多输入门可以以各种不同方式利用非门来阻止通过回路的一些其它组件进行信号传导或当激活非门(例如,特定的阴性抗原)的信号存在时和/或在所述信号存在的情况下关闭细胞响应。例如,与+非门可包括在第一抗原存在的情况下正面影响特定细胞活性的本公开的嵌合多肽和在第二抗原存在的情况下负面影响细胞活性的本公开的嵌合多肽。

[0380] 在一些情况下,本公开的回路可利用由特异性结合成员提供的细胞内抗原的识别,所述特异性结合成员对展示细胞内抗原的肽-MHC复合物是特异的。在一些情况下,利用细胞内抗原识别的回路可将细胞内抗原识别与第二抗原的识别偶联,其中第二抗原也可以是细胞内抗原或可以是细胞外(例如,表面表达的)抗原。因此,在一些情况下,回路可以是“内-内”回路,其中回路依赖于两种细胞内抗原的识别。在一些情况下,回路可以是“内-外”回路,其中回路依赖于细胞内抗原的第一次识别和细胞外抗原的第二次识别。在一些情况下,回路可以是“外-内”回路,其中回路依赖于细胞外抗原的第一次识别和细胞内抗原的第二次识别。在一些情况下,回路可以是“外-外”回路,其中回路依赖于两种细胞外抗原的识别。此类回路不限于两种抗原,在一些情况下,可包括例如内-内-内抗原回路、内-内-外抗原回路、内-外-内抗原回路、外-内-内抗原回路、内-外-外抗原回路等。

[0381] 在一个实施方案中,“内-内”回路可包括第一嵌合多肽,所述第一嵌合多肽在结合肽-MHC背景下的第一细胞内抗原后诱导识别肽-MHC背景下的第二细胞内抗原的治疗剂表达,所述治疗剂包括例如TCR、CAR、抗体、嵌合双特异性结合成员等。在一个实施方案中,“内-内”回路可包括第一嵌合多肽,所述第一嵌合多肽在结合MHC背景下的WT1细胞内抗原后诱导识别肽-MHC背景下的第二细胞内抗原的治疗剂表达,所述治疗剂包括例如TCR、CAR、抗体、嵌合双特异性结合成员等。在一个实施方案中,“内-内”回路可包括第一嵌合多肽,所述第一嵌合多肽在结合MHC背景下的NY-ES01细胞内抗原后诱导识别肽-MHC背景下的第二细胞内抗原的治疗剂表达,所述治疗剂包括例如TCR、CAR、抗体、嵌合双特异性结合成员等。

[0382] 在一个实施方案中,“内-内”回路可包括嵌合多肽,所述嵌合多肽在结合肽-MHC背

景下的细胞内抗原后诱导识别细胞外抗原的治疗剂表达,所述治疗剂包括例如TCR、CAR、抗体、嵌合双特异性结合成员等。在一个实施方案中,“内-内”回路可包括嵌合多肽,所述嵌合多肽在结合MHC背景下的WT1细胞内抗原后诱导识别细胞外抗原的治疗剂表达,所述治疗剂包括例如TCR、CAR、抗体、嵌合双特异性结合成员等。在一个实施方案中,“内-内”回路可包括嵌合多肽,所述嵌合多肽在结合MHC背景下的NY-ESO1细胞内抗原后诱导识别细胞外抗原的治疗剂表达,所述治疗剂包括例如TCR、CAR、抗体、嵌合双特异性结合成员等。

[0383] 本公开的多输入回路和逻辑门控系统不限于具体描述的那些,并且与所描述的那些相比可以包括替代配置和/或高阶门。例如,在一些情况下,本公开的逻辑门控系统可以是两输入门、三输入门、四输入门、五输入门、六输入门、七输入门、八输入门、九输入门、十输入门或更大。本文描述的任何构建体(包括例如嵌合多肽、CAR、TCR、嵌合双特异性结合成员等)可与本文描述的任何其他构建体(包括例如嵌合多肽、CAR、TCR、嵌合双特异性结合成员、第二嵌合多肽、第二CAR、第二TCR、第二嵌合双特异性结合成员等)结合用于回路。

[0384] 可适合与本文所述的嵌合多肽以及方法一起使用的某些回路及其组分包括但不限于例如PCT申请号US2016/019188(公开号W02016/138034)(其公开内容通过引用整体并入本文)中所描述的那些。

[0385] 药盒

[0386] 本公开提供了用于实施本文所述方法和/或构建一种或多种嵌合多肽、编码嵌合多肽的核酸、其组分等的药盒。

[0387] 在一些情况下,主题药盒包含编码本公开的嵌合多肽或其一个或多个部分的核苷酸序列的表达载体。在一些情况下,主题药盒包含本公开的嵌合多肽。

[0388] 在一些情况下,主题药盒包含用或将用包含编码本公开的嵌合多肽的核苷酸序列的核酸遗传修饰的细胞,例如宿主细胞或宿主细胞系。在一些情况下,主题药盒包含用或将用包含编码本公开的嵌合多肽的核苷酸序列的重组表达载体遗传修饰的细胞,例如宿主细胞。药盒组分可存在于同一容器中,或可存在于单独的容器中。

[0389] 任何上述药盒还可包括一种或多种另外的试剂,其中此类另外的试剂可选自:稀释缓冲液;复溶液;洗涤缓冲液;对照试剂;对照表达载体;阴性对照多肽(例如,缺少一个或多个蛋白水解切割位点,使得在结合时,细胞内结构域不被释放的嵌合多肽);阳性对照多肽;用于嵌合多肽的体外产生的试剂等。

[0390] 除了上述组分以外,主题药盒还可包括使用药盒的组分来实践主题方法的说明书。用于实践本发明方法的说明书一般被记录在合适的记录介质上。例如,所述说明书可以印刷在诸如纸或塑料等基材上。因此,所述说明书可以作为包装插页存在于药盒中、存在于药盒或其组分的容器的标签中(即,与包装或分装相关联)等。在其它实施方案中,所述说明书作为电子存储数据文件存在于合适的计算机可读存储介质(例如CD-ROM、软盘、闪存驱动器等)上。在其它实施方案中,药盒中不存在实际说明书,而是提供了用于从远程源(例如,经由互联网)获取说明书的手段。该实施方案的一个实例是包括可以查看说明书和/或从其下载说明书的网址的药盒。与说明书一样,这种用于获得说明书的手段被记录在合适的基材上。

[0391] 本公开的非限制性方面的实例

[0392] 上述本主题的各方面(包括实施方案)可以是单独有益的或一个或多个其它方

面或实施方案组合地有益的。不限制前文描述,提供了如下编号的本公开的某些非限制性方面。对于本领域技术人员在阅读本公开时将显而易见的是,每个单独编号的方面可以与前面或后面的任何单独编号的方面一起使用或组合。这旨在为所有此类方面的组合提供支持,并且不限于以下明确提供的方面的组合:

[0393] 1.一种嵌合多肽,所述嵌合多肽从N末端至C末端包含以下各项且以共价键联:

[0394] a) 细胞外结构域,其包含与肽-主要组织相容性复合物(肽-MHC) 特异性结合的特异性结合成员;

[0395] b) 蛋白水解可切割的Notch受体多肽,其包含一个或多个蛋白水解切割位点;和

[0396] c) 细胞内结构域,其包含转录激活因子,其中特异性结合成员与肽-MHC的结合诱导Notch受体多肽在一个或多个蛋白水解切割位点处的切割,从而释放细胞内结构域。

[0397] 2.方面1的嵌合多肽,其中所述特异性结合成员包括抗体。

[0398] 3.方面2的嵌合多肽,其中所述抗体是纳米抗体、双链抗体、三链抗体或微抗体、F(ab')₂片段、Fab片段、单链可变片段(scFv) 或单结构域抗体(sdAb)。

[0399] 4.前述方面中任一项的嵌合多肽,其中所述特异性结合成员特异性结合包含细胞内癌抗原肽的肽-MHC。

[0400] 5.方面4的嵌合多肽,其中所述细胞内癌抗原肽是WT1肽或NY-ESO肽。

[0401] 6.前述方面中任一项的嵌合多肽,其中所述Notch受体多肽在其N末端包含一个或多个表皮生长因子(EGF) 重复序列。

[0402] 7.方面6的嵌合多肽,其中所述Notch受体多肽在其N末端包含2至11个EGF重复序列。

[0403] 8.前述方面中任一项的嵌合多肽,其中所述Notch受体多肽包含合成接头。

[0404] 9.方面8的嵌合多肽,其中所述Notch受体多肽在一个或多个EGF重复序列与一个或多个蛋白水解切割位点之间包含合成接头。

[0405] 10.前述方面中任一项的嵌合多肽,其中所述Notch受体多肽的长度为50个氨基酸至1000个氨基酸。

[0406] 11.方面10的嵌合多肽,其中所述Notch受体多肽的长度为300个氨基酸至400个氨基酸。

[0407] 12.前述方面中任一项的嵌合多肽,其中所述一个或多个蛋白水解切割位点包含S2蛋白水解切割位点、S3蛋白水解切割位点或其组合。

[0408] 13.方面12的嵌合多肽,其中所述一个或多个蛋白水解切割位点包含S2蛋白水解切割位点,其为包含Ala-Val二肽序列的ADAM-17-型蛋白酶切割位点。

[0409] 14.前述方面中任一项的嵌合多肽,其中所述一个或多个蛋白水解切割位点包含S3蛋白水解切割位点,其为包含Gly-Val二肽序列的 γ -分泌酶(γ -分泌酶) 切割位点。

[0410] 15.前述方面中任一项的嵌合多肽,其中所述一个或多个蛋白水解切割位点还包含S1蛋白水解切割位点。

[0411] 16.方面15的嵌合多肽,其中所述S1蛋白水解切割位点是弗林蛋白酶样蛋白酶切割位点,其包含氨基酸序列Arg-X-(Arg/Lys)-Arg(SEQ ID NO:130),其中X为任何氨基酸。

[0412] 17.前述方面中任一项的嵌合多肽,其中所述Notch受体多肽缺乏S1蛋白水解切割位点。

[0413] 18. 前述方面中任一项的嵌合多肽, 其中所述Notch受体多肽与图31A-32B中提供的序列具有至少85%氨基酸序列同一性。

[0414] 19. 方面18的嵌合多肽, 其中所述Notch受体多肽与图31A中提供的序列或图31B中提供的序列具有至少85%氨基酸序列同一性。

[0415] 20. 一种核酸, 其编码根据方面1-19中任一项的嵌合多肽。

[0416] 21. 方面20的核酸, 其中所述核酸还包含响应于转录激活因子的转录控制元件, 其与编码目标多肽 (POI) 的核酸序列可操作地连接。

[0417] 22. 方面21的核酸, 其中所述POI是选自由以下组成的组的异源多肽: 报告蛋白、嵌合抗原受体 (CAR)、抗体、嵌合双特异性结合成员、工程化T细胞受体 (TCR) 和先天-免疫响应诱导剂。

[0418] 23. 一种重组表达载体, 其包含根据方面20-22中任一项的核酸。

[0419] 24. 一种诱导细胞中异源多肽表达的方法, 所述方法包括:

[0420] 使细胞与肽-主要组织相容性复合物 (肽-MHC) 接触, 其中所述细胞表达根据方面1-19中任一项的嵌合多肽并且包含编码异源多肽的序列, 所述序列与响应于嵌合多肽的转录激活因子的转录控制元件可操作地连接, 从而释放嵌合多肽的细胞内结构域并诱导异源多肽的表达。

[0421] 25. 方面24的方法, 其中所述异源多肽是报告蛋白、嵌合抗原受体 (CAR)、抗体、嵌合双特异性结合成员、工程化T细胞受体 (TCR) 和先天-免疫响应诱导剂。

[0422] 26. 一种宿主细胞, 所述宿主细胞包含:

[0423] a) 根据方面20-22中任一项的编码嵌合多肽的核酸, 所述嵌合多肽与第一肽-主要组织相容性复合物 (肽-MHC) 特异性结合; 和

[0424] b) 响应于嵌合多肽的转录激活因子的转录控制元件, 所述转录控制元件与编码目标多肽 (POI) 的核酸序列可操作地连接。

[0425] 27. 方面26的宿主细胞, 其中所述宿主细胞被遗传修饰, 并且核酸和转录控制元件存在于宿主细胞的基因组内。

[0426] 28. 方面26的宿主细胞, 其中所述核酸和转录控制元件在宿主细胞内存在于染色体外。

[0427] 29. 方面26-28中任一项的宿主细胞, 其中所述POI是异源多肽。

[0428] 30. 方面29的宿主细胞, 其中所述异源多肽选自由以下组成的组: 报告蛋白、嵌合抗原受体 (CAR)、抗体、嵌合双特异性结合成员、工程化T细胞受体 (TCR) 和先天-免疫响应诱导剂。

[0429] 31. 方面30的宿主细胞, 其中所述异源多肽是与第二肽-MHC特异性结合的CAR。

[0430] 32. 方面31的宿主细胞, 其中所述嵌合多肽的特异性结合成员与包含第一细胞内癌抗原肽的第一肽-MHC特异性结合, 并且所述CAR与包含第二细胞内癌抗原肽的第二肽-MHC特异性结合。

[0431] 33. 方面32的宿主细胞, 其中所述第一细胞内癌抗原肽是WT1肽, 并且所述第二细胞内癌抗原肽是NY-ESO肽。

[0432] 34. 方面32的宿主细胞, 其中所述第一细胞内癌抗原肽是NY-ESO肽, 并且所述第二细胞内癌抗原肽是WT1肽。

- [0433] 35. 方面30的宿主细胞,其中所述异源多肽是与第二肽-MHC特异性结合的工程化TCR。
- [0434] 36. 方面35的宿主细胞,其中所述嵌合多肽的特异性结合成员与包含第一细胞内癌抗原肽的第一肽-MHC特异性结合,并且工程化TCR与包含第二细胞内癌抗原肽的第二肽-MHC特异性结合。
- [0435] 37. 方面36的宿主细胞,其中所述第一细胞内癌抗原肽是WT1肽,并且所述第二细胞内癌抗原肽是NY-ESO肽。
- [0436] 38. 方面36的宿主细胞,其中所述第一细胞内癌抗原肽是NY-ESO肽,并且所述第二细胞内癌抗原肽是WT1肽。
- [0437] 39. 一种宿主细胞,所述宿主细胞包含:
- [0438] a) 编码嵌合多肽的核酸,所述嵌合多肽从N末端至C末端包含以下各项且以共价键联:
- [0439] i) 细胞外结构域,其包含与存在于癌细胞表面上的靶分子特异性结合的特异性结合成员;
- [0440] ii) 蛋白水解可切割的Notch受体多肽,其包含一个或多个蛋白水解切割位点;和
- [0441] iii) 细胞内结构域,其包含转录激活因子;
- [0442] b) 编码嵌合双特异性结合成员的核酸,其与响应于转录激活因子的转录控制元件可操作地连接,其中特异性结合成员与靶分子的结合诱导Notch受体多肽在一个或多个蛋白水解切割位点处的切割,从而释放细胞内结构域,激活转录控制元件并使嵌合双特异性结合成员表达。
- [0443] 40. 根据方面39的宿主细胞,其中所述嵌合双特异性结合成员包含对癌抗原有特异性的结合结构域和对免疫细胞表面上表达的蛋白有特异性的结合结构域。
- [0444] 41. 根据方面39或40的宿主细胞,其中所述嵌合双特异性结合成员包含至少一个抗体源性抗原结合结构域。
- [0445] 42. 根据方面41的宿主细胞,其中所述嵌合双特异性结合成员是双特异性抗体或其片段。
- [0446] 43. 根据方面39-41中任一项的宿主细胞,其中所述嵌合双特异性结合成员包含配体-受体结合对的至少一个受体或配体结合结构域。
- [0447] 44. 根据方面39-43中任一项所述的宿主细胞,其中所述嵌合双特异性结合成员包含至少一个抗体源性抗原结合结构域和配体-受体结合对的至少一个受体或配体结合结构域。
- [0448] 45. 根据方面40-44中任一项的宿主细胞,其中在免疫细胞表面上表达的蛋白质是CD3。
- [0449] 46. 根据方面40-44中任一项的宿主细胞,其中在免疫细胞表面上表达的蛋白质是天然杀伤组2D(NKG2D)受体。
- [0450] 47. 方面39-46中任一项的宿主细胞,其中所述靶分子是癌抗原。
- [0451] 48. 方面39-46中任一项的宿主细胞,其中所述靶分子是组织特异性分子。
- [0452] 49. 方面39-46中任一项的宿主细胞,其中所述靶分子是器官特异性分子。
- [0453] 50. 方面39-46中任一项的宿主细胞,其中所述靶分子是细胞类型特异性分子。

[0454] 51.一种治疗受试者的瘤的方法,所述方法包括向受试者施用有效量的根据方面39-50中任一项的宿主细胞,其中瘤表达靶分子和癌抗原。

[0455] 52.一种宿主细胞,所述宿主细胞包含:

[0456] a) 编码嵌合多肽的核酸,所述嵌合多肽从N末端至C末端包含以下各项且以共价键联:

[0457] i) 细胞外结构域,其包含与存在于癌细胞表面上的靶分子特异性结合的特异性结合成员;

[0458] ii) 蛋白水解可切割的Notch受体多肽,其包含一个或多个蛋白水解切割位点;和

[0459] iii) 细胞内结构域,其包含转录激活因子;

[0460] b) 编码抗Fc嵌合抗原受体(CAR)的核酸,其与响应于转录激活因子的转录控制元件可操作地连接,其中特异性结合成员与靶分子的结合诱导Notch受体多肽在一个或多个蛋白水解切割位点处的切割,从而释放细胞内结构域,激活转录控制元件并使抗Fc CAR表达。

[0461] 53.方面52的宿主细胞,其中所述靶分子是癌抗原。

[0462] 54.方面52的宿主细胞,其中所述靶分子是组织特异性分子。

[0463] 55.方面52的宿主细胞,其中所述靶分子是器官特异性分子。

[0464] 56.方面52的宿主细胞,其中所述靶分子是细胞类型特异性分子。

[0465] 57.方面52-56中任一项的宿主细胞,其中所述宿主细胞还包含编码抗体的核酸,所述抗体对存在于癌细胞表面上的癌抗原有特异性并且包含被抗Fc CAR结合的Fc区。

[0466] 58.方面57的宿主细胞,其中所述编码抗体的核酸与转录控制元件可操作地连接。

[0467] 59.一种治疗受试者的瘤的方法,所述方法包括向受试者施用有效量的根据方面52-58中任一项的宿主细胞,其中瘤表达靶分子。

[0468] 60.方面59的方法,其中所述方法还包括向受试者施用对存在于癌细胞表面上的癌抗原有特异性并且包含被抗Fc CAR结合的Fc区的抗体。

[0469] 61.一种宿主细胞,所述宿主细胞包含:

[0470] a) 编码嵌合多肽的核酸,所述嵌合多肽从N末端至C末端包含以下各项且以共价键联:

[0471] i) 细胞外结构域,其包含与存在于癌细胞表面上的靶分子特异性结合的特异性结合成员;

[0472] ii) 蛋白水解可切割的Notch受体多肽,其包含一个或多个蛋白水解切割位点;和

[0473] iii) 细胞内结构域,其包含转录激活因子;

[0474] b) 编码先天-免疫响应诱导剂的核酸,其与响应于转录激活因子的转录控制元件可操作地连接,其中特异性结合成员与靶分子的结合诱导Notch受体多肽在一个或多个蛋白水解切割位点处的切割,从而释放细胞内结构域,激活转录控制元件并使先天-免疫响应诱导剂表达。

[0475] 62.方面61的方法,其中所述靶分子是组织特异性分子。

[0476] 63.方面61的方法,其中所述靶分子是器官特异性分子。

[0477] 64.方面61的方法,其中所述靶分子是细胞类型特异性分子。

[0478] 65.方面61的方法,其中所述靶分子是癌抗原。

- [0479] 66. 方面61-65中任一项的方法,其中所述先天-免疫响应诱导剂是细菌蛋白质或其片段。
- [0480] 67. 方面61-65中任一项的方法,其中所述先天-免疫响应诱导剂是病毒蛋白质或其片段。
- [0481] 68. 方面61-65中任一项的方法,其中所述先天-免疫响应诱导剂是真菌蛋白质或其片段。
- [0482] 69. 方面61-68中任一项的方法,其中所述先天-免疫响应诱导剂是由哺乳动物寄生虫表达的蛋白质或其片段。
- [0483] 70. 方面69的方法,其中所述哺乳动物寄生虫是人寄生虫。
- [0484] 71. 一种在受试者的区域中诱导局部先天免疫响应的方法,所述方法包括向受试者施用有效量的根据方面61-70中任一项的宿主细胞,其中所述区域表达靶分子。
- [0485] 72. 方面71的方法,其中所述受试者的区域包含瘤。
- [0486] 73. 一种宿主细胞,所述宿主细胞包含:
- [0487] a) 编码嵌合多肽的核酸,所述嵌合多肽从N末端至C末端包含以下各项且以共价键联:
- [0488] i) 细胞外结构域,其包含与存在于癌细胞表面上的靶分子特异性结合的特异性结合成员;
- [0489] ii) 蛋白水解可切割的Notch受体多肽,其包含一个或多个蛋白水解切割位点;和
- [0490] iii) 细胞内结构域,其包含转录激活因子;
- [0491] b) 编码免疫抑制因子的核酸,其与响应于转录激活因子的转录控制元件可操作地连接,其中特异性结合成员与靶分子的结合诱导Notch受体多肽在一个或多个蛋白水解切割位点处的切割,从而释放细胞内结构域,激活转录控制元件并使免疫抑制因子表达。
- [0492] 74. 方面73的方法,其中所述靶分子是组织特异性分子。
- [0493] 75. 方面73的方法,其中所述靶分子是器官特异性分子。
- [0494] 76. 方面73的方法,其中所述靶分子是细胞类型特异性分子。
- [0495] 77. 方面73的方法,其中所述靶分子是自身抗原。
- [0496] 78. 方面73-77中任一项的方法,其中所述免疫抑制因子是免疫抑制细胞因子。
- [0497] 79. 方面78的方法,其中所述免疫抑制细胞因子是IL-10。
- [0498] 80. 方面73-77中任一项的方法,其中所述免疫抑制因子是细胞间信号传导免疫抑制配体。
- [0499] 81. 方面80的方法,其中所述细胞间信号传导免疫抑制配体是PD-L1。
- [0500] 82. 一种抑制受试者中的免疫响应的方法,所述方法包括向受试者施用有效量的根据方面73-81中任一项的宿主细胞,其中所述受试者表达靶分子。
- [0501] 83. 方面82的方法,其中所述受试者患有自身免疫性疾病。
- [0502] 84. 一种杀伤异质性肿瘤的方法,所述方法包括:
- [0503] 使包含表达杀伤抗原的第一细胞以及表达杀伤抗原和引发抗原的第二细胞的异质性肿瘤与工程化免疫细胞接触,所述工程化免疫细胞包含:
- [0504] 蛋白水解可切割的嵌合多肽,其特异性结合引发抗原;
- [0505] 编码特异性结合杀伤抗原的治疗性多肽的核酸序列;和

[0506] 与所述核酸可操作地连接的响应于蛋白水解可切割的嵌合多肽的转录控制元件，
[0507] 其中蛋白水解可切割的嵌合多肽与引发抗原的结合激活转录控制元件以诱导治疗性多肽的表达，所述治疗性多肽当与杀伤抗原结合时，杀伤异质性肿瘤的第一细胞和第二细胞。

[0508] 85. 方面84的方法，其中所述治疗性多肽是嵌合抗原受体 (CAR)。

[0509] 86. 方面84的方法，其中所述治疗性多肽是T细胞受体 (TCR)。

[0510] 87. 方面84的方法，其中所述治疗性多肽是治疗性抗体。

[0511] 88. 方面84的方法，其中所述治疗性多肽是嵌合双特异性结合成员。

[0512] 89. 方面84-88中任一项的方法，其中所述引发抗原或杀伤抗原中的至少一种是在MHC背景下呈递的细胞内抗原。

[0513] 90. 方面84-89中任一项的方法，其中所述引发抗原和杀伤抗原均为在MHC背景下呈递的细胞内抗原。

[0514] 实施例

[0515] 提出以下实施例以便向本领域普通技术人员提供如何制备和使用本发明的完整公开内容和描述，这些实施例不旨在限制发明人视为的发明范围，也不旨在表示下文的实验是所执行的全部或唯一实验。已试图确保所用数字 (例如，量、温度等) 的准确性，但是应考虑一些实验误差和偏差。除非另外指明，否则份数均为重量份，分子量均为重均分子量，温度单位均为摄氏度，以及压力均为大气压或接近大气压。可以使用标准缩写，例如，bp，碱基对；kb，千碱基；pl，皮升；s或sec，秒；min，分钟；h或hr，小时；aa，氨基酸；kb，千碱基；bp，碱基对；nt，核苷酸；i.m.，肌内 (地)；i.p.，腹膜内 (地)；s.c.，皮下 (地)；等等。

[0516] 实施例1：肽-主要组织相容性复合物 (肽-MHC) 诱导的信号传导。

[0517] 研究了通过可切割的嵌合Notch多肽识别肽-MHC来实现细胞信号传导的能力。如图1所图示的，设计嵌合多肽，其包括与细胞外结构域连接的可切割的Notch多肽，所述细胞外结构域包括与“发送细胞”的细胞内抗原的肽-MHC的特异性结合的特异性结合成员。由“接收细胞”表达的嵌合多肽的细胞外结构域结合“发送细胞”的肽-MHC。在此类结合后，可切割的Notch多肽被切割，释放细胞内部分，所述细胞内部分可实现细胞内过程，包括例如与响应于释放的细胞内结构域的启动子可操作地连接的转基因 (例如，图1中的“X”) 的表达。

[0518] 作为代表性实例，嵌合多肽被设计为具有与维尔姆斯瘤蛋白1 (WT1) 肽-MHC结合的细胞外结构域和GAL4转录激活因子细胞内结构域，所述GAL4转录激活因子细胞内结构域当释放时，结合与蓝色荧光蛋白 (BFP) 可操作地连接的上游激活序列 (UAS)，所述蓝色荧光蛋白在所述系统被工程化至CD8接收细胞中时用作活化报告分子。图2显示当与肽-MHC阴性 (WT1-) 或阳性 (WT1+) T2发送细胞接触时表达BFP报告分子的接收细胞的相对水平。图3提供了在具有或不具有靶WT1细胞内抗原表达的HLA-A2的T2细胞存在的情况下测定的接收CD8T细胞响应的定量。如可从图2和图3中看到的，T细胞响应高度特异于并且取决于所呈递的细胞内抗原的存在。

[0519] 如图4中所示，接收细胞响应也取决于呈递的细胞内抗原的量。将T2发送细胞工程化以表达不同量的WT1肽-MHC (10 μ M、1 μ M和100nM)，并且对每个群体测定接收细胞响应。发现报告分子表达与WT1肽-MHC表达水平相关，表明剂量依赖性激活。

[0520] 另外,当在表达不相关的细胞内抗原肽-MHC (NY-ES01肽)的T2细胞存在的情况下进行测定时,报告分子激活与阴性对照(DMSO)相似,进一步表明激活是抗原特异性的。在三种不同浓度的靶细胞内抗原WT1肽-MHC或不相关的细胞内抗原NY-ES01肽-MHC中,在接收细胞中观察到响应于CD8+T细胞和CD4+T细胞中的WT1而非NY-ES01的抗原浓度依赖性报告分子激活(图5)。

[0521] 实施例2:双重细胞内抗原依赖性T细胞活化。

[0522] 设计双重细胞内抗原与-门,使得工程化T细胞活化将依赖于靶细胞上两种细胞内抗原的呈递。具体而言,作为如图6所示的代表性实例,系统被设计并工程化至T细胞中,其中抗HLA-A2/NY-ES01TCR的表达由抗HLA-A2/WT1scFv synNotch的释放的细胞内结构域诱导。当被仅表达NY-ES01的T2靶细胞呈递时,不诱导抗HLA-A2/NY-ES01TCR的表达,并且不发生T细胞活化。然而,当被表达NY-ES01和WT1的T2靶细胞呈递时,WT1肽-MHC与抗HLA-A2/WT1scFv synNotch的结合诱导Notch多肽的切割,释放结合UAS的GAL4转录激活因子,驱动抗HLA-A2/NY-ES01TCR的表达。例如,如使用CD69和/或细胞毒性测定所检测的,表达的抗HLA-A2/NY-ES01TCR与靶细胞上的NY-ES01肽-MHC的结合引起T细胞的活化。

[0523] 使用表达任一种抗原或两者的T2靶细胞测试此类系统中的T细胞活化。如可从图7中看到的,当使工程化T细胞与双重抗原(HLA-A2/NY-ES01和HLA-A2/WT1)T2靶细胞接触时,观察到如使用CD69表达测量的稳健活化。然而,当使工程化T细胞与仅表达两种细胞内抗原(HLA-A2/NY-ES01或HLA-A2/WT1)之一的T2细胞接触时,观察到与阴性对照(DMSO)类似,不存在活化。当用表达双重抗原或单一抗原的T2靶细胞向工程化T细胞呈递时,观察到T2细胞杀伤的相应结果(图8)。这些结果证明了双重细胞内抗原与-门的功能性及其在活化工程化T细胞方面的特异性,所述工程化T细胞仅响应于表达两种靶细胞内抗原的靶细胞。

[0524] 为了进一步证明该方法的通用性,设计并测试靶向表达表面靶抗原和细胞内靶抗原的细胞的另外的双重抗原与-门。具体而言,如图9和图10中所示的代表性实例,系统被设计并工程化至T细胞中,其中抗HLA-A2/NY-ES01TCR的表达由抗表面表达的GFP synNotch的释放的细胞内结构域诱导。当被仅表达NY-ES01的T2靶细胞呈递时,不诱导抗HLA-A2/NY-ES01TCR的表达,并且不发生T细胞活化。然而,当被表达NY-ES01和GFP的T2靶细胞呈递时,表面表达的GFP与抗GFP synNotch的结合诱导Notch多肽的切割,释放结合UAS的GAL4转录激活因子,驱动抗HLA-A2/NY-ES01TCR的表达。表达的抗HLA-A2/NY-ES01TCR与靶细胞上的NY-ES01肽-MHC的结合引起T细胞的活化。

[0525] 使用CD69表达(图11)、T细胞增殖(图12)、T2靶细胞杀伤(图13)和A375靶细胞杀伤(图14)测定表达双重抗原回路的工程化CD4+T细胞和CD8+T细胞的活化。在每个测定中,T细胞活化和下游效应(诸如靶细胞杀伤)依赖于靶细胞的两种靶抗原的表达,证明了双重抗原synNotch与-门的稳健特异性,无论是使用细胞内抗原的组合(例如,如图15中通常图示的)还是将表面表达的抗原响应组分与一种或多种细胞内抗原识别元件组合。

[0526] 为了进一步证明该方法的通用性,设计并测试靶向表达表面靶抗原和除NY-ES01外的细胞内靶抗原的细胞的另外的双重抗原与-门。具体而言,如图39中所示示意性描绘示的,系统被设计并工程化至T细胞中,其中抗HLA-A2/Mart1的表达由抗表面表达的GFP synNotch的释放的细胞内结构域诱导。当被仅表达Mart1的T2靶细胞呈递时,不诱导抗HLA-A2/Mart1TCR的表达,并且不发生T细胞活化。然而,当被表达Mart1和GFP的T2靶细胞呈递

时,表面表达的GFP与抗GFP synNotch的结合诱导Notch多肽的切割,释放结合UAS的GAL4转录激活因子,驱动抗HLA-A2/Mart1TCR的表达。表达的抗HLA-A2/Mart1TCR与靶细胞上的Mart1肽-MHC的结合引起T细胞的活化。Jurkat T细胞系经工程化以表达该双重抗原回路,并使用CD69表达测定T细胞的活化。如图40中所提供的,该测定的结果显示,通过CD69上调所测量的T细胞活化依赖于靶细胞的两种靶抗原的表达,因此进一步证明了靶向pMHC抗原的双重抗原synNotch与-门的稳健特异性。

[0527] 实施例3:嵌合双特异性结合成员的特异性局部递送。

[0528] 使用代表性的两组分系统测定synNotch诱导嵌合双特异性结合成员的特异性局部表达的用途。具体而言,如图16中所描绘的,将抗GFP synNotch用于驱动工程化T细胞中抗CD19/抗CD3双特异性T细胞衔接物(BiTE)(兰妥莫单抗)的表达。在结合诱导物靶细胞表面上表达的GFP后,抗GFP synNotch释放结合与编码抗CD19/抗CD3BiTE的序列可操作地连接的UAS的GAL4转录激活因子。BiTE的表达导致靶细胞表达的CD19和T细胞表达的CD3的双重结合以及T细胞活化。

[0529] 使用CD69表达测定CD4+T细胞活化。使表达抗GFP-GAL4synNotch并具有与GAL4响应性UAS可操作连接的编码抗-CD19/抗-CD3BiTE的序列的CD4+T细胞与仅表达CD19、仅表达GFP或表达CD19和GFP两者的诱导细胞接触。仅当使用表达CD19和GFP两者的诱导细胞时才观察到显著的T细胞活化(图17)。这些体外结果证明嵌合双特异性结合成员有效载荷可以使用synNotch门控回路有效且特异性地表达,并用于控制细胞响应诸如,例如T细胞活化。

[0530] 使用肿瘤定位的 α -CD19/ α -CD3BiTE产生的模型(图18)(作为代表性实例)进一步在体内研究了嵌合双特异性结合成员的synNotch门控表达的用途。在左侧腹侧给小鼠皮下注射引发抗原阴性(GFP-)靶抗原阳性(CD19+)的肿瘤细胞并在右侧腹侧注射双重阳性(GFP+/CD19+)的肿瘤细胞。在肿瘤建立后,将控制 α -CD19/ α -CD3双特异性T细胞衔接物(BiTE)表达的 α -GFP synNotch T细胞(CD4+和CD8+)注射到小鼠中。在指定的时间点收获肿瘤以通过卡尺测量分析肿瘤负荷。

[0531] 在所描述的模型中,观察到肿瘤定位的 α -CD19/ α -CD3BiTE的产生以引发抗原依赖性方式有效地减轻肿瘤负荷(图19)。测量了如上文针对图18所述的左侧腹侧和右侧腹侧肿瘤的肿瘤体积。在治疗过程中,表达引发抗原(GFP)和BiTE靶向抗原(CD19)(GFP+/CD19+肿瘤)的肿瘤中的肿瘤体积减小。相比之下,表达BiTE靶向抗原但不表达引发抗原的右侧腹侧的肿瘤(CD19+肿瘤)的肿瘤体积没有减小。这些结果证明二抗原T细胞与-门驱动BiTE有效载荷的空间特异性靶向在体内有效地减小肿瘤体积的有效用途。对于组织特异性、器官特异性或细胞类型特异性T细胞引发, α -GFP synNotch可以被有效地靶向内源或外源表达的任何其它抗原的任何其它SynNotch替换。

[0532] 实施例4:先天免疫响应的特异性诱导。

[0533] 使用代表性模型系统研究了synNotch特异性和/或局部诱导先天免疫响应的用途。具体而言,如图20所描绘的,使用对表面表达的GFP有特异性的synNotch设计系统以驱动与编码鞭毛蛋白(FliC)的核酸序列可操作地连接的报告分子在工程化T细胞中表达。鞭毛蛋白有效载荷从T细胞的分泌取决于存在于诱导细胞表面上的synNotch结合GFP。为了检测和测量先天免疫响应诱导,使用分泌型碱性磷酸酶(SEAP)报告分子,其中鞭毛蛋白与TLR5报告细胞表面上的Toll样受体5(TLR5)的结合驱动SEAP的表达,从而允许定量先天免

疫响应活性。

[0534] 在TLR5报告细胞存在的情况下培养用上述系统工程化的T细胞。TLR报告细胞的SEAP活性通过在有或没有GFP刺激的情况下使用表面表达GFP+诱导细胞在650nm处的吸光度来测量。该测定的结果(图21中所示的)表明先天免疫响应以GFP依赖性方式特异性激活。该实施例证明,synNotch可用于通过使用抗原依赖性synNotch多肽驱动诱导先天免疫响应的多肽表达来特异性和/或局部诱导先天免疫响应。

[0535] 实施例5:治疗异质性肿瘤。

[0536] 如图22中所描绘的,多组分策略被开发来对T细胞进行编程以识别异质性肿瘤。对T细胞进行编程以(1)使用对肿瘤有特异性但不存在于所有肿瘤细胞中的肿瘤特异性抗原识别异质性肿瘤中存在的引发细胞,和(2)使用存在于所有肿瘤细胞中但不是肿瘤特异性的肿瘤相关抗原杀伤异质性肿瘤的邻近细胞。

[0537] 使用代表性模型系统研究了synNotch系统用于治疗异质性肿瘤的用途。具体而言,如图23中所描绘的,对T细胞进行工程化以产生对GFP引发抗原有特异性的“引发”synNotch受体和对CD19有特异性的“杀伤”CAR。设计所述系统,使得当synNotch引发受体结合GFP引发抗原时,synNotch的释放的细胞内结构域驱动CD19特异性杀伤CAR的表达,当CD19存在时导致细胞杀伤。

[0538] 如图24中所描绘的,当用工程化T细胞处理表达CD19而非GFP引发抗原的靶细胞群时,未观察到靶细胞的杀伤。当用工程化T细胞处理包含双重表达CD19+/GFP+靶细胞以及CD19+/GFP-靶细胞的异质细胞群时,观察到CD19+/GFP+靶细胞和CD19+/GFP-靶细胞的杀伤。该结果证明,异质群体中GFP抗原的存在通常引发工程化T细胞的CD19-特异性杀伤,并且工程化T细胞进行的T细胞杀伤不限于表达引发抗原的那些细胞。

[0539] 使用具有各种GFP/CD19+靶细胞与仅CD19+靶细胞比率的细胞群进一步定量异质性肿瘤细胞杀伤的这种效应。用抗GFP synNotch→抗CD19CAR T细胞或未转导的阴性对照T细胞处理异质群体,并采用24小时和72小时的时间点(图25)。当用未转导的细胞处理时,在任何群体中未观察到细胞杀伤。然而,在24小时时,在用抗GFP synNotch→抗CD19CAR T细胞处理后在所有群体中观察到显著的细胞杀伤,并且到72小时时,所有靶细胞被消除。

[0540] 这些结果表明,无论肿瘤异质性的程度或引发抗原的相对丰度/稀缺性如何,使用此类引发→杀伤synNotch门控系统来实现异质性肿瘤的特异性和有效的肿瘤细胞杀伤。换句话说,所描述的系统是有效的且特异的,无论异质性肿瘤含有高百分比还是低百分比的引发抗原表达细胞。

[0541] 图26中提供了系统对1:3的引发与靶向异质混合物中的引发和非引发(“靶”)群体的杀伤效应的更高时间分辨率。如上所述,两个群体的所有细胞在处理72小时均被消除。

[0542] 从图27中可以看到,即使当引发细胞与非引发靶细胞的比率低至1:19时,CD19+非引发抗原靶细胞也被有效杀伤,其时间动力学(temporal dynamics)与图26中看到的相似的。到72小时,仍然存在少于10%的原始靶细胞群。总之,这些结果表明synNotch门控肿瘤细胞杀伤系统在特异性治疗异源肿瘤方面是有效的,而无论在肿瘤内表达synNotch引发抗原的细胞的相对代表性如何。

[0543] 实施例6:免疫抑制剂的受控表达。

[0544] 除了在癌症免疫疗法中驱动免疫响应以外,还研究了蛋白水解可切割的嵌合多肽

在癌症疗法之外的有用功能。一种使用示例性synNotch研究的应用是例如在自身免疫背景中的免疫抑制。使SynNotch T细胞工程化,该SynNotch T细胞驱动旁分泌抑制信号诸如细胞因子IL-10和T细胞抑制配体PD-L1的同时产生,这驱动细胞接触抑制(图28)。

[0545] 如使用CD19刺激所测定的,抗CD19synNotch受体能够驱动两种抑制剂(PD-L1和IL-10)响应于CD19+K562的刺激(图29)。该实施例以及控制非天然合成T细胞响应的synNotch受体T细胞的其它实例突出了synNotch工程化细胞产生一系列治疗剂的各种不同的应用,所述治疗剂可增强治疗细胞的功效或对组织或疾病环境进行重编程以恢复体内动态平衡和天然功能。

[0546] 实施例7:使用野生型亲和力和增强型亲和力TCR的双重抗原门控细胞因子分泌。

[0547] 对表面抗原门控的TCR表达设计了另外的双重抗原与-门,以测试响应于靶向表达靶表面抗原(表面表达的GFP)和细胞内靶抗原(NY-ES0)的细胞的CD8T细胞细胞因子分泌。具体而言,如图33中示意性显示的,用控制抗HLA-A2/NY-ES01TCR表达的抗GFP synNotch对CD8T细胞进行工程化,使得释放细胞因子干扰素 γ 响应于表达表面表达的GFP和HLA-A2/NY-ES01两者的T2靶细胞而发生。用野生型亲和力和亲和力增强型抗HLA-A2/NY-ES01TCR测试该系统。

[0548] 如图34中所示,具有任一种TCR的抗GFP synNotch门控表达的CD8T细胞仅在双重抗原GFP+/HLA-A2/NY-ES01+T2靶细胞存在的情况下被激活并分泌IFN γ 。此外,CD8T细胞活化的水平(如通过IFN γ 释放测量的)取决于TCR对其靶抗原的亲和力,因为与野生型亲和力TCR细胞相比,在靶细胞接合后,亲和力增强型TCR细胞产生几乎两倍的IFN γ 。

[0549] 这些结果证明了使用野生型亲和力和增强型亲和力TCR的双重抗原(表面抗原和细胞内抗原)门控细胞因子分泌。数据还显示T细胞活化和细胞因子分泌的水平可通过对它们的靶抗原具有不同亲和力的TCR的门控表达来调节。

[0550] 实施例8:双重抗原门控的CD4T细胞的细胞因子分泌。

[0551] 在用控制抗HLA-A2/NY-ES01TCR的抗HLA-A2/WT1synNotch工程化的CD4T细胞中测试CD4T细胞活化和细胞因子分泌(如图35中示意性图示的)。如图36中提供的数据所示的,表达抗HLA-A2/WT1synNotch和抗HLA-A2/NY-ES01TCR的细胞特异性地响应于表达HLA-A2/WT1和HLA-A2/NY-ES01抗原两者的T2靶细胞而释放高水平的IFN γ 。由于抗HLA-A2/WT1synNotch部分识别单独的HLA-A2,观察到响应于仅表达HLA-A2/NY-ES01的T2靶细胞的一些低水平的细胞因子分泌。在synNotch受体中测试多种不同的抗HLA-A2/WT1scFv已经揭示了单独的抗HLA-A2的低水平可测量识别,而不论被靶向的特异性WT1肽如何。然而,响应于表达两种抗原的靶细胞的细胞活化和细胞因子释放的高水平增加表明此类背景HLA-A2部分识别不会明显影响双重抗原靶向和特异性。

[0552] 实施例9:临床相关的双重抗原靶向。

[0553] 为了进一步证明使用临床相关抗原对的所述表面抗原/pMHC抗原与-门控策略的通用性,CD8T细胞和CD4T细胞均用控制抗HLA-A2/NY-ES01TCR的抗HER2synNotch进行工程化。发现Her2和HLA-A2/NY-ES01在多种癌症(包括乳腺癌和神经胶质瘤)中共表达。图37中提供了描述了这种门控/靶向策略的示意图。

[0554] 如图38中提供的结果所示,工程化CD8T细胞和CD4T细胞均特异性杀伤表达两种靶抗原(HER2和HLA-A2/NY-ES01)的靶T2细胞。仅表达两种抗原之一的对照细胞不受影响。值

得注意的是,工程化CD4细胞对双重抗原靶细胞的特异性杀伤证明表面抗原/pMHC抗原识别回路可以不依赖于CD8的方式诱导靶杀伤。

[0555] 总之,该实施例的结果表明,可使用工程化双重抗原门控CD8T细胞和/或双重抗原门控CD4T细胞有效地靶向和杀伤表达临床相关抗原对的细胞,包括靶向至少一种细胞内抗原的细胞。

[0556] 实施例10:利用控制CAR表达的pMHC感应synNotch的双重抗原靶向。

[0557] 为了进一步证明该方法的通用性,设计并测试靶向表达表面靶抗原和细胞内靶抗原的细胞的另外的含有CAR的双重抗原与-门。图41中描绘了示例性系统,其中如被设计并工程化至T细胞中的,抗Her2CAR的表达由抗HLA-A2/WT1synNotch的释放的细胞内结构域诱导。该回路用作控制表面抗原特异性CAR表达的pMHC-特异性synNotch受体的实例。当被仅表达Her2的T2靶细胞呈递时,不诱导抗Her2CAR的表达,并且不发生T细胞活化。然而,当被表达WT1和Her2的T2靶细胞呈递时,表面-HLA-A2/WT1与抗HLA-A2/WT1synNotch的结合诱导Notch多肽的切割,释放结合UAS的GAL4转录激活因子,驱动抗Her2CAR的表达。表达的抗Her2CAR与靶细胞上的Her2的结合引起T细胞的活化。图42中提供了经工程化以表达该双重抗原回路的Jurkat T细胞系的所得活化(如使用CD69表达所测量的)。该测定的结果显示,T细胞活化(即CD69的上调)依赖于靶细胞的两种靶抗原的表达,因此再次证明了双重抗原synNotch与-门的稳健特异性。该实施例(利用控制表面抗原特异性CAR表达的pMHC特异性synNotch受体)也显示了可用于双重抗原synNotch与-门的多种抗原组合。

[0558] 虽然已经参考本发明的特定实施方案描述了本发明,但是本领域技术人员应该理解,在不脱离本发明的真实精神和范围的情况下,可以进行各种改变并且可以替换等同物。另外,可以进行许多修改以使特定情形、材料、物质组成、工艺、一个或多个工艺步骤适应本发明的目标、精神和范围。所有此类修改均旨在处于所附权利要求的范围内。

[0001] 序列表
 [0002] <110> Lim, Wendell A.
 [0003] Roybal, Kole T.
 [0004] Williams, Jasper Z.
 [0005] <120> 蛋白水解可切割的嵌合多肽及其使用方法
 [0006] <130> UCSF-544W0
 [0007] <150> US 62/378,614
 [0008] <151> 2016-08-23
 [0009] <160> 134
 [0010] <170> PatentIn 3.5版
 [0011] <210> 1
 [0012] <211> 2555
 [0013] <212> PRT
 [0014] <213> 智人(Homo sapiens)
 [0015] <400> 1
 [0016] Met Pro Pro Leu Leu Ala Pro Leu Leu Cys Leu Ala Leu Leu Pro Ala
 [0017] 1 5 10 15
 [0018] Leu Ala Ala Arg Gly Pro Arg Cys Ser Gln Pro Gly Glu Thr Cys Leu
 [0019] 20 25 30
 [0020] Asn Gly Gly Lys Cys Glu Ala Ala Asn Gly Thr Glu Ala Cys Val Cys
 [0021] 35 40 45
 [0022] Gly Gly Ala Phe Val Gly Pro Arg Cys Gln Asp Pro Asn Pro Cys Leu
 [0023] 50 55 60
 [0024] Ser Thr Pro Cys Lys Asn Ala Gly Thr Cys His Val Val Asp Arg Arg
 [0025] 65 70 75 80
 [0026] Gly Val Ala Asp Tyr Ala Cys Ser Cys Ala Leu Gly Phe Ser Gly Pro
 [0027] 85 90 95
 [0028] Leu Cys Leu Thr Pro Leu Asp Asn Ala Cys Leu Thr Asn Pro Cys Arg
 [0029] 100 105 110
 [0030] Asn Gly Gly Thr Cys Asp Leu Leu Thr Leu Thr Glu Tyr Lys Cys Arg
 [0031] 115 120 125
 [0032] Cys Pro Pro Gly Trp Ser Gly Lys Ser Cys Gln Gln Ala Asp Pro Cys
 [0033] 130 135 140
 [0034] Ala Ser Asn Pro Cys Ala Asn Gly Gly Gln Cys Leu Pro Phe Glu Ala
 [0035] 145 150 155 160
 [0036] Ser Tyr Ile Cys His Cys Pro Pro Ser Phe His Gly Pro Thr Cys Arg
 [0037] 165 170 175
 [0038] Gln Asp Val Asn Glu Cys Gly Gln Lys Pro Gly Leu Cys Arg His Gly

[0039]																	
[0040]	Gly	Thr	Cys	His	Asn	Glu	Val	Gly	Ser	Tyr	Arg	Cys	Val	Cys	Arg	Ala	
[0041]																	
[0042]	Thr	His	Thr	Gly	Pro	Asn	Cys	Glu	Arg	Pro	Tyr	Val	Pro	Cys	Ser	Pro	
[0043]																	
[0044]	Ser	Pro	Cys	Gln	Asn	Gly	Gly	Thr	Cys	Arg	Pro	Thr	Gly	Asp	Val	Thr	
[0045]																	
[0046]	His	Glu	Cys	Ala	Cys	Leu	Pro	Gly	Phe	Thr	Gly	Gln	Asn	Cys	Glu	Glu	
[0047]																	
[0048]	Asn	Ile	Asp	Asp	Cys	Pro	Gly	Asn	Asn	Cys	Lys	Asn	Gly	Gly	Ala	Cys	
[0049]																	
[0050]	Val	Asp	Gly	Val	Asn	Thr	Tyr	Asn	Cys	Arg	Cys	Pro	Pro	Glu	Trp	Thr	
[0051]																	
[0052]	Gly	Gln	Tyr	Cys	Thr	Glu	Asp	Val	Asp	Glu	Cys	Gln	Leu	Met	Pro	Asn	
[0053]																	
[0054]	Ala	Cys	Gln	Asn	Gly	Gly	Thr	Cys	His	Asn	Thr	His	Gly	Gly	Tyr	Asn	
[0055]																	
[0056]	Cys	Val	Cys	Val	Asn	Gly	Trp	Thr	Gly	Glu	Asp	Cys	Ser	Glu	Asn	Ile	
[0057]																	
[0058]	Asp	Asp	Cys	Ala	Ser	Ala	Ala	Cys	Phe	His	Gly	Ala	Thr	Cys	His	Asp	
[0059]																	
[0060]	Arg	Val	Ala	Ser	Phe	Tyr	Cys	Glu	Cys	Pro	His	Gly	Arg	Thr	Gly	Leu	
[0061]																	
[0062]	Leu	Cys	His	Leu	Asn	Asp	Ala	Cys	Ile	Ser	Asn	Pro	Cys	Asn	Glu	Gly	
[0063]																	
[0064]	Ser	Asn	Cys	Asp	Thr	Asn	Pro	Val	Asn	Gly	Lys	Ala	Ile	Cys	Thr	Cys	
[0065]																	
[0066]	Pro	Ser	Gly	Tyr	Thr	Gly	Pro	Ala	Cys	Ser	Gln	Asp	Val	Asp	Glu	Cys	
[0067]																	
[0068]	Ser	Leu	Gly	Ala	Asn	Pro	Cys	Glu	His	Ala	Gly	Lys	Cys	Ile	Asn	Thr	
[0069]																	
[0070]	Leu	Gly	Ser	Phe	Glu	Cys	Gln	Cys	Leu	Gln	Gly	Tyr	Thr	Gly	Pro	Arg	
[0071]																	
[0072]	Cys	Glu	Ile	Asp	Val	Asn	Glu	Cys	Val	Ser	Asn	Pro	Cys	Gln	Asn	Asp	
[0073]																	
[0074]	Ala	Thr	Cys	Leu	Asp	Gln	Ile	Gly	Glu	Phe	Gln	Cys	Ile	Cys	Met	Pro	
[0075]																	
[0076]	Gly	Tyr	Glu	Gly	Val	His	Cys	Glu	Val	Asn	Thr	Asp	Glu	Cys	Ala	Ser	
[0077]																	

[0078]	Ser	Pro	Cys	Leu	His	Asn	Gly	Arg	Cys	Leu	Asp	Lys	Ile	Asn	Glu	Phe
[0079]				500					505					510		
[0080]	Gln	Cys	Glu	Cys	Pro	Thr	Gly	Phe	Thr	Gly	His	Leu	Cys	Gln	Tyr	Asp
[0081]				515					520					525		
[0082]	Val	Asp	Glu	Cys	Ala	Ser	Thr	Pro	Cys	Lys	Asn	Gly	Ala	Lys	Cys	Leu
[0083]				530					535					540		
[0084]	Asp	Gly	Pro	Asn	Thr	Tyr	Thr	Cys	Val	Cys	Thr	Glu	Gly	Tyr	Thr	Gly
[0085]				545					550					555		560
[0086]	Thr	His	Cys	Glu	Val	Asp	Ile	Asp	Glu	Cys	Asp	Pro	Asp	Pro	Cys	His
[0087]					565					570					575	
[0088]	Tyr	Gly	Ser	Cys	Lys	Asp	Gly	Val	Ala	Thr	Phe	Thr	Cys	Leu	Cys	Arg
[0089]				580					585					590		
[0090]	Pro	Gly	Tyr	Thr	Gly	His	His	Cys	Glu	Thr	Asn	Ile	Asn	Glu	Cys	Ser
[0091]				595					600					605		
[0092]	Ser	Gln	Pro	Cys	Arg	His	Gly	Gly	Thr	Cys	Gln	Asp	Arg	Asp	Asn	Ala
[0093]				610					615					620		
[0094]	Tyr	Leu	Cys	Phe	Cys	Leu	Lys	Gly	Thr	Thr	Gly	Pro	Asn	Cys	Glu	Ile
[0095]				625					630					635		640
[0096]	Asn	Leu	Asp	Asp	Cys	Ala	Ser	Ser	Pro	Cys	Asp	Ser	Gly	Thr	Cys	Leu
[0097]					645					650					655	
[0098]	Asp	Lys	Ile	Asp	Gly	Tyr	Glu	Cys	Ala	Cys	Glu	Pro	Gly	Tyr	Thr	Gly
[0099]				660					665					670		
[0100]	Ser	Met	Cys	Asn	Ile	Asn	Ile	Asp	Glu	Cys	Ala	Gly	Asn	Pro	Cys	His
[0101]				675					680					685		
[0102]	Asn	Gly	Gly	Thr	Cys	Glu	Asp	Gly	Ile	Asn	Gly	Phe	Thr	Cys	Arg	Cys
[0103]				690					695					700		
[0104]	Pro	Glu	Gly	Tyr	His	Asp	Pro	Thr	Cys	Leu	Ser	Glu	Val	Asn	Glu	Cys
[0105]				705					710					715		720
[0106]	Asn	Ser	Asn	Pro	Cys	Val	His	Gly	Ala	Cys	Arg	Asp	Ser	Leu	Asn	Gly
[0107]					725					730				735		
[0108]	Tyr	Lys	Cys	Asp	Cys	Asp	Pro	Gly	Trp	Ser	Gly	Thr	Asn	Cys	Asp	Ile
[0109]				740						745				750		
[0110]	Asn	Asn	Asn	Glu	Cys	Glu	Ser	Asn	Pro	Cys	Val	Asn	Gly	Gly	Thr	Cys
[0111]				755					760					765		
[0112]	Lys	Asp	Met	Thr	Ser	Gly	Tyr	Val	Cys	Thr	Cys	Arg	Glu	Gly	Phe	Ser
[0113]				770					775					780		
[0114]	Gly	Pro	Asn	Cys	Gln	Thr	Asn	Ile	Asn	Glu	Cys	Ala	Ser	Asn	Pro	Cys
[0115]				785					790					795		800
[0116]	Leu	Asn	Gln	Gly	Thr	Cys	Ile	Asp	Asp	Val	Ala	Gly	Tyr	Lys	Cys	Asn

[0117]	805										810				815				
[0118]	Cys	Leu	Leu	Pro	Tyr	Thr	Gly	Ala	Thr	Cys	Glu	Val	Val	Leu	Ala	Pro			
[0119]	820										825				830				
[0120]	Cys	Ala	Pro	Ser	Pro	Cys	Arg	Asn	Gly	Gly	Glu	Cys	Arg	Gln	Ser	Glu			
[0121]	835										840				845				
[0122]	Asp	Tyr	Glu	Ser	Phe	Ser	Cys	Val	Cys	Pro	Thr	Gly	Trp	Gln	Gly	Gln			
[0123]	850										855				860				
[0124]	Thr	Cys	Glu	Val	Asp	Ile	Asn	Glu	Cys	Val	Leu	Ser	Pro	Cys	Arg	His			
[0125]	865										870				875			880	
[0126]	Gly	Ala	Ser	Cys	Gln	Asn	Thr	His	Gly	Gly	Tyr	Arg	Cys	His	Cys	Gln			
[0127]	885										890				895				
[0128]	Ala	Gly	Tyr	Ser	Gly	Arg	Asn	Cys	Glu	Thr	Asp	Ile	Asp	Asp	Cys	Arg			
[0129]	900										905				910				
[0130]	Pro	Asn	Pro	Cys	His	Asn	Gly	Gly	Ser	Cys	Thr	Asp	Gly	Ile	Asn	Thr			
[0131]	915										920				925				
[0132]	Ala	Phe	Cys	Asp	Cys	Leu	Pro	Gly	Phe	Arg	Gly	Thr	Phe	Cys	Glu	Glu			
[0133]	930										935				940				
[0134]	Asp	Ile	Asn	Glu	Cys	Ala	Ser	Asp	Pro	Cys	Arg	Asn	Gly	Ala	Asn	Cys			
[0135]	945										950				955			960	
[0136]	Thr	Asp	Cys	Val	Asp	Ser	Tyr	Thr	Cys	Thr	Cys	Pro	Ala	Gly	Phe	Ser			
[0137]	965										970				975				
[0138]	Gly	Ile	His	Cys	Glu	Asn	Asn	Thr	Pro	Asp	Cys	Thr	Glu	Ser	Ser	Cys			
[0139]	980										985				990				
[0140]	Phe	Asn	Gly	Gly	Thr	Cys	Val	Asp	Gly	Ile	Asn	Ser	Phe	Thr	Cys	Leu			
[0141]	995										1000				1005				
[0142]	Cys	Pro	Pro	Gly	Phe	Thr	Gly	Ser	Tyr	Cys	Gln	His	Asp	Val	Asn				
[0143]	1010										1015				1020				
[0144]	Glu	Cys	Asp	Ser	Gln	Pro	Cys	Leu	His	Gly	Gly	Thr	Cys	Gln	Asp				
[0145]	1025										1030				1035				
[0146]	Gly	Cys	Gly	Ser	Tyr	Arg	Cys	Thr	Cys	Pro	Gln	Gly	Tyr	Thr	Gly				
[0147]	1040										1045				1050				
[0148]	Pro	Asn	Cys	Gln	Asn	Leu	Val	His	Trp	Cys	Asp	Ser	Ser	Pro	Cys				
[0149]	1055										1060				1065				
[0150]	Lys	Asn	Gly	Gly	Lys	Cys	Trp	Gln	Thr	His	Thr	Gln	Tyr	Arg	Cys				
[0151]	1070										1075				1080				
[0152]	Glu	Cys	Pro	Ser	Gly	Trp	Thr	Gly	Leu	Tyr	Cys	Asp	Val	Pro	Ser				
[0153]	1085										1090				1095				
[0154]	Val	Ser	Cys	Glu	Val	Ala	Ala	Gln	Arg	Gln	Gly	Val	Asp	Val	Ala				
[0155]	1100										1105				1110				

[0156]	Arg	Leu	Cys	Gln	His	Gly	Gly	Leu	Cys	Val	Asp	Ala	Gly	Asn	Thr
[0157]	1115						1120					1125			
[0158]	His	His	Cys	Arg	Cys	Gln	Ala	Gly	Tyr	Thr	Gly	Ser	Tyr	Cys	Glu
[0159]	1130						1135					1140			
[0160]	Asp	Leu	Val	Asp	Glu	Cys	Ser	Pro	Ser	Pro	Cys	Gln	Asn	Gly	Ala
[0161]	1145						1150					1155			
[0162]	Thr	Cys	Thr	Asp	Tyr	Leu	Gly	Gly	Tyr	Ser	Cys	Lys	Cys	Val	Ala
[0163]	1160						1165					1170			
[0164]	Gly	Tyr	His	Gly	Val	Asn	Cys	Ser	Glu	Glu	Ile	Asp	Glu	Cys	Leu
[0165]	1175						1180					1185			
[0166]	Ser	His	Pro	Cys	Gln	Asn	Gly	Gly	Thr	Cys	Leu	Asp	Leu	Pro	Asn
[0167]	1190						1195					1200			
[0168]	Thr	Tyr	Lys	Cys	Ser	Cys	Pro	Arg	Gly	Thr	Gln	Gly	Val	His	Cys
[0169]	1205						1210					1215			
[0170]	Glu	Ile	Asn	Val	Asp	Asp	Cys	Asn	Pro	Pro	Val	Asp	Pro	Val	Ser
[0171]	1220						1225					1230			
[0172]	Arg	Ser	Pro	Lys	Cys	Phe	Asn	Asn	Gly	Thr	Cys	Val	Asp	Gln	Val
[0173]	1235						1240					1245			
[0174]	Gly	Gly	Tyr	Ser	Cys	Thr	Cys	Pro	Pro	Gly	Phe	Val	Gly	Glu	Arg
[0175]	1250						1255					1260			
[0176]	Cys	Glu	Gly	Asp	Val	Asn	Glu	Cys	Leu	Ser	Asn	Pro	Cys	Asp	Ala
[0177]	1265						1270					1275			
[0178]	Arg	Gly	Thr	Gln	Asn	Cys	Val	Gln	Arg	Val	Asn	Asp	Phe	His	Cys
[0179]	1280						1285					1290			
[0180]	Glu	Cys	Arg	Ala	Gly	His	Thr	Gly	Arg	Arg	Cys	Glu	Ser	Val	Ile
[0181]	1295						1300					1305			
[0182]	Asn	Gly	Cys	Lys	Gly	Lys	Pro	Cys	Lys	Asn	Gly	Gly	Thr	Cys	Ala
[0183]	1310						1315					1320			
[0184]	Val	Ala	Ser	Asn	Thr	Ala	Arg	Gly	Phe	Ile	Cys	Lys	Cys	Pro	Ala
[0185]	1325						1330					1335			
[0186]	Gly	Phe	Glu	Gly	Ala	Thr	Cys	Glu	Asn	Asp	Ala	Arg	Thr	Cys	Gly
[0187]	1340						1345					1350			
[0188]	Ser	Leu	Arg	Cys	Leu	Asn	Gly	Gly	Thr	Cys	Ile	Ser	Gly	Pro	Arg
[0189]	1355						1360					1365			
[0190]	Ser	Pro	Thr	Cys	Leu	Cys	Leu	Gly	Pro	Phe	Thr	Gly	Pro	Glu	Cys
[0191]	1370						1375					1380			
[0192]	Gln	Phe	Pro	Ala	Ser	Ser	Pro	Cys	Leu	Gly	Gly	Asn	Pro	Cys	Tyr
[0193]	1385						1390					1395			
[0194]	Asn	Gln	Gly	Thr	Cys	Glu	Pro	Thr	Ser	Glu	Ser	Pro	Phe	Tyr	Arg

[0195]	1400	1405	1410
[0196]	Cys Leu Cys Pro Ala Lys Phe Asn Gly Leu Leu Cys His Ile Leu		
[0197]	1415	1420	1425
[0198]	Asp Tyr Ser Phe Gly Gly Gly Ala Gly Arg Asp Ile Pro Pro Pro		
[0199]	1430	1435	1440
[0200]	Leu Ile Glu Glu Ala Cys Glu Leu Pro Glu Cys Gln Glu Asp Ala		
[0201]	1445	1450	1455
[0202]	Gly Asn Lys Val Cys Ser Leu Gln Cys Asn Asn His Ala Cys Gly		
[0203]	1460	1465	1470
[0204]	Trp Asp Gly Gly Asp Cys Ser Leu Asn Phe Asn Asp Pro Trp Lys		
[0205]	1475	1480	1485
[0206]	Asn Cys Thr Gln Ser Leu Gln Cys Trp Lys Tyr Phe Ser Asp Gly		
[0207]	1490	1495	1500
[0208]	His Cys Asp Ser Gln Cys Asn Ser Ala Gly Cys Leu Phe Asp Gly		
[0209]	1505	1510	1515
[0210]	Phe Asp Cys Gln Arg Ala Glu Gly Gln Cys Asn Pro Leu Tyr Asp		
[0211]	1520	1525	1530
[0212]	Gln Tyr Cys Lys Asp His Phe Ser Asp Gly His Cys Asp Gln Gly		
[0213]	1535	1540	1545
[0214]	Cys Asn Ser Ala Glu Cys Glu Trp Asp Gly Leu Asp Cys Ala Glu		
[0215]	1550	1555	1560
[0216]	His Val Pro Glu Arg Leu Ala Ala Gly Thr Leu Val Val Val Val		
[0217]	1565	1570	1575
[0218]	Leu Met Pro Pro Glu Gln Leu Arg Asn Ser Ser Phe His Phe Leu		
[0219]	1580	1585	1590
[0220]	Arg Glu Leu Ser Arg Val Leu His Thr Asn Val Val Phe Lys Arg		
[0221]	1595	1600	1605
[0222]	Asp Ala His Gly Gln Gln Met Ile Phe Pro Tyr Tyr Gly Arg Glu		
[0223]	1610	1615	1620
[0224]	Glu Glu Leu Arg Lys His Pro Ile Lys Arg Ala Ala Glu Gly Trp		
[0225]	1625	1630	1635
[0226]	Ala Ala Pro Asp Ala Leu Leu Gly Gln Val Lys Ala Ser Leu Leu		
[0227]	1640	1645	1650
[0228]	Pro Gly Gly Ser Glu Gly Gly Arg Arg Arg Arg Glu Leu Asp Pro		
[0229]	1655	1660	1665
[0230]	Met Asp Val Arg Gly Ser Ile Val Tyr Leu Glu Ile Asp Asn Arg		
[0231]	1670	1675	1680
[0232]	Gln Cys Val Gln Ala Ser Ser Gln Cys Phe Gln Ser Ala Thr Asp		
[0233]	1685	1690	1695

[0234]	Val	Ala	Ala	Phe	Leu	Gly	Ala	Leu	Ala	Ser	Leu	Gly	Ser	Leu	Asn
[0235]	1700						1705					1710			
[0236]	Ile	Pro	Tyr	Lys	Ile	Glu	Ala	Val	Gln	Ser	Glu	Thr	Val	Glu	Pro
[0237]	1715						1720					1725			
[0238]	Pro	Pro	Pro	Ala	Gln	Leu	His	Phe	Met	Tyr	Val	Ala	Ala	Ala	Ala
[0239]	1730						1735					1740			
[0240]	Phe	Val	Leu	Leu	Phe	Phe	Val	Gly	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Ser	Arg
[0241]	1745						1750					1755			
[0242]	Lys	Arg	Arg	Arg	Gln	His	Gly	Gln	Leu	Trp	Phe	Pro	Glu	Gly	Phe
[0243]	1760						1765					1770			
[0244]	Lys	Val	Ser	Glu	Ala	Ser	Lys	Lys	Lys	Arg	Arg	Glu	Pro	Leu	Gly
[0245]	1775						1780					1785			
[0246]	Glu	Asp	Ser	Val	Gly	Leu	Lys	Pro	Leu	Lys	Asn	Ala	Ser	Asp	Gly
[0247]	1790						1795					1800			
[0248]	Ala	Leu	Met	Asp	Asp	Asn	Gln	Asn	Glu	Trp	Gly	Asp	Glu	Asp	Leu
[0249]	1805						1810					1815			
[0250]	Glu	Thr	Lys	Lys	Phe	Arg	Phe	Glu	Glu	Pro	Val	Val	Leu	Pro	Asp
[0251]	1820						1825					1830			
[0252]	Leu	Asp	Asp	Gln	Thr	Asp	His	Arg	Gln	Trp	Thr	Gln	Gln	His	Leu
[0253]	1835						1840					1845			
[0254]	Asp	Ala	Ala	Asp	Leu	Arg	Met	Ser	Ala	Met	Ala	Pro	Thr	Pro	Pro
[0255]	1850						1855					1860			
[0256]	Gln	Gly	Glu	Val	Asp	Ala	Asp	Cys	Met	Asp	Val	Asn	Val	Arg	Gly
[0257]	1865						1870					1875			
[0258]	Pro	Asp	Gly	Phe	Thr	Pro	Leu	Met	Ile	Ala	Ser	Cys	Ser	Gly	Gly
[0259]	1880						1885					1890			
[0260]	Gly	Leu	Glu	Thr	Gly	Asn	Ser	Glu	Glu	Glu	Glu	Asp	Ala	Pro	Ala
[0261]	1895						1900					1905			
[0262]	Val	Ile	Ser	Asp	Phe	Ile	Tyr	Gln	Gly	Ala	Ser	Leu	His	Asn	Gln
[0263]	1910						1915					1920			
[0264]	Thr	Asp	Arg	Thr	Gly	Glu	Thr	Ala	Leu	His	Leu	Ala	Ala	Arg	Tyr
[0265]	1925						1930					1935			
[0266]	Ser	Arg	Ser	Asp	Ala	Ala	Lys	Arg	Leu	Leu	Glu	Ala	Ser	Ala	Asp
[0267]	1940						1945					1950			
[0268]	Ala	Asn	Ile	Gln	Asp	Asn	Met	Gly	Arg	Thr	Pro	Leu	His	Ala	Ala
[0269]	1955						1960					1965			
[0270]	Val	Ser	Ala	Asp	Ala	Gln	Gly	Val	Phe	Gln	Ile	Leu	Ile	Arg	Asn
[0271]	1970						1975					1980			
[0272]	Arg	Ala	Thr	Asp	Leu	Asp	Ala	Arg	Met	His	Asp	Gly	Thr	Thr	Pro

[0273]	1985	1990	1995
[0274]	Leu Ile Leu Ala Ala Arg	Leu Ala Val Glu Gly	Met Leu Glu Asp
[0275]	2000	2005	2010
[0276]	Leu Ile Asn Ser His Ala	Asp Val Asn Ala Val	Asp Asp Leu Gly
[0277]	2015	2020	2025
[0278]	Lys Ser Ala Leu His Trp	Ala Ala Ala Val Asn	Asn Val Asp Ala
[0279]	2030	2035	2040
[0280]	Ala Val Val Leu Leu Lys	Asn Gly Ala Asn Lys	Asp Met Gln Asn
[0281]	2045	2050	2055
[0282]	Asn Arg Glu Glu Thr Pro	Leu Phe Leu Ala Ala	Arg Glu Gly Ser
[0283]	2060	2065	2070
[0284]	Tyr Glu Thr Ala Lys Val	Leu Leu Asp His Phe	Ala Asn Arg Asp
[0285]	2075	2080	2085
[0286]	Ile Thr Asp His Met Asp	Arg Leu Pro Arg Asp	Ile Ala Gln Glu
[0287]	2090	2095	2100
[0288]	Arg Met His His Asp Ile	Val Arg Leu Leu Asp	Glu Tyr Asn Leu
[0289]	2105	2110	2115
[0290]	Val Arg Ser Pro Gln Leu	His Gly Ala Pro Leu	Gly Gly Thr Pro
[0291]	2120	2125	2130
[0292]	Thr Leu Ser Pro Pro Leu	Cys Ser Pro Asn Gly	Tyr Leu Gly Ser
[0293]	2135	2140	2145
[0294]	Leu Lys Pro Gly Val Gln	Gly Lys Lys Val Arg	Lys Pro Ser Ser
[0295]	2150	2155	2160
[0296]	Lys Gly Leu Ala Cys Gly	Ser Lys Glu Ala Lys	Asp Leu Lys Ala
[0297]	2165	2170	2175
[0298]	Arg Arg Lys Lys Ser Gln	Asp Gly Lys Gly Cys	Leu Leu Asp Ser
[0299]	2180	2185	2190
[0300]	Ser Gly Met Leu Ser Pro	Val Asp Ser Leu Glu	Ser Pro His Gly
[0301]	2195	2200	2205
[0302]	Tyr Leu Ser Asp Val Ala	Ser Pro Pro Leu Leu	Pro Ser Pro Phe
[0303]	2210	2215	2220
[0304]	Gln Gln Ser Pro Ser Val	Pro Leu Asn His Leu	Pro Gly Met Pro
[0305]	2225	2230	2235
[0306]	Asp Thr His Leu Gly Ile	Gly His Leu Asn Val	Ala Ala Lys Pro
[0307]	2240	2245	2250
[0308]	Glu Met Ala Ala Leu Gly	Gly Gly Gly Arg Leu	Ala Phe Glu Thr
[0309]	2255	2260	2265
[0310]	Gly Pro Pro Arg Leu Ser	His Leu Pro Val Ala	Ser Gly Thr Ser
[0311]	2270	2275	2280

[0312]	Thr Val Leu Gly Ser Ser Ser Gly Gly Ala Leu Asn Phe Thr Val
[0313]	2285 2290 2295
[0314]	Gly Gly Ser Thr Ser Leu Asn Gly Gln Cys Glu Trp Leu Ser Arg
[0315]	2300 2305 2310
[0316]	Leu Gln Ser Gly Met Val Pro Asn Gln Tyr Asn Pro Leu Arg Gly
[0317]	2315 2320 2325
[0318]	Ser Val Ala Pro Gly Pro Leu Ser Thr Gln Ala Pro Ser Leu Gln
[0319]	2330 2335 2340
[0320]	His Gly Met Val Gly Pro Leu His Ser Ser Leu Ala Ala Ser Ala
[0321]	2345 2350 2355
[0322]	Leu Ser Gln Met Met Ser Tyr Gln Gly Leu Pro Ser Thr Arg Leu
[0323]	2360 2365 2370
[0324]	Ala Thr Gln Pro His Leu Val Gln Thr Gln Gln Val Gln Pro Gln
[0325]	2375 2380 2385
[0326]	Asn Leu Gln Met Gln Gln Gln Asn Leu Gln Pro Ala Asn Ile Gln
[0327]	2390 2395 2400
[0328]	Gln Gln Gln Ser Leu Gln Pro Pro Pro Pro Pro Pro Gln Pro His
[0329]	2405 2410 2415
[0330]	Leu Gly Val Ser Ser Ala Ala Ser Gly His Leu Gly Arg Ser Phe
[0331]	2420 2425 2430
[0332]	Leu Ser Gly Glu Pro Ser Gln Ala Asp Val Gln Pro Leu Gly Pro
[0333]	2435 2440 2445
[0334]	Ser Ser Leu Ala Val His Thr Ile Leu Pro Gln Glu Ser Pro Ala
[0335]	2450 2455 2460
[0336]	Leu Pro Thr Ser Leu Pro Ser Ser Leu Val Pro Pro Val Thr Ala
[0337]	2465 2470 2475
[0338]	Ala Gln Phe Leu Thr Pro Pro Ser Gln His Ser Tyr Ser Ser Pro
[0339]	2480 2485 2490
[0340]	Val Asp Asn Thr Pro Ser His Gln Leu Gln Val Pro Glu His Pro
[0341]	2495 2500 2505
[0342]	Phe Leu Thr Pro Ser Pro Glu Ser Pro Asp Gln Trp Ser Ser Ser
[0343]	2510 2515 2520
[0344]	Ser Pro His Ser Asn Val Ser Asp Trp Ser Glu Gly Val Ser Ser
[0345]	2525 2530 2535
[0346]	Pro Pro Thr Ser Met Gln Ser Gln Ile Ala Arg Ile Pro Glu Ala
[0347]	2540 2545 2550
[0348]	Phe Lys
[0349]	2555
[0350]	<210> 2

[0351]	<211> 2531															
[0352]	<212> PRT															
[0353]	<213> 小家鼠 (Mus musculus)															
[0354]	<400> 2															
[0355]	Met	Pro	Arg	Leu	Leu	Thr	Pro	Leu	Leu	Cys	Leu	Thr	Leu	Leu	Pro	Ala
[0356]	1			5					10					15		
[0357]	Leu	Ala	Ala	Arg	Gly	Leu	Arg	Cys	Ser	Gln	Pro	Ser	Gly	Thr	Cys	Leu
[0358]				20				25					30			
[0359]	Asn	Gly	Gly	Arg	Cys	Glu	Val	Ala	Asn	Gly	Thr	Glu	Ala	Cys	Val	Cys
[0360]		35					40					45				
[0361]	Ser	Gly	Ala	Phe	Val	Gly	Gln	Arg	Cys	Gln	Asp	Ser	Asn	Pro	Cys	Leu
[0362]		50				55					60					
[0363]	Ser	Thr	Pro	Cys	Lys	Asn	Ala	Gly	Thr	Cys	His	Val	Val	Asp	His	Gly
[0364]	65				70					75				80		
[0365]	Gly	Thr	Val	Asp	Tyr	Ala	Cys	Ser	Cys	Pro	Leu	Gly	Phe	Ser	Gly	Pro
[0366]				85				90					95			
[0367]	Leu	Cys	Leu	Thr	Pro	Leu	Asp	Asn	Ala	Cys	Leu	Ala	Asn	Pro	Cys	Arg
[0368]				100				105					110			
[0369]	Asn	Gly	Gly	Thr	Cys	Asp	Leu	Leu	Thr	Leu	Thr	Glu	Tyr	Lys	Cys	Arg
[0370]		115					120					125				
[0371]	Cys	Pro	Pro	Gly	Trp	Ser	Gly	Lys	Ser	Cys	Gln	Gln	Ala	Asp	Pro	Cys
[0372]		130					135					140				
[0373]	Ala	Ser	Asn	Pro	Cys	Ala	Asn	Gly	Gly	Gln	Cys	Leu	Pro	Phe	Glu	Ser
[0374]	145				150					155				160		
[0375]	Ser	Tyr	Ile	Cys	Arg	Cys	Pro	Pro	Gly	Phe	His	Gly	Pro	Thr	Cys	Arg
[0376]				165				170					175			
[0377]	Gln	Asp	Val	Asn	Glu	Cys	Ser	Gln	Asn	Pro	Gly	Leu	Cys	Arg	His	Gly
[0378]				180				185					190			
[0379]	Gly	Thr	Cys	His	Asn	Glu	Ile	Gly	Ser	Tyr	Arg	Cys	Ala	Cys	Arg	Ala
[0380]		195				200						205				
[0381]	Thr	His	Thr	Gly	Pro	His	Cys	Glu	Leu	Pro	Tyr	Val	Pro	Cys	Ser	Pro
[0382]		210				215						220				
[0383]	Ser	Pro	Cys	Gln	Asn	Gly	Gly	Thr	Cys	Arg	Pro	Thr	Gly	Asp	Thr	Thr
[0384]	225				230					235				240		
[0385]	His	Glu	Cys	Ala	Cys	Leu	Pro	Gly	Phe	Ala	Gly	Gln	Asn	Cys	Glu	Glu
[0386]				245				250					255			
[0387]	Asn	Val	Asp	Asp	Cys	Pro	Gly	Asn	Asn	Cys	Lys	Asn	Gly	Gly	Ala	Cys
[0388]				260				265					270			
[0389]	Val	Asp	Gly	Val	Asn	Thr	Tyr	Asn	Cys	Arg	Cys	Pro	Pro	Glu	Trp	Thr

[0390]	275	280	285
[0391]	Gly Gln Tyr Cys Thr Glu Asp Val Asp Glu Cys Gln Leu Met Pro Asn		
[0392]	290	295	300
[0393]	Ala Cys Gln Asn Gly Gly Thr Cys His Asn Thr His Gly Gly Tyr Asn		
[0394]	305	310	315
[0395]	Cys Val Cys Val Asn Gly Trp Thr Gly Glu Asp Cys Ser Glu Asn Ile		
[0396]	325	330	335
[0397]	Asp Asp Cys Ala Ser Ala Ala Cys Phe Gln Gly Ala Thr Cys His Asp		
[0398]	340	345	350
[0399]	Arg Val Ala Ser Phe Tyr Cys Glu Cys Pro His Gly Arg Thr Gly Leu		
[0400]	355	360	365
[0401]	Leu Cys His Leu Asn Asp Ala Cys Ile Ser Asn Pro Cys Asn Glu Gly		
[0402]	370	375	380
[0403]	Ser Asn Cys Asp Thr Asn Pro Val Asn Gly Lys Ala Ile Cys Thr Cys		
[0404]	385	390	395
[0405]	Pro Ser Gly Tyr Thr Gly Pro Ala Cys Ser Gln Asp Val Asp Glu Cys		
[0406]	405	410	415
[0407]	Ala Leu Gly Ala Asn Pro Cys Glu His Ala Gly Lys Cys Leu Asn Thr		
[0408]	420	425	430
[0409]	Leu Gly Ser Phe Glu Cys Gln Cys Leu Gln Gly Tyr Thr Gly Pro Arg		
[0410]	435	440	445
[0411]	Cys Glu Ile Asp Val Asn Glu Cys Ile Ser Asn Pro Cys Gln Asn Asp		
[0412]	450	455	460
[0413]	Ala Thr Cys Leu Asp Gln Ile Gly Glu Phe Gln Cys Ile Cys Met Pro		
[0414]	465	470	475
[0415]	Gly Tyr Glu Gly Val Tyr Cys Glu Ile Asn Thr Asp Glu Cys Ala Ser		
[0416]	485	490	495
[0417]	Ser Pro Cys Leu His Asn Gly His Cys Met Asp Lys Ile Asn Glu Phe		
[0418]	500	505	510
[0419]	Gln Cys Gln Cys Pro Lys Gly Phe Asn Gly His Leu Cys Gln Tyr Asp		
[0420]	515	520	525
[0421]	Val Asp Glu Cys Ala Ser Thr Pro Cys Lys Asn Gly Ala Lys Cys Leu		
[0422]	530	535	540
[0423]	Asp Gly Pro Asn Thr Tyr Thr Cys Val Cys Thr Glu Gly Tyr Thr Gly		
[0424]	545	550	555
[0425]	Thr His Cys Glu Val Asp Ile Asp Glu Cys Asp Pro Asp Pro Cys His		
[0426]	565	570	575
[0427]	Tyr Gly Ser Cys Lys Asp Gly Val Ala Thr Phe Thr Cys Leu Cys Gln		
[0428]	580	585	590

[0429]	Pro Gly Tyr Thr Gly His His Cys Glu Thr Asn Ile Asn Glu Cys His
[0430]	595 600 605
[0431]	Ser Gln Pro Cys Arg His Gly Gly Thr Cys Gln Asp Arg Asp Asn Ser
[0432]	610 615 620
[0433]	Tyr Leu Cys Leu Cys Leu Lys Gly Thr Thr Gly Pro Asn Cys Glu Ile
[0434]	625 630 635 640
[0435]	Asn Leu Asp Asp Cys Ala Ser Asn Pro Cys Asp Ser Gly Thr Cys Leu
[0436]	645 650 655
[0437]	Asp Lys Ile Asp Gly Tyr Glu Cys Ala Cys Glu Pro Gly Tyr Thr Gly
[0438]	660 665 670
[0439]	Ser Met Cys Asn Val Asn Ile Asp Glu Cys Ala Gly Ser Pro Cys His
[0440]	675 680 685
[0441]	Asn Gly Gly Thr Cys Glu Asp Gly Ile Ala Gly Phe Thr Cys Arg Cys
[0442]	690 695 700
[0443]	Pro Glu Gly Tyr His Asp Pro Thr Cys Leu Ser Glu Val Asn Glu Cys
[0444]	705 710 715 720
[0445]	Asn Ser Asn Pro Cys Ile His Gly Ala Cys Arg Asp Gly Leu Asn Gly
[0446]	725 730 735
[0447]	Tyr Lys Cys Asp Cys Ala Pro Gly Trp Ser Gly Thr Asn Cys Asp Ile
[0448]	740 745 750
[0449]	Asn Asn Asn Glu Cys Glu Ser Asn Pro Cys Val Asn Gly Gly Thr Cys
[0450]	755 760 765
[0451]	Lys Asp Met Thr Ser Gly Tyr Val Cys Thr Cys Arg Glu Gly Phe Ser
[0452]	770 775 780
[0453]	Gly Pro Asn Cys Gln Thr Asn Ile Asn Glu Cys Ala Ser Asn Pro Cys
[0454]	785 790 795 800
[0455]	Leu Asn Gln Gly Thr Cys Ile Asp Asp Val Ala Gly Tyr Lys Cys Asn
[0456]	805 810 815
[0457]	Cys Pro Leu Pro Tyr Thr Gly Ala Thr Cys Glu Val Val Leu Ala Pro
[0458]	820 825 830
[0459]	Cys Ala Thr Ser Pro Cys Lys Asn Ser Gly Val Cys Lys Glu Ser Glu
[0460]	835 840 845
[0461]	Asp Tyr Glu Ser Phe Ser Cys Val Cys Pro Thr Gly Trp Gln Gly Gln
[0462]	850 855 860
[0463]	Thr Cys Glu Val Asp Ile Asn Glu Cys Val Lys Ser Pro Cys Arg His
[0464]	865 870 875 880
[0465]	Gly Ala Ser Cys Gln Asn Thr Asn Gly Ser Tyr Arg Cys Leu Cys Gln
[0466]	885 890 895
[0467]	Ala Gly Tyr Thr Gly Arg Asn Cys Glu Ser Asp Ile Asp Asp Cys Arg

[0468]	900	905	910
[0469]	Pro Asn Pro Cys His Asn Gly Gly Ser Cys Thr Asp Gly Ile Asn Thr		
[0470]	915	920	925
[0471]	Ala Phe Cys Asp Cys Leu Pro Gly Phe Gln Gly Ala Phe Cys Glu Glu		
[0472]	930	935	940
[0473]	Asp Ile Asn Glu Cys Ala Ser Asn Pro Cys Gln Asn Gly Ala Asn Cys		
[0474]	945	950	955
[0475]	Thr Asp Cys Val Asp Ser Tyr Thr Cys Thr Cys Pro Val Gly Phe Asn		
[0476]	965	970	975
[0477]	Gly Ile His Cys Glu Asn Asn Thr Pro Asp Cys Thr Glu Ser Ser Cys		
[0478]	980	985	990
[0479]	Phe Asn Gly Gly Thr Cys Val Asp Gly Ile Asn Ser Phe Thr Cys Leu		
[0480]	995	1000	1005
[0481]	Cys Pro Pro Gly Phe Thr Gly Ser Tyr Cys Gln Tyr Asp Val Asn		
[0482]	1010	1015	1020
[0483]	Glu Cys Asp Ser Arg Pro Cys Leu His Gly Gly Thr Cys Gln Asp		
[0484]	1025	1030	1035
[0485]	Ser Tyr Gly Thr Tyr Lys Cys Thr Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Gly		
[0486]	1040	1045	1050
[0487]	Leu Asn Cys Gln Asn Leu Val Arg Trp Cys Asp Ser Ala Pro Cys		
[0488]	1055	1060	1065
[0489]	Lys Asn Gly Gly Arg Cys Trp Gln Thr Asn Thr Gln Tyr His Cys		
[0490]	1070	1075	1080
[0491]	Glu Cys Arg Ser Gly Trp Thr Gly Val Asn Cys Asp Val Leu Ser		
[0492]	1085	1090	1095
[0493]	Val Ser Cys Glu Val Ala Ala Gln Lys Arg Gly Ile Asp Val Thr		
[0494]	1100	1105	1110
[0495]	Leu Leu Cys Gln His Gly Gly Leu Cys Val Asp Glu Gly Asp Lys		
[0496]	1115	1120	1125
[0497]	His Tyr Cys His Cys Gln Ala Gly Tyr Thr Gly Ser Tyr Cys Glu		
[0498]	1130	1135	1140
[0499]	Asp Glu Val Asp Glu Cys Ser Pro Asn Pro Cys Gln Asn Gly Ala		
[0500]	1145	1150	1155
[0501]	Thr Cys Thr Asp Tyr Leu Gly Gly Phe Ser Cys Lys Cys Val Ala		
[0502]	1160	1165	1170
[0503]	Gly Tyr His Gly Ser Asn Cys Ser Glu Glu Ile Asn Glu Cys Leu		
[0504]	1175	1180	1185
[0505]	Ser Gln Pro Cys Gln Asn Gly Gly Thr Cys Ile Asp Leu Thr Asn		
[0506]	1190	1195	1200

[0507]	Ser Tyr Lys Cys Ser Cys Pro Arg Gly Thr Gln Gly Val His Cys
[0508]	1205 1210 1215
[0509]	Glu Ile Asn Val Asp Asp Cys His Pro Pro Leu Asp Pro Ala Ser
[0510]	1220 1225 1230
[0511]	Arg Ser Pro Lys Cys Phe Asn Asn Gly Thr Cys Val Asp Gln Val
[0512]	1235 1240 1245
[0513]	Gly Gly Tyr Thr Cys Thr Cys Pro Pro Gly Phe Val Gly Glu Arg
[0514]	1250 1255 1260
[0515]	Cys Glu Gly Asp Val Asn Glu Cys Leu Ser Asn Pro Cys Asp Pro
[0516]	1265 1270 1275
[0517]	Arg Gly Thr Gln Asn Cys Val Gln Arg Val Asn Asp Phe His Cys
[0518]	1280 1285 1290
[0519]	Glu Cys Arg Ala Gly His Thr Gly Arg Arg Cys Glu Ser Val Ile
[0520]	1295 1300 1305
[0521]	Asn Gly Cys Arg Gly Lys Pro Cys Lys Asn Gly Gly Val Cys Ala
[0522]	1310 1315 1320
[0523]	Val Ala Ser Asn Thr Ala Arg Gly Phe Ile Cys Arg Cys Pro Ala
[0524]	1325 1330 1335
[0525]	Gly Phe Glu Gly Ala Thr Cys Glu Asn Asp Ala Arg Thr Cys Gly
[0526]	1340 1345 1350
[0527]	Ser Leu Arg Cys Leu Asn Gly Gly Thr Cys Ile Ser Gly Pro Arg
[0528]	1355 1360 1365
[0529]	Ser Pro Thr Cys Leu Cys Leu Gly Ser Phe Thr Gly Pro Glu Cys
[0530]	1370 1375 1380
[0531]	Gln Phe Pro Ala Ser Ser Pro Cys Val Gly Ser Asn Pro Cys Tyr
[0532]	1385 1390 1395
[0533]	Asn Gln Gly Thr Cys Glu Pro Thr Ser Glu Asn Pro Phe Tyr Arg
[0534]	1400 1405 1410
[0535]	Cys Leu Cys Pro Ala Lys Phe Asn Gly Leu Leu Cys His Ile Leu
[0536]	1415 1420 1425
[0537]	Asp Tyr Ser Phe Thr Gly Gly Ala Gly Arg Asp Ile Pro Pro Pro
[0538]	1430 1435 1440
[0539]	Gln Ile Glu Glu Ala Cys Glu Leu Pro Glu Cys Gln Val Asp Ala
[0540]	1445 1450 1455
[0541]	Gly Asn Lys Val Cys Asn Leu Gln Cys Asn Asn His Ala Cys Gly
[0542]	1460 1465 1470
[0543]	Trp Asp Gly Gly Asp Cys Ser Leu Asn Phe Asn Asp Pro Trp Lys
[0544]	1475 1480 1485
[0545]	Asn Cys Thr Gln Ser Leu Gln Cys Trp Lys Tyr Phe Ser Asp Gly

[0546]	1490	1495	1500
[0547]	His Cys Asp Ser Gln Cys Asn Ser Ala Gly Cys Leu Phe Asp Gly		
[0548]	1505	1510	1515
[0549]	Phe Asp Cys Gln Leu Thr Glu Gly Gln Cys Asn Pro Leu Tyr Asp		
[0550]	1520	1525	1530
[0551]	Gln Tyr Cys Lys Asp His Phe Ser Asp Gly His Cys Asp Gln Gly		
[0552]	1535	1540	1545
[0553]	Cys Asn Ser Ala Glu Cys Glu Trp Asp Gly Leu Asp Cys Ala Glu		
[0554]	1550	1555	1560
[0555]	His Val Pro Glu Arg Leu Ala Ala Gly Thr Leu Val Leu Val Val		
[0556]	1565	1570	1575
[0557]	Leu Leu Pro Pro Asp Gln Leu Arg Asn Asn Ser Phe His Phe Leu		
[0558]	1580	1585	1590
[0559]	Arg Glu Leu Ser His Val Leu His Thr Asn Val Val Phe Lys Arg		
[0560]	1595	1600	1605
[0561]	Asp Ala Gln Gly Gln Gln Met Ile Phe Pro Tyr Tyr Gly His Glu		
[0562]	1610	1615	1620
[0563]	Glu Glu Leu Arg Lys His Pro Ile Lys Arg Ser Thr Val Gly Trp		
[0564]	1625	1630	1635
[0565]	Ala Thr Ser Ser Leu Leu Pro Gly Thr Ser Gly Gly Arg Gln Arg		
[0566]	1640	1645	1650
[0567]	Arg Glu Leu Asp Pro Met Asp Ile Arg Gly Ser Ile Val Tyr Leu		
[0568]	1655	1660	1665
[0569]	Glu Ile Asp Asn Arg Gln Cys Val Gln Ser Ser Ser Gln Cys Phe		
[0570]	1670	1675	1680
[0571]	Gln Ser Ala Thr Asp Val Ala Ala Phe Leu Gly Ala Leu Ala Ser		
[0572]	1685	1690	1695
[0573]	Leu Gly Ser Leu Asn Ile Pro Tyr Lys Ile Glu Ala Val Lys Ser		
[0574]	1700	1705	1710
[0575]	Glu Pro Val Glu Pro Pro Leu Pro Ser Gln Leu His Leu Met Tyr		
[0576]	1715	1720	1725
[0577]	Val Ala Ala Ala Ala Phe Val Leu Leu Phe Phe Val Gly Cys Gly		
[0578]	1730	1735	1740
[0579]	Val Leu Leu Ser Arg Lys Arg Arg Arg Gln His Gly Gln Leu Trp		
[0580]	1745	1750	1755
[0581]	Phe Pro Glu Gly Phe Lys Val Ser Glu Ala Ser Lys Lys Lys Arg		
[0582]	1760	1765	1770
[0583]	Arg Glu Pro Leu Gly Glu Asp Ser Val Gly Leu Lys Pro Leu Lys		
[0584]	1775	1780	1785

[0585]	Asn Ala Ser Asp Gly Ala Leu Met Asp Asp Asn Gln Asn Glu Trp
[0586]	1790 1795 1800
[0587]	Gly Asp Glu Asp Leu Glu Thr Lys Lys Phe Arg Phe Glu Glu Pro
[0588]	1805 1810 1815
[0589]	Val Val Leu Pro Asp Leu Ser Asp Gln Thr Asp His Arg Gln Trp
[0590]	1820 1825 1830
[0591]	Thr Gln Gln His Leu Asp Ala Ala Asp Leu Arg Met Ser Ala Met
[0592]	1835 1840 1845
[0593]	Ala Pro Thr Pro Pro Gln Gly Glu Val Asp Ala Asp Cys Met Asp
[0594]	1850 1855 1860
[0595]	Val Asn Val Arg Gly Pro Asp Gly Phe Thr Pro Leu Met Ile Ala
[0596]	1865 1870 1875
[0597]	Ser Cys Ser Gly Gly Gly Leu Glu Thr Gly Asn Ser Glu Glu Glu
[0598]	1880 1885 1890
[0599]	Glu Asp Ala Pro Ala Val Ile Ser Asp Phe Ile Tyr Gln Gly Ala
[0600]	1895 1900 1905
[0601]	Ser Leu His Asn Gln Thr Asp Arg Thr Gly Glu Thr Ala Leu His
[0602]	1910 1915 1920
[0603]	Leu Ala Ala Arg Tyr Ser Arg Ser Asp Ala Ala Lys Arg Leu Leu
[0604]	1925 1930 1935
[0605]	Glu Ala Ser Ala Asp Ala Asn Ile Gln Asp Asn Met Gly Arg Thr
[0606]	1940 1945 1950
[0607]	Pro Leu His Ala Ala Val Ser Ala Asp Ala Gln Gly Val Phe Gln
[0608]	1955 1960 1965
[0609]	Ile Leu Leu Arg Asn Arg Ala Thr Asp Leu Asp Ala Arg Met His
[0610]	1970 1975 1980
[0611]	Asp Gly Thr Thr Pro Leu Ile Leu Ala Ala Arg Leu Ala Val Glu
[0612]	1985 1990 1995
[0613]	Gly Met Leu Glu Asp Leu Ile Asn Ser His Ala Asp Val Asn Ala
[0614]	2000 2005 2010
[0615]	Val Asp Asp Leu Gly Lys Ser Ala Leu His Trp Ala Ala Ala Val
[0616]	2015 2020 2025
[0617]	Asn Asn Val Asp Ala Ala Val Val Leu Leu Lys Asn Gly Ala Asn
[0618]	2030 2035 2040
[0619]	Lys Asp Met Gln Asn Asn Lys Glu Glu Thr Pro Leu Phe Leu Ala
[0620]	2045 2050 2055
[0621]	Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Glu Thr Ala Lys Val Leu Leu Asp His
[0622]	2060 2065 2070
[0623]	Phe Ala Asn Arg Asp Ile Thr Asp His Met Asp Arg Leu Pro Arg

[0624]	2075	2080	2085
[0625]	Asp Ile Ala Gln Glu Arg	Met His His Asp Ile	Val Arg Leu Leu
[0626]	2090	2095	2100
[0627]	Asp Glu Tyr Asn Leu Val	Arg Ser Pro Gln Leu	His Gly Thr Ala
[0628]	2105	2110	2115
[0629]	Leu Gly Gly Thr Pro Thr	Leu Ser Pro Thr Leu	Cys Ser Pro Asn
[0630]	2120	2125	2130
[0631]	Gly Tyr Leu Gly Asn Leu	Lys Ser Ala Thr Gln	Gly Lys Lys Ala
[0632]	2135	2140	2145
[0633]	Arg Lys Pro Ser Thr Lys	Gly Leu Ala Cys Gly	Ser Lys Glu Ala
[0634]	2150	2155	2160
[0635]	Lys Asp Leu Lys Ala Arg	Arg Lys Lys Ser Gln	Asp Gly Lys Gly
[0636]	2165	2170	2175
[0637]	Cys Leu Leu Asp Ser Ser	Ser Met Leu Ser Pro	Val Asp Ser Leu
[0638]	2180	2185	2190
[0639]	Glu Ser Pro His Gly Tyr	Leu Ser Asp Val Ala	Ser Pro Pro Leu
[0640]	2195	2200	2205
[0641]	Leu Pro Ser Pro Phe Gln	Gln Ser Pro Ser Met	Pro Leu Ser His
[0642]	2210	2215	2220
[0643]	Leu Pro Gly Met Pro Asp	Thr His Leu Gly Ile	Ser His Leu Asn
[0644]	2225	2230	2235
[0645]	Val Ala Ala Lys Pro Glu	Met Ala Ala Leu Ala	Gly Gly Ser Arg
[0646]	2240	2245	2250
[0647]	Leu Ala Phe Glu Pro Pro	Pro Pro Arg Leu Ser	His Leu Pro Val
[0648]	2255	2260	2265
[0649]	Ala Ser Ser Ala Ser Thr	Val Leu Ser Thr Asn	Gly Thr Gly Ala
[0650]	2270	2275	2280
[0651]	Met Asn Phe Thr Val Gly	Ala Pro Ala Ser Leu	Asn Gly Gln Cys
[0652]	2285	2290	2295
[0653]	Glu Trp Leu Pro Arg Leu	Gln Asn Gly Met Val	Pro Ser Gln Tyr
[0654]	2300	2305	2310
[0655]	Asn Pro Leu Arg Pro Gly	Val Thr Pro Gly Thr	Leu Ser Thr Gln
[0656]	2315	2320	2325
[0657]	Ala Ala Gly Leu Gln His	Ser Met Met Gly Pro	Leu His Ser Ser
[0658]	2330	2335	2340
[0659]	Leu Ser Thr Asn Thr Leu	Ser Pro Ile Ile Tyr	Gln Gly Leu Pro
[0660]	2345	2350	2355
[0661]	Asn Thr Arg Leu Ala Thr	Gln Pro His Leu Val	Gln Thr Gln Gln
[0662]	2360	2365	2370

[0663]	Val	Gln	Pro	Gln	Asn	Leu	Gln	Leu	Gln	Pro	Gln	Asn	Leu	Gln	Pro	
[0664]	2375						2380					2385				
[0665]	Pro	Ser	Gln	Pro	His	Leu	Ser	Val	Ser	Ser	Ala	Ala	Asn	Gly	His	
[0666]	2390						2395					2400				
[0667]	Leu	Gly	Arg	Ser	Phe	Leu	Ser	Gly	Glu	Pro	Ser	Gln	Ala	Asp	Val	
[0668]	2405						2410					2415				
[0669]	Gln	Pro	Leu	Gly	Pro	Ser	Ser	Leu	Pro	Val	His	Thr	Ile	Leu	Pro	
[0670]	2420						2425					2430				
[0671]	Gln	Glu	Ser	Gln	Ala	Leu	Pro	Thr	Ser	Leu	Pro	Ser	Ser	Met	Val	
[0672]	2435						2440					2445				
[0673]	Pro	Pro	Met	Thr	Thr	Thr	Gln	Phe	Leu	Thr	Pro	Pro	Ser	Gln	His	
[0674]	2450						2455					2460				
[0675]	Ser	Tyr	Ser	Ser	Ser	Pro	Val	Asp	Asn	Thr	Pro	Ser	His	Gln	Leu	
[0676]	2465						2470					2475				
[0677]	Gln	Val	Pro	Glu	His	Pro	Phe	Leu	Thr	Pro	Ser	Pro	Glu	Ser	Pro	
[0678]	2480						2485					2490				
[0679]	Asp	Gln	Trp	Ser	Ser	Ser	Ser	Pro	His	Ser	Asn	Ile	Ser	Asp	Trp	
[0680]	2495						2500					2505				
[0681]	Ser	Glu	Gly	Ile	Ser	Ser	Pro	Pro	Thr	Thr	Met	Pro	Ser	Gln	Ile	
[0682]	2510						2515					2520				
[0683]	Thr	His	Ile	Pro	Glu	Ala	Phe	Lys								
[0684]	2525						2530									
[0685]	<210>	3														
[0686]	<211>	1429														
[0687]	<212>	PRT														
[0688]	<213>	秀丽隐杆线虫 (Caenorhabditis elegans)														
[0689]	<400>	3														
[0690]	Met	Arg	Ile	Pro	Thr	Ile	Cys	Phe	Leu	Phe	Leu	Leu	Ile	Ser	Leu	Ser
[0691]	1				5					10					15	
[0692]	Lys	Ser	Leu	His	Ile	Gly	Ser	Cys	Leu	Gly	Leu	Ile	Cys	Gly	Arg	Asn
[0693]				20					25					30		
[0694]	Gly	His	Cys	His	Ala	Gly	Pro	Val	Asn	Gly	Thr	Gln	Thr	Ser	Tyr	Trp
[0695]			35					40					45			
[0696]	Cys	Arg	Cys	Asp	Glu	Gly	Phe	Gly	Gly	Glu	Tyr	Cys	Glu	Gln	Gln	Cys
[0697]		50					55					60				
[0698]	Asp	Val	Ser	Lys	Cys	Gly	Ala	Asp	Glu	Lys	Cys	Val	Phe	Asp	Lys	Asp
[0699]	65					70					75				80	
[0700]	Tyr	Arg	Met	Glu	Thr	Cys	Val	Cys	Lys	Asp	Cys	Asp	Ile	Asn	Gly	Asn
[0701]					85					90					95	

[0702]	Ser	Leu	Leu	Lys	Pro	Ser	Cys	Pro	Ser	Gly	Tyr	Gly	Gly	Asp	Asp	Cys
[0703]				100					105					110		
[0704]	Lys	Thr	Gln	Gly	Trp	Cys	Tyr	Pro	Ser	Val	Cys	Met	Asn	Gly	Gly	Gln
[0705]			115					120					125			
[0706]	Cys	Ile	Gly	Ala	Gly	Asn	Arg	Ala	Lys	Cys	Ala	Cys	Pro	Asp	Gly	Phe
[0707]		130					135					140				
[0708]	Lys	Gly	Glu	Arg	Cys	Glu	Leu	Asp	Val	Asn	Glu	Cys	Glu	Glu	Asn	Lys
[0709]	145					150					155					160
[0710]	Asn	Ala	Cys	Gly	Asn	Arg	Ser	Thr	Cys	Met	Asn	Thr	Leu	Gly	Thr	Tyr
[0711]				165						170					175	
[0712]	Ile	Cys	Val	Cys	Pro	Gln	Gly	Phe	Leu	Pro	Pro	Asp	Cys	Leu	Lys	Pro
[0713]			180					185					190			
[0714]	Gly	Asn	Thr	Ser	Thr	Val	Glu	Phe	Lys	Gln	Pro	Val	Cys	Phe	Leu	Glu
[0715]			195					200					205			
[0716]	Ile	Ser	Ala	Asp	His	Pro	Asp	Gly	Arg	Ser	Met	Tyr	Cys	Gln	Asn	Gly
[0717]		210					215				220					
[0718]	Gly	Phe	Cys	Asp	Lys	Ala	Ser	Ser	Lys	Cys	Gln	Cys	Pro	Pro	Gly	Tyr
[0719]	225					230				235						240
[0720]	His	Gly	Ser	Thr	Cys	Glu	Leu	Leu	Glu	Lys	Glu	Asp	Ser	Cys	Ala	Ser
[0721]				245					250					255		
[0722]	Asn	Pro	Cys	Ser	His	Gly	Val	Cys	Ile	Ser	Phe	Ser	Gly	Gly	Phe	Gln
[0723]			260					265					270			
[0724]	Cys	Ile	Cys	Asp	Asp	Gly	Tyr	Ser	Gly	Ser	Tyr	Cys	Gln	Glu	Gly	Lys
[0725]		275					280				285					
[0726]	Asp	Asn	Cys	Val	Asn	Asn	Lys	Cys	Glu	Ala	Gly	Ser	Lys	Cys	Ile	Asn
[0727]		290					295				300					
[0728]	Gly	Val	Asn	Ser	Tyr	Phe	Cys	Asp	Cys	Pro	Pro	Glu	Arg	Thr	Gly	Pro
[0729]	305					310				315						320
[0730]	Tyr	Cys	Glu	Lys	Met	Asp	Cys	Ser	Ala	Ile	Pro	Asp	Ile	Cys	Asn	His
[0731]				325					330				335			
[0732]	Gly	Thr	Cys	Ile	Asp	Ser	Pro	Leu	Ser	Glu	Lys	Ala	Phe	Glu	Cys	Gln
[0733]			340					345					350			
[0734]	Cys	Glu	Pro	Gly	Tyr	Glu	Gly	Ile	Leu	Cys	Glu	Gln	Asp	Lys	Asn	Glu
[0735]		355					360				365					
[0736]	Cys	Leu	Ser	Glu	Asn	Met	Cys	Leu	Asn	Asn	Gly	Thr	Cys	Val	Asn	Leu
[0737]		370					375				380					
[0738]	Pro	Gly	Ser	Phe	Arg	Cys	Asp	Cys	Ala	Arg	Gly	Phe	Gly	Gly	Lys	Trp
[0739]	385					390				395						400
[0740]	Cys	Asp	Glu	Pro	Leu	Asn	Met	Cys	Gln	Asp	Phe	His	Cys	Glu	Asn	Asp

[0741]					405					410						415
[0742]	Gly	Thr	Cys	Met	His	Thr	Ser	Asp	His	Ser	Pro	Val	Cys	Gln	Cys	Lys
[0743]					420					425						430
[0744]	Asn	Gly	Phe	Ile	Gly	Lys	Arg	Cys	Glu	Lys	Glu	Cys	Pro	Ile	Gly	Phe
[0745]					435					440						445
[0746]	Gly	Gly	Val	Arg	Cys	Asp	Leu	Arg	Leu	Glu	Ile	Gly	Ile	Cys	Ser	Arg
[0747]					450					455						460
[0748]	Gln	Gly	Gly	Lys	Cys	Phe	Asn	Gly	Gly	Lys	Cys	Leu	Ser	Gly	Phe	Cys
[0749]	465									470						480
[0750]	Val	Cys	Pro	Pro	Asp	Phe	Thr	Gly	Asn	Gln	Cys	Glu	Val	Asn	Arg	Lys
[0751]					485					490						495
[0752]	Asn	Gly	Lys	Ser	Ser	Leu	Ser	Glu	Asn	Leu	Cys	Leu	Ser	Asp	Pro	Cys
[0753]					500					505						510
[0754]	Met	Asn	Asn	Ala	Thr	Cys	Ile	Asp	Val	Asp	Ala	His	Ile	Gly	Tyr	Ala
[0755]					515					520						525
[0756]	Cys	Ile	Cys	Lys	Gln	Gly	Phe	Glu	Gly	Asp	Ile	Cys	Glu	Arg	His	Lys
[0757]					530					535						540
[0758]	Asp	Leu	Cys	Leu	Glu	Asn	Pro	Cys	Ser	Asn	Gly	Gly	Val	Cys	His	Gln
[0759]	545									550						560
[0760]	His	Arg	Glu	Ser	Phe	Ser	Cys	Asp	Cys	Pro	Pro	Gly	Phe	Tyr	Gly	Asn
[0761]					565					570						575
[0762]	Gly	Cys	Glu	Gln	Glu	Lys	Met	Phe	Arg	Cys	Leu	Lys	Ser	Thr	Cys	Gln
[0763]					580					585						590
[0764]	Asn	Gly	Gly	Val	Cys	Ile	Asn	Glu	Glu	Glu	Lys	Gly	Arg	Lys	Cys	Glu
[0765]					595					600						605
[0766]	Cys	Ser	Tyr	Gly	Phe	Ser	Gly	Ala	Arg	Cys	Glu	Glu	Lys	Ile	Asn	Leu
[0767]					610					615						620
[0768]	Thr	Gly	Phe	Thr	Glu	Lys	Asp	Ser	Leu	Leu	Arg	Ser	Val	Cys	Glu	Lys
[0769]	625									630						640
[0770]	Arg	Lys	Cys	Ser	Glu	Arg	Ala	Asn	Asp	Gly	Asn	Cys	Asp	Ala	Asp	Cys
[0771]					645					650						655
[0772]	Asn	Tyr	Ala	Ala	Cys	Lys	Phe	Asp	Gly	Gly	Asp	Cys	Ser	Gly	Lys	Arg
[0773]					660					665						670
[0774]	Glu	Pro	Phe	Ser	Lys	Cys	Arg	Tyr	Gly	Asn	Met	Cys	Ala	Asp	Phe	Phe
[0775]					675					680						685
[0776]	Ala	Asn	Gly	Val	Cys	Asn	Gln	Ala	Cys	Asn	Asn	Glu	Glu	Cys	Leu	Tyr
[0777]					690					695						700
[0778]	Asp	Gly	Met	Asp	Cys	Leu	Pro	Ala	Val	Val	Arg	Cys	Pro	Val	Lys	Ile
[0779]	705									710						720

[0780]	Arg	Glu	His	Cys	Ala	Ser	Arg	Phe	Ala	Asn	Gly	Ile	Cys	Asp	Pro	Glu
[0781]					725					730					735	
[0782]	Cys	Asn	Thr	Asn	Gly	Cys	Gly	Phe	Asp	Gly	Gly	Asp	Cys	Asp	Asn	Glu
[0783]					740					745					750	
[0784]	Thr	Asn	Ala	Thr	Ile	Ile	Thr	Asn	Ile	Arg	Ile	Thr	Val	Gln	Met	Asp
[0785]					755					760					765	
[0786]	Pro	Lys	Glu	Phe	Gln	Val	Thr	Gly	Gly	Gln	Ser	Leu	Met	Glu	Ile	Ser
[0787]					770					775					780	
[0788]	Ser	Ala	Leu	Arg	Val	Thr	Val	Arg	Ile	Gln	Arg	Asp	Glu	Glu	Gly	Pro
[0789]	785									790					795	800
[0790]	Leu	Val	Phe	Gln	Trp	Asn	Gly	Glu	Ser	Glu	Met	Asp	Arg	Val	Lys	Met
[0791]					805					810					815	
[0792]	Asn	Glu	Arg	Gln	Leu	Thr	Glu	Gln	His	Val	Leu	Ser	Thr	Ser	Ile	Ser
[0793]					820					825					830	
[0794]	Arg	Lys	Ile	Lys	Arg	Ser	Ala	Thr	Asn	Ile	Gly	Val	Val	Val	Tyr	Leu
[0795]					835					840					845	
[0796]	Glu	Val	Gln	Glu	Asn	Cys	Asp	Thr	Gly	Lys	Cys	Leu	Tyr	Lys	Asp	Ala
[0797]					850					855					860	
[0798]	Gln	Ser	Val	Val	Asp	Ser	Ile	Ser	Ala	Arg	Leu	Ala	Lys	Lys	Gly	Ile
[0799]	865									870					875	880
[0800]	Asp	Ser	Phe	Gly	Ile	Pro	Ile	Ser	Glu	Ala	Leu	Val	Ala	Glu	Pro	Arg
[0801]					885					890					895	
[0802]	Lys	Ser	Gly	Asn	Asn	Thr	Gly	Phe	Leu	Ser	Trp	Asn	Ala	Leu	Leu	Leu
[0803]					900					905					910	
[0804]	Ile	Gly	Ala	Gly	Cys	Leu	Ile	Val	Met	Val	Val	Leu	Met	Leu	Gly	Ala
[0805]					915					920					925	
[0806]	Leu	Pro	Gly	Asn	Arg	Thr	Arg	Lys	Arg	Arg	Met	Ile	Asn	Ala	Ser	Val
[0807]					930					935					940	
[0808]	Trp	Met	Pro	Pro	Met	Glu	Asn	Glu	Glu	Lys	Asn	Arg	Lys	Asn	His	Gln
[0809]	945									950					955	960
[0810]	Ser	Ile	Thr	Ser	Ser	Gln	His	Ser	Leu	Leu	Glu	Ala	Ser	Tyr	Asp	Gly
[0811]					965					970					975	
[0812]	Tyr	Ile	Lys	Arg	Gln	Arg	Asn	Glu	Leu	Gln	His	Tyr	Ser	Leu	Tyr	Pro
[0813]					980					985					990	
[0814]	Asn	Pro	Gln	Gly	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asn	Asp	Phe	Leu	Gly	Asp	Phe	Asn
[0815]					995					1000					1005	
[0816]	His	Thr	Asn	Leu	Gln	Ile	Pro	Thr	Glu	Pro	Glu	Pro	Glu	Ser	Pro	
[0817]					1010					1015					1020	
[0818]	Ile	Lys	Leu	His	Thr	Glu	Ala	Ala	Gly	Ser	Tyr	Ala	Ile	Thr	Glu	

[0819]	1025	1030	1035
[0820]	Pro Ile Thr Arg Glu Ser Val Asn Ile Ile Asp Pro Arg His Asn		
[0821]	1040	1045	1050
[0822]	Arg Thr Val Leu His Trp Ile Ala Ser Asn Ser Ser Ala Glu Lys		
[0823]	1055	1060	1065
[0824]	Ser Glu Asp Leu Ile Val His Glu Ala Lys Glu Cys Ile Ala Ala		
[0825]	1070	1075	1080
[0826]	Gly Ala Asp Val Asn Ala Met Asp Cys Asp Glu Asn Thr Pro Leu		
[0827]	1085	1090	1095
[0828]	Met Leu Ala Val Leu Ala Arg Arg Arg Arg Leu Val Ala Tyr Leu		
[0829]	1100	1105	1110
[0830]	Met Lys Ala Gly Ala Asp Pro Thr Ile Tyr Asn Lys Ser Glu Arg		
[0831]	1115	1120	1125
[0832]	Ser Ala Leu His Gln Ala Ala Ala Asn Arg Asp Phe Gly Met Met		
[0833]	1130	1135	1140
[0834]	Val Tyr Met Leu Asn Ser Thr Lys Leu Lys Gly Asp Ile Glu Glu		
[0835]	1145	1150	1155
[0836]	Leu Asp Arg Asn Gly Met Thr Ala Leu Met Ile Val Ala His Asn		
[0837]	1160	1165	1170
[0838]	Glu Gly Arg Asp Gln Val Ala Ser Ala Lys Leu Leu Val Glu Lys		
[0839]	1175	1180	1185
[0840]	Gly Ala Lys Val Asp Tyr Asp Gly Ala Ala Arg Lys Asp Ser Glu		
[0841]	1190	1195	1200
[0842]	Lys Tyr Lys Gly Arg Thr Ala Leu His Tyr Ala Ala Gln Val Ser		
[0843]	1205	1210	1215
[0844]	Asn Met Pro Ile Val Lys Tyr Leu Val Gly Glu Lys Gly Ser Asn		
[0845]	1220	1225	1230
[0846]	Lys Asp Lys Gln Asp Glu Asp Gly Lys Thr Pro Ile Met Leu Ala		
[0847]	1235	1240	1245
[0848]	Ala Gln Glu Gly Arg Ile Glu Val Val Met Tyr Leu Ile Gln Gln		
[0849]	1250	1255	1260
[0850]	Gly Ala Ser Val Glu Ala Val Asp Ala Thr Asp His Thr Ala Arg		
[0851]	1265	1270	1275
[0852]	Gln Leu Ala Gln Ala Asn Asn His His Asn Ile Val Asp Ile Phe		
[0853]	1280	1285	1290
[0854]	Asp Arg Cys Arg Pro Glu Arg Glu Tyr Ser Met Asp Leu His Ile		
[0855]	1295	1300	1305
[0856]	Gln His Thr His Gln Pro Gln Pro Ser Arg Lys Val Thr Arg Ala		
[0857]	1310	1315	1320

[0858] Pro Lys Lys Gln Thr Ser Arg Ser Lys Lys Glu Ser Ala Ser Asn
 [0859] 1325 1330 1335
 [0860] Ser Arg Asp Ser Thr His Leu Thr Pro Pro Pro Ser Asp Gly Ser
 [0861] 1340 1345 1350
 [0862] Thr Ser Thr Pro Ser Pro Gln His Phe Met Asn Thr Thr His Thr
 [0863] 1355 1360 1365
 [0864] Thr Pro Thr Ser Leu Asn Tyr Leu Ser Pro Glu Tyr Gln Thr Glu
 [0865] 1370 1375 1380
 [0866] Ala Gly Ser Ser Glu Ala Phe Gln Pro Gln Cys Gly Ala Phe Gly
 [0867] 1385 1390 1395
 [0868] Asn Gly Glu Met Trp Tyr Thr Arg Ala Ser Thr Ser Tyr Thr Gln
 [0869] 1400 1405 1410
 [0870] Met Gln Asn Glu Pro Met Thr Arg Tyr Ser Glu Pro Ala His Tyr
 [0871] 1415 1420 1425
 [0872] Phe
 [0873] <210> 4
 [0874] <211> 2703
 [0875] <212> PRT
 [0876] <213> 黑腹果蝇(Drosophila melanogaster)
 [0877] <400> 4
 [0878] Met Gln Ser Gln Arg Ser Arg Arg Arg Ser Arg Ala Pro Asn Thr Trp
 [0879] 1 5 10 15
 [0880] Ile Cys Phe Trp Ile Asn Lys Met His Ala Val Ala Ser Leu Pro Ala
 [0881] 20 25 30
 [0882] Ser Leu Pro Leu Leu Leu Leu Thr Leu Ala Phe Ala Asn Leu Pro Asn
 [0883] 35 40 45
 [0884] Thr Val Arg Gly Thr Asp Thr Ala Leu Val Ala Ala Ser Cys Thr Ser
 [0885] 50 55 60
 [0886] Val Gly Cys Gln Asn Gly Gly Thr Cys Val Thr Gln Leu Asn Gly Lys
 [0887] 65 70 75 80
 [0888] Thr Tyr Cys Ala Cys Asp Ser His Tyr Val Gly Asp Tyr Cys Glu His
 [0889] 85 90 95
 [0890] Arg Asn Pro Cys Asn Ser Met Arg Cys Gln Asn Gly Gly Thr Cys Gln
 [0891] 100 105 110
 [0892] Val Thr Phe Arg Asn Gly Arg Pro Gly Ile Ser Cys Lys Cys Pro Leu
 [0893] 115 120 125
 [0894] Gly Phe Asp Glu Ser Leu Cys Glu Ile Ala Val Pro Asn Ala Cys Asp
 [0895] 130 135 140
 [0896] His Val Thr Cys Leu Asn Gly Gly Thr Cys Gln Leu Lys Thr Leu Glu

[0897]	145	150	155	160
[0898]	Glu Tyr Thr Cys Ala Cys Ala Asn Gly Tyr Thr Gly Glu Arg Cys Glu			
[0899]	165	170	175	
[0900]	Thr Lys Asn Leu Cys Ala Ser Ser Pro Cys Arg Asn Gly Ala Thr Cys			
[0901]	180	185	190	
[0902]	Thr Ala Leu Ala Gly Ser Ser Ser Phe Thr Cys Ser Cys Pro Pro Gly			
[0903]	195	200	205	
[0904]	Phe Thr Gly Asp Thr Cys Ser Tyr Asp Ile Glu Glu Cys Gln Ser Asn			
[0905]	210	215	220	
[0906]	Pro Cys Lys Tyr Gly Gly Thr Cys Val Asn Thr His Gly Ser Tyr Gln			
[0907]	225	230	235	240
[0908]	Cys Met Cys Pro Thr Gly Tyr Thr Gly Lys Asp Cys Asp Thr Lys Tyr			
[0909]	245	250	255	
[0910]	Lys Pro Cys Ser Pro Ser Pro Cys Gln Asn Gly Gly Ile Cys Arg Ser			
[0911]	260	265	270	
[0912]	Asn Gly Leu Ser Tyr Glu Cys Lys Cys Pro Lys Gly Phe Glu Gly Lys			
[0913]	275	280	285	
[0914]	Asn Cys Glu Gln Asn Tyr Asp Asp Cys Leu Gly His Leu Cys Gln Asn			
[0915]	290	295	300	
[0916]	Gly Gly Thr Cys Ile Asp Gly Ile Ser Asp Tyr Thr Cys Arg Cys Pro			
[0917]	305	310	315	320
[0918]	Pro Asn Phe Thr Gly Arg Phe Cys Gln Asp Asp Val Asp Glu Cys Ala			
[0919]	325	330	335	
[0920]	Gln Arg Asp His Pro Val Cys Gln Asn Gly Ala Thr Cys Thr Asn Thr			
[0921]	340	345	350	
[0922]	His Gly Ser Tyr Ser Cys Ile Cys Val Asn Gly Trp Ala Gly Leu Asp			
[0923]	355	360	365	
[0924]	Cys Ser Asn Asn Thr Asp Asp Cys Lys Gln Ala Ala Cys Phe Tyr Gly			
[0925]	370	375	380	
[0926]	Ala Thr Cys Ile Asp Gly Val Gly Ser Phe Tyr Cys Gln Cys Thr Lys			
[0927]	385	390	395	400
[0928]	Gly Lys Thr Gly Leu Leu Cys His Leu Asp Asp Ala Cys Thr Ser Asn			
[0929]	405	410	415	
[0930]	Pro Cys His Ala Asp Ala Ile Cys Asp Thr Ser Pro Ile Asn Gly Ser			
[0931]	420	425	430	
[0932]	Tyr Ala Cys Ser Cys Ala Thr Gly Tyr Lys Gly Val Asp Cys Ser Glu			
[0933]	435	440	445	
[0934]	Asp Ile Asp Glu Cys Asp Gln Gly Ser Pro Cys Glu His Asn Gly Ile			
[0935]	450	455	460	

[0936]	Cys Val Asn Thr Pro Gly Ser Tyr Arg Cys Asn Cys Ser Gln Gly Phe
[0937]	465 470 475 480
[0938]	Thr Gly Pro Arg Cys Glu Thr Asn Ile Asn Glu Cys Glu Ser His Pro
[0939]	485 490 495
[0940]	Cys Gln Asn Glu Gly Ser Cys Leu Asp Asp Pro Gly Thr Phe Arg Cys
[0941]	500 505 510
[0942]	Val Cys Met Pro Gly Phe Thr Gly Thr Gln Cys Glu Ile Asp Ile Asp
[0943]	515 520 525
[0944]	Glu Cys Gln Ser Asn Pro Cys Leu Asn Asp Gly Thr Cys His Asp Lys
[0945]	530 535 540
[0946]	Ile Asn Gly Phe Lys Cys Ser Cys Ala Leu Gly Phe Thr Gly Ala Arg
[0947]	545 550 555 560
[0948]	Cys Gln Ile Asn Ile Asp Asp Cys Gln Ser Gln Pro Cys Arg Asn Arg
[0949]	565 570 575
[0950]	Gly Ile Cys His Asp Ser Ile Ala Gly Tyr Ser Cys Glu Cys Pro Pro
[0951]	580 585 590
[0952]	Gly Tyr Thr Gly Thr Ser Cys Glu Ile Asn Ile Asn Asp Cys Asp Ser
[0953]	595 600 605
[0954]	Asn Pro Cys His Arg Gly Lys Cys Ile Asp Asp Val Asn Ser Phe Lys
[0955]	610 615 620
[0956]	Cys Leu Cys Asp Pro Gly Tyr Thr Gly Tyr Ile Cys Gln Lys Gln Ile
[0957]	625 630 635 640
[0958]	Asn Glu Cys Glu Ser Asn Pro Cys Gln Phe Asp Gly His Cys Gln Asp
[0959]	645 650 655
[0960]	Arg Val Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln Cys Gln Ala Gly Thr Ser Gly Lys
[0961]	660 665 670
[0962]	Asn Cys Glu Val Asn Val Asn Glu Cys His Ser Asn Pro Cys Asn Asn
[0963]	675 680 685
[0964]	Gly Ala Thr Cys Ile Asp Gly Ile Asn Ser Tyr Lys Cys Gln Cys Val
[0965]	690 695 700
[0966]	Pro Gly Phe Thr Gly Gln His Cys Glu Lys Asn Val Asp Glu Cys Ile
[0967]	705 710 715 720
[0968]	Ser Ser Pro Cys Ala Asn Asn Gly Val Cys Ile Asp Gln Val Asn Gly
[0969]	725 730 735
[0970]	Tyr Lys Cys Glu Cys Pro Arg Gly Phe Tyr Asp Ala His Cys Leu Ser
[0971]	740 745 750
[0972]	Asp Val Asp Glu Cys Ala Ser Asn Pro Cys Val Asn Glu Gly Arg Cys
[0973]	755 760 765
[0974]	Glu Asp Gly Ile Asn Glu Phe Ile Cys His Cys Pro Pro Gly Tyr Thr

[0975]	770	775	780
[0976]	Gly Lys Arg Cys Glu Leu Asp Ile Asp Glu Cys Ser Ser Asn Pro Cys		
[0977]	785	790	795 800
[0978]	Gln His Gly Gly Thr Cys Tyr Asp Lys Leu Asn Ala Phe Ser Cys Gln		
[0979]	805	810	815
[0980]	Cys Met Pro Gly Tyr Thr Gly Gln Lys Cys Glu Thr Asn Ile Asp Asp		
[0981]	820	825	830
[0982]	Cys Val Thr Asn Pro Cys Gly Asn Gly Gly Thr Cys Ile Asp Lys Val		
[0983]	835	840	845
[0984]	Asn Gly Tyr Lys Cys Val Cys Lys Val Pro Phe Thr Gly Arg Asp Cys		
[0985]	850	855	860
[0986]	Glu Ser Lys Met Asp Pro Cys Ala Ser Asn Arg Cys Lys Asn Glu Ala		
[0987]	865	870	875 880
[0988]	Lys Cys Thr Pro Ser Ser Asn Phe Leu Asp Phe Ser Cys Thr Cys Lys		
[0989]	885	890	895
[0990]	Leu Gly Tyr Thr Gly Arg Tyr Cys Asp Glu Asp Ile Asp Glu Cys Ser		
[0991]	900	905	910
[0992]	Leu Ser Ser Pro Cys Arg Asn Gly Ala Ser Cys Leu Asn Val Pro Gly		
[0993]	915	920	925
[0994]	Ser Tyr Arg Cys Leu Cys Thr Lys Gly Tyr Glu Gly Arg Asp Cys Ala		
[0995]	930	935	940
[0996]	Ile Asn Thr Asp Asp Cys Ala Ser Phe Pro Cys Gln Asn Gly Gly Thr		
[0997]	945	950	955 960
[0998]	Cys Leu Asp Gly Ile Gly Asp Tyr Ser Cys Leu Cys Val Asp Gly Phe		
[0999]	965	970	975
[1000]	Asp Gly Lys His Cys Glu Thr Asp Ile Asn Glu Cys Leu Ser Gln Pro		
[1001]	980	985	990
[1002]	Cys Gln Asn Gly Ala Thr Cys Ser Gln Tyr Val Asn Ser Tyr Thr Cys		
[1003]	995	1000	1005
[1004]	Thr Cys Pro Leu Gly Phe Ser Gly Ile Asn Cys Gln Thr Asn Asp		
[1005]	1010	1015	1020
[1006]	Glu Asp Cys Thr Glu Ser Ser Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Ile		
[1007]	1025	1030	1035
[1008]	Asp Gly Ile Asn Gly Tyr Asn Cys Ser Cys Leu Ala Gly Tyr Ser		
[1009]	1040	1045	1050
[1010]	Gly Ala Asn Cys Gln Tyr Lys Leu Asn Lys Cys Asp Ser Asn Pro		
[1011]	1055	1060	1065
[1012]	Cys Leu Asn Gly Ala Thr Cys His Glu Gln Asn Asn Glu Tyr Thr		
[1013]	1070	1075	1080

[1014]	Cys His Cys Pro Ser Gly Phe Thr Gly Lys Gln Cys Ser Glu Tyr
[1015]	1085 1090 1095
[1016]	Val Asp Trp Cys Gly Gln Ser Pro Cys Glu Asn Gly Ala Thr Cys
[1017]	1100 1105 1110
[1018]	Ser Gln Met Lys His Gln Phe Ser Cys Lys Cys Ser Ala Gly Trp
[1019]	1115 1120 1125
[1020]	Thr Gly Lys Leu Cys Asp Val Gln Thr Ile Ser Cys Gln Asp Ala
[1021]	1130 1135 1140
[1022]	Ala Asp Arg Lys Gly Leu Ser Leu Arg Gln Leu Cys Asn Asn Gly
[1023]	1145 1150 1155
[1024]	Thr Cys Lys Asp Tyr Gly Asn Ser His Val Cys Tyr Cys Ser Gln
[1025]	1160 1165 1170
[1026]	Gly Tyr Ala Gly Ser Tyr Cys Gln Lys Glu Ile Asp Glu Cys Gln
[1027]	1175 1180 1185
[1028]	Ser Gln Pro Cys Gln Asn Gly Gly Thr Cys Arg Asp Leu Ile Gly
[1029]	1190 1195 1200
[1030]	Ala Tyr Glu Cys Gln Cys Arg Gln Gly Phe Gln Gly Gln Asn Cys
[1031]	1205 1210 1215
[1032]	Glu Leu Asn Ile Asp Asp Cys Ala Pro Asn Pro Cys Gln Asn Gly
[1033]	1220 1225 1230
[1034]	Gly Thr Cys His Asp Arg Val Met Asn Phe Ser Cys Ser Cys Pro
[1035]	1235 1240 1245
[1036]	Pro Gly Thr Met Gly Ile Ile Cys Glu Ile Asn Lys Asp Asp Cys
[1037]	1250 1255 1260
[1038]	Lys Pro Gly Ala Cys His Asn Asn Gly Ser Cys Ile Asp Arg Val
[1039]	1265 1270 1275
[1040]	Gly Gly Phe Glu Cys Val Cys Gln Pro Gly Phe Val Gly Ala Arg
[1041]	1280 1285 1290
[1042]	Cys Glu Gly Asp Ile Asn Glu Cys Leu Ser Asn Pro Cys Ser Asn
[1043]	1295 1300 1305
[1044]	Ala Gly Thr Leu Asp Cys Val Gln Leu Val Asn Asn Tyr His Cys
[1045]	1310 1315 1320
[1046]	Asn Cys Arg Pro Gly His Met Gly Arg His Cys Glu His Lys Val
[1047]	1325 1330 1335
[1048]	Asp Phe Cys Ala Gln Ser Pro Cys Gln Asn Gly Gly Asn Cys Asn
[1049]	1340 1345 1350
[1050]	Ile Arg Gln Ser Gly His His Cys Ile Cys Asn Asn Gly Phe Tyr
[1051]	1355 1360 1365
[1052]	Gly Lys Asn Cys Glu Leu Ser Gly Gln Asp Cys Asp Ser Asn Pro

[1053]	1370	1375	1380
[1054]	Cys Arg Val Gly Asn Cys Val Val Ala Asp Glu Gly Phe Gly Tyr		
[1055]	1385	1390	1395
[1056]	Arg Cys Glu Cys Pro Arg Gly Thr Leu Gly Glu His Cys Glu Ile		
[1057]	1400	1405	1410
[1058]	Asp Thr Leu Asp Glu Cys Ser Pro Asn Pro Cys Ala Gln Gly Ala		
[1059]	1415	1420	1425
[1060]	Ala Cys Glu Asp Leu Leu Gly Asp Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Ser		
[1061]	1430	1435	1440
[1062]	Lys Trp Lys Gly Lys Arg Cys Asp Ile Tyr Asp Ala Asn Tyr Pro		
[1063]	1445	1450	1455
[1064]	Gly Trp Asn Gly Gly Ser Gly Ser Gly Asn Asp Arg Tyr Ala Ala		
[1065]	1460	1465	1470
[1066]	Asp Leu Glu Gln Gln Arg Ala Met Cys Asp Lys Arg Gly Cys Thr		
[1067]	1475	1480	1485
[1068]	Glu Lys Gln Gly Asn Gly Ile Cys Asp Ser Asp Cys Asn Thr Tyr		
[1069]	1490	1495	1500
[1070]	Ala Cys Asn Phe Asp Gly Asn Asp Cys Ser Leu Gly Ile Asn Pro		
[1071]	1505	1510	1515
[1072]	Trp Ala Asn Cys Thr Ala Asn Glu Cys Trp Asn Lys Phe Lys Asn		
[1073]	1520	1525	1530
[1074]	Gly Lys Cys Asn Glu Glu Cys Asn Asn Ala Ala Cys His Tyr Asp		
[1075]	1535	1540	1545
[1076]	Gly His Asp Cys Glu Arg Lys Leu Lys Ser Cys Asp Ser Leu Phe		
[1077]	1550	1555	1560
[1078]	Asp Ala Tyr Cys Gln Lys His Tyr Gly Asp Gly Phe Cys Asp Tyr		
[1079]	1565	1570	1575
[1080]	Gly Cys Asn Asn Ala Glu Cys Ser Trp Asp Gly Leu Asp Cys Glu		
[1081]	1580	1585	1590
[1082]	Asn Lys Thr Gln Ser Pro Val Leu Ala Glu Gly Ala Met Ser Val		
[1083]	1595	1600	1605
[1084]	Val Met Leu Met Asn Val Glu Ala Phe Arg Glu Ile Gln Ala Gln		
[1085]	1610	1615	1620
[1086]	Phe Leu Arg Asn Met Ser His Met Leu Arg Thr Thr Val Arg Leu		
[1087]	1625	1630	1635
[1088]	Lys Lys Asp Ala Leu Gly His Asp Ile Ile Ile Asn Trp Lys Asp		
[1089]	1640	1645	1650
[1090]	Asn Val Arg Val Pro Glu Ile Glu Asp Thr Asp Phe Ala Arg Lys		
[1091]	1655	1660	1665

[1092]	Asn Lys Ile Leu Tyr Thr Gln Gln Val His Gln Thr Gly Ile Gln
[1093]	1670 1675 1680
[1094]	Ile Tyr Leu Glu Ile Asp Asn Arg Lys Cys Thr Glu Cys Phe Thr
[1095]	1685 1690 1695
[1096]	His Ala Val Glu Ala Ala Glu Phe Leu Ala Ala Thr Ala Ala Lys
[1097]	1700 1705 1710
[1098]	His Gln Leu Arg Asn Asp Phe Gln Ile His Ser Val Arg Gly Ile
[1099]	1715 1720 1725
[1100]	Lys Asn Pro Gly Asp Glu Asp Asn Gly Glu Pro Pro Ala Asn Val
[1101]	1730 1735 1740
[1102]	Lys Tyr Val Ile Thr Gly Ile Ile Leu Val Ile Ile Ala Leu Ala
[1103]	1745 1750 1755
[1104]	Phe Phe Gly Met Val Leu Ser Thr Gln Arg Lys Arg Ala His Gly
[1105]	1760 1765 1770
[1106]	Val Thr Trp Phe Pro Glu Gly Phe Arg Ala Pro Ala Ala Val Met
[1107]	1775 1780 1785
[1108]	Ser Arg Arg Arg Arg Asp Pro His Gly Gln Glu Met Arg Asn Leu
[1109]	1790 1795 1800
[1110]	Asn Lys Gln Val Ala Met Gln Ser Gln Gly Val Gly Gln Pro Gly
[1111]	1805 1810 1815
[1112]	Ala His Trp Ser Asp Asp Glu Ser Asp Met Pro Leu Pro Lys Arg
[1113]	1820 1825 1830
[1114]	Gln Arg Ser Asp Pro Val Ser Gly Val Gly Leu Gly Asn Asn Gly
[1115]	1835 1840 1845
[1116]	Gly Tyr Ala Ser Asp His Thr Met Val Ser Glu Tyr Glu Glu Ala
[1117]	1850 1855 1860
[1118]	Asp Gln Arg Val Trp Ser Gln Ala His Leu Asp Val Val Asp Val
[1119]	1865 1870 1875
[1120]	Arg Ala Ile Met Thr Pro Pro Ala His Gln Asp Gly Gly Lys His
[1121]	1880 1885 1890
[1122]	Asp Val Asp Ala Arg Gly Pro Cys Gly Leu Thr Pro Leu Met Ile
[1123]	1895 1900 1905
[1124]	Ala Ala Val Arg Gly Gly Gly Leu Asp Thr Gly Glu Asp Ile Glu
[1125]	1910 1915 1920
[1126]	Asn Asn Glu Asp Ser Thr Ala Gln Val Ile Ser Asp Leu Leu Ala
[1127]	1925 1930 1935
[1128]	Gln Gly Ala Glu Leu Asn Ala Thr Met Asp Lys Thr Gly Glu Thr
[1129]	1940 1945 1950
[1130]	Ser Leu His Leu Ala Ala Arg Phe Ala Arg Ala Asp Ala Ala Lys

[1131]	1955	1960	1965
[1132]	Arg Leu Leu Asp Ala Gly	Ala Asp Ala Asn Cys	Gln Asp Asn Thr
[1133]	1970	1975	1980
[1134]	Gly Arg Thr Pro Leu His	Ala Ala Val Ala Ala	Asp Ala Met Gly
[1135]	1985	1990	1995
[1136]	Val Phe Gln Ile Leu Leu	Arg Asn Arg Ala Thr	Asn Leu Asn Ala
[1137]	2000	2005	2010
[1138]	Arg Met His Asp Gly Thr	Thr Pro Leu Ile Leu	Ala Ala Arg Leu
[1139]	2015	2020	2025
[1140]	Ala Ile Glu Gly Met Val	Glu Asp Leu Ile Thr	Ala Asp Ala Asp
[1141]	2030	2035	2040
[1142]	Ile Asn Ala Ala Asp Asn	Ser Gly Lys Thr Ala	Leu His Trp Ala
[1143]	2045	2050	2055
[1144]	Ala Ala Val Asn Asn Thr	Glu Ala Val Asn Ile	Leu Leu Met His
[1145]	2060	2065	2070
[1146]	His Ala Asn Arg Asp Ala	Gln Asp Asp Lys Asp	Glu Thr Pro Leu
[1147]	2075	2080	2085
[1148]	Phe Leu Ala Ala Arg Glu	Gly Ser Tyr Glu Ala	Cys Lys Ala Leu
[1149]	2090	2095	2100
[1150]	Leu Asp Asn Phe Ala Asn	Arg Glu Ile Thr Asp	His Met Asp Arg
[1151]	2105	2110	2115
[1152]	Leu Pro Arg Asp Val Ala	Ser Glu Arg Leu His	His Asp Ile Val
[1153]	2120	2125	2130
[1154]	Arg Leu Leu Asp Glu His	Val Pro Arg Ser Pro	Gln Met Leu Ser
[1155]	2135	2140	2145
[1156]	Met Thr Pro Gln Ala Met	Ile Gly Ser Pro Pro	Pro Gly Gln Gln
[1157]	2150	2155	2160
[1158]	Gln Pro Gln Leu Ile Thr	Gln Pro Thr Val Ile	Ser Ala Gly Asn
[1159]	2165	2170	2175
[1160]	Gly Gly Asn Asn Gly Asn	Gly Asn Ala Ser Gly	Lys Gln Ser Asn
[1161]	2180	2185	2190
[1162]	Gln Thr Ala Lys Gln Lys	Ala Ala Lys Lys Ala	Lys Leu Ile Glu
[1163]	2195	2200	2205
[1164]	Gly Ser Pro Asp Asn Gly	Leu Asp Ala Thr Gly	Ser Leu Arg Arg
[1165]	2210	2215	2220
[1166]	Lys Ala Ser Ser Lys Lys	Thr Ser Ala Ala Ser	Lys Lys Ala Ala
[1167]	2225	2230	2235
[1168]	Asn Leu Asn Gly Leu Asn	Pro Gly Gln Leu Thr	Gly Gly Val Ser
[1169]	2240	2245	2250

[1170]	Gly Val Pro Gly Val Pro	Pro Thr Asn Ser Ala Ala Gln Ala Ala
[1171]	2255	2260 2265
[1172]	Ala Ala Ala Ala Ala Ala	Val Ala Ala Met Ser His Glu Leu Glu
[1173]	2270	2275 2280
[1174]	Gly Ser Pro Val Gly Val	Gly Met Gly Gly Asn Leu Pro Ser Pro
[1175]	2285	2290 2295
[1176]	Tyr Asp Thr Ser Ser Met	Tyr Ser Asn Ala Met Ala Ala Pro Leu
[1177]	2300	2305 2310
[1178]	Ala Asn Gly Asn Pro Asn	Thr Gly Ala Lys Gln Pro Pro Ser Tyr
[1179]	2315	2320 2325
[1180]	Glu Asp Cys Ile Lys Asn	Ala Gln Ser Met Gln Ser Leu Gln Gly
[1181]	2330	2335 2340
[1182]	Asn Gly Leu Asp Met Ile	Lys Leu Asp Asn Tyr Ala Tyr Ser Met
[1183]	2345	2350 2355
[1184]	Gly Ser Pro Phe Gln Gln	Glu Leu Leu Asn Gly Gln Gly Leu Gly
[1185]	2360	2365 2370
[1186]	Met Asn Gly Asn Gly Gln	Arg Asn Gly Val Gly Pro Gly Val Leu
[1187]	2375	2380 2385
[1188]	Pro Gly Gly Leu Cys Gly	Met Gly Gly Leu Ser Gly Ala Gly Asn
[1189]	2390	2395 2400
[1190]	Gly Asn Ser His Glu Gln	Gly Leu Ser Pro Pro Tyr Ser Asn Gln
[1191]	2405	2410 2415
[1192]	Ser Pro Pro His Ser Val	Gln Ser Ser Leu Ala Leu Ser Pro His
[1193]	2420	2425 2430
[1194]	Ala Tyr Leu Gly Ser Pro	Ser Pro Ala Lys Ser Arg Pro Ser Leu
[1195]	2435	2440 2445
[1196]	Pro Thr Ser Pro Thr His	Ile Gln Ala Met Arg His Ala Thr Gln
[1197]	2450	2455 2460
[1198]	Gln Lys Gln Phe Gly Gly	Ser Asn Leu Asn Ser Leu Leu Gly Gly
[1199]	2465	2470 2475
[1200]	Ala Asn Gly Gly Gly Val	Val Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
[1201]	2480	2485 2490
[1202]	Gly Val Gly Gln Gly Pro	Gln Asn Ser Pro Val Ser Leu Gly Ile
[1203]	2495	2500 2505
[1204]	Ile Ser Pro Thr Gly Ser	Asp Met Gly Ile Met Leu Ala Pro Pro
[1205]	2510	2515 2520
[1206]	Gln Ser Ser Lys Asn Ser	Ala Ile Met Gln Thr Ile Ser Pro Gln
[1207]	2525	2530 2535
[1208]	Gln Gln Gln Gln Gln Gln	Gln Gln Gln Gln Gln Gln His Gln Gln

[1209]	2540	2545	2550
[1210]	Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln		
[1211]	2555	2560	2565
[1212]	Leu Gly Gly Leu Glu Phe Gly Ser Ala Gly Leu Asp Leu Asn Gly		
[1213]	2570	2575	2580
[1214]	Phe Cys Gly Ser Pro Asp Ser Phe His Ser Gly Gln Met Asn Pro		
[1215]	2585	2590	2595
[1216]	Pro Ser Ile Gln Ser Ser Met Ser Gly Ser Ser Pro Ser Thr Asn		
[1217]	2600	2605	2610
[1218]	Met Leu Ser Pro Ser Ser Gln His Asn Gln Gln Ala Phe Tyr Gln		
[1219]	2615	2620	2625
[1220]	Tyr Leu Thr Pro Ser Ser Gln His Ser Gly Gly His Thr Pro Gln		
[1221]	2630	2635	2640
[1222]	His Leu Val Gln Thr Leu Asp Ser Tyr Pro Thr Pro Ser Pro Glu		
[1223]	2645	2650	2655
[1224]	Ser Pro Gly His Trp Ser Ser Ser Ser Pro Arg Ser Asn Ser Asp		
[1225]	2660	2665	2670
[1226]	Trp Ser Glu Gly Val Gln Ser Pro Ala Ala Asn Asn Leu Tyr Ile		
[1227]	2675	2680	2685
[1228]	Ser Gly Gly His Gln Ala Asn Lys Gly Ser Glu Ala Ile Tyr Ile		
[1229]	2690	2695	2700
[1230]	<210> 5		
[1231]	<211> 2900		
[1232]	<212> PRT		
[1233]	<213> 普通牛 (Bos taurus)		
[1234]	<400> 5		
[1235]	Met Thr Pro Val Cys Thr Pro Thr Arg Pro Gly Pro Cys Ala His Pro		
[1236]	1 5 10 15		
[1237]	Ala Leu Pro Arg Ser Thr Pro His Ser Ile Thr Asp Ser Ser Arg Ala		
[1238]	20 25 30		
[1239]	Glu Pro Ile Glu Ser Phe Leu Val Leu Ser Pro Ala Leu Glu Leu Arg		
[1240]	35 40 45		
[1241]	Leu Leu Leu Ala Val Val Gly Gln Asp Thr Pro Leu Gly Asp Val Trp		
[1242]	50 55 60		
[1243]	Ala Gly Gly Lys Ala Ser Gly Gly Gly Asp Thr Glu Gly Pro Leu Ser		
[1244]	65 70 75 80		
[1245]	Glu Gly Ser Lys Glu Gly Glu Ala Ala Thr Gly Pro Gln Ala Pro Gly		
[1246]	85 90 95		
[1247]	Ala Glu Trp His Ala Pro Pro Arg Ser Thr Cys Leu Ser Ser Thr Pro		

[1248]	100	105	110
[1249]	Arg Pro Glu Ala Val Pro Pro Ser Leu Pro Cys Arg Ser Pro Gly Trp		
[1250]	115	120	125
[1251]	Gly Ala Cys Gly Gly Arg Arg Pro Gly Pro Ala Leu Glu Pro Ala His		
[1252]	130	135	140
[1253]	Met Gly Ser Val Pro Ser Gln Gln Arg Pro Pro Gly Leu Asp Arg Ser		
[1254]	145	150	155
[1255]	Arg Glu Asp Asn Gly Pro Pro Gln Pro Leu Pro Ser Pro His Gly Gly		
[1256]	165	170	175
[1257]	Ala Ser Leu Ala Pro Ala Pro Pro Pro Ala Cys Arg Gly Trp Gln Pro		
[1258]	180	185	190
[1259]	Pro Leu Arg Trp Pro Gly Ala Ala Ala Ala Arg Val Pro Gly His Arg		
[1260]	195	200	205
[1261]	Arg Thr Cys Ser Pro Ala Ala Leu Cys Pro Cys Cys Arg Cys Leu Ile		
[1262]	210	215	220
[1263]	Tyr Trp Ala Arg Phe Ser Ser His Cys Asn Ser Arg Ser Leu Pro Gly		
[1264]	225	230	235
[1265]	Gln Asp Ala Leu Gly Pro Gly Leu Trp Val Pro Ser Ala Thr Gln Ala		
[1266]	245	250	255
[1267]	Gly Thr Arg Gln Pro Val Thr Gly Ser Thr Leu Ser Gly Gly His Ala		
[1268]	260	265	270
[1269]	Thr Phe Pro Arg Leu Gln Gly Met Ala Leu Pro Glu Pro Glu Gly Glu		
[1270]	275	280	285
[1271]	Gly Pro Pro Thr Thr Ser Ala Gln Gly Cys Gly Pro Ser Val Arg Ala		
[1272]	290	295	300
[1273]	Ala Phe Pro Gly Arg Cys Gln Leu Gly Ala Val Gly Ala Phe His Pro		
[1274]	305	310	315
[1275]	Arg Gly Ser Ala Ala Gly Lys Arg Glu Ala Trp Leu Val Pro Glu Pro		
[1276]	325	330	335
[1277]	Leu Leu Gly Phe Pro Ser Ser Ser Arg Leu Arg Gly Asp Pro Gly Gly		
[1278]	340	345	350
[1279]	His Val Pro Pro Arg Leu Lys Lys Pro Arg Gln Gln Val Ala Lys Gly		
[1280]	355	360	365
[1281]	Gly Pro Gly Ala Gly Val Ala Gly Ala Glu Pro Phe Pro Val Gly Ser		
[1282]	370	375	380
[1283]	Ala Gly Asp Gln Ala Trp Gly Trp Ala Gly Gly Lys Ala Pro Pro Thr		
[1284]	385	390	395
[1285]	Pro Gly Ser Pro Ala Thr Val Ala Ala Arg Glu Pro Ala Gln Gly Leu		
[1286]	405	410	415

[1287]	Pro	Asp	Cys	Gly	Gly	Ala	Phe	Ala	Gly	Gln	Gln	Cys	Gln	Ala	Pro	Asn
[1288]				420					425					430		
[1289]	Pro	Cys	Leu	Ser	Ala	Pro	Cys	Lys	Asn	Gly	Gly	Thr	Cys	His	Thr	Thr
[1290]				435					440					445		
[1291]	Glu	Arg	Glu	Gly	Leu	Val	Asp	Tyr	Val	Cys	Gly	Cys	Arg	Leu	Gly	Phe
[1292]				450					455					460		
[1293]	Ser	Gly	Pro	Leu	Cys	Leu	Thr	Pro	Arg	Asp	His	Ala	Cys	Leu	Ala	Ser
[1294]	465						470					475				480
[1295]	Pro	Cys	Leu	Asn	Gly	Gly	Thr	Cys	Asp	Leu	Leu	Thr	Leu	Thr	Glu	Tyr
[1296]					485					490						495
[1297]	Lys	Cys	Leu	Cys	Thr	Pro	Gly	Trp	Ser	Gly	Lys	Thr	Cys	Gln	Gln	Ala
[1298]					500					505					510	
[1299]	Asp	Pro	Cys	Ala	Ser	Asn	Pro	Cys	Ala	Asn	Gly	Gly	Gln	Cys	Leu	Pro
[1300]					515					520					525	
[1301]	Phe	Glu	Ala	Ser	Tyr	Ile	Cys	His	Cys	Pro	Pro	Gly	Phe	His	Gly	Pro
[1302]					530					535					540	
[1303]	Thr	Cys	Arg	Gln	Asp	Val	Asn	Glu	Cys	Ser	Gln	Ser	Pro	Gly	Leu	Cys
[1304]	545						550					555				560
[1305]	His	His	Gly	Gly	Thr	Cys	Leu	Asn	Glu	Val	Gly	Ser	Tyr	Arg	Cys	Val
[1306]						565					570					575
[1307]	Cys	Arg	Pro	Thr	His	Thr	Gly	Pro	His	Cys	Glu	Leu	Pro	Tyr	Val	Pro
[1308]					580						585					590
[1309]	Cys	Ser	Pro	Ser	Pro	Cys	Gln	Asn	Gly	Gly	Thr	Cys	Arg	Pro	Thr	Gly
[1310]					595					600						605
[1311]	Asp	Thr	Thr	His	Glu	Cys	Ala	Cys	Leu	Pro	Gly	Phe	Thr	Gly	Gln	Asn
[1312]					610						615					620
[1313]	Cys	Glu	Glu	Asn	Ile	Asp	Asp	Cys	Pro	Gly	Asn	Ser	Cys	Lys	Asn	Gly
[1314]	625						630					635				640
[1315]	Gly	Ala	Cys	Val	Asp	Gly	Val	Asn	Thr	Tyr	Asn	Cys	Arg	Cys	Pro	Pro
[1316]						645						650				655
[1317]	Glu	Trp	Thr	Gly	Gln	Tyr	Cys	Thr	Glu	Asp	Val	Asp	Glu	Cys	Gln	Leu
[1318]					660							665				670
[1319]	Met	Pro	Asn	Ala	Cys	Gln	Asn	Gly	Gly	Thr	Cys	His	Asn	Thr	His	Gly
[1320]					675											685
[1321]	Gly	Tyr	Asn	Cys	Val	Cys	Val	Asn	Gly	Trp	Thr	Gly	Glu	Asp	Cys	Ser
[1322]					690											700
[1323]	Glu	Asn	Ile	Asp	Asp	Cys	Ala	Ser	Ala	Ser	Cys	Phe	Gln	Gly	Ala	Thr
[1324]	705						710					715				720
[1325]	Cys	His	Asp	Arg	Val	Ala	Ser	Phe	Tyr	Cys	Glu	Cys	Pro	His	Gly	Arg

[1326]		725		730		735
[1327]	Thr Gly Leu Leu Cys His Leu Asn Asp Ala Cys Ile Ser Asn Pro Cys					
[1328]		740		745		750
[1329]	Asn Glu Gly Ser Asn Cys Asp Thr Asn Pro Val Asn Gly Lys Ala Ile					
[1330]		755		760		765
[1331]	Cys Thr Cys Pro Ser Gly Tyr Thr Gly Pro Ala Cys Ser Gln Asp Val					
[1332]		770		775		780
[1333]	Asp Glu Cys Ser Leu Gly Ala Asn Pro Cys Glu His Ala Gly Lys Cys					
[1334]	785		790		795	800
[1335]	Ile Asn Thr Leu Gly Ser Phe Glu Cys Gln Cys Leu Gln Gly Tyr Thr					
[1336]		805		810		815
[1337]	Gly Pro Arg Cys Glu Ile Asp Val Asn Glu Cys Val Ser Asn Pro Cys					
[1338]		820		825		830
[1339]	Gln Asn Asp Ala Thr Cys Leu Asp Gln Ile Gly Glu Phe Gln Cys Ile					
[1340]		835		840		845
[1341]	Cys Met Pro Gly Tyr Glu Gly Leu His Cys Glu Val Asn Thr Asp Glu					
[1342]		850		855		860
[1343]	Cys Ala Ser Ser Pro Cys Leu Gln Asn Gly Arg Cys Leu Asp Lys Ile					
[1344]	865		870		875	880
[1345]	Asn Glu Phe Val Cys Glu Cys Pro Thr Gly Phe Thr Gly His Leu Cys					
[1346]		885		890		895
[1347]	Gln Tyr Asp Val Asp Glu Cys Ala Ser Thr Pro Cys Lys Asn Gly Ala					
[1348]		900		905		910
[1349]	Lys Cys Leu Asp Gly Pro Asn Thr Tyr Thr Cys Val Cys Thr Glu Gly					
[1350]		915		920		925
[1351]	Tyr Thr Gly Pro His Cys Glu Val Asp Ile Asp Glu Cys Asp Pro Asp					
[1352]		930		935		940
[1353]	Pro Cys His Tyr Gly Ser Cys Lys Asp Gly Val Ala Thr Phe Thr Cys					
[1354]	945		950		955	960
[1355]	Leu Cys Gln Pro Gly Tyr Thr Gly His His Cys Glu Ser Asn Ile Asn					
[1356]		965		970		975
[1357]	Glu Cys His Ser Gln Pro Cys Arg His Gly Gly Thr Cys Gln Asp Arg					
[1358]		980		985		990
[1359]	Asp Asn Ala Tyr Leu Cys Phe Cys Leu Lys Gly Thr Thr Gly Pro Asn					
[1360]		995		1000		1005
[1361]	Cys Glu Ile Asn Leu Asp Asp Cys Ala Ser Asn Pro Cys Asp Ser					
[1362]		1010		1015		1020
[1363]	Gly Thr Cys Leu Asp Lys Ile Asp Gly Tyr Glu Cys Ala Cys Glu					
[1364]		1025		1030		1035

[1365]	Pro Gly Tyr Thr Gly Ser Met Cys Asn Ile Asn Ile Asp Glu Cys
[1366]	1040 1045 1050
[1367]	Ala Asp Ser Pro Cys His Asn Gly Gly Thr Cys Glu Asp Gly Ile
[1368]	1055 1060 1065
[1369]	Asn Gly Phe Thr Cys Arg Cys Pro Glu Gly Tyr His Asp Pro Thr
[1370]	1070 1075 1080
[1371]	Cys Leu Ser Glu Val Asn Glu Cys Ser Ser Asn Pro Cys Ile His
[1372]	1085 1090 1095
[1373]	Gly Ala Cys Arg Asp Ser Leu Asn Gly Tyr Lys Cys Asp Cys Asp
[1374]	1100 1105 1110
[1375]	Pro Gly Trp Ser Gly Ala Asn Cys Asp Val Asn Asn Asp Glu Cys
[1376]	1115 1120 1125
[1377]	Glu Ser Asn Pro Cys Ile Asn Gly Gly Thr Cys Lys Asp Met Thr
[1378]	1130 1135 1140
[1379]	Ser Gly Tyr Val Cys Ala Cys Arg Glu Gly Phe Ser Gly Pro Asn
[1380]	1145 1150 1155
[1381]	Cys Gln Thr Asn Ile Asn Glu Cys Ala Ser Asn Pro Cys Leu Asn
[1382]	1160 1165 1170
[1383]	Gln Gly Thr Cys Ile Asp Asp Val Ala Gly Tyr Lys Cys Asn Cys
[1384]	1175 1180 1185
[1385]	Leu Leu Pro Tyr Thr Gly Ala Thr Cys Glu Val Val Leu Ala Pro
[1386]	1190 1195 1200
[1387]	Cys Ala Pro Gly Pro Cys Arg Asn Gly Gly Glu Cys Arg Glu Ser
[1388]	1205 1210 1215
[1389]	Glu Asp Tyr Glu Ser Phe Ser Cys Ala Cys Pro Ala Gly Trp Gln
[1390]	1220 1225 1230
[1391]	Gly Gln Thr Cys Glu Ile Asp Ile Asn Glu Cys Val Lys Ser Pro
[1392]	1235 1240 1245
[1393]	Cys Arg Ala Gly Ala Ser Cys Gln Asn Thr Asn Gly Ser Tyr Arg
[1394]	1250 1255 1260
[1395]	Cys His Cys Gln Ala Gly Tyr Thr Gly Arg Asn Cys Glu Thr Asp
[1396]	1265 1270 1275
[1397]	Ile Asp Asp Cys Arg Pro Asn Pro Cys His Asn Gly Gly Ser Cys
[1398]	1280 1285 1290
[1399]	Thr Asp Gly Ile Asn Thr Ala Phe Cys Asp Cys Leu Pro Gly Phe
[1400]	1295 1300 1305
[1401]	Gln Gly Ala Phe Cys Glu Glu Asp Ile Asn Glu Cys Ala Ser Ser
[1402]	1310 1315 1320
[1403]	Pro Cys Arg Asn Gly Ala Asn Cys Thr Asp Cys Val Asp Ser Tyr

[1404]	1325	1330	1335
[1405]	Thr Cys Thr Cys Pro Thr Gly Phe Ser Gly Ile His Cys Glu Asn		
[1406]	1340	1345	1350
[1407]	Asn Thr Pro Asp Cys Thr Glu Ser Ser Cys Phe Asn Gly Gly Thr		
[1408]	1355	1360	1365
[1409]	Cys Val Asp Gly Ile Asn Ser Phe Thr Cys Leu Cys Pro Pro Gly		
[1410]	1370	1375	1380
[1411]	Phe Thr Gly Ser Tyr Cys Gln His Asp Val Asn Glu Cys Asp Ser		
[1412]	1385	1390	1395
[1413]	Arg Pro Cys Leu His Gly Gly Thr Cys His Asp Ser Tyr Gly Thr		
[1414]	1400	1405	1410
[1415]	Tyr Thr Cys Thr Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Gly Leu Asn Cys Gln		
[1416]	1415	1420	1425
[1417]	Thr Leu Val Arg Trp Cys Asp Ser Ser Pro Cys Lys Asn Asp Gly		
[1418]	1430	1435	1440
[1419]	Arg Cys Trp Gln Thr Asn Ala Leu Tyr Arg Cys Glu Cys His Ser		
[1420]	1445	1450	1455
[1421]	Gly Trp Thr Gly Leu Tyr Cys Asp Val Pro Ser Val Ser Cys Glu		
[1422]	1460	1465	1470
[1423]	Val Ala Ala Arg Gln Gln Gly Val Asn Val Thr His Leu Cys Arg		
[1424]	1475	1480	1485
[1425]	Asn Gly Gly Leu Cys Met Asn Ala Gly Asn Thr His Arg Cys His		
[1426]	1490	1495	1500
[1427]	Cys Gln Ala Gly Tyr Thr Gly Ser Tyr Cys Glu Glu Gln Val Asp		
[1428]	1505	1510	1515
[1429]	Glu Cys Ser Pro Ser Pro Cys Gln Asn Gly Ala Thr Cys Thr Asp		
[1430]	1520	1525	1530
[1431]	Tyr Pro Gly Gly Tyr Ser Cys Glu Cys Val Ala Gly Tyr His Gly		
[1432]	1535	1540	1545
[1433]	Val Asn Cys Ser Glu Glu Val Asn Glu Cys Leu Ser Gln Pro Cys		
[1434]	1550	1555	1560
[1435]	Arg Asn Gly Gly Thr Cys Ile Asp Leu Thr Asn Thr Tyr Lys Cys		
[1436]	1565	1570	1575
[1437]	Ser Cys Pro Arg Gly Thr Gln Gly Val His Cys Glu Ile Asn Val		
[1438]	1580	1585	1590
[1439]	Asp Asp Cys Asn Pro Pro Ile Asp Pro Val Ser Arg Gly Pro Lys		
[1440]	1595	1600	1605
[1441]	Cys Phe Asn Asn Gly Thr Cys Val Asp Gln Val Gly Gly Tyr Ser		
[1442]	1610	1615	1620

[1443]	Cys Ser Cys Pro Pro Gly Phe Val Gly Glu Arg Cys Glu Gly Asp
[1444]	1625 1630 1635
[1445]	Val Asn Glu Cys Leu Ser Asn Pro Cys Asp Ala Arg Gly Thr Gln
[1446]	1640 1645 1650
[1447]	Asn Cys Val Gln His Val Asn Ala Phe His Cys Glu Cys Arg Ala
[1448]	1655 1660 1665
[1449]	Gly His Thr Gly Arg Arg Cys Glu Ser Val Ile Asn Gly Cys Lys
[1450]	1670 1675 1680
[1451]	Asp Arg Pro Cys Lys Asn Gly Gly Ser Cys Ala Val Ala Ser Asn
[1452]	1685 1690 1695
[1453]	Thr Ala Arg Gly Phe Ile Cys Lys Cys Pro Ala Gly Phe Glu Gly
[1454]	1700 1705 1710
[1455]	Ala Thr Cys Glu Asn Asp Ala Arg Ser Cys Gly Ser Leu Arg Cys
[1456]	1715 1720 1725
[1457]	Leu Asn Gly Gly Thr Cys Ile Ala Gly Pro Arg Ser Pro Thr Cys
[1458]	1730 1735 1740
[1459]	Leu Cys Leu Gly Pro Phe Thr Gly Pro Glu Cys Gln Phe Pro Ala
[1460]	1745 1750 1755
[1461]	Ser Ser Pro Cys Val Gly Gly Asn Pro Cys Tyr Asn Gln Gly Val
[1462]	1760 1765 1770
[1463]	Cys Glu Pro Thr Ala Glu Ser Pro Phe Tyr Arg Cys Arg Cys Pro
[1464]	1775 1780 1785
[1465]	Ala Lys Phe Asn Gly Leu Leu Cys His Ile Leu Asp Tyr Ser Phe
[1466]	1790 1795 1800
[1467]	Gly Gly Gly Val Gly Leu Asp Ile Pro Pro Pro Gln Ile Glu Glu
[1468]	1805 1810 1815
[1469]	Thr Cys Glu Leu Pro Gly Cys Arg Glu Glu Ala Gly Asn Lys Val
[1470]	1820 1825 1830
[1471]	Cys Ser Leu Gln Cys Asn Ser His Ala Cys Gly Trp Asp Gly Gly
[1472]	1835 1840 1845
[1473]	Asp Cys Ser Leu Asp Phe Asp Asp Pro Trp Gln Asn Cys Thr Gln
[1474]	1850 1855 1860
[1475]	Ser Leu Gln Cys Trp Lys Tyr Phe Ser Asn Gly Arg Cys Asp Ser
[1476]	1865 1870 1875
[1477]	Gln Cys Asn Ser Ala Gly Cys Leu Phe Asp Gly Phe Asp Cys Gln
[1478]	1880 1885 1890
[1479]	Arg Ala Glu Gly Gln Cys Asn Pro Leu Tyr Asp Gln Tyr Cys Lys
[1480]	1895 1900 1905
[1481]	Asp His Phe Arg Asp Gly His Cys Asp Gln Gly Cys Asn Ser Ala

[1482]	1910	1915	1920
[1483]	Glu Cys Glu Trp Asp Gly	Leu Asp Cys Ala Glu	His Val Pro Glu
[1484]	1925	1930	1935
[1485]	Arg Leu Ala Ala Gly Thr	Leu Val Leu Val Val	Leu Met Pro Pro
[1486]	1940	1945	1950
[1487]	Glu Gln Leu Arg Asn Arg	Ser Leu His Phe Leu	Arg Glu Leu Ser
[1488]	1955	1960	1965
[1489]	Arg Leu Leu His Thr Asn	Val Val Phe Lys Arg	Asp Ala Ser Gly
[1490]	1970	1975	1980
[1491]	Gln Gln Met Ile Phe Pro	Tyr Tyr Gly Arg Ala	Pro Leu Pro Ala
[1492]	1985	1990	1995
[1493]	Gly Glu Arg Ser Glu Glu	Cys Arg Cys Glu His	His Ala Cys Pro
[1494]	2000	2005	2010
[1495]	Ala Gly Ala Gly Gln Gly	Glu Pro Ser Gly Pro	Leu Cys Thr Ser
[1496]	2015	2020	2025
[1497]	Arg Ser Ile Val Tyr Leu	Glu Ile Asp Asn Arg	Gln Cys Val Gln
[1498]	2030	2035	2040
[1499]	Ser Ser Ser Gln Cys Phe	Gln Ser Ala Thr Asp	Val Ala Ala Phe
[1500]	2045	2050	2055
[1501]	Leu Gly Ala Leu Ala Ser	Leu Gly Ser Leu Asn	Ile Pro Tyr Lys
[1502]	2060	2065	2070
[1503]	Ile Glu Ala Val Gln Ser	Glu Thr Val Glu Pro	Pro Pro Pro Pro
[1504]	2075	2080	2085
[1505]	Pro Leu His Phe Met Tyr	Val Ala Val Val Ala	Phe Val Leu Leu
[1506]	2090	2095	2100
[1507]	Phe Phe Val Gly Cys Gly	Val Leu Leu Ser Arg	Lys Arg Arg Arg
[1508]	2105	2110	2115
[1509]	Gln His Gly Gln Leu Trp	Phe Pro Glu Gly Phe	Lys Val Ser Glu
[1510]	2120	2125	2130
[1511]	Ala Ser Lys Lys Lys Arg	Arg Glu Pro Leu Gly	Glu Asp Ser Val
[1512]	2135	2140	2145
[1513]	Gly Leu Lys Pro Leu Lys	Asn Ser Ser Asp Gly	Ala Leu Met Asp
[1514]	2150	2155	2160
[1515]	Asp Asn Gln Asn Glu Trp	Gly Asp Glu Gly Leu	Glu Ala Lys Lys
[1516]	2165	2170	2175
[1517]	Phe Arg Phe Glu Glu Pro	Val Val Leu Pro Asp	Leu Asp Asp Gln
[1518]	2180	2185	2190
[1519]	Thr Asp His Arg Gln Trp	Thr Gln Gln His Leu	Asp Ala Ala Asp
[1520]	2195	2200	2205

[1521]	Leu Arg Val Ser Ala Met Ala Pro Thr Pro Pro Gln Gly Glu Ala
[1522]	2210 2215 2220
[1523]	Asp Ala Asp Cys Met Asp Val Asn Val Arg Gly Pro Asp Gly Phe
[1524]	2225 2230 2235
[1525]	Thr Pro Leu Met Ile Ala Ser Cys Ser Gly Gly Gly Leu Glu Thr
[1526]	2240 2245 2250
[1527]	Gly Asn Ser Glu Glu Glu Glu Asp Ala Pro Ala Val Ile Ser Asp
[1528]	2255 2260 2265
[1529]	Phe Ile Tyr Gln Gly Ala Ser Leu His Asn Gln Thr Asp Arg Thr
[1530]	2270 2275 2280
[1531]	Gly Glu Thr Ala Leu His Leu Ala Ala Arg Tyr Ser Arg Ser Asp
[1532]	2285 2290 2295
[1533]	Ala Ala Lys Arg Leu Leu Glu Ala Ser Ala Asp Ala Asn Ile Gln
[1534]	2300 2305 2310
[1535]	Asp Asn Met Gly Arg Thr Pro Leu His Ala Ala Val Ser Ala Asp
[1536]	2315 2320 2325
[1537]	Ala Gln Gly Val Phe Gln Ile Leu Ile Arg Asn Arg Ala Thr Asp
[1538]	2330 2335 2340
[1539]	Leu Asp Ala Arg Met His Asp Gly Thr Thr Pro Leu Ile Leu Ala
[1540]	2345 2350 2355
[1541]	Ala Arg Leu Ala Val Glu Gly Met Leu Glu Asp Leu Ile Asn Ser
[1542]	2360 2365 2370
[1543]	His Ala Asp Val Asn Ala Val Asp Asp Leu Gly Lys Ser Ala Leu
[1544]	2375 2380 2385
[1545]	His Trp Ala Ala Ala Val Asn Asn Val Glu Ala Ala Val Val Leu
[1546]	2390 2395 2400
[1547]	Leu Lys Asn Gly Ala Asn Lys Asp Met Gln Asn Asn Lys Glu Glu
[1548]	2405 2410 2415
[1549]	Thr Pro Leu Phe Leu Ala Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Glu Thr Ala
[1550]	2420 2425 2430
[1551]	Lys Val Leu Leu Asp His Phe Ala Asn Arg Asp Ile Thr Asp His
[1552]	2435 2440 2445
[1553]	Met Asp Arg Leu Pro Arg Asp Ile Ala Gln Glu Arg Met His His
[1554]	2450 2455 2460
[1555]	Asp Ile Val Arg Leu Leu Asp Glu Tyr Ser Leu Val Arg Ser Pro
[1556]	2465 2470 2475
[1557]	Pro Leu His Gly Ala Thr Leu Gly Gly Thr Pro Thr Leu Ser Pro
[1558]	2480 2485 2490
[1559]	Pro Leu Cys Ser Pro Asn Gly Tyr Leu Gly Asn Leu Lys Pro Pro

[1560]	2495	2500	2505
[1561]	Met Gln Gly Lys Lys Ala	Arg Lys Pro Ser Thr	Lys Gly Leu Ala
[1562]	2510	2515	2520
[1563]	Cys Gly Gly Lys Glu Pro	Lys Asp Leu Lys Ala	Arg Arg Lys Lys
[1564]	2525	2530	2535
[1565]	Ser Gln Asp Gly Lys Gly	Cys Leu Leu Asp Ser	Gly Ser Val Met
[1566]	2540	2545	2550
[1567]	Ser Pro Val Asp Ser Leu	Glu Ser Pro His Gly	Tyr Leu Ser Asp
[1568]	2555	2560	2565
[1569]	Val Ala Ser Pro Pro Leu	Leu Pro Ser Pro Phe	Gln Pro Ser Pro
[1570]	2570	2575	2580
[1571]	Ser Val Pro Leu Asn His	Leu Pro Gly Met Pro	Glu Thr His Leu
[1572]	2585	2590	2595
[1573]	Gly Val Ser His Leu Ser	Val Ala Ala Lys Pro	Glu Met Ala Val
[1574]	2600	2605	2610
[1575]	Leu Ser Gly Gly Ser Arg	Leu Ala Phe Glu Ala	Gly Pro Pro Arg
[1576]	2615	2620	2625
[1577]	Leu Ser His Leu Pro Val	Ala Ser Ser Thr Ser	Thr Ile Leu Gly
[1578]	2630	2635	2640
[1579]	Ser Gly Gly Ser Gly Gly	Ser Gly Ala Val Asn	Phe Thr Val Gly
[1580]	2645	2650	2655
[1581]	Gly Ala Ala Gly Leu Asn	Gly Gln Cys Glu Trp	Leu Ser Arg Leu
[1582]	2660	2665	2670
[1583]	Gln Asn Gly Leu Val Pro	Asn Gln Tyr Asn Pro	Leu Arg Gly Gly
[1584]	2675	2680	2685
[1585]	Val Thr Pro Gly Thr Leu	Ser Thr Gln Ala Ala	Gly Leu Gln His
[1586]	2690	2695	2700
[1587]	Gly Thr Val Gly Pro Leu	His Ala Pro Ala Leu	Ser Gln Val Met
[1588]	2705	2710	2715
[1589]	Thr Tyr Gln Ala Leu Pro	Ser Thr Arg Leu Ala	Ser Gln Pro His
[1590]	2720	2725	2730
[1591]	Leu Val Gln Pro Gln Gln	Asn Leu Gln Met Gln	Pro Pro Ser Met
[1592]	2735	2740	2745
[1593]	Pro Pro Gln Pro Asn Leu	Gln Pro His Leu Gly	Val Ser Ser Ala
[1594]	2750	2755	2760
[1595]	Ala Ser Gly His Leu Gly	Arg Ser Phe Leu Gly	Gly Glu Leu Ser
[1596]	2765	2770	2775
[1597]	Gln Ala Asp Met Gln Pro	Leu Gly Pro Gly Asn	Leu Ala Ala His
[1598]	2780	2785	2790

[1599]	Thr Val Leu Pro Gln Asp Gly Gln Val Leu Pro Thr Ser Leu Pro
[1600]	2795 2800 2805
[1601]	Ser Thr Leu Ala Pro Pro Thr Met Ala Pro Pro Met Thr Thr Ala
[1602]	2810 2815 2820
[1603]	Gln Phe Leu Thr Pro Pro Ser Gln His Ser Tyr Ser Ser Ser Pro
[1604]	2825 2830 2835
[1605]	Val Asp Asn Thr Pro Ser His Gln Leu Gln Val Pro Glu His Pro
[1606]	2840 2845 2850
[1607]	Phe Leu Thr Pro Ser Pro Glu Ser Pro Asp Gln Trp Ser Ser Ser
[1608]	2855 2860 2865
[1609]	Ser Pro His Ser Asn Ile Ser Asp Trp Ser Glu Gly Ile Ser Ser
[1610]	2870 2875 2880
[1611]	Pro Pro Thr Ser Val Pro Ser Gln Ile Ala His Val Pro Glu Ala
[1612]	2885 2890 2895
[1613]	Phe Lys
[1614]	2900
[1615]	<210> 6
[1616]	<211> 2561
[1617]	<212> PRT
[1618]	<213> 原鸡(Gallus gallus)
[1619]	<400> 6
[1620]	Met Gly Arg Cys Ser Ala Ala His Pro Arg Gly Gly Val His Cys Pro
[1621]	1 5 10 15
[1622]	Gly Leu Cys Ala Val Pro Asp Ala Leu Leu Leu Phe Pro Gly Val Arg
[1623]	20 25 30
[1624]	Cys Thr Gln Leu Ala Glu Ser Cys Leu Asn Gly Gly Lys Cys Glu Thr
[1625]	35 40 45
[1626]	Phe Leu Asn Gly Thr Glu Val Cys Gln Cys Ser Ser Ala His Met Gly
[1627]	50 55 60
[1628]	Glu Arg Cys Gln Leu Pro Asn Pro Cys Leu Ser Ser Pro Cys Lys Asn
[1629]	65 70 75 80
[1630]	Ala Gly Thr Cys Ile Pro Leu Leu Arg Gly Ser Thr Ala Asp Tyr Thr
[1631]	85 90 95
[1632]	Cys Val Cys Arg Leu Gly Phe Thr Asp Glu Leu Cys Leu Thr Pro Leu
[1633]	100 105 110
[1634]	Asp Asn Ala Cys Leu Asn Asn Pro Cys Arg Asn Gly Gly Thr Cys Asp
[1635]	115 120 125
[1636]	Leu Val Thr Leu Ser Glu Tyr Lys Cys Arg Cys Pro Pro Gly Trp Ser
[1637]	130 135 140

[1638]	Gly	Lys	Thr	Cys	Gln	Gln	Ala	Asp	Pro	Cys	Ala	Ser	Asn	Pro	Cys	Ala
[1639]	145					150					155					160
[1640]	Asn	Gly	Gly	Gln	Cys	Val	Pro	Phe	Glu	Ala	His	Tyr	Ile	Cys	Arg	Cys
[1641]					165					170					175	
[1642]	Thr	Ala	Gly	Phe	His	Gly	Ala	Asn	Cys	Lys	Gln	Asp	Val	Asn	Glu	Cys
[1643]				180					185					190		
[1644]	Asn	Ile	Ser	Pro	Pro	Val	Cys	Lys	Asn	Gly	Gly	Ser	Cys	Thr	Asn	Glu
[1645]			195					200					205			
[1646]	Val	Gly	Thr	Tyr	Gln	Cys	Ser	Cys	Lys	Pro	Ala	Tyr	Thr	Gly	Gln	Asn
[1647]		210					215					220				
[1648]	Cys	Glu	His	Leu	Tyr	Val	Pro	Cys	Asn	Pro	Ser	Pro	Cys	Gln	Asn	Gly
[1649]	225					230					235					240
[1650]	Gly	Thr	Cys	Arg	Gln	Thr	Gly	Asp	Thr	Thr	Tyr	Asp	Cys	Thr	Cys	Leu
[1651]				245					250						255	
[1652]	Pro	Gly	Phe	Thr	Gly	Gln	Asn	Cys	Glu	Glu	Asn	Ile	Asp	Asp	Cys	Pro
[1653]			260						265					270		
[1654]	Gly	Asn	Asn	Cys	Arg	Asn	Gly	Gly	Thr	Cys	Val	Asp	Gly	Val	Asn	Thr
[1655]			275					280					285			
[1656]	Tyr	Asn	Cys	Gln	Cys	Pro	Pro	Glu	Trp	Thr	Gly	Gln	Tyr	Cys	Thr	Glu
[1657]		290					295				300					
[1658]	Asp	Val	Asp	Glu	Cys	Gln	Leu	Met	Pro	Asn	Ala	Cys	Gln	Asn	Gly	Gly
[1659]	305					310					315					320
[1660]	Thr	Cys	His	Asn	Asn	His	Gly	Gly	Tyr	Asn	Cys	Val	Cys	Val	Asn	Gly
[1661]				325					330						335	
[1662]	Trp	Thr	Gly	Glu	Asp	Cys	Ser	Glu	Asn	Ile	Asp	Asp	Cys	Ala	Met	Ala
[1663]			340						345				350			
[1664]	Ala	Cys	Phe	Gln	Gly	Ala	Thr	Cys	His	Asp	Arg	Val	Ala	Ser	Phe	Tyr
[1665]			355					360					365			
[1666]	Cys	Glu	Cys	Pro	His	Gly	Arg	Thr	Gly	Leu	Leu	Cys	His	Leu	Asp	Asp
[1667]		370					375					380				
[1668]	Ala	Cys	Ile	Ser	Asn	Pro	Cys	Asn	Glu	Gly	Ser	Asn	Cys	Asp	Thr	Asn
[1669]	385					390					395					400
[1670]	Pro	Val	Asn	Gly	Lys	Ala	Ile	Cys	Thr	Cys	Pro	Ser	Gly	Tyr	Met	Gly
[1671]				405					410						415	
[1672]	Pro	Ala	Cys	Asn	Gln	Asp	Val	Asp	Glu	Cys	Ser	Leu	Gly	Ala	Asn	Pro
[1673]				420					425				430			
[1674]	Cys	Glu	His	Ala	Gly	Lys	Cys	Ile	Asn	Thr	Gln	Gly	Ser	Phe	Gln	Cys
[1675]			435					440					445			
[1676]	Gln	Cys	Leu	Gln	Gly	Tyr	Ser	Gly	Pro	Arg	Cys	Glu	Ile	Asp	Val	Asn

[1677]	450	455	460
[1678]	Glu Cys Leu Ser Asn Pro Cys Gln Asn Asp Ala Thr Cys Leu Asp Gln		
[1679]	465	470	475 480
[1680]	Ile Gly Glu Phe Gln Cys Ile Cys Met Pro Gly Tyr Glu Gly Val Tyr		
[1681]	485	490	495
[1682]	Cys Glu Ile Asn Thr Asp Glu Cys Ala Ser Ser Pro Cys Leu His Asn		
[1683]	500	505	510
[1684]	Gly Asn Cys Leu Asp Lys Ile Asn Glu Phe His Cys Glu Cys Pro Thr		
[1685]	515	520	525
[1686]	Gly Phe Asn Gly His Leu Cys Gln Phe Asp Ile Asp Glu Cys Ala Ser		
[1687]	530	535	540
[1688]	Thr Pro Cys Lys Asn Gly Ala Lys Cys Val Asp Gly Pro Asn Thr Tyr		
[1689]	545	550	555 560
[1690]	Ser Cys Glu Cys Thr Glu Gly Phe Ser Gly Val His Cys Glu Ile Asp		
[1691]	565	570	575
[1692]	Ile Asp Glu Cys Asn Pro Asp Pro Cys His Tyr Gly Thr Cys Lys Asp		
[1693]	580	585	590
[1694]	Ser Ile Ala Ala Phe Thr Cys Leu Cys Gln Pro Gly Tyr Thr Gly His		
[1695]	595	600	605
[1696]	Arg Cys Asp Ile Asn Ile Asn Glu Cys Gln Ser Gln Pro Cys Arg Asn		
[1697]	610	615	620
[1698]	Gly Gly Thr Cys Gln Asp Arg Asp Asn Ala Tyr Asn Cys Leu Cys Leu		
[1699]	625	630	635 640
[1700]	Lys Gly Thr Thr Gly Pro Asn Cys Glu Ile Asn Leu Asp Asp Cys Ala		
[1701]	645	650	655
[1702]	Ser Asn Pro Cys Asp Tyr Gly Lys Cys Ile Asp Lys Ile Asn Gly Tyr		
[1703]	660	665	670
[1704]	Glu Cys Thr Cys Glu Pro Gly Tyr Thr Gly Arg Met Cys Asn Ile Asn		
[1705]	675	680	685
[1706]	Ile Asp Glu Cys Ala Ser Asn Pro Cys His Asn Gly Gly Thr Cys Lys		
[1707]	690	695	700
[1708]	Asp Gly Ile Asn Gly Phe Thr Cys Leu Cys Pro Glu Gly Phe His Asp		
[1709]	705	710	715 720
[1710]	Pro Lys Cys Leu Ser Glu Val Asn Glu Cys Asn Ser Asn Pro Cys Ile		
[1711]	725	730	735
[1712]	His Gly Arg Cys His Asp Gly Leu Asn Gly Tyr Arg Cys Asp Cys Asp		
[1713]	740	745	750
[1714]	Pro Gly Trp Ser Gly Thr Asn Cys Asp Ile Asn Asn Asn Glu Cys Glu		
[1715]	755	760	765

[1716]	Ser	Asn	Pro	Cys	Met	Asn	Gly	Gly	Thr	Cys	Lys	Asp	Met	Thr	Ser	Gly
[1717]		770					775					780				
[1718]	Tyr	Ile	Cys	Thr	Cys	Arg	Glu	Gly	Phe	Ser	Gly	Pro	Asn	Cys	Gln	Thr
[1719]	785					790					795					800
[1720]	Asn	Ile	Asn	Glu	Cys	Ala	Ser	Asn	Pro	Cys	Leu	Asn	Gln	Gly	Thr	Cys
[1721]					805					810					815	
[1722]	Ile	Asp	Asp	Val	Ala	Gly	Tyr	Thr	Cys	Asn	Cys	Leu	Leu	Pro	Tyr	Thr
[1723]				820					825					830		
[1724]	Gly	Ala	Thr	Cys	Glu	Asp	Val	Leu	Ala	Pro	Cys	Ala	Gly	Gly	Pro	Cys
[1725]				835					840					845		
[1726]	Lys	Asn	Gly	Gly	Glu	Cys	Arg	Glu	Ser	Glu	Asp	Tyr	Lys	Arg	Phe	Ser
[1727]		850					855					860				
[1728]	Cys	Ser	Cys	Pro	Pro	Gly	Trp	Gln	Gly	Gln	Thr	Cys	Glu	Ile	Asp	Ile
[1729]	865					870					875					880
[1730]	Asn	Glu	Cys	Val	Lys	Ser	Pro	Cys	Arg	Asn	Gly	Ala	Thr	Cys	Gln	Asn
[1731]					885					890					895	
[1732]	Thr	Asn	Gly	Ser	Tyr	Arg	Cys	Leu	Cys	Arg	Val	Gly	Phe	Ala	Gly	Arg
[1733]				900						905					910	
[1734]	Asn	Cys	Asp	Thr	Asp	Ile	Asp	Asp	Cys	Gln	Pro	Asn	Pro	Cys	His	Asn
[1735]			915						920					925		
[1736]	Gly	Gly	Ser	Cys	Ser	Asp	Gly	Ile	Gly	Thr	Phe	Phe	Cys	Glu	Cys	Leu
[1737]		930					935					940				
[1738]	Ala	Gly	Phe	Arg	Gly	Leu	Lys	Cys	Glu	Glu	Asp	Ile	Asn	Glu	Cys	Ala
[1739]	945					950					955					960
[1740]	Ser	Asn	Pro	Cys	Lys	Asn	Gly	Ala	Asn	Cys	Thr	Asp	Cys	Val	Asn	Ser
[1741]				965						970					975	
[1742]	Tyr	Thr	Cys	Thr	Cys	Pro	Ser	Gly	Phe	Ser	Gly	Ile	His	Cys	Glu	Asn
[1743]				980					985					990		
[1744]	Asn	Thr	Pro	Asp	Cys	Thr	Glu	Ser	Ser	Cys	Phe	Asn	Gly	Gly	Thr	Cys
[1745]			995						1000					1005		
[1746]	Val	Asp	Gly	Ile	Asn	Thr	Phe	Thr	Cys	Leu	Cys	Pro	Ser	Gly	Phe	
[1747]		1010						1015					1020			
[1748]	Thr	Gly	Ser	Tyr	Cys	Glu	His	Asn	Ile	Asn	Glu	Cys	Asp	Ser	Lys	
[1749]		1025						1030					1035			
[1750]	Pro	Cys	Leu	Asn	Gly	Gly	Thr	Cys	Gln	Asp	Ser	Tyr	Gly	Thr	Tyr	
[1751]		1040						1045					1050			
[1752]	Lys	Cys	Thr	Cys	Pro	Gln	Gly	Tyr	Thr	Gly	Leu	Asn	Cys	Gln	Asn	
[1753]		1055						1060					1065			
[1754]	Leu	Val	Arg	Trp	Cys	Asp	Ser	Ser	Pro	Cys	Lys	Asn	Gly	Gly	Lys	

[1755]	1070	1075	1080
[1756]	Cys Trp Gln Thr Asn Asn	Leu Tyr Arg Cys Glu	Cys Asn Ser Gly
[1757]	1085	1090	1095
[1758]	Trp Thr Gly Leu Tyr Cys	Asp Val Pro Ser Val	Ser Cys Glu Val
[1759]	1100	1105	1110
[1760]	Ala Ala Lys Gln Gln Gly	Ile Asp Val Ala His	Leu Cys Arg Asn
[1761]	1115	1120	1125
[1762]	Ser Gly Leu Cys Val Asp	Ser Gly Asn Thr His	Phe Cys Arg Cys
[1763]	1130	1135	1140
[1764]	Gln Ala Gly Tyr Thr Gly	Ser Tyr Cys Glu Glu	Gln Val Asp Glu
[1765]	1145	1150	1155
[1766]	Cys Ser Pro Asn Pro Cys	Gln Asn Gly Ala Thr	Cys Thr Asp Tyr
[1767]	1160	1165	1170
[1768]	Leu Gly Gly Tyr Ser Cys	Glu Cys Val Ala Gly	Tyr His Gly Val
[1769]	1175	1180	1185
[1770]	Asn Cys Ser Glu Glu Ile	Asn Glu Cys Leu Ser	His Pro Cys Gln
[1771]	1190	1195	1200
[1772]	Asn Gly Gly Thr Cys Ile	Asp Leu Ile Asn Thr	Tyr Lys Cys Ser
[1773]	1205	1210	1215
[1774]	Cys Pro Arg Gly Thr Gln	Gly Val His Cys Glu	Ile Asn Val Asp
[1775]	1220	1225	1230
[1776]	Asp Cys Ser Pro Phe Phe	Asp Pro Val Thr Leu	Gly Pro Lys Cys
[1777]	1235	1240	1245
[1778]	Phe Asn Asn Gly Lys Cys	Thr Asp Arg Val Gly	Gly Tyr Ser Cys
[1779]	1250	1255	1260
[1780]	Ile Cys Pro Pro Gly Phe	Val Gly Glu Arg Cys	Glu Gly Asp Val
[1781]	1265	1270	1275
[1782]	Asn Glu Cys Leu Ser Asn	Pro Cys Asp Ala Arg	Gly Thr Gln Asn
[1783]	1280	1285	1290
[1784]	Cys Val Gln Arg Val Asn	Asp Tyr Lys Cys Glu	Cys Arg Pro Gly
[1785]	1295	1300	1305
[1786]	Tyr Ala Gly Arg Arg Cys	Asp Thr Val Val Asp	Gly Cys Lys Gly
[1787]	1310	1315	1320
[1788]	Lys Pro Cys Arg Asn Gly	Gly Thr Cys Ala Val	Ala Ser Asn Thr
[1789]	1325	1330	1335
[1790]	Gly Arg Gly Phe Ile Cys	Lys Cys Pro Pro Gly	Phe Val Gly Ala
[1791]	1340	1345	1350
[1792]	Thr Cys Glu Asn Asp Ser	His Thr Cys Gly Thr	Leu His Cys Leu
[1793]	1355	1360	1365

[1794]	Asn Gly Gly Thr Cys Ile Ser Met His Lys Ser Ser Lys Cys Val
[1795]	1370 1375 1380
[1796]	Cys Ala Ala Ala Phe Thr Gly Pro Glu Cys Gln Tyr Pro Ala Ser
[1797]	1385 1390 1395
[1798]	Ser Pro Cys Ile Ser Asn Pro Cys Tyr Asn Gly Gly Thr Cys Glu
[1799]	1400 1405 1410
[1800]	Phe Leu Ser Asp Ala Ser Pro Tyr Tyr His Cys Asn Cys Pro Ala
[1801]	1415 1420 1425
[1802]	Asn Phe Asn Gly Leu Asn Cys His Ile Leu Asp Phe Asp Phe Gln
[1803]	1430 1435 1440
[1804]	Gly Gly Phe Gly Gln Asp Ile Ile Pro Pro Lys Ile Glu Glu Lys
[1805]	1445 1450 1455
[1806]	Cys Glu Ile Ala Val Cys Ala Ser Tyr Ala Gly Asn Lys Ile Cys
[1807]	1460 1465 1470
[1808]	Asp Gly Lys Cys Asn Asn His Ala Cys Gly Trp Asp Gly Gly Asp
[1809]	1475 1480 1485
[1810]	Cys Ser Leu Asn Phe Asn Asp Pro Trp Lys Asn Cys Ser Gln Ser
[1811]	1490 1495 1500
[1812]	Leu Gln Cys Trp Lys Tyr Phe Asn Asp Gly Lys Cys Asp Ser Gln
[1813]	1505 1510 1515
[1814]	Cys Asn Asn Ala Gly Cys Leu Tyr Asp Gly Phe Asp Cys Gln Lys
[1815]	1520 1525 1530
[1816]	Tyr Glu Gly Gln Cys Asn Pro Leu Tyr Asp Gln Tyr Cys Lys Asp
[1817]	1535 1540 1545
[1818]	His Phe Ser Asp Gly His Cys Asp Gln Gly Cys Asn Asn Phe Glu
[1819]	1550 1555 1560
[1820]	Cys Glu Trp Asp Gly Leu Asp Cys Ala Asn Asn Met Pro Glu Lys
[1821]	1565 1570 1575
[1822]	Leu Ala Asp Gly Thr Leu Val Val Val Val Leu Ile Thr Pro Glu
[1823]	1580 1585 1590
[1824]	Asn Leu Lys Asn Asn Ser Phe Asn Phe Leu Arg Glu Leu Ser Arg
[1825]	1595 1600 1605
[1826]	Val Leu His Thr Asn Val Val Phe Lys Lys Asn Ala Lys Gly Glu
[1827]	1610 1615 1620
[1828]	Tyr Met Ile Phe Pro Tyr Tyr Gly Asn Glu Glu Glu Leu Lys Lys
[1829]	1625 1630 1635
[1830]	His Tyr Ile Lys Arg Ser Thr Glu Asp Trp Ala Asp Met Ser Ser
[1831]	1640 1645 1650
[1832]	Ala Val Ile Asn Lys Val Lys Ser Ser Leu Tyr Ser Arg Ala Gly

[1833]	1655	1660	1665
[1834]	Arg Arg Gln Lys Arg Glu Leu Asp Gln Met Asp Ile Arg Gly Ser		
[1835]	1670	1675	1680
[1836]	Ile Val Tyr Leu Glu Ile Asp Asn Arg Gln Cys Ile Gln Ser Ser		
[1837]	1685	1690	1695
[1838]	Ser Gln Cys Phe Gln Ser Ala Thr Asp Val Ala Ala Phe Leu Gly		
[1839]	1700	1705	1710
[1840]	Ala Leu Ala Ser Leu Gly Asn Leu Asn Ile Pro Tyr Lys Ile Glu		
[1841]	1715	1720	1725
[1842]	Ala Val Lys Ser Glu Thr Ala Glu Pro Ala Arg Asn Ser Gln Leu		
[1843]	1730	1735	1740
[1844]	Tyr Pro Met Tyr Val Val Val Ala Ala Leu Val Leu Leu Ala Phe		
[1845]	1745	1750	1755
[1846]	Ile Gly Val Gly Val Leu Val Ser Arg Lys Arg Arg Arg Glu His		
[1847]	1760	1765	1770
[1848]	Gly Gln Leu Trp Phe Pro Glu Gly Phe Lys Val Thr Glu Ser Ser		
[1849]	1775	1780	1785
[1850]	Lys Lys Lys Arg Arg Glu Pro Leu Gly Glu Asp Ser Val Gly Leu		
[1851]	1790	1795	1800
[1852]	Lys Pro Leu Lys Asn Ala Ser Asp Gly Thr Leu Met Asp Asp Asn		
[1853]	1805	1810	1815
[1854]	Gln Asn Glu Trp Gly Asp Glu Glu Thr Leu Asp Thr Lys Lys Phe		
[1855]	1820	1825	1830
[1856]	Arg Phe Glu Glu Gln Ala Met Leu Pro Asp Thr Asp Asp Gln Thr		
[1857]	1835	1840	1845
[1858]	Asp His Arg Gln Trp Thr Gln Gln His Leu Asp Ala Ala Asp Leu		
[1859]	1850	1855	1860
[1860]	Arg Ile Ser Ser Met Ala Pro Thr Pro Pro Gln Gly Glu Ile Asp		
[1861]	1865	1870	1875
[1862]	Ala Asp Cys Met Asp Val Asn Val Arg Gly Pro Asp Gly Phe Thr		
[1863]	1880	1885	1890
[1864]	Pro Leu Met Ile Ala Ser Cys Ser Gly Gly Gly Leu Glu Thr Gly		
[1865]	1895	1900	1905
[1866]	Asn Ser Glu Glu Glu Asp Asp Ala Pro Ala Val Ile Ser Asp Phe		
[1867]	1910	1915	1920
[1868]	Ile Tyr Gln Gly Ala Ser Leu His Asn Gln Thr Asp Arg Thr Gly		
[1869]	1925	1930	1935
[1870]	Glu Thr Ala Leu His Leu Ala Ala Arg Tyr Ser Arg Ser Asp Ala		
[1871]	1940	1945	1950

[1872]	Ala Lys Arg Leu Leu Glu Ala Ser Ala Asp Ala Asn Ile Gln Asp
[1873]	1955 1960 1965
[1874]	Asn Met Gly Arg Thr Pro Leu His Ala Ala Val Ser Ala Asp Ala
[1875]	1970 1975 1980
[1876]	Gln Gly Val Phe Gln Ile Leu Ile Arg Asn Arg Ala Thr Asp Leu
[1877]	1985 1990 1995
[1878]	Asp Ala Arg Met His Asp Gly Thr Thr Pro Leu Ile Leu Ala Ala
[1879]	2000 2005 2010
[1880]	Arg Leu Ala Val Glu Gly Met Leu Glu Asp Leu Ile Asn Cys His
[1881]	2015 2020 2025
[1882]	Ala Asp Val Asn Ala Val Asp Asp Leu Gly Lys Ser Ala Leu His
[1883]	2030 2035 2040
[1884]	Trp Ala Ala Ala Val Asn Asn Val Glu Ala Ala Val Val Leu Leu
[1885]	2045 2050 2055
[1886]	Lys Asn Gly Ala Asn Lys Asp Met Gln Asn Asn Lys Glu Glu Thr
[1887]	2060 2065 2070
[1888]	Pro Leu Phe Leu Ala Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Glu Thr Ala Lys
[1889]	2075 2080 2085
[1890]	Val Leu Leu Asp His Phe Ala Asn Arg Asp Ile Thr Asp His Met
[1891]	2090 2095 2100
[1892]	Asp Arg Leu Pro Arg Asp Ile Ala Gln Glu Arg Met His His Asp
[1893]	2105 2110 2115
[1894]	Ile Val Arg Leu Leu Asp Glu Tyr Asn Leu Val Arg Ser Pro Pro
[1895]	2120 2125 2130
[1896]	Leu His Ser Gly Pro Leu Gly Ala Pro Thr Leu Ser Pro Pro Leu
[1897]	2135 2140 2145
[1898]	Cys Ser Pro Ser Ser Tyr Ile Gly Asn Leu Lys Pro Ala Val Gln
[1899]	2150 2155 2160
[1900]	Gly Lys Lys Ala Arg Lys Pro Ser Thr Lys Gly Leu Ser Cys Asn
[1901]	2165 2170 2175
[1902]	Gly Lys Asp Ser Lys Asp Leu Lys Ala Arg Arg Lys Lys Ser Gln
[1903]	2180 2185 2190
[1904]	Asp Gly Lys Gly Cys Leu Leu Asp Asn Ser Ser Val Leu Ser Pro
[1905]	2195 2200 2205
[1906]	Val Asp Ser Leu Glu Ser Pro His Gly Tyr Leu Ser Asp Val Ala
[1907]	2210 2215 2220
[1908]	Ser Pro Pro Leu Met Thr Ser Pro Phe Gln Gln Ser Pro Ser Met
[1909]	2225 2230 2235
[1910]	Pro Leu Asn His Leu Pro Gly Met Pro Asp Ala His Met Ser Ile

[1911]	2240	2245	2250
[1912]	Asn His Leu Asn Met Ala Gly Lys Gln Glu Met Ala Leu Gly Gly		
[1913]	2255	2260	2265
[1914]	Ser Gly Arg Met Ala Phe Glu Ala Val Pro Pro Arg Leu Ser His		
[1915]	2270	2275	2280
[1916]	Leu Pro Val Ser Ser Pro Ser Thr Ala Met Ser Asn Ala Pro Met		
[1917]	2285	2290	2295
[1918]	Asn Phe Ser Val Gly Gly Ala Ala Gly Leu Ser Gly Gln Cys Asp		
[1919]	2300	2305	2310
[1920]	Trp Leu Ser Arg Leu Gln Ser Gly Met Val Gln Asn Gln Tyr Gly		
[1921]	2315	2320	2325
[1922]	Ala Met Arg Gly Gly Met Gln Pro Gly Thr His Gln Gln Ala Gln		
[1923]	2330	2335	2340
[1924]	Asn Leu Gln His Gly Met Met Ser Ser Leu His Asn Gly Leu Pro		
[1925]	2345	2350	2355
[1926]	Ser Thr Ser Leu Ser Gln Met Met Ser Tyr Gln Ala Met Pro Ser		
[1927]	2360	2365	2370
[1928]	Thr Arg Leu Ala Ser Gln Pro His Leu Leu Gln Asn Gln Gln Met		
[1929]	2375	2380	2385
[1930]	Gln Gln Met Gln Gln Pro Gly Met Gln Pro Gln Pro Gly Met Gln		
[1931]	2390	2395	2400
[1932]	Pro Gln Pro Gly Met Gln Gln Pro Gln Gln Gln Pro Gln Gln Gln		
[1933]	2405	2410	2415
[1934]	Pro Gln Pro Gln Gln His His Asn Pro Gly Ser Asn Ala Ser Gly		
[1935]	2420	2425	2430
[1936]	His Met Gly Gln Asn Phe Leu Gly Thr Glu Leu Ser Gln Pro Asp		
[1937]	2435	2440	2445
[1938]	Met Gln Pro Val Ser Ser Ser Ala Met Ala Val His Thr Ile Leu		
[1939]	2450	2455	2460
[1940]	Pro Gln Asp Ser Gln Leu Leu Pro Thr Ser Leu Pro Ser Ser Leu		
[1941]	2465	2470	2475
[1942]	Ala Gln Pro Met Thr Thr Thr Gln Phe Leu Thr Pro Pro Ser Gln		
[1943]	2480	2485	2490
[1944]	His Ser Tyr Ser Ser Pro Leu Asp Asn Thr Pro Ser His Gln Leu		
[1945]	2495	2500	2505
[1946]	Gln Val Pro Asp His Pro Phe Leu Thr Pro Ser Pro Glu Ser Pro		
[1947]	2510	2515	2520
[1948]	Asp Gln Trp Ser Ser Ser Ser Pro His Ser Asn Val Ser Asp Trp		
[1949]	2525	2530	2535

[1950]	Ser	Glu	Gly	Ile	Ser	Ser	Pro	Pro	Thr	Ser	Met	Gln	Ser	Gln	Met	
[1951]	2540						2545					2550				
[1952]	Gly	His	Ile	Pro	Glu	Ala	Phe	Lys								
[1953]	2555						2560									
[1954]	<210>	7														
[1955]	<211>	2531														
[1956]	<212>	PRT														
[1957]	<213>	黑家鼠 (Rattus rattus)														
[1958]	<400>	7														
[1959]	Met	Pro	Arg	Leu	Leu	Ala	Pro	Leu	Leu	Cys	Leu	Thr	Leu	Leu	Pro	Ala
[1960]	1			5					10						15	
[1961]	Leu	Ala	Ala	Arg	Gly	Leu	Arg	Cys	Ser	Gln	Pro	Ser	Gly	Thr	Cys	Leu
[1962]				20					25					30		
[1963]	Asn	Gly	Gly	Arg	Cys	Glu	Val	Ala	Asn	Gly	Thr	Glu	Ala	Cys	Val	Cys
[1964]				35					40					45		
[1965]	Ser	Gly	Ala	Phe	Val	Gly	Gln	Arg	Cys	Gln	Asp	Pro	Ser	Pro	Cys	Leu
[1966]	50							55				60				
[1967]	Ser	Thr	Pro	Cys	Lys	Asn	Ala	Gly	Thr	Cys	Tyr	Val	Val	Asp	His	Gly
[1968]	65						70					75				80
[1969]	Gly	Ile	Val	Asp	Tyr	Ala	Cys	Ser	Cys	Pro	Leu	Gly	Phe	Ser	Gly	Pro
[1970]					85					90						95
[1971]	Leu	Cys	Leu	Thr	Pro	Leu	Ala	Asn	Ala	Cys	Leu	Ala	Asn	Pro	Cys	Arg
[1972]					100					105					110	
[1973]	Asn	Gly	Gly	Thr	Cys	Asp	Leu	Leu	Thr	Leu	Thr	Glu	Tyr	Lys	Cys	Arg
[1974]										115					120	
[1975]	Cys	Pro	Pro	Gly	Trp	Ser	Gly	Lys	Ser	Cys	Gln	Gln	Ala	Asp	Pro	Cys
[1976]										130					135	
[1977]	Ala	Ser	Asn	Pro	Cys	Ala	Asn	Gly	Gly	Gln	Cys	Leu	Pro	Phe	Glu	Ser
[1978]	145									150					155	
[1979]	Ser	Tyr	Ile	Cys	Gly	Cys	Pro	Pro	Gly	Phe	His	Gly	Pro	Thr	Cys	Arg
[1980]										165					170	
[1981]	Gln	Asp	Val	Asn	Glu	Cys	Ser	Gln	Asn	Pro	Gly	Leu	Cys	Arg	His	Gly
[1982]										180					185	
[1983]	Gly	Thr	Cys	His	Asn	Glu	Ile	Gly	Ser	Tyr	Arg	Cys	Ala	Cys	Arg	Ala
[1984]										195					200	
[1985]	Thr	His	Thr	Gly	Pro	His	Cys	Glu	Leu	Pro	Tyr	Val	Pro	Cys	Ser	Pro
[1986]										210					215	
[1987]	Ser	Pro	Cys	Gln	Asn	Gly	Gly	Thr	Cys	Arg	Pro	Thr	Gly	Asp	Thr	Thr
[1988]	225									230					235	
																240

[1989]	His	Glu	Cys	Ala	Cys	Leu	Pro	Gly	Phe	Ala	Gly	Gln	Asn	Cys	Glu	Glu
[1990]					245					250					255	
[1991]	Asn	Val	Asp	Asp	Cys	Pro	Gly	Asn	Asn	Cys	Lys	Asn	Gly	Gly	Ala	Cys
[1992]					260					265					270	
[1993]	Val	Asp	Gly	Val	Asn	Thr	Tyr	Asn	Cys	Arg	Cys	Pro	Pro	Glu	Trp	Thr
[1994]					275					280					285	
[1995]	Gly	Gln	Tyr	Cys	Thr	Glu	Asp	Val	Asp	Glu	Cys	Gln	Leu	Met	Pro	Asn
[1996]					290					295					300	
[1997]	Ala	Cys	Gln	Asn	Ala	Gly	Thr	Cys	His	Asn	Ser	His	Gly	Gly	Tyr	Asn
[1998]	305							310				315				320
[1999]	Cys	Val	Cys	Val	Asn	Gly	Trp	Thr	Gly	Glu	Asp	Cys	Ser	Asp	Asn	Ile
[2000]					325						330					335
[2001]	Asp	Asp	Cys	Ala	Ser	Ala	Ala	Cys	Phe	Gln	Gly	Ala	Thr	Cys	His	Asp
[2002]					340						345				350	
[2003]	Arg	Val	Ala	Ser	Phe	Tyr	Cys	Glu	Cys	Pro	His	Gly	Arg	Thr	Gly	Leu
[2004]					355						360				365	
[2005]	Leu	Cys	His	Leu	Asn	Asp	Ala	Cys	Ile	Ser	Asn	Pro	Cys	Asn	Glu	Gly
[2006]					370						375				380	
[2007]	Ser	Asn	Cys	Asp	Thr	Asn	Pro	Val	Asn	Gly	Lys	Ala	Ile	Cys	Thr	Cys
[2008]	385						390					395				400
[2009]	Pro	Arg	Gly	Tyr	Thr	Gly	Pro	Ala	Cys	Ser	Gln	Asp	Val	Asp	Glu	Cys
[2010]					405						410					415
[2011]	Ala	Leu	Gly	Ala	Asn	Pro	Cys	Glu	His	Ala	Gly	Lys	Cys	Leu	Asn	Thr
[2012]					420						425				430	
[2013]	Leu	Gly	Ser	Phe	Glu	Cys	Gln	Cys	Leu	Gln	Gly	Tyr	Thr	Gly	Pro	Arg
[2014]					435						440				445	
[2015]	Cys	Glu	Ile	Asp	Val	Asn	Glu	Cys	Ile	Ser	Asn	Pro	Cys	Gln	Asn	Asp
[2016]					450						455				460	
[2017]	Ala	Thr	Cys	Leu	Asp	Gln	Ile	Gly	Glu	Phe	Gln	Cys	Ile	Cys	Met	Pro
[2018]	465						470					475				480
[2019]	Gly	Tyr	Glu	Gly	Val	Tyr	Cys	Glu	Ile	Asn	Thr	Asp	Glu	Cys	Ala	Ser
[2020]					485						490					495
[2021]	Ser	Pro	Cys	Leu	His	Asn	Gly	Arg	Cys	Val	Asp	Lys	Ile	Asn	Glu	Phe
[2022]					500						505				510	
[2023]	Leu	Cys	Gln	Cys	Pro	Lys	Gly	Phe	Ser	Gly	His	Leu	Cys	Gln	Tyr	Asp
[2024]					515						520				525	
[2025]	Val	Asp	Glu	Cys	Ala	Ser	Thr	Pro	Cys	Lys	Asn	Gly	Ala	Lys	Cys	Leu
[2026]					530						535				540	
[2027]	Asp	Gly	Pro	Asn	Thr	Tyr	Thr	Cys	Val	Cys	Thr	Glu	Gly	Tyr	Thr	Gly

[2028]	545	550	555	560
[2029]	Thr His Cys Glu Val Asp Ile Asp Glu Cys Asp Pro Asp Pro Cys His			
[2030]		565	570	575
[2031]	Ile Gly Leu Cys Lys Asp Gly Val Ala Thr Phe Thr Cys Leu Cys Gln			
[2032]		580	585	590
[2033]	Pro Gly Tyr Thr Gly His His Cys Glu Thr Asn Ile Asn Glu Cys His			
[2034]		595	600	605
[2035]	Ser Gln Pro Cys Arg His Gly Gly Thr Cys Gln Asp Arg Asp Asn Tyr			
[2036]		610	615	620
[2037]	Tyr Leu Cys Leu Cys Leu Lys Gly Thr Thr Gly Pro Asn Cys Glu Ile			
[2038]		625	630	635
[2039]	Asn Leu Asp Asp Cys Ala Ser Asn Pro Cys Asp Ser Gly Thr Cys Leu			
[2040]		645	650	655
[2041]	Asp Lys Ile Asp Gly Tyr Glu Cys Ala Cys Glu Pro Gly Tyr Thr Gly			
[2042]		660	665	670
[2043]	Ser Met Cys Asn Val Asn Ile Asp Glu Cys Ala Gly Ser Pro Cys His			
[2044]		675	680	685
[2045]	Asn Gly Gly Thr Cys Glu Asp Gly Ile Ala Gly Phe Thr Cys Arg Cys			
[2046]		690	695	700
[2047]	Pro Glu Gly Tyr His Asp Pro Thr Cys Leu Ser Glu Val Asn Glu Cys			
[2048]		705	710	715
[2049]	Asn Ser Asn Pro Cys Ile His Gly Ala Cys Arg Asp Gly Leu Asn Gly			
[2050]		725	730	735
[2051]	Tyr Lys Cys Asp Cys Ala Pro Gly Trp Ser Gly Thr Asn Cys Asp Ile			
[2052]		740	745	750
[2053]	Asn Asn Asn Glu Cys Glu Ser Asn Pro Cys Val Asn Gly Gly Thr Cys			
[2054]		755	760	765
[2055]	Lys Asp Met Thr Ser Gly Tyr Val Cys Thr Cys Arg Glu Gly Phe Ser			
[2056]		770	775	780
[2057]	Gly Pro Asn Cys Gln Thr Asn Ile Asn Glu Cys Ala Ser Asn Pro Cys			
[2058]		785	790	795
[2059]	Leu Asn Gln Gly Thr Cys Ile Asp Asp Val Ala Gly Tyr Lys Cys Asn			
[2060]		805	810	815
[2061]	Cys Pro Leu Pro Tyr Thr Gly Ala Thr Cys Glu Val Val Leu Ala Pro			
[2062]		820	825	830
[2063]	Cys Ala Thr Ser Pro Cys Lys Asn Ser Gly Val Cys Lys Glu Ser Glu			
[2064]		835	840	845
[2065]	Asp Tyr Glu Ser Phe Ser Cys Val Cys Pro Thr Gly Trp Gln Gly Gln			
[2066]		850	855	860

[2067]	Thr	Cys	Glu	Ile	Asp	Ile	Asn	Glu	Cys	Val	Lys	Ser	Pro	Cys	Arg	His
[2068]	865						870				875					880
[2069]	Gly	Ala	Ser	Cys	Gln	Asn	Thr	Asn	Gly	Ser	Tyr	Arg	Cys	Leu	Cys	Gln
[2070]						885					890					895
[2071]	Ala	Gly	Tyr	Thr	Gly	Arg	Asn	Cys	Glu	Ser	Asp	Ile	Asp	Asp	Cys	Arg
[2072]						900					905					910
[2073]	Pro	Asn	Pro	Cys	His	Asn	Gly	Gly	Ser	Cys	Thr	Asp	Gly	Val	Asn	Ala
[2074]						915					920					925
[2075]	Ala	Phe	Cys	Asp	Cys	Leu	Pro	Gly	Phe	Gln	Gly	Ala	Phe	Cys	Glu	Glu
[2076]						930					935					940
[2077]	Asp	Ile	Asn	Glu	Cys	Ala	Thr	Asn	Pro	Cys	Gln	Asn	Gly	Ala	Asn	Cys
[2078]	945						950					955				960
[2079]	Thr	Asp	Cys	Val	Asp	Ser	Tyr	Thr	Cys	Thr	Cys	Pro	Thr	Gly	Phe	Asn
[2080]							965					970				975
[2081]	Gly	Ile	His	Cys	Glu	Asn	Asn	Thr	Pro	Asp	Cys	Thr	Glu	Ser	Ser	Cys
[2082]							980					985				990
[2083]	Phe	Asn	Gly	Gly	Thr	Cys	Val	Asp	Gly	Ile	Asn	Ser	Phe	Thr	Cys	Leu
[2084]							995					1000				1005
[2085]	Cys	Pro	Pro	Gly	Phe	Thr	Gly	Ser	Tyr	Cys	Gln	Tyr	Asp	Val	Asn	
[2086]							1010					1015				1020
[2087]	Glu	Cys	Asp	Ser	Arg	Pro	Cys	Leu	His	Gly	Gly	Thr	Cys	Gln	Asp	
[2088]							1025					1030				1035
[2089]	Ser	Tyr	Gly	Thr	Tyr	Lys	Cys	Thr	Cys	Pro	Gln	Gly	Tyr	Thr	Gly	
[2090]							1040					1045				1050
[2091]	Leu	Asn	Cys	Gln	Asn	Leu	Val	Arg	Trp	Cys	Asp	Ser	Ala	Pro	Cys	
[2092]							1055					1060				1065
[2093]	Lys	Asn	Gly	Gly	Lys	Cys	Trp	Gln	Thr	Asn	Thr	Gln	Tyr	His	Cys	
[2094]							1070					1075				1080
[2095]	Glu	Cys	Arg	Ser	Gly	Trp	Thr	Gly	Phe	Asn	Cys	Asp	Val	Leu	Ser	
[2096]							1085					1090				1095
[2097]	Val	Ser	Cys	Glu	Val	Ala	Ala	Gln	Lys	Arg	Gly	Ile	Asp	Val	Thr	
[2098]							1100					1105				1110
[2099]	Leu	Leu	Cys	Gln	His	Gly	Gly	Leu	Cys	Val	Asp	Glu	Glu	Asp	Lys	
[2100]							1115					1120				1125
[2101]	His	Tyr	Cys	His	Cys	Gln	Ala	Gly	Tyr	Thr	Gly	Ser	Tyr	Cys	Glu	
[2102]							1130					1135				1140
[2103]	Asp	Glu	Val	Asp	Glu	Cys	Ser	Pro	Asn	Pro	Cys	Gln	Asn	Gly	Ala	
[2104]							1145					1150				1155
[2105]	Thr	Cys	Thr	Asp	Tyr	Leu	Gly	Gly	Phe	Ser	Cys	Lys	Cys	Val	Ala	

[2106]	1160	1165	1170
[2107]	Gly Tyr His Gly Ser Asn Cys Ser Glu Glu Ile Asn Glu Cys Leu		
[2108]	1175	1180	1185
[2109]	Ser Gln Pro Cys Gln Asn Gly Gly Thr Cys Ile Asp Leu Thr Asn		
[2110]	1190	1195	1200
[2111]	Thr Tyr Lys Cys Ser Cys Pro Arg Gly Thr Gln Gly Val His Cys		
[2112]	1205	1210	1215
[2113]	Glu Ile Asn Val Asp Asp Cys His Pro Pro Leu Asp Pro Ala Ser		
[2114]	1220	1225	1230
[2115]	Arg Ser Pro Lys Cys Phe Asn Asn Gly Thr Cys Val Asp Gln Val		
[2116]	1235	1240	1245
[2117]	Gly Gly Tyr Thr Cys Thr Cys Pro Pro Gly Phe Val Gly Glu Arg		
[2118]	1250	1255	1260
[2119]	Cys Glu Gly Asp Val Asn Glu Cys Leu Ser Asn Pro Cys Asp Pro		
[2120]	1265	1270	1275
[2121]	Arg Gly Thr Gln Asn Cys Val Gln Arg Val Asn Asp Phe His Cys		
[2122]	1280	1285	1290
[2123]	Glu Cys Arg Ala Gly His Thr Gly Arg Arg Cys Glu Ser Val Ile		
[2124]	1295	1300	1305
[2125]	Asn Gly Cys Arg Gly Lys Pro Cys Arg Asn Gly Gly Val Cys Ala		
[2126]	1310	1315	1320
[2127]	Val Ala Ser Asn Thr Ala Arg Gly Phe Ile Cys Arg Cys Pro Ala		
[2128]	1325	1330	1335
[2129]	Arg Phe Glu Gly Ala Thr Cys Glu Asn Asp Ala Arg Thr Cys Gly		
[2130]	1340	1345	1350
[2131]	Ser Leu Arg Cys Leu Asn Gly Gly Thr Cys Ile Ser Gly Pro Arg		
[2132]	1355	1360	1365
[2133]	Ser Pro Thr Cys Leu Cys Leu Gly Ser Phe Thr Gly Pro Glu Cys		
[2134]	1370	1375	1380
[2135]	Gln Phe Pro Ala Ser Ser Pro Cys Val Gly Ser Asn Pro Cys Tyr		
[2136]	1385	1390	1395
[2137]	Asn Gln Gly Thr Cys Glu Pro Thr Ser Glu Ser Pro Phe Tyr Arg		
[2138]	1400	1405	1410
[2139]	Cys Leu Cys Pro Ala Lys Phe Asn Gly Leu Leu Cys His Ile Leu		
[2140]	1415	1420	1425
[2141]	Asp Tyr Ser Phe Thr Gly Ala Ala Gly Arg Asp Ile Pro Pro Pro		
[2142]	1430	1435	1440
[2143]	Gln Ile Glu Glu Ala Cys Glu Leu Pro Glu Cys Gln Glu Asp Ala		
[2144]	1445	1450	1455

[2145]	Gly Asn Lys Val Cys Asn Leu Gln Cys Asn Asn His Ala Cys Gly		
[2146]	1460	1465	1470
[2147]	Trp Asp Gly Gly Asp Cys Ser Leu Asn Phe Asn Asp Pro Trp Lys		
[2148]	1475	1480	1485
[2149]	Asn Cys Thr Gln Ser Leu Gln Cys Trp Lys Tyr Phe Ser Asp Gly		
[2150]	1490	1495	1500
[2151]	His Cys Asp Ser Gln Cys Asn Ser Ala Gly Cys Leu Phe Asp Gly		
[2152]	1505	1510	1515
[2153]	Phe Asp Cys Gln Leu Thr Glu Gly Gln Cys Asn Pro Leu Tyr Asp		
[2154]	1520	1525	1530
[2155]	Gln Tyr Cys Lys Asp His Phe Ser Asp Gly His Cys Asp Gln Gly		
[2156]	1535	1540	1545
[2157]	Cys Asn Ser Ala Glu Cys Glu Trp Asp Gly Leu Asp Cys Ala Glu		
[2158]	1550	1555	1560
[2159]	His Val Pro Glu Arg Leu Ala Ala Gly Thr Leu Val Leu Val Val		
[2160]	1565	1570	1575
[2161]	Leu Leu Pro Pro Asp Gln Leu Arg Asn Asn Ser Phe His Phe Leu		
[2162]	1580	1585	1590
[2163]	Arg Asp Val Ser His Val Leu His Thr Asn Val Val Phe Lys Arg		
[2164]	1595	1600	1605
[2165]	Asp Ala Gln Gly Gln Gln Met Ile Phe Pro Tyr Tyr Gly Arg Glu		
[2166]	1610	1615	1620
[2167]	Glu Glu Leu Arg Lys His Pro Ile Lys Arg Ser Ala Val Gly Trp		
[2168]	1625	1630	1635
[2169]	Ala Thr Thr Ser Leu Leu Pro Gly Thr Asn Gly Gly Arg Gln Arg		
[2170]	1640	1645	1650
[2171]	Arg Glu Leu Asp Pro Met Asp Ile His Gly Ser Ile Val Tyr Leu		
[2172]	1655	1660	1665
[2173]	Glu Ile Asp Asn Arg Gln Cys Val Gln Ser Ser Ser Gln Cys Phe		
[2174]	1670	1675	1680
[2175]	Gln Ser Ala Thr Asp Val Ala Ala Phe Leu Gly Ala Leu Ala Ser		
[2176]	1685	1690	1695
[2177]	Leu Gly Ser Leu Asn Ile Pro Tyr Lys Ile Glu Ala Val Lys Ser		
[2178]	1700	1705	1710
[2179]	Glu Thr Val Glu Pro Pro Leu Pro Ser Gln Leu His Leu Met Tyr		
[2180]	1715	1720	1725
[2181]	Val Ala Ala Ala Ala Phe Val Leu Leu Phe Phe Val Gly Cys Gly		
[2182]	1730	1735	1740
[2183]	Val Leu Leu Ser Arg Lys Arg Arg Arg Gln His Gly Gln Leu Trp		

[2184]	1745	1750	1755
[2185]	Phe Pro Glu Gly Phe Lys Val Ser Glu Ala Ser Lys Lys Lys Arg		
[2186]	1760	1765	1770
[2187]	Arg Glu Pro Leu Gly Glu Asp Ser Val Gly Leu Lys Pro Leu Lys		
[2188]	1775	1780	1785
[2189]	Asn Ala Ser Asp Gly Ala Leu Met Asp Asp Asn Gln Asn Glu Trp		
[2190]	1790	1795	1800
[2191]	Gly Asp Glu Asp Leu Glu Thr Lys Lys Phe Arg Phe Glu Glu Pro		
[2192]	1805	1810	1815
[2193]	Val Val Leu Pro Asp Leu Asp Asp Gln Thr Asp His Arg Gln Trp		
[2194]	1820	1825	1830
[2195]	Thr Gln Gln His Leu Asp Ala Ala Asp Leu Arg Val Ser Ala Met		
[2196]	1835	1840	1845
[2197]	Ala Pro Thr Pro Pro Gln Gly Glu Val Asp Ala Asp Cys Met Asp		
[2198]	1850	1855	1860
[2199]	Val Asn Val Arg Gly Pro Asp Gly Phe Thr Pro Leu Met Ile Ala		
[2200]	1865	1870	1875
[2201]	Ser Cys Ser Gly Gly Gly Leu Glu Thr Gly Asn Ser Glu Glu Glu		
[2202]	1880	1885	1890
[2203]	Glu Asp Ala Pro Ala Val Ile Ser Asp Phe Ile Tyr Gln Gly Ala		
[2204]	1895	1900	1905
[2205]	Ser Leu His Asn Gln Thr Asp Arg Thr Gly Glu Thr Ala Leu His		
[2206]	1910	1915	1920
[2207]	Leu Ala Ala Arg Tyr Ser Arg Ser Asp Ala Ala Lys Arg Leu Leu		
[2208]	1925	1930	1935
[2209]	Glu Ala Ser Ala Asp Ala Asn Ile Gln Asp Asn Met Gly Arg Thr		
[2210]	1940	1945	1950
[2211]	Pro Leu His Ala Ala Val Ser Ala Asp Ala Gln Gly Val Phe Gln		
[2212]	1955	1960	1965
[2213]	Ile Leu Leu Arg Asn Arg Ala Thr Asp Leu Asp Ala Arg Met His		
[2214]	1970	1975	1980
[2215]	Asp Gly Thr Thr Pro Leu Ile Leu Ala Ala Arg Leu Ala Val Glu		
[2216]	1985	1990	1995
[2217]	Gly Met Leu Glu Asp Leu Ile Asn Ser His Ala Asp Val Asn Ala		
[2218]	2000	2005	2010
[2219]	Val Asp Asp Leu Gly Lys Ser Ala Leu His Trp Ala Ala Ala Val		
[2220]	2015	2020	2025
[2221]	Asn Asn Val Asp Ala Ala Val Val Leu Leu Lys Asn Gly Ala Asn		
[2222]	2030	2035	2040

[2223]	Lys Asp Met Gln Asn Asn Lys Glu Glu Thr Pro Leu Phe Leu Ala		
[2224]	2045	2050	2055
[2225]	Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Glu Thr Ala Lys Val Leu Leu Asp His		
[2226]	2060	2065	2070
[2227]	Phe Ala Asn Arg Asp Ile Thr Asp His Met Asp Arg Leu Pro Arg		
[2228]	2075	2080	2085
[2229]	Asp Ile Ala Gln Glu Arg Met His His Asp Ile Val Arg Leu Leu		
[2230]	2090	2095	2100
[2231]	Asp Glu Tyr Asn Leu Val Arg Ser Pro Gln Leu His Gly Thr Ala		
[2232]	2105	2110	2115
[2233]	Leu Gly Gly Thr Pro Thr Leu Ser Pro Thr Leu Cys Ser Pro Asn		
[2234]	2120	2125	2130
[2235]	Gly Tyr Leu Gly Asn Leu Lys Ser Ala Thr Gln Gly Lys Lys Ala		
[2236]	2135	2140	2145
[2237]	Arg Lys Pro Ser Thr Lys Gly Leu Ala Cys Ser Ser Lys Glu Ala		
[2238]	2150	2155	2160
[2239]	Lys Asp Leu Lys Ala Arg Arg Lys Lys Ser Gln Asp Gly Lys Gly		
[2240]	2165	2170	2175
[2241]	Cys Leu Leu Asp Ser Ser Ser Met Leu Ser Pro Val Asp Ser Leu		
[2242]	2180	2185	2190
[2243]	Glu Ser Pro His Gly Tyr Leu Ser Asp Val Ala Ser Pro Pro Leu		
[2244]	2195	2200	2205
[2245]	Leu Pro Ser Pro Phe Gln Gln Ser Pro Ser Met Pro Leu Ser His		
[2246]	2210	2215	2220
[2247]	Leu Pro Gly Met Pro Asp Thr His Leu Gly Ile Ser His Leu Asn		
[2248]	2225	2230	2235
[2249]	Val Ala Ala Lys Pro Glu Met Ala Ala Leu Ala Gly Gly Ser Arg		
[2250]	2240	2245	2250
[2251]	Leu Ala Phe Glu Pro Pro Pro Pro Arg Leu Ser His Leu Pro Val		
[2252]	2255	2260	2265
[2253]	Ala Ser Ser Ala Ser Thr Val Leu Ser Thr Asn Gly Thr Gly Ala		
[2254]	2270	2275	2280
[2255]	Met Asn Phe Thr Val Gly Ala Pro Ala Ser Leu Asn Gly Gln Cys		
[2256]	2285	2290	2295
[2257]	Glu Trp Leu Pro Arg Leu Gln Asn Gly Met Val Pro Ser Gln Tyr		
[2258]	2300	2305	2310
[2259]	Asn Pro Leu Arg Pro Gly Val Thr Pro Gly Thr Leu Ser Thr Gln		
[2260]	2315	2320	2325
[2261]	Ala Ala Gly Leu Gln His Gly Met Met Gly Pro Ile His Ser Ser		

[2262]	2330	2335	2340
[2263]	Leu Ser Thr Asn Thr Leu Ser Pro Ile Ile Tyr Gln Gly Leu Pro		
[2264]	2345	2350	2355
[2265]	Asn Thr Arg Leu Ala Thr Gln Pro His Leu Val Gln Thr Gln Gln		
[2266]	2360	2365	2370
[2267]	Val Gln Pro Gln Asn Leu Gln Ile Gln Pro Gln Asn Leu Gln Pro		
[2268]	2375	2380	2385
[2269]	Pro Ser Gln Pro His Leu Ser Val Ser Ser Ala Ala Asn Gly His		
[2270]	2390	2395	2400
[2271]	Leu Gly Arg Ser Phe Leu Ser Gly Glu Pro Ser Gln Ala Asp Val		
[2272]	2405	2410	2415
[2273]	Gln Pro Leu Gly Pro Ser Ser Leu Pro Val His Thr Ile Leu Pro		
[2274]	2420	2425	2430
[2275]	Gln Glu Ser Gln Ala Leu Pro Thr Ser Leu Pro Ser Ser Met Val		
[2276]	2435	2440	2445
[2277]	Pro Pro Met Thr Thr Thr Gln Phe Leu Thr Pro Pro Ser Gln His		
[2278]	2450	2455	2460
[2279]	Ser Tyr Ser Ser Ser Pro Val Asp Asn Thr Pro Ser His Gln Leu		
[2280]	2465	2470	2475
[2281]	Gln Val Pro Glu His Pro Phe Leu Thr Pro Ser Pro Glu Ser Pro		
[2282]	2480	2485	2490
[2283]	Asp Gln Trp Ser Ser Ser Ser Arg His Ser Asn Ile Ser Asp Trp		
[2284]	2495	2500	2505
[2285]	Ser Glu Gly Ile Ser Ser Pro Pro Thr Ser Met Pro Ser Gln Ile		
[2286]	2510	2515	2520
[2287]	Thr His Ile Pro Glu Ala Phe Lys		
[2288]	2525	2530	
[2289]	<210> 8		
[2290]	<211> 2471		
[2291]	<212> PRT		
[2292]	<213> 智人(Homo sapiens)		
[2293]	<400> 8		
[2294]	Met Pro Ala Leu Arg Pro Ala Leu Leu Trp Ala Leu Leu Ala Leu Trp		
[2295]	1 5 10 15		
[2296]	Leu Cys Cys Ala Ala Pro Ala His Ala Leu Gln Cys Arg Asp Gly Tyr		
[2297]	20 25 30		
[2298]	Glu Pro Cys Val Asn Glu Gly Met Cys Val Thr Tyr His Asn Gly Thr		
[2299]	35 40 45		
[2300]	Gly Tyr Cys Lys Cys Pro Glu Gly Phe Leu Gly Glu Tyr Cys Gln His		

[2301]	50	55	60
[2302]	Arg Asp Pro Cys Glu Lys Asn Arg Cys Gln Asn Gly Gly Thr Cys Val		
[2303]	65	70	75
[2304]	Ala Gln Ala Met Leu Gly Lys Ala Thr Cys Arg Cys Ala Ser Gly Phe		
[2305]	85	90	95
[2306]	Thr Gly Glu Asp Cys Gln Tyr Ser Thr Ser His Pro Cys Phe Val Ser		
[2307]	100	105	110
[2308]	Arg Pro Cys Leu Asn Gly Gly Thr Cys His Met Leu Ser Arg Asp Thr		
[2309]	115	120	125
[2310]	Tyr Glu Cys Thr Cys Gln Val Gly Phe Thr Gly Lys Glu Cys Gln Trp		
[2311]	130	135	140
[2312]	Thr Asp Ala Cys Leu Ser His Pro Cys Ala Asn Gly Ser Thr Cys Thr		
[2313]	145	150	155
[2314]	Thr Val Ala Asn Gln Phe Ser Cys Lys Cys Leu Thr Gly Phe Thr Gly		
[2315]	165	170	175
[2316]	Gln Lys Cys Glu Thr Asp Val Asn Glu Cys Asp Ile Pro Gly His Cys		
[2317]	180	185	190
[2318]	Gln His Gly Gly Thr Cys Leu Asn Leu Pro Gly Ser Tyr Gln Cys Gln		
[2319]	195	200	205
[2320]	Cys Pro Gln Gly Phe Thr Gly Gln Tyr Cys Asp Ser Leu Tyr Val Pro		
[2321]	210	215	220
[2322]	Cys Ala Pro Ser Pro Cys Val Asn Gly Gly Thr Cys Arg Gln Thr Gly		
[2323]	225	230	235
[2324]	Asp Phe Thr Phe Glu Cys Asn Cys Leu Pro Gly Phe Glu Gly Ser Thr		
[2325]	245	250	255
[2326]	Cys Glu Arg Asn Ile Asp Asp Cys Pro Asn His Arg Cys Gln Asn Gly		
[2327]	260	265	270
[2328]	Gly Val Cys Val Asp Gly Val Asn Thr Tyr Asn Cys Arg Cys Pro Pro		
[2329]	275	280	285
[2330]	Gln Trp Thr Gly Gln Phe Cys Thr Glu Asp Val Asp Glu Cys Leu Leu		
[2331]	290	295	300
[2332]	Gln Pro Asn Ala Cys Gln Asn Gly Gly Thr Cys Ala Asn Arg Asn Gly		
[2333]	305	310	315
[2334]	Gly Tyr Gly Cys Val Cys Val Asn Gly Trp Ser Gly Asp Asp Cys Ser		
[2335]	325	330	335
[2336]	Glu Asn Ile Asp Asp Cys Ala Phe Ala Ser Cys Thr Pro Gly Ser Thr		
[2337]	340	345	350
[2338]	Cys Ile Asp Arg Val Ala Ser Phe Ser Cys Met Cys Pro Glu Gly Lys		
[2339]	355	360	365

[2340]	Ala Gly Leu Leu Cys His Leu Asp Asp Ala Cys Ile Ser Asn Pro Cys
[2341]	370 375 380
[2342]	His Lys Gly Ala Leu Cys Asp Thr Asn Pro Leu Asn Gly Gln Tyr Ile
[2343]	385 390 395 400
[2344]	Cys Thr Cys Pro Gln Gly Tyr Lys Gly Ala Asp Cys Thr Glu Asp Val
[2345]	405 410 415
[2346]	Asp Glu Cys Ala Met Ala Asn Ser Asn Pro Cys Glu His Ala Gly Lys
[2347]	420 425 430
[2348]	Cys Val Asn Thr Asp Gly Ala Phe His Cys Glu Cys Leu Lys Gly Tyr
[2349]	435 440 445
[2350]	Ala Gly Pro Arg Cys Glu Met Asp Ile Asn Glu Cys His Ser Asp Pro
[2351]	450 455 460
[2352]	Cys Gln Asn Asp Ala Thr Cys Leu Asp Lys Ile Gly Gly Phe Thr Cys
[2353]	465 470 475 480
[2354]	Leu Cys Met Pro Gly Phe Lys Gly Val His Cys Glu Leu Glu Ile Asn
[2355]	485 490 495
[2356]	Glu Cys Gln Ser Asn Pro Cys Val Asn Asn Gly Gln Cys Val Asp Lys
[2357]	500 505 510
[2358]	Val Asn Arg Phe Gln Cys Leu Cys Pro Pro Gly Phe Thr Gly Pro Val
[2359]	515 520 525
[2360]	Cys Gln Ile Asp Ile Asp Asp Cys Ser Ser Thr Pro Cys Leu Asn Gly
[2361]	530 535 540
[2362]	Ala Lys Cys Ile Asp His Pro Asn Gly Tyr Glu Cys Gln Cys Ala Thr
[2363]	545 550 555 560
[2364]	Gly Phe Thr Gly Val Leu Cys Glu Glu Asn Ile Asp Asn Cys Asp Pro
[2365]	565 570 575
[2366]	Asp Pro Cys His His Gly Gln Cys Gln Asp Gly Ile Asp Ser Tyr Thr
[2367]	580 585 590
[2368]	Cys Ile Cys Asn Pro Gly Tyr Met Gly Ala Ile Cys Ser Asp Gln Ile
[2369]	595 600 605
[2370]	Asp Glu Cys Tyr Ser Ser Pro Cys Leu Asn Asp Gly Arg Cys Ile Asp
[2371]	610 615 620
[2372]	Leu Val Asn Gly Tyr Gln Cys Asn Cys Gln Pro Gly Thr Ser Gly Val
[2373]	625 630 635 640
[2374]	Asn Cys Glu Ile Asn Phe Asp Asp Cys Ala Ser Asn Pro Cys Ile His
[2375]	645 650 655
[2376]	Gly Ile Cys Met Asp Gly Ile Asn Arg Tyr Ser Cys Val Cys Ser Pro
[2377]	660 665 670
[2378]	Gly Phe Thr Gly Gln Arg Cys Asn Ile Asp Ile Asp Glu Cys Ala Ser

[2379]	675	680	685
[2380]	Asn Pro Cys Arg Lys Gly Ala Thr Cys Ile Asn Gly Val Asn Gly Phe		
[2381]	690	695	700
[2382]	Arg Cys Ile Cys Pro Glu Gly Pro His His Pro Ser Cys Tyr Ser Gln		
[2383]	705	710	715
[2384]	Val Asn Glu Cys Leu Ser Asn Pro Cys Ile His Gly Asn Cys Thr Gly		
[2385]	725	730	735
[2386]	Gly Leu Ser Gly Tyr Lys Cys Leu Cys Asp Ala Gly Trp Val Gly Ile		
[2387]	740	745	750
[2388]	Asn Cys Glu Val Asp Lys Asn Glu Cys Leu Ser Asn Pro Cys Gln Asn		
[2389]	755	760	765
[2390]	Gly Gly Thr Cys Asp Asn Leu Val Asn Gly Tyr Arg Cys Thr Cys Lys		
[2391]	770	775	780
[2392]	Lys Gly Phe Lys Gly Tyr Asn Cys Gln Val Asn Ile Asp Glu Cys Ala		
[2393]	785	790	795
[2394]	Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gln Gly Thr Cys Phe Asp Asp Ile Ser Gly		
[2395]	805	810	815
[2396]	Tyr Thr Cys His Cys Val Leu Pro Tyr Thr Gly Lys Asn Cys Gln Thr		
[2397]	820	825	830
[2398]	Val Leu Ala Pro Cys Ser Pro Asn Pro Cys Glu Asn Ala Ala Val Cys		
[2399]	835	840	845
[2400]	Lys Glu Ser Pro Asn Phe Glu Ser Tyr Thr Cys Leu Cys Ala Pro Gly		
[2401]	850	855	860
[2402]	Trp Gln Gly Gln Arg Cys Thr Ile Asp Ile Asp Glu Cys Ile Ser Lys		
[2403]	865	870	875
[2404]	Pro Cys Met Asn His Gly Leu Cys His Asn Thr Gln Gly Ser Tyr Met		
[2405]	885	890	895
[2406]	Cys Glu Cys Pro Pro Gly Phe Ser Gly Met Asp Cys Glu Glu Asp Ile		
[2407]	900	905	910
[2408]	Asp Asp Cys Leu Ala Asn Pro Cys Gln Asn Gly Gly Ser Cys Met Asp		
[2409]	915	920	925
[2410]	Gly Val Asn Thr Phe Ser Cys Leu Cys Leu Pro Gly Phe Thr Gly Asp		
[2411]	930	935	940
[2412]	Lys Cys Gln Thr Asp Met Asn Glu Cys Leu Ser Glu Pro Cys Lys Asn		
[2413]	945	950	955
[2414]	Gly Gly Thr Cys Ser Asp Tyr Val Asn Ser Tyr Thr Cys Lys Cys Gln		
[2415]	965	970	975
[2416]	Ala Gly Phe Asp Gly Val His Cys Glu Asn Asn Ile Asn Glu Cys Thr		
[2417]	980	985	990

[2418]	Glu Ser Ser Cys Phe Asn Gly Gly Thr Cys Val Asp Gly Ile Asn Ser
[2419]	995 1000 1005
[2420]	Phe Ser Cys Leu Cys Pro Val Gly Phe Thr Gly Ser Phe Cys Leu
[2421]	1010 1015 1020
[2422]	His Glu Ile Asn Glu Cys Ser Ser His Pro Cys Leu Asn Glu Gly
[2423]	1025 1030 1035
[2424]	Thr Cys Val Asp Gly Leu Gly Thr Tyr Arg Cys Ser Cys Pro Leu
[2425]	1040 1045 1050
[2426]	Gly Tyr Thr Gly Lys Asn Cys Gln Thr Leu Val Asn Leu Cys Ser
[2427]	1055 1060 1065
[2428]	Arg Ser Pro Cys Lys Asn Lys Gly Thr Cys Val Gln Lys Lys Ala
[2429]	1070 1075 1080
[2430]	Glu Ser Gln Cys Leu Cys Pro Ser Gly Trp Ala Gly Ala Tyr Cys
[2431]	1085 1090 1095
[2432]	Asp Val Pro Asn Val Ser Cys Asp Ile Ala Ala Ser Arg Arg Gly
[2433]	1100 1105 1110
[2434]	Val Leu Val Glu His Leu Cys Gln His Ser Gly Val Cys Ile Asn
[2435]	1115 1120 1125
[2436]	Ala Gly Asn Thr His Tyr Cys Gln Cys Pro Leu Gly Tyr Thr Gly
[2437]	1130 1135 1140
[2438]	Ser Tyr Cys Glu Glu Gln Leu Asp Glu Cys Ala Ser Asn Pro Cys
[2439]	1145 1150 1155
[2440]	Gln His Gly Ala Thr Cys Ser Asp Phe Ile Gly Gly Tyr Arg Cys
[2441]	1160 1165 1170
[2442]	Glu Cys Val Pro Gly Tyr Gln Gly Val Asn Cys Glu Tyr Glu Val
[2443]	1175 1180 1185
[2444]	Asp Glu Cys Gln Asn Gln Pro Cys Gln Asn Gly Gly Thr Cys Ile
[2445]	1190 1195 1200
[2446]	Asp Leu Val Asn His Phe Lys Cys Ser Cys Pro Pro Gly Thr Arg
[2447]	1205 1210 1215
[2448]	Gly Leu Leu Cys Glu Glu Asn Ile Asp Asp Cys Ala Arg Gly Pro
[2449]	1220 1225 1230
[2450]	His Cys Leu Asn Gly Gly Gln Cys Met Asp Arg Ile Gly Gly Tyr
[2451]	1235 1240 1245
[2452]	Ser Cys Arg Cys Leu Pro Gly Phe Ala Gly Glu Arg Cys Glu Gly
[2453]	1250 1255 1260
[2454]	Asp Ile Asn Glu Cys Leu Ser Asn Pro Cys Ser Ser Glu Gly Ser
[2455]	1265 1270 1275
[2456]	Leu Asp Cys Ile Gln Leu Thr Asn Asp Tyr Leu Cys Val Cys Arg

[2457]	1280	1285	1290
[2458]	Ser Ala Phe Thr Gly Arg	His Cys Glu Thr Phe Val Asp Val Cys	
[2459]	1295	1300	1305
[2460]	Pro Gln Met Pro Cys Leu	Asn Gly Gly Thr Cys Ala Val Ala Ser	
[2461]	1310	1315	1320
[2462]	Asn Met Pro Asp Gly Phe	Ile Cys Arg Cys Pro Pro Gly Phe Ser	
[2463]	1325	1330	1335
[2464]	Gly Ala Arg Cys Gln Ser	Ser Cys Gly Gln Val Lys Cys Arg Lys	
[2465]	1340	1345	1350
[2466]	Gly Glu Gln Cys Val His	Thr Ala Ser Gly Pro Arg Cys Phe Cys	
[2467]	1355	1360	1365
[2468]	Pro Ser Pro Arg Asp Cys	Glu Ser Gly Cys Ala Ser Ser Pro Cys	
[2469]	1370	1375	1380
[2470]	Gln His Gly Gly Ser Cys	His Pro Gln Arg Gln Pro Pro Tyr Tyr	
[2471]	1385	1390	1395
[2472]	Ser Cys Gln Cys Ala Pro	Pro Phe Ser Gly Ser Arg Cys Glu Leu	
[2473]	1400	1405	1410
[2474]	Tyr Thr Ala Pro Pro Ser	Thr Pro Pro Ala Thr Cys Leu Ser Gln	
[2475]	1415	1420	1425
[2476]	Tyr Cys Ala Asp Lys Ala	Arg Asp Gly Val Cys Asp Glu Ala Cys	
[2477]	1430	1435	1440
[2478]	Asn Ser His Ala Cys Gln	Trp Asp Gly Gly Asp Cys Ser Leu Thr	
[2479]	1445	1450	1455
[2480]	Met Glu Asn Pro Trp Ala	Asn Cys Ser Ser Pro Leu Pro Cys Trp	
[2481]	1460	1465	1470
[2482]	Asp Tyr Ile Asn Asn Gln	Cys Asp Glu Leu Cys Asn Thr Val Glu	
[2483]	1475	1480	1485
[2484]	Cys Leu Phe Asp Asn Phe	Glu Cys Gln Gly Asn Ser Lys Thr Cys	
[2485]	1490	1495	1500
[2486]	Lys Tyr Asp Lys Tyr Cys	Ala Asp His Phe Lys Asp Asn His Cys	
[2487]	1505	1510	1515
[2488]	Asp Gln Gly Cys Asn Ser	Glu Glu Cys Gly Trp Asp Gly Leu Asp	
[2489]	1520	1525	1530
[2490]	Cys Ala Ala Asp Gln Pro	Glu Asn Leu Ala Glu Gly Thr Leu Val	
[2491]	1535	1540	1545
[2492]	Ile Val Val Leu Met Pro	Pro Glu Gln Leu Leu Gln Asp Ala Arg	
[2493]	1550	1555	1560
[2494]	Ser Phe Leu Arg Ala Leu	Gly Thr Leu Leu His Thr Asn Leu Arg	
[2495]	1565	1570	1575

[2496]	Ile Lys Arg Asp Ser Gln Gly Glu Leu Met Val Tyr Pro Tyr Tyr
[2497]	1580 1585 1590
[2498]	Gly Glu Lys Ser Ala Ala Met Lys Lys Gln Arg Met Thr Arg Arg
[2499]	1595 1600 1605
[2500]	Ser Leu Pro Gly Glu Gln Gly Gln Glu Val Ala Gly Ser Lys Val
[2501]	1610 1615 1620
[2502]	Phe Leu Glu Ile Asp Asn Arg Gln Cys Val Gln Asp Ser Asp His
[2503]	1625 1630 1635
[2504]	Cys Phe Lys Asn Thr Asp Ala Ala Ala Ala Leu Leu Ala Ser His
[2505]	1640 1645 1650
[2506]	Ala Ile Gln Gly Thr Leu Ser Tyr Pro Leu Val Ser Val Val Ser
[2507]	1655 1660 1665
[2508]	Glu Ser Leu Thr Pro Glu Arg Thr Gln Leu Leu Tyr Leu Leu Ala
[2509]	1670 1675 1680
[2510]	Val Ala Val Val Ile Ile Leu Phe Ile Ile Leu Leu Gly Val Ile
[2511]	1685 1690 1695
[2512]	Met Ala Lys Arg Lys Arg Lys His Gly Ser Leu Trp Leu Pro Glu
[2513]	1700 1705 1710
[2514]	Gly Phe Thr Leu Arg Arg Asp Ala Ser Asn His Lys Arg Arg Glu
[2515]	1715 1720 1725
[2516]	Pro Val Gly Gln Asp Ala Val Gly Leu Lys Asn Leu Ser Val Gln
[2517]	1730 1735 1740
[2518]	Val Ser Glu Ala Asn Leu Ile Gly Thr Gly Thr Ser Glu His Trp
[2519]	1745 1750 1755
[2520]	Val Asp Asp Glu Gly Pro Gln Pro Lys Lys Val Lys Ala Glu Asp
[2521]	1760 1765 1770
[2522]	Glu Ala Leu Leu Ser Glu Glu Asp Asp Pro Ile Asp Arg Arg Pro
[2523]	1775 1780 1785
[2524]	Trp Thr Gln Gln His Leu Glu Ala Ala Asp Ile Arg Arg Thr Pro
[2525]	1790 1795 1800
[2526]	Ser Leu Ala Leu Thr Pro Pro Gln Ala Glu Gln Glu Val Asp Val
[2527]	1805 1810 1815
[2528]	Leu Asp Val Asn Val Arg Gly Pro Asp Gly Cys Thr Pro Leu Met
[2529]	1820 1825 1830
[2530]	Leu Ala Ser Leu Arg Gly Gly Ser Ser Asp Leu Ser Asp Glu Asp
[2531]	1835 1840 1845
[2532]	Glu Asp Ala Glu Asp Ser Ser Ala Asn Ile Ile Thr Asp Leu Val
[2533]	1850 1855 1860
[2534]	Tyr Gln Gly Ala Ser Leu Gln Ala Gln Thr Asp Arg Thr Gly Glu

[2535]	1865	1870	1875
[2536]	Met Ala Leu His Leu Ala	Ala Arg Tyr Ser Arg	Ala Asp Ala Ala
[2537]	1880	1885	1890
[2538]	Lys Arg Leu Leu Asp Ala	Gly Ala Asp Ala Asn	Ala Gln Asp Asn
[2539]	1895	1900	1905
[2540]	Met Gly Arg Cys Pro Leu	His Ala Ala Val Ala	Ala Asp Ala Gln
[2541]	1910	1915	1920
[2542]	Gly Val Phe Gln Ile Leu	Ile Arg Asn Arg Val	Thr Asp Leu Asp
[2543]	1925	1930	1935
[2544]	Ala Arg Met Asn Asp Gly	Thr Thr Pro Leu Ile	Leu Ala Ala Arg
[2545]	1940	1945	1950
[2546]	Leu Ala Val Glu Gly Met	Val Ala Glu Leu Ile	Asn Cys Gln Ala
[2547]	1955	1960	1965
[2548]	Asp Val Asn Ala Val Asp	Asp His Gly Lys Ser	Ala Leu His Trp
[2549]	1970	1975	1980
[2550]	Ala Ala Ala Val Asn Asn	Val Glu Ala Thr Leu	Leu Leu Leu Lys
[2551]	1985	1990	1995
[2552]	Asn Gly Ala Asn Arg Asp	Met Gln Asp Asn Lys	Glu Glu Thr Pro
[2553]	2000	2005	2010
[2554]	Leu Phe Leu Ala Ala Arg	Glu Gly Ser Tyr Glu	Ala Ala Lys Ile
[2555]	2015	2020	2025
[2556]	Leu Leu Asp His Phe Ala	Asn Arg Asp Ile Thr	Asp His Met Asp
[2557]	2030	2035	2040
[2558]	Arg Leu Pro Arg Asp Val	Ala Arg Asp Arg Met	His His Asp Ile
[2559]	2045	2050	2055
[2560]	Val Arg Leu Leu Asp Glu	Tyr Asn Val Thr Pro	Ser Pro Pro Gly
[2561]	2060	2065	2070
[2562]	Thr Val Leu Thr Ser Ala	Leu Ser Pro Val Ile	Cys Gly Pro Asn
[2563]	2075	2080	2085
[2564]	Arg Ser Phe Leu Ser Leu	Lys His Thr Pro Met	Gly Lys Lys Ser
[2565]	2090	2095	2100
[2566]	Arg Arg Pro Ser Ala Lys	Ser Thr Met Pro Thr	Ser Leu Pro Asn
[2567]	2105	2110	2115
[2568]	Leu Ala Lys Glu Ala Lys	Asp Ala Lys Gly Ser	Arg Arg Lys Lys
[2569]	2120	2125	2130
[2570]	Ser Leu Ser Glu Lys Val	Gln Leu Ser Glu Ser	Ser Val Thr Leu
[2571]	2135	2140	2145
[2572]	Ser Pro Val Asp Ser Leu	Glu Ser Pro His Thr	Tyr Val Ser Asp
[2573]	2150	2155	2160

[2574]	Thr Thr Ser Ser Pro Met Ile Thr Ser Pro Gly Ile Leu Gln Ala
[2575]	2165 2170 2175
[2576]	Ser Pro Asn Pro Met Leu Ala Thr Ala Ala Pro Pro Ala Pro Val
[2577]	2180 2185 2190
[2578]	His Ala Gln His Ala Leu Ser Phe Ser Asn Leu His Glu Met Gln
[2579]	2195 2200 2205
[2580]	Pro Leu Ala His Gly Ala Ser Thr Val Leu Pro Ser Val Ser Gln
[2581]	2210 2215 2220
[2582]	Leu Leu Ser His His His Ile Val Ser Pro Gly Ser Gly Ser Ala
[2583]	2225 2230 2235
[2584]	Gly Ser Leu Ser Arg Leu His Pro Val Pro Val Pro Ala Asp Trp
[2585]	2240 2245 2250
[2586]	Met Asn Arg Met Glu Val Asn Glu Thr Gln Tyr Asn Glu Met Phe
[2587]	2255 2260 2265
[2588]	Gly Met Val Leu Ala Pro Ala Glu Gly Thr His Pro Gly Ile Ala
[2589]	2270 2275 2280
[2590]	Pro Gln Ser Arg Pro Pro Glu Gly Lys His Ile Thr Thr Pro Arg
[2591]	2285 2290 2295
[2592]	Glu Pro Leu Pro Pro Ile Val Thr Phe Gln Leu Ile Pro Lys Gly
[2593]	2300 2305 2310
[2594]	Ser Ile Ala Gln Pro Ala Gly Ala Pro Gln Pro Gln Ser Thr Cys
[2595]	2315 2320 2325
[2596]	Pro Pro Ala Val Ala Gly Pro Leu Pro Thr Met Tyr Gln Ile Pro
[2597]	2330 2335 2340
[2598]	Glu Met Ala Arg Leu Pro Ser Val Ala Phe Pro Thr Ala Met Met
[2599]	2345 2350 2355
[2600]	Pro Gln Gln Asp Gly Gln Val Ala Gln Thr Ile Leu Pro Ala Tyr
[2601]	2360 2365 2370
[2602]	His Pro Phe Pro Ala Ser Val Gly Lys Tyr Pro Thr Pro Pro Ser
[2603]	2375 2380 2385
[2604]	Gln His Ser Tyr Ala Ser Ser Asn Ala Ala Glu Arg Thr Pro Ser
[2605]	2390 2395 2400
[2606]	His Ser Gly His Leu Gln Gly Glu His Pro Tyr Leu Thr Pro Ser
[2607]	2405 2410 2415
[2608]	Pro Glu Ser Pro Asp Gln Trp Ser Ser Ser Ser Pro His Ser Ala
[2609]	2420 2425 2430
[2610]	Ser Asp Trp Ser Asp Val Thr Thr Ser Pro Thr Pro Gly Gly Ala
[2611]	2435 2440 2445
[2612]	Gly Gly Gly Gln Arg Gly Pro Gly Thr His Met Ser Glu Pro Pro

[2613]	2450	2455	2460
[2614]	His Asn Asn Met Gln Val Tyr Ala		
[2615]	2465	2470	
[2616]	<210> 9		
[2617]	<211> 2321		
[2618]	<212> PRT		
[2619]	<213> 智人(Homo sapiens)		
[2620]	<400> 9		
[2621]	Met Gly Pro Gly Ala Arg Gly Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Pro Met Ser		
[2622]	1 5 10 15		
[2623]	Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Val Arg Ala Leu Pro Leu Leu Leu Leu		
[2624]	20 25 30		
[2625]	Leu Ala Gly Pro Gly Ala Ala Ala Pro Pro Cys Leu Asp Gly Ser Pro		
[2626]	35 40 45		
[2627]	Cys Ala Asn Gly Gly Arg Cys Thr Gln Leu Pro Ser Arg Glu Ala Ala		
[2628]	50 55 60		
[2629]	Cys Leu Cys Pro Pro Gly Trp Val Gly Glu Arg Cys Gln Leu Glu Asp		
[2630]	65 70 75 80		
[2631]	Pro Cys His Ser Gly Pro Cys Ala Gly Arg Gly Val Cys Gln Ser Ser		
[2632]	85 90 95		
[2633]	Val Val Ala Gly Thr Ala Arg Phe Ser Cys Arg Cys Pro Arg Gly Phe		
[2634]	100 105 110		
[2635]	Arg Gly Pro Asp Cys Ser Leu Pro Asp Pro Cys Leu Ser Ser Pro Cys		
[2636]	115 120 125		
[2637]	Ala His Gly Ala Arg Cys Ser Val Gly Pro Asp Gly Arg Phe Leu Cys		
[2638]	130 135 140		
[2639]	Ser Cys Pro Pro Gly Tyr Gln Gly Arg Ser Cys Arg Ser Asp Val Asp		
[2640]	145 150 155 160		
[2641]	Glu Cys Arg Val Gly Glu Pro Cys Arg His Gly Gly Thr Cys Leu Asn		
[2642]	165 170 175		
[2643]	Thr Pro Gly Ser Phe Arg Cys Gln Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Gly Pro		
[2644]	180 185 190		
[2645]	Leu Cys Glu Asn Pro Ala Val Pro Cys Ala Pro Ser Pro Cys Arg Asn		
[2646]	195 200 205		
[2647]	Gly Gly Thr Cys Arg Gln Ser Gly Asp Leu Thr Tyr Asp Cys Ala Cys		
[2648]	210 215 220		
[2649]	Leu Pro Gly Phe Glu Gly Gln Asn Cys Glu Val Asn Val Asp Asp Cys		
[2650]	225 230 235 240		
[2651]	Pro Gly His Arg Cys Leu Asn Gly Gly Thr Cys Val Asp Gly Val Asn		

[2652]					245					250						255
[2653]	Thr	Tyr	Asn	Cys	Gln	Cys	Pro	Pro	Glu	Trp	Thr	Gly	Gln	Phe	Cys	Thr
[2654]					260					265						270
[2655]	Glu	Asp	Val	Asp	Glu	Cys	Gln	Leu	Gln	Pro	Asn	Ala	Cys	His	Asn	Gly
[2656]					275					280						285
[2657]	Gly	Thr	Cys	Phe	Asn	Thr	Leu	Gly	Gly	His	Ser	Cys	Val	Cys	Val	Asn
[2658]					290					295						300
[2659]	Gly	Trp	Thr	Gly	Glu	Ser	Cys	Ser	Gln	Asn	Ile	Asp	Asp	Cys	Ala	Thr
[2660]	305						310				315					320
[2661]	Ala	Val	Cys	Phe	His	Gly	Ala	Thr	Cys	His	Asp	Arg	Val	Ala	Ser	Phe
[2662]						325					330					335
[2663]	Tyr	Cys	Ala	Cys	Pro	Met	Gly	Lys	Thr	Gly	Leu	Leu	Cys	His	Leu	Asp
[2664]						340					345					350
[2665]	Asp	Ala	Cys	Val	Ser	Asn	Pro	Cys	His	Glu	Asp	Ala	Ile	Cys	Asp	Thr
[2666]						355					360					365
[2667]	Asn	Pro	Val	Asn	Gly	Arg	Ala	Ile	Cys	Thr	Cys	Pro	Pro	Gly	Phe	Thr
[2668]						370										380
[2669]	Gly	Gly	Ala	Cys	Asp	Gln	Asp	Val	Asp	Glu	Cys	Ser	Ile	Gly	Ala	Asn
[2670]	385						390					395				400
[2671]	Pro	Cys	Glu	His	Leu	Gly	Arg	Cys	Val	Asn	Thr	Gln	Gly	Ser	Phe	Leu
[2672]						405						410				415
[2673]	Cys	Gln	Cys	Gly	Arg	Gly	Tyr	Thr	Gly	Pro	Arg	Cys	Glu	Thr	Asp	Val
[2674]						420						425				430
[2675]	Asn	Glu	Cys	Leu	Ser	Gly	Pro	Cys	Arg	Asn	Gln	Ala	Thr	Cys	Leu	Asp
[2676]						435						440				445
[2677]	Arg	Ile	Gly	Gln	Phe	Thr	Cys	Ile	Cys	Met	Ala	Gly	Phe	Thr	Gly	Thr
[2678]						450										460
[2679]	Tyr	Cys	Glu	Val	Asp	Ile	Asp	Glu	Cys	Gln	Ser	Ser	Pro	Cys	Val	Asn
[2680]	465						470					475				480
[2681]	Gly	Gly	Val	Cys	Lys	Asp	Arg	Val	Asn	Gly	Phe	Ser	Cys	Thr	Cys	Pro
[2682]						485						490				495
[2683]	Ser	Gly	Phe	Ser	Gly	Ser	Thr	Cys	Gln	Leu	Asp	Val	Asp	Glu	Cys	Ala
[2684]						500						505				510
[2685]	Ser	Thr	Pro	Cys	Arg	Asn	Gly	Ala	Lys	Cys	Val	Asp	Gln	Pro	Asp	Gly
[2686]						515						520				525
[2687]	Tyr	Glu	Cys	Arg	Cys	Ala	Glu	Gly	Phe	Glu	Gly	Thr	Leu	Cys	Asp	Arg
[2688]						530						535				540
[2689]	Asn	Val	Asp	Asp	Cys	Ser	Pro	Asp	Pro	Cys	His	His	Gly	Arg	Cys	Val
[2690]	545						550					555				560

[2691]	Asp Gly Ile Ala Ser Phe Ser Cys Ala Cys Ala Pro Gly Tyr Thr Gly
[2692]	565 570 575
[2693]	Thr Arg Cys Glu Ser Gln Val Asp Glu Cys Arg Ser Gln Pro Cys Arg
[2694]	580 585 590
[2695]	His Gly Gly Lys Cys Leu Asp Leu Val Asp Lys Tyr Leu Cys Arg Cys
[2696]	595 600 605
[2697]	Pro Ser Gly Thr Thr Gly Val Asn Cys Glu Val Asn Ile Asp Asp Cys
[2698]	610 615 620
[2699]	Ala Ser Asn Pro Cys Thr Phe Gly Val Cys Arg Asp Gly Ile Asn Arg
[2700]	625 630 635 640
[2701]	Tyr Asp Cys Val Cys Gln Pro Gly Phe Thr Gly Pro Leu Cys Asn Val
[2702]	645 650 655
[2703]	Glu Ile Asn Glu Cys Ala Ser Ser Pro Cys Gly Glu Gly Gly Ser Cys
[2704]	660 665 670
[2705]	Val Asp Gly Glu Asn Gly Phe Arg Cys Leu Cys Pro Pro Gly Ser Leu
[2706]	675 680 685
[2707]	Pro Pro Leu Cys Leu Pro Pro Ser His Pro Cys Ala His Glu Pro Cys
[2708]	690 695 700
[2709]	Ser His Gly Ile Cys Tyr Asp Ala Pro Gly Gly Phe Arg Cys Val Cys
[2710]	705 710 715 720
[2711]	Glu Pro Gly Trp Ser Gly Pro Arg Cys Ser Gln Ser Leu Ala Arg Asp
[2712]	725 730 735
[2713]	Ala Cys Glu Ser Gln Pro Cys Arg Ala Gly Gly Thr Cys Ser Ser Asp
[2714]	740 745 750
[2715]	Gly Met Gly Phe His Cys Thr Cys Pro Pro Gly Val Gln Gly Arg Gln
[2716]	755 760 765
[2717]	Cys Glu Leu Leu Ser Pro Cys Thr Pro Asn Pro Cys Glu His Gly Gly
[2718]	770 775 780
[2719]	Arg Cys Glu Ser Ala Pro Gly Gln Leu Pro Val Cys Ser Cys Pro Gln
[2720]	785 790 795 800
[2721]	Gly Trp Gln Gly Pro Arg Cys Gln Gln Asp Val Asp Glu Cys Ala Gly
[2722]	805 810 815
[2723]	Pro Ala Pro Cys Gly Pro His Gly Ile Cys Thr Asn Leu Ala Gly Ser
[2724]	820 825 830
[2725]	Phe Ser Cys Thr Cys His Gly Gly Tyr Thr Gly Pro Ser Cys Asp Gln
[2726]	835 840 845
[2727]	Asp Ile Asn Asp Cys Asp Pro Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys
[2728]	850 855 860
[2729]	Gln Asp Gly Val Gly Ser Phe Ser Cys Ser Cys Leu Pro Gly Phe Ala

[2730]	865	870	875	880
[2731]	Gly Pro Arg Cys Ala Arg Asp Val Asp Glu Cys Leu Ser Asn Pro Cys			
[2732]		885	890	895
[2733]	Gly Pro Gly Thr Cys Thr Asp His Val Ala Ser Phe Thr Cys Thr Cys			
[2734]		900	905	910
[2735]	Pro Pro Gly Tyr Gly Gly Phe His Cys Glu Gln Asp Leu Pro Asp Cys			
[2736]		915	920	925
[2737]	Ser Pro Ser Ser Cys Phe Asn Gly Gly Thr Cys Val Asp Gly Val Asn			
[2738]		930	935	940
[2739]	Ser Phe Ser Cys Leu Cys Arg Pro Gly Tyr Thr Gly Ala His Cys Gln			
[2740]	945	950	955	960
[2741]	His Glu Ala Asp Pro Cys Leu Ser Arg Pro Cys Leu His Gly Gly Val			
[2742]		965	970	975
[2743]	Cys Ser Ala Ala His Pro Gly Phe Arg Cys Thr Cys Leu Glu Ser Phe			
[2744]		980	985	990
[2745]	Thr Gly Pro Gln Cys Gln Thr Leu Val Asp Trp Cys Ser Arg Gln Pro			
[2746]		995	1000	1005
[2747]	Cys Gln Asn Gly Gly Arg Cys Val Gln Thr Gly Ala Tyr Cys Leu			
[2748]		1010	1015	1020
[2749]	Cys Pro Pro Gly Trp Ser Gly Arg Leu Cys Asp Ile Arg Ser Leu			
[2750]		1025	1030	1035
[2751]	Pro Cys Arg Glu Ala Ala Ala Gln Ile Gly Val Arg Leu Glu Gln			
[2752]		1040	1045	1050
[2753]	Leu Cys Gln Ala Gly Gly Gln Cys Val Asp Glu Asp Ser Ser His			
[2754]		1055	1060	1065
[2755]	Tyr Cys Val Cys Pro Glu Gly Arg Thr Gly Ser His Cys Glu Gln			
[2756]		1070	1075	1080
[2757]	Glu Val Asp Pro Cys Leu Ala Gln Pro Cys Gln His Gly Gly Thr			
[2758]		1085	1090	1095
[2759]	Cys Arg Gly Tyr Met Gly Gly Tyr Met Cys Glu Cys Leu Pro Gly			
[2760]		1100	1105	1110
[2761]	Tyr Asn Gly Asp Asn Cys Glu Asp Asp Val Asp Glu Cys Ala Ser			
[2762]		1115	1120	1125
[2763]	Gln Pro Cys Gln His Gly Gly Ser Cys Ile Asp Leu Val Ala Arg			
[2764]		1130	1135	1140
[2765]	Tyr Leu Cys Ser Cys Pro Pro Gly Thr Leu Gly Val Leu Cys Glu			
[2766]		1145	1150	1155
[2767]	Ile Asn Glu Asp Asp Cys Gly Pro Gly Pro Pro Leu Asp Ser Gly			
[2768]		1160	1165	1170

[2769]	Pro Arg Cys Leu His Asn Gly Thr Cys Val Asp Leu Val Gly Gly
[2770]	1175 1180 1185
[2771]	Phe Arg Cys Thr Cys Pro Pro Gly Tyr Thr Gly Leu Arg Cys Glu
[2772]	1190 1195 1200
[2773]	Ala Asp Ile Asn Glu Cys Arg Ser Gly Ala Cys His Ala Ala His
[2774]	1205 1210 1215
[2775]	Thr Arg Asp Cys Leu Gln Asp Pro Gly Gly Gly Phe Arg Cys Leu
[2776]	1220 1225 1230
[2777]	Cys His Ala Gly Phe Ser Gly Pro Arg Cys Gln Thr Val Leu Ser
[2778]	1235 1240 1245
[2779]	Pro Cys Glu Ser Gln Pro Cys Gln His Gly Gly Gln Cys Arg Pro
[2780]	1250 1255 1260
[2781]	Ser Pro Gly Pro Gly Gly Gly Leu Thr Phe Thr Cys His Cys Ala
[2782]	1265 1270 1275
[2783]	Gln Pro Phe Trp Gly Pro Arg Cys Glu Arg Val Ala Arg Ser Cys
[2784]	1280 1285 1290
[2785]	Arg Glu Leu Gln Cys Pro Val Gly Val Pro Cys Gln Gln Thr Pro
[2786]	1295 1300 1305
[2787]	Arg Gly Pro Arg Cys Ala Cys Pro Pro Gly Leu Ser Gly Pro Ser
[2788]	1310 1315 1320
[2789]	Cys Arg Ser Phe Pro Gly Ser Pro Pro Gly Ala Ser Asn Ala Ser
[2790]	1325 1330 1335
[2791]	Cys Ala Ala Ala Pro Cys Leu His Gly Gly Ser Cys Arg Pro Ala
[2792]	1340 1345 1350
[2793]	Pro Leu Ala Pro Phe Phe Arg Cys Ala Cys Ala Gln Gly Trp Thr
[2794]	1355 1360 1365
[2795]	Gly Pro Arg Cys Glu Ala Pro Ala Ala Ala Pro Glu Val Ser Glu
[2796]	1370 1375 1380
[2797]	Glu Pro Arg Cys Pro Arg Ala Ala Cys Gln Ala Lys Arg Gly Asp
[2798]	1385 1390 1395
[2799]	Gln Arg Cys Asp Arg Glu Cys Asn Ser Pro Gly Cys Gly Trp Asp
[2800]	1400 1405 1410
[2801]	Gly Gly Asp Cys Ser Leu Ser Val Gly Asp Pro Trp Arg Gln Cys
[2802]	1415 1420 1425
[2803]	Glu Ala Leu Gln Cys Trp Arg Leu Phe Asn Asn Ser Arg Cys Asp
[2804]	1430 1435 1440
[2805]	Pro Ala Cys Ser Ser Pro Ala Cys Leu Tyr Asp Asn Phe Asp Cys
[2806]	1445 1450 1455
[2807]	His Ala Gly Gly Arg Glu Arg Thr Cys Asn Pro Val Tyr Glu Lys

[2808]	1460	1465	1470
[2809]	Tyr Cys Ala Asp His Phe	Ala Asp Gly Arg Cys Asp Gln Gly Cys	
[2810]	1475	1480	1485
[2811]	Asn Thr Glu Glu Cys Gly	Trp Asp Gly Leu Asp Cys Ala Ser Glu	
[2812]	1490	1495	1500
[2813]	Val Pro Ala Leu Leu Ala	Arg Gly Val Leu Val Leu Thr Val Leu	
[2814]	1505	1510	1515
[2815]	Leu Pro Pro Glu Glu Leu	Leu Arg Ser Ser Ala Asp Phe Leu Gln	
[2816]	1520	1525	1530
[2817]	Arg Leu Ser Ala Ile Leu	Arg Thr Ser Leu Arg Phe Arg Leu Asp	
[2818]	1535	1540	1545
[2819]	Ala His Gly Gln Ala Met	Val Phe Pro Tyr His Arg Pro Ser Pro	
[2820]	1550	1555	1560
[2821]	Gly Ser Glu Pro Arg Ala	Arg Arg Glu Leu Ala Pro Glu Val Ile	
[2822]	1565	1570	1575
[2823]	Gly Ser Val Val Met Leu	Glu Ile Asp Asn Arg Leu Cys Leu Gln	
[2824]	1580	1585	1590
[2825]	Ser Pro Glu Asn Asp His	Cys Phe Pro Asp Ala Gln Ser Ala Ala	
[2826]	1595	1600	1605
[2827]	Asp Tyr Leu Gly Ala Leu	Ser Ala Val Glu Arg Leu Asp Phe Pro	
[2828]	1610	1615	1620
[2829]	Tyr Pro Leu Arg Asp Val	Arg Gly Glu Pro Leu Glu Pro Pro Glu	
[2830]	1625	1630	1635
[2831]	Pro Ser Val Pro Leu Leu	Pro Leu Leu Val Ala Gly Ala Val Leu	
[2832]	1640	1645	1650
[2833]	Leu Leu Val Ile Leu Val	Leu Gly Val Met Val Ala Arg Arg Lys	
[2834]	1655	1660	1665
[2835]	Arg Glu His Ser Thr Leu	Trp Phe Pro Glu Gly Phe Ser Leu His	
[2836]	1670	1675	1680
[2837]	Lys Asp Val Ala Ser Gly	His Lys Gly Arg Arg Glu Pro Val Gly	
[2838]	1685	1690	1695
[2839]	Gln Asp Ala Leu Gly Met	Lys Asn Met Ala Lys Gly Glu Ser Leu	
[2840]	1700	1705	1710
[2841]	Met Gly Glu Val Ala Thr	Asp Trp Met Asp Thr Glu Cys Pro Glu	
[2842]	1715	1720	1725
[2843]	Ala Lys Arg Leu Lys Val	Glu Glu Pro Gly Met Gly Ala Glu Glu	
[2844]	1730	1735	1740
[2845]	Ala Val Asp Cys Arg Gln	Trp Thr Gln His His Leu Val Ala Ala	
[2846]	1745	1750	1755

[2847]	Asp Ile Arg Val Ala Pro Ala Met Ala Leu Thr Pro Pro Gln Gly		
[2848]	1760	1765	1770
[2849]	Asp Ala Asp Ala Asp Gly Met Asp Val Asn Val Arg Gly Pro Asp		
[2850]	1775	1780	1785
[2851]	Gly Phe Thr Pro Leu Met Leu Ala Ser Phe Cys Gly Gly Ala Leu		
[2852]	1790	1795	1800
[2853]	Glu Pro Met Pro Thr Glu Glu Asp Glu Ala Asp Asp Thr Ser Ala		
[2854]	1805	1810	1815
[2855]	Ser Ile Ile Ser Asp Leu Ile Cys Gln Gly Ala Gln Leu Gly Ala		
[2856]	1820	1825	1830
[2857]	Arg Thr Asp Arg Thr Gly Glu Thr Ala Leu His Leu Ala Ala Arg		
[2858]	1835	1840	1845
[2859]	Tyr Ala Arg Ala Asp Ala Ala Lys Arg Leu Leu Asp Ala Gly Ala		
[2860]	1850	1855	1860
[2861]	Asp Thr Asn Ala Gln Asp His Ser Gly Arg Thr Pro Leu His Thr		
[2862]	1865	1870	1875
[2863]	Ala Val Thr Ala Asp Ala Gln Gly Val Phe Gln Ile Leu Ile Arg		
[2864]	1880	1885	1890
[2865]	Asn Arg Ser Thr Asp Leu Asp Ala Arg Met Ala Asp Gly Ser Thr		
[2866]	1895	1900	1905
[2867]	Ala Leu Ile Leu Ala Ala Arg Leu Ala Val Glu Gly Met Val Glu		
[2868]	1910	1915	1920
[2869]	Glu Leu Ile Ala Ser His Ala Asp Val Asn Ala Val Asp Glu Leu		
[2870]	1925	1930	1935
[2871]	Gly Lys Ser Ala Leu His Trp Ala Ala Ala Val Asn Asn Val Glu		
[2872]	1940	1945	1950
[2873]	Ala Thr Leu Ala Leu Leu Lys Asn Gly Ala Asn Lys Asp Met Gln		
[2874]	1955	1960	1965
[2875]	Asp Ser Lys Glu Glu Thr Pro Leu Phe Leu Ala Ala Arg Glu Gly		
[2876]	1970	1975	1980
[2877]	Ser Tyr Glu Ala Ala Lys Leu Leu Leu Asp His Phe Ala Asn Arg		
[2878]	1985	1990	1995
[2879]	Glu Ile Thr Asp His Leu Asp Arg Leu Pro Arg Asp Val Ala Gln		
[2880]	2000	2005	2010
[2881]	Glu Arg Leu His Gln Asp Ile Val Arg Leu Leu Asp Gln Pro Ser		
[2882]	2015	2020	2025
[2883]	Gly Pro Arg Ser Pro Pro Gly Pro His Gly Leu Gly Pro Leu Leu		
[2884]	2030	2035	2040
[2885]	Cys Pro Pro Gly Ala Phe Leu Pro Gly Leu Lys Ala Ala Gln Ser		

[2886]	2045	2050	2055
[2887]	Gly Ser Lys Lys Ser Arg	Arg Pro Pro Gly Lys	Ala Gly Leu Gly
[2888]	2060	2065	2070
[2889]	Pro Gln Gly Pro Arg Gly	Arg Gly Lys Lys Leu	Thr Leu Ala Cys
[2890]	2075	2080	2085
[2891]	Pro Gly Pro Leu Ala Asp	Ser Ser Val Thr Leu	Ser Pro Val Asp
[2892]	2090	2095	2100
[2893]	Ser Leu Asp Ser Pro Arg	Pro Phe Gly Gly Pro	Pro Ala Ser Pro
[2894]	2105	2110	2115
[2895]	Gly Gly Phe Pro Leu Glu	Gly Pro Tyr Ala Ala	Ala Thr Ala Thr
[2896]	2120	2125	2130
[2897]	Ala Val Ser Leu Ala Gln	Leu Gly Gly Pro Gly	Arg Ala Gly Leu
[2898]	2135	2140	2145
[2899]	Gly Arg Gln Pro Pro Gly	Gly Cys Val Leu Ser	Leu Gly Leu Leu
[2900]	2150	2155	2160
[2901]	Asn Pro Val Ala Val Pro	Leu Asp Trp Ala Arg	Leu Pro Pro Pro
[2902]	2165	2170	2175
[2903]	Ala Pro Pro Gly Pro Ser	Phe Leu Leu Pro Leu	Ala Pro Gly Pro
[2904]	2180	2185	2190
[2905]	Gln Leu Leu Asn Pro Gly	Thr Pro Val Ser Pro	Gln Glu Arg Pro
[2906]	2195	2200	2205
[2907]	Pro Pro Tyr Leu Ala Val	Pro Gly His Gly Glu	Glu Tyr Pro Ala
[2908]	2210	2215	2220
[2909]	Ala Gly Ala His Ser Ser	Pro Pro Lys Ala Arg	Phe Leu Arg Val
[2910]	2225	2230	2235
[2911]	Pro Ser Glu His Pro Tyr	Leu Thr Pro Ser Pro	Glu Ser Pro Glu
[2912]	2240	2245	2250
[2913]	His Trp Ala Ser Pro Ser	Pro Pro Ser Leu Ser	Asp Trp Ser Glu
[2914]	2255	2260	2265
[2915]	Ser Thr Pro Ser Pro Ala	Thr Ala Thr Gly Ala	Met Ala Thr Thr
[2916]	2270	2275	2280
[2917]	Thr Gly Ala Leu Pro Ala	Gln Pro Leu Pro Leu	Ser Val Pro Ser
[2918]	2285	2290	2295
[2919]	Ser Leu Ala Gln Ala Gln	Thr Gln Leu Gly Pro	Gln Pro Glu Val
[2920]	2300	2305	2310
[2921]	Thr Pro Lys Arg Gln Val	Leu Ala	
[2922]	2315	2320	
[2923]	<210> 10		
[2924]	<211> 2003		

[2925]	<212>	PRT
[2926]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[2927]	<400>	10
[2928]	Met	Gln Pro Pro Ser Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu
[2929]	1	5 10 15
[2930]	Cys Val Ser Val Val Arg Pro Arg Gly Leu Leu Cys Gly Ser Phe Pro	
[2931]	20	25 30
[2932]	Glu Pro Cys Ala Asn Gly Gly Thr Cys Leu Ser Leu Ser Leu Gly Gln	
[2933]	35	40 45
[2934]	Gly Thr Cys Gln Cys Ala Pro Gly Phe Leu Gly Glu Thr Cys Gln Phe	
[2935]	50	55 60
[2936]	Pro Asp Pro Cys Gln Asn Ala Gln Leu Cys Gln Asn Gly Gly Ser Cys	
[2937]	65	70 75 80
[2938]	Gln Ala Leu Leu Pro Ala Pro Leu Gly Leu Pro Ser Ser Pro Ser Pro	
[2939]	85	90 95
[2940]	Leu Thr Pro Ser Phe Leu Cys Thr Cys Leu Pro Gly Phe Thr Gly Glu	
[2941]	100	105 110
[2942]	Arg Cys Gln Ala Lys Leu Glu Asp Pro Cys Pro Pro Ser Phe Cys Ser	
[2943]	115	120 125
[2944]	Lys Arg Gly Arg Cys His Ile Gln Ala Ser Gly Arg Pro Gln Cys Ser	
[2945]	130	135 140
[2946]	Cys Met Pro Gly Trp Thr Gly Glu Gln Cys Gln Leu Arg Asp Phe Cys	
[2947]	145	150 155 160
[2948]	Ser Ala Asn Pro Cys Val Asn Gly Gly Val Cys Leu Ala Thr Tyr Pro	
[2949]	165	170 175
[2950]	Gln Ile Gln Cys His Cys Pro Pro Gly Phe Glu Gly His Ala Cys Glu	
[2951]	180	185 190
[2952]	Arg Asp Val Asn Glu Cys Phe Gln Asp Pro Gly Pro Cys Pro Lys Gly	
[2953]	195	200 205
[2954]	Thr Ser Cys His Asn Thr Leu Gly Ser Phe Gln Cys Leu Cys Pro Val	
[2955]	210	215 220
[2956]	Gly Gln Glu Gly Pro Arg Cys Glu Leu Arg Ala Gly Pro Cys Pro Pro	
[2957]	225	230 235 240
[2958]	Arg Gly Cys Ser Asn Gly Gly Thr Cys Gln Leu Met Pro Glu Lys Asp	
[2959]	245	250 255
[2960]	Ser Thr Phe His Leu Cys Leu Cys Pro Pro Gly Phe Ile Gly Pro Asp	
[2961]	260	265 270
[2962]	Cys Glu Val Asn Pro Asp Asn Cys Val Ser His Gln Cys Gln Asn Gly	
[2963]	275	280 285

[2964]	Gly	Thr	Cys	Gln	Asp	Gly	Leu	Asp	Thr	Tyr	Thr	Cys	Leu	Cys	Pro	Glu
[2965]		290					295					300				
[2966]	Thr	Trp	Thr	Gly	Trp	Asp	Cys	Ser	Glu	Asp	Val	Asp	Glu	Cys	Glu	Thr
[2967]	305					310					315					320
[2968]	Gln	Gly	Pro	Pro	His	Cys	Arg	Asn	Gly	Gly	Thr	Cys	Gln	Asn	Ser	Ala
[2969]					325					330					335	
[2970]	Gly	Ser	Phe	His	Cys	Val	Cys	Val	Ser	Gly	Trp	Gly	Gly	Thr	Ser	Cys
[2971]				340					345					350		
[2972]	Glu	Glu	Asn	Leu	Asp	Asp	Cys	Ile	Ala	Ala	Thr	Cys	Ala	Pro	Gly	Ser
[2973]			355					360					365			
[2974]	Thr	Cys	Ile	Asp	Arg	Val	Gly	Ser	Phe	Ser	Cys	Leu	Cys	Pro	Pro	Gly
[2975]		370					375					380				
[2976]	Arg	Thr	Gly	Leu	Leu	Cys	His	Leu	Glu	Asp	Met	Cys	Leu	Ser	Gln	Pro
[2977]	385					390					395					400
[2978]	Cys	His	Gly	Asp	Ala	Gln	Cys	Ser	Thr	Asn	Pro	Leu	Thr	Gly	Ser	Thr
[2979]				405						410					415	
[2980]	Leu	Cys	Leu	Cys	Gln	Pro	Gly	Tyr	Ser	Gly	Pro	Thr	Cys	His	Gln	Asp
[2981]			420						425					430		
[2982]	Leu	Asp	Glu	Cys	Leu	Met	Ala	Gln	Gln	Gly	Pro	Ser	Pro	Cys	Glu	His
[2983]		435						440						445		
[2984]	Gly	Gly	Ser	Cys	Leu	Asn	Thr	Pro	Gly	Ser	Phe	Asn	Cys	Leu	Cys	Pro
[2985]		450					455					460				
[2986]	Pro	Gly	Tyr	Thr	Gly	Ser	Arg	Cys	Glu	Ala	Asp	His	Asn	Glu	Cys	Leu
[2987]	465					470					475					480
[2988]	Ser	Gln	Pro	Cys	His	Pro	Gly	Ser	Thr	Cys	Leu	Asp	Leu	Leu	Ala	Thr
[2989]				485						490					495	
[2990]	Phe	His	Cys	Leu	Cys	Pro	Pro	Gly	Leu	Glu	Gly	Gln	Leu	Cys	Glu	Val
[2991]			500					505					510			
[2992]	Glu	Thr	Asn	Glu	Cys	Ala	Ser	Ala	Pro	Cys	Leu	Asn	His	Ala	Asp	Cys
[2993]			515					520					525			
[2994]	His	Asp	Leu	Leu	Asn	Gly	Phe	Gln	Cys	Ile	Cys	Leu	Pro	Gly	Phe	Ser
[2995]		530					535					540				
[2996]	Gly	Thr	Arg	Cys	Glu	Glu	Asp	Ile	Asp	Glu	Cys	Arg	Ser	Ser	Pro	Cys
[2997]	545					550					555					560
[2998]	Ala	Asn	Gly	Gly	Gln	Cys	Gln	Asp	Gln	Pro	Gly	Ala	Phe	His	Cys	Lys
[2999]				565						570					575	
[3000]	Cys	Leu	Pro	Gly	Phe	Glu	Gly	Pro	Arg	Cys	Gln	Thr	Glu	Val	Asp	Glu
[3001]				580					585					590		
[3002]	Cys	Leu	Ser	Asp	Pro	Cys	Pro	Val	Gly	Ala	Ser	Cys	Leu	Asp	Leu	Pro

[3003]	595	600	605
[3004]	Gly Ala Phe Phe Cys Leu Cys Pro Ser Gly Phe Thr Gly Gln Leu Cys		
[3005]	610	615	620
[3006]	Glu Val Pro Leu Cys Ala Pro Asn Leu Cys Gln Pro Lys Gln Ile Cys		
[3007]	625	630	635
[3008]	Lys Asp Gln Lys Asp Lys Ala Asn Cys Leu Cys Pro Asp Gly Ser Pro		
[3009]	645	650	655
[3010]	Gly Cys Ala Pro Pro Glu Asp Asn Cys Thr Cys His His Gly His Cys		
[3011]	660	665	670
[3012]	Gln Arg Ser Ser Cys Val Cys Asp Val Gly Trp Thr Gly Pro Glu Cys		
[3013]	675	680	685
[3014]	Glu Ala Glu Leu Gly Gly Cys Ile Ser Ala Pro Cys Ala His Gly Gly		
[3015]	690	695	700
[3016]	Thr Cys Tyr Pro Gln Pro Ser Gly Tyr Asn Cys Thr Cys Pro Thr Gly		
[3017]	705	710	715
[3018]	Tyr Thr Gly Pro Thr Cys Ser Glu Glu Met Thr Ala Cys His Ser Gly		
[3019]	725	730	735
[3020]	Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Asn Pro Ser Pro Gly Gly Tyr Tyr		
[3021]	740	745	750
[3022]	Cys Thr Cys Pro Pro Ser His Thr Gly Pro Gln Cys Gln Thr Ser Thr		
[3023]	755	760	765
[3024]	Asp Tyr Cys Val Ser Ala Pro Cys Phe Asn Gly Gly Thr Cys Val Asn		
[3025]	770	775	780
[3026]	Arg Pro Gly Thr Phe Ser Cys Leu Cys Ala Met Gly Phe Gln Gly Pro		
[3027]	785	790	795
[3028]	Arg Cys Glu Gly Lys Leu Arg Pro Ser Cys Ala Asp Ser Pro Cys Arg		
[3029]	805	810	815
[3030]	Asn Arg Ala Thr Cys Gln Asp Ser Pro Gln Gly Pro Arg Cys Leu Cys		
[3031]	820	825	830
[3032]	Pro Thr Gly Tyr Thr Gly Gly Ser Cys Gln Thr Leu Met Asp Leu Cys		
[3033]	835	840	845
[3034]	Ala Gln Lys Pro Cys Pro Arg Asn Ser His Cys Leu Gln Thr Gly Pro		
[3035]	850	855	860
[3036]	Ser Phe His Cys Leu Cys Leu Gln Gly Trp Thr Gly Pro Leu Cys Asn		
[3037]	865	870	875
[3038]	Leu Pro Leu Ser Ser Cys Gln Lys Ala Ala Leu Ser Gln Gly Ile Asp		
[3039]	885	890	895
[3040]	Val Ser Ser Leu Cys His Asn Gly Gly Leu Cys Val Asp Ser Gly Pro		
[3041]	900	905	910

[3042]	Ser Tyr Phe Cys His Cys Pro Pro Gly Phe Gln Gly Ser Leu Cys Gln
[3043]	915 920 925
[3044]	Asp His Val Asn Pro Cys Glu Ser Arg Pro Cys Gln Asn Gly Ala Thr
[3045]	930 935 940
[3046]	Cys Met Ala Gln Pro Ser Gly Tyr Leu Cys Gln Cys Ala Pro Gly Tyr
[3047]	945 950 955 960
[3048]	Asp Gly Gln Asn Cys Ser Lys Glu Leu Asp Ala Cys Gln Ser Gln Pro
[3049]	965 970 975
[3050]	Cys His Asn His Gly Thr Cys Thr Pro Lys Pro Gly Gly Phe His Cys
[3051]	980 985 990
[3052]	Ala Cys Pro Pro Gly Phe Val Gly Leu Arg Cys Glu Gly Asp Val Asp
[3053]	995 1000 1005
[3054]	Glu Cys Leu Asp Gln Pro Cys His Pro Thr Gly Thr Ala Ala Cys
[3055]	1010 1015 1020
[3056]	His Ser Leu Ala Asn Ala Phe Tyr Cys Gln Cys Leu Pro Gly His
[3057]	1025 1030 1035
[3058]	Thr Gly Gln Trp Cys Glu Val Glu Ile Asp Pro Cys His Ser Gln
[3059]	1040 1045 1050
[3060]	Pro Cys Phe His Gly Gly Thr Cys Glu Ala Thr Ala Gly Ser Pro
[3061]	1055 1060 1065
[3062]	Leu Gly Phe Ile Cys His Cys Pro Lys Gly Phe Glu Gly Pro Thr
[3063]	1070 1075 1080
[3064]	Cys Ser His Arg Ala Pro Ser Cys Gly Phe His His Cys His His
[3065]	1085 1090 1095
[3066]	Gly Gly Leu Cys Leu Pro Ser Pro Lys Pro Gly Phe Pro Pro Arg
[3067]	1100 1105 1110
[3068]	Cys Ala Cys Leu Ser Gly Tyr Gly Gly Pro Asp Cys Leu Thr Pro
[3069]	1115 1120 1125
[3070]	Pro Ala Pro Lys Gly Cys Gly Pro Pro Ser Pro Cys Leu Tyr Asn
[3071]	1130 1135 1140
[3072]	Gly Ser Cys Ser Glu Thr Thr Gly Leu Gly Gly Pro Gly Phe Arg
[3073]	1145 1150 1155
[3074]	Cys Ser Cys Pro His Ser Ser Pro Gly Pro Arg Cys Gln Lys Pro
[3075]	1160 1165 1170
[3076]	Gly Ala Lys Gly Cys Glu Gly Arg Ser Gly Asp Gly Ala Cys Asp
[3077]	1175 1180 1185
[3078]	Ala Gly Cys Ser Gly Pro Gly Gly Asn Trp Asp Gly Gly Asp Cys
[3079]	1190 1195 1200
[3080]	Ser Leu Gly Val Pro Asp Pro Trp Lys Gly Cys Pro Ser His Ser

[3081]	1205	1210	1215
[3082]	Arg Cys Trp Leu Leu Phe	Arg Asp Gly Gln Cys	His Pro Gln Cys
[3083]	1220	1225	1230
[3084]	Asp Ser Glu Glu Cys Leu	Phe Asp Gly Tyr Asp	Cys Glu Thr Pro
[3085]	1235	1240	1245
[3086]	Pro Ala Cys Thr Pro Ala	Tyr Asp Gln Tyr Cys	His Asp His Phe
[3087]	1250	1255	1260
[3088]	His Asn Gly His Cys Glu	Lys Gly Cys Asn Thr	Ala Glu Cys Gly
[3089]	1265	1270	1275
[3090]	Trp Asp Gly Gly Asp Cys	Arg Pro Glu Asp Gly	Asp Pro Glu Trp
[3091]	1280	1285	1290
[3092]	Gly Pro Ser Leu Ala Leu	Leu Val Val Leu Ser	Pro Pro Ala Leu
[3093]	1295	1300	1305
[3094]	Asp Gln Gln Leu Phe Ala	Leu Ala Arg Val Leu	Ser Leu Thr Leu
[3095]	1310	1315	1320
[3096]	Arg Val Gly Leu Trp Val	Arg Lys Asp Arg Asp	Gly Arg Asp Met
[3097]	1325	1330	1335
[3098]	Val Tyr Pro Tyr Pro Gly	Ala Arg Ala Glu Glu	Lys Leu Gly Gly
[3099]	1340	1345	1350
[3100]	Thr Arg Asp Pro Thr Tyr	Gln Glu Arg Ala Ala	Pro Gln Thr Gln
[3101]	1355	1360	1365
[3102]	Pro Leu Gly Lys Glu Thr	Asp Ser Leu Ser Ala	Gly Phe Val Val
[3103]	1370	1375	1380
[3104]	Val Met Gly Val Asp Leu	Ser Arg Cys Gly Pro	Asp His Pro Ala
[3105]	1385	1390	1395
[3106]	Ser Arg Cys Pro Trp Asp	Pro Gly Leu Leu Leu	Arg Phe Leu Ala
[3107]	1400	1405	1410
[3108]	Ala Met Ala Ala Val Gly	Ala Leu Glu Pro Leu	Leu Pro Gly Pro
[3109]	1415	1420	1425
[3110]	Leu Leu Ala Val His Pro	His Ala Gly Thr Ala	Pro Pro Ala Asn
[3111]	1430	1435	1440
[3112]	Gln Leu Pro Trp Pro Val	Leu Cys Ser Pro Val	Ala Gly Val Ile
[3113]	1445	1450	1455
[3114]	Leu Leu Ala Leu Gly Ala	Leu Leu Val Leu Gln	Leu Ile Arg Arg
[3115]	1460	1465	1470
[3116]	Arg Arg Arg Glu His Gly	Ala Leu Trp Leu Pro	Pro Gly Phe Thr
[3117]	1475	1480	1485
[3118]	Arg Arg Pro Arg Thr Gln	Ser Ala Pro His Arg	Arg Arg Pro Pro
[3119]	1490	1495	1500

[3120]	Leu Gly Glu Asp Ser Ile Gly Leu Lys Ala Leu Lys Pro Lys Ala
[3121]	1505 1510 1515
[3122]	Glu Val Asp Glu Asp Gly Val Val Met Cys Ser Gly Pro Glu Glu
[3123]	1520 1525 1530
[3124]	Gly Glu Glu Val Gly Gln Ala Glu Glu Thr Gly Pro Pro Ser Thr
[3125]	1535 1540 1545
[3126]	Cys Gln Leu Trp Ser Leu Ser Gly Gly Cys Gly Ala Leu Pro Gln
[3127]	1550 1555 1560
[3128]	Ala Ala Met Leu Thr Pro Pro Gln Glu Ser Glu Met Glu Ala Pro
[3129]	1565 1570 1575
[3130]	Asp Leu Asp Thr Arg Gly Pro Asp Gly Val Thr Pro Leu Met Ser
[3131]	1580 1585 1590
[3132]	Ala Val Cys Cys Gly Glu Val Gln Ser Gly Thr Phe Gln Gly Ala
[3133]	1595 1600 1605
[3134]	Trp Leu Gly Cys Pro Glu Pro Trp Glu Pro Leu Leu Asp Gly Gly
[3135]	1610 1615 1620
[3136]	Ala Cys Pro Gln Ala His Thr Val Gly Thr Gly Glu Thr Pro Leu
[3137]	1625 1630 1635
[3138]	His Leu Ala Ala Arg Phe Ser Arg Pro Thr Ala Ala Arg Arg Leu
[3139]	1640 1645 1650
[3140]	Leu Glu Ala Gly Ala Asn Pro Asn Gln Pro Asp Arg Ala Gly Arg
[3141]	1655 1660 1665
[3142]	Thr Pro Leu His Ala Ala Val Ala Ala Asp Ala Arg Glu Val Cys
[3143]	1670 1675 1680
[3144]	Gln Leu Leu Leu Arg Ser Arg Gln Thr Ala Val Asp Ala Arg Thr
[3145]	1685 1690 1695
[3146]	Glu Asp Gly Thr Thr Pro Leu Met Leu Ala Ala Arg Leu Ala Val
[3147]	1700 1705 1710
[3148]	Glu Asp Leu Val Glu Glu Leu Ile Ala Ala Gln Ala Asp Val Gly
[3149]	1715 1720 1725
[3150]	Ala Arg Asp Lys Trp Gly Lys Thr Ala Leu His Trp Ala Ala Ala
[3151]	1730 1735 1740
[3152]	Val Asn Asn Ala Arg Ala Ala Arg Ser Leu Leu Gln Ala Gly Ala
[3153]	1745 1750 1755
[3154]	Asp Lys Asp Ala Gln Asp Asn Arg Glu Gln Thr Pro Leu Phe Leu
[3155]	1760 1765 1770
[3156]	Ala Ala Arg Glu Gly Ala Val Glu Val Ala Gln Leu Leu Leu Gly
[3157]	1775 1780 1785
[3158]	Leu Gly Ala Ala Arg Glu Leu Arg Asp Gln Ala Gly Leu Ala Pro

[3159]	1790	1795	1800
[3160]	Ala Asp Val Ala His Gln Arg Asn His Trp Asp Leu Leu Thr Leu		
[3161]	1805	1810	1815
[3162]	Leu Glu Gly Ala Gly Pro Pro Glu Ala Arg His Lys Ala Thr Pro		
[3163]	1820	1825	1830
[3164]	Gly Arg Glu Ala Gly Pro Phe Pro Arg Ala Arg Thr Val Ser Val		
[3165]	1835	1840	1845
[3166]	Ser Val Pro Pro His Gly Gly Gly Ala Leu Pro Arg Cys Arg Thr		
[3167]	1850	1855	1860
[3168]	Leu Ser Ala Gly Ala Gly Pro Arg Gly Gly Gly Ala Cys Leu Gln		
[3169]	1865	1870	1875
[3170]	Ala Arg Thr Trp Ser Val Asp Leu Ala Ala Arg Gly Gly Gly Ala		
[3171]	1880	1885	1890
[3172]	Tyr Ser His Cys Arg Ser Leu Ser Gly Val Gly Ala Gly Gly Gly		
[3173]	1895	1900	1905
[3174]	Pro Thr Pro Arg Gly Arg Arg Phe Ser Ala Gly Met Arg Gly Pro		
[3175]	1910	1915	1920
[3176]	Arg Pro Asn Pro Ala Ile Met Arg Gly Arg Tyr Gly Val Ala Ala		
[3177]	1925	1930	1935
[3178]	Gly Arg Gly Gly Arg Val Ser Thr Asp Asp Trp Pro Cys Asp Trp		
[3179]	1940	1945	1950
[3180]	Val Ala Leu Gly Ala Cys Gly Ser Ala Ser Asn Ile Pro Ile Pro		
[3181]	1955	1960	1965
[3182]	Pro Pro Cys Leu Thr Pro Ser Pro Glu Arg Gly Ser Pro Gln Leu		
[3183]	1970	1975	1980
[3184]	Asp Cys Gly Pro Pro Ala Leu Gln Glu Met Pro Ile Asn Gln Gly		
[3185]	1985	1990	1995
[3186]	Gly Glu Gly Lys Lys		
[3187]	2000		
[3188]	<210> 11		
[3189]	<211> 2470		
[3190]	<212> PRT		
[3191]	<213> 小家鼠 (Mus musculus)		
[3192]	<400> 11		
[3193]	Met Pro Asp Leu Arg Pro Ala Ala Leu Arg Ala Leu Leu Trp Leu Trp		
[3194]	1 5 10 15		
[3195]	Leu Cys Gly Ala Gly Pro Ala His Ala Leu Gln Cys Arg Gly Gly Gln		
[3196]	20 25 30		
[3197]	Glu Pro Cys Val Asn Glu Gly Thr Cys Val Thr Tyr His Asn Gly Thr		

[3198]	35	40	45
[3199]	Gly Phe Cys Arg Cys Pro Glu Gly Phe Leu Gly Glu Tyr Cys Gln His		
[3200]	50	55	60
[3201]	Arg Asp Pro Cys Glu Lys Asn Arg Cys Gln Asn Gly Gly Thr Cys Val		
[3202]	65	70	75
[3203]	Pro Gln Gly Met Leu Gly Lys Ala Thr Cys Arg Cys Ala Pro Gly Phe		
[3204]	85	90	95
[3205]	Thr Gly Glu Asp Cys Gln Tyr Ser Thr Ser His Pro Cys Phe Val Ser		
[3206]	100	105	110
[3207]	Arg Pro Cys Gln Asn Gly Gly Thr Cys His Met Leu Ser Arg Asp Thr		
[3208]	115	120	125
[3209]	Tyr Glu Cys Thr Cys Gln Val Gly Phe Thr Gly Lys Gln Cys Gln Trp		
[3210]	130	135	140
[3211]	Thr Asp Ala Cys Leu Ser His Pro Cys Glu Asn Gly Ser Thr Cys Thr		
[3212]	145	150	155
[3213]	Ser Val Ala Ser Gln Phe Ser Cys Lys Cys Pro Ala Gly Leu Thr Gly		
[3214]	165	170	175
[3215]	Gln Lys Cys Glu Ala Asp Ile Asn Glu Cys Asp Ile Pro Gly Arg Cys		
[3216]	180	185	190
[3217]	Gln His Gly Gly Thr Cys Leu Asn Leu Pro Gly Ser Tyr Arg Cys Gln		
[3218]	195	200	205
[3219]	Cys Gly Gln Gly Phe Thr Gly Gln His Cys Asp Ser Pro Tyr Val Arg		
[3220]	210	215	220
[3221]	Gly Leu Pro Cys Val Asn Gly Gly Thr Cys Arg Gln Thr Gly Asp Phe		
[3222]	225	230	235
[3223]	Thr Leu Glu Cys Asn Cys Leu Pro Gly Phe Glu Gly Ser Thr Cys Glu		
[3224]	245	250	255
[3225]	Arg Asn Ile Asp Asp Cys Pro Asn His Lys Cys Gln Asn Gly Gly Val		
[3226]	260	265	270
[3227]	Cys Val Asp Gly Val Asn Thr Tyr Asn Cys Arg Cys Pro Pro Gln Trp		
[3228]	275	280	285
[3229]	Thr Gly Gln Phe Cys Thr Glu Asp Val Asp Glu Cys Leu Leu Gln Pro		
[3230]	290	295	300
[3231]	Asn Ala Cys Gln Asn Gly Gly Thr Cys Thr Asn Arg Asn Gly Gly Tyr		
[3232]	305	310	315
[3233]	Gly Cys Val Cys Val Asn Gly Trp Ser Gly Asp Asp Cys Ser Glu Asn		
[3234]	325	330	335
[3235]	Ile Asp Asp Cys Ala Tyr Ala Ser Cys Thr Pro Gly Ser Thr Cys Ile		
[3236]	340	345	350

[3237]	Asp	Arg	Val	Ala	Ser	Phe	Ser	Cys	Leu	Cys	Pro	Glu	Gly	Lys	Ala	Gly
[3238]			355					360					365			
[3239]	Leu	Leu	Cys	His	Leu	Asp	Asp	Ala	Cys	Ile	Ser	Asn	Pro	Cys	His	Lys
[3240]		370					375					380				
[3241]	Gly	Ala	Leu	Cys	Asp	Thr	Asn	Pro	Leu	Asn	Gly	Gln	Tyr	Ile	Cys	Thr
[3242]	385					390					395					400
[3243]	Cys	Pro	Gln	Gly	Tyr	Lys	Gly	Ala	Asp	Cys	Thr	Glu	Asp	Val	Asp	Glu
[3244]				405						410					415	
[3245]	Cys	Ala	Met	Ala	Asn	Ser	Asn	Pro	Cys	Glu	His	Ala	Gly	Lys	Cys	Val
[3246]				420					425					430		
[3247]	Asn	Thr	Asp	Gly	Ala	Phe	His	Cys	Glu	Cys	Leu	Lys	Gly	Tyr	Ala	Gly
[3248]			435					440					445			
[3249]	Pro	Arg	Cys	Glu	Met	Asp	Ile	Asn	Glu	Cys	His	Ser	Asp	Pro	Cys	Gln
[3250]		450					455					460				
[3251]	Asn	Asp	Ala	Thr	Cys	Leu	Asp	Lys	Ile	Gly	Gly	Phe	Thr	Cys	Leu	Cys
[3252]	465					470					475					480
[3253]	Met	Pro	Gly	Phe	Lys	Gly	Val	His	Cys	Glu	Leu	Glu	Val	Asn	Glu	Cys
[3254]				485						490					495	
[3255]	Gln	Ser	Asn	Pro	Cys	Val	Asn	Asn	Gly	Gln	Cys	Val	Asp	Lys	Val	Asn
[3256]				500					505					510		
[3257]	Arg	Phe	Gln	Cys	Leu	Cys	Pro	Pro	Gly	Phe	Thr	Gly	Pro	Val	Cys	Gln
[3258]			515						520					525		
[3259]	Ile	Asp	Ile	Asp	Asp	Cys	Ser	Ser	Thr	Pro	Cys	Leu	Asn	Gly	Ala	Lys
[3260]		530					535					540				
[3261]	Cys	Ile	Asp	His	Pro	Asn	Gly	Tyr	Glu	Cys	Gln	Cys	Ala	Thr	Gly	Phe
[3262]	545					550					555					560
[3263]	Thr	Gly	Ile	Leu	Cys	Asp	Glu	Asn	Ile	Asp	Asn	Cys	Asp	Pro	Asp	Pro
[3264]				565					570					575		
[3265]	Cys	His	His	Gly	Gln	Cys	Gln	Asp	Gly	Ile	Asp	Ser	Tyr	Thr	Cys	Ile
[3266]				580					585					590		
[3267]	Cys	Asn	Pro	Gly	Tyr	Met	Gly	Ala	Ile	Cys	Ser	Asp	Gln	Ile	Asp	Glu
[3268]			595					600					605			
[3269]	Cys	Tyr	Ser	Ser	Pro	Cys	Leu	Asn	Asp	Gly	Arg	Cys	Ile	Asp	Leu	Val
[3270]		610					615					620				
[3271]	Asn	Gly	Tyr	Gln	Cys	Asn	Cys	Gln	Pro	Gly	Thr	Ser	Gly	Leu	Asn	Cys
[3272]	625					630					635					640
[3273]	Glu	Ile	Asn	Phe	Asp	Asp	Cys	Ala	Ser	Asn	Pro	Cys	Met	His	Gly	Val
[3274]				645						650				655		
[3275]	Cys	Val	Asp	Gly	Ile	Asn	Arg	Tyr	Ser	Cys	Val	Cys	Ser	Pro	Gly	Phe

[3276]		660		665		670													
[3277]	Thr	Gly	Gln	Arg	Cys	Asn	Ile	Asp	Ile	Asp	Glu	Cys	Ala	Ser	Asn	Pro			
[3278]			675					680					685						
[3279]	Cys	Arg	Lys	Gly	Ala	Thr	Cys	Ile	Asn	Asp	Val	Asn	Gly	Phe	Arg	Cys			
[3280]			690					695					700						
[3281]	Ile	Cys	Pro	Glu	Gly	Pro	His	His	Pro	Ser	Cys	Tyr	Ser	Gln	Val	Asn			
[3282]	705						710					715				720			
[3283]	Glu	Cys	Leu	Ser	Asn	Pro	Cys	Ile	His	Gly	Asn	Cys	Thr	Gly	Gly	Leu			
[3284]					725					730				735					
[3285]	Ser	Gly	Tyr	Lys	Cys	Leu	Cys	Asp	Ala	Gly	Trp	Val	Gly	Val	Asn	Cys			
[3286]				740					745				750						
[3287]	Glu	Val	Asp	Lys	Asn	Glu	Cys	Leu	Ser	Asn	Pro	Cys	Gln	Asn	Gly	Gly			
[3288]			755					760					765						
[3289]	Thr	Cys	Asn	Asn	Leu	Val	Asn	Gly	Tyr	Arg	Cys	Thr	Cys	Lys	Lys	Gly			
[3290]			770					775					780						
[3291]	Phe	Lys	Gly	Tyr	Asn	Cys	Gln	Val	Asn	Ile	Asp	Glu	Cys	Ala	Ser	Asn			
[3292]	785					790					795					800			
[3293]	Pro	Cys	Leu	Asn	Gln	Gly	Thr	Cys	Phe	Asp	Asp	Val	Ser	Gly	Tyr	Thr			
[3294]				805					810				815						
[3295]	Cys	His	Cys	Met	Leu	Pro	Tyr	Thr	Gly	Lys	Asn	Cys	Gln	Thr	Val	Leu			
[3296]				820					825				830						
[3297]	Ala	Pro	Cys	Ser	Pro	Asn	Pro	Cys	Glu	Asn	Ala	Ala	Val	Cys	Lys	Glu			
[3298]			835						840				845						
[3299]	Ala	Pro	Asn	Phe	Glu	Ser	Phe	Ser	Cys	Leu	Cys	Ala	Pro	Gly	Trp	Gln			
[3300]		850						855				860							
[3301]	Gly	Lys	Arg	Cys	Thr	Val	Asp	Val	Asp	Glu	Cys	Ile	Ser	Lys	Pro	Cys			
[3302]	865					870					875					880			
[3303]	Met	Asn	Asn	Gly	Val	Cys	His	Asn	Thr	Gln	Gly	Ser	Tyr	Val	Cys	Glu			
[3304]				885					890				895						
[3305]	Cys	Pro	Pro	Gly	Phe	Ser	Gly	Met	Asp	Cys	Glu	Glu	Asp	Ile	Asn	Asp			
[3306]			900						905				910						
[3307]	Cys	Leu	Ala	Asn	Pro	Cys	Gln	Asn	Gly	Gly	Ser	Cys	Val	Asp	His	Val			
[3308]			915						920				925						
[3309]	Asn	Thr	Phe	Ser	Cys	Gln	Cys	His	Pro	Gly	Phe	Ile	Gly	Asp	Lys	Cys			
[3310]		930						935				940							
[3311]	Gln	Thr	Asp	Met	Asn	Glu	Cys	Leu	Ser	Glu	Pro	Cys	Lys	Asn	Gly	Gly			
[3312]	945					950					955					960			
[3313]	Thr	Cys	Ser	Asp	Tyr	Val	Asn	Ser	Tyr	Thr	Cys	Thr	Cys	Pro	Ala	Gly			
[3314]				965					970				975						

[3315]	Phe His Gly Val His Cys Glu Asn Asn Ile Asp Glu Cys Thr Glu Ser
[3316]	980 985 990
[3317]	Ser Cys Phe Asn Gly Gly Thr Cys Val Asp Gly Ile Asn Ser Phe Ser
[3318]	995 1000 1005
[3319]	Cys Leu Cys Pro Val Gly Phe Thr Gly Pro Phe Cys Leu His Asp
[3320]	1010 1015 1020
[3321]	Ile Asn Glu Cys Ser Ser Asn Pro Cys Leu Asn Ala Gly Thr Cys
[3322]	1025 1030 1035
[3323]	Val Asp Gly Leu Gly Thr Tyr Arg Cys Ile Cys Pro Leu Gly Tyr
[3324]	1040 1045 1050
[3325]	Thr Gly Lys Asn Cys Gln Thr Leu Val Asn Leu Cys Ser Arg Ser
[3326]	1055 1060 1065
[3327]	Pro Cys Lys Asn Lys Gly Thr Cys Val Gln Glu Lys Ala Arg Pro
[3328]	1070 1075 1080
[3329]	His Cys Leu Cys Pro Pro Gly Trp Asp Gly Ala Tyr Cys Asp Val
[3330]	1085 1090 1095
[3331]	Leu Asn Val Ser Cys Lys Ala Ala Ala Leu Gln Lys Gly Val Pro
[3332]	1100 1105 1110
[3333]	Val Glu His Leu Cys Gln His Ser Gly Ile Cys Ile Asn Ala Gly
[3334]	1115 1120 1125
[3335]	Asn Thr His His Cys Gln Cys Pro Leu Gly Tyr Thr Gly Ser Tyr
[3336]	1130 1135 1140
[3337]	Cys Glu Glu Gln Leu Asp Glu Cys Ala Ser Asn Pro Cys Gln His
[3338]	1145 1150 1155
[3339]	Gly Ala Thr Cys Asn Asp Phe Ile Gly Gly Tyr Arg Cys Glu Cys
[3340]	1160 1165 1170
[3341]	Val Pro Gly Tyr Gln Gly Val Asn Cys Glu Tyr Glu Val Asp Glu
[3342]	1175 1180 1185
[3343]	Cys Gln Asn Gln Pro Cys Gln Asn Gly Gly Thr Cys Ile Asp Leu
[3344]	1190 1195 1200
[3345]	Val Asn His Phe Lys Cys Ser Cys Pro Pro Gly Thr Arg Gly Leu
[3346]	1205 1210 1215
[3347]	Leu Cys Glu Glu Asn Ile Asp Glu Cys Ala Gly Gly Pro His Cys
[3348]	1220 1225 1230
[3349]	Leu Asn Gly Gly Gln Cys Val Asp Arg Ile Gly Gly Tyr Thr Cys
[3350]	1235 1240 1245
[3351]	Arg Cys Leu Pro Gly Phe Ala Gly Glu Arg Cys Glu Gly Asp Ile
[3352]	1250 1255 1260
[3353]	Asn Glu Cys Leu Ser Asn Pro Cys Ser Ser Glu Gly Ser Leu Asp

[3354]	1265	1270	1275
[3355]	Cys Val Gln Leu Lys Asn Asn Tyr Asn Cys Ile Cys Arg Ser Ala		
[3356]	1280	1285	1290
[3357]	Phe Thr Gly Arg His Cys Glu Thr Phe Leu Asp Val Cys Pro Gln		
[3358]	1295	1300	1305
[3359]	Lys Pro Cys Leu Asn Gly Gly Thr Cys Ala Val Ala Ser Asn Met		
[3360]	1310	1315	1320
[3361]	Pro Asp Gly Phe Ile Cys Arg Cys Pro Pro Gly Phe Ser Gly Ala		
[3362]	1325	1330	1335
[3363]	Arg Leu Gln Ser Ser Cys Gly Gln Val Lys Cys Arg Arg Gly Glu		
[3364]	1340	1345	1350
[3365]	Gln Cys Ile His Thr Asp Ser Gly Pro Arg Cys Phe Cys Leu Asn		
[3366]	1355	1360	1365
[3367]	Pro Lys Asp Cys Glu Ser Gly Cys Ala Ser Asn Pro Cys Gln His		
[3368]	1370	1375	1380
[3369]	Gly Gly Thr Cys Tyr Pro Gln Arg Gln Pro Pro His Tyr Ser Cys		
[3370]	1385	1390	1395
[3371]	Arg Cys Pro Pro Ser Phe Gly Gly Ser His Cys Glu Leu Tyr Thr		
[3372]	1400	1405	1410
[3373]	Ala Pro Thr Ser Thr Pro Pro Ala Thr Cys Gln Ser Gln Tyr Cys		
[3374]	1415	1420	1425
[3375]	Ala Asp Lys Ala Arg Asp Gly Ile Cys Asp Glu Ala Cys Asn Ser		
[3376]	1430	1435	1440
[3377]	His Ala Cys Gln Trp Asp Gly Gly Asp Cys Ser Leu Thr Met Glu		
[3378]	1445	1450	1455
[3379]	Asp Pro Trp Ala Asn Cys Thr Ser Thr Leu Arg Cys Trp Glu Tyr		
[3380]	1460	1465	1470
[3381]	Ile Asn Asn Gln Cys Asp Gly Gln Cys Asn Thr Ala Glu Cys Leu		
[3382]	1475	1480	1485
[3383]	Phe Asp Asn Phe Glu Cys Gln Arg Asn Ser Lys Thr Cys Lys Tyr		
[3384]	1490	1495	1500
[3385]	Asp Lys Tyr Cys Ala Asp His Phe Lys Asp Asn His Cys Asp Gln		
[3386]	1505	1510	1515
[3387]	Gly Cys Asn Ser Glu Glu Cys Gly Trp Asp Gly Leu Asp Cys Ala		
[3388]	1520	1525	1530
[3389]	Ser Asp Gln Pro Glu Asn Leu Ala Glu Gly Thr Leu Ile Ile Val		
[3390]	1535	1540	1545
[3391]	Val Leu Leu Pro Pro Glu Gln Leu Leu Gln Asp Ser Arg Ser Phe		
[3392]	1550	1555	1560

[3393]	Leu Arg Ala Leu Gly Thr Leu Leu His Thr Asn Leu Arg Ile Lys
[3394]	1565 1570 1575
[3395]	Gln Asp Ser Gln Gly Ala Leu Met Val Tyr Pro Tyr Phe Gly Glu
[3396]	1580 1585 1590
[3397]	Lys Ser Ala Ala Met Lys Lys Gln Lys Met Thr Arg Arg Ser Leu
[3398]	1595 1600 1605
[3399]	Pro Glu Glu Gln Glu Gln Glu Gln Glu Val Ile Gly Ser Lys Ile
[3400]	1610 1615 1620
[3401]	Phe Leu Glu Ile Asp Asn Arg Gln Cys Val Gln Asp Ser Asp Gln
[3402]	1625 1630 1635
[3403]	Cys Phe Lys Asn Thr Asp Ala Ala Ala Ala Leu Leu Ala Ser His
[3404]	1640 1645 1650
[3405]	Ala Ile Gln Gly Thr Leu Ser Tyr Pro Leu Val Ser Val Phe Ser
[3406]	1655 1660 1665
[3407]	Glu Leu Glu Ser Pro Arg Asn Ala Gln Leu Leu Tyr Leu Leu Ala
[3408]	1670 1675 1680
[3409]	Val Ala Val Val Ile Ile Leu Phe Phe Ile Leu Leu Gly Val Ile
[3410]	1685 1690 1695
[3411]	Met Ala Lys Arg Lys Gln Ala Trp Leu Pro Leu Ala Ala Gly Arg
[3412]	1700 1705 1710
[3413]	Phe Thr Leu Arg Arg Asp Ser Ser Asn His Lys Arg Arg Glu Pro
[3414]	1715 1720 1725
[3415]	Val Gly Gln Asp Ala Val Gly Leu Lys Asn Leu Ser Val Gln Val
[3416]	1730 1735 1740
[3417]	Ser Glu Ala Asn Leu Ile Gly Ser Gly Thr Ser Glu His Trp Val
[3418]	1745 1750 1755
[3419]	Asp Asp Glu Gly Pro Gln Pro Lys Lys Ala Lys Ala Glu Asp Glu
[3420]	1760 1765 1770
[3421]	Ala Leu Leu Ser Glu Asp Asp Pro Ile Asp Arg Arg Pro Trp Thr
[3422]	1775 1780 1785
[3423]	Gln Gln His Leu Glu Ala Ala Asp Ile Ser His Thr Pro Ser Leu
[3424]	1790 1795 1800
[3425]	Ala Leu Thr Pro Pro Gln Ala Glu Gln Glu Val Asp Val Leu Asp
[3426]	1805 1810 1815
[3427]	Val Asn Val Arg Gly Pro Asp Gly Cys Thr Pro Leu Met Leu Ala
[3428]	1820 1825 1830
[3429]	Ser Leu Arg Gly Gly Ser Ser Asp Leu Ser Asp Glu Asp Glu Asp
[3430]	1835 1840 1845
[3431]	Ala Glu Asp Ser Ser Ala Asn Ile Ile Thr Asp Leu Val Tyr Gln

[3432]	1850	1855	1860
[3433]	Gly Ala Ser Leu Gln Ala	Gln Thr Asp Arg Thr	Gly Glu Met Ala
[3434]	1865	1870	1875
[3435]	Leu His Leu Ala Ala Arg	Tyr Ser Arg Ala Asp	Ala Ala Lys Arg
[3436]	1880	1885	1890
[3437]	Leu Leu Asp Ala Gly Ala	Asp Arg Asn Ala Gln	Asp Asn Met Gly
[3438]	1895	1900	1905
[3439]	Arg Cys Pro Leu His Ala	Ala Val Ala Gly Asp	Ala Gln Gly Val
[3440]	1910	1915	1920
[3441]	Phe Gln Ile Leu Ile Arg	Asn Arg Val Thr Asp	Leu Asp Ala Arg
[3442]	1925	1930	1935
[3443]	Met Asn Asp Gly Thr Thr	Pro Leu Ile Leu Ala	Ala Arg Leu Ala
[3444]	1940	1945	1950
[3445]	Val Glu Gly Met Val Ala	Glu Leu Ile Asn Cys	Gln Ala Asp Val
[3446]	1955	1960	1965
[3447]	Asn Ala Val Asp Asp His	Gly Lys Ser Ala Leu	His Trp Ala Ala
[3448]	1970	1975	1980
[3449]	Ala Val Asn Asn Val Glu	Ala Thr Leu Leu Leu	Leu Lys Asn Gly
[3450]	1985	1990	1995
[3451]	Ala Asn Arg Asp Met Gln	Asp Asn Lys Glu Glu	Thr Pro Leu Phe
[3452]	2000	2005	2010
[3453]	Leu Ala Ala Arg Glu Gly	Ser Tyr Glu Ala Ala	Lys Ile Leu Leu
[3454]	2015	2020	2025
[3455]	Asp His Phe Ala Asn Arg	Asp Ile Thr Asp His	Met Asp Arg Leu
[3456]	2030	2035	2040
[3457]	Pro Arg Asp Val Ala Arg	Asp Arg Met His His	Asp Ile Val Arg
[3458]	2045	2050	2055
[3459]	Leu Leu Asp Glu Tyr Asn	Val Thr Pro Ser Pro	Pro Gly Thr Val
[3460]	2060	2065	2070
[3461]	Leu Thr Ser Ala Leu Ser	Pro Val Leu Cys Gly	Pro Asn Arg Ser
[3462]	2075	2080	2085
[3463]	Phe Leu Ser Leu Lys His	Thr Pro Met Gly Lys	Lys Ala Arg Arg
[3464]	2090	2095	2100
[3465]	Pro Asn Thr Lys Ser Thr	Met Pro Thr Ser Leu	Pro Asn Leu Ala
[3466]	2105	2110	2115
[3467]	Lys Glu Ala Lys Asp Ala	Lys Gly Ser Arg Arg	Lys Lys Cys Leu
[3468]	2120	2125	2130
[3469]	Asn Glu Lys Val Gln Leu	Ser Glu Ser Ser Val	Thr Leu Ser Pro
[3470]	2135	2140	2145

[3471]	Val Asp Ser Leu Glu Ser Pro His Thr Tyr Val Ser Asp Ala Thr
[3472]	2150 2155 2160
[3473]	Ser Ser Pro Met Ile Thr Ser Pro Gly Ile Leu Gln Ala Ser Pro
[3474]	2165 2170 2175
[3475]	Thr Pro Leu Leu Ala Ala Ala Ala Pro Ala Ala Pro Val His Thr
[3476]	2180 2185 2190
[3477]	Gln His Ala Leu Ser Phe Ser Asn Leu His Asp Met Gln Pro Leu
[3478]	2195 2200 2205
[3479]	Ala Pro Gly Ala Ser Thr Val Leu Pro Ser Val Ser Gln Leu Leu
[3480]	2210 2215 2220
[3481]	Ser His His His Ile Ala Pro Pro Gly Ser Ser Ser Ala Gly Ser
[3482]	2225 2230 2235
[3483]	Leu Gly Arg Leu His Pro Val Pro Val Pro Ala Asp Trp Met Asn
[3484]	2240 2245 2250
[3485]	Arg Val Glu Met Asn Glu Thr Gln Tyr Ser Glu Met Phe Gly Met
[3486]	2255 2260 2265
[3487]	Val Leu Ala Pro Ala Glu Gly Ala His Pro Gly Ile Ala Ala Pro
[3488]	2270 2275 2280
[3489]	Gln Ser Arg Pro Pro Glu Gly Lys His Met Ser Thr Gln Arg Glu
[3490]	2285 2290 2295
[3491]	Pro Leu Pro Pro Ile Val Thr Phe Gln Leu Ile Pro Lys Arg Ser
[3492]	2300 2305 2310
[3493]	Ile Ala Gln Ala Ala Gly Ala Pro Gln Thr Gln Ser Ser Cys Pro
[3494]	2315 2320 2325
[3495]	Pro Ala Val Ala Gly Pro Leu Pro Ser Met Tyr Gln Ile Pro Glu
[3496]	2330 2335 2340
[3497]	Met Pro Arg Leu Pro Ser Val Ala Phe Pro Pro Thr Met Met Pro
[3498]	2345 2350 2355
[3499]	Gln Gln Glu Gly Gln Val Ala Gln Thr Ile Val Pro Thr Tyr His
[3500]	2360 2365 2370
[3501]	Pro Phe Pro Ala Ser Val Gly Lys Tyr Pro Thr Pro Pro Ser Gln
[3502]	2375 2380 2385
[3503]	His Ser Tyr Ala Ser Ser Asn Ala Ala Glu Arg Thr Pro Ser His
[3504]	2390 2395 2400
[3505]	Gly Gly His Leu Gln Gly Glu His Pro Tyr Leu Thr Pro Ser Pro
[3506]	2405 2410 2415
[3507]	Glu Ser Pro Asp Gln Trp Ser Ser Ser Ser Pro His Ser Ala Ser
[3508]	2420 2425 2430
[3509]	Asp Trp Ser Asp Val Thr Thr Ser Pro Thr Pro Gly Gly Gly Gly

[3510]	2435	2440	2445
[3511]	Gly Gly Gln Arg Gly Pro Gly Thr His Met Ser Glu Pro Pro His		
[3512]	2450	2455	2460
[3513]	Ser Asn Met Gln Val Tyr Ala		
[3514]	2465	2470	
[3515]	<210> 12		
[3516]	<211> 1964		
[3517]	<212> PRT		
[3518]	<213> 小家鼠 (Mus musculus)		
[3519]	<400> 12		
[3520]	Met Gln Pro Gln Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Pro Leu Asn Phe Pro		
[3521]	1 5 10 15		
[3522]	Val Ile Leu Thr Arg Glu Leu Leu Cys Gly Gly Ser Pro Glu Pro Cys		
[3523]	20 25 30		
[3524]	Ala Asn Gly Gly Thr Cys Leu Arg Leu Ser Gln Gly Gln Gly Ile Cys		
[3525]	35 40 45		
[3526]	Gln Cys Ala Pro Gly Phe Leu Gly Glu Thr Cys Gln Phe Pro Asp Pro		
[3527]	50 55 60		
[3528]	Cys Arg Asp Thr Gln Leu Cys Lys Asn Gly Gly Ser Cys Gln Ala Leu		
[3529]	65 70 75 80		
[3530]	Leu Pro Thr Pro Pro Ser Ser Arg Ser Pro Thr Ser Pro Leu Thr Pro		
[3531]	85 90 95		
[3532]	His Phe Ser Cys Thr Cys Pro Ser Gly Phe Thr Gly Asp Arg Cys Gln		
[3533]	100 105 110		
[3534]	Thr His Leu Glu Glu Leu Cys Pro Pro Ser Phe Cys Ser Asn Gly Gly		
[3535]	115 120 125		
[3536]	His Cys Tyr Val Gln Ala Ser Gly Arg Pro Gln Cys Ser Cys Glu Pro		
[3537]	130 135 140		
[3538]	Gly Trp Thr Gly Glu Gln Cys Gln Leu Arg Asp Phe Cys Ser Ala Asn		
[3539]	145 150 155 160		
[3540]	Pro Cys Ala Asn Gly Gly Val Cys Leu Ala Thr Tyr Pro Gln Ile Gln		
[3541]	165 170 175		
[3542]	Cys Arg Cys Pro Pro Gly Phe Glu Gly His Thr Cys Glu Arg Asp Ile		
[3543]	180 185 190		
[3544]	Asn Glu Cys Phe Leu Glu Pro Gly Pro Cys Pro Gln Gly Thr Ser Cys		
[3545]	195 200 205		
[3546]	His Asn Thr Leu Gly Ser Tyr Gln Cys Leu Cys Pro Val Gly Gln Glu		
[3547]	210 215 220		
[3548]	Gly Pro Gln Cys Lys Leu Arg Lys Gly Ala Cys Pro Pro Gly Ser Cys		

[3549]	225	230	235	240
[3550]	Leu Asn Gly Gly Thr Cys Gln Leu Val Pro Glu Gly His Ser Thr Phe			
[3551]		245	250	255
[3552]	His Leu Cys Leu Cys Pro Pro Gly Phe Thr Gly Leu Asp Cys Glu Met			
[3553]		260	265	270
[3554]	Asn Pro Asp Asp Cys Val Arg His Gln Cys Gln Asn Gly Ala Thr Cys			
[3555]		275	280	285
[3556]	Leu Asp Gly Leu Asp Thr Tyr Thr Cys Leu Cys Pro Lys Thr Trp Lys			
[3557]		290	295	300
[3558]	Gly Trp Asp Cys Ser Glu Asp Ile Asp Glu Cys Glu Ala Arg Gly Pro			
[3559]	305	310	315	320
[3560]	Pro Arg Cys Arg Asn Gly Gly Thr Cys Gln Asn Thr Ala Gly Ser Phe			
[3561]		325	330	335
[3562]	His Cys Val Cys Val Ser Gly Trp Gly Gly Ala Gly Cys Glu Glu Asn			
[3563]		340	345	350
[3564]	Leu Asp Asp Cys Ala Ala Ala Thr Cys Ala Pro Gly Ser Thr Cys Ile			
[3565]		355	360	365
[3566]	Asp Arg Val Gly Ser Phe Ser Cys Leu Cys Pro Pro Gly Arg Thr Gly			
[3567]		370	375	380
[3568]	Leu Leu Cys His Leu Glu Asp Met Cys Leu Ser Gln Pro Cys His Val			
[3569]	385	390	395	400
[3570]	Asn Ala Gln Cys Ser Thr Asn Pro Leu Thr Gly Ser Thr Leu Cys Ile			
[3571]		405	410	415
[3572]	Cys Gln Pro Gly Tyr Ser Gly Ser Thr Cys His Gln Asp Leu Asp Glu			
[3573]		420	425	430
[3574]	Cys Gln Met Ala Gln Gln Gly Pro Ser Pro Cys Glu His Gly Gly Ser			
[3575]		435	440	445
[3576]	Cys Ile Asn Thr Pro Gly Ser Phe Asn Cys Leu Cys Leu Pro Gly Tyr			
[3577]		450	455	460
[3578]	Thr Gly Ser Arg Cys Glu Ala Asp His Asn Glu Cys Leu Ser Gln Pro			
[3579]	465	470	475	480
[3580]	Cys His Pro Gly Ser Thr Cys Leu Asp Leu Leu Ala Thr Phe His Cys			
[3581]		485	490	495
[3582]	Leu Cys Pro Pro Gly Leu Glu Gly Arg Leu Cys Glu Val Glu Val Asn			
[3583]		500	505	510
[3584]	Glu Cys Thr Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gln Ala Ala Cys His Asp Leu			
[3585]		515	520	525
[3586]	Leu Asn Gly Phe Gln Cys Leu Cys Leu Pro Gly Phe Thr Gly Ala Arg			
[3587]		530	535	540

[3588]	Cys	Glu	Lys	Asp	Met	Asp	Glu	Cys	Ser	Ser	Thr	Pro	Cys	Ala	Asn	Gly
[3589]	545					550					555					560
[3590]	Gly	Arg	Cys	Arg	Asp	Gln	Pro	Gly	Ala	Phe	Tyr	Cys	Glu	Cys	Leu	Pro
[3591]					565					570					575	
[3592]	Gly	Phe	Glu	Gly	Pro	His	Cys	Glu	Lys	Glu	Val	Asp	Glu	Cys	Leu	Ser
[3593]				580					585					590		
[3594]	Asp	Pro	Cys	Pro	Val	Gly	Ala	Ser	Cys	Leu	Asp	Leu	Pro	Gly	Ala	Phe
[3595]			595					600					605			
[3596]	Phe	Cys	Leu	Cys	Arg	Pro	Gly	Phe	Thr	Gly	Gln	Leu	Cys	Glu	Val	Pro
[3597]	610					615					620					
[3598]	Leu	Cys	Thr	Pro	Asn	Met	Cys	Gln	Pro	Gly	Gln	Gln	Cys	Gln	Gly	Gln
[3599]	625				630					635						640
[3600]	Glu	His	Arg	Ala	Pro	Cys	Leu	Cys	Pro	Asp	Gly	Ser	Pro	Gly	Cys	Val
[3601]				645					650					655		
[3602]	Pro	Ala	Glu	Asp	Asn	Cys	Pro	Cys	His	His	Gly	His	Cys	Gln	Arg	Ser
[3603]			660					665					670			
[3604]	Leu	Cys	Val	Cys	Asp	Glu	Gly	Trp	Thr	Gly	Pro	Glu	Cys	Glu	Thr	Glu
[3605]		675				680						685				
[3606]	Leu	Gly	Gly	Cys	Ile	Ser	Thr	Pro	Cys	Ala	His	Gly	Gly	Thr	Cys	His
[3607]	690					695				700						
[3608]	Pro	Gln	Pro	Ser	Gly	Tyr	Asn	Cys	Thr	Cys	Pro	Ala	Gly	Tyr	Met	Gly
[3609]	705				710					715						720
[3610]	Leu	Thr	Cys	Ser	Glu	Glu	Val	Thr	Ala	Cys	His	Ser	Gly	Pro	Cys	Leu
[3611]				725				730					735			
[3612]	Asn	Gly	Gly	Ser	Cys	Ser	Ile	Arg	Pro	Glu	Gly	Tyr	Ser	Cys	Thr	Cys
[3613]			740					745					750			
[3614]	Leu	Pro	Ser	His	Thr	Gly	Arg	His	Cys	Gln	Thr	Ala	Val	Asp	His	Cys
[3615]		755				760						765				
[3616]	Val	Ser	Ala	Ser	Cys	Leu	Asn	Gly	Gly	Thr	Cys	Val	Asn	Lys	Pro	Gly
[3617]	770					775						780				
[3618]	Thr	Phe	Phe	Cys	Leu	Cys	Ala	Thr	Gly	Phe	Gln	Gly	Leu	His	Cys	Glu
[3619]	785				790					795						800
[3620]	Glu	Lys	Thr	Asn	Pro	Ser	Cys	Ala	Asp	Ser	Pro	Cys	Arg	Asn	Lys	Ala
[3621]				805				810					815			
[3622]	Thr	Cys	Gln	Asp	Thr	Pro	Arg	Gly	Ala	Arg	Cys	Leu	Cys	Ser	Pro	Gly
[3623]			820					825				830				
[3624]	Tyr	Thr	Gly	Ser	Ser	Cys	Gln	Thr	Leu	Ile	Asp	Leu	Cys	Ala	Arg	Lys
[3625]		835				840					845					
[3626]	Pro	Cys	Pro	His	Thr	Ala	Arg	Cys	Leu	Gln	Ser	Gly	Pro	Ser	Phe	Gln

[3627]	850	855	860
[3628]	Cys Leu Cys Leu Gln Gly Trp Thr Gly Ala Leu Cys Asp Phe Pro Leu		
[3629]	865	870	875 880
[3630]	Ser Cys Gln Met Ala Ala Met Ser Gln Gly Ile Glu Ile Ser Gly Leu		
[3631]	885	890	895
[3632]	Cys Gln Asn Gly Gly Leu Cys Ile Asp Thr Gly Ser Ser Tyr Phe Cys		
[3633]	900	905	910
[3634]	Arg Cys Pro Pro Gly Phe Gln Gly Lys Leu Cys Gln Asp Asn Met Asn		
[3635]	915	920	925
[3636]	Pro Cys Glu Pro Asn Pro Cys His His Gly Ser Thr Cys Val Pro Gln		
[3637]	930	935	940
[3638]	Pro Ser Gly Tyr Val Cys Gln Cys Ala Pro Gly Tyr Glu Gly Gln Asn		
[3639]	945	950	955 960
[3640]	Cys Ser Lys Val Leu Glu Ala Cys Gln Ser Gln Pro Cys His Asn His		
[3641]	965	970	975
[3642]	Gly Thr Cys Thr Ser Arg Pro Gly Gly Phe His Cys Ala Cys Pro Pro		
[3643]	980	985	990
[3644]	Gly Phe Val Gly Leu Arg Cys Glu Gly Asp Val Asp Glu Cys Leu Asp		
[3645]	995	1000	1005
[3646]	Arg Pro Cys His Pro Ser Gly Thr Ala Ala Cys His Ser Leu Ala		
[3647]	1010	1015	1020
[3648]	Asn Ala Phe Tyr Cys Gln Cys Leu Pro Gly His Thr Gly Gln Arg		
[3649]	1025	1030	1035
[3650]	Cys Glu Val Glu Met Asp Leu Cys Gln Ser Gln Pro Cys Ser Asn		
[3651]	1040	1045	1050
[3652]	Gly Gly Ser Cys Glu Ile Thr Thr Gly Pro Pro Pro Gly Phe Thr		
[3653]	1055	1060	1065
[3654]	Cys His Cys Pro Lys Gly Phe Glu Gly Pro Thr Cys Ser His Lys		
[3655]	1070	1075	1080
[3656]	Ala Leu Ser Cys Gly Ile His His Cys His Asn Gly Gly Leu Cys		
[3657]	1085	1090	1095
[3658]	Leu Pro Ser Pro Lys Pro Gly Ser Pro Pro Leu Cys Ala Cys Leu		
[3659]	1100	1105	1110
[3660]	Ser Gly Phe Gly Gly Pro Asp Cys Leu Thr Pro Pro Ala Pro Pro		
[3661]	1115	1120	1125
[3662]	Gly Cys Gly Pro Pro Ser Pro Cys Leu His Asn Gly Thr Cys Thr		
[3663]	1130	1135	1140
[3664]	Glu Thr Pro Gly Leu Gly Asn Pro Gly Phe Gln Cys Thr Cys Pro		
[3665]	1145	1150	1155

[3666]	Pro Asp Ser Pro Gly Pro Arg Cys Gln Arg Pro Gly Ala Ser Gly
[3667]	1160 1165 1170
[3668]	Cys Glu Gly Arg Gly Gly Asp Gly Thr Cys Asp Ala Gly Cys Ser
[3669]	1175 1180 1185
[3670]	Gly Pro Gly Gly Asp Trp Asp Gly Gly Asp Cys Ser Leu Gly Val
[3671]	1190 1195 1200
[3672]	Pro Asp Pro Trp Lys Gly Cys Pro Pro His Ser Gln Cys Trp Leu
[3673]	1205 1210 1215
[3674]	Leu Phe Arg Asp Gly Arg Cys His Pro Gln Cys Asp Ser Glu Glu
[3675]	1220 1225 1230
[3676]	Cys Leu Phe Asp Gly Tyr Asp Cys Glu Ile Pro Leu Thr Cys Ile
[3677]	1235 1240 1245
[3678]	Pro Ala Tyr Asp Gln Tyr Cys Arg Asp His Phe His Asn Gly His
[3679]	1250 1255 1260
[3680]	Cys Glu Lys Gly Cys Asn Asn Ala Glu Cys Gly Trp Asp Gly Gly
[3681]	1265 1270 1275
[3682]	Asp Cys Arg Pro Glu Gly Glu Asp Ser Glu Gly Arg Pro Ser Leu
[3683]	1280 1285 1290
[3684]	Ala Leu Leu Val Val Leu Arg Pro Pro Ala Leu Asp Gln Gln Leu
[3685]	1295 1300 1305
[3686]	Leu Ala Leu Ala Arg Val Leu Ser Leu Thr Leu Arg Val Gly Leu
[3687]	1310 1315 1320
[3688]	Trp Val Arg Lys Asp Ser Glu Gly Arg Asn Met Val Phe Pro Tyr
[3689]	1325 1330 1335
[3690]	Pro Gly Thr Arg Ala Lys Glu Glu Leu Ser Gly Ala Arg Asp Ser
[3691]	1340 1345 1350
[3692]	Ser Ser Trp Glu Arg Gln Ala Pro Pro Thr Gln Pro Leu Gly Lys
[3693]	1355 1360 1365
[3694]	Glu Thr Glu Ser Leu Gly Ala Gly Phe Val Val Val Met Gly Val
[3695]	1370 1375 1380
[3696]	Asp Leu Ser Arg Cys Gly Pro Glu His Pro Ala Ser Arg Cys Pro
[3697]	1385 1390 1395
[3698]	Trp Asp Ser Gly Leu Leu Leu Arg Phe Leu Ala Ala Met Ala Ala
[3699]	1400 1405 1410
[3700]	Val Gly Ala Leu Glu Pro Leu Leu Pro Gly Pro Leu Leu Ala Ala
[3701]	1415 1420 1425
[3702]	His Pro Gln Ala Gly Thr Arg Pro Pro Ala Asn Gln Leu Pro Trp
[3703]	1430 1435 1440
[3704]	Pro Ile Leu Cys Ser Pro Val Val Gly Val Leu Leu Leu Ala Leu

[3705]	1445	1450	1455
[3706]	Gly Ala Leu Leu Val Leu Gln Leu Ile Arg Arg Arg Arg Arg Glu		
[3707]	1460	1465	1470
[3708]	His Gly Ala Leu Trp Leu Pro Pro Gly Phe Ile Arg Arg Pro Gln		
[3709]	1475	1480	1485
[3710]	Ala Gln Gln Ala Pro His Arg Arg Arg Pro Pro Leu Gly Glu Asp		
[3711]	1490	1495	1500
[3712]	Asn Ile Gly Leu Lys Ala Leu Lys Pro Glu Ala Glu Val Asp Glu		
[3713]	1505	1510	1515
[3714]	Asp Gly Val Ala Met Cys Ser Gly Pro Glu Glu Gly Glu Ala Glu		
[3715]	1520	1525	1530
[3716]	Glu Thr Ala Ser Ala Ser Arg Cys Gln Leu Trp Pro Leu Asn Ser		
[3717]	1535	1540	1545
[3718]	Ser Cys Gly Glu Leu Pro Gln Ala Ala Met Leu Thr Pro Pro Gln		
[3719]	1550	1555	1560
[3720]	Glu Cys Glu Ser Glu Val Leu Asp Val Asp Thr Cys Gly Pro Asp		
[3721]	1565	1570	1575
[3722]	Gly Val Thr Pro Leu Met Ser Ala Val Phe Cys Gly Gly Val Gln		
[3723]	1580	1585	1590
[3724]	Ser Thr Thr Gly Ala Ser Pro Gln Arg Leu Gly Leu Gly Asn Leu		
[3725]	1595	1600	1605
[3726]	Glu Pro Trp Glu Pro Leu Leu Asp Arg Gly Ala Cys Pro Gln Ala		
[3727]	1610	1615	1620
[3728]	His Thr Val Gly Thr Gly Glu Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg		
[3729]	1625	1630	1635
[3730]	Phe Ser Arg Pro Thr Ala Ala Arg Arg Leu Leu Glu Ala Gly Ala		
[3731]	1640	1645	1650
[3732]	Asn Pro Asn Gln Pro Asp Arg Ala Gly Arg Thr Pro Leu His Thr		
[3733]	1655	1660	1665
[3734]	Ala Val Ala Ala Asp Ala Arg Glu Val Cys Gln Leu Leu Leu Ala		
[3735]	1670	1675	1680
[3736]	Ser Arg Gln Thr Ser Val Asp Ala Arg Thr Glu Asp Gly Thr Thr		
[3737]	1685	1690	1695
[3738]	Pro Leu Met Leu Ala Ala Arg Leu Ala Val Glu Asp Leu Val Glu		
[3739]	1700	1705	1710
[3740]	Glu Leu Ile Ala Ala Arg Ala Asp Val Gly Ala Arg Asp Lys Arg		
[3741]	1715	1720	1725
[3742]	Gly Lys Thr Ala Leu His Trp Ala Ala Ala Val Asn Asn Ala Arg		
[3743]	1730	1735	1740

[3744]	Ala Ala Arg Ser Leu Leu Gln Ala Gly Ala Asp Lys Asp Ala Gln		
[3745]	1745	1750	1755
[3746]	Asp Ser Arg Glu Gln Thr Pro Leu Phe Leu Ala Ala Arg Glu Gly		
[3747]	1760	1765	1770
[3748]	Ala Val Glu Val Ala Gln Leu Leu Leu Glu Leu Gly Ala Ala Arg		
[3749]	1775	1780	1785
[3750]	Gly Leu Arg Asp Gln Ala Gly Leu Ala Pro Gly Asp Val Ala Arg		
[3751]	1790	1795	1800
[3752]	Gln Arg Ser His Trp Asp Leu Leu Thr Leu Leu Glu Gly Ala Gly		
[3753]	1805	1810	1815
[3754]	Pro Thr Thr Gln Glu Ala Arg Ala His Ala Arg Thr Thr Pro Gly		
[3755]	1820	1825	1830
[3756]	Gly Gly Ala Ala Ala Arg Cys Arg Thr Leu Ser Ala Gly Ala Arg		
[3757]	1835	1840	1845
[3758]	Pro Arg Gly Gly Gly Ala Cys Leu Gln Ala Arg Thr Trp Ser Val		
[3759]	1850	1855	1860
[3760]	Asp Leu Gly Ala Arg Gly Gly Lys Val Tyr Ala Arg Cys Arg Ser		
[3761]	1865	1870	1875
[3762]	Arg Ser Gly Ser Cys Gly Gly Pro Thr Thr Arg Gly Arg Arg Phe		
[3763]	1880	1885	1890
[3764]	Ser Ala Gly Ser Arg Gly Arg Arg Gly Ala Arg Ala Ser Gln Asp		
[3765]	1895	1900	1905
[3766]	Asp Trp Pro Arg Asp Trp Val Ala Leu Glu Ala Cys Gly Ser Ala		
[3767]	1910	1915	1920
[3768]	Cys Ser Ala Pro Ile Pro Pro Pro Ser Leu Thr Pro Ser Pro Glu		
[3769]	1925	1930	1935
[3770]	Arg Gly Ser Pro Gln Val Ala Trp Gly Leu Pro Val His Gln Glu		
[3771]	1940	1945	1950
[3772]	Ile Pro Leu Asn Ser Val Val Arg Asn Leu Asn		
[3773]	1955	1960	
[3774]	<210> 13		
[3775]	<211> 2318		
[3776]	<212> PRT		
[3777]	<213> 小家鼠 (Mus musculus)		
[3778]	<400> 13		
[3779]	Met Gly Leu Gly Ala Arg Gly Arg Arg Arg Arg Arg Arg Leu Met Ala		
[3780]	1	5	10 15
[3781]	Leu Pro Pro Pro Pro Pro Pro Met Arg Ala Leu Pro Leu Leu Leu Leu		
[3782]	20	25	30

[3783]	Leu	Ala	Gly	Leu	Gly	Ala	Ala	Ala	Pro	Pro	Cys	Leu	Asp	Gly	Ser	Pro
[3784]			35					40					45			
[3785]	Cys	Ala	Asn	Gly	Gly	Arg	Cys	Thr	His	Gln	Gln	Pro	Ser	Leu	Glu	Ala
[3786]			50					55				60				
[3787]	Ala	Cys	Leu	Cys	Leu	Pro	Gly	Trp	Val	Gly	Glu	Arg	Cys	Gln	Leu	Glu
[3788]	65					70					75					80
[3789]	Asp	Pro	Cys	His	Ser	Gly	Pro	Cys	Ala	Gly	Arg	Gly	Val	Cys	Gln	Ser
[3790]					85					90					95	
[3791]	Ser	Val	Val	Ala	Gly	Thr	Ala	Arg	Phe	Ser	Cys	Arg	Cys	Leu	Arg	Gly
[3792]				100					105					110		
[3793]	Phe	Gln	Gly	Pro	Asp	Cys	Ser	Gln	Pro	Asp	Pro	Cys	Val	Ser	Arg	Pro
[3794]				115					120				125			
[3795]	Cys	Val	His	Gly	Ala	Pro	Cys	Ser	Val	Gly	Pro	Asp	Gly	Arg	Phe	Ala
[3796]				130					135				140			
[3797]	Cys	Ala	Cys	Pro	Pro	Gly	Tyr	Gln	Gly	Gln	Ser	Cys	Gln	Ser	Asp	Ile
[3798]	145					150					155					160
[3799]	Asp	Glu	Cys	Arg	Ser	Gly	Thr	Thr	Cys	Arg	His	Gly	Gly	Thr	Cys	Leu
[3800]					165					170						175
[3801]	Asn	Thr	Pro	Gly	Ser	Phe	Arg	Cys	Gln	Cys	Pro	Leu	Gly	Tyr	Thr	Gly
[3802]				180						185					190	
[3803]	Leu	Leu	Cys	Glu	Asn	Pro	Val	Val	Pro	Cys	Ala	Pro	Ser	Pro	Cys	Arg
[3804]				195						200					205	
[3805]	Asn	Gly	Gly	Thr	Cys	Arg	Gln	Ser	Ser	Asp	Val	Thr	Tyr	Asp	Cys	Ala
[3806]				210						215				220		
[3807]	Cys	Leu	Pro	Gly	Phe	Glu	Gly	Gln	Asn	Cys	Glu	Val	Asn	Val	Asp	Asp
[3808]	225					230					235					240
[3809]	Cys	Pro	Gly	His	Arg	Cys	Leu	Asn	Gly	Gly	Thr	Cys	Val	Asp	Gly	Val
[3810]					245						250				255	
[3811]	Asn	Thr	Tyr	Asn	Cys	Gln	Cys	Pro	Pro	Glu	Trp	Thr	Gly	Gln	Phe	Cys
[3812]				260						265				270		
[3813]	Thr	Glu	Asp	Val	Asp	Glu	Cys	Gln	Leu	Gln	Pro	Asn	Ala	Cys	His	Asn
[3814]				275						280				285		
[3815]	Gly	Gly	Thr	Cys	Phe	Asn	Leu	Leu	Gly	Gly	His	Ser	Cys	Val	Cys	Val
[3816]				290						295				300		
[3817]	Asn	Gly	Trp	Thr	Gly	Glu	Ser	Cys	Ser	Gln	Asn	Ile	Asp	Asp	Cys	Ala
[3818]	305					310					315					320
[3819]	Thr	Ala	Val	Cys	Phe	His	Gly	Ala	Thr	Cys	His	Asp	Arg	Val	Ala	Ser
[3820]					325						330				335	
[3821]	Phe	Tyr	Cys	Ala	Cys	Pro	Met	Gly	Lys	Thr	Gly	Leu	Leu	Cys	His	Leu

[3822]	340							345					350					
[3823]	Asp	Asp	Ala	Cys	Val	Ser	Asn	Pro	Cys	His	Glu	Asp	Ala	Ile	Cys	Asp		
[3824]	355							360					365					
[3825]	Thr	Asn	Pro	Val	Ser	Gly	Arg	Ala	Ile	Cys	Thr	Cys	Pro	Pro	Gly	Phe		
[3826]	370							375					380					
[3827]	Thr	Gly	Gly	Ala	Cys	Asp	Gln	Asp	Val	Asp	Glu	Cys	Ser	Ile	Gly	Ala		
[3828]	385	390							395					400				
[3829]	Asn	Pro	Cys	Glu	His	Leu	Gly	Arg	Cys	Val	Asn	Thr	Gln	Gly	Ser	Phe		
[3830]	405							410					415					
[3831]	Leu	Cys	Gln	Cys	Gly	Arg	Gly	Tyr	Thr	Gly	Pro	Arg	Cys	Glu	Thr	Asp		
[3832]	420							425					430					
[3833]	Val	Asn	Glu	Cys	Leu	Ser	Gly	Pro	Cys	Arg	Asn	Gln	Ala	Thr	Cys	Leu		
[3834]	435							440					445					
[3835]	Asp	Arg	Ile	Gly	Gln	Phe	Thr	Cys	Ile	Cys	Met	Ala	Gly	Phe	Thr	Gly		
[3836]	450							455					460					
[3837]	Thr	Tyr	Cys	Glu	Val	Asp	Ile	Asp	Glu	Cys	Gln	Ser	Ser	Pro	Cys	Val		
[3838]	465	470							475					480				
[3839]	Asn	Gly	Gly	Val	Cys	Lys	Asp	Arg	Val	Asn	Gly	Phe	Ser	Cys	Thr	Cys		
[3840]	485							490					495					
[3841]	Pro	Ser	Gly	Phe	Ser	Gly	Ser	Met	Cys	Gln	Leu	Asp	Val	Asp	Glu	Cys		
[3842]	500							505					510					
[3843]	Ala	Ser	Thr	Pro	Cys	Arg	Asn	Gly	Ala	Lys	Cys	Val	Asp	Gln	Pro	Asp		
[3844]	515							520					525					
[3845]	Gly	Tyr	Glu	Cys	Arg	Cys	Ala	Glu	Gly	Phe	Glu	Gly	Thr	Leu	Cys	Glu		
[3846]	530							535					540					
[3847]	Arg	Asn	Val	Asp	Asp	Cys	Ser	Pro	Asp	Pro	Cys	His	His	Gly	Arg	Cys		
[3848]	545	550							555					560				
[3849]	Val	Asp	Gly	Ile	Ala	Ser	Phe	Ser	Cys	Ala	Cys	Ala	Pro	Gly	Tyr	Thr		
[3850]	565							570					575					
[3851]	Gly	Ile	Arg	Cys	Glu	Ser	Gln	Val	Asp	Glu	Cys	Arg	Ser	Gln	Pro	Cys		
[3852]	580							585					590					
[3853]	Arg	Tyr	Gly	Gly	Lys	Cys	Leu	Asp	Leu	Val	Asp	Lys	Tyr	Leu	Cys	Arg		
[3854]	595							600					605					
[3855]	Cys	Pro	Pro	Gly	Thr	Thr	Gly	Val	Asn	Cys	Glu	Val	Asn	Ile	Asp	Asp		
[3856]	610							615					620					
[3857]	Cys	Ala	Ser	Asn	Pro	Cys	Thr	Phe	Gly	Val	Cys	Arg	Asp	Gly	Ile	Asn		
[3858]	625	630							635					640				
[3859]	Arg	Tyr	Asp	Cys	Val	Cys	Gln	Pro	Gly	Phe	Thr	Gly	Pro	Leu	Cys	Asn		
[3860]	645							650					655					

[3861]	Val	Glu	Ile	Asn	Glu	Cys	Ala	Ser	Ser	Pro	Cys	Gly	Glu	Gly	Gly	Ser
[3862]				660				665					670			
[3863]	Cys	Val	Asp	Gly	Glu	Asn	Gly	Phe	His	Cys	Leu	Cys	Pro	Pro	Gly	Ser
[3864]			675					680					685			
[3865]	Leu	Pro	Pro	Leu	Cys	Leu	Pro	Ala	Asn	His	Pro	Cys	Ala	His	Lys	Pro
[3866]		690						695				700				
[3867]	Cys	Ser	His	Gly	Val	Cys	His	Asp	Ala	Pro	Gly	Gly	Phe	Arg	Cys	Val
[3868]	705					710					715				720	
[3869]	Cys	Glu	Pro	Gly	Trp	Ser	Gly	Pro	Arg	Cys	Ser	Gln	Ser	Leu	Ala	Pro
[3870]				725						730					735	
[3871]	Asp	Ala	Cys	Glu	Ser	Gln	Pro	Cys	Gln	Ala	Gly	Gly	Thr	Cys	Thr	Ser
[3872]			740							745				750		
[3873]	Asp	Gly	Ile	Gly	Phe	Arg	Cys	Thr	Cys	Ala	Pro	Gly	Phe	Gln	Gly	His
[3874]			755							760				765		
[3875]	Gln	Cys	Glu	Val	Leu	Ser	Pro	Cys	Thr	Pro	Ser	Leu	Cys	Glu	His	Gly
[3876]		770						775				780				
[3877]	Gly	His	Cys	Glu	Ser	Asp	Pro	Asp	Arg	Leu	Thr	Val	Cys	Ser	Cys	Pro
[3878]	785					790					795				800	
[3879]	Pro	Gly	Trp	Gln	Gly	Pro	Arg	Cys	Gln	Gln	Asp	Val	Asp	Glu	Cys	Ala
[3880]				805						810				815		
[3881]	Gly	Ala	Ser	Pro	Cys	Gly	Pro	His	Gly	Thr	Cys	Thr	Asn	Leu	Pro	Gly
[3882]			820							825				830		
[3883]	Asn	Phe	Arg	Cys	Ile	Cys	His	Arg	Gly	Tyr	Thr	Gly	Pro	Phe	Cys	Asp
[3884]		835							840					845		
[3885]	Gln	Asp	Ile	Asp	Asp	Cys	Asp	Pro	Asn	Pro	Cys	Leu	His	Gly	Gly	Ser
[3886]		850							855				860			
[3887]	Cys	Gln	Asp	Gly	Val	Gly	Ser	Phe	Ser	Cys	Ser	Cys	Leu	Asp	Gly	Phe
[3888]	865					870					875				880	
[3889]	Ala	Gly	Pro	Arg	Cys	Ala	Arg	Asp	Val	Asp	Glu	Cys	Leu	Ser	Ser	Pro
[3890]				885						890				895		
[3891]	Cys	Gly	Pro	Gly	Thr	Cys	Thr	Asp	His	Val	Ala	Ser	Phe	Thr	Cys	Ala
[3892]			900							905				910		
[3893]	Cys	Pro	Pro	Gly	Tyr	Gly	Gly	Phe	His	Cys	Glu	Ile	Asp	Leu	Pro	Asp
[3894]			915						920				925			
[3895]	Cys	Ser	Pro	Ser	Ser	Cys	Phe	Asn	Gly	Gly	Thr	Cys	Val	Asp	Gly	Val
[3896]		930							935				940			
[3897]	Ser	Ser	Phe	Ser	Cys	Leu	Cys	Arg	Pro	Gly	Tyr	Thr	Gly	Thr	His	Cys
[3898]	945					950					955				960	
[3899]	Gln	Tyr	Glu	Ala	Asp	Pro	Cys	Phe	Ser	Arg	Pro	Cys	Leu	His	Gly	Gly

[3900]		965		970		975
[3901]	Ile Cys Asn Pro Thr His Pro Gly Phe Glu Cys Thr Cys Arg Glu Gly					
[3902]		980		985		990
[3903]	Phe Thr Gly Ser Gln Cys Gln Asn Pro Val Asp Trp Cys Ser Gln Ala					
[3904]		995		1000		1005
[3905]	Pro Cys Gln Asn Gly Gly Arg Cys Val Gln Thr Gly Ala Tyr Cys					
[3906]		1010		1015		1020
[3907]	Ile Cys Pro Pro Gly Trp Ser Gly Arg Leu Cys Asp Ile Gln Ser					
[3908]		1025		1030		1035
[3909]	Leu Pro Cys Thr Glu Ala Ala Ala Gln Met Gly Val Arg Leu Glu					
[3910]		1040		1045		1050
[3911]	Gln Leu Cys Gln Glu Gly Gly Lys Cys Ile Asp Lys Gly Arg Ser					
[3912]		1055		1060		1065
[3913]	His Tyr Cys Val Cys Pro Glu Gly Arg Thr Gly Ser His Cys Glu					
[3914]		1070		1075		1080
[3915]	His Glu Val Asp Pro Cys Thr Ala Gln Pro Cys Gln His Gly Gly					
[3916]		1085		1090		1095
[3917]	Thr Cys Arg Gly Tyr Met Gly Gly Tyr Val Cys Glu Cys Pro Ala					
[3918]		1100		1105		1110
[3919]	Gly Tyr Ala Gly Asp Ser Cys Glu Asp Asn Ile Asp Glu Cys Ala					
[3920]		1115		1120		1125
[3921]	Ser Gln Pro Cys Gln Asn Gly Gly Ser Cys Ile Asp Leu Val Ala					
[3922]		1130		1135		1140
[3923]	Arg Tyr Leu Cys Ser Cys Pro Pro Gly Thr Leu Gly Val Leu Cys					
[3924]		1145		1150		1155
[3925]	Glu Ile Asn Glu Asp Asp Cys Asp Leu Gly Pro Ser Leu Asp Ser					
[3926]		1160		1165		1170
[3927]	Gly Val Gln Cys Leu His Asn Gly Thr Cys Val Asp Leu Val Gly					
[3928]		1175		1180		1185
[3929]	Gly Phe Arg Cys Asn Cys Pro Pro Gly Tyr Thr Gly Leu His Cys					
[3930]		1190		1195		1200
[3931]	Glu Ala Asp Ile Asn Glu Cys Arg Pro Gly Ala Cys His Ala Ala					
[3932]		1205		1210		1215
[3933]	His Thr Arg Asp Cys Leu Gln Asp Pro Gly Gly His Phe Arg Cys					
[3934]		1220		1225		1230
[3935]	Val Cys His Pro Gly Phe Thr Gly Pro Arg Cys Gln Ile Ala Leu					
[3936]		1235		1240		1245
[3937]	Ser Pro Cys Glu Ser Gln Pro Cys Gln His Gly Gly Gln Cys Arg					
[3938]		1250		1255		1260

[3939]	His Ser Leu Gly Arg Gly Gly Gly Leu Thr Phe Thr Cys His Cys
[3940]	1265 1270 1275
[3941]	Val Pro Pro Phe Trp Gly Leu Arg Cys Glu Arg Val Ala Arg Ser
[3942]	1280 1285 1290
[3943]	Cys Arg Glu Leu Gln Cys Pro Val Gly Ile Pro Cys Gln Gln Thr
[3944]	1295 1300 1305
[3945]	Ala Arg Gly Pro Arg Cys Ala Cys Pro Pro Gly Leu Ser Gly Pro
[3946]	1310 1315 1320
[3947]	Ser Cys Arg Val Ser Arg Ala Ser Pro Ser Gly Ala Thr Asn Ala
[3948]	1325 1330 1335
[3949]	Ser Cys Ala Ser Ala Pro Cys Leu His Gly Gly Ser Cys Leu Pro
[3950]	1340 1345 1350
[3951]	Val Gln Ser Val Pro Phe Phe Arg Cys Val Cys Ala Pro Gly Trp
[3952]	1355 1360 1365
[3953]	Gly Gly Pro Arg Cys Glu Thr Pro Ser Ala Ala Pro Glu Val Pro
[3954]	1370 1375 1380
[3955]	Glu Glu Pro Arg Cys Pro Arg Ala Ala Cys Gln Ala Lys Arg Gly
[3956]	1385 1390 1395
[3957]	Asp Gln Asn Cys Asp Arg Glu Cys Asn Thr Pro Gly Cys Gly Trp
[3958]	1400 1405 1410
[3959]	Asp Gly Gly Asp Cys Ser Leu Asn Val Asp Asp Pro Trp Arg Gln
[3960]	1415 1420 1425
[3961]	Cys Glu Ala Leu Gln Cys Trp Arg Leu Phe Asn Asn Ser Arg Cys
[3962]	1430 1435 1440
[3963]	Asp Pro Ala Cys Ser Ser Pro Ala Cys Leu Tyr Asp Asn Phe Asp
[3964]	1445 1450 1455
[3965]	Cys Tyr Ser Gly Gly Arg Asp Arg Thr Cys Asn Pro Val Tyr Glu
[3966]	1460 1465 1470
[3967]	Lys Tyr Cys Ala Asp His Phe Ala Asp Gly Arg Cys Asp Gln Gly
[3968]	1475 1480 1485
[3969]	Cys Asn Thr Glu Glu Cys Gly Trp Asp Gly Leu Asp Cys Ala Ser
[3970]	1490 1495 1500
[3971]	Glu Val Pro Ala Leu Leu Ala Arg Gly Val Leu Val Leu Thr Val
[3972]	1505 1510 1515
[3973]	Leu Leu Pro Pro Glu Glu Leu Leu Arg Ser Ser Ala Asp Phe Leu
[3974]	1520 1525 1530
[3975]	Gln Arg Leu Ser Ala Ile Leu Arg Thr Ser Leu Arg Phe Arg Leu
[3976]	1535 1540 1545
[3977]	Asp Ala Arg Gly Gln Ala Met Val Phe Pro Tyr His Arg Pro Ser

[3978]	1550	1555	1560
[3979]	Pro Gly Ser Glu Ser Arg Val Arg Arg Glu Leu Gly Pro Glu Val		
[3980]	1565	1570	1575
[3981]	Ile Gly Ser Val Val Met Leu Glu Ile Asp Asn Arg Leu Cys Leu		
[3982]	1580	1585	1590
[3983]	Gln Ser Ala Glu Asn Asp His Cys Phe Pro Asp Ala Gln Ser Ala		
[3984]	1595	1600	1605
[3985]	Ala Asp Tyr Leu Gly Ala Leu Ser Ala Val Glu Arg Leu Asp Phe		
[3986]	1610	1615	1620
[3987]	Pro Tyr Pro Leu Arg Asp Val Arg Gly Glu Pro Leu Glu Ala Pro		
[3988]	1625	1630	1635
[3989]	Glu Gln Ser Val Pro Leu Leu Pro Leu Leu Val Ala Gly Ala Val		
[3990]	1640	1645	1650
[3991]	Phe Leu Leu Ile Ile Phe Ile Leu Gly Val Met Val Ala Arg Arg		
[3992]	1655	1660	1665
[3993]	Lys Arg Glu His Ser Thr Leu Trp Phe Pro Glu Gly Phe Ala Leu		
[3994]	1670	1675	1680
[3995]	His Lys Asp Ile Ala Ala Gly His Lys Gly Arg Arg Glu Pro Val		
[3996]	1685	1690	1695
[3997]	Gly Gln Asp Ala Leu Gly Met Lys Asn Met Ala Lys Gly Glu Ser		
[3998]	1700	1705	1710
[3999]	Leu Met Gly Glu Val Val Thr Asp Leu Asn Asp Ser Glu Cys Pro		
[4000]	1715	1720	1725
[4001]	Glu Ala Lys Arg Leu Lys Val Glu Glu Pro Gly Met Gly Ala Glu		
[4002]	1730	1735	1740
[4003]	Glu Pro Glu Asp Cys Arg Gln Trp Thr Gln His His Leu Val Ala		
[4004]	1745	1750	1755
[4005]	Ala Asp Ile Arg Val Ala Pro Ala Thr Ala Leu Thr Pro Pro Gln		
[4006]	1760	1765	1770
[4007]	Gly Asp Ala Asp Ala Asp Gly Val Asp Val Asn Val Arg Gly Pro		
[4008]	1775	1780	1785
[4009]	Asp Gly Phe Thr Pro Leu Met Leu Ala Ser Phe Cys Gly Gly Ala		
[4010]	1790	1795	1800
[4011]	Leu Glu Pro Met Pro Ala Glu Glu Asp Glu Ala Asp Asp Thr Ser		
[4012]	1805	1810	1815
[4013]	Ala Ser Ile Ile Ser Asp Leu Ile Cys Gln Gly Ala Gln Leu Gly		
[4014]	1820	1825	1830
[4015]	Ala Arg Thr Asp Arg Thr Gly Glu Thr Ala Leu His Leu Ala Ala		
[4016]	1835	1840	1845

[4017]	Arg Tyr Ala Arg Ala Asp Ala Ala Lys Arg Leu Leu Asp Ala Gly
[4018]	1850 1855 1860
[4019]	Ala Asp Thr Asn Ala Gln Asp His Ser Gly Arg Thr Pro Leu His
[4020]	1865 1870 1875
[4021]	Thr Ala Val Thr Ala Asp Ala Gln Gly Val Phe Gln Ile Leu Ile
[4022]	1880 1885 1890
[4023]	Arg Asn Arg Ser Thr Asp Leu Asp Ala Arg Met Ala Asp Gly Ser
[4024]	1895 1900 1905
[4025]	Thr Ala Leu Ile Leu Ala Ala Arg Leu Ala Val Glu Gly Met Val
[4026]	1910 1915 1920
[4027]	Glu Glu Leu Ile Ala Ser His Ala Asp Val Asn Ala Val Asp Glu
[4028]	1925 1930 1935
[4029]	Leu Gly Lys Ser Ala Leu His Trp Ala Ala Ala Val Asn Asn Val
[4030]	1940 1945 1950
[4031]	Glu Ala Thr Leu Ala Leu Leu Lys Asn Gly Ala Asn Lys Asp Met
[4032]	1955 1960 1965
[4033]	Gln Asp Ser Lys Glu Glu Thr Pro Leu Phe Leu Ala Ala Arg Glu
[4034]	1970 1975 1980
[4035]	Gly Ser Tyr Glu Ala Ala Lys Leu Leu Leu Asp His Leu Ala Asn
[4036]	1985 1990 1995
[4037]	Arg Glu Ile Thr Asp His Leu Asp Arg Leu Pro Arg Asp Val Ala
[4038]	2000 2005 2010
[4039]	Gln Glu Arg Leu His Gln Asp Ile Val Arg Leu Leu Asp Gln Pro
[4040]	2015 2020 2025
[4041]	Ser Gly Pro Arg Ser Pro Ser Gly Pro His Gly Leu Gly Pro Leu
[4042]	2030 2035 2040
[4043]	Leu Cys Pro Pro Gly Ala Phe Leu Pro Gly Leu Lys Ala Val Gln
[4044]	2045 2050 2055
[4045]	Ser Gly Thr Lys Lys Ser Arg Arg Pro Pro Gly Lys Thr Gly Leu
[4046]	2060 2065 2070
[4047]	Gly Pro Gln Gly Thr Arg Gly Arg Gly Lys Lys Leu Thr Leu Ala
[4048]	2075 2080 2085
[4049]	Cys Pro Gly Pro Leu Ala Asp Ser Ser Val Thr Leu Ser Pro Val
[4050]	2090 2095 2100
[4051]	Asp Ser Leu Asp Ser Pro Arg Pro Phe Ser Gly Pro Pro Ala Ser
[4052]	2105 2110 2115
[4053]	Pro Gly Gly Phe Pro Leu Glu Gly Pro Tyr Ala Thr Thr Ala Thr
[4054]	2120 2125 2130
[4055]	Ala Val Ser Leu Ala Gln Leu Gly Ala Ser Arg Ala Gly Pro Leu

[4056]	2135	2140	2145
[4057]	Gly Arg Gln Pro Pro Gly Gly Cys Val Leu Ser Phe Gly Leu Leu		
[4058]	2150	2155	2160
[4059]	Asn Pro Val Ala Val Pro Leu Asp Trp Ala Arg Leu Pro Pro Pro		
[4060]	2165	2170	2175
[4061]	Ala Pro Pro Gly Pro Ser Phe Leu Leu Pro Leu Ala Pro Gly Pro		
[4062]	2180	2185	2190
[4063]	Gln Leu Leu Asn Pro Gly Ala Pro Val Ser Pro Gln Glu Arg Pro		
[4064]	2195	2200	2205
[4065]	Pro Pro Tyr Leu Ala Ala Pro Gly His Gly Glu Glu Tyr Pro Ala		
[4066]	2210	2215	2220
[4067]	Ala Gly Thr Arg Ser Ser Pro Thr Lys Ala Arg Phe Leu Arg Val		
[4068]	2225	2230	2235
[4069]	Pro Ser Glu His Pro Tyr Leu Thr Pro Ser Pro Glu Ser Pro Glu		
[4070]	2240	2245	2250
[4071]	His Trp Ala Ser Pro Ser Pro Pro Ser Leu Ser Asp Trp Ser Asp		
[4072]	2255	2260	2265
[4073]	Ser Thr Pro Ser Pro Ala Thr Ala Thr Asn Ala Thr Ala Ser Gly		
[4074]	2270	2275	2280
[4075]	Ala Leu Pro Ala Gln Pro His Pro Ile Ser Val Pro Ser Leu Pro		
[4076]	2285	2290	2295
[4077]	Gln Ser Gln Thr Gln Leu Gly Pro Gln Pro Glu Val Thr Pro Lys		
[4078]	2300	2305	2310
[4079]	Arg Gln Val Met Ala		
[4080]	2315		
[4081]	<210> 14		
[4082]	<211> 2471		
[4083]	<212> PRT		
[4084]	<213> 褐家鼠 (Rattus norvegicus)		
[4085]	<400> 14		
[4086]	Met Pro Ala Leu Arg Pro Ala Ala Leu Arg Ala Leu Leu Trp Leu Trp		
[4087]	1 5 10 15		
[4088]	Leu Cys Gly Ala Gly Pro Ala His Ala Leu Gln Cys Arg Gly Gly Gln		
[4089]	20 25 30		
[4090]	Glu Pro Cys Val Asn Glu Gly Thr Cys Val Thr Tyr His Asn Gly Thr		
[4091]	35 40 45		
[4092]	Gly Tyr Cys Arg Cys Pro Glu Gly Phe Leu Gly Glu Tyr Cys Gln His		
[4093]	50 55 60		
[4094]	Arg Asp Pro Cys Glu Lys Asn Arg Cys Gln Asn Gly Gly Thr Cys Val		

[4095]	65	70	75	80
[4096]	Thr Gln Ala Met Leu Gly Lys Ala Thr Cys Arg Cys Ala Pro Gly Phe			
[4097]	85	90	95	
[4098]	Thr Gly Glu Asp Cys Gln Tyr Ser Thr Ser His Pro Cys Phe Val Ser			
[4099]	100	105	110	
[4100]	Arg Pro Cys Gln Asn Gly Gly Thr Cys His Met Leu Ser Trp Asp Thr			
[4101]	115	120	125	
[4102]	Tyr Glu Cys Thr Cys Gln Val Gly Phe Thr Gly Lys Gln Cys Gln Trp			
[4103]	130	135	140	
[4104]	Thr Asp Val Cys Leu Ser His Pro Cys Glu Asn Gly Ser Thr Cys Ser			
[4105]	145	150	155	160
[4106]	Ser Val Ala Asn Gln Phe Ser Cys Arg Cys Pro Ala Gly Ile Thr Gly			
[4107]	165	170	175	
[4108]	Gln Lys Cys Asp Ala Asp Ile Asn Glu Cys Asp Ile Pro Gly Arg Cys			
[4109]	180	185	190	
[4110]	Gln His Gly Gly Thr Cys Leu Asn Leu Pro Gly Ser Tyr Arg Cys Gln			
[4111]	195	200	205	
[4112]	Cys Pro Gln Arg Phe Thr Gly Gln His Cys Asp Ser Pro Tyr Val Pro			
[4113]	210	215	220	
[4114]	Cys Ala Pro Ser Pro Cys Val Asn Gly Gly Thr Cys Arg Gln Thr Gly			
[4115]	225	230	235	240
[4116]	Asp Phe Thr Ser Glu Cys His Cys Leu Pro Gly Phe Glu Gly Ser Asn			
[4117]	245	250	255	
[4118]	Cys Glu Arg Asn Ile Asp Asp Cys Pro Asn His Lys Cys Gln Asn Gly			
[4119]	260	265	270	
[4120]	Gly Val Cys Val Asp Gly Val Asn Thr Tyr Asn Cys Arg Cys Pro Pro			
[4121]	275	280	285	
[4122]	Gln Trp Thr Gly Gln Phe Cys Thr Glu Asp Val Asp Glu Cys Leu Leu			
[4123]	290	295	300	
[4124]	Gln Pro Asn Ala Cys Gln Asn Gly Gly Thr Cys Thr Asn Arg Asn Gly			
[4125]	305	310	315	320
[4126]	Gly Tyr Gly Cys Val Cys Val Asn Gly Trp Ser Gly Asp Asp Cys Ser			
[4127]	325	330	335	
[4128]	Glu Asn Ile Asp Asp Cys Ala Phe Ala Ser Cys Thr Pro Gly Ser Thr			
[4129]	340	345	350	
[4130]	Cys Ile Asp Arg Val Ala Ser Phe Ser Cys Leu Cys Pro Glu Gly Lys			
[4131]	355	360	365	
[4132]	Ala Gly Leu Leu Cys His Leu Asp Asp Ala Cys Ile Ser Asn Pro Cys			
[4133]	370	375	380	

[4134]	His	Lys	Gly	Ala	Leu	Cys	Asp	Thr	Asn	Pro	Leu	Asn	Gly	Gln	Tyr	Ile
[4135]	385					390					395					400
[4136]	Cys	Thr	Cys	Pro	Gln	Ala	Tyr	Lys	Gly	Ala	Asp	Cys	Thr	Glu	Asp	Val
[4137]					405					410						415
[4138]	Asp	Glu	Cys	Ala	Met	Ala	Asn	Ser	Asn	Pro	Cys	Glu	His	Ala	Gly	Lys
[4139]				420					425					430		
[4140]	Cys	Val	Asn	Thr	Asp	Gly	Ala	Phe	His	Cys	Glu	Cys	Leu	Lys	Gly	Tyr
[4141]			435					440					445			
[4142]	Ala	Gly	Pro	Arg	Cys	Glu	Met	Asp	Ile	Asn	Glu	Cys	His	Ser	Asp	Pro
[4143]		450					455					460				
[4144]	Cys	Gln	Asn	Asp	Ala	Thr	Cys	Leu	Asp	Lys	Ile	Gly	Gly	Phe	Thr	Cys
[4145]	465					470				475						480
[4146]	Leu	Cys	Met	Pro	Gly	Phe	Lys	Gly	Val	His	Cys	Glu	Leu	Glu	Val	Asn
[4147]				485					490							495
[4148]	Glu	Cys	Gln	Ser	Asn	Pro	Cys	Val	Asn	Asn	Gly	Gln	Cys	Val	Asp	Lys
[4149]				500					505					510		
[4150]	Val	Asn	Arg	Phe	Gln	Cys	Leu	Cys	Pro	Pro	Gly	Phe	Thr	Gly	Pro	Val
[4151]			515						520					525		
[4152]	Cys	Gln	Ile	Asp	Ile	Asp	Asp	Cys	Ser	Ser	Thr	Pro	Cys	Leu	Asn	Gly
[4153]		530					535					540				
[4154]	Ala	Lys	Cys	Ile	Asp	His	Pro	Asn	Gly	Tyr	Glu	Cys	Gln	Cys	Ala	Thr
[4155]	545					550					555					560
[4156]	Gly	Phe	Thr	Gly	Thr	Leu	Cys	Asp	Glu	Asn	Ile	Asp	Asn	Cys	Asp	Pro
[4157]				565					570					575		
[4158]	Asp	Pro	Cys	His	His	Gly	Gln	Cys	Gln	Asp	Gly	Ile	Asp	Ser	Tyr	Thr
[4159]				580					585					590		
[4160]	Cys	Ile	Cys	Asn	Pro	Gly	Tyr	Met	Gly	Ala	Ile	Cys	Ser	Asp	Gln	Ile
[4161]		595					600					605				
[4162]	Asp	Glu	Cys	Tyr	Ser	Ser	Pro	Cys	Leu	Asn	Asp	Gly	Arg	Cys	Ile	Asp
[4163]		610					615					620				
[4164]	Leu	Val	Asn	Gly	Tyr	Gln	Cys	Asn	Cys	Gln	Pro	Gly	Thr	Ser	Gly	Leu
[4165]	625					630					635					640
[4166]	Asn	Cys	Glu	Ile	Asn	Phe	Asp	Asp	Cys	Ala	Ser	Asn	Pro	Cys	Leu	His
[4167]				645					650					655		
[4168]	Gly	Ala	Cys	Val	Asp	Gly	Ile	Asn	Arg	Tyr	Ser	Cys	Val	Cys	Ser	Pro
[4169]				660					665					670		
[4170]	Gly	Phe	Thr	Gly	Gln	Arg	Cys	Asn	Ile	Asp	Ile	Asp	Glu	Cys	Ala	Ser
[4171]			675						680				685			
[4172]	Asn	Pro	Cys	Arg	Lys	Asp	Ala	Thr	Cys	Ile	Asn	Asp	Val	Asn	Gly	Phe

[4173]	690	695	700
[4174]	Arg Cys Met Cys Pro Glu Gly Pro His His Pro Ser Cys Tyr Ser Gln		
[4175]	705	710	715
[4176]	Val Asn Glu Cys Leu Ser Ser Pro Cys Ile His Gly Asn Cys Thr Gly		
[4177]	725	730	735
[4178]	Gly Leu Ser Gly Tyr Lys Cys Leu Cys Asp Ala Gly Trp Val Gly Ile		
[4179]	740	745	750
[4180]	Asn Cys Glu Val Asp Lys Asn Glu Cys Leu Ser Asn Pro Cys Gln Asn		
[4181]	755	760	765
[4182]	Gly Gly Thr Cys Asn Asn Leu Val Asn Gly Tyr Arg Cys Thr Cys Lys		
[4183]	770	775	780
[4184]	Lys Gly Phe Lys Gly Tyr Asn Cys Gln Val Asn Ile Asp Glu Cys Ala		
[4185]	785	790	795
[4186]	Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gln Gly Thr Cys Leu Asp Asp Val Ser Gly		
[4187]	805	810	815
[4188]	Tyr Thr Cys His Cys Met Leu Pro Tyr Thr Gly Lys Asn Cys Gln Thr		
[4189]	820	825	830
[4190]	Val Leu Ala Pro Cys Ser Pro Asn Pro Cys Glu Asn Ala Ala Val Cys		
[4191]	835	840	845
[4192]	Lys Glu Ala Pro Asn Phe Glu Ser Phe Thr Cys Leu Cys Ala Pro Gly		
[4193]	850	855	860
[4194]	Trp Gln Gly Gln Arg Cys Thr Val Asp Val Asp Glu Cys Val Ser Lys		
[4195]	865	870	875
[4196]	Pro Cys Met Asn Asn Gly Ile Cys His Asn Thr Gln Gly Ser Tyr Met		
[4197]	885	890	895
[4198]	Cys Glu Cys Pro Pro Gly Phe Ser Gly Met Asp Cys Glu Glu Asp Ile		
[4199]	900	905	910
[4200]	Asn Asp Cys Leu Ala Asn Pro Cys Gln Asn Gly Gly Ser Cys Val Asp		
[4201]	915	920	925
[4202]	Lys Val Asn Thr Phe Ser Cys Leu Cys Leu Pro Gly Phe Val Gly Asp		
[4203]	930	935	940
[4204]	Lys Cys Gln Thr Asp Met Asn Glu Cys Leu Ser Glu Pro Cys Lys Asn		
[4205]	945	950	955
[4206]	Gly Gly Thr Cys Ser Asp Tyr Val Asn Ser Tyr Thr Cys Thr Cys Pro		
[4207]	965	970	975
[4208]	Ala Gly Phe His Gly Val His Cys Glu Asn Asn Ile Asp Glu Cys Thr		
[4209]	980	985	990
[4210]	Glu Ser Ser Cys Phe Asn Gly Gly Thr Cys Val Asp Gly Ile Asn Ser		
[4211]	995	1000	1005

[4212]	Phe Ser Cys Leu Cys Pro Val Gly Phe Thr Gly Pro Phe Cys Leu
[4213]	1010 1015 1020
[4214]	His Asp Ile Asn Glu Cys Ser Ser Asn Pro Cys Leu Asn Ser Gly
[4215]	1025 1030 1035
[4216]	Thr Cys Val Asp Gly Leu Gly Thr Tyr Arg Cys Thr Cys Pro Leu
[4217]	1040 1045 1050
[4218]	Gly Tyr Thr Gly Lys Asn Cys Gln Thr Leu Val Asn Leu Cys Ser
[4219]	1055 1060 1065
[4220]	Pro Ser Pro Cys Lys Asn Lys Gly Thr Cys Ala Gln Glu Lys Ala
[4221]	1070 1075 1080
[4222]	Arg Pro Arg Cys Leu Cys Pro Pro Gly Trp Asp Gly Ala Tyr Cys
[4223]	1085 1090 1095
[4224]	Asp Val Leu Asn Val Ser Cys Lys Ala Ala Ala Leu Gln Lys Gly
[4225]	1100 1105 1110
[4226]	Val Pro Val Glu His Leu Cys Gln His Ser Gly Ile Cys Ile Asn
[4227]	1115 1120 1125
[4228]	Ala Gly Asn Thr His His Cys Gln Cys Pro Leu Gly Tyr Thr Gly
[4229]	1130 1135 1140
[4230]	Ser Tyr Cys Glu Glu Gln Leu Asp Glu Cys Ala Ser Asn Pro Cys
[4231]	1145 1150 1155
[4232]	Gln His Gly Ala Thr Cys Ser Asp Phe Ile Gly Gly Tyr Arg Cys
[4233]	1160 1165 1170
[4234]	Glu Cys Val Pro Gly Tyr Gln Gly Val Asn Cys Glu Tyr Glu Val
[4235]	1175 1180 1185
[4236]	Asp Glu Cys Gln Asn Gln Pro Cys Gln Asn Gly Gly Thr Cys Ile
[4237]	1190 1195 1200
[4238]	Asp Leu Val Asn His Phe Lys Cys Ser Cys Pro Pro Gly Thr Arg
[4239]	1205 1210 1215
[4240]	Gly Leu Leu Cys Glu Glu Asn Ile Asp Asp Cys Ala Gly Ala Pro
[4241]	1220 1225 1230
[4242]	His Cys Leu Asn Gly Gly Gln Cys Val Asp Arg Ile Gly Gly Tyr
[4243]	1235 1240 1245
[4244]	Ser Cys Arg Cys Leu Pro Gly Phe Ala Gly Glu Arg Cys Glu Gly
[4245]	1250 1255 1260
[4246]	Asp Ile Asn Glu Cys Leu Ser Asn Pro Cys Ser Ser Glu Gly Ser
[4247]	1265 1270 1275
[4248]	Leu Asp Cys Ile Gln Leu Lys Asn Asn Tyr Gln Cys Val Cys Arg
[4249]	1280 1285 1290
[4250]	Ser Ala Phe Thr Gly Arg His Cys Glu Thr Phe Leu Asp Val Cys

[4251]	1295	1300	1305
[4252]	Pro Gln Lys Pro Cys Leu Asn Gly Gly Thr Cys Ala Val Ala Ser		
[4253]	1310	1315	1320
[4254]	Asn Val Pro Asp Gly Phe Ile Cys Arg Cys Pro Pro Gly Phe Ser		
[4255]	1325	1330	1335
[4256]	Gly Ala Arg Cys Gln Ser Ser Cys Gly Gln Val Lys Cys Arg Arg		
[4257]	1340	1345	1350
[4258]	Gly Glu Gln Cys Val His Thr Ala Ser Gly Pro His Cys Phe Cys		
[4259]	1355	1360	1365
[4260]	Pro Asn His Lys Asp Cys Glu Ser Gly Cys Ala Ser Asn Pro Cys		
[4261]	1370	1375	1380
[4262]	Gln His Gly Gly Thr Cys Tyr Pro Gln Arg Gln Pro Pro Tyr Tyr		
[4263]	1385	1390	1395
[4264]	Ser Cys Arg Cys Ser Pro Pro Phe Trp Gly Ser His Cys Glu Ser		
[4265]	1400	1405	1410
[4266]	Tyr Thr Ala Pro Thr Ser Thr Pro Pro Ala Thr Cys Leu Ser Gln		
[4267]	1415	1420	1425
[4268]	Tyr Cys Ala Asp Lys Ala Arg Asp Gly Ile Cys Asp Glu Ala Cys		
[4269]	1430	1435	1440
[4270]	Asn Ser His Ala Cys Gln Trp Asp Gly Gly Asp Cys Ser Leu Thr		
[4271]	1445	1450	1455
[4272]	Met Glu Asp Pro Trp Ala Asn Cys Thr Ser Ser Leu Arg Cys Trp		
[4273]	1460	1465	1470
[4274]	Glu Tyr Ile Asn Asn Gln Cys Asp Glu Leu Cys Asn Thr Ala Glu		
[4275]	1475	1480	1485
[4276]	Cys Leu Phe Asp Asn Phe Glu Cys Gln Arg Asn Ser Lys Thr Cys		
[4277]	1490	1495	1500
[4278]	Lys Tyr Asp Lys Tyr Cys Ala Asp His Phe Lys Asp Asn His Cys		
[4279]	1505	1510	1515
[4280]	Asp Lys Gly Cys Asn Asn Glu Glu Cys Gly Trp Asp Gly Leu Asp		
[4281]	1520	1525	1530
[4282]	Cys Ala Ala Asp Gln Pro Glu Asn Leu Ala Glu Gly Ile Leu Val		
[4283]	1535	1540	1545
[4284]	Ile Val Val Leu Leu Pro Pro Glu Gln Leu Leu Gln Asp Ser Arg		
[4285]	1550	1555	1560
[4286]	Ser Phe Leu Arg Ala Leu Gly Thr Leu Leu His Thr Asn Leu Arg		
[4287]	1565	1570	1575
[4288]	Ile Lys Gln Asp Ser Gln Gly Ala Leu Met Val Tyr Pro Tyr Tyr		
[4289]	1580	1585	1590

[4290]	Gly	Glu	Lys	Ser	Ala	Ala	Met	Lys	Lys	Gln	Lys	Val	Ala	Arg	Arg
[4291]		1595					1600					1605			
[4292]	Ser	Leu	Pro	Asp	Glu	Gln	Glu	Gln	Glu	Ile	Ile	Gly	Ser	Lys	Val
[4293]		1610					1615					1620			
[4294]	Phe	Leu	Glu	Ile	Asp	Asn	Arg	Gln	Cys	Val	Gln	Asp	Ser	Asp	Gln
[4295]		1625					1630					1635			
[4296]	Cys	Phe	Lys	Asn	Thr	Asp	Ala	Ala	Ala	Ala	Leu	Leu	Ala	Ser	His
[4297]		1640					1645					1650			
[4298]	Ala	Ile	Gln	Gly	Thr	Leu	Ser	Tyr	Pro	Leu	Val	Ser	Val	Val	Ser
[4299]		1655					1660					1665			
[4300]	Glu	Ser	Glu	Asp	Pro	Arg	Asn	Thr	Pro	Leu	Leu	Tyr	Leu	Leu	Ala
[4301]		1670					1675					1680			
[4302]	Val	Ala	Val	Val	Ile	Ile	Leu	Phe	Leu	Ile	Leu	Leu	Gly	Val	Ile
[4303]		1685					1690					1695			
[4304]	Met	Ala	Lys	Arg	Lys	Arg	Lys	His	Gly	Phe	Leu	Trp	Leu	Pro	Glu
[4305]		1700					1705					1710			
[4306]	Gly	Phe	Thr	Leu	Arg	Arg	Asp	Ser	Ser	Asn	His	Lys	Arg	Arg	Glu
[4307]		1715					1720					1725			
[4308]	Pro	Val	Gly	Gln	Asp	Ala	Val	Gly	Leu	Lys	Asn	Leu	Ser	Val	Gln
[4309]		1730					1735					1740			
[4310]	Val	Ser	Glu	Ala	Asn	Leu	Ile	Gly	Ser	Thr	Thr	Ser	Glu	His	Trp
[4311]		1745					1750					1755			
[4312]	Gly	Asp	Asp	Glu	Gly	Pro	Gln	Pro	Lys	Lys	Ala	Lys	Ala	Glu	Asp
[4313]		1760					1765					1770			
[4314]	Asp	Glu	Ala	Leu	Leu	Ser	Glu	Asp	Asp	Pro	Val	Asp	Arg	Arg	Pro
[4315]		1775					1780					1785			
[4316]	Trp	Thr	Gln	Gln	His	Leu	Glu	Ala	Ala	Asp	Ile	Arg	Arg	Thr	Pro
[4317]		1790					1795					1800			
[4318]	Ser	Leu	Ala	Leu	Thr	Pro	Pro	Gln	Ala	Glu	Gln	Glu	Val	Asp	Val
[4319]		1805					1810					1815			
[4320]	Leu	Asp	Val	Asn	Val	Arg	Gly	Pro	Asp	Gly	Cys	Thr	Pro	Leu	Met
[4321]		1820					1825					1830			
[4322]	Leu	Ala	Ser	Leu	Arg	Gly	Gly	Ser	Ser	Asp	Leu	Ser	Asp	Glu	Asp
[4323]		1835					1840					1845			
[4324]	Glu	Asp	Ala	Glu	Asp	Ser	Ser	Ala	Asn	Ile	Ile	Thr	Asp	Leu	Val
[4325]		1850					1855					1860			
[4326]	Tyr	Gln	Gly	Ala	Ser	Leu	Gln	Ala	Gln	Thr	Asp	Arg	Thr	Gly	Glu
[4327]		1865					1870					1875			
[4328]	Met	Ala	Leu	His	Leu	Ala	Ala	Arg	Tyr	Ser	Arg	Ala	Asp	Ala	Ala

[4329]	1880	1885	1890
[4330]	Lys Arg Leu Leu Asp Ala	Gly Ala Asp Ala Asn	Ala Gln Asp Asn
[4331]	1895	1900	1905
[4332]	Met Gly Arg Cys Pro Leu	His Ala Ala Val Ala	Ala Asp Ala Gln
[4333]	1910	1915	1920
[4334]	Gly Val Phe Gln Ile Leu	Ile Arg Asn Arg Val	Thr Asp Leu Asp
[4335]	1925	1930	1935
[4336]	Ala Arg Met Asn Asp Gly	Thr Thr Pro Leu Ile	Leu Ala Ala Arg
[4337]	1940	1945	1950
[4338]	Leu Ala Val Glu Gly Met	Val Ala Glu Leu Ile	Asn Cys Gln Ala
[4339]	1955	1960	1965
[4340]	Asp Val Asn Ala Val Asp	Asp His Gly Lys Ser	Ala Leu His Trp
[4341]	1970	1975	1980
[4342]	Ala Ala Ala Val Asn Asn	Val Glu Ala Thr Leu	Leu Leu Leu Lys
[4343]	1985	1990	1995
[4344]	Asn Gly Ala Asn Arg Asp	Met Gln Asp Asn Lys	Glu Glu Thr Pro
[4345]	2000	2005	2010
[4346]	Leu Phe Leu Ala Ala Arg	Glu Gly Ser Tyr Glu	Ala Ala Lys Ile
[4347]	2015	2020	2025
[4348]	Leu Leu Asp His Phe Ala	Asn Arg Asp Ile Thr	Asp His Met Asp
[4349]	2030	2035	2040
[4350]	Arg Leu Pro Arg Asp Val	Ala Arg Asp Arg Met	His His Asp Ile
[4351]	2045	2050	2055
[4352]	Val Arg Leu Leu Asp Glu	Tyr Asn Val Thr Pro	Ser Pro Pro Gly
[4353]	2060	2065	2070
[4354]	Thr Val Leu Thr Ser Ala	Leu Ser Pro Val Leu	Cys Gly Pro Asn
[4355]	2075	2080	2085
[4356]	Arg Ser Phe Leu Ser Leu	Lys His Thr Pro Met	Gly Lys Lys Ala
[4357]	2090	2095	2100
[4358]	Arg Arg Pro Asn Thr Lys	Ser Thr Met Pro Thr	Ser Leu Pro Asn
[4359]	2105	2110	2115
[4360]	Leu Ala Lys Glu Ala Lys	Asp Val Lys Gly Ser	Arg Arg Lys Lys
[4361]	2120	2125	2130
[4362]	Cys Leu Asn Glu Lys Val	Gln Leu Ser Glu Ser	Ser Val Thr Leu
[4363]	2135	2140	2145
[4364]	Ser Pro Val Asp Ser Leu	Glu Ser Pro His Thr	Tyr Val Ser Asp
[4365]	2150	2155	2160
[4366]	Ala Thr Ser Ser Pro Met	Ile Thr Ser Pro Gly	Ile Leu Gln Ala
[4367]	2165	2170	2175

[4368]	Ser Pro Thr Pro Leu Leu Ala Ala Ala Pro Ala Ala Pro Val His
[4369]	2180 2185 2190
[4370]	Ala Gln His Ala Leu Ser Phe Ser Asn Leu His Glu Met Gln Pro
[4371]	2195 2200 2205
[4372]	Leu Arg Pro Gly Ala Ser Thr Val Leu Pro Ser Val Ser Gln Leu
[4373]	2210 2215 2220
[4374]	Leu Ser His His His Ile Val Pro Pro Gly Ser Gly Ser Ala Gly
[4375]	2225 2230 2235
[4376]	Ser Leu Gly Arg Leu His Ser Val Pro Val Pro Ser Asp Trp Met
[4377]	2240 2245 2250
[4378]	Asn Arg Val Glu Met Ser Glu Thr Gln Tyr Ser Glu Met Phe Gly
[4379]	2255 2260 2265
[4380]	Met Val Leu Ala Pro Ala Glu Gly Thr His Pro Gly Met Ala Ala
[4381]	2270 2275 2280
[4382]	Pro Gln Ser Arg Ala Pro Glu Gly Lys Pro Ile Pro Thr Gln Arg
[4383]	2285 2290 2295
[4384]	Glu Pro Leu Pro Pro Ile Val Thr Phe Gln Leu Ile Pro Lys Gly
[4385]	2300 2305 2310
[4386]	Ser Leu Ala Gln Ala Ala Gly Ala Pro Gln Thr Gln Ser Gly Cys
[4387]	2315 2320 2325
[4388]	Pro Pro Ala Val Ala Gly Pro Leu Pro Ser Met Tyr Gln Ile Pro
[4389]	2330 2335 2340
[4390]	Glu Met Ala Arg Leu Pro Ser Val Ala Phe Pro Pro Thr Met Met
[4391]	2345 2350 2355
[4392]	Pro Gln Gln Glu Gly Gln Val Ala Gln Thr Ile Val Pro Thr Tyr
[4393]	2360 2365 2370
[4394]	His Pro Phe Pro Ala Ser Val Gly Lys Tyr Pro Thr Pro Pro Ser
[4395]	2375 2380 2385
[4396]	Gln His Ser Tyr Ala Ser Ser Asn Ala Ala Glu Arg Thr Pro Asn
[4397]	2390 2395 2400
[4398]	His Gly Gly His Leu Gln Gly Glu His Pro Tyr Leu Thr Pro Ser
[4399]	2405 2410 2415
[4400]	Pro Glu Ser Pro Asp Gln Trp Ser Ser Ser Ser Pro His Ser Ala
[4401]	2420 2425 2430
[4402]	Ser Asp Trp Ser Asp Val Thr Thr Ser Pro Thr Pro Gly Gly Gly
[4403]	2435 2440 2445
[4404]	Gly Gly Gly Gln Arg Gly Pro Gly Thr His Met Ser Glu Pro Pro
[4405]	2450 2455 2460
[4406]	His Ser Asn Met Gln Val Tyr Ala

[4407]	2465	2470
[4408]	<210> 15	
[4409]	<211> 2319	
[4410]	<212> PRT	
[4411]	<213> 褐家鼠 (Rattus norvegicus)	
[4412]	<400> 15	
[4413]	Met Gly Pro Gly Ala Arg Gly Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Leu Met Ala	
[4414]	1 5 10 15	
[4415]	Leu Pro Pro Pro Pro Pro Pro Met Arg Ala Leu Pro Leu Leu Leu Leu	
[4416]	20 25 30	
[4417]	Leu Leu Ala Gly Leu Gly Ala Ala Ala Pro Pro Cys Leu Asp Gly Ser	
[4418]	35 40 45	
[4419]	Pro Cys Ala Asn Gly Gly Arg Cys Thr His Gln Gln Pro Ser Arg Glu	
[4420]	50 55 60	
[4421]	Ala Ala Cys Leu Cys Leu Pro Gly Trp Val Gly Glu Arg Cys Gln Leu	
[4422]	65 70 75 80	
[4423]	Glu Asp Pro Cys His Ser Gly Pro Cys Ala Gly Arg Gly Val Cys Gln	
[4424]	85 90 95	
[4425]	Ser Ser Val Val Ala Gly Val Ala Arg Phe Ser Cys Arg Cys Leu Arg	
[4426]	100 105 110	
[4427]	Gly Phe Arg Gly Pro Asp Cys Ser Leu Pro Asp Pro Cys Phe Ser Ser	
[4428]	115 120 125	
[4429]	Pro Cys Ala His Gly Ala Pro Cys Ser Val Gly Ser Asp Gly Arg Tyr	
[4430]	130 135 140	
[4431]	Ala Cys Ala Cys Pro Pro Gly Tyr Gln Gly Arg Asn Cys Arg Ser Asp	
[4432]	145 150 155 160	
[4433]	Ile Asp Glu Cys Arg Ala Gly Ala Ser Cys Arg His Gly Gly Thr Cys	
[4434]	165 170 175	
[4435]	Ile Asn Thr Pro Gly Ser Phe His Cys Leu Cys Pro Leu Gly Tyr Thr	
[4436]	180 185 190	
[4437]	Gly Leu Leu Cys Glu Asn Pro Ile Val Pro Cys Ala Pro Ser Pro Cys	
[4438]	195 200 205	
[4439]	Arg Asn Gly Gly Thr Cys Arg Gln Ser Ser Asp Val Thr Tyr Asp Cys	
[4440]	210 215 220	
[4441]	Ala Cys Leu Pro Gly Phe Glu Gly Gln Asn Cys Glu Val Asn Val Asp	
[4442]	225 230 235 240	
[4443]	Asp Cys Pro Gly His Arg Cys Leu Asn Gly Gly Thr Cys Val Asp Gly	
[4444]	245 250 255	
[4445]	Val Asn Thr Tyr Asn Cys Gln Cys Pro Pro Glu Trp Thr Gly Gln Phe	

[4446]	260	265	270
[4447]	Cys Thr Glu Asp Val Asp Glu Cys Gln Leu Gln Pro Asn Ala Cys His		
[4448]	275	280	285
[4449]	Asn Gly Gly Thr Cys Phe Asn Leu Leu Gly Gly His Ser Cys Val Cys		
[4450]	290	295	300
[4451]	Val Asn Gly Trp Thr Gly Glu Ser Cys Ser Gln Asn Ile Asp Asp Cys		
[4452]	305	310	315
[4453]	Ala Thr Ala Val Cys Phe His Gly Ala Thr Cys His Asp Arg Val Ala		
[4454]	325	330	335
[4455]	Ser Phe Tyr Cys Ala Cys Pro Met Gly Lys Thr Gly Leu Leu Cys His		
[4456]	340	345	350
[4457]	Leu Asp Asp Ala Cys Val Ser Asn Pro Cys His Glu Asp Ala Ile Cys		
[4458]	355	360	365
[4459]	Asp Thr Asn Pro Val Ser Gly Arg Ala Ile Cys Thr Cys Pro Pro Gly		
[4460]	370	375	380
[4461]	Phe Thr Gly Gly Ala Cys Asp Gln Asp Val Asp Glu Cys Ser Ile Gly		
[4462]	385	390	395
[4463]	Ala Asn Pro Cys Glu His Leu Gly Arg Cys Val Asn Thr Gln Gly Ser		
[4464]	405	410	415
[4465]	Phe Leu Cys Gln Cys Gly Arg Gly Tyr Thr Gly Pro Arg Cys Glu Thr		
[4466]	420	425	430
[4467]	Asp Val Asn Glu Cys Leu Ser Gly Pro Cys Arg Asn Gln Ala Thr Cys		
[4468]	435	440	445
[4469]	Leu Asp Arg Ile Gly Gln Phe Thr Cys Ile Cys Met Ala Gly Phe Thr		
[4470]	450	455	460
[4471]	Gly Thr Phe Cys Glu Val Asp Ile Asp Glu Cys Gln Ser Ser Pro Cys		
[4472]	465	470	475
[4473]	Val Asn Gly Gly Val Cys Lys Asp Arg Val Asn Gly Phe Ser Cys Thr		
[4474]	485	490	495
[4475]	Cys Pro Ser Gly Phe Ser Gly Ser Thr Cys Gln Leu Asp Val Asp Glu		
[4476]	500	505	510
[4477]	Cys Ala Ser Thr Pro Cys Arg Asn Gly Ala Lys Cys Val Asp Gln Pro		
[4478]	515	520	525
[4479]	Asp Gly Tyr Glu Cys Arg Cys Ala Glu Gly Phe Glu Gly Thr Leu Cys		
[4480]	530	535	540
[4481]	Glu Arg Asn Val Asp Asp Cys Ser Pro Asp Pro Cys His His Gly Arg		
[4482]	545	550	555
[4483]	Cys Val Asp Gly Ile Ala Ser Phe Ser Cys Ala Cys Ala Pro Gly Tyr		
[4484]	565	570	575

[4485]	Thr	Gly	Ile	Arg	Cys	Glu	Ser	Gln	Val	Asp	Glu	Cys	Arg	Ser	Gln	Pro
[4486]				580					585						590	
[4487]	Cys	Arg	Tyr	Gly	Gly	Lys	Cys	Leu	Asp	Leu	Val	Asp	Lys	Tyr	Leu	Cys
[4488]				595				600							605	
[4489]	Arg	Cys	Pro	Pro	Gly	Thr	Thr	Gly	Val	Asn	Cys	Glu	Val	Asn	Ile	Asp
[4490]			610					615						620		
[4491]	Asp	Cys	Ala	Ser	Asn	Pro	Cys	Thr	Phe	Gly	Val	Cys	Arg	Asp	Gly	Ile
[4492]		625					630					635				640
[4493]	Asn	Arg	Tyr	Asp	Cys	Val	Cys	Gln	Pro	Gly	Phe	Thr	Gly	Pro	Leu	Cys
[4494]					645					650						655
[4495]	Asn	Val	Glu	Ile	Asn	Glu	Cys	Ala	Ser	Ser	Pro	Cys	Gly	Glu	Gly	Gly
[4496]				660						665						670
[4497]	Ser	Cys	Val	Asp	Gly	Glu	Asn	Gly	Phe	His	Cys	Leu	Cys	Pro	Pro	Gly
[4498]				675					680						685	
[4499]	Ser	Leu	Pro	Pro	Leu	Cys	Leu	Pro	Ala	Asn	His	Pro	Cys	Ala	His	Lys
[4500]			690						695					700		
[4501]	Pro	Cys	Ser	His	Gly	Val	Cys	His	Asp	Ala	Pro	Gly	Gly	Phe	Gln	Cys
[4502]		705					710						715			720
[4503]	Val	Cys	Asp	Pro	Gly	Trp	Ser	Gly	Pro	Arg	Cys	Ser	Gln	Ser	Leu	Ala
[4504]					725					730						735
[4505]	Pro	Asp	Ala	Cys	Glu	Ser	Gln	Pro	Cys	Gln	Ala	Gly	Gly	Thr	Cys	Thr
[4506]				740						745					750	
[4507]	Ser	Asp	Gly	Ile	Gly	Phe	His	Cys	Thr	Cys	Ala	Pro	Gly	Phe	Gln	Gly
[4508]			755						760						765	
[4509]	His	Gln	Cys	Glu	Val	Leu	Ser	Pro	Cys	Thr	Pro	Ser	Leu	Cys	Glu	His
[4510]			770						775						780	
[4511]	Gly	Gly	His	Cys	Glu	Ser	Asp	Pro	Asp	Gln	Leu	Thr	Val	Cys	Ser	Cys
[4512]		785					790					795				800
[4513]	Pro	Pro	Gly	Trp	Gln	Gly	Pro	Arg	Cys	Gln	Gln	Asp	Val	Asp	Glu	Cys
[4514]					805					810					815	
[4515]	Ala	Gly	Ala	Ser	Pro	Cys	Gly	Pro	His	Gly	Thr	Cys	Thr	Asn	Leu	Pro
[4516]				820						825					830	
[4517]	Gly	Ser	Phe	Arg	Cys	Ile	Cys	His	Gly	Gly	Tyr	Thr	Gly	Pro	Phe	Cys
[4518]			835						840						845	
[4519]	Asp	Gln	Asp	Ile	Asp	Asp	Cys	Asp	Pro	Asn	Pro	Cys	Leu	Asn	Gly	Gly
[4520]			850						855						860	
[4521]	Ser	Cys	Gln	Asp	Gly	Val	Gly	Ser	Phe	Ser	Cys	Ser	Cys	Leu	Ser	Gly
[4522]		865							870						875	880
[4523]	Phe	Ala	Gly	Pro	Arg	Cys	Ala	Arg	Asp	Val	Asp	Glu	Cys	Leu	Ser	Ser

[4524]					885					890						895
[4525]	Pro	Cys	Gly	Pro	Gly	Thr	Cys	Thr	Asp	His	Val	Ala	Ser	Phe	Thr	Cys
[4526]					900					905						910
[4527]	Thr	Cys	Pro	Pro	Gly	Tyr	Gly	Gly	Phe	His	Cys	Glu	Thr	Asp	Leu	Leu
[4528]					915					920						925
[4529]	Asp	Cys	Ser	Pro	Ser	Ser	Cys	Phe	Asn	Gly	Gly	Thr	Cys	Val	Asp	Gly
[4530]					930					935						940
[4531]	Val	Asn	Ser	Phe	Ser	Cys	Leu	Cys	Arg	Pro	Gly	Tyr	Thr	Gly	Thr	His
[4532]	945						950					955				960
[4533]	Cys	Gln	Tyr	Lys	Val	Asp	Pro	Cys	Phe	Ser	Arg	Pro	Cys	Leu	His	Gly
[4534]					965					970						975
[4535]	Gly	Ile	Cys	Asn	Pro	Thr	His	Ser	Gly	Phe	Glu	Cys	Thr	Cys	Arg	Glu
[4536]					980					985						990
[4537]	Gly	Phe	Thr	Gly	Asn	Gln	Cys	Gln	Asn	Pro	Val	Asp	Trp	Cys	Ser	Gln
[4538]					995					1000						1005
[4539]	Ala	Pro	Cys	Gln	Asn	Gly	Gly	Arg	Cys	Val	Gln	Thr	Gly	Ala	Tyr	
[4540]					1010					1015						1020
[4541]	Cys	Ile	Cys	Pro	Pro	Glu	Trp	Ser	Gly	Pro	Leu	Cys	Asp	Ile	Pro	
[4542]					1025					1030						1035
[4543]	Ser	Leu	Pro	Cys	Thr	Glu	Ala	Ala	Ala	His	Met	Gly	Val	Arg	Leu	
[4544]					1040					1045						1050
[4545]	Glu	Gln	Leu	Cys	Gln	Ala	Gly	Gly	Gln	Cys	Ile	Asp	Lys	Asp	His	
[4546]					1055					1060						1065
[4547]	Ser	His	Tyr	Cys	Val	Cys	Pro	Glu	Gly	Arg	Met	Gly	Ser	His	Cys	
[4548]					1070					1075						1080
[4549]	Glu	Gln	Glu	Val	Asp	Pro	Cys	Thr	Ala	Gln	Pro	Cys	Gln	His	Gly	
[4550]					1085					1090						1095
[4551]	Gly	Thr	Cys	Arg	Gly	Tyr	Met	Gly	Gly	Tyr	Val	Cys	Glu	Cys	Pro	
[4552]					1100					1105						1110
[4553]	Thr	Gly	Tyr	Ser	Gly	Asp	Ser	Cys	Glu	Asp	Asp	Val	Asp	Glu	Cys	
[4554]					1115					1120						1125
[4555]	Ala	Ser	Gln	Pro	Cys	Gln	Asn	Gly	Gly	Ser	Cys	Ile	Asp	Leu	Val	
[4556]					1130					1135						1140
[4557]	Ala	His	Tyr	Leu	Cys	Ser	Cys	Pro	Pro	Gly	Thr	Leu	Gly	Val	Leu	
[4558]					1145					1150						1155
[4559]	Cys	Glu	Ile	Asn	Glu	Asp	Asp	Cys	Gly	Pro	Gly	Pro	Ser	Leu	Asp	
[4560]					1160					1165						1170
[4561]	Ser	Gly	Leu	Arg	Cys	Leu	His	Asn	Gly	Thr	Cys	Val	Asp	Leu	Val	
[4562]					1175					1180						1185

[4563]	Gly Gly Phe Arg Cys Asn Cys Pro Pro Gly Tyr Thr Gly Leu His
[4564]	1190 1195 1200
[4565]	Cys Glu Ala Asp Ile Asn Glu Cys Arg Pro Gly Thr Cys His Ala
[4566]	1205 1210 1215
[4567]	Ala His Thr Arg Asp Cys Leu Gln Asp Pro Gly Gly His Phe Arg
[4568]	1220 1225 1230
[4569]	Cys Ile Cys Leu Pro Gly Phe Thr Gly Pro Arg Cys Gln Thr Ala
[4570]	1235 1240 1245
[4571]	Leu Phe Pro Cys Glu Ser Gln Pro Cys Gln His Gly Gly Gln Cys
[4572]	1250 1255 1260
[4573]	Arg Pro Ser Leu Gly Arg Gly Gly Gly Leu Thr Phe Thr Cys His
[4574]	1265 1270 1275
[4575]	Cys Val Gln Pro Phe Trp Gly Leu Arg Cys Glu Arg Val Ala Arg
[4576]	1280 1285 1290
[4577]	Ser Cys Arg Glu Leu Gln Cys Pro Val Gly Ile Pro Cys Gln Gln
[4578]	1295 1300 1305
[4579]	Thr Ala Arg Gly Pro Arg Cys Ala Cys Pro Pro Gly Leu Ser Gly
[4580]	1310 1315 1320
[4581]	Pro Ser Cys Arg Val Ser Arg Ala Ser Pro Ser Gly Ala Thr Asn
[4582]	1325 1330 1335
[4583]	Thr Ser Cys Ala Ala Thr Pro Cys Leu His Gly Gly Ser Cys Leu
[4584]	1340 1345 1350
[4585]	Pro Val Gln Ser Val Pro Phe Phe Arg Cys Val Cys Ala Pro Gly
[4586]	1355 1360 1365
[4587]	Trp Gly Gly Pro Arg Cys Glu Thr Pro Ser Ala Ala Pro Glu Val
[4588]	1370 1375 1380
[4589]	Pro Glu Glu Pro Arg Cys Pro Arg Ala Ala Cys Gln Ala Lys Arg
[4590]	1385 1390 1395
[4591]	Gly Asp Gln Asn Cys Asp Arg Glu Cys Asn Ser Pro Gly Cys Gly
[4592]	1400 1405 1410
[4593]	Trp Asp Gly Gly Asp Cys Ser Leu Asn Val Asp Asp Pro Trp Arg
[4594]	1415 1420 1425
[4595]	Gln Cys Glu Ala Leu Gln Cys Trp Arg Leu Phe Asn Asn Ser Arg
[4596]	1430 1435 1440
[4597]	Cys Asp Pro Ala Cys Ser Ser Pro Ala Cys Leu Tyr Asp Asn Phe
[4598]	1445 1450 1455
[4599]	Asp Cys Tyr Ser Gly Gly Arg Asp Arg Thr Cys Asn Pro Val Tyr
[4600]	1460 1465 1470
[4601]	Lys Lys Tyr Cys Ala Asp His Phe Ala Asp Gly Arg Cys Asp Gln

[4602]	1475	1480	1485
[4603]	Gly Cys Asn Thr Glu Glu Cys Gly Trp Asp Gly Leu Asp Cys Ala		
[4604]	1490	1495	1500
[4605]	Ser Glu Val Pro Ala Leu Leu Ala Arg Gly Val Leu Val Leu Thr		
[4606]	1505	1510	1515
[4607]	Val Leu Leu Pro Pro Glu Glu Leu Leu Arg Ser Ser Ala Asp Phe		
[4608]	1520	1525	1530
[4609]	Leu Gln Arg Leu Ser Ala Ile Leu Arg Thr Ser Leu Arg Phe Arg		
[4610]	1535	1540	1545
[4611]	Leu Asp Ala Arg Gly Gln Ala Met Val Phe Pro Tyr His Arg Pro		
[4612]	1550	1555	1560
[4613]	Ser Pro Gly Ser Glu Ser Arg Val Arg Arg Glu Leu Gly Pro Glu		
[4614]	1565	1570	1575
[4615]	Val Ile Gly Ser Val Val Met Leu Glu Ile Asp Asn Arg Leu Cys		
[4616]	1580	1585	1590
[4617]	Leu Lys Ser Ala Glu Asn Asp His Cys Phe Pro Asp Ala Gln Ser		
[4618]	1595	1600	1605
[4619]	Ala Ala Asp Tyr Leu Gly Ala Leu Ser Ala Val Glu Arg Leu Asp		
[4620]	1610	1615	1620
[4621]	Phe Pro Tyr Pro Leu Arg Asp Val Arg Gly Glu Pro Leu Glu Pro		
[4622]	1625	1630	1635
[4623]	Pro Glu Gln Ser Val Pro Leu Leu Pro Leu Leu Val Ala Gly Ala		
[4624]	1640	1645	1650
[4625]	Val Phe Leu Leu Val Ile Phe Val Leu Gly Val Met Val Ala Arg		
[4626]	1655	1660	1665
[4627]	Arg Lys Arg Glu His Ser Thr Leu Trp Phe Pro Glu Gly Phe Ala		
[4628]	1670	1675	1680
[4629]	Leu His Lys Asp Ile Ala Ala Gly His Lys Gly Arg Arg Glu Pro		
[4630]	1685	1690	1695
[4631]	Val Gly Gln Asp Ala Leu Gly Met Lys Asn Met Thr Lys Gly Glu		
[4632]	1700	1705	1710
[4633]	Ser Leu Met Gly Glu Val Ala Thr Asp Trp Asn Asp Ser Glu Cys		
[4634]	1715	1720	1725
[4635]	Pro Glu Ala Lys Arg Leu Lys Val Glu Glu Pro Gly Met Gly Ala		
[4636]	1730	1735	1740
[4637]	Glu Glu Pro Val Asp Cys Arg Gln Trp Thr Gln His His Leu Val		
[4638]	1745	1750	1755
[4639]	Ala Ala Asp Ile Arg Val Ala Pro Ala Met Ala Leu Thr Pro Pro		
[4640]	1760	1765	1770

[4641]	Gln Gly Asp Ala Asp Ala Asp Gly Met Asp Val Asn Val Arg Gly
[4642]	1775 1780 1785
[4643]	Pro Asp Gly Phe Thr Pro Leu Met Leu Ala Ser Phe Cys Gly Gly
[4644]	1790 1795 1800
[4645]	Ala Leu Glu Pro Met Pro Ala Glu Glu Asp Glu Ala Asp Asp Thr
[4646]	1805 1810 1815
[4647]	Ser Ala Ser Ile Ile Ser Asp Leu Ile Cys Gln Gly Ala Gln Leu
[4648]	1820 1825 1830
[4649]	Gly Ala Arg Thr Asp Arg Thr Gly Glu Thr Ala Leu His Leu Ala
[4650]	1835 1840 1845
[4651]	Ala Arg Tyr Ala Arg Ala Asp Ala Ala Lys Arg Leu Leu Asp Ala
[4652]	1850 1855 1860
[4653]	Gly Ala Asp Thr Asn Ala Gln Asp His Ser Gly Arg Thr Pro Leu
[4654]	1865 1870 1875
[4655]	His Thr Ala Val Thr Ala Asp Ala Gln Gly Val Phe Gln Ile Leu
[4656]	1880 1885 1890
[4657]	Ile Arg Asn Arg Ser Thr Asp Leu Asp Ala Arg Met Ala Asp Gly
[4658]	1895 1900 1905
[4659]	Ser Thr Ala Leu Ile Leu Ala Ala Arg Leu Ala Val Glu Gly Met
[4660]	1910 1915 1920
[4661]	Val Glu Glu Leu Ile Ala Ser His Ala Asp Val Asn Ala Val Asp
[4662]	1925 1930 1935
[4663]	Glu Leu Gly Lys Ser Ala Leu His Trp Ala Ala Ala Val Asn Asn
[4664]	1940 1945 1950
[4665]	Val Glu Ala Thr Leu Ala Leu Leu Lys Asn Gly Ala Asn Lys Asp
[4666]	1955 1960 1965
[4667]	Met Gln Asp Ser Lys Glu Glu Thr Pro Leu Phe Leu Ala Ala Arg
[4668]	1970 1975 1980
[4669]	Glu Gly Ser Tyr Glu Ala Ala Lys Leu Leu Leu Asp His Phe Ala
[4670]	1985 1990 1995
[4671]	Asn Arg Glu Ile Thr Asp His Leu Asp Arg Leu Pro Arg Asp Val
[4672]	2000 2005 2010
[4673]	Ala Gln Glu Arg Leu His Gln Asp Ile Val Arg Leu Leu Asp Gln
[4674]	2015 2020 2025
[4675]	Pro Ser Gly Pro Arg Ser Pro Ser Gly Pro His Gly Leu Gly Pro
[4676]	2030 2035 2040
[4677]	Leu Leu Cys Pro Pro Gly Ala Phe Leu Pro Gly Leu Lys Ala Val
[4678]	2045 2050 2055
[4679]	Gln Ser Gly Thr Lys Lys Ser Arg Arg Pro Pro Gly Lys Thr Gly

[4680]	2060	2065	2070
[4681]	Leu Gly Pro Gln Gly Thr	Arg Gly Arg Gly Lys	Lys Leu Thr Leu
[4682]	2075	2080	2085
[4683]	Ala Cys Pro Gly Pro Leu	Ala Asp Ser Ser Val	Thr Leu Ser Pro
[4684]	2090	2095	2100
[4685]	Val Asp Ser Leu Asp Ser	Pro Arg Pro Phe Gly	Gly Pro Pro Ala
[4686]	2105	2110	2115
[4687]	Ser Pro Gly Gly Phe Pro	Leu Glu Gly Pro Tyr	Ala Thr Thr Ala
[4688]	2120	2125	2130
[4689]	Thr Thr Val Ser Leu Ala	Gln Leu Gly Ala Ser	Arg Ala Gly Pro
[4690]	2135	2140	2145
[4691]	Leu Gly Arg Gln Pro Pro	Gly Gly Cys Val Leu	Ser Leu Gly Leu
[4692]	2150	2155	2160
[4693]	Leu Asn Pro Val Ala Val	Pro Leu Asp Trp Ala	Arg Leu Pro Pro
[4694]	2165	2170	2175
[4695]	Pro Ala Pro Pro Gly Pro	Ser Phe Leu Leu Pro	Leu Ala Pro Gly
[4696]	2180	2185	2190
[4697]	Ser Gln Leu Leu Asn Pro	Ala Thr Pro Val Ser	Pro His Glu Arg
[4698]	2195	2200	2205
[4699]	Pro Pro Pro Tyr Leu Ala	Ala Pro Gly His Gly	Glu Glu Tyr Pro
[4700]	2210	2215	2220
[4701]	Ala Ala Gly Thr His Ser	Ser Pro Thr Lys Ala	Arg Phe Leu Arg
[4702]	2225	2230	2235
[4703]	Val Pro Ser Glu His Pro	Tyr Leu Thr Pro Ser	Pro Glu Ser Pro
[4704]	2240	2245	2250
[4705]	Glu His Trp Ala Ser Pro	Ser Pro Pro Ser Leu	Ser Asp Trp Ser
[4706]	2255	2260	2265
[4707]	Asp Ser Thr Pro Ser Pro	Ala Thr Ala Thr Ser	Ala Thr Ala Ala
[4708]	2270	2275	2280
[4709]	Gly Ala Leu Pro Ala Gln	Pro His Pro Ile Ser	Val Pro Ser Leu
[4710]	2285	2290	2295
[4711]	Pro Gln Ser Gln Thr Gln	Leu Gly Pro Gln Pro	Glu Val Thr Pro
[4712]	2300	2305	2310
[4713]	Lys Arg Gln Val Met Ala		
[4714]	2315		
[4715]	<210> 16		
[4716]	<211> 333		
[4717]	<212> PRT		
[4718]	<213> 人工序列(Artificial sequence)		

[4719]	<220>																
[4720]	<223> 合成氨基酸序列																
[4721]	<400> 16																
[4722]	Ile	Leu	Asp	Tyr	Ser	Phe	Thr	Gly	Gly	Ala	Gly	Arg	Asp	Ile	Pro	Pro	
[4723]	1				5					10					15		
[4724]	Pro	Gln	Ile	Glu	Glu	Ala	Cys	Glu	Leu	Pro	Glu	Cys	Gln	Val	Asp	Ala	
[4725]				20				25					30				
[4726]	Gly	Asn	Lys	Val	Cys	Asn	Leu	Gln	Cys	Asn	Asn	His	Ala	Cys	Gly	Trp	
[4727]		35					40					45					
[4728]	Asp	Gly	Gly	Asp	Cys	Ser	Leu	Asn	Phe	Asn	Asp	Pro	Trp	Lys	Asn	Cys	
[4729]		50					55				60						
[4730]	Thr	Gln	Ser	Leu	Gln	Cys	Trp	Lys	Tyr	Phe	Ser	Asp	Gly	His	Cys	Asp	
[4731]	65					70				75						80	
[4732]	Ser	Gln	Cys	Asn	Ser	Ala	Gly	Cys	Leu	Phe	Asp	Gly	Phe	Asp	Cys	Gln	
[4733]				85				90					95				
[4734]	Leu	Thr	Glu	Gly	Gln	Cys	Asn	Pro	Leu	Tyr	Asp	Gln	Tyr	Cys	Lys	Asp	
[4735]			100					105					110				
[4736]	His	Phe	Ser	Asp	Gly	His	Cys	Asp	Gln	Gly	Cys	Asn	Ser	Ala	Glu	Cys	
[4737]		115					120					125					
[4738]	Glu	Trp	Asp	Gly	Leu	Asp	Cys	Ala	Glu	His	Val	Pro	Glu	Arg	Leu	Ala	
[4739]		130				135					140						
[4740]	Ala	Gly	Thr	Leu	Val	Leu	Val	Val	Leu	Leu	Pro	Pro	Asp	Gln	Leu	Arg	
[4741]	145					150				155						160	
[4742]	Asn	Asn	Ser	Phe	His	Phe	Leu	Arg	Glu	Leu	Ser	His	Val	Leu	His	Thr	
[4743]				165					170					175			
[4744]	Asn	Val	Val	Phe	Lys	Arg	Asp	Ala	Gln	Gly	Gln	Gln	Met	Ile	Phe	Pro	
[4745]			180					185					190				
[4746]	Tyr	Tyr	Gly	His	Glu	Glu	Glu	Leu	Arg	Lys	His	Pro	Ile	Lys	Arg	Ser	
[4747]		195					200					205					
[4748]	Thr	Val	Gly	Trp	Ala	Thr	Ser	Ser	Leu	Leu	Pro	Gly	Thr	Ser	Gly	Gly	
[4749]		210					215					220					
[4750]	Arg	Gln	Arg	Arg	Glu	Leu	Asp	Pro	Met	Asp	Ile	Arg	Gly	Ser	Ile	Val	
[4751]	225					230				235						240	
[4752]	Tyr	Leu	Glu	Ile	Asp	Asn	Arg	Gln	Cys	Val	Gln	Ser	Ser	Ser	Gln	Cys	
[4753]				245					250						255		
[4754]	Phe	Gln	Ser	Ala	Thr	Asp	Val	Ala	Ala	Phe	Leu	Gly	Ala	Leu	Ala	Ser	
[4755]			260					265					270				
[4756]	Leu	Gly	Ser	Leu	Asn	Ile	Pro	Tyr	Lys	Ile	Glu	Ala	Val	Lys	Ser	Glu	
[4757]		275					280					285					

[4758]	Pro Val Glu Pro Pro Leu Pro Ser Gln Leu His Leu Met Tyr Val Ala
[4759]	290 295 300
[4760]	Ala Ala Ala Phe Val Leu Leu Phe Phe Val Gly Cys Gly Val Leu Leu
[4761]	305 310 315 320
[4762]	Ser Arg Lys Arg Arg Arg Gln Leu Cys Ile Gln Lys Leu
[4763]	325 330
[4764]	<210> 17
[4765]	<211> 370
[4766]	<212> PRT
[4767]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[4768]	<220>
[4769]	<223> 合成氨基酸序列
[4770]	<400> 17
[4771]	Pro Cys Val Gly Ser Asn Pro Cys Tyr Asn Gln Gly Thr Cys Glu Pro
[4772]	1 5 10 15
[4773]	Thr Ser Glu Asn Pro Phe Tyr Arg Cys Leu Cys Pro Ala Lys Phe Asn
[4774]	20 25 30
[4775]	Gly Leu Leu Cys His Ile Leu Asp Tyr Ser Phe Thr Gly Gly Ala Gly
[4776]	35 40 45
[4777]	Arg Asp Ile Pro Pro Pro Gln Ile Glu Glu Ala Cys Glu Leu Pro Glu
[4778]	50 55 60
[4779]	Cys Gln Val Asp Ala Gly Asn Lys Val Cys Asn Leu Gln Cys Asn Asn
[4780]	65 70 75 80
[4781]	His Ala Cys Gly Trp Asp Gly Gly Asp Cys Ser Leu Asn Phe Asn Asp
[4782]	85 90 95
[4783]	Pro Trp Lys Asn Cys Thr Gln Ser Leu Gln Cys Trp Lys Tyr Phe Ser
[4784]	100 105 110
[4785]	Asp Gly His Cys Asp Ser Gln Cys Asn Ser Ala Gly Cys Leu Phe Asp
[4786]	115 120 125
[4787]	Gly Phe Asp Cys Gln Leu Thr Glu Gly Gln Cys Asn Pro Leu Tyr Asp
[4788]	130 135 140
[4789]	Gln Tyr Cys Lys Asp His Phe Ser Asp Gly His Cys Asp Gln Gly Cys
[4790]	145 150 155 160
[4791]	Asn Ser Ala Glu Cys Glu Trp Asp Gly Leu Asp Cys Ala Glu His Val
[4792]	165 170 175
[4793]	Pro Glu Arg Leu Ala Ala Gly Thr Leu Val Leu Val Val Leu Leu Pro
[4794]	180 185 190
[4795]	Pro Asp Gln Leu Arg Asn Asn Ser Phe His Phe Leu Arg Glu Leu Ser
[4796]	195 200 205

[4797]	His Val Leu His Thr Asn Val Val Phe Lys Arg Asp Ala Gln Gly Gln
[4798]	210 215 220
[4799]	Gln Met Ile Phe Pro Tyr Tyr Gly His Glu Glu Glu Leu Arg Lys His
[4800]	225 230 235 240
[4801]	Pro Ile Lys Arg Ser Thr Val Gly Trp Ala Thr Ser Ser Leu Leu Pro
[4802]	245 250 255
[4803]	Gly Thr Ser Gly Gly Arg Gln Arg Arg Glu Leu Asp Pro Met Asp Ile
[4804]	260 265 270
[4805]	Arg Gly Ser Ile Val Tyr Leu Glu Ile Asp Asn Arg Gln Cys Val Gln
[4806]	275 280 285
[4807]	Ser Ser Ser Gln Cys Phe Gln Ser Ala Thr Asp Val Ala Ala Phe Leu
[4808]	290 295 300
[4809]	Gly Ala Leu Ala Ser Leu Gly Ser Leu Asn Ile Pro Tyr Lys Ile Glu
[4810]	305 310 315 320
[4811]	Ala Val Lys Ser Glu Pro Val Glu Pro Pro Leu Pro Ser Gln Leu His
[4812]	325 330 335
[4813]	Leu Met Tyr Val Ala Ala Ala Ala Phe Val Leu Leu Phe Phe Val Gly
[4814]	340 345 350
[4815]	Cys Gly Val Leu Leu Ser Arg Lys Arg Arg Arg Gln Leu Cys Ile Gln
[4816]	355 360 365
[4817]	Lys Leu
[4818]	370
[4819]	<210> 18
[4820]	<211> 9
[4821]	<212> PRT
[4822]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[4823]	<220>
[4824]	<223> 合成氨基酸序列
[4825]	<400> 18
[4826]	Arg Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu
[4827]	1 5
[4828]	<210> 19
[4829]	<211> 10
[4830]	<212> PRT
[4831]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[4832]	<220>
[4833]	<223> 合成氨基酸序列
[4834]	<400> 19
[4835]	Lys Leu Val Val Val Gly Ala Gly Gly Val

[4836]	1	5	10
[4837]	<210>	20	
[4838]	<211>	10	
[4839]	<212>	PRT	
[4840]	<213>	人工序列(Artificial sequence)	
[4841]	<220>		
[4842]	<223>	合成氨基酸序列	
[4843]	<400>	20	
[4844]	Lys Leu Val Val Val Gly Ala Val Gly Val		
[4845]	1	5	10
[4846]	<210>	21	
[4847]	<211>	10	
[4848]	<212>	PRT	
[4849]	<213>	人工序列(Artificial sequence)	
[4850]	<220>		
[4851]	<223>	合成氨基酸序列	
[4852]	<400>	21	
[4853]	Lys Leu Val Val Val Gly Ala Cys Gly Val		
[4854]	1	5	10
[4855]	<210>	22	
[4856]	<211>	10	
[4857]	<212>	PRT	
[4858]	<213>	人工序列(Artificial sequence)	
[4859]	<220>		
[4860]	<223>	合成氨基酸序列	
[4861]	<400>	22	
[4862]	Lys Leu Val Val Val Gly Ala Asp Gly Val		
[4863]	1	5	10
[4864]	<210>	23	
[4865]	<211>	9	
[4866]	<212>	PRT	
[4867]	<213>	人工序列(Artificial sequence)	
[4868]	<220>		
[4869]	<223>	合成氨基酸序列	
[4870]	<400>	23	
[4871]	Val Val Gly Ala Val Gly Val Gly Lys		
[4872]	1	5	
[4873]	<210>	24	
[4874]	<211>	9	

[4875] <212> PRT
[4876] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[4877] <220>
[4878] <223> 合成氨基酸序列
[4879] <400> 24
[4880] Val Val Gly Ala Cys Gly Val Gly Lys
[4881] 1 5
[4882] <210> 25
[4883] <211> 9
[4884] <212> PRT
[4885] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[4886] <220>
[4887] <223> 合成氨基酸序列
[4888] <400> 25
[4889] Val Val Gly Ala Gly Gly Val Gly Lys
[4890] 1 5
[4891] <210> 26
[4892] <211> 9
[4893] <212> PRT
[4894] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[4895] <220>
[4896] <223> 合成氨基酸序列
[4897] <400> 26
[4898] Lys Ile Thr Asp Phe Gly Leu Ala Lys
[4899] 1 5
[4900] <210> 27
[4901] <211> 9
[4902] <212> PRT
[4903] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[4904] <220>
[4905] <223> 合成氨基酸序列
[4906] <400> 27
[4907] Lys Ile Thr Asp Phe Gly Arg Ala Lys
[4908] 1 5
[4909] <210> 28
[4910] <211> 9
[4911] <212> PRT
[4912] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[4913] <220>

- [4914] <223> 合成氨基酸序列
[4915] <400> 28
[4916] Val Leu Gln Glu Leu Asn Val Thr Val
[4917] 1 5
[4918] <210> 29
[4919] <211> 9
[4920] <212> PRT
[4921] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[4922] <220>
[4923] <223> 合成氨基酸序列
[4924] <400> 29
[4925] Glu Ala Asp Pro Thr Gly His Ser Tyr
[4926] 1 5
[4927] <210> 30
[4928] <211> 9
[4929] <212> PRT
[4930] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[4931] <220>
[4932] <223> 合成氨基酸序列
[4933] <400> 30
[4934] Phe Leu Trp Gly Pro Arg Ala Leu Val
[4935] 1 5
[4936] <210> 31
[4937] <211> 9
[4938] <212> PRT
[4939] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[4940] <220>
[4941] <223> 合成氨基酸序列
[4942] <400> 31
[4943] Leu Leu Gly Arg Asn Ser Phe Glu Val
[4944] 1 5
[4945] <210> 32
[4946] <211> 10
[4947] <212> PRT
[4948] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[4949] <220>
[4950] <223> 合成氨基酸序列
[4951] <400> 32
[4952] Ser Thr Thr Pro Pro Pro Gly Thr Arg Val

[4953]	1	5	10
[4954]	<210>	33	
[4955]	<211>	9	
[4956]	<212>	PRT	
[4957]	<213>	人工序列(Artificial sequence)	
[4958]	<220>		
[4959]	<223>	合成氨基酸序列	
[4960]	<400>	33	
[4961]	Arg Met Pro Glu Ala Ala Pro Pro Val		
[4962]	1	5	
[4963]	<210>	34	
[4964]	<211>	11	
[4965]	<212>	PRT	
[4966]	<213>	人工序列(Artificial sequence)	
[4967]	<220>		
[4968]	<223>	合成氨基酸序列	
[4969]	<400>	34	
[4970]	Gly Leu Ala Pro Pro Gln His Leu Ile Arg Val		
[4971]	1	5	10
[4972]	<210>	35	
[4973]	<211>	10	
[4974]	<212>	PRT	
[4975]	<213>	人工序列(Artificial sequence)	
[4976]	<220>		
[4977]	<223>	合成氨基酸序列	
[4978]	<400>	35	
[4979]	Glu Leu Ala Gly Ile Gly Ile Leu Thr Val		
[4980]	1	5	10
[4981]	<210>	36	
[4982]	<211>	10	
[4983]	<212>	PRT	
[4984]	<213>	人工序列(Artificial sequence)	
[4985]	<220>		
[4986]	<223>	合成氨基酸序列	
[4987]	<400>	36	
[4988]	Glu Ala Ala Gly Ile Gly Ile Leu Thr Val		
[4989]	1	5	10
[4990]	<210>	37	
[4991]	<211>	9	

- [4992] <212> PRT
[4993] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[4994] <220>
[4995] <223> 合成氨基酸序列
[4996] <400> 37
[4997] Ile Met Asp Gln Val Pro Phe Ser Val
[4998] 1 5
[4999] <210> 38
[5000] <211> 9
[5001] <212> PRT
[5002] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[5003] <220>
[5004] <223> 合成氨基酸序列
[5005] <400> 38
[5006] Lys Thr Trp Gly Gln Tyr Trp Gln Val
[5007] 1 5
[5008] <210> 39
[5009] <211> 9
[5010] <212> PRT
[5011] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[5012] <220>
[5013] <223> 合成氨基酸序列
[5014] <400> 39
[5015] Tyr Leu Glu Pro Gly Pro Val Thr Val
[5016] 1 5
[5017] <210> 40
[5018] <211> 9
[5019] <212> PRT
[5020] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[5021] <220>
[5022] <223> 合成氨基酸序列
[5023] <400> 40
[5024] Tyr Leu Glu Pro Gly Pro Val Thr Ala
[5025] 1 5
[5026] <210> 41
[5027] <211> 9
[5028] <212> PRT
[5029] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[5030] <220>

- [5031] <223> 合成氨基酸序列
[5032] <400> 41
[5033] Ile Thr Asp Gln Val Pro Phe Ser Val
[5034] 1 5
[5035] <210> 42
[5036] <211> 9
[5037] <212> PRT
[5038] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[5039] <220>
[5040] <223> 合成氨基酸序列
[5041] <400> 42
[5042] Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
[5043] 1 5
[5044] <210> 43
[5045] <211> 9
[5046] <212> PRT
[5047] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[5048] <220>
[5049] <223> 合成氨基酸序列
[5050] <400> 43
[5051] Ala Ile Ile Arg Ile Leu Gln Gln Leu
[5052] 1 5
[5053] <210> 44
[5054] <211> 9
[5055] <212> PRT
[5056] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[5057] <220>
[5058] <223> 合成氨基酸序列
[5059] <400> 44
[5060] Val Leu His Asp Asp Leu Leu Glu Ala
[5061] 1 5
[5062] <210> 45
[5063] <211> 9
[5064] <212> PRT
[5065] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[5066] <220>
[5067] <223> 合成氨基酸序列
[5068] <400> 45
[5069] Val Leu Arg Asp Asp Leu Leu Glu Ala

[5070]	1	5
[5071]	<210>	46
[5072]	<211>	9
[5073]	<212>	PRT
[5074]	<213>	人工序列(Artificial sequence)
[5075]	<220>	
[5076]	<223>	合成氨基酸序列
[5077]	<400>	46
[5078]	Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Val	
[5079]	1	5
[5080]	<210>	47
[5081]	<211>	10
[5082]	<212>	PRT
[5083]	<213>	人工序列(Artificial sequence)
[5084]	<220>	
[5085]	<223>	合成氨基酸序列
[5086]	<400>	47
[5087]	Leu Leu Asp Phe Val Arg Phe Met Gly Val	
[5088]	1	5 10
[5089]	<210>	48
[5090]	<211>	9
[5091]	<212>	PRT
[5092]	<213>	人工序列(Artificial sequence)
[5093]	<220>	
[5094]	<223>	合成氨基酸序列
[5095]	<400>	48
[5096]	Phe Met Asn Lys Phe Ile Tyr Glu Ile	
[5097]	1	5
[5098]	<210>	49
[5099]	<211>	9
[5100]	<212>	PRT
[5101]	<213>	人工序列(Artificial sequence)
[5102]	<220>	
[5103]	<223>	合成氨基酸序列
[5104]	<400>	49
[5105]	Lys Ile Phe Gly Ser Leu Ala Phe Leu	
[5106]	1	5
[5107]	<210>	50
[5108]	<211>	9

- [5109] <212> PRT
[5110] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[5111] <220>
[5112] <223> 合成氨基酸序列
[5113] <400> 50
[5114] Gly Val Leu Pro Ala Leu Pro Gln Val
[5115] 1 5
[5116] <210> 51
[5117] <211> 9
[5118] <212> PRT
[5119] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[5120] <220>
[5121] <223> 合成氨基酸序列
[5122] <400> 51
[5123] Thr Met Thr Arg Val Leu Gln Gly Val
[5124] 1 5
[5125] <210> 52
[5126] <211> 9
[5127] <212> PRT
[5128] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[5129] <220>
[5130] <223> 合成氨基酸序列
[5131] <400> 52
[5132] Phe Leu Leu Thr Arg Ile Leu Thr Ile
[5133] 1 5
[5134] <210> 53
[5135] <211> 9
[5136] <212> PRT
[5137] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[5138] <220>
[5139] <223> 合成氨基酸序列
[5140] <400> 53
[5141] Ile Leu Ala Lys Phe Leu His Trp Leu
[5142] 1 5
[5143] <210> 54
[5144] <211> 9
[5145] <212> PRT
[5146] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[5147] <220>

- [5148] <223> 合成氨基酸序列
[5149] <400> 54
[5150] Arg Leu Val Asp Asp Phe Leu Leu Val
[5151] 1 5
[5152] <210> 55
[5153] <211> 9
[5154] <212> PRT
[5155] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[5156] <220>
[5157] <223> 合成氨基酸序列
[5158] <400> 55
[5159] Leu Leu Leu Thr Val Leu Thr Val Val
[5160] 1 5
[5161] <210> 56
[5162] <211> 9
[5163] <212> PRT
[5164] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[5165] <220>
[5166] <223> 合成氨基酸序列
[5167] <400> 56
[5168] Phe Leu Arg Asn Phe Ser Leu Met Leu
[5169] 1 5
[5170] <210> 57
[5171] <211> 9
[5172] <212> PRT
[5173] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[5174] <220>
[5175] <223> 合成氨基酸序列
[5176] <400> 57
[5177] Tyr Met Asp Gly Thr Met Ser Gln Val
[5178] 1 5
[5179] <210> 58
[5180] <211> 9
[5181] <212> PRT
[5182] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[5183] <220>
[5184] <223> 合成氨基酸序列
[5185] <400> 58
[5186] Tyr Leu Leu Pro Ala Ile Val His Ile

[5187]	1	5	
[5188]	<210>	59	
[5189]	<211>	9	
[5190]	<212>	PRT	
[5191]	<213>	人工序列(Artificial sequence)	
[5192]	<220>		
[5193]	<223>	合成氨基酸序列	
[5194]	<400>	59	
[5195]	Phe Leu Ser Glu Leu Thr Gln Gln Leu		
[5196]	1	5	
[5197]	<210>	60	
[5198]	<211>	10	
[5199]	<212>	PRT	
[5200]	<213>	人工序列(Artificial sequence)	
[5201]	<220>		
[5202]	<223>	合成氨基酸序列	
[5203]	<400>	60	
[5204]	Ala Leu Tyr Val Asp Ser Leu Phe Phe Leu		
[5205]	1	5	10
[5206]	<210>	61	
[5207]	<211>	5	
[5208]	<212>	PRT	
[5209]	<213>	人工序列(Artificial sequence)	
[5210]	<220>		
[5211]	<223>	合成氨基酸序列	
[5212]	<400>	61	
[5213]	Ser Tyr Ala Met Ser		
[5214]	1	5	
[5215]	<210>	62	
[5216]	<211>	17	
[5217]	<212>	PRT	
[5218]	<213>	人工序列(Artificial sequence)	
[5219]	<220>		
[5220]	<223>	合成氨基酸序列	
[5221]	<400>	62	
[5222]	Gln Ile Asp Pro Trp Gly Gln Glu Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys		
[5223]	1	5	10 15
[5224]	Gly		
[5225]	<210>	63	

- [5226] <211> 7
[5227] <212> PRT
[5228] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[5229] <220>
[5230] <223> 合成氨基酸序列
[5231] <400> 63
[5232] Leu Thr Gly Arg Phe Asp Tyr
[5233] 1 5
[5234] <210> 64
[5235] <211> 11
[5236] <212> PRT
[5237] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[5238] <220>
[5239] <223> 合成氨基酸序列
[5240] <400> 64
[5241] Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
[5242] 1 5 10
[5243] <210> 65
[5244] <211> 7
[5245] <212> PRT
[5246] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[5247] <220>
[5248] <223> 合成氨基酸序列
[5249] <400> 65
[5250] Ser Ala Ser Gln Leu Gln Ser
[5251] 1 5
[5252] <210> 66
[5253] <211> 9
[5254] <212> PRT
[5255] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[5256] <220>
[5257] <223> 合成氨基酸序列
[5258] <400> 66
[5259] Gln Gln Gly Pro Gly Thr Pro Asn Thr
[5260] 1 5
[5261] <210> 67
[5262] <211> 241
[5263] <212> PRT
[5264] <213> 人工序列(Artificial sequence)

[5265]	<220>																
[5266]	<223> 合成氨基酸序列																
[5267]	<400> 67																
[5268]	Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	
[5269]	1				5					10					15		
[5270]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	
[5271]				20					25					30			
[5272]	Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
[5273]			35					40					45				
[5274]	Ser	Gln	Ile	Asp	Pro	Trp	Gly	Gln	Glu	Thr	Leu	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	
[5275]		50					55				60						
[5276]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	
[5277]	65					70				75					80		
[5278]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
[5279]				85						90				95			
[5280]	Ala	Lys	Leu	Thr	Gly	Arg	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	
[5281]				100					105					110			
[5282]	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	
[5283]			115					120					125				
[5284]	Gly	Gly	Ser	Thr	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	
[5285]		130					135					140					
[5286]	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	
[5287]	145					150					155					160	
[5288]	Ile	Ser	Ser	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	
[5289]				165						170					175		
[5290]	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ser	Ala	Ser	Gln	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	
[5291]				180					185					190			
[5292]	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	
[5293]			195					200					205				
[5294]	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Gly	Pro	
[5295]		210					215					220					
[5296]	Gly	Thr	Pro	Asn	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	
[5297]	225					230					235					240	
[5298]	Ala																
[5299]	<210> 68																
[5300]	<211> 241																
[5301]	<212> PRT																
[5302]	<213> 人工序列(Artificial sequence)																
[5303]	<220>																

[5304]	<223> 合成氨基酸序列															
[5305]	<400> 68															
[5306]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
[5307]	1				5					10					15	
[5308]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Val	Asn	Thr	Ala
[5309]					20				25					30		
[5310]	Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
[5311]					35				40					45		
[5312]	Tyr	Ser	Ala	Ser	Phe	Leu	Tyr	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
[5313]					50				55					60		
[5314]	Ser	Arg	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
[5315]	65					70					75				80	
[5316]	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Pro	Pro
[5317]					85					90					95	
[5318]	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Gly	Gly	Gly
[5319]					100					105					110	
[5320]	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Ala	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Val
[5321]					115					120					125	
[5322]	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser
[5323]					130					135					140	
[5324]	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Asn	Ile	Asn	Gly	Ser	Tyr	Ile	His	Trp	Val
[5325]	145					150					155				160	
[5326]	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Tyr	Ile	Asp	Pro
[5327]					165					170					175	
[5328]	Glu	Thr	Gly	Tyr	Ser	Arg	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr
[5329]					180					185					190	
[5330]	Ile	Ser	Ala	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser
[5331]					195					200					205	
[5332]	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ser	Arg	Asp	Ser	Ala
[5333]					210					215					220	
[5334]	Ser	Asp	Ala	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser
[5335]	225					230					235				240	
[5336]	Ser															
[5337]	<210> 69															
[5338]	<211> 241															
[5339]	<212> PRT															
[5340]	<213> 人工序列(Artificial sequence)															
[5341]	<220>															
[5342]	<223> 合成氨基酸序列															

[5343]	<400> 69
[5344]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[5345]	1 5 10 15
[5346]	Asp Arg Val Thr Ile Ala Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
[5347]	20 25 30
[5348]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[5349]	35 40 45
[5350]	Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[5351]	50 55 60
[5352]	Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[5353]	65 70 75 80
[5354]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Tyr Tyr Pro Pro
[5355]	85 90 95
[5356]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Gly Gly Gly
[5357]	100 105 110
[5358]	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Glu Val Gln Leu Val
[5359]	115 120 125
[5360]	Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
[5361]	130 135 140
[5362]	Cys Ala Ala Ser Gly Phe His Ile Asn Gly Ser Tyr Ile His Trp Val
[5363]	145 150 155 160
[5364]	Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Val Ala Tyr Ile Asp Pro
[5365]	165 170 175
[5366]	Glu Thr Gly Tyr Ser Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Ala
[5367]	180 185 190
[5368]	Ile Ser Ala Asp Met Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser
[5369]	195 200 205
[5370]	Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Asp Ser Ala
[5371]	210 215 220
[5372]	Ser Asp Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
[5373]	225 230 235 240
[5374]	Ser
[5375]	<210> 70
[5376]	<211> 243
[5377]	<212> PRT
[5378]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[5379]	<220>
[5380]	<223> 合成氨基酸序列
[5381]	<400> 70

[5382]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
[5383]	1				5					10					15	
[5384]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Val	Asn	Thr	Ala
[5385]					20					25					30	
[5386]	Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
[5387]					35					40					45	
[5388]	Tyr	Ser	Ala	Ser	Phe	Leu	Tyr	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
[5389]					50					55					60	
[5390]	Ser	Arg	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
[5391]	65					70					75				80	
[5392]	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Tyr	Ser	Tyr	Pro	Pro
[5393]					85					90					95	
[5394]	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Gly	Gly	Gly
[5395]					100					105					110	
[5396]	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Ala	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Val
[5397]					115					120					125	
[5398]	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser
[5399]					130					135					140	
[5400]	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Asn	Ile	Thr	Ser	Ser	Tyr	Ile	His	Trp	Val
[5401]	145					150					155				160	
[5402]	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Tyr	Ile	Ser	Pro
[5403]					165					170					175	
[5404]	Glu	Asp	Gly	Tyr	Ala	Arg	His	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr
[5405]					180					185					190	
[5406]	Ile	Ser	Ala	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser
[5407]					195					200					205	
[5408]	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ser	Arg	Asp	Asp	Thr
[5409]					210					215					220	
[5410]	Tyr	Tyr	Tyr	Ser	Ala	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr
[5411]	225					230					235				240	
[5412]	Val	Ser	Ser													
[5413]	<210>	71														
[5414]	<211>	9														
[5415]	<212>	PRT														
[5416]	<213>	人工序列(Artificial sequence)														
[5417]	<220>															
[5418]	<223>	合成氨基酸序列														
[5419]	<400>	71														
[5420]	His	Leu	Ser	Pro	Ile	Asp	Cys	Glu	Val							

[5421]	1	5
[5422]	<210>	72
[5423]	<211>	9
[5424]	<212>	PRT
[5425]	<213>	人工序列(Artificial sequence)
[5426]	<220>	
[5427]	<223>	合成氨基酸序列
[5428]	<400>	72
[5429]	Leu Thr Ser Met Trp Ser Pro Ala Val	
[5430]	1	5
[5431]	<210>	73
[5432]	<211>	9
[5433]	<212>	PRT
[5434]	<213>	人工序列(Artificial sequence)
[5435]	<220>	
[5436]	<223>	合成氨基酸序列
[5437]	<400>	73
[5438]	His Leu Asp His Pro His Pro Ala Val	
[5439]	1	5
[5440]	<210>	74
[5441]	<211>	9
[5442]	<212>	PRT
[5443]	<213>	人工序列(Artificial sequence)
[5444]	<220>	
[5445]	<223>	合成氨基酸序列
[5446]	<400>	74
[5447]	Ser Leu Ser Val Met Ser Ser Asn Val	
[5448]	1	5
[5449]	<210>	75
[5450]	<211>	9
[5451]	<212>	PRT
[5452]	<213>	人工序列(Artificial sequence)
[5453]	<220>	
[5454]	<223>	合成氨基酸序列
[5455]	<400>	75
[5456]	Met Met Ala Trp Ser Asp Asn Lys Ile	
[5457]	1	5
[5458]	<210>	76
[5459]	<211>	9

- [5460] <212> PRT
[5461] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[5462] <220>
[5463] <223> 合成氨基酸序列
[5464] <400> 76
[5465] Thr Gln Ile Gly Ile Glu Trp Asn Leu
[5466] 1 5
[5467] <210> 77
[5468] <211> 9
[5469] <212> PRT
[5470] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[5471] <220>
[5472] <223> 合成氨基酸序列
[5473] <400> 77
[5474] Cys Leu Phe Glu Met Gln Asp Pro Ala
[5475] 1 5
[5476] <210> 78
[5477] <211> 9
[5478] <212> PRT
[5479] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[5480] <220>
[5481] <223> 合成氨基酸序列
[5482] <400> 78
[5483] Tyr Leu Ser His Pro Ser Cys Asn Val
[5484] 1 5
[5485] <210> 79
[5486] <211> 9
[5487] <212> PRT
[5488] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[5489] <220>
[5490] <223> 合成氨基酸序列
[5491] <400> 79
[5492] Gly Ile Glu Trp Asn Leu Ser Pro Val
[5493] 1 5
[5494] <210> 80
[5495] <211> 9
[5496] <212> PRT
[5497] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[5498] <220>

- [5499] <223> 合成氨基酸序列
[5500] <400> 80
[5501] Gly Leu Gly Cys Ser Pro Ala Ser Ile
[5502] 1 5
[5503] <210> 81
[5504] <211> 9
[5505] <212> PRT
[5506] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[5507] <220>
[5508] <223> 合成氨基酸序列
[5509] <400> 81
[5510] Arg Gln Ala Phe Glu Phe Pro Gln Ile
[5511] 1 5
[5512] <210> 82
[5513] <211> 9
[5514] <212> PRT
[5515] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[5516] <220>
[5517] <223> 合成氨基酸序列
[5518] <400> 82
[5519] Gly Met Trp Thr Asp Thr Phe Glu Phe
[5520] 1 5
[5521] <210> 83
[5522] <211> 9
[5523] <212> PRT
[5524] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[5525] <220>
[5526] <223> 合成氨基酸序列
[5527] <400> 83
[5528] Tyr Leu Asn Trp Gln Asp Thr Ala Val
[5529] 1 5
[5530] <210> 84
[5531] <211> 9
[5532] <212> PRT
[5533] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[5534] <220>
[5535] <223> 合成氨基酸序列
[5536] <400> 84
[5537] Val Leu Trp Gly Pro Ile Thr Gln Ile

[5538]	1	5
[5539]	<210>	85
[5540]	<211>	9
[5541]	<212>	PRT
[5542]	<213>	人工序列(Artificial sequence)
[5543]	<220>	
[5544]	<223>	合成氨基酸序列
[5545]	<400>	85
[5546]	Thr Leu Asp His Thr Gly Val Val Val	
[5547]	1	5
[5548]	<210>	86
[5549]	<211>	9
[5550]	<212>	PRT
[5551]	<213>	人工序列(Artificial sequence)
[5552]	<220>	
[5553]	<223>	合成氨基酸序列
[5554]	<400>	86
[5555]	Thr Met Gly Val Trp Leu His Ile Ala	
[5556]	1	5
[5557]	<210>	87
[5558]	<211>	9
[5559]	<212>	PRT
[5560]	<213>	人工序列(Artificial sequence)
[5561]	<220>	
[5562]	<223>	合成氨基酸序列
[5563]	<400>	87
[5564]	Lys Val Trp Val Gln Gly His Tyr Leu	
[5565]	1	5
[5566]	<210>	88
[5567]	<211>	9
[5568]	<212>	PRT
[5569]	<213>	人工序列(Artificial sequence)
[5570]	<220>	
[5571]	<223>	合成氨基酸序列
[5572]	<400>	88
[5573]	Lys Ile Asn Cys Asn Asn Phe Arg Leu	
[5574]	1	5
[5575]	<210>	89
[5576]	<211>	56

[5577]	<212>	PRT
[5578]	<213>	人工序列(Artificial sequence)
[5579]	<220>	
[5580]	<223>	合成氨基酸序列
[5581]	<400>	89
[5582]	Ile Pro Tyr Lys Ile Glu Ala Val Lys Ser Glu Pro Val Glu Pro Pro	
[5583]	1 5 10 15	
[5584]	Leu Pro Ser Gln Leu His Leu Met Tyr Val Ala Ala Ala Ala Phe Val	
[5585]	20 25 30	
[5586]	Leu Leu Phe Phe Val Gly Cys Gly Val Leu Leu Ser Arg Lys Arg Arg	
[5587]	35 40 45	
[5588]	Arg Gln Leu Cys Ile Gln Lys Leu	
[5589]	50 55	
[5590]	<210>	90
[5591]	<211>	120
[5592]	<212>	PRT
[5593]	<213>	人工序列(Artificial sequence)
[5594]	<220>	
[5595]	<223>	合成氨基酸序列
[5596]	<400>	90
[5597]	Pro Pro Gln Ile Glu Glu Ala Cys Glu Leu Pro Glu Cys Gln Val Asp	
[5598]	1 5 10 15	
[5599]	Ala Gly Asn Lys Val Cys Asn Leu Gln Cys Asn Asn His Ala Cys Gly	
[5600]	20 25 30	
[5601]	Trp Asp Gly Gly Asp Cys Ser Leu Asn Phe Asn Asp Pro Trp Lys Asn	
[5602]	35 40 45	
[5603]	Cys Thr Gln Ser Leu Gln Cys Trp Lys Tyr Phe Ser Asp Gly His Cys	
[5604]	50 55 60	
[5605]	Asp Ser Gln Cys Asn Ser Ala Gly Cys Leu Phe Asp Gly Phe Asp Cys	
[5606]	65 70 75 80	
[5607]	Gln Leu Thr Glu Gly Gln Cys Asn Pro Leu Tyr Asp Gln Tyr Cys Lys	
[5608]	85 90 95	
[5609]	Asp His Phe Ser Asp Gly His Cys Asp Gln Gly Cys Asn Ser Ala Glu	
[5610]	100 105 110	
[5611]	Cys Glu Trp Asp Gly Leu Asp Cys	
[5612]	115 120	
[5613]	<210>	91
[5614]	<211>	152
[5615]	<212>	PRT

[5616]	<213>	人工序列(Artificial sequence)
[5617]	<220>	
[5618]	<223>	合成氨基酸序列
[5619]	<400>	91
[5620]	Ala Ala Gly Thr Leu Val Leu Val Val Leu Leu Pro Pro Asp Gln Leu	
[5621]	1 5 10 15	
[5622]	Arg Asn Asn Ser Phe His Phe Leu Arg Glu Leu Ser His Val Leu His	
[5623]	20 25 30	
[5624]	Thr Asn Val Val Phe Lys Arg Asp Ala Gln Gly Gln Gln Met Ile Phe	
[5625]	35 40 45	
[5626]	Pro Tyr Tyr Gly His Glu Glu Glu Leu Arg Lys His Pro Ile Lys Arg	
[5627]	50 55 60	
[5628]	Ser Thr Val Gly Trp Ala Thr Ser Ser Leu Leu Pro Gly Thr Ser Gly	
[5629]	65 70 75 80	
[5630]	Gly Arg Gln Arg Arg Glu Leu Asp Pro Met Asp Ile Arg Gly Ser Ile	
[5631]	85 90 95	
[5632]	Val Tyr Leu Glu Ile Asp Asn Arg Gln Cys Val Gln Ser Ser Ser Gln	
[5633]	100 105 110	
[5634]	Cys Phe Gln Ser Ala Thr Asp Val Ala Ala Phe Leu Gly Ala Leu Ala	
[5635]	115 120 125	
[5636]	Ser Leu Gly Ser Leu Asn Ile Pro Tyr Lys Ile Glu Ala Val Lys Ser	
[5637]	130 135 140	
[5638]	Glu Pro Val Glu Pro Pro Leu Pro	
[5639]	145 150	
[5640]	<210>	92
[5641]	<211>	23
[5642]	<212>	PRT
[5643]	<213>	人工序列(Artificial sequence)
[5644]	<220>	
[5645]	<223>	合成氨基酸序列
[5646]	<400>	92
[5647]	His Leu Met Tyr Val Ala Ala Ala Ala Phe Val Leu Leu Phe Phe Val	
[5648]	1 5 10 15	
[5649]	Gly Cys Gly Val Leu Leu Ser	
[5650]	20	
[5651]	<210>	93
[5652]	<211>	306
[5653]	<212>	PRT
[5654]	<213>	人工序列(Artificial sequence)

[5655]	<220>																
[5656]	<223> 合成氨基酸序列																
[5657]	<400> 93																
[5658]	Pro	Pro	Gln	Ile	Glu	Glu	Ala	Cys	Glu	Leu	Pro	Glu	Cys	Gln	Val	Asp	
[5659]	1				5					10					15		
[5660]	Ala	Gly	Asn	Lys	Val	Cys	Asn	Leu	Gln	Cys	Asn	Asn	His	Ala	Cys	Gly	
[5661]				20					25					30			
[5662]	Trp	Asp	Gly	Gly	Asp	Cys	Ser	Leu	Asn	Phe	Asn	Asp	Pro	Trp	Lys	Asn	
[5663]			35					40					45				
[5664]	Cys	Thr	Gln	Ser	Leu	Gln	Cys	Trp	Lys	Tyr	Phe	Ser	Asp	Gly	His	Cys	
[5665]		50					55					60					
[5666]	Asp	Ser	Gln	Cys	Asn	Ser	Ala	Gly	Cys	Leu	Phe	Asp	Gly	Phe	Asp	Cys	
[5667]	65					70					75					80	
[5668]	Gln	Leu	Thr	Glu	Gly	Gln	Cys	Asn	Pro	Leu	Tyr	Asp	Gln	Tyr	Cys	Lys	
[5669]					85					90					95		
[5670]	Asp	His	Phe	Ser	Asp	Gly	His	Cys	Asp	Gln	Gly	Cys	Asn	Ser	Ala	Glu	
[5671]				100					105					110			
[5672]	Cys	Glu	Trp	Asp	Gly	Leu	Asp	Cys	Ala	Glu	His	Val	Pro	Glu	Arg	Leu	
[5673]			115					120					125				
[5674]	Ala	Ala	Gly	Thr	Leu	Val	Leu	Val	Val	Leu	Leu	Pro	Pro	Asp	Gln	Leu	
[5675]		130					135					140					
[5676]	Arg	Asn	Asn	Ser	Phe	His	Phe	Leu	Arg	Glu	Leu	Ser	His	Val	Leu	His	
[5677]	145					150					155					160	
[5678]	Thr	Asn	Val	Val	Phe	Lys	Arg	Asp	Ala	Gln	Gly	Gln	Gln	Met	Ile	Phe	
[5679]					165					170					175		
[5680]	Pro	Tyr	Tyr	Gly	His	Glu	Glu	Glu	Leu	Arg	Lys	His	Pro	Ile	Lys	Arg	
[5681]				180					185					190			
[5682]	Ser	Thr	Val	Gly	Trp	Ala	Thr	Ser	Ser	Leu	Leu	Pro	Gly	Thr	Ser	Gly	
[5683]			195					200					205				
[5684]	Gly	Arg	Gln	Arg	Arg	Glu	Leu	Asp	Pro	Met	Asp	Ile	Arg	Gly	Ser	Ile	
[5685]		210					215					220					
[5686]	Val	Tyr	Leu	Glu	Ile	Asp	Asn	Arg	Gln	Cys	Val	Gln	Ser	Ser	Ser	Gln	
[5687]	225					230					235					240	
[5688]	Cys	Phe	Gln	Ser	Ala	Thr	Asp	Val	Ala	Ala	Phe	Leu	Gly	Ala	Leu	Ala	
[5689]					245					250					255		
[5690]	Ser	Leu	Gly	Ser	Leu	Asn	Ile	Pro	Tyr	Lys	Ile	Glu	Ala	Val	Lys	Ser	
[5691]				260					265					270			
[5692]	Glu	Pro	Val	Glu	Pro	Pro	Leu	Pro	Ser	Gln	Leu	His	Leu	Met	Tyr	Val	
[5693]			275					280					285				

[5694]	Ala Ala Ala Ala Phe Val Leu Leu Phe Phe Val Gly Cys Gly Val Leu
[5695]	290 295 300
[5696]	Leu Ser
[5697]	305
[5698]	<210> 94
[5699]	<211> 358
[5700]	<212> PRT
[5701]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[5702]	<220>
[5703]	<223> 合成氨基酸序列
[5704]	<400> 94
[5705]	Pro Cys Val Gly Ser Asn Pro Cys Tyr Asn Gln Gly Thr Cys Glu Pro
[5706]	1 5 10 15
[5707]	Thr Ser Glu Asn Pro Phe Tyr Arg Cys Leu Cys Pro Ala Lys Phe Asn
[5708]	20 25 30
[5709]	Gly Leu Leu Cys His Ile Leu Asp Tyr Ser Phe Thr Gly Gly Ala Gly
[5710]	35 40 45
[5711]	Arg Asp Ile Pro Pro Pro Gln Ile Glu Glu Ala Cys Glu Leu Pro Glu
[5712]	50 55 60
[5713]	Cys Gln Val Asp Ala Gly Asn Lys Val Cys Asn Leu Gln Cys Asn Asn
[5714]	65 70 75 80
[5715]	His Ala Cys Gly Trp Asp Gly Gly Asp Cys Ser Leu Asn Phe Asn Asp
[5716]	85 90 95
[5717]	Pro Trp Lys Asn Cys Thr Gln Ser Leu Gln Cys Trp Lys Tyr Phe Ser
[5718]	100 105 110
[5719]	Asp Gly His Cys Asp Ser Gln Cys Asn Ser Ala Gly Cys Leu Phe Asp
[5720]	115 120 125
[5721]	Gly Phe Asp Cys Gln Leu Thr Glu Gly Gln Cys Asn Pro Leu Tyr Asp
[5722]	130 135 140
[5723]	Gln Tyr Cys Lys Asp His Phe Ser Asp Gly His Cys Asp Gln Gly Cys
[5724]	145 150 155 160
[5725]	Asn Ser Ala Glu Cys Glu Trp Asp Gly Leu Asp Cys Ala Glu His Val
[5726]	165 170 175
[5727]	Pro Glu Arg Leu Ala Ala Gly Thr Leu Val Leu Val Val Leu Leu Pro
[5728]	180 185 190
[5729]	Pro Asp Gln Leu Arg Asn Asn Ser Phe His Phe Leu Arg Glu Leu Ser
[5730]	195 200 205
[5731]	His Val Leu His Thr Asn Val Val Phe Lys Arg Asp Ala Gln Gly Gln
[5732]	210 215 220

[5733]	Gln Met Ile Phe Pro Tyr Tyr Gly His Glu Glu Glu Leu Arg Lys His
[5734]	225 230 235 240
[5735]	Pro Ile Lys Arg Ser Thr Val Gly Trp Ala Thr Ser Ser Leu Leu Pro
[5736]	245 250 255
[5737]	Gly Thr Ser Gly Gly Arg Gln Arg Arg Glu Leu Asp Pro Met Asp Ile
[5738]	260 265 270
[5739]	Arg Gly Ser Ile Val Tyr Leu Glu Ile Asp Asn Arg Gln Cys Val Glu
[5740]	275 280 285
[5741]	Ser Ser Ser Gln Cys Phe Gln Ser Ala Thr Asp Val Ala Ala Phe Leu
[5742]	290 295 300
[5743]	Gly Ala Leu Ala Ser Leu Gly Ser Leu Asn Ile Pro Tyr Lys Ile Glu
[5744]	305 310 315 320
[5745]	Ala Val Lys Ser Glu Pro Val Glu Pro Pro Leu Pro Ser Gln Leu His
[5746]	325 330 335
[5747]	Leu Met Tyr Val Ala Ala Ala Ala Phe Val Leu Leu Phe Phe Val Gly
[5748]	340 345 350
[5749]	Cys Gly Val Leu Leu Ser
[5750]	355
[5751]	<210> 95
[5752]	<211> 37
[5753]	<212> PRT
[5754]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[5755]	<220>
[5756]	<223> 合成氨基酸序列
[5757]	<400> 95
[5758]	Pro Cys Val Gly Ser Asn Pro Cys Tyr Asn Gln Gly Thr Cys Glu Pro
[5759]	1 5 10 15
[5760]	Thr Ser Glu Asn Pro Phe Tyr Arg Cys Leu Cys Pro Ala Lys Phe Asn
[5761]	20 25 30
[5762]	Gly Leu Leu Cys His
[5763]	35
[5764]	<210> 96
[5765]	<211> 37
[5766]	<212> PRT
[5767]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[5768]	<220>
[5769]	<223> 合成氨基酸序列
[5770]	<400> 96
[5771]	Asp Ile Asn Glu Cys Val Leu Ser Pro Cys Arg His Gly Ala Ser Cys

[5772]	1	5	10	15
[5773]	Gln Asn Thr His Gly Gly Tyr Arg Cys His Cys Gln Ala Gly Tyr Ser			
[5774]	20	25	30	
[5775]	Gly Arg Asn Cys Glu			
[5776]	35			
[5777]	<210> 97			
[5778]	<211> 37			
[5779]	<212> PRT			
[5780]	<213> 人工序列(Artificial sequence)			
[5781]	<220>			
[5782]	<223> 合成氨基酸序列			
[5783]	<400> 97			
[5784]	Asp Ile Asp Asp Cys Arg Pro Asn Pro Cys His Asn Gly Gly Ser Cys			
[5785]	1	5	10	15
[5786]	Thr Asp Gly Ile Asn Thr Ala Phe Cys Asp Cys Leu Pro Gly Phe Arg			
[5787]	20	25	30	
[5788]	Gly Thr Phe Cys Glu			
[5789]	35			
[5790]	<210> 98			
[5791]	<211> 37			
[5792]	<212> PRT			
[5793]	<213> 人工序列(Artificial sequence)			
[5794]	<220>			
[5795]	<223> 合成氨基酸序列			
[5796]	<400> 98			
[5797]	Asp Ile Asn Glu Cys Ala Ser Asp Pro Cys Arg Asn Gly Ala Asn Cys			
[5798]	1	5	10	15
[5799]	Thr Asp Cys Val Asp Ser Tyr Thr Cys Thr Cys Pro Ala Gly Phe Ser			
[5800]	20	25	30	
[5801]	Gly Ile His Cys Glu			
[5802]	35			
[5803]	<210> 99			
[5804]	<211> 32			
[5805]	<212> PRT			
[5806]	<213> 人工序列(Artificial sequence)			
[5807]	<220>			
[5808]	<223> 合成氨基酸序列			
[5809]	<400> 99			
[5810]	Thr Glu Ser Ser Cys Phe Asn Gly Gly Thr Cys Val Asp Gly Ile Asn			

[5811]	1	5	10	15
[5812]	Ser Phe Thr Cys Leu Cys Pro Pro Gly Phe Thr Gly Ser Tyr Cys Gln			
[5813]	20	25	30	
[5814]	<210> 100			
[5815]	<211> 37			
[5816]	<212> PRT			
[5817]	<213> 人工序列(Artificial sequence)			
[5818]	<220>			
[5819]	<223> 合成氨基酸序列			
[5820]	<400> 100			
[5821]	Asp Val Asn Glu Cys Asp Ser Gln Pro Cys Leu His Gly Gly Thr Cys			
[5822]	1	5	10	15
[5823]	Gln Asp Gly Cys Gly Ser Tyr Arg Cys Thr Cys Pro Gln Gly Tyr Thr			
[5824]	20	25	30	
[5825]	Gly Pro Asn Cys Gln			
[5826]	35			
[5827]	<210> 101			
[5828]	<211> 27			
[5829]	<212> PRT			
[5830]	<213> 人工序列(Artificial sequence)			
[5831]	<220>			
[5832]	<223> 合成氨基酸序列			
[5833]	<400> 101			
[5834]	Asp Ser Ser Pro Cys Lys Asn Gly Gly Lys Cys Trp Gln Thr His Thr			
[5835]	1	5	10	15
[5836]	Gln Tyr Arg Cys Glu Cys Pro Ser Gly Trp Thr			
[5837]	20	25		
[5838]	<210> 102			
[5839]	<211> 36			
[5840]	<212> PRT			
[5841]	<213> 人工序列(Artificial sequence)			
[5842]	<220>			
[5843]	<223> 合成氨基酸序列			
[5844]	<400> 102			
[5845]	Leu Val Asp Glu Cys Ser Pro Ser Pro Cys Gln Asn Gly Ala Thr Cys			
[5846]	1	5	10	15
[5847]	Thr Asp Tyr Leu Gly Gly Tyr Ser Cys Lys Cys Val Ala Gly Tyr His			
[5848]	20	25	30	
[5849]	Gly Val Asn Cys			

[5850]	35
[5851]	<210> 103
[5852]	<211> 36
[5853]	<212> PRT
[5854]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[5855]	<220>
[5856]	<223> 合成氨基酸序列
[5857]	<400> 103
[5858]	Ile Asp Glu Cys Leu Ser His Pro Cys Gln Asn Gly Gly Thr Cys Leu
[5859]	1 5 10 15
[5860]	Asp Leu Pro Asn Thr Tyr Lys Cys Ser Cys Pro Arg Gly Thr Gln Gly
[5861]	20 25 30
[5862]	Val His Cys Glu
[5863]	35
[5864]	<210> 104
[5865]	<211> 28
[5866]	<212> PRT
[5867]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[5868]	<220>
[5869]	<223> 合成氨基酸序列
[5870]	<400> 104
[5871]	Cys Phe Asn Asn Gly Thr Cys Val Asp Gln Val Gly Gly Tyr Ser Cys
[5872]	1 5 10 15
[5873]	Thr Cys Pro Pro Gly Phe Val Gly Glu Arg Cys Glu
[5874]	20 25
[5875]	<210> 105
[5876]	<211> 39
[5877]	<212> PRT
[5878]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[5879]	<220>
[5880]	<223> 合成氨基酸序列
[5881]	<400> 105
[5882]	Asp Val Asn Glu Cys Leu Ser Asn Pro Cys Asp Ala Arg Gly Thr Gln
[5883]	1 5 10 15
[5884]	Asn Cys Val Gln Arg Val Asn Asp Phe His Cys Glu Cys Arg Ala Gly
[5885]	20 25 30
[5886]	His Thr Gly Arg Arg Cys Glu
[5887]	35
[5888]	<210> 106

[5889]	<211>	10
[5890]	<212>	PRT
[5891]	<213>	人工序列(Artificial sequence)
[5892]	<220>	
[5893]	<223>	合成氨基酸序列
[5894]	<400>	106
[5895]	Gly Arg Arg Arg Arg Glu Leu Asp Pro Met	
[5896]	1	5 10
[5897]	<210>	107
[5898]	<211>	9
[5899]	<212>	PRT
[5900]	<213>	人工序列(Artificial sequence)
[5901]	<220>	
[5902]	<223>	合成氨基酸序列
[5903]	<400>	107
[5904]	Arg Gln Arg Arg Glu Leu Asp Pro Met	
[5905]	1	5
[5906]	<210>	108
[5907]	<211>	8
[5908]	<212>	PRT
[5909]	<213>	人工序列(Artificial sequence)
[5910]	<220>	
[5911]	<223>	合成氨基酸序列
[5912]	<400>	108
[5913]	Lys Ile Glu Ala Val Lys Ser Glu	
[5914]	1	5
[5915]	<210>	109
[5916]	<211>	8
[5917]	<212>	PRT
[5918]	<213>	人工序列(Artificial sequence)
[5919]	<220>	
[5920]	<223>	合成氨基酸序列
[5921]	<400>	109
[5922]	Lys Ile Glu Ala Val Gln Ser Glu	
[5923]	1	5
[5924]	<210>	110
[5925]	<211>	8
[5926]	<212>	PRT
[5927]	<213>	人工序列(Artificial sequence)

231

[5967]	Val	Leu	Glu	Asp	Gln	Glu	His	Gln	Val	Ala	Lys	Glu	Glu	Arg	Glu	Thr
[5968]	145					150					155					160
[5969]	Pro	Thr	Thr	Asp	Ser	Met	Pro	Pro	Leu	Leu	Arg	Gln	Ala	Ile	Glu	Leu
[5970]						165					170					175
[5971]	Phe	Asp	His	Gln	Gly	Ala	Glu	Pro	Ala	Phe	Leu	Phe	Gly	Leu	Glu	Leu
[5972]						180					185					190
[5973]	Ile	Ile	Cys	Gly	Leu	Glu	Lys	Gln	Leu	Lys	Cys	Glu	Ser	Gly	Gly	Pro
[5974]						195					200					205
[5975]	Ala	Asp	Ala	Leu	Asp	Asp	Phe	Asp	Leu	Asp	Met	Leu	Pro	Ala	Asp	Ala
[5976]						210					215					220
[5977]	Leu	Asp	Asp	Phe	Asp	Leu	Asp	Met	Leu	Pro	Ala	Asp	Ala	Leu	Asp	Asp
[5978]	225					230					235					240
[5979]	Phe	Asp	Leu	Asp	Met	Leu	Pro	Gly								
[5980]						245										
[5981]	<210> 113															
[5982]	<211> 211															
[5983]	<212> PRT															
[5984]	<213> 人工序列(Artificial sequence)															
[5985]	<220>															
[5986]	<223> 合成氨基酸序列															
[5987]	<400> 113															
[5988]	Met	Lys	Leu	Leu	Ser	Ser	Ile	Glu	Gln	Ala	Cys	Asp	Ile	Cys	Arg	Leu
[5989]	1				5					10					15	
[5990]	Lys	Lys	Leu	Lys	Cys	Ser	Lys	Glu	Lys	Pro	Lys	Cys	Ala	Lys	Cys	Leu
[5991]					20					25					30	
[5992]	Lys	Asn	Asn	Trp	Glu	Cys	Arg	Tyr	Ser	Pro	Lys	Thr	Lys	Arg	Ser	Pro
[5993]					35					40				45		
[5994]	Leu	Thr	Arg	Ala	His	Leu	Thr	Glu	Val	Glu	Ser	Arg	Leu	Glu	Arg	Leu
[5995]					50					55				60		
[5996]	Glu	Gln	Leu	Phe	Leu	Leu	Ile	Phe	Pro	Arg	Glu	Asp	Leu	Asp	Met	Ile
[5997]	65					70					75					80
[5998]	Leu	Lys	Met	Asp	Ser	Leu	Gln	Asp	Ile	Lys	Ala	Leu	Leu	Thr	Gly	Leu
[5999]						85					90					95
[6000]	Phe	Val	Gln	Asp	Asn	Val	Asn	Lys	Asp	Ala	Val	Thr	Asp	Arg	Leu	Ala
[6001]						100					105					110
[6002]	Ser	Val	Glu	Thr	Asp	Met	Pro	Leu	Thr	Leu	Arg	Gln	His	Arg	Ile	Ser
[6003]						115					120					125
[6004]	Ala	Thr	Ser	Ser	Ser	Glu	Glu	Ser	Ser	Asn	Lys	Gly	Gln	Arg	Gln	Leu
[6005]						130					135					140

[6006]	Thr Val Ser Ala Ala Ala Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp
[6007]	145 150 155 160
[6008]	Ala Leu Asp Asp Phe Asp Leu Asp Met Leu Gly Ser Asp Ala Leu Asp
[6009]	165 170 175
[6010]	Asp Phe Asp Leu Asp Met Leu Gly Ser Asp Ala Leu Asp Asp Phe Asp
[6011]	180 185 190
[6012]	Leu Asp Met Leu Gly Ser Asp Ala Leu Asp Asp Phe Asp Leu Asp Met
[6013]	195 200 205
[6014]	Leu Gly Ser
[6015]	210
[6016]	<210> 114
[6017]	<211> 115
[6018]	<212> PRT
[6019]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[6020]	<220>
[6021]	<223> 合成氨基酸序列
[6022]	<400> 114
[6023]	Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Asp Ala Leu Asp Asp Phe Asp Leu Asp
[6024]	1 5 10 15
[6025]	Met Leu Gly Ser Asp Ala Leu Asp Asp Phe Asp Leu Asp Met Leu Gly
[6026]	20 25 30
[6027]	Ser Asp Ala Leu Asp Asp Phe Asp Leu Asp Met Leu Gly Ser Asp Ala
[6028]	35 40 45
[6029]	Leu Asp Asp Phe Asp Leu Asp Met Leu Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
[6030]	50 55 60
[6031]	Ser Gly Gly Ser Leu Glu Ile Glu Ala Ala Phe Leu Glu Arg Glu Asn
[6032]	65 70 75 80
[6033]	Thr Ala Leu Glu Thr Arg Val Ala Glu Leu Arg Gln Arg Val Gln Arg
[6034]	85 90 95
[6035]	Leu Arg Asn Arg Val Ser Gln Tyr Arg Thr Arg Tyr Gly Pro Leu Gly
[6036]	100 105 110
[6037]	Gly Gly Lys
[6038]	115
[6039]	<210> 115
[6040]	<211> 5
[6041]	<212> PRT
[6042]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[6043]	<220>
[6044]	<223> 合成氨基酸序列

[6084]	225	230	235	240
[6085]	Glu Asp Phe Pro Leu Arg Leu Leu Ser Ala Ala Pro Ser Gln Thr Ser			
[6086]		245	250	255
[6087]	Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Tyr Val Gly Asp Thr Gly Glu Leu Phe			
[6088]		260	265	270
[6089]	Phe Gly Glu Gly Ser Arg Leu Thr Val Leu			
[6090]		275	280	
[6091]	<210> 117			
[6092]	<211> 9			
[6093]	<212> PRT			
[6094]	<213> 人工序列(Artificial sequence)			
[6095]	<220>			
[6096]	<223> 合成氨基酸序列			
[6097]	<400> 117			
[6098]	Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala			
[6099]	1	5		
[6100]	<210> 118			
[6101]	<211> 8			
[6102]	<212> PRT			
[6103]	<213> 人工序列(Artificial sequence)			
[6104]	<220>			
[6105]	<223> 合成氨基酸序列			
[6106]	<400> 118			
[6107]	Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys			
[6108]	1	5		
[6109]	<210> 119			
[6110]	<211> 10			
[6111]	<212> PRT			
[6112]	<213> 人工序列(Artificial sequence)			
[6113]	<220>			
[6114]	<223> 合成氨基酸序列			
[6115]	<400> 119			
[6116]	Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu			
[6117]	1	5	10	
[6118]	<210> 120			
[6119]	<211> 5			
[6120]	<212> PRT			
[6121]	<213> 人工序列(Artificial sequence)			
[6122]	<220>			

- [6123] <223> 合成氨基酸序列
[6124] <400> 120
[6125] His His His His His
[6126] 1 5
[6127] <210> 121
[6128] <211> 6
[6129] <212> PRT
[6130] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[6131] <220>
[6132] <223> 合成氨基酸序列
[6133] <400> 121
[6134] His His His His His His
[6135] 1 5
[6136] <210> 122
[6137] <211> 8
[6138] <212> PRT
[6139] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[6140] <220>
[6141] <223> 合成氨基酸序列
[6142] <400> 122
[6143] Trp Ser His Pro Gln Phe Glu Lys
[6144] 1 5
[6145] <210> 123
[6146] <211> 5
[6147] <212> PRT
[6148] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[6149] <220>
[6150] <223> 合成氨基酸序列
[6151] <400> 123
[6152] Arg Tyr Ile Arg Ser
[6153] 1 5
[6154] <210> 124
[6155] <211> 4
[6156] <212> PRT
[6157] <213> 人工序列(Artificial sequence)
[6158] <220>
[6159] <223> 合成氨基酸序列
[6160] <400> 124
[6161] Phe His His Thr

[6162]	1
[6163]	<210> 125
[6164]	<211> 17
[6165]	<212> PRT
[6166]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[6167]	<220>
[6168]	<223> 合成氨基酸序列
[6169]	<400> 125
[6170]	Trp Glu Ala Ala Ala Arg Glu Ala Cys Cys Arg Glu Cys Cys Ala Arg
[6171]	1 5 10 15
[6172]	Ala
[6173]	<210> 126
[6174]	<211> 7
[6175]	<212> PRT
[6176]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[6177]	<220>
[6178]	<223> 合成氨基酸序列
[6179]	<400> 126
[6180]	Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val
[6181]	1 5
[6182]	<210> 127
[6183]	<211> 16
[6184]	<212> PRT
[6185]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[6186]	<220>
[6187]	<223> 合成氨基酸序列
[6188]	<400> 127
[6189]	Lys Arg Pro Ala Ala Thr Lys Lys Ala Gly Gln Ala Lys Lys Lys Lys
[6190]	1 5 10 15
[6191]	<210> 128
[6192]	<211> 8
[6193]	<212> PRT
[6194]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[6195]	<220>
[6196]	<223> 合成氨基酸序列
[6197]	<400> 128
[6198]	Met Val Pro Lys Lys Lys Arg Lys
[6199]	1 5
[6200]	<210> 129

[6240]	Cys Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val
[6241]	50 55 60
[6242]	Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn
[6243]	65 70 75 80
[6244]	Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys
[6245]	85 90 95
[6246]	Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn
[6247]	100 105 110
[6248]	Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val
[6249]	115 120 125
[6250]	Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
[6251]	130 135 140
[6252]	<210> 132
[6253]	<211> 138
[6254]	<212> PRT
[6255]	<213> 人工序列(Artificial sequence)
[6256]	<220>
[6257]	<223> 合成氨基酸序列
[6258]	<400> 132
[6259]	Pro Tyr Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro
[6260]	1 5 10 15
[6261]	Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln
[6262]	20 25 30
[6263]	Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys
[6264]	35 40 45
[6265]	Thr Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile
[6266]	50 55 60
[6267]	Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu
[6268]	65 70 75 80
[6269]	Thr Asn Ala Cys Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu
[6270]	85 90 95
[6271]	Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu
[6272]	100 105 110
[6273]	Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn
[6274]	115 120 125
[6275]	Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
[6276]	130 135
[6277]	<210> 133
[6278]	<211> 177

[6279]	<212>	PRT
[6280]	<213>	人工序列(Artificial sequence)
[6281]	<220>	
[6282]	<223>	合成氨基酸序列
[6283]	<400>	133
[6284]	Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro	
[6285]	1 5 10 15	
[6286]	Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu	
[6287]	20 25 30	
[6288]	Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn	
[6289]	35 40 45	
[6290]	Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys	
[6291]	50 55 60	
[6292]	Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu	
[6293]	65 70 75 80	
[6294]	Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys	
[6295]	85 90 95	
[6296]	Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp	
[6297]	100 105 110	
[6298]	Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg	
[6299]	115 120 125	
[6300]	Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser	
[6301]	130 135 140	
[6302]	Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala	
[6303]	145 150 155 160	
[6304]	Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp	
[6305]	165 170 175	
[6306]	Phe	
[6307]	<210>	134
[6308]	<211>	173
[6309]	<212>	PRT
[6310]	<213>	人工序列(Artificial sequence)
[6311]	<220>	
[6312]	<223>	合成氨基酸序列
[6313]	<400>	134
[6314]	Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro	
[6315]	1 5 10 15	
[6316]	Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu	
[6317]	20 25 30	

[6318]	Ala	Arg	Gly	Phe	Phe	Pro	Asp	His	Val	Glu	Leu	Ser	Trp	Trp	Val	Asn
[6319]			35				40					45				
[6320]	Gly	Lys	Glu	Val	His	Ser	Gly	Val	Ser	Thr	Asp	Pro	Gln	Ala	Tyr	Lys
[6321]		50					55				60					
[6322]	Glu	Ser	Asn	Tyr	Ser	Tyr	Cys	Leu	Ser	Ser	Arg	Leu	Arg	Val	Cys	Ala
[6323]	65					70				75					80	
[6324]	Thr	Phe	Trp	His	Asn	Pro	Arg	Asn	His	Phe	Arg	Cys	Gln	Val	Gln	Phe
[6325]					85					90					95	
[6326]	His	Gly	Leu	Ser	Glu	Glu	Asp	Lys	Trp	Pro	Glu	Gly	Ser	Pro	Lys	Pro
[6327]				100					105					110		
[6328]	Val	Thr	Gln	Asn	Ile	Ser	Ala	Glu	Ala	Trp	Gly	Arg	Ala	Asp	Cys	Gly
[6329]			115					120				125				
[6330]	Ile	Thr	Ser	Ala	Ser	Tyr	Gln	Gln	Gly	Val	Leu	Ser	Ala	Thr	Ile	Leu
[6331]		130					135				140					
[6332]	Tyr	Glu	Ile	Leu	Leu	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Tyr	Ala	Val	Leu	Val	Ser
[6333]	145					150				155					160	
[6334]	Thr	Leu	Val	Val	Met	Ala	Met	Val	Lys	Arg	Lys	Asn	Ser			
[6335]					165				170							

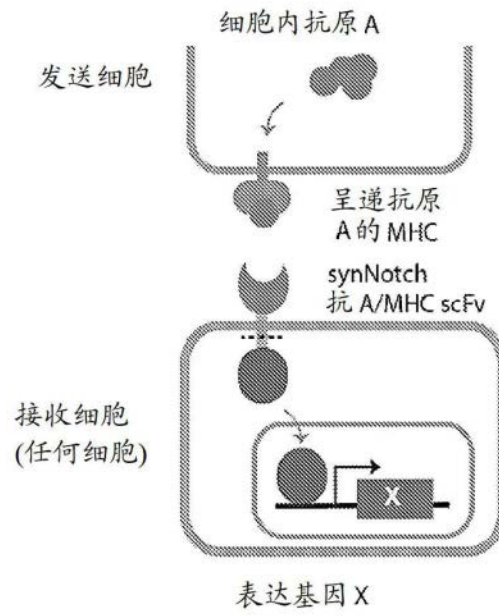


图1

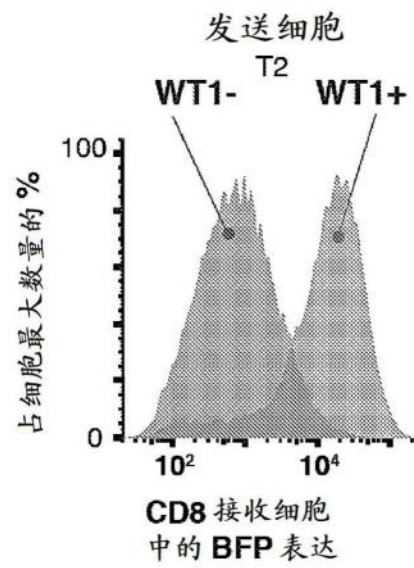


图2

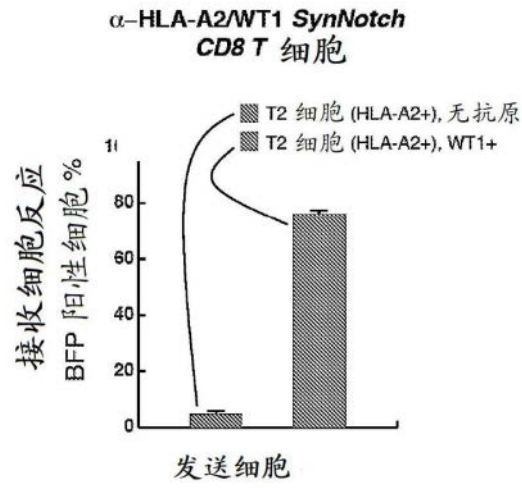


图3

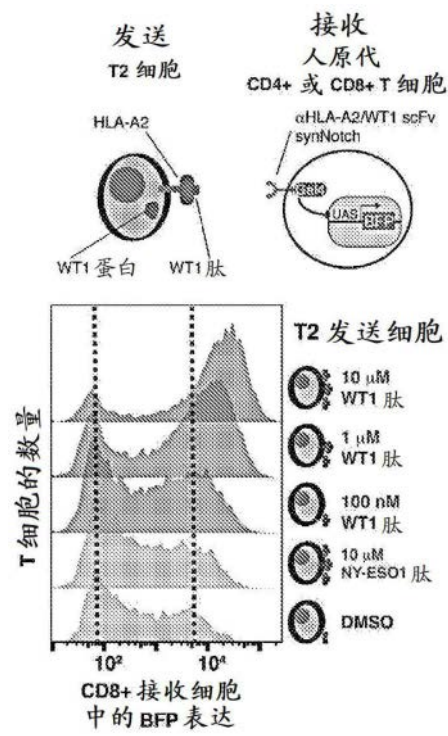


图4

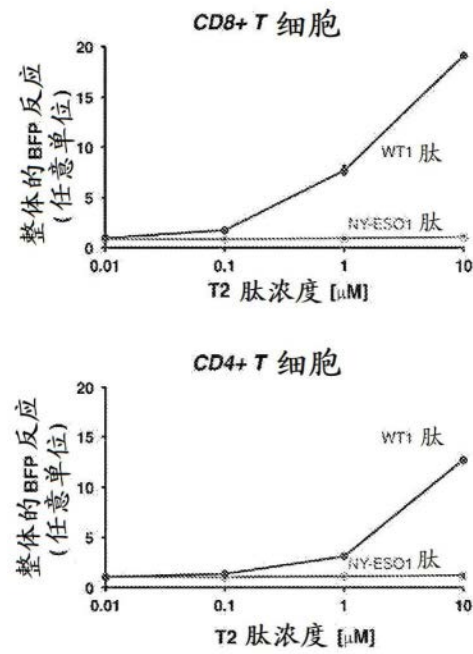


图5

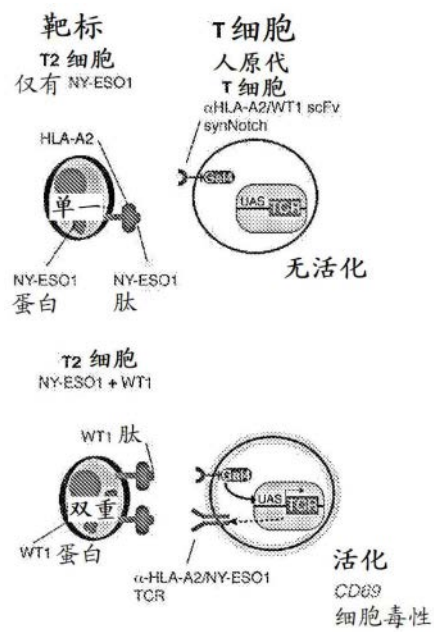


图6

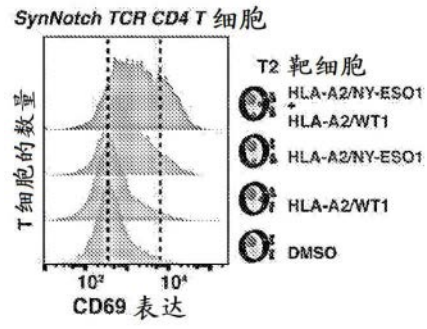


图7

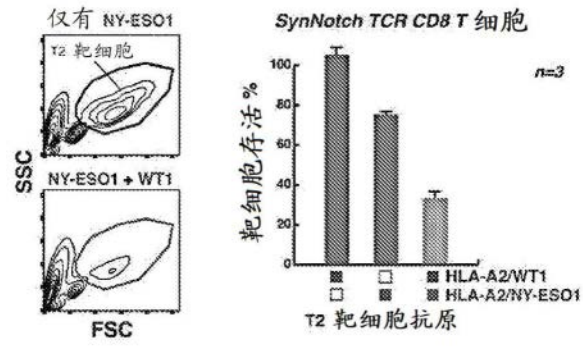


图8

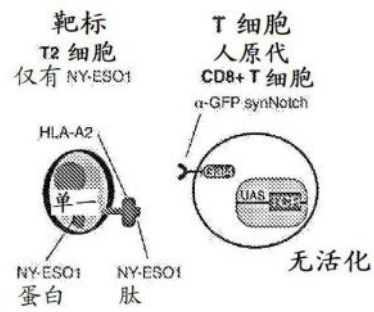


图9

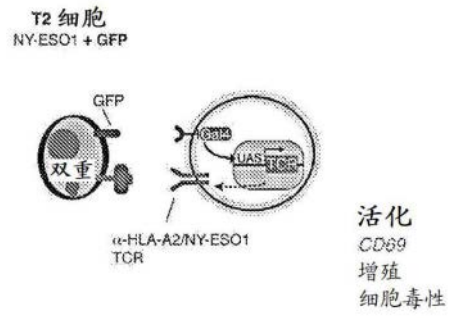


图10

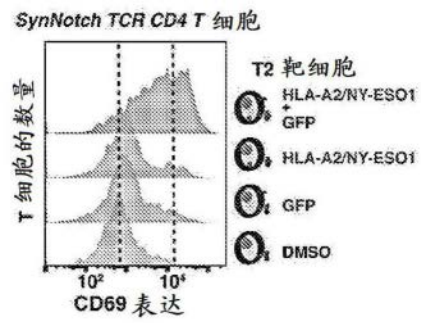


图11

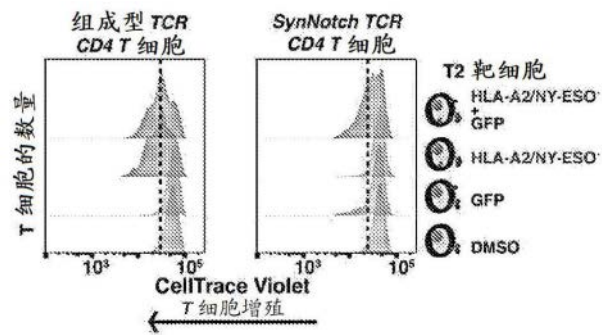


图12

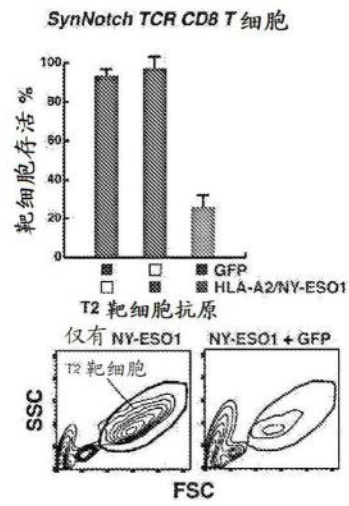


图13

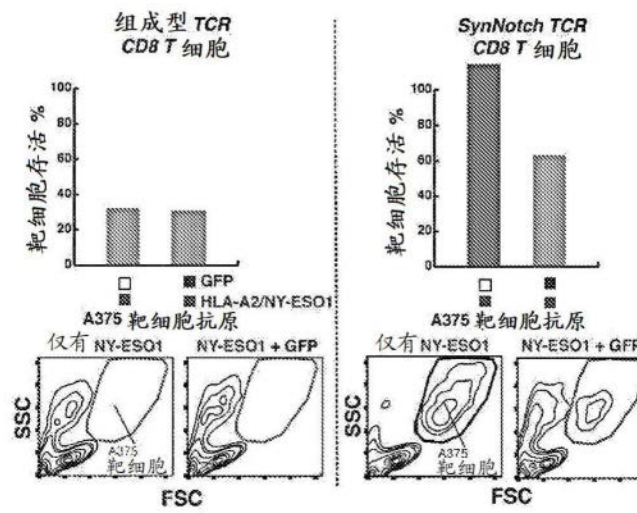


图14

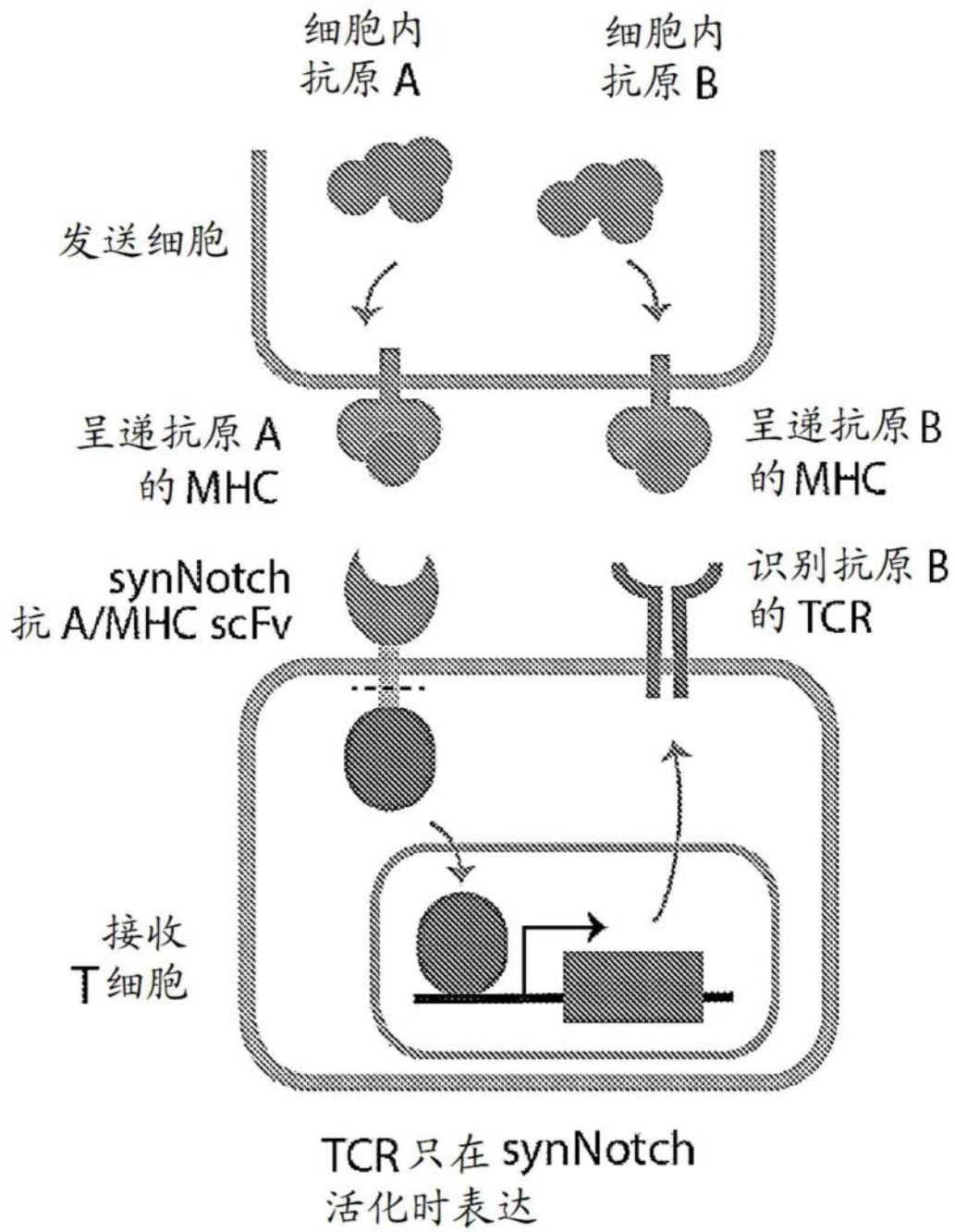


图15

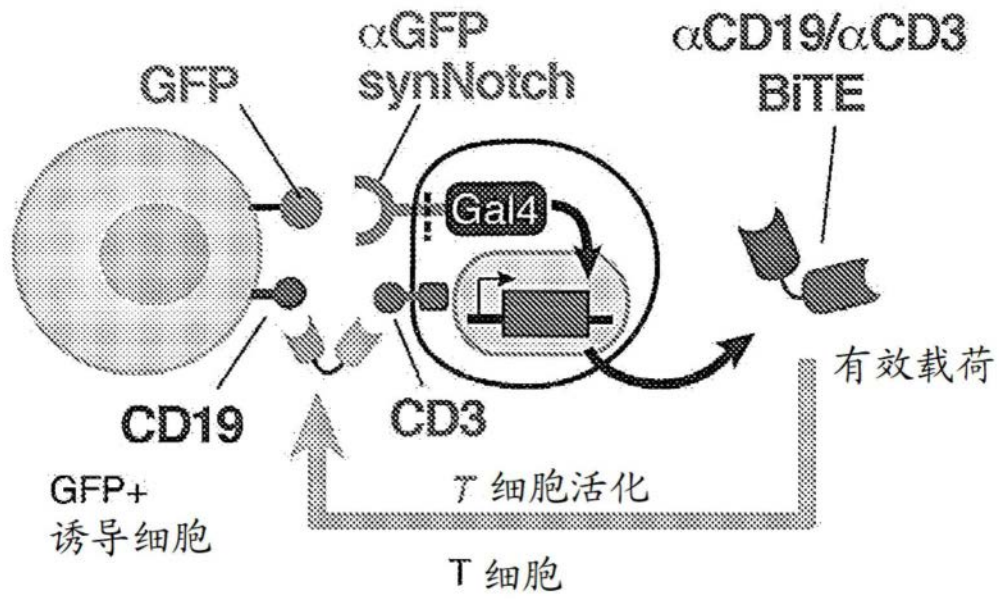


图16

CD4 T 细胞活化 (CD69)

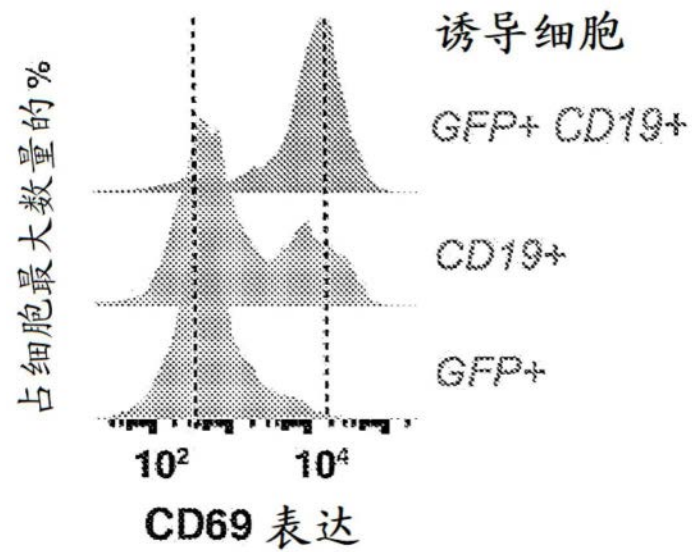


图17

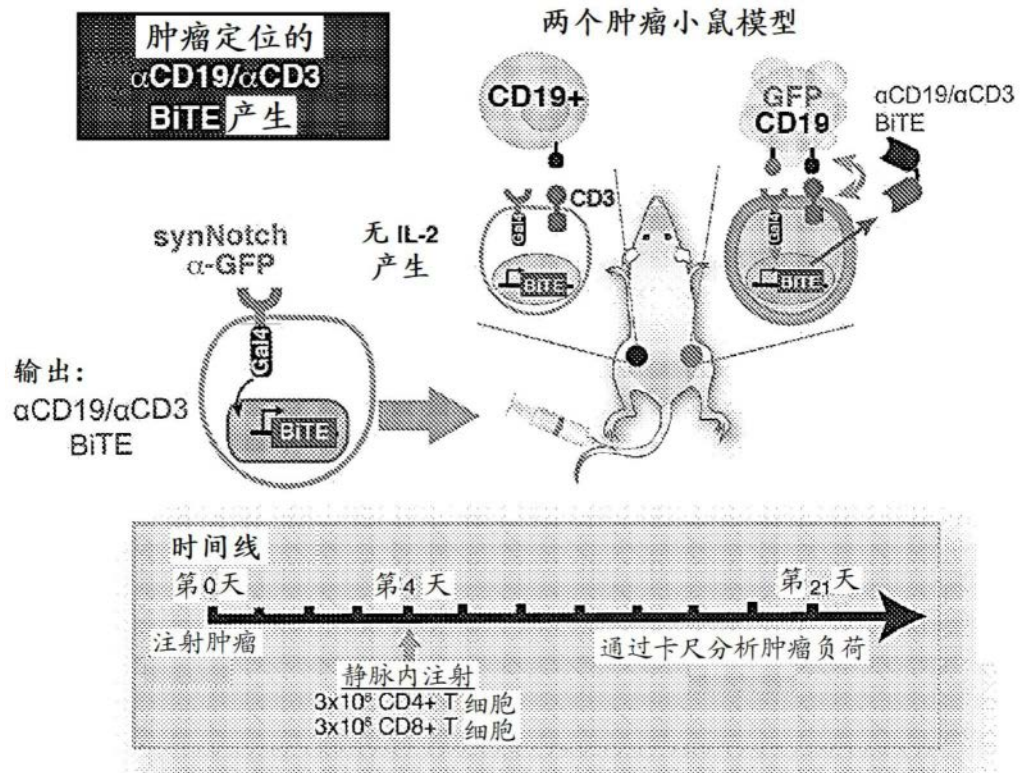


图18

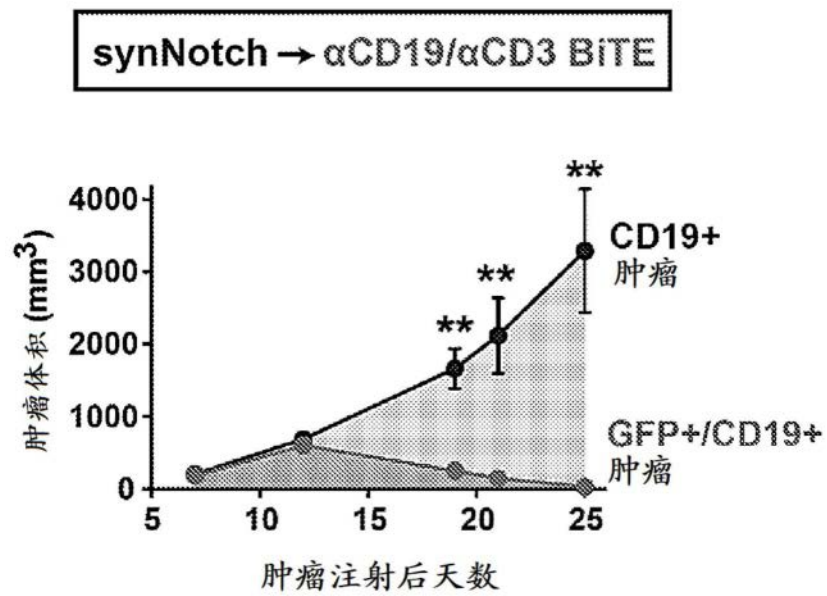


图19

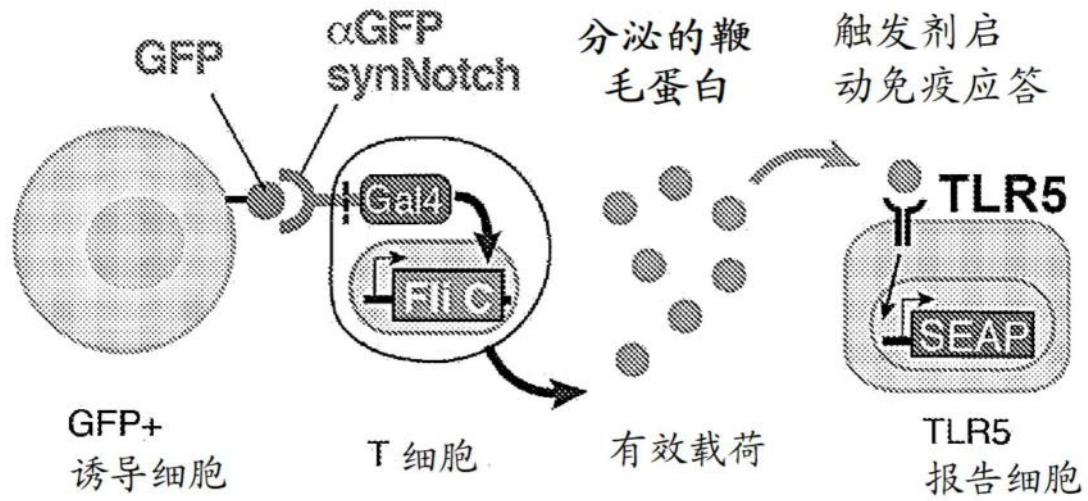


图20

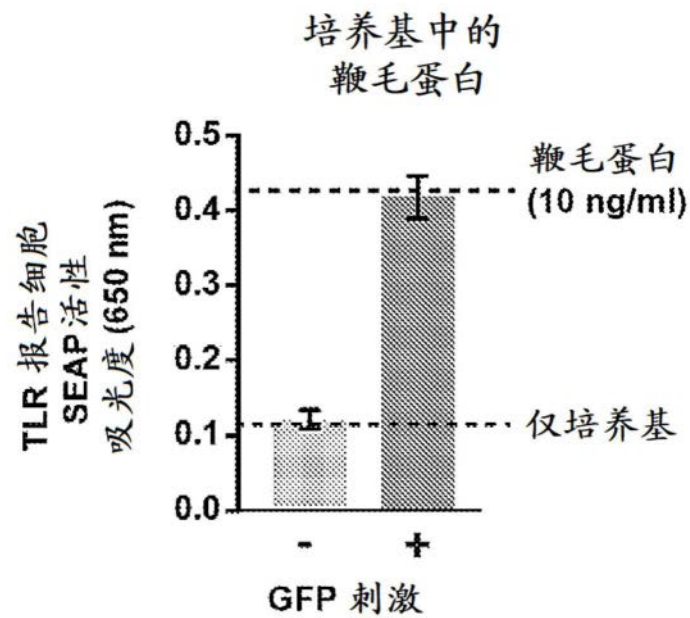


图21

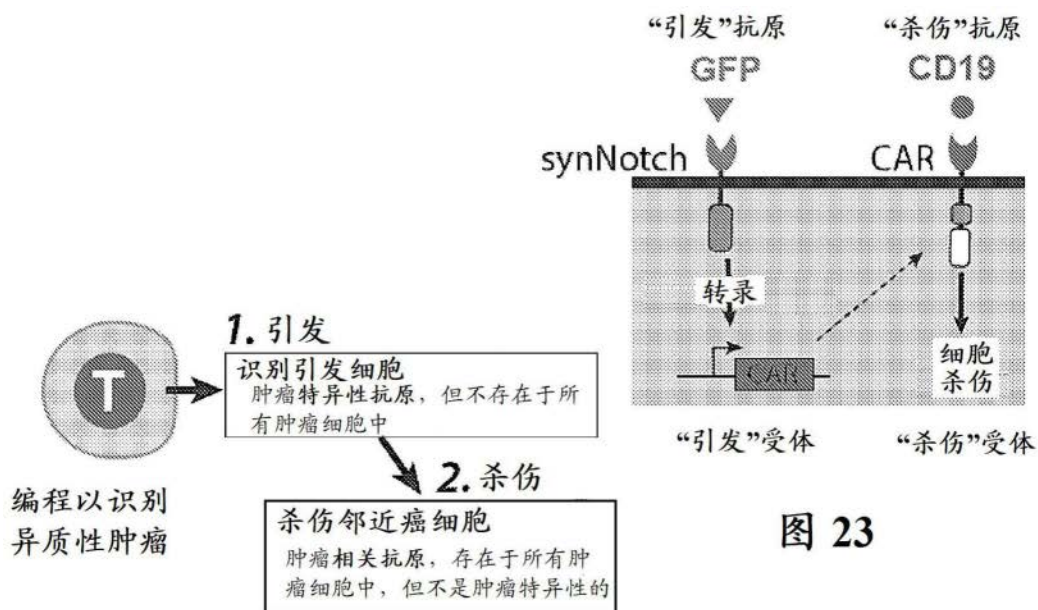


图 23

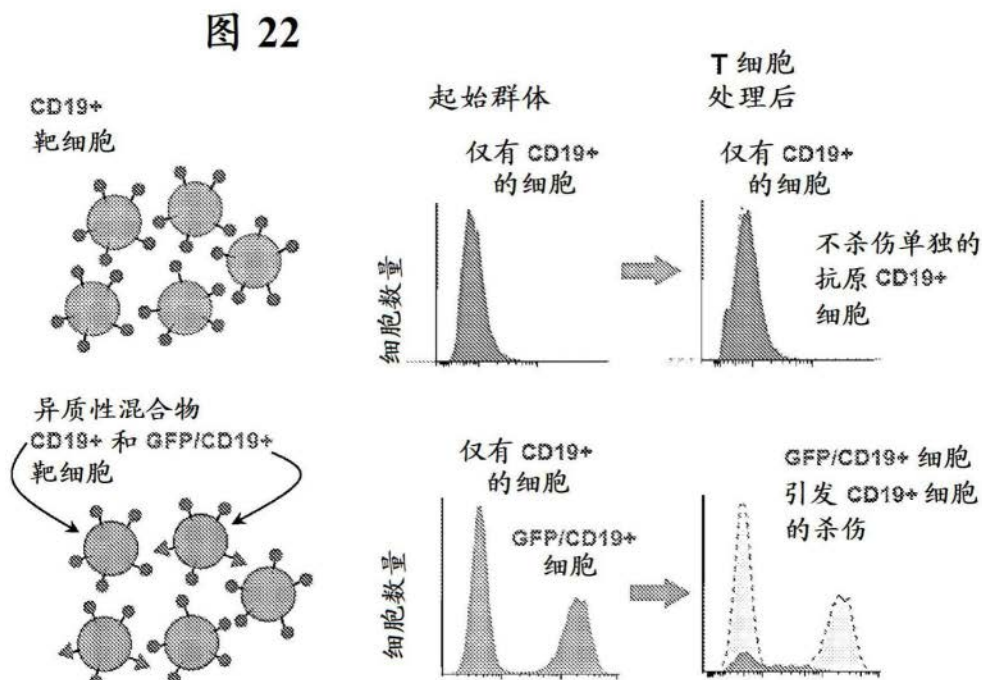


图 24

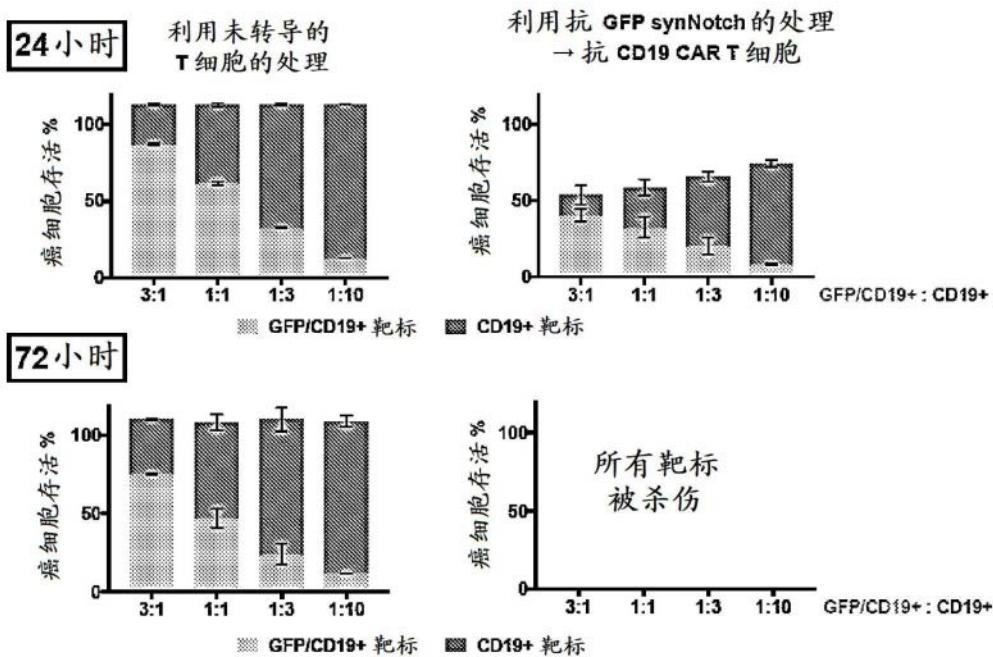


图25

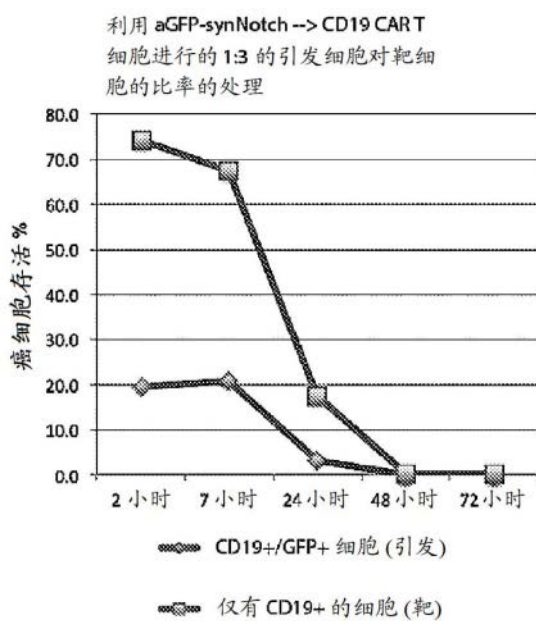


图26

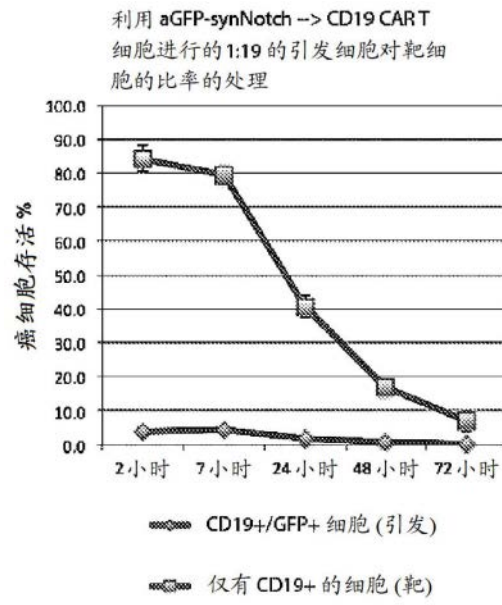


图27

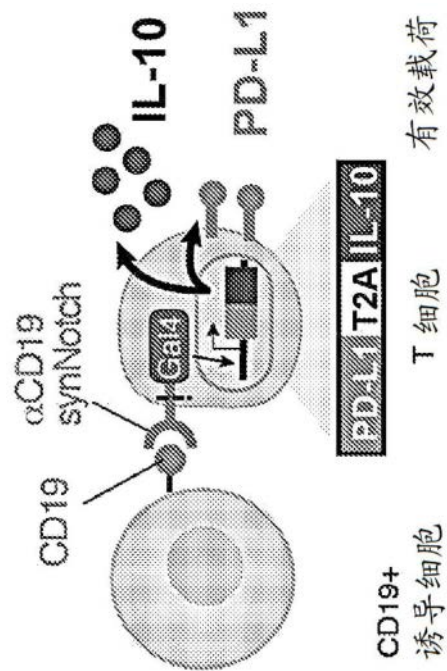


图28

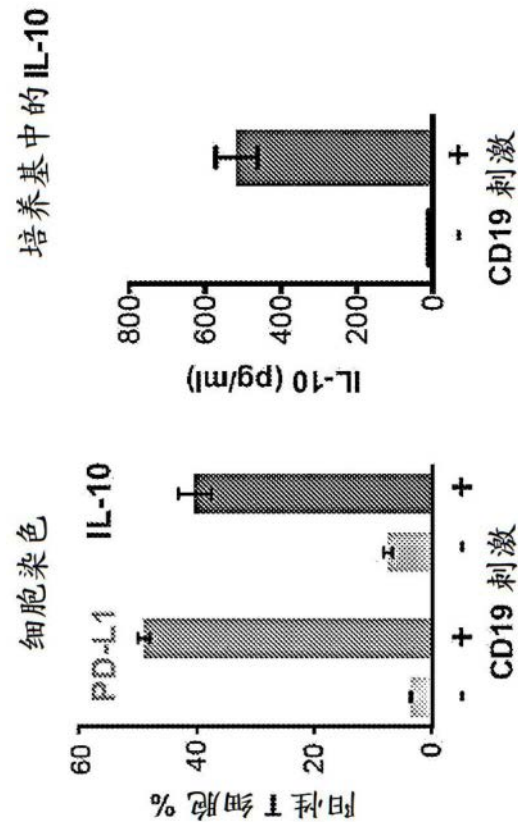


图29

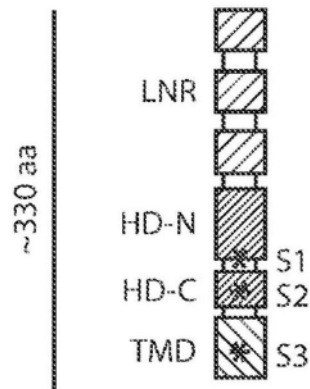


图30A

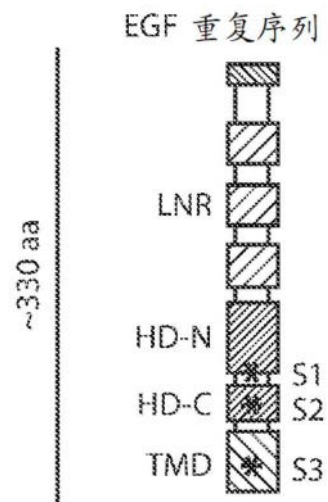


图30B

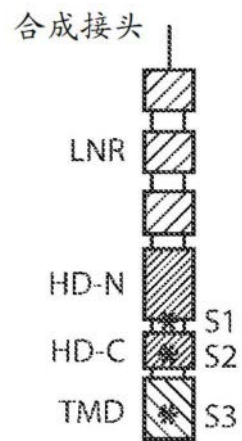


图30C

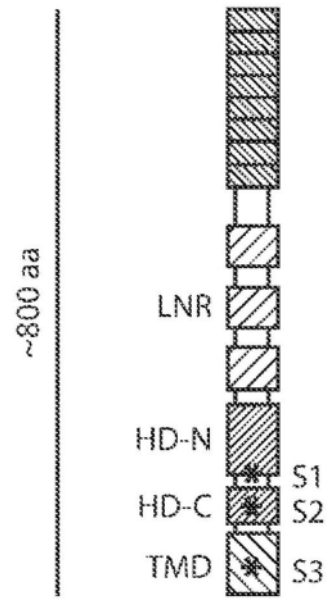


图30D

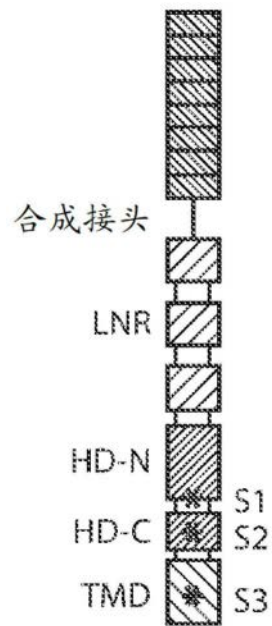


图30E

CD4 细胞外
结构域

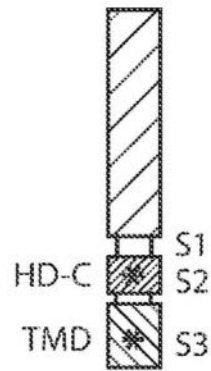


图30F

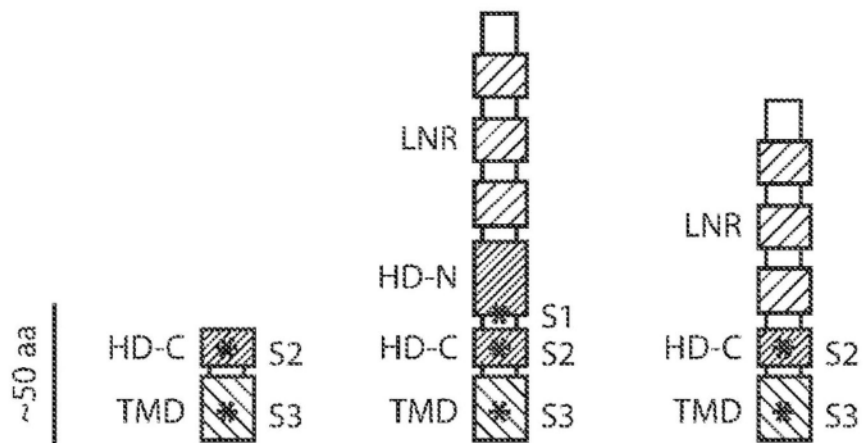


图30G

智人 Notch-1
GenBank NP_060087
2555 aa

灰色本底文本-EGF 重复序列

加框的文本-LNRAB 和 C

加虚线框的文本-S1 切割

加虚线框的文本-S2 切割

描画轮廓并加框的文本-S3 加虚线框的

```

1  mppllapllc lallpalaar gprcsqpget clnggkceaa ngteacvcgg afvgprcqdq
61  npclstpckn agtchvdrr gvadyacsca lgfsgplclt pldnacitnp crnggtcdll
121 tlteykcrcp pwsqskscq adpcasnpc nggqclpfea syichcpcsf hgptcrqdv
181 ecgqkpglcr hgtchnevg ggtceenidd cpnncnkng acvdgvntyn crcpewtgg yctedvdecq
241 hecaci pgft gnceenidd tchnthggyn cvcvgwtge dcseniddca saacfhgatc hdrvasfyce
301 lmpnacqngg tchnthggyn cvcvgwtge dcseniddca saacfhgatc hdrvasfyce
361 cpnncnkng hndacisnp cnegsncdtn pvnkkaictc psqytpacs qdvdecslga
421 npcehagkci ntligfecq tdecasspc lqygtgprce idvneevsnp cqndatcldq igefqciemp
481 gyegvhcevn tdecasspc lqygtgprce idvneevsnp cqndatcldq igefqciemp
541 akclgpnthy tcvtegytg thcevdidec ddpdchygsc kdgvatftcl crpgytgthc
601 etninesssq prhgggtcqd rdnaylcfcl kgttgpncei nlldcasspc dsqtcldkid
661 gynecacepgy tgsnminid ecagnpchn gtedgingf tcrcegyhd ptclsevnec
721 nsnpvvhgac rdsingykcd cdpwsgtnc dinneceen pcvnggtckd mtsgyvctcr
781 egfsgpncqt ninecasnpc lqgtciddv agyknccllp ytgatcevv l apcaspn
841 ggecrqsedy esfscvcpq wqgtcevd i necvlspcrh gascqnthgg yrcheqagys
901 grncetdidd crnnpchnng sctdgintaf cdclpgfrgt fceedineca sdpcrnnganc
961 tdcvdsytct cpagfsgihc enntpdctes scfnggtcqd ytgpncaqlv hwdsspcn gkcgwqthtq
1021 dvnecdsqpc lhgtcqdgc gsyrtcpqg dvarleqhgq lcvdagnthh crcagagtgs
1081 yrcecpsgwt glycdvpsvs cevaaqrqgv cvagyhgvc seeideclsh pcqnggtcld
1141 ycedlvdec spscqngatc tdylgysck pvsrpkcfn ngtecvdvgg yscctcpqgv
1201 lpntykscsp rgtqgvhcei nvddcnppvd fhcecraght grrcesving ckqkpcnkng
1261 gercegdvne clsnpcdarg tqncvqrvnd

```

图31A

1321 tcavasntar gfickcpagf egatcendar tcsrlrcng gtcisgprsp tclclgpftg
 1381 pecqfpasp clggncpnyg gtceptsesp tycrlcpakf ngllchldy sfqgqagrdr
 1441 ppplieace lpecqedagn kvcslqcnh acgwdggdcs lnfn dpwknc tqslqcwkyf
 1501 sdghcdsqcn sagclfdgfd cqrægqcnp lydqyckdhf sdghcdqgcn saecewdgld
 1561 cæhvperla agtlvvvvlm ppeqlrnssf hflrelsrvi htnvfkrdæ hggqmifpyy
 1621 greelrkhp ikraægwaæ pdallgqvka slpbggsegg rrrldpnd vrgsivylei
 1681 dnrqcvqass qcfqsatdva aflgalaslg slnipykiea vqsetveppp paqlhfmvya
 1741 aaafvllffv gqgvllsrkr rrqhggqlwfp egfkvseask kkrreplged svglkplkna
 1801 sdgalmdndq newgdedlet kkfrfeepvv lpdlddqtth rqwtqghlda adlrmsamap
 1861 tppqgevdad cmdvnrvgpd gftplmiasc sgggletgns eeedapavi sdflyqqasl
 1921 hnqtdrtget alhlaarysr sdaakrllæa sadaniqdnm grtplhaavs adaqgvfqil
 1981 irnratdlda rmhdgttpli laarlavegm ledlinshad vnavddlgks alhwaaavnn
 2041 vdaavvllkn gankdmqnnr eetplflaar egsetakvl ldhfanrdit dhmdrlprdi
 2101 aqermhhdiv rlldeynlvæ spqlhgaplq gtptlspplc spngylgslk pgvqgkkrk
 2161 psskglacgs keakdlkarr kksqdqkgci ldssgmispv dslesphgy1 sdvasppllp
 2221 spfqqspsvp lnhlpgmpdt hlgighlnva akpemaalgg ggrlafetgp prlshlpvas
 2281 gtstvlgsss ggalnftvvg stslngqcew lsrlqsgmvp ngynplrgsv apgplstgap
 2341 slqhgmvgpl hsslaasals qmmsyqglps triatqphlv qtqqvqpqn1 qmqqqn1qpa
 2401 niqqqqslqp pppppqphlg vssaaasghlg rsflsgepsq advqplgpps lavhtilpde
 2461 spalptslps slvpbvtaaq fltppsqhsy sspvndtpsh qlqvpehpf1 tpspespdqw
 2521 sssspshnvs dwsegvsspp tsmgsqiar1 peak

图31A(续)

小家鼠 Notch-1
GenBank NP_032740
2531 aa

灰色本底文本-EGF重复序列
加框的文本-LNRAB和C
加虚线框的文本-S1切割
加虚线框的文本-S2切割
描画轮廓并加框的文本-S3加虚线框的

```

1  mprlltpllc ltlpalaar glrcsqpsgt clnggrceva clnggrceva afvqqrqds
61  npclstpcn agtchvvdhg gtdyacsop lgfsqplclt pldnacianp crnggtcdll
121  tlteykrp pgwsgkscqg adpcasnpc nggqclpfes syicrcppgf hgptcrqdv
181  ecsqnpqlcr hggtechneig syracrath tghpcelpyv pcspspcng gtcrrptgdt
241  hecaclpqfa gnceenvdd cpgnnckngg acvdgvntyn crcpewtgq yctedvdecq
301  lmpnacngg tchnthggyn cvcvgwtge dcseniddca saacfggac hdrvasfyce
361  cphgrtgllc hlndacisnp cnegsncdn pvngkaictc psygtgpacs qdvdecalga
421  npcehagkcl ntlgsefecq lqgytgprce idvnecisnp cgnatclclq igefqclcmp
481  gvegvycein tdecasspcl hngcmdkin efqccqpkgf nhlccqydv ecastpckng
541  akcldgnty tvctegytg thcevdidec ddpchygsc kdgvatftcl cpgygtghc
601  etninechsq pcrhggtoqd rdnsylclcl kgttgpncel nlldcasnps dsgetclckid
661  gycacepgy tgmcnvnid ecagspchng gtcedgiagf tcrpegyhd ptclsevnec
721  nsnpcihgac rdglingykcd capgwshtnc dinnnecsn pcvnggtckd mtsgyvctcr
781  egfsgpncqt ninecasnps lnqgtciddv agykncnplp ytgatcevl apcatspcn
841  sgvckesedy esfscvcpdg wgggtcevd necvksprh gascqntngs yrcicqagyt
901  grncesdidd crnpchngg scdgtintaf cclpfgqga fceedineca snpcqnganc
961  tdcvdsytot cpvgfngihc enntpdctes scfnggtcvd ginsftclcp pgftgsycqy
1021  dvnecdsrps lhggtcqdsy gtykctcpqg vtglncqnlv rwcwsapckn ggcrwqntq
1081  yhcecrsgwt gvncdvlsvs cevaaqkrgi dvtllcqngg lcvdegdkhy chcagagytg
1141  ycedevdecs pnpqngatc tdylggfscck cvagyhgsnc seeineclsq pcqnggtcid
1201  ltnsykcsop rgtqgvhcei nvddchppld pasrspckfn ngtevdqvgg ytcctpppgfv
1261  gercegdvne clsnpcdprg tqncvqrund fhcecraght grceesving crgkpcnkng

```

图31B

1321 vcavasntar gficrcpagf egatcendar tcgslrcing gtcisgprsp tclclgsftg
 1381 pecqfpassp **evgsnncng gteptsenn fyrclopaki nallchldy** sftqgaardi
 1441 **ppqgieace lpecqvdaqn kvcnlqcnh acgwdggdcs** lnfnbpwknc tgsllqcwkyf
 1501 **sdqhcdsqcn sagclfdqfd cqlteggcnp lydqyckdhf** sdghcdqcn saecewdqlc
 1561 **caehvperla agtlvlvlll ppdqlrnnsf hflrelshvl** htnvvfkrda gggqmifpyy
 1621 gheelrkhp **ikrstvgwat ssllpgtsgg rqrreldpmd** irgsivylei dnrqcvqsss
 1681 qcfqsatdva aflgalaslg **slnipykiea vksepveppl** psqhlmyva aaafvllffv
 1741 **gcgvllsrkr rrqhggqlwfp egfkvseask** kkrreplged svglkplkna sdgalmdndq
 1801 newgdedlet **kkfrfeepvv lpdlsdqtdh** rwtqghida adlrmsamap tppqgevdad
 1861 cmdvnvrpgd **gftplmiasc sgggletgns** eeedapavi sdfiyqgasl hnqtdrtget
 1921 alhlaarysr sdaakrllea sadaniqdnm grtpilhaavs adaqgvfqil lnratdlda
 1981 rmhdgttpli laarlavegm ledlinshad vnavddlgks alhwaaaavn vdaavvllkn
 2041 gankdmqnnk eetplflaar egsetakvl ldhfanrdit dhmdrlprdi aqermhhdv
 2101 rlldeynlvr spqlhgtalg gtptlsptlc spngylgnlk satqgkark pstkglacgs
 2161 keakdlkarr kksqdgkgcl ldssmispv dslesphgy1 sdvasppllp spfqqpssmp
 2221 lshlpgmpdt hlgishlnva akpemaalag gsrlafeppp prlshlpvas sastvlstng
 2281 tgamnftvga paslngqcew lprlqngmvp sgynplrpqv tpgtlstqaa glqhsnmgpl
 2341 hsslstntls piiyqglpnt rlatqphlvq tqqvqpqn1q lqpqnlpss qphlsvssaa
 2401 nghlgrsfls gepsgadvqp lgpsslpvht ilpquesqalp tsilpssmvpp mtttqfltp
 2461 sqhsyssspsv dntpshqlqv espdqwsess phsnisdwse gisspbttmp
 2521 sqithipeaf k

图31B(续)

秀丽隐杆线虫 Lin-12
GenBank NP_499007.1
1429 aa

灰色本底文本-EGF重复序列
加框的文本-LNRAB和C
加虚线框的文本-S1切割
加虚线框的文本-S2切割
描画轮廓并加框的文本-S3加虚线框的

```

1 mripticflf llislskslh igscglgicg rnghchagpv ngtqtsywr cdegfggeyc
61 egqcdvskcg adekcvfdkd ymetcvckd pscpsgyggd dcktqgwcyp
121 svcmnggqci gagnarakcac pdgfkgerce ldvneceenk nacgnrstcm ntlgtiyicvc
181 pqgflppdcl kpgntstvef kqpvcfleis adhpdgrrmy cngggfcdka sskcqcpogy
241 hgstcellek edscasnpcs hgvclsfsgg fqicddgys gsyqcqgkdn cvnkcceags
301 kcingvnysf cdcpertgp ycekmdcsai pdicnhgtci dsplsekafe cqcepgyegi
361 lceqdkneci semmclnngt cvnlpgsfrc dcargfggkw cdeplnmcqg fhcendgtcm
421 htshspvcq cknngfigkrc ekecpigfgg vrcdlrleig icsrqggkcf nggkclsgfc
481 vcppdftgnq cevrknkngs slsenlclsd pcmmnatcid vdahigvaci ckqgfegdic
541 erhkdclen pcnnggvchq hresfscdcp pafygnqceq ekmfcllkt eanggvceine
601 ekgrcccs yafsqarcae kinltqftek lsllrsvcek rkcsrandg ncdadcnvaa
661 ckfdggdcsg krepfskcry gnmcadffan gvongacnne eclydgmdcl pavvrcpvki
721 rehcasrfan gicdbecntn gqgfgggdcd netnatliitn iritvqndpk efqvtgggsl
781 meissalrvt vriqrdeegp lvfqwngese mdrvknnrq lteqhvilst isrki tsat
841 nigvvylev qncdtkgcl ykdaqsvvds isarlakkgi dsfgipisea lvaeprksgn
901 ntqflswal lligagcliv mvvlmlgalp gnrtkrzmi nasvwnppme neeknrknhq
961 sitssqhsll eesydyvikr qnrelqhysl ypnpggygng ndflgdfnht nlqipteep
1021 espiklhtea agsyaitapi tresvniidp rhnrtvlhwi asnsaekse dliivheakec
1081 iaagadvnam dcdentpiml avlarrrrlv aylmkagadp tiynksera lhqaaanrdi
1141 gnmvymlnst klkgdieeld rngmtalmiv ahnegrdgva sakllvekga kvdydgaark
1201 dsekykgpta lhyaagvsnm pivkylvgek gsnkdkqed gktpimlaaq egrievvmyl
1261 iqgasveav datdhtarqi agannhniv difdrorper eysmdlhqh thqpppsrkv
1321 trapkkqtsr skkesasnsr dsthltppps dgststpspq hfmntthttp tslnylspey
1381 qteagsseaf qpqcgafgng emwytrasts ytgmqnepmt rysepahyf

```

图31C

黑腹果蝇 Notch
 GenBank NP_476859.2
 2703 aa
 灰色本底 **文本** - EGF 重复序列
 加框的 **文本** - LNR A B 和 C
 加虚线框的 **文本** - S1 切割
 加虚线框的 **文本** - S2 切割
 描画轮廓并加框的 **文本** - S3 加虚线框的

```

1 mqsqrssrrs rapntwlcfw inkmhavasll paslpllllt lafanlpntv rgttdtalvaa
61 sctsvgcqng gtcvtqlngk tycacdshyv gdycehrnnc nsmrcqnggt cqvtfrrngrp
121 gisckcplgf deslceiavp nacdhvtcln ggdcqlktle eytcacangy tgercetknl
181 casspcrnge tctalagsss ftcscppgft rsnglsyeck cpknpcygg tcvnthgsyq
241 cmcptgytgk dcdtkykpcs pspcqnngic rsvdcaqrdrh pvcqngatct nthgsyscic
301 lcqnggtcid gisdycrcp pnftgrfcqd vgsfycqctk gktgllchld dactsnpccha
361 vngwagldcs nntddckqaa cfyगतcidg decdqgspce hngicvntpg syrcncsqgf
421 daicdtspin gsyacscatg gsclddbpgtf revcmpgftg tqceididec qsnpcclndgt
481 tgprcctnin eceshpcqne cqniddcqs qpcrnrgich dslagyscec ppgytgttsce
541 chdkingfk scalgftgar nsfkclcdpg tcidginsyk cqvpgftgq hceknvdeci
601 inindcdsnp chrgkciddv chsnpcnnga lsdvdecasn pcvnegrcecd ginefichcp
661 yycqcqagts gkncevvnve idqvngykce qhggtcydkl1 nafscqcmpg ytgqkcetn1 ddcvtnpcgn
721 sspcannngvc idqvnngykec cprgfydahc grdceskmdp asclnvpgsy rclctkgyeg rdcaintddc asfpcqnggt
781 pgytgkrce1 didecssnnc qhggtcydkl1 asclnvpgsy cetdinecls qpcqngatcs qyvnsytctc plgfsqngc
841 ggtcidkvng ykcvckvpft cslsspcrnng lcvdgfdgkh ingyncscla gysganccqyk lnkcdsnpc1 ngatcheqnn
901 grycdedide cslsspcrnng lcvdgfdgkh ingyncscla gysganccqyk lnkcdsnpc1 ngatcheqnn
961 cldgigdydc clnggscidg wcgqspceng atcsqmikhqf sccksagwtg klcdvqtisc
1021 tndedctess clnggscidg wcgqspceng atcsqmikhqf sccksagwtg klcdvqtisc
1081 eytchcpcsgf tgkqcseyvd lrqlcnngtc kdygnshvcy csqgyagsyc qkeidecqsq pcqnggtord
1141 gdaadrkgl5 lrqlcnngtc kdygnshvcy csqgyagsyc qkeidecqsq pcqnggtord

```

图31D

1201 ligayecqr qfgqgqncel niddcapnc qnggtchdrv mnfsccppg tmgiiceink
 1261 ddckpgachn ngscidrvvg fecvcqpgfv garcegdine clsnpcsnag tldcvqlvnn
 1321 yhcncrpghm grhcehkvdf cagspcngg ncnirsggh ciccngfygk ncelsggqde
 1381 enpcrvgnv vadegfyrc ecprqlgeh eidtldec pncqaqaac edllqdyec
 1441 cpskwkgkrc diydanypgw ngsgsgndr yaadlegqra mcdkrqctek qngqicdsdc
 1501 ntvaonfdgn dcslginpwa nctaneownk fnkgkneec nnaachydgh dcerklksdc
 1561 slfdaycqh ydgfcdygc nnaecswdgl dcehktqspv laegamsvum lmnveafrei
 1621 gaqflrmsh mlrttvrlkk dalghdliin wkdnvrvpei edtdfarknk ilytqqvht
 1681 giqyleidn rkctecftha veaaeflaa aakhqlrnf qihsvrgikn pgednngcpe
 1741 anvkyvitgi ilviialaff gmvlstqrkr ahgvtwfpqg frapaaavmsr rrrdphggem
 1801 rnlnkqvamq sqgvqpgah wsddesdmp1 pkrqrsdpvs gvglgnggy asdhtmvsey
 1861 eeadqrwvsq ahldvvdvra imtppahqdg gkhvdvargp cgltplmiaa vrggldtge
 1921 diennedsta qvisdllaqg aelnatmdkt getslhlaar faradaakrl ldagadancq
 1981 dntgrtphla avaadangvf qillrnatn lnarmhdgtt plilaarlai egmvedlita
 2041 dadinaadns gktalhwaava vnnteavn1 lmhhanrdaq ddkdetplf1 aareqsyec
 2101 kalldnfanr eitdhmdrlp rdvaserlhh divrlldehv prspqmlsmt pqamigsppp
 2161 gqgqqlitq ptvisagngg nngngnasgk qsnqtakqka akkakiieg pdngldatgs
 2221 lrrkasskt saaskkaan1 nglnpgqltg gvsqvgvppp tnsaaqaaa aaaaavaamsh
 2281 elegspvgv mggnlpspyd tssmysnama aplangnpnt gkqppsyed ciknaqsmqs
 2341 lqngldmik ldnyaysmgs pfqqellngq glgmngngqr ngvqpgvlpq glcgmgglsq
 2401 agngnshegg lspysnqsp phsvqsslal sphaylgsp paksrpslpt spthiqamrh
 2461 atqkqfags nlsl1lgan gggvvgggg gggvvgggp nspvslgils ptgsdmgiml
 2521 appqssknsa imqtispqqq qqqqqqqqq hqqqqqqqq qqqqqqqqlg glefgsagld
 2581 lngfcgspds fhsgqmnpps iqssmsgssp stnmlspssq hnqafyqyl tpssqhsqgh
 2641 tpqhlvtld sytpspesp ghwsessprs nsdwsegvqs paannlyisg ghqankgsea
 2701 iyl

图31D(续)

普通牛
Notch 受体
GenBank DAA24217

```

1 mtpvctptrp gpcalpalpr stphsittss rapiesflv lspalelrll lavvqdtpl
61 gdwaggkas ggdteglps egskegeaat qgapgaewh apprstclss tprpeavpps
121 lpcrspgwga cgrirgpal epahngsvps qprpgldrs redngppqpl psphggasla
181 papppacrgw qpplrwpgaa aarvpghrrt csmaalcpcc rcliywarfs shcnrsrlpg
241 qdalpgglwv psatqagtrq pvtgstlsgg hatfprlqgm alpepegegp pttsaqgcgp
301 svraafpgrc qlgavgafrp rgsaagkrea wlvpepllgf pssrlrgdp gghvpprlkk
361 prqgvakggp gagvagaepf pvgsaydaqw gwaggakappt pgspatvaar epaaglpdcg
421 gafagqqcqa pnpclisapck nggtchtter eglvdyvcg rlgfsgplcl tprdhacilas
481 pclnggtcdl ltlleykclc tpgwsgktcq qadpcasnpc anggqclpfe asyichcpbg
541 fhgptcrqdv necsqspglc hhggtclnev gsyrcvcrpt htgphcelpy vpcspspcqn
601 ggtcrptgdt thecacipgf tgqnceenid dpgnscng gacvdgvnty nrcppewtg
661 qyctedvdec qlmpnacng gtchnthgy nvcvngwtg edcseniddc asascfgat
721 chdrvasfyc ecphtgtgl chlndacisn pcnegsncdt npvngkaict cpsgytgpac
781 sqdvdecslg anpcehagkc intlgsfecq clqgytgprc eidvnecvsn pcqndatcid
841 qigefqciom pgyeglhcev ntdecasspc lqgrldlki nefvceptg ftghlcydv
901 decastpckn gakcidgpnat ytcvctegyt gpheevdide cdpdpchys ckdgvatftc
961 lcqpgytghh cesninechs qpcrhgggtcq drdnaylcf lkgttgpnce inldcasnp
1021 cdsqtcldki dgyecacepg ytgsmcnini decadspchn ggtcedging ftorcpegyh
1081 dptclseve csnpcihga crdslngyk cdpqwsngan cvnndeces npcimgtck
1141 dmtsgyvcac regfsgpncq tninecasnp clnqgtcid vagykcncil pytgatcevv
1201 lapcapgpcr nggecresef yesfscacpa gwgggtceid inecvkspcr agascqntng
1261 syrhcqagy tgrncetdid dcrpnpchn gscrdginta fcdclpgfgg afceedinec
1321 aspcrangan ctcdvdsytc tcptgfsgh cenatpdccte sscfnggtcv dginsftclc
1381 ppgftgsycq hdvnecdsrp clhgggtchds ygtytctbpq gytglnqcti vrwcdsspck
1441 ndgrcwqtna lyrcchsgw tglycdvpsv scevaarqgg vnvthlcrng glcmnagnth
1501 rchcqagytg syceeqvdec spspcngat ctidyppgysc ecvagyghvn cseevnecis
1561 qpcrninggtci dlnttyksc prgtqgvhce invadcnppi dpvsrgpkcf nngtcvdpvg
1621 gyscscppgf vgercegdvn eclsnpcdar gtancvghvn afhcecragh tgricesvin
1691 gckdrpckng gscavasnta rffickcpag fegatcenda rscgslrcin ggtciagprs
1741 ptclclgpf gpecqfpass pcvggnpcyn qvceptaes pfyrcrcpak fnglichild
1801 ysfggvgvld ipppqieetc elpgcreeag nkveslqcsn hacgdwgdgc slfdddbpqn

```

图31E

```

1861 ctqslqcwky fsngrcdsqc nsagclfdgf dcqraegqcn plydqyckdh frdghcdqgc
1921 nsaecewdgl dcaehvperl aagtlvvlvl mpeqlrnrs lhflrelsrh lhtnvvfkrd
1981 asgqgmifpy ygraplpage rseecrcehh acpagagqge psqplctsrh ivyleidnrq
2041 cvqsssfcfq satdvaafiq llsrkrqrqh qqlwfpqfk pykieavqse tveppppppl hfmyvavvaf
2101 vliffvqcqv lmdnqnewg degleakkfr feepvvlpdl letqnseeee dapavisdfi yqgaslhngt
2161 lmdnqnewg degleakkfr feepvvlpdl letqnseeee dapavisdfi yqgaslhngt
2221 geadadcmdv nvrqpdgftp lmiascsagg krleasada niqdmgrtp ihaavsadaq gvfgilirn
2281 drtgetalhl aarysrdaa krleasada niqdmgrtp ihaavsadaq gvfgilirn
2341 atdlldarmhd gttplilaar lavegmledl inshadvnav ddlgksalhw aaavnnveaa
2401 vllkngank dmgnkeetp lflaaregsy etakvlldhf anrditdhmd rlpdrdiager
2461 mhhdivrllld eyslvrsppl hgatlqgtpt lsbplcspng vlqnlkppmq gkkarkpstk
2521 glacqgkep dkkarrkksq dgkgclldsg svmspvdsls sphgylsdva spbllpspfq
2581 pspsvplnhl pgmpethlgv shlsvaakpe aqlngqcewl srlqnglvpn qynplrggvt pgtlstqaag
2641 ilgsgsgsgs gavnftvgsa apalsqvmty qalpstrlas qphlvqpqqn lqmqqpsmpp qnlgphlgv
2701 lqhgvtvgpih ssaasghlgr sflggelsqa dmqplqpgni aahtvlpqdg qvlpstslpst lapptmappm
2761 ssaasghlgr sflggelsqa dmqplqpgni aahtvlpqdg qvlpstslpst lapptmappm
2821 ttaqfltpps qhsyssspsvd ntpshqlqvp ehpflltpspe spdqwssssp hsnisdwseg
2881 isspptsvps qiahvpeafk

```

图31E(续)

原鸡
Notch 受体
Genbank NP_001025466

```

1  mgrcsaaahr  ggvhpglca  vpdalllfbg  vrctqlaesc  lnggkctefl  ngtevqcqss
61  ahmgercqlp  npcslspsckn  agtcipllrg  stadytcvcr  lgftdelclt  pldnaclnnp
121  crnggtcdlv  tlseykcrp  pwsqgtcq  adpcasnpca  nggqcvpfea  hyicrctagf
181  hganckqdv  ecnisppvck  nggstnevg  tyqscckpay  tgqncehlyv  pcnpspcqng
241  gtcrgtgdt  ydctclpgft  gnceenidd  cpnncring  tcvdgvntyn  cqcppewtgq
301  yctedvdecq  lmpnacqng  tchnhggyn  cvcvngwtge  dcseniddca  maacfqgato
361  hdrvasfyce  cphgrtgllc  hlddacisnp  cnegsncdtn  pvngkaictc  psgymgpacn
421  qdvdecslga  npcehagkci  ntqgsfqcq  lqgysgprce  idvneclsnp  cqnatclldq
481  igefqciamp  gvegvycein  tdecasspc  hngncldkin  efhcecptgf  nghlcqfddi
541  ecastpckng  akcvdgpnt  scectegfsg  vnceididcc  ndpbchygtc  kdsiaaftcl
601  cpgygtghrc  dininecqsq  pcrrnggtcd  rdnayncicl  kgttgpncc  nlddcasnp
661  dygkcidkin  gyeectcepg  tgrmcninid  ecasnpchn  gtcckdging  tclcpdgfhd
721  pkclsevnec  nsnpcihgr  hdglngrxc  cdpqwsqtn  c  dinnecesn  pcnnggtckd
781  mtsgyictcr  egfsgpncqt  ninecasnp  lnggtcidvv  agytnccllp  ytgatcedvl
841  apcagpckn  ggecresey  krfsccppg  wqgtceidi  necvkspcrn  gatcqnngs
901  yrcicrvgfa  gmcddidd  cqpnpchn  scsdgigtff  ceclagfrgl  kceedineca
961  snpcknganc  tdcvnsytct  cpsgfsghi  enntpdctes  scfnggtc  gintftclcp
1021  sgftgsyech  ninecdskpc  lnggtcqdsy  gtykctcpq  ytglnccnlv  rwcddspckn
1081  ggkcwqtntl  yrcecnsgwt  glycdvpsvs  cevaakqgi  dvahlcinsg  lcvdsgnthf
1141  crcqagytgs  yceeqvdecs  pnpccngatc  tdylggysce  cvagyhgvc  seeineclsh
1201  pcqnggtcid  linykcscc  rgtqgvhcei  nvddcspff  pvtlqpkcfn  ngkctdrvvg
1261  yscicppgfv  gercgdvne  clsnpcdarg  tqmccvqvnd  ykcecrpgya  gircdtvvdg
1321  ckqkpcrng  tcavasntgr  gflickppgf  vgtacendsh  tcgtlhcng  gtclsmhkss
1381  kvcaaaftg  pecqypassp  csnpcyng  tceflsdasp  yyhncpanf  nglnchldf
1441  dfqggfgqdi  ippleekce  iavcasagn  kicdgcnnh  acwdggdcs  lnfnbpwkc
1501  sqslqwkyl  ndgkcdsqn  nagclydgd  cqkyeqcnp  lydqyckdhf  sdghcdqgn
1561  nfecewdgid  canmpekla  dgtlvvvli  tpenlknmsf  nflrelsr  htnvfvfkna
1621  kgeymifpyy  gneelkkhy  ikrstedwad  mssavinkvk  sslysrgr  qkrelcdmadi
1681  rgsivyleid  nrqciqsssq  cfqsatdvaa  flgalasign  lnipykieav  ksetaeparn

```

图31F


```

1741 sqlypmyvvv aalvllafig vgvlvsrkr rehqlwfpe gfkvtesskk krreplgeds
1801 vglkplknas dgtlmdnqn ewgdeetldt kkfrfeeqam lpdtdqtdh rqtqghlda
1861 adlrissmap tppqgeidad cmdvnvrqpd gftplmiasc sgggletgns eeedapavi
1921 sdfiyqgasl hnqtdrtget alhlaarysr sdaakrilea sadaniqdnm grtplhaavs
1981 adaqgvfqil irnratdlda rmhdgttpli laarlavegm ledlinchad vnavddlgks
2041 alhwaavaann veaavvllkn gankdmqnnk eetplflaar egsetakvl ldhfanrdit
2101 dhmdrlprdi aqermhhdv rildeynlvr spplhsgplg aptlspplcs pssyignlkp
2161 avqgkarkp stkglsengk dskdlkarrk ksqdgkgcll dnssvlspvd slesphgyls
2221 dvaspplmts pfqqspssmpl nhlpqmpdah msinhlmag kqemalgsg rmafeavpbr
2281 lshlpvssps tamsnapmnf svggaaglsq qcdwlsrlqs gmvqnqygam rggmqpqthq
2341 qaqlqhgm sslnqlpst slsqmmsyqa mpsrlasqp hllqnqmq mqqpqqpqp
2401 gmqppgmqq pqqppqqqpq pqqhnpqsn asghmqnfl gtelsqpdmq pvsssamavh
2461 tilpqdsqli ptslpsslaq pmtttqfltp psqhsysspl dntpshqlqv pdhpfiltsp
2521 espdqwsess phsnvsdwse gisspptsmq sqmghipeaceaf k

```

图31F(续)

褐家鼠 Notch 受体
GenBank CAA40667

1 mprllapllc ltlpalaar glrcsqpsgt cingrgrceva ngteacvcsq afvgqrqcdp
61 spclstpcn agtcyyvdhg givdyacscp lgfsgplclt planaclanp crnngtcdll
121 tlteykrccp pwwgkscqg adpcasnpc nggqclpfes syicgcpbgf hgptcrqdv
181 ecsqmpglcr hgtchneig syracrath tghcelpyv pcspspcng gtcrtgtgtt
241 hecaciipgfa gqnceenvdd cpqnnckngg acvdgvntyn crrpewtgg yctedvdecq
301 lmpnacqnaq tchnshgyn cvcnngwtge dcsdniddca saacfqgac hdrvasfyce
361 cphgrtgllc hindacisnp cnegsncdtn pvngkaictc prgytgpacs qdvdecalga
421 npcehagkcl ntlqsfecq lqgytgpice idvneicisnp cundatcldq igefqciamp
481 gyegvycein tdecasspc lhgrovdkin efloqcpkqf sghlcydv d ecasptckng
541 akcldgpnly tvctegytg thcevdidec ddpchiglc kdgvatftcl cpqgytghc
601 etninechsq pchggtcqd rdnyylclcl kgttgpncei nlddcasncp dsqctldkid
661 gycacepgy tgmcnvnid ecagspchng gtcedgiagf tcrcegyhd ptclsevnec
721 nsnpcihqac rdglingykd capgwsgtnc dinnecesn pcvnggtckd mtsgyvctcr
781 egfsgpncq ninecasnnc lnggtcidv wgggtceidi agykcncplp ytgatcevv1 apcatspcn
841 sgvckesedy esfscvcptg wgggtceidi necvkspcrh gascqntngs yrclcqagyt
901 grncesdidd crpnpchngg scdgvnaaf odclpgfqa fceedineca tnpccnganc
961 tdcvdsytct cptgfngihc enntpdctes scfnggtcvd ginsftclcp pgftgsycqy
1021 dvnecdsrpc lhgttcqdsy gtykctcpqg ytglnqnlv iwcdsapcn ggkqwqntq
1081 yhcecrsgwt gfncdvlsvs cevaackrgi dtllcqhgq lcvdeedkhy chcqagytgs
1141 ycedevdecs pnpqngatc tdylggfsc nvddchppld pasrspkcfm ngtcvqvvgg yctcpcpgfv
1201 ltntykscsp rgtqgvhcei clsnpcdprg tncvqvrvnd fhcecraght grceesving crgkpcrimg
1261 gercegdvne clsnpcdprg gflcrparf egatcendar tgslrlclng gtcisgprsp tclclgsftg
1321 vcavasntar gflcrparf egatcendar **gtceptesep** **ngllchldy** sftgaagrdr
1381 pecqfpaspp **cvgsnpsvng** **fyrolcpakf** infndpwknc tqlqgcwkyf
1441 ppggleeace lpecqedagn kvclnqcnh acgwdggdcs lydqyckdhf saecewdgdld
1501 sdghcdsqcn sagclfdqfd cqlteggcnp hflrdvshv1 htnvfkrida gqgmifpyy
1561 caehvperla agtlvlvll ppqqlrnnsf rqrrelbdmd inhgsivylei dnrqcvqsss
1621 greeelrkhp ikrsavgwat tsllpgtngg vksetveppl psqhlmyva aaafvllffv
1681 qcfqsatdva aflqalaslg slnipykiea kkrreplged svglkplkna sdgalmddng
1741 gcgvllsrkr rrqhqqlwfp egfkvseask kkrreplged svglkplkna sdgalmddng

图31G

```

1801 newgdedlet kkfrfeepvv lpdiddqtdh rwtqqhlda adlrvsamap tppqgevdad
1861 cmdvnrvgpd gftplmiasc sggletgns eeedapavi sdfiyqgasl hnqtdrtget
1921 alhlaarysr sdaakrlllea sadaniqdnm grtplhaavs adaqgvfqil lnratdlda
1981 rmhdgttpli laarlavegm ledlinshad vnavddlgks alhwaavnn vdaavvllkn
2041 gankdmqnnk eetplflaar egsetakvl ldhfanrdit dhmdrlprdi aqermhhdv
2101 rlldeynlvr spqlhgtalg gtptlsptlc spngylgnlk satqgkark pstkglacss
2161 keakdlkarr kksqdqkgcl ldssmlspv dslesphgyl sdvaspplp spfqqspsmp
2221 lshlpmpdt hlqishlnva akpemaalag gsrlafeppp prlshlpvas sastvlstng
2281 tgamnftvga paslngqcew lprlqngmvp sqynplrpqv tpgtltstqaa glqhgmmgpi
2341 hsslstntls pilyqglpnt rlatqphlvq tqqvqpqlq iqpnlqpps qphlsvsaa
2401 nglgrsfls gepsqadvqp lgpsslpvht ilpquesqalp tsipssmvpp mtttqfltp
2461 sqhsyssspv dntpshqlqv pehpfltpsp espdqwssss rhsnisdwse gisspptsmp
2521 sqithipeaf k

```

图31G(续)

Notch受体多肽 (“Notch调控区”)

描画轮廓的文本 - Lin Notch 重复序列 (A-C)

粗体文本 - 异二聚化结构域 (N 和 C)

描画轮廓并加下划线的文本 - S1 切割

描画轮廓并加下划线的文本 - S2 切割

粗体和加下划线的文本 - S3 切割

加框的[文本] - 跨膜

```
ILDYSFTGGAGRDIPPPQIEEACELPECQVDAGNKVCNLQCNNHACGWDGGDCSLNF
NDPWKNCTQSLQCWKYFSDGHCDSDQNSAGCLFDGFDQCQLTEGQCNP LYDQYCKD
HFSDGHCDQGCNSAECEWDGLDCAEHVPERLAAGTLVLVLLPPDQLRNNSFHFLRE
LSHVLHTNVVFKRDAQGGQMIFPYYGHEEELRKHPKIRSTVGWATSSLLPGTSGGRQR
RELDPMDIRGSIVYLEIDNRQCVQSSSQCFQSATDVA AFLGALASLGSLNIPYKIEAVKS
EPVEPPLPSQLHLMYVAAA AFVLLFFVGC GVLLSRKRRRQLCIQKL
```

图32A

具有 EGF 重复序列的 Notch 受体多肽 (“Notch调控区”)

```
PCVGSNPNQGTCEPTSENPFYRCLCPAKFNGLLCHILDYSFTGGAGRDIPPPQIEEA
CELPECQVDAGNKVCNLQCNNHACGWDGGDCSLNFNDPWKNCTQSLQCWKYFSDG
HCDSDQNSAGCLFDGFDQCQLTEGQCNP LYDQYCKDHFSDGHCDQGCNSAECEWDG
LDCAEHVPERLAAGTLVLVLLPPDQLRNNSFHFLRELSHVLHTNVVFKRDAQGGQMIF
PYYGHEEELRKHPKIRSTVGWATSSLLPGTSGGRQRRELDPMDIRGSIVYLEIDNRQCV
QSSSQCFQSATDVA AFLGALASLGSLNIPYKIEAVKSEPVEPPLPSQLHLMYVAAA AFVL
LFFVGC GVLLSRKRRRQLCIQKL
```

图32B

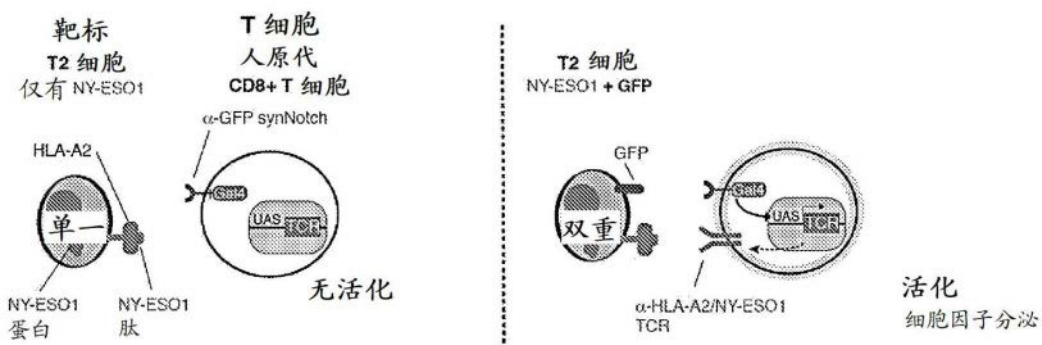


图33

SynNotch TCR CD8 T 细胞

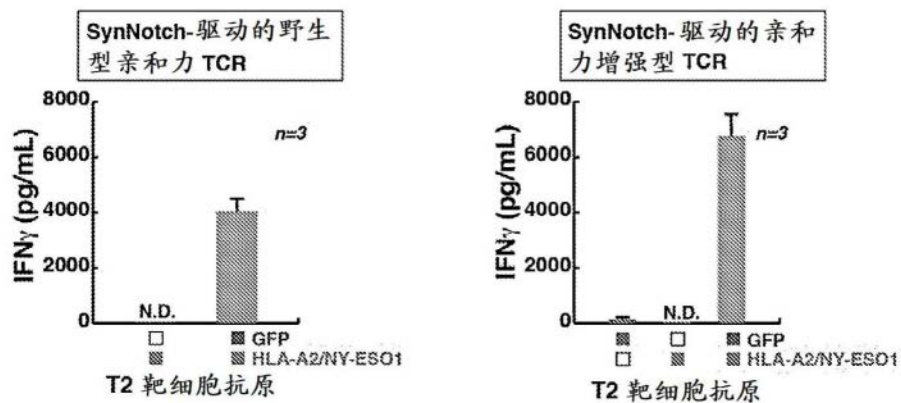


图34

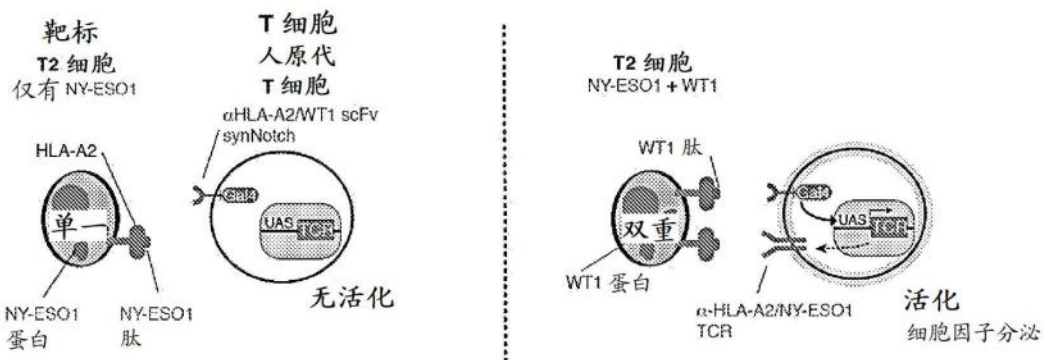


图35

SynNotch TCR CD4 T 细胞

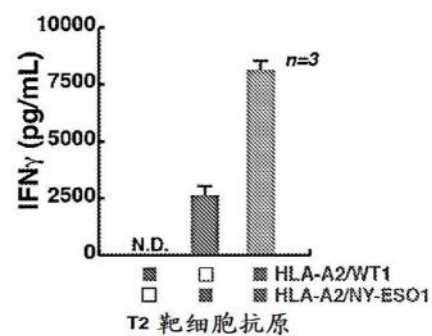


图36

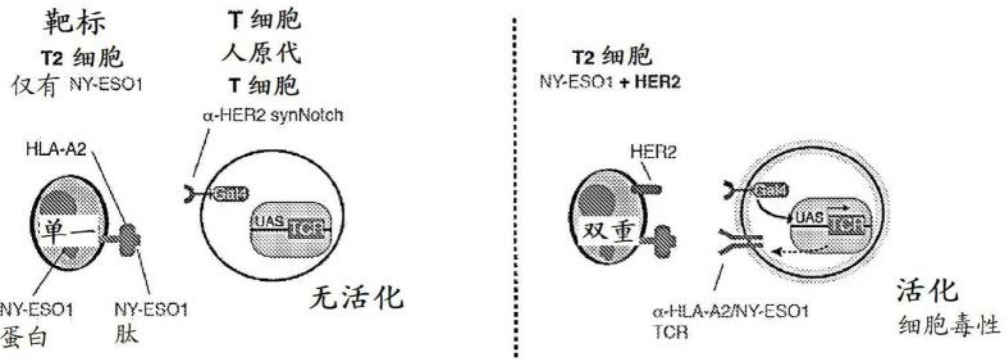


图37

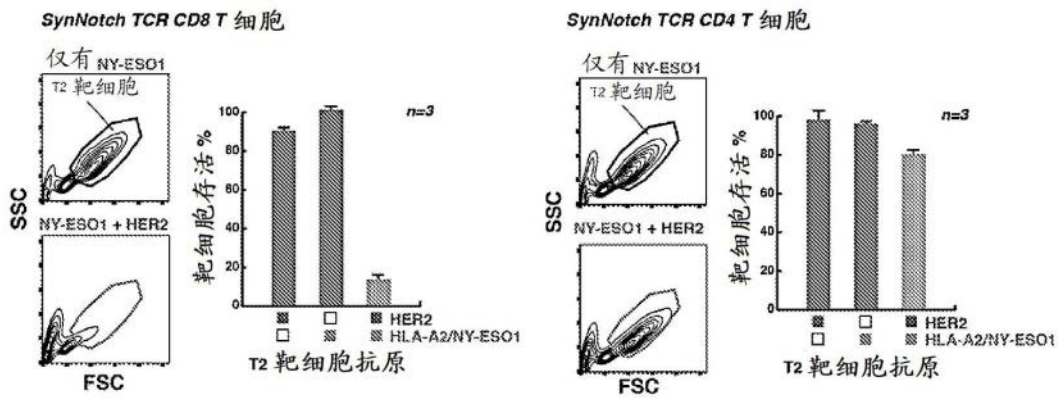


图38

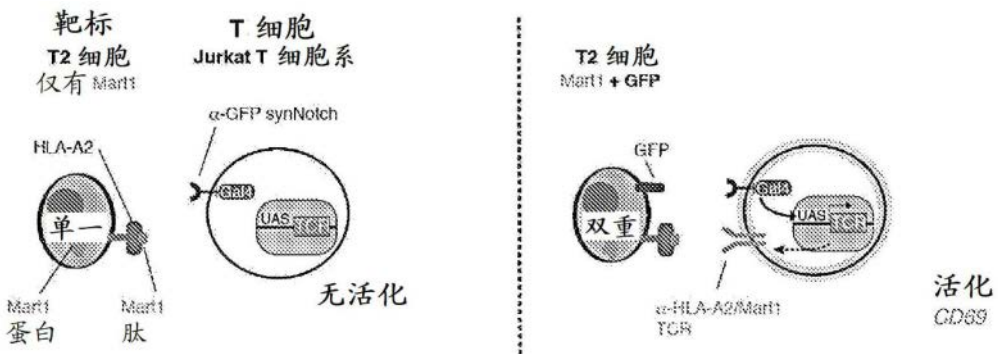


图39

SynNotch TCR Jurkat T 细胞

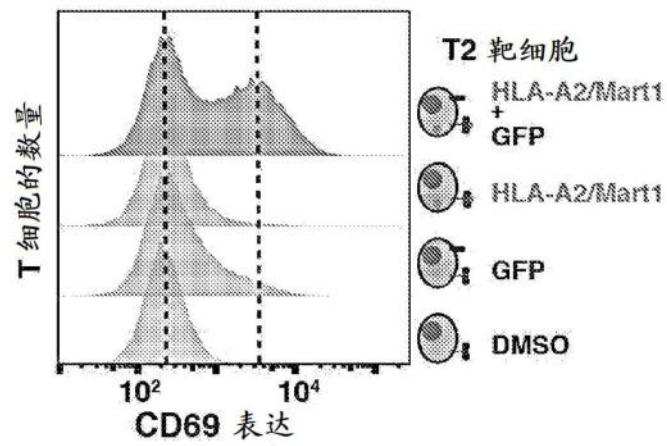


图40

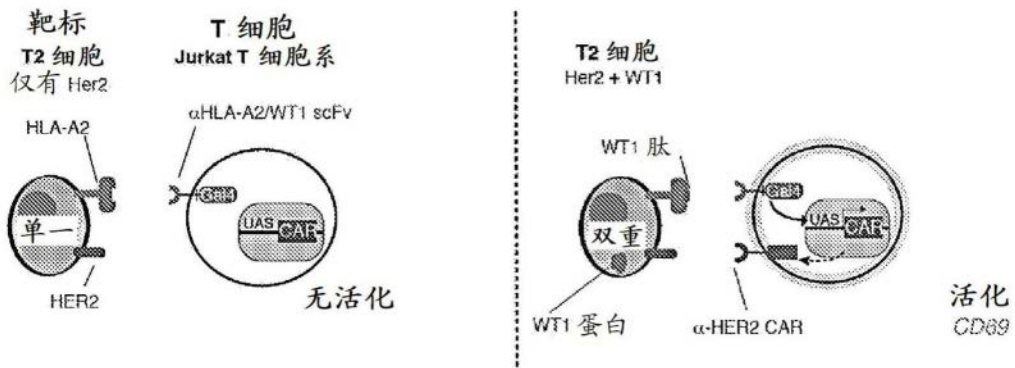


图41

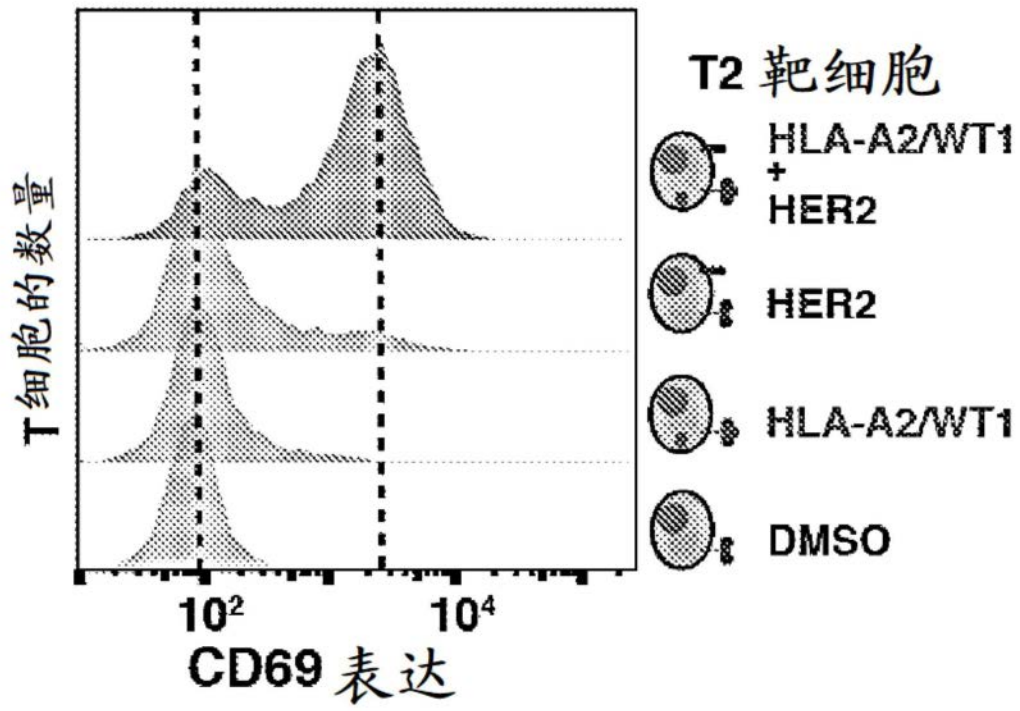
SynNotch TCR Jurkat T 细胞

图42