



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 110036024 B

(45) 授权公告日 2024. 05. 07

(21) 申请号 201780073720.2

(22) 申请日 2017.11.28

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110036024 A

(43) 申请公布日 2019.07.19

(30) 优先权数据
1620119.6 2016.11.29 GB

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.05.29

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2017/057436 2017.11.28

(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/100483 EN 2018.06.07

(73) 专利权人 法玛福克斯疗法股份公司
地址 瑞士默林

(72) 发明人 J·W·弗里杰布勒德

M·M·博伊多 O·布登克

R·斯凯利诺

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

专利代理师 郑天松

(51) Int.Cl.
C07K 14/705 (2006.01)
C07K 16/22 (2006.01)

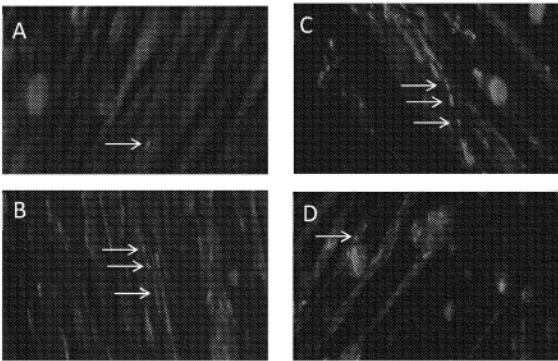
(56) 对比文件
CN 102481339 A, 2012.05.30
US 2011135638 A1, 2011.06.09
US 2006216279 A1, 2006.09.28
Curcio等.Biomarkers in sarcopenia_ A
multifactorial approach.《Experimental
Gerontology》.2016,第85卷第1-8页.

审查员 陈盛峰

权利要求书2页 说明书18页
序列表48页 附图7页

(54) 发明名称
肌肉性能改善化合物

(57) 摘要
本发明涉及包含至少2种组分的化合物,其中第一组分是来自人或小鼠集聚蛋白C末端的nLG3结构域,和其中至少一种第二组分选自蛋白质或拮抗性抗体,其在肌肉生长抑制素存在下抑制ActR2B诱导的信号传导活性,其中组分通过连接实体连接。这些化合物是神经肌肉疾病和问题的有效治疗方法。



1. 化合物,其选自:

SEQ ID NO:34所示的Fc-nLG3,
SEQ ID NO:35所示的nLG3-Fc,
SEQ ID NO:36所示的Fc- (h) nLG3,
SEQ ID NO:37所示的Fc- (h) LG3,
SEQ ID NO:38所示的Fc-ActR,
SEQ ID NO:39所示的ActR-Fc,
SEQ ID NO:40所示的 (h) ActR-Fc,
SEQ ID NO:41所示的ActR-Fc-nLG3,
SEQ ID NO:42所示的 (h) ActR-Fc- (h) nLG3,
SEQ ID NO:43所示的 (h) ActR-Fc- (h) LG3,
SEQ ID NO:44所示的ActRmAb (LC) ,
SEQ ID NO:45所示的ActRmAb (HC) ,
SEQ ID NO:46所示的ActRmAb (HC) - (h) nLG3,
SEQ ID NO:47所示的MyomAb (LC) ,
SEQ ID NO:48所示的MyomAb (HC) ,
SEQ ID NO:49所示的MyomAb (HC) - (h) nLG3,
SEQ ID NO:50所示的Fol-Fc, 及
SEQ ID NO:51所示的Fol-Fc-nLG3。

2. 改善肌肉性能的组合物,其包含有效量的权利要求1的化合物。

3. 药物组合物,其包含至少一种根据权利要求1的化合物,与药学上可接受的载体一起配制。

4. 治疗导致肌肉功能丧失的病理状态的组合物,其包含有效量的权利要求1的化合物,所述病理状态是下列中的一种或多种:

糖皮质激素治疗后肌肉萎缩;

由于神经创伤或退行性,代谢性或炎性神经病变导致去神经支配导致的肌肉萎缩;

由肌强直、先天性肌病、线粒体肌病、家族性周期性麻痹、炎性肌病、代谢性肌病、皮炎、多发性肌炎、包涵体肌炎、骨化性肌炎、横纹肌溶解症或肌红蛋白尿引起的肌肉萎缩;

由Duchenne型,Becker型,筋膜骨肉,Emery-Dreifuss,眼咽,肩胛骨,肢带,福山,先天性肌营养不良或遗传性远端肌病引起的肌病;

肌肉骨骼疾病;

成人运动神经元病,婴儿脊髓性肌萎缩,肌萎缩侧索硬化,幼年脊髓性肌萎缩,多灶性导管阻滞的自身免疫性运动神经病变,中风或脊髓损伤导致的瘫痪,创伤引起的骨骼固定,卧床休息延长,自愿不活动,不自主不活动,营养不足,艾滋病,禁食,甲状腺疾病,良性先天性张力减退,中心核心疾病,慢性阻塞性肺病,败血症,肾功能衰竭或充血性心力衰竭;

肌肉减少症,皮肤萎缩,动脉硬化,肺气肿,骨质疏松症,骨关节炎,免疫功能低下,高血压,痴呆,白内障,年龄相关性黄斑变性,中风,预期寿命缩短,虚弱,记忆力减退,皱纹,肾功能受损或年龄相关的听力损失;

代谢综合征;

急性和/或慢性肾病或衰竭,肝纤维化或肝硬化;
与神经元死亡相关的疾病;或
恶病质。

5. 权利要求4的组合物,其中

所述糖皮质激素是肌皮质醇,地塞米松,倍他米松,泼尼松,甲基强的松龙或泼尼松龙;

所述退行性,代谢性或炎性神经病变是Guillain-Barre综合征或外周神经病变;

所述肌肉骨骼疾病是骨质疏松症,骨折,身材矮小或侏儒症;

所述与神经元死亡相关的疾病是肌萎缩侧索硬化,脑萎缩或痴呆;

所述恶病质是与类风湿性关节炎相关的恶病质;

所述代谢综合征是糖尿病、高血糖或肥胖;

所述动脉硬化是动脉粥样硬化;

所述与神经元死亡相关的疾病是亨廷顿病或阿尔茨海默病;

所述先天性肌病是纤维状肌病,多/微小肌病或肌管中央核肌病;且

所述代谢性肌病是由糖原或脂质贮积病引起的。

6. 权利要求5的组合物,其中所述糖尿病是II型糖尿病。

肌肉性能改善化合物

【技术领域】

[0001] 本公开涉及治疗影响肌肉功能的病理性病症或疾病的方法以及用于此类治疗的化合物。该方法特别适用于治疗,预防,改善或诊断病理性疾病。

【背景技术】

[0002] 肌肉是负责生物体内所有运动的收缩组织。任何肌肉功能的丧失在很大程度上或多或少都是有害的。肌肉功能的关键要素是强度,力量和耐力。肌肉力量是肌肉或肌肉群在最大收缩时施加的力的量,通常抵抗外部负荷。肌肉力量表示为肌肉或肌肉群在单次,最大努力期间克服阻力所施加的最大可测量力。肌肉力量是力量迅速发展并结合力量和速度。这是工作的速度。肌肉耐力是肌肉或肌肉群长时间维持或反复施加抵抗力的能力。

[0003] 这些表现可以通过在测试方案中对受试者进行定期评估来评估,例如运动器械。最重要的是肌肉耐力的丧失。例如,6分钟步行测试或“6MWT”的改进(参见,例如,Bautmans等人(BMC Geriatr.2004Jul23;4:6)和Enright(Respir Care.2003年8月;48(8):783-5))是美国食品和药物管理局等监管机构批准用于治疗影响肌肉功能的病理性疾病的前提条件。

[0004] 有许多病理性疾病可导致肌肉功能丧失。如本文所用,“病理性病症”包括但不限于神经肌肉疾病。神经肌肉疾病是一个非常广泛的术语,包括许多疾病和疾病,这些疾病和疾病直接损害肌肉的功能,是自愿肌肉的病理,或间接地,是神经或神经肌肉接头的病理。

[0005] 一种可导致肌肉功能丧失的病理性疾病是肌肉萎缩。肌肉萎缩的原因很多,包括用皮质醇,地塞米松,倍他米松,泼尼松,甲基强的松龙或泼尼松龙等糖皮质激素治疗的结果。肌肉萎缩也可以是由于神经创伤引起的去神经支配或退行性,代谢性或炎性神经病变(例如,Guillain-Barre综合征,外周神经病或暴露于环境毒素或药物)的结果。

[0006] 此外,肌肉萎缩可能是肌病的结果,如肌强直;先天性肌病,包括纤维状肌病,多/微小肌病和肌管(中央核)肌病;线粒体肌病;家族性周期性麻痹;炎性肌病;代谢性肌病,如由糖原或脂质贮积病引起;皮炎;多发性肌炎;包涵体肌炎;骨化性肌炎;横纹肌溶解和肌红蛋白尿。

[0007] 肌病可能由肌肉营养不良综合征引起,如Duchenne型,Becker型,肌强直,筋膜胫骨,Emery-Dreifuss,眼咽,肩胛骨,肢带,福山,先天性肌营养不良或遗传性远端肌病。肌肉骨骼疾病也可以是骨质疏松症,骨折,身材矮小或侏儒症。

[0008] 其他可导致肌肉功能丧失的病理障碍是成人运动神经元病,婴儿脊髓性肌萎缩,肌萎缩侧索硬化,幼年脊髓性肌萎缩,多灶性导管阻滞的自身免疫性运动神经病变,中风或脊髓损伤导致的瘫痪,骨骼由于创伤,长期卧床休息,自愿不活动,不自主不活动,代谢压力或营养不足,癌症,艾滋病,禁食,甲状腺疾病,糖尿病,良性先天性张力减退,中枢性核疾病,烧伤,慢性阻塞性肺病,肝脏疾病(例如纤维化,肝硬化),败血症,肾衰竭,充血性心力衰竭,衰老,太空旅行或在零重力环境中度过的时间。

[0009] 可治疗的年龄相关病症的实例包括肌肉减少症,皮肤萎缩,肌肉萎缩,脑萎缩,动

脉粥样硬化,动脉硬化,肺气肿,骨质疏松症,骨关节炎,免疫功能不全,高血压,痴呆,亨廷顿病,阿尔茨海默病,白内障,年龄相关性黄斑变性,前列腺癌,中风,预期寿命减少,虚弱,记忆力减退,皱纹,肾功能受损和年龄相关的听力损失;代谢紊乱,包括II型糖尿病,代谢综合征,高血糖和肥胖。当然,患者可能同时患有一种或多种这些病症,例如肌肉减少症和肺气肿,或肌肉减少症和肾功能受损。

[0010] 被认为是本文所述的“病理性病症”的其他病症包括急性和/或慢性肾病或衰竭,肝纤维化或肝硬化,癌症如乳腺癌,帕金森病;与神经元死亡相关的疾病,如肌萎缩侧索硬化,脑萎缩,或痴呆和贫血。此外,由于年龄,创伤或不活动而遭受损失。

[0011] 进一步的病症包括恶病质,与类风湿性关节炎相关的恶病质和与癌症相关的恶病质。

[0012] 迄今为止,很少有可靠或有效的疗法可用于治疗这些疾病。

[0013] 已经解决了肌肉问题的各个方面。例如,肌肉质量减少的一种潜在治疗途径是抑制肌肉生长抑制素。肌肉生长抑制素,有时称为GDF-8(生长分化因子-8),是属于结构相关信号蛋白的转化生长因子- β (TGF- β)超家族的二聚体生长和分化因子家族之一。这些蛋白质通过受体丝氨酸激酶的异二聚体复合物发出信号,所述受体丝氨酸激酶包括至少2种I型受体,ActRIB(ALK4)和ActRIC(ALK7)和2种II型受体,ActRIIA(ACVR2A)和ActR2B(ACVR2B)。这些受体都是跨膜蛋白,由具有富含半胱氨酸区域的配体结合细胞外结构域,跨膜结构域和具有预测的丝氨酸/苏氨酸特异性的细胞质结构域组成。I型受体对于信号传导是必需的,而II型受体是结合配体和I型受体表达所必需的。在配体结合后,I型和II型受体形成稳定的复合物,导致II型受体磷酸化I型受体。

[0014] 激活素受体II B(ActR2B)是肌肉生长抑制素(GDF8)的受体,但是TGF- β 超家族的许多其他成员,如激活素B,激活素AB,抑制素A,抑制素B,GDF3,GDF11,Nodal,BMP2,BMP4,BMP7,BMP9和BMP10也与ActR2B结合并激活(参见例如Tsuchida等,Endocrine journal 2008 55(1),11-21)。阻断ActR2B与其配体的相互作用可以产生有益作用。肌肉生长抑制素和这种受体之间的相互作用通过Smad依赖性途径调节骨骼肌分化的抑制作用(SMADs是细胞内蛋白质,它将细胞外信号从转化生长因子 β 配体(如肌肉生长抑制素)转导到细胞核,在那里它们激活下游基因)。因此,通过抑制或阻止肌肉生长抑制素与ActR2B的结合,可以诱导骨骼肌的形成。

[0015] 各种团体都在研究这个问题。Bogdanovich等(Nature,2002,420:418-421)描述了抗肌肉生长抑制素抗体能够阻断肌肉生长抑制素,导致杜氏肌营养不良小鼠模型中肌肉量的增加。Bradley等(Cell Mol.Life.Sci.2008,65:2119-2124)综述了调节肌肉生长抑制素/ActR2B相互作用的不同可用方法,包括上述抗肌生长抑制素抗体,通过给予肌肉生长抑制素前肽,给予卵泡抑素以阻断肌肉生长抑制素受体,给予HDAC抑制剂以诱导卵泡抑素产生,给予阻止肌肉生长抑制素结合受体的改变的肌肉生长抑制素肽,并给予肌肉生长抑制素的可溶性诱饵受体,由此抑制成熟肌肉生长抑制素的释放。

[0016] 肌肉生长抑制素起到抑制肌纤维生长和肌肉干细胞生长的作用。研究表明,缺乏肌肉生长抑制素或用阻断肌肉生长抑制素活性的物质治疗的动物肌肉量明显增大。此外,在肌肉生长抑制素基因的2个拷贝中具有突变的个体具有显著增加的肌肉质量并且在许多情况下比正常强。在特定情况下,在N Engl J Med 2004;350:2682-268(2004年6月24日)中

描述, 出生时异常肌肉发育的婴儿被证实缺乏肌肉生长抑制素, 据信由于其产生的基因缺陷。

[0017] 最近的一些出版物试图将其作为一种治疗方法, 例如:

[0018] • 肌肉生长抑制素结合蛋白, 例如ActR2B多肽 (例如US7842663和US8614292),

[0019] • 卵泡抑素 (例如US6004937)

[0020] • 抗ActR2B抗体 (例如US 8,551,482)

[0021] • 抗肌肉生长抑制素抗体 (例如, US7261893, US8063188, US8415159, US8551482和US8710212)

[0022] • 抗激活素抗体 (例如, US20150037339 A1, WO 2009137075 A1)

[0023] 肌肉肥大和/或萎缩不是全部。另一个因素是去神经支配。

[0024] 肌肉收缩是由神经冲动通过释放电子和化学信息触发的。神经还为肌纤维提供了许多营养因子, 这些因素对于肌肉的健康和正常运作至关重要。神经和肌肉之间的联系通过称为神经肌肉接头 (NMJ) 的高度复杂的突触结构发生。NMJ的丧失导致肌肉功能的降低, 而与肌肉本身的解剖学和生物化学完整性无关。

[0025] 一些方法集中于防止神经肌肉连接的丧失。为了正确维持NMJ, 例如, Wu等人 (Development, 2010年4月; 137 (7): 1017-33. doi:10.1242/dev.038711) 和Tezuka等人 (Proc Natl Acad Sci, USA. 2014年11月18日; 111 (46): 16556-61) 已经证明, 集聚蛋白 (agrin) 对于它们的形成和维持神经肌肉接头是重要的。

[0026] 然而, 已经发现即使肌肉量增加和寻求保留NMJ的治疗的组合也不能防止肌肉性能的丧失 (通过在跑步机上适当治疗的小鼠的表现来测量)。简而言之, 虽然有许多方法可以改善肌肉问题的个别方面, 但目前还没有任何方法可以抵消肌肉性能的整体损失。

【发明内容】

[0027] 现已发现, 一组特定的连接蛋白, 多肽和单克隆抗体在改善肌肉性能方面具有特殊效果。因此, 提供了包含至少2种组分的化合物, 第一组分是来自人或小鼠集聚蛋白C末端的nLG3结构域, 和至少一种第二组分, 其选自在肌肉生长抑制素存在下抑制ActR2B诱导的信号传导活性的蛋白质或拮抗性抗体, 且所述组分通过连接实体连接。

[0028] 另外提供了一种改善肌肉性能的方法, 包括给予有效量的如上定义的化合物。

[0029] “改善肌肉性能”意味着肌肉耐力尤其得到改善。令人惊讶的事实是, 虽然上文定义的化合物不能提供更多的肌肉质量 (肌肉生长抑制素), 但它们也不能有效地聚集乙酰胆碱受体 (比完全活性的集聚蛋白片段低至少100-1000倍), 通过耐力衡量的整体肌肉性能显著改善。这可以通过下文描述的实验方法证明。

[0030] 关于适用于本公开内容并在本公开中描述的氨基酸序列, 序列应与下文列出的序列至少75%相同。更特别地, 它们可以是80%, 85%, 90%或95%相同, 最特别是95%相同。在集聚蛋白中的插入物的情况下 (下文详细描述), 插入物应至少95%相同。在一个具体实施方案中, 所有氨基酸序列至少95%相同。

[0031] 第一个组分是来自集聚蛋白C末端的nLG3结构域。集聚蛋白是一种大型的乙酰肝素蛋白多糖, 分子量为400~600kDa (数据库登录号NP-940978)。蛋白质核心由约2000个氨基酸组成, 其质量约为225kDa。它是由9个K (kunitz型) 结构域, 2个LE (层粘连蛋白-EGF样)

结构域,一个SEA(精子蛋白,肠激酶和集聚蛋白)结构域,4个EG(表皮生长因子样)结构域和3个LG(层粘连蛋白球状)结构域组成的多结构域蛋白质。集聚蛋白是一种非常重要的蛋白质,由于呼吸衰竭,集聚蛋白缺陷小鼠在出生时死亡。这是由于对于肌纤维的正确神经支配严格需要集聚蛋白,并且这些小鼠不能构建适当的NMJ这一事实。

[0032] 集聚蛋白存在于几种剪接变体中,并且可以表达为分泌蛋白,其含有N末端NtA(N-末端集聚蛋白)结构域,其是集聚蛋白的最丰富形式,并且是在运动神经元中表达的主要形式。它在神经元的胞体中产生,沿着轴突传递并从运动神经的轴突末端释放到NMJ的突触间隙中。在这里,它充当LRP4的激动剂,也可能成为基底层的组成部分。在CNS中,大多数集聚蛋白通过在缺少N末端NtA结构域的N末端的可变剪接而表达为II型跨膜蛋白(Bezakova和Ruegg,2003)。

[0033] 集聚蛋白中富含丝氨酸/苏氨酸(S/T)的片段负责高度糖基化,含有几个糖基化和葡萄糖胺聚糖附着位点,从而产生大量的蛋白聚糖。尽管大多数C端20kDa片段足以诱导AChR聚集,但是对于肌肉细胞,乙酰胆碱受体(AChR)聚集活性的完全活性需要从第一个EG结构域开始的C端,75kDa的集聚蛋白部分(Bezakova和Ruegg,2003)。集聚蛋白的相互作用配偶体的几个结合位点,包括 α -苦杏仁苷,肝素,一些整联蛋白和LRP4,被定位到C-末端区域。大的硫酸氢盐侧链是肝素结合蛋白的结合位点,例如一些生长因子。

[0034] 在人类集聚蛋白的C末端部分,有2个可选的剪接位点y和z。在y位点,可能存在0、4、17或21(4+17)个氨基酸的插入物,并且在z位点存在可以是0、8、11或19(8+11)个氨基酸的插入物。y位点中4个插入的氨基酸的功能是产生肝素结合位点。运动神经元主要表达y4集聚蛋白。关于NMJ成熟的集聚蛋白最重要的剪接位点是z位点,使集聚蛋白具有作为乙酰胆碱受体聚集剂活性的能力。众所周知,在剪接位点y(y4z8)的4-氨基酸插入物存在下,在z位点插入8个氨基酸的全长集聚蛋白产生在培养的肌管聚集测定中具有半最大AChR聚集活性为35pM的集聚蛋白变体。插入11个氨基酸产生半最大AChR聚集活性,而19个氨基酸插入产生110pM的半最大AChR聚集活性。在该位点没有插入的集聚蛋白在体外培养的肌管中聚集乙酰胆碱受体时没有活性(Bezakova和Ruegg,2003)。因此,聚集测定中最活跃形式的集聚蛋白是y4z8变体,其由运动神经元表达。

[0035] 发现含有LG2,EG4和LG3结构域的集聚蛋白(y4z8)的40kDa C-末端片段在AChR聚集中具有活性,在AChR聚集活性中EC50为130pM,而较短片段仅具有较低活性。具有z8插入的C末端LG3结构域,即所谓的LG3z8结构域,表现出仅13nM的半最大AChR聚集活性,其比40kDa片段低100倍(Bezakova和Ruegg,2003)。

[0036] 在NMJ的发育和成熟过程中,集聚蛋白是参与乙酰胆碱受体聚集的分子的关键参与者。虽然NMJ通过神经递质乙酰胆碱不稳定,但由运动神经元分泌的集聚蛋白通过MuSK(膜结合受体酪氨酸激酶)的磷酸化来稳定和增加AChR的聚集。假定集聚蛋白与MuSK的相互作用是通过LRP4介导的,LRP4是一种低密度脂蛋白受体(LDLR)相关蛋白。发现集聚蛋白(y4z8)对LRP4的亲合力比集聚蛋白(y4z0)高10倍,从而产生在体外培养的肌管测定中观察到的不同集聚蛋白剪接变体的差异AChR聚集活性。在集聚蛋白结合时,LRP4引起MuSK的自磷酸化,然后MuSK激活信号级联以表达和聚集乙酰胆碱受体。已经显示,集聚蛋白的44kD片段导致肌细胞表面上乙酰胆碱受体聚集的形成(参见Hettwer等(PLOS ONE 2014年2月,第9卷,第2期,e88739)),这被认为是形成NMJ的第一步。

[0037] 本公开中使用的术语“LG3”是指SEQ ID NO:1的源自人或小鼠的22kDa C末端集聚蛋白片段(所有序列都附于本公开内容并形成其一部分)。本公开中使用的术语“nLG3”是指LG3片段,其在z位点还含有8、11或19个氨基酸的插入。z位点处的插入序列是ELTNEIPA(z8, SEQ ID NO:2),PETLDSRALFS(z11, SEQ ID NO:3)或ELTNEIPAPETLDSRALFS(z19, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:3的组合)。nLG3的实例是SEQ ID NO:5。

[0038] 本公开中使用的术语“(h) LG3”是指SEQ ID NO:6的人源22kDa C末端集聚蛋白片段。本公开中使用的术语“(h) nLG3”表示(h) LG3片段,其还包含在z位点插入8、11或19个氨基酸。插入序列位于z-位点ELANEIPV(z8, SEQ ID NO:7),PETLDSGALHS(z11, SEQ ID NO:8)或ELANEIPVPETLDSGALHS(z19, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:9的组合)。(h) nLG3的具体实例是SEQ ID NO:10。

[0039] nLG3可在N-末端或C-末端包含额外的氨基酸。N-末端的这些额外氨基酸是例如由于通过重组合成制备方法并在合适的细胞中表达而存在。

[0040] 还包括在集合蛋白质的一个或多个结构域直至集聚蛋白的天然N-末端在N-末端含有延伸的蛋白质,以及糖基化的或以其他方式在人集聚蛋白的翻译后,酶促或化学修饰的蛋白质变体。

[0041] 第二组分选自在肌肉生长抑制素存在下抑制ActR2B介导的信号传导活性的蛋白质或拮抗性抗体。如本文所用的第二组分的实例是指蛋白质或拮抗性抗体,例如actR2B(AcvRIIB, actRIIB)或acvRA(actR2, actRII), alk4, alk5。术语ActR是指SEQ ID NO:11中定义的小鼠ActR2B受体的可溶性细胞外部分。该细胞外部分是突出到细胞周围环境中的跨膜蛋白的任何部分。术语(h) ActR是指SEQ ID NO:12(AAC64515.1, GI:3769443)中定义的人ActR2B受体的细胞外部分。另一个例子是SEQ ID NO:25中定义的卵泡抑素。

[0042] 抑制ActR2B介导的信号传导活性的单克隆抗体(mAb)的实例是ActRmAb(US8551482)。抗体由轻链(LC)和重链(HC)组成。ActRmAb的LC(ActRmAb(LC))的典型实例如SEQ ID NO:29中定义。ActRmAb的HC(ActRmAb(HC))如SEQ ID NO:28中定义。与ActRmAb(HC)连接的(h) nLG3(ActRmAb(HC) - (h) nLG3)定义于SEQ ID NO:30。抗体的另一个实例是MyomAb(US8063188)。该抗体针对肌肉生长抑制素并阻止肌肉生长抑制素与(h) ActR受体的结合。MyomAb的LC(MyomAb(LC))的典型实例如SEQ ID NO:32中定义。MyomAb的HC(MyomAb(HC))如SEQ ID NO:31中定义。与MyomAb(HC)连接的(h) nLG3(MyomAb(HC) - (h) nLG3)定义于SEQ ID NO:33。

[0043] 通过测定可以容易地确定该ActR2B介导的mAb的信号抑制活性。这样的测定可以包括,例如,Smad依赖性报告基因测定,抑制肌肉生长抑制素诱导的Smad磷酸化(P-Smad ELISA)和抑制肌肉生长抑制素诱导的骨骼肌细胞分化抑制(例如通过肌酸激酶测定)。

[0044] 在一些实施方案中,第二组分抑制肌肉生长抑制素诱导的信号传导,如在Smad依赖性报告基因测定中测量的,IC₅₀为10nM或更低,1nM或更低,或100pM或更低。

[0045] 在一些情况下,根据本发明的化合物可能包含另外的组分,这意味着将存在由2个连接实体连接的3个组分。第3组分起稳定剂组分的作用,即它增加体内血清半衰期。这可能是由于破坏减少,肾脏清除率降低或其他药代动力学作用。“体内血清半衰期”是指在生物体血液中循环的蛋白质的半衰期。已知与免疫球蛋白(IgG分子)的Fc区融合可赋予所需的药代动力学特性并增加血清半衰期。术语“IgG分子的Fc区”是指同种型IgG的免疫球蛋白的

Fc结构域,如本领域技术人员所熟知的。IgG分子的Fc区是IgG分子(IgG1,IgG2,IgG3和IgG4)的负责增加IgG分子的体内血清半衰期的一部分。

[0046] 还可以选择第3组分以赋予所需的性质。例如,一些结构域特别适用于通过亲和层析分离所得蛋白质。出于亲和纯化的目的,使用用于亲和色谱的相关基质,例如谷胱甘肽-,淀粉酶-和镍-或钴-共轭树脂。许多这样的基质以“试剂盒”形式提供,例如Pharmacia GST纯化系统和QIAexpress™。系统(Qiagen)与(HIS6)融合配偶体一起使用。作为另一个例子,可以选择第3结构域以便于检测ActR2B多肽。此类检测结构域的实例包括各种荧光蛋白(例如GFP)以及“表位标签”,其通常是可获得特异性抗体的短肽序列。众所周知的特异性单克隆抗体易于获得的表位标签包括FLAG,流感病毒血细胞凝集素(HA)和c-myc标签。在一些情况下,第3结构域可能具有蛋白酶切割位点,例如因子Xa或凝血酶,其允许相关蛋白酶部分消化融合蛋白,从而从中释放重组蛋白。然后可以通过随后的色谱分离从第3结构域中分离释放的蛋白质。在某些优选的实施方案中,ActR结构域和(h)nLG3结构域与在体内稳定所得多肽的结构域连接。

[0047] 第3组分的典型实例是“Fc”结构域SEQ ID NO:14。

[0048] 同样地,与人血清白蛋白的融合可以赋予所需的性质。可以选择的其他类型的融合结构域包括多聚化(例如,二聚化,四聚化)结构域和功能结构域(赋予额外的生物学功能,例如进一步刺激肌肉生长)。

[0049] 连接实体是短链氨基酸,连接2个蛋白质组分。该非结构化接头可以对应于ActR2B的细胞外结构域的C末端的大约15个氨基酸的非结构化区域(“尾部”),或者它可以是5至15、20、30、50或更多个的相对不含二级结构的氨基酸的人工序列。接头可以富含甘氨酸和脯氨酸残基,并且可以例如含有苏氨酸/丝氨酸和甘氨酸的重复序列。通常使用序列GGGS的多个重复(甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸-丝氨酸)。甘氨酸提供灵活性,Serine是极性的。连接可以富含甘氨酸和脯氨酸残基,并且可以例如含有苏氨酸/丝氨酸和甘氨酸的重复序列(例如,TG₄或SG₄重复)。典型的接头序列“L”是如SEQ ID NO:13中定义。融合蛋白可包括纯化子序列,例如表位标签,FLAG标签,多组氨酸序列和GST融合体。

[0050] 与Fc结构域连接的含ActR结构域的蛋白质的实例是ActR-Fc(SEQ ID NO:19),Fc-ActR(SEQ ID NO:20)和(h)ActR-Fc(SEQ ID NO:21)(Cadena等人,J Appl Physiol 109:635-642,2010)。与Fc结构域连接的卵泡抑素的实例在SEQ ID NO:26中定义。

[0051] 与Fc结构域连接的含有nLG3结构域的蛋白质的实例是nLG3-Fc(SEQ ID NO:16),Fc-nLG3(SEQ ID NO:15)和Fc-(h)nLG3(SEQ ID NO:17)。还构建了没有插入Fc-(h)LG3(SEQ ID NO:18)的LG3结构域的实例。

[0052] 特定实施方案包括以下组分:

[0053] A-L-B、

[0054] B-L-A、

[0055] A-L-C-L-B、

[0056] B-L-C-L-A、

[0057] C-L-B-L-A、

[0058] C-L-A-L-B、

[0059] B-L-A-L-C、

- [0060] A-L-B-L-C、
- [0061] A-L-D、
- [0062] D-L-A、
- [0063] A-L-E、
- [0064] E-L-A、
- [0065] 在其中
- [0066] A代表含有集聚蛋白nLG3结构域的蛋白质，
- [0067] B代表ActRIB,ActRIC,ActRIIA,ActR2B受体蛋白和卵泡抑素的细胞外结构域
- [0068] C代表“稳定剂”结构域，
- [0069] D代表针对ActRIB,ActRIC,ActRIIA和ActR2B受体蛋白的抑制ActR2B介导的信号
- 的mAb，
- [0070] E代表针对TGF- β 超家族成员的抑制ActR2B介导的信号mAb L代表连接实体，
- [0071] 特别的组合是B-L-C-L-A,D-L-A和E-L-A。
- [0072] 这些特定组合的实例是：SEQ ID NO:22中定义的ActR-Fc-nLG3,SEQ ID NO:23中定义的(h)ActR-Fc-(h)nLG3,SEQ ID NO:27中定义的Fol-Fc-nLG3,SEQ ID NO:30中定义的与(h)nLG3连接的ActRmAb(HC) (ActRmAb(HC)-(h)nLG3),SEQ ID NO:33中定义的与(h)nLG3连接的MyomAb(HC) (MyomAb(HC)-(h)nLG3)。抗体的相应轻链需要与重链共表达以产生完全功能的抗体。
- [0073] 根据本发明的抗体的重链和轻链可以表达为连续的单链蛋白,第一和第二组分通过连接实体连接(参见例如Bird等,1988Science 242:423-426;Huston等,1988Proc.Natl.Acad.Sci.USA 85:5879-5883;McCafferty等,1990Nature 348:552-554)。连续的单链蛋白可以与(h)nLG3连接。
- [0074] 本公开的化合物可以通过已知方法制备。例如,编码化合物的DNA在合适的表达系统中表达,随后纯化得到的蛋白质。几种原核和真核表达系统适用于本公开化合物的产生和分泌。原核表达系统包括但不限于在大肠埃希氏菌(E.coli)中表达。真核表达系统包括在小鼠骨髓瘤细胞中的表达,在昆虫细胞中的杆状病毒介导的表达,以及在人胚肾(HEK)细胞中的表达,在中国仓鼠卵巢(CHO)细胞中的瞬时表达以及在巴斯德毕赤酵母(Pichia pastoris)中的稳定表达。这些系统的优点是它们可以很容易地适应无血清条件,以减少上清液中污染蛋白质的量,并且可以适应大规模生产。另外,可以使用多种细胞系,包括HEK293T和HEK293细胞,COS细胞,CHO细胞,HeLa细胞,H9细胞,Jurkat细胞,NIH3T3细胞,C127细胞,CV1细胞,CAP细胞或SF细胞。
- [0075] 取决于所用表达系统的类型,可以适当地调整组分的序列,因为哺乳动物,酵母,昆虫和植物细胞都可以引入可以受肽的氨基酸序列影响的不同糖基化模式。通常,用于人类的蛋白质将在提供适当糖基化的哺乳动物细胞系中表达,例如HEK293或CHO细胞系,尽管预期其他哺乳动物表达细胞系也是有用的。
- [0076] 可以通过标准蛋白质纯化技术纯化本公开的化合物。可以使用蛋白A或G纯化免疫球蛋白G。可以使用IMAC纯化带His标签的蛋白,但也可以使用离子交换层析或使用肝素柱的亲和纯化。也可以使用通过针对集聚蛋白的C末端部分产生的抗体进行纯化。然后可以使用羟基磷灰石柱或通过凝胶过滤进一步纯化洗脱的蛋白质。

[0077] 本发明的化合物可用于药物组合物。因此,本公开内容提供了药物组合物,其包含至少一种如上所述的化合物,其与药学上可接受的载体一起配制。

[0078] 本公开的药物组合物特别可用于治疗导致肌肉功能丧失的病理状况。这些条件的非限制性实例包括:

[0079] • 用皮质醇,地塞米松,倍他米松,泼尼松,甲基强的松龙或泼尼松龙等糖皮质激素治疗后肌肉萎缩;

[0080] • 由于神经创伤或退行性,代谢性或炎性神经病变(例如,Guillain-Barre综合征,外周神经病变或暴露于环境毒素或药物)导致的去神经支配导致的肌肉萎缩;

[0081] • 由肌病,如肌强直;先天性肌病,包括纤维状肌病,多/微小肌病和肌管(中央核)肌病;线粒体肌病;家族性周期性麻痹;炎性肌病;代谢性肌病,如由糖原或脂质贮积病引起的;皮炎;多发性肌炎;包涵体肌炎;骨化性肌炎;横纹肌溶解症和肌红蛋白尿引起的肌肉萎缩;

[0082] • 由肌肉营养不良综合征,如Duchenne型,Becker型,肌强直,筋膜鞘,Emery-Dreifuss,眼咽,肩胛骨,肢带,福山,先天性肌营养不良或遗传性远端肌病引起的肌病;

[0083] • 骨质疏松症,骨折,身材矮小或侏儒症等肌肉骨骼疾病;

[0084] • 成人运动神经元疾病,婴儿脊髓性肌萎缩,肌萎缩侧索硬化,幼年脊髓性肌萎缩,多灶性导管阻滞的自身免疫性运动神经病变,中风或脊髓损伤导致的瘫痪,创伤引起的骨骼固定,卧床休息延长,自愿不活动,非自愿不活动,代谢应激或营养不足,癌症,艾滋病,禁食,甲状腺疾病,糖尿病,良性先天性张力减退,中心核心疾病,烧伤,慢性阻塞性肺病,肝病(纤维化,肝硬化等实例),败血症,肾功能衰竭,充血性心力衰竭,衰老,太空旅行或在零重力环境中度过的时间;

[0085] • 年龄相关疾病,如肌肉减少症,皮肤萎缩,肌肉萎缩,脑萎缩,动脉粥样硬化,动脉硬化,肺气肿,骨质疏松症,骨关节炎,免疫功能不全,高血压,痴呆,亨廷顿病,阿尔茨海默病,白内障,年龄相关性黄斑变性,前列腺癌,中风,预期寿命减少,虚弱,记忆力减退,皱纹,肾功能受损和年龄相关的听力损失;代谢紊乱,包括II型糖尿病,代谢综合征,高血糖和肥胖。当然,患者可能同时患有一种或多种这些病症,例如肌肉减少症和肺气肿,或肌肉减少症和肾功能受损。

[0086] • 病理性疾病,如急性和/或慢性肾病或衰竭,肝纤维化或肝硬化,癌症如乳腺癌,帕金森病;与神经元死亡相关的疾病,如肌萎缩侧索硬化,脑萎缩,或痴呆和贫血。此外,由于年龄,创伤或不活动而遭受损失。

[0087] • 进一步的病症,如恶病质,与类风湿性关节炎相关的恶病质和与癌症相关的恶病质。

[0088] 本发明的药物化合物还可以联合治疗给药,即与其他药剂联合给药。例如,组合法可包括本公开的抗ActR2B抗体与至少一种其他肌肉质量/强度增加剂组合,例如IGF-1, IGF-2或IGF-1或IGF-2的变体,抗肌生长抑制素抗体,肌肉生长抑制素前肽,结合ActR2B但不激活它的肌肉生长抑制素诱饵蛋白, β 2激动剂,Ghrelin激动剂,SARM,GH激动剂/模拟物或卵泡抑素。本公开的药物化合物还可以与Nusinersen或类似化合物联合给药。Nusinersen是一种反义寡核苷酸,可调节SMN2基因的交替剪接,在功能上将其转化为SMN1基因,是一种用于脊髓性肌萎缩的研究药物。

[0089] 如本文所用,“药学上可接受的载体”包括生理上相容的任何和所有溶剂,分散介质,包衣,抗菌剂和抗真菌剂,等渗剂和吸收延迟剂等。载体应适合于静脉内,肌肉内,皮下,肠胃外,脊柱或表皮施用(例如通过注射或输注)。取决于施用途,本公开的化合物可以涂覆在材料中以保护化合物免受酸和可能使化合物失活的其他天然条件的作用。

[0090] 本公开的化合物可以是药学上可接受的盐的形式。“药学上可接受的盐”是指保留母体化合物的所需生物活性并且不赋予任何不期望的毒理学作用的盐(参见例如Berge, SM等,1977J.Pharm.Sci.66:1-19)。这些盐的实例包括酸加成盐和碱加成盐。酸加成盐包括衍生自无毒无机酸的那些,例如盐酸,硝酸,磷酸,硫酸,氢溴酸,氢碘酸,磷等,以及来自无毒有机酸,例如脂族单羧酸和二羧酸,苯基-取代的链烷酸,羟基链烷酸,芳族酸,脂族和芳族磺酸等。碱加成盐包括衍生自碱土金属的那些,例如钠,钾,镁,钙等,以及来自无毒有机胺,例如N,N'-二苄基乙二胺,N-甲基葡萄糖胺,氯普鲁卡因,胆碱,二乙醇胺,乙二胺,普鲁卡因等。

[0091] 本公开的药物组合物还可包含药学上可接受的抗氧化剂。药学上可接受的抗氧化剂的实例包括:水溶性抗氧化剂,例如抗坏血酸,半胱氨酸盐酸盐,硫酸氢钠,偏亚硫酸氢钠,亚硫酸钠等;油溶性抗氧化剂,如抗坏血酸棕榈酸酯,丁基化羟基苯甲醚(BHA),丁基化羟基甲苯(BHT),卵磷脂,没食子酸丙酯, α -生育酚等;和金属螯合剂,如柠檬酸,乙二胺四乙酸(EDTA),山梨糖醇,酒石酸,磷酸等。

[0092] 可以在本公开的药物组合物中使用的合适的水性和非水性载体的实例包括水,乙醇,多元醇(例如甘油,丙二醇,聚乙二醇等),及其合适的混合物,植物油,例如橄榄油和可注射的有机酯,如油酸乙酯。例如,通过使用包衣材料如卵磷脂,通过在分散体的情况下保持所需的粒度,以及通过使用表面活性剂,可以保持适当的流动性。

[0093] 这些组合物还可含有佐剂,如防腐剂,润湿剂,乳化剂和分散剂。通过上文的灭菌程序和通过包含各种抗菌剂和抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸酯,氯丁醇,苯酚山梨酸等,可以确保防止微生物的存在。还可能需要在化合物中包括等渗剂,例如糖,氯化钠等。此外,通过包含延迟吸收的试剂,例如单硬脂酸铝和明胶,可以延长可注射药物形式的吸收。

[0094] 药学上可接受的载体包括无菌水溶液或分散液和用于临时制备无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末。这种介质和试剂用于药物活性物质的用途是本领域已知的。除非任何常规介质或试剂与活性化合物不相容,否则考虑将其用于本公开的药物化合物中。补充的活性化合物也可以掺入化合物中。

[0095] 治疗组合物通常必须在制造和储存条件下是无菌和稳定的。该化合物可以配制成溶液,微乳液,脂质体或适合于高药物浓度的其他有序结构。载体可以是溶剂或分散介质,其含有例如水,乙醇,多元醇(例如甘油,丙二醇和液体聚乙二醇等)及其合适的混合物。例如,通过使用诸如卵磷脂的涂层,通过在分散的情况下保持所需的粒度和通过使用表面活性剂,可以保持适当的流动性。在许多情况下,可以在化合物中包括等渗剂,例如糖,多元醇如甘露醇,山梨糖醇或氯化钠。通过在化合物中包括延迟吸收的试剂,例如单硬脂酸盐和明胶,可以实现可注射化合物的延长吸收。

[0096] 无菌可注射溶液可以通过将所需量的活性化合物与上面列举的一种或多种试剂的组合(如果需要)一起掺入适当的溶剂中,然后进行灭菌微滤来制备。通常,通过将活性化合物掺入无菌媒质中来制备分散体,所述无菌媒质含有基础分散介质和来自上面列举的那

些的所需其他试剂。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下,制备方法是真空干燥和冷冻干燥(冻干),其产生活性剂粉末加上来自其先前无菌过滤溶液的任何其他所需试剂。

[0097] 可以与载体材料组合以产生单一剂型的化合物的量将根据所治疗的受试者和具体的给药方式而变化。可以与载体材料组合以产生单一剂型的活性剂的量通常是产生治疗效果的化合物的量。通常,在百分之百中,与药学上可接受的载体组合的该量为活性剂的约0.01%至约99%,活性剂的约0.1%至约70%,或约1%至约30%。。

[0098] 调整剂量方案以提供最佳的所需反应(例如治疗反应)。例如,可以施用单次推注,可以随时施用几个分开的剂量,或者可以根据治疗情况的紧急程度按比例减少或增加剂量。以剂量单位形式配制肠胃外化合物以便于给药和剂量均匀是特别有利的。如本文所用的剂量单位形式是指适合作为待治疗受试者的单位剂量的物理上离散的单位;每个单元含有预定量的活性化合物,经计算可与所需的药物载体一起产生所需的治疗效果。本公开内容的剂量单位形式的说明书由直接取决于活性化合物的独特特征和要实现的特定治疗效果决定,以及配制这种活性化合物用于处理个人敏感度的具体限制。

[0099] 对于化合物的给药,剂量范围为约0.0001至100mg/kg,更通常为0.01至5mg/kg宿主体重。例如,剂量可以是0.3mg/kg体重,1mg/kg体重,3mg/kg体重,5mg/kg体重或10mg/kg体重或在1-10mg/kg或3-7mg/kg的范围内。示例性治疗方案需要每周施用一次,每2周施用一次,每3周施用一次,每4周施用一次,每月施用一次,每3个月施用一次或每3至6个月施用一次。或者,该化合物可以每年约一次或仅一次给药。这种给药可以静脉内或皮下进行。本公开化合物的剂量方案包括通过静脉内施用1mg/kg体重或3mg/kg体重,使用以下给药方案之一给予抗体:每4周一次,6个剂量,然后每3个月;每3周一次;一次3mg/kg体重,然后每3周1mg/kg体重。

[0100] 剂量应该是导致肌肉性能增强的剂量。在各种实施方案中,效果是对骨骼肌的影响。在各种实施方案中,剂量引起肌肉肥大,内部器官(例如心脏,肺,肝,肾)的大小不超过比例增加。可以通过测量质量或体积来比较这种比例增加。

[0101] 在一些方法中,可以同时施用2种或更多种具有不同结合特异性的根据本发明的化合物,在这种情况下,施用的每种化合物的剂量落在所示的范围内。化合物通常多次给药。单剂量之间的间隔可以是例如每周,每月,每3个月,每6个月或每年。如通过测量患者中化合物对靶抗原的血液水平所指示的,间隔也可以是不规则的。在一些方法中,调节剂量以达到约1-1000 μ g/ml的血浆抗体浓度,并且在一些方法中约25-300 μ g/ml。

[0102] 或者,化合物可以作为持续释放制剂给药,在这种情况下需要较低频率的给药。剂量和频率取决于患者中化合物的半衰期。通常,人抗体显示出最长的半衰期,其次是人源化抗体,嵌合抗体和非人抗体。给药的剂量和频率可以根据治疗是预防性还是治疗性而变化。在预防性应用中,相对较低的剂量在较长时间内以相对不频繁的间隔施用。一些患者在余生中继续接受治疗。在治疗应用中,有时需要以相对短的间隔施用相对高的剂量直至疾病进展减少或终止或直至患者显示疾病症状的部分或完全改善。此后,可以给患者施用预防方案。

[0103] 可以改变本公开的药物组合物中化合物的实际剂量水平,以便获得有效实现特定患者,化合物和给药方式的所需治疗反应的化合物的量,而对病人无毒性。选择的剂量水平

取决于多种药代动力学因素,包括所用本发明特定化合物的活性,或其酯,盐或酰胺,使用的具体化合物的给药途径,给药时间,排泄速率,治疗的持续时间,与所用特定化合物组合使用的其他药物,化合物和/或材料,所治疗患者的年龄,性别,体重,状况,一般健康状况和既往病史,以及像医学领域众所周知的因素。

[0104] 本发明化合物的“治疗有效剂量”可导致疾病症状严重程度降低,疾病无症状期的频率和持续时间增加,或预防由于疾病折磨导致的损伤或残疾,即增加肌肉质量和/或力量。

[0105] 本公开的化合物可以使用本领域已知的多种方法中的一种或多种通过一种或多种施用途施用。如本领域技术人员所理解的,给药途径和/或方式将根据所需结果而变化。本公开内容的抗体的施用途包括静脉内,肌肉内,皮内,腹膜内,皮下,脊柱或其他肠胃外施用途,例如通过注射或输注。本文所用的短语“肠胃外给药”是指除肠内和局部给药以外的给药方式,通常通过注射,包括但不限于静脉内,肌肉内,动脉内,鞘内,囊内,眶内,心内,皮内,腹膜内,经气管内,皮下,皮下,关节内,包膜下,蛛网膜下,脊柱内,硬膜外和胸骨内注射和输注。在一个实施方案中,抗体是静脉内施用的。在另一个实施方案中,皮下施用抗体。

[0106] 或者,本公开的化合物可以通过非肠胃外途径施用,例如局部,表皮或粘膜施用途,例如,鼻内,口服,阴道,直肠,舌下或局部。

[0107] 活性化合物可以用载体制备,所述载体将保护化合物免于快速释放,例如控释制剂,包括植入物,透皮贴剂和微囊化递送系统。可以使用可生物降解的,生物相容的聚合物,例如乙烯乙酸乙烯酯,聚酐,聚乙醇酸,胶原,聚原酸酯和聚乳酸。用于制备此类制剂的许多方法是专利的或本领域技术人员通常已知的。见,例如,持续和控制释放药物递送系统, J.R.Robinson,ed.,Marcel Dekker,Inc.,New York,1978。

[0108] 该化合物可与本领域已知的医疗装置一起施用。例如,在一个实施方案中,本发明的化合物可以与无针皮下注射装置一起施用,例如美国专利No.4,522,587;5,399,163;5,383,851;5,312,335;5,064,413;4,941,880;4,790,824或4,596,556中所示的装置。可用于本公开的众所周知的植入物和模块的实例包括:美国专利No.4,487,603,其示出了用于以受控速率分配药物的可植入微输液泵;美国专利No.4,486,194,其显示了用于通过皮肤施用药物的治疗装置;美国专利No.4,447,233,其示出了用于以精确输注速率输送药物的药物输注泵;美国专利No.4,447,224,其显示了用于连续药物递送的可变流动植入式输注装置;美国专利No.4,439,196,其显示了具有多室隔室的渗透药物递送系统;和美国专利4,475,196,其显示了渗透性药物递送系统。许多其他这样的植入物,递送系统和模块是本领域技术人员已知的并且包括由MicroCHIPS™(马萨诸塞州贝德福德)制造的那些。

[0109] 在某些实施方案中,可以配制本公开的化合物以确保体内适当的分布。例如,血脑屏障(BBB)排除了许多高亲水性化合物。为了确保本发明的化合物穿过BBB(如果需要),可以将它们配制在例如脂质体中。对于制备脂质体的方法,参见例如,美国专利第4,522,811号;5,374,548;和5,399,331。脂质体可包含一个或多个选择性转运到特定细胞或器官中的部分,从而增强靶向药物递送(参见例如V.V.Ranade,1989J.Clin Pharmacol.29:685)。靶向部分的实例包括叶酸或生物素(参见例如美国专利号5,416,016);甘露糖苷(Umezawa等,1988Biochem.Biophys.Res.Commun 153:1038);抗体(P.G.Bloeman等,1995FEBS

Lett.357:140;M.Owais等,1995Antimicrob.Agents Chemother.39:180);表面活性蛋白A受体(Briscoe等,1995Am.J.Physiol.1233:134);p120(Schreier等,1994J.Biol.Chem.269:9090);另见K.Keinanen;M.L.Laukkanen,1994FEBS Lett.346:123;J.J.Killion;I.J.Fidler,1994Immunomethods 4:273。

[0110] 本公开化合物的另一个令人惊讶和有益的效果是它们比本领域已知的肌肉生长抑制素抑制剂更具特异性。

[0111] 众所周知,肌肉生长抑制素阻断剂不仅对肌肉纤维有影响,而且对卫星细胞也有多种作用。卫星细胞是干细胞和祖细胞的异质群体,是骨骼肌生长,维持和再生所必需的。肌肉生长抑制素阻断剂切换这些肌肉干细胞的生长和分化(McCroskery等人(2003)J.Cell Biol.162,1135-1147)。

[0112] 肌肉生长抑制素阻断剂对肌纤维有不同的作用;它们关闭肌肉细丝的蛋白质降解(负责肌肉收缩)并开启肌丝的蛋白质合成(Curr Opin Support Palliat Care,2011年12月;5(4):334-341)。肌球蛋白是肌肉蛋白丝家族的名称,因其在肌肉收缩中的作用而闻名-它们包含一系列ATP依赖性运动蛋白,并以其在肌肉收缩中的作用而闻名。在肌肉收缩期间,肌肉细丝(如肌球蛋白)可能会受损,需要降解并被新的细丝取代。已知肌肉蛋白质降解中的人突变导致近端肌肉无力和肥厚性心肌病。在Olivé等人的论文(Human Molecular Genetics,2015,1-13)中,证实了患者的肌纤维含有由肌球蛋白和肌球蛋白相关蛋白形成的内含物。

[0113] 肌肉生长抑制素阻断剂还阻断肌肉细丝的蛋白质降解,因此长期暴露于肌肉生长抑制素抑制剂导致受损肌肉细丝积聚是可行的。这可能是肌肉生长抑制素阻断剂如ActR-Fc,ActRmAb和MyomAb的不良副作用。这可以解释这些蛋白质在诸如跑步机的表现测定中的相对低的活性。

[0114] 本公开中描述的nLG3与ActR-Fc,ActRmAb和MyomAb的偶联产生了在其作用模式中更具特异性的新化合物。ActR-Fc-nLG3,ActRmAb-nLG3和MyomAb-nLG3等蛋白质仅激活卫星细胞,对肌肉纤维没有直接影响。目前,尚不清楚这些蛋白质在其作用方式中如何达到这种新的特异性水平。一种解释,但不以任何方式限制本公开的范围,可以是ActRIIB受体也使用LRP-蛋白作为共同受体。众所周知,nLG3与LRP4结合。与LRP4结合非常重要。用作对照的蛋白质ActR-Fc-LG3(注意LG3和nLG3之间的差异)导致与ActR-Fc相似的重量和肌肉增加,因此添加LG3结构域对于这种新活性是不够的(见图12)。LG3结构域必须具有合适的插入物,使其能够结合LRP4。该结果还表明,ActR-Fc的C末端的庞大残基不太可能是ActR-Fc-nLG3的新作用的原因。

[0115] 因此,本公开还提供了在不对肌纤维产生直接作用的情况下特异性激活骨骼肌的肌卫星细胞的方法,包括用如上所述的化合物治疗肌肉。

【附图说明】

[0116] 参考以下实施例和相关附图进一步描述本发明,所述实施例和相关附图描绘了特定实施方案并且不以任何方式进行限制。

[0117] 下面提供了对图1-11的更详细说明,但基本细节如下:

[0118] 图1显示了乙酰胆碱受体聚集(点)的形成。

- [0119] 图2显示了许多组合物的考马斯染色的SDS-PAGE凝胶
- [0120] 图3显示了相对体重随时间的增加。
- [0121] 图4显示用媒质和许多化合物处理的小鼠的相对肌肉重量。
- [0122] 图5显示了处理小鼠的旋转杆表现。
- [0123] 图6显示了相对体重随时间的增加。
- [0124] 图7显示了相对肌肉湿重。
- [0125] 图8显示了老年小鼠的跑步机表现。
- [0126] 图9显示了跑步机运行期间每分钟激励电脉冲的数量。
- [0127] 图10显示了在媒质给药的第3周期间(治疗前GS)小鼠的平均握力(GS)表现。
- [0128] 图11肌肉病理学概述。
- [0129] 图12显示了相对体重随时间的增加。

【实施例】

[0130] 【蛋白质的合成】

[0131] cDNA是商业上获得的。通过限制酶NotI和HindIII将cDNA克隆到哺乳动物基因表达载体pEvi3(evitria AG,瑞士)中。使用市售的DNA纯化试剂盒(Macherey Nagel,德国)在低内毒素条件下制备质粒DNA。使用SEQ ID NO:34获得蛋白质Fc-nLG3。使用SEQ ID NO:35构建蛋白质nLG3-Fc。使用SEQ ID NO:36构建Fc-(h)nLG3。使用SEQ ID NO:37构建Fc-(h)LG3。使用SEQ ID NO:38构建Fc-ActR。使用SEQ ID NO:39构建ActR-Fc。使用SEQ ID NO:40构建(h)ActR-Fc。使用SEQ ID NO:41构建ActR-Fc-nLG3。

[0132] 使用SEQ ID NO:42构建(h)ActR-Fc-(h)nLG3,使用SEQ ID NO:43构建(h)ActR-Fc-(h)LG3,使用SEQ ID NO:44构建ActRmAb(LC),及使用SEQ ID NO:45构建ActRmAb(HC)。使用SEQ ID NO:46构建ActRmAb(HC)-(h)nLG3。使用SEQ ID NO:47构建MyomAb(LC),及使用SEQ ID NO:48构建MyomAb(HC)。使用SEQ ID NO:49构建MyomAb(HC)-(h)nLG3。分别使用SEQ ID NO:50和SEQ ID NO:51构建Fol-Fc和Fol-Fc-nLG3。

[0133] 【蛋白质的生产和纯化】

[0134] 所有蛋白质均由CHO K1细胞产生。种子在eviGrowTM培养基(evitria AG,瑞士)中生长,该培养基是化学成分确定的无动物成分的无血清培养基。转染和生产在eviMakeTM(evitria AG,瑞士)(一种不含动物成分,无血清的培养基)中,在37℃和5%CO₂下进行。通过用IgG重链和轻链表达载体DNA同时转染而产生ActRmAb和MyomAb。得到的抗体分别命名为ActmAb和MyomAb。ActRmAb-(h)nLG3通过同时转染用ActRmAb(HC)-(h)nLG3和ActRmAb(LC)产生的载体DNA来制备。得到的抗体命名为ActmAb-(h)nLG3。MyomAb-(h)nLG3通过同时转染用MyomAb(HC)-(h)nLG3和MyomAb(LC)产生的载体DNA来制备。得到的抗体命名为MyomAb-(h)nLG3。

[0135] 在转染后第8天通过离心,并无菌过滤(0.2μm)而收获上清液。随后通过Bio-Rad BioLogic DuoFlow FPLC系统上的蛋白A亲和层析纯化靶蛋白,其中PBS作为洗涤缓冲液,0.1mol/l甘氨酸pH 3.0作为洗脱缓冲液,1mol/l TRIS pH 10作为中和缓冲液。

[0136] 【通过SDS-PAGE凝胶电泳鉴定蛋白质】

[0137] 将每种化合物在4×LDS样品缓冲液(Invitrogen)和10×还原剂(Invitrogen)中

洗脱,达到1 μ g的浓度。将样品在70℃加热10分钟,随后在4-12%Bis-Tris Plus凝胶(Invitrogen)上运行。凝胶在200V电压下运行35分钟。通过凝胶的考马斯染色鉴定靶蛋白质级分。将凝胶留在考马斯染色溶液(0.26%考马斯蓝,10%乙酸,25%甲醇)中4小时。除去考马斯溶液后,然后将凝胶在脱色溶液(10%乙酸,25%甲醇)中温育过夜,以除去过量的染料。使用密度计(BioRad)扫描凝胶并拍摄图像。

[0138] 【乙酰胆碱受体聚集在C2C12小鼠细胞上】

[0139] C2C12小鼠肌肉细胞与来自ATCC的骨骼肌成肌细胞(ATCC-LGC Standards Srl,意大利)培养,其在含有10%FBS(Sigma)、含有2mM L-谷氨酰胺,100U/ml青霉素和100 μ g/ml链霉素(均购自Invitrogen-Gibco)的Dulbecco改良Eagle培养基(DMEM)高葡萄糖(Sigma,意大利)中培养。将它们在8孔室载玻片上在先前培养基中培养2-3天,然后用DMEM和3%FBS替换,以获得肌管。将肌管与集聚蛋白构建体以10 μ M(microM)温育24小时,并在室温下用2%多聚甲醛固定20分钟。通过将细胞与Alexafluor 555-缀合的 α -银环蛇毒素(1:500; Invitrogen, Italy)在室温下温育1小时,对样品进行AChR染色。然后冲洗细胞,并用一滴PB 0.1M安装盖玻片。通过确定随机视野中的平均AChR聚集数,用荧光显微镜以40x的放大倍数比较AChR聚集水平。

[0140] 【动物研究】

[0141] 【道德声明】

[0142] 涉及使用实验动物的所有程序均按照意大利国民(DL n.116, GU, Supp. 40, 1992年2月18日;许可证号17/2010-B, 2010年6月30日)和欧洲共同体理事会指令1986年11月24日(86/609/EEC)进行。

[0143] 【动物】

[0144] 【九周龄的动物】

[0145] 在一个实验中,将9周龄雄性C57BL/6小鼠(每组n=5, Harlan, 意大利)随机分组,然后用蛋白质皮下处理。使用的蛋白质在图中表示。磷酸盐缓冲盐水(PBS), pH 7.4用作媒质对照。剂量为10mg/kg并且在第1、3、5、8、10、12天每周施用3次,持续2周治疗。混合物的总剂量为20mg/kg,由ActR-Fc和Fc-nLG3的1:1混合物组成,使得每种蛋白质以10mg/kg给予。在开始给药后25天给药前每周测定体重3次,用CO₂使小鼠安乐死。收集腓肠肌,股四头肌和肱三头肌并称重。

[0146] 【22月龄的动物】

[0147] 在老龄小鼠实验中,使用24只雄性小鼠,株C57/BL6(在法国Charles River购买)。在实验程序开始时,小鼠是22月龄。称重动物,打耳洞;将小鼠保持在常规笼中,每笼5只,在12/12小时光照/黑暗循环下,自由提供食物和水。连续5周每周3次实施皮下注射(10mg/kg)。对于5周治疗,在第1、3、5、8、10、12、15、17、19、22、24、26、29、31、33天注射化合物。将动物随机分成3个实验组:对照组(PBS)接受PBS注射,处理组接受ActR-Fc-nLG3和ActR-Fc。

[0148] 【体重】

[0149] 在整个实验中每周测量小鼠体重5次。

[0150] 【转杆】

[0151] 转杆测量在转杆TM装置(Ugo Basile, 意大利)的7650加速模型上进行。将小鼠放在转杆的杆上。杆从4rpm到32rpm慢慢加速。记录小鼠停留在杆上的时间,当小鼠不再能够留

在杆上时,测试终止。标准试验中的最长试验持续时间为5分钟。在延长试验中,最长试验持续时间为30分钟。指出了不同处理组的转杆表现。标准偏差表示为误差条(每组N=5)。在2次运动试验后,在治疗的第18天和第21天进行标准试验。数据是2天平均四次。延长试验在治疗的第21天进行。

[0152] 【跑步锻炼】

[0153] 在下午,每周3次在跑步机设备(Panlab, Harvard Apparatus)上训练小鼠。该仪器能够在各个通道中同时锻炼多达五只小鼠。在开始化合物注射之前,在跑步机上训练小鼠3周,然后在化合物/PBS给药期间训练3周。使用加速跑步机方案测试每只小鼠。简而言之,在任何实验之前,小鼠适当地适应跑步机。在实验运行前的几天,将小鼠放在跑步机的各自跑道上,关闭电栅网并使皮带移动,让它们探测仪器几分钟。在实验过程中,小鼠在跑步前预热。为此,皮带以低速(16厘米/秒)启动,并且电栅网逐渐接通至0.2mA。预热期为2分钟。在预热期后,测试小鼠的跑步表现。跑步机速度从16厘米/秒开始,每分钟加速1厘米。加速持续到小鼠达到疲惫状态。如果小鼠每分钟接受10次或更多次电击,则该水平被认为是耗竭状态,并且针对该特定小鼠停止实验。耗竭后,电栅网停用,小鼠返回其笼子。评估每只小鼠的运行距离,每分钟所受的电击次数以及电击总次数。

[0154] 【握力测试】

[0155] 使用握力计(Ugo Basile, Varese, 意大利)测量前肢握力。在实验的前6周期间,对照和处理的小鼠每周测试2次,并且在最后2周的实验中每周测试5次。持住小鼠的尾巴,并使其前爪抓住T形杆。一旦小鼠用2个爪子抓住杆,将小鼠从杆上拉开,直到小鼠释放杆。数字仪表显示小鼠施加在杆上的张力水平(以克为单位)。每只动物进行五次连续测试,通过分析排除最低值和最高值,并取平均值。

[0156] 【肌肉分离和储存】

[0157] 通过颈脱位处死小鼠。脱位后,用镊子和剪刀迅速将新鲜的骨骼肌(肱三头肌,股四头肌和腓肠肌)从皮肤和骨骼中切除。分离后立即测定湿肌肉重量。然后,将肌肉(每只小鼠3只)置于含有Killik(用于中性葡萄糖酸盐的嵌入培养基(Bio-Optica, Milan; 05-9801))的Peel-A-Way包埋模具(Sigma-Aldrich; E6032-1cs)中,用于冷冻切片。使用可能覆盖肌肉的最少量的Killik,从而允许快速冷冻发生。然后将模具立即转移到装有异戊烷(1-甲基丁烷; Sigma-Aldrich; M32631)和干冰(-80℃)的烧杯中20-40秒(较长的接触时间可导致样品中形成裂缝;时间不足会导致冷冻伪像),然后将肌肉样本转移到干冰中。将样品保存在-80℃的冰箱中而用于长期储存。

[0158] 将每只小鼠的另外3只肌肉快速放入管中并用至少1ml的RNAlater(Sigma-Aldrich)覆盖,以便通过立即RNA酶失活来稳定和保护RNA。将样品在4℃下保持24小时,然后从管中取出RNAlater并将样品储存在-80℃直至使用。

[0159] 【冷冻切片】

[0160] 在冷冻切片之前,将样品置于低温恒温器中至少20分钟,然后进一步处理。将样品用Killik包埋介质安装在低温恒温器的圆形金属底座上。制备20μm厚的横截面并在温(RT)胶凝的Superfrost载玻片(Thermo Scientific Menzel Gläser (217655))上收集。将切片在室温下干燥1小时,然后在-20℃下储存。

[0161] 【肌肉的形态测量分析】

[0162] 将小鼠肌肉的横截面用苏木精GillNo.2(Sigma-Aldrich (GHS232)) 和曙红Y1%水溶液进行染色(参见H/E染色程序)。对来自每个实验组的3个横截面进行形态测量分析。评估以下参数:(1)外周和中心成核纤维的面积和周长,(2)相对于纤维数量的核的总数,(3)相对于总数的中心核的百分比。

[0163] 【数据分析和统计】

[0164] 数据表示为平均值 $\pm$ S.D.(平均值的标准偏差)。Student氏非配对t检验用于确定实验组之间的显著差异。 $*p<0.05$ 的值被认为是显著的, $**p<0.01$ 非常显著, $***p<0.001$ 极其显著。

[0165] 参考附图解释所获得的结果。

[0166] 图1显示了乙酰胆碱受体聚集(点)的形成。1A,媒质处理的对照;1B,Fc-nLG3;1C,nLG3-Fc;1D,ActR-Fc-nLG3。如所预期,可见高浓度($10\mu\text{M}$)的Fc-集聚蛋白(1B)和集聚蛋白-Fc(1C)AChR聚集。然而,使用ActR-Fc-nLG3(1D)和PBS(1A)没有看到明显的聚集。只有偶然的,可能是可见自发的聚集。此外,nLG3-Fc-ActR处理的细胞也未在C2C12处理的细胞上显示出聚集(结果未显示)。如所预期的,AChR聚集出现在nLG3-Fc和Fc-nLG3处理的C2C12细胞上,尽管仅在高浓度下。在 $1\mu\text{M}$ 时没有可见的聚集。目前尚不清楚为什么actR-Fc-nLG3没有显示出AChR聚集。ActR-Fc-nLG3的“ActR”部分可能抑制聚集的形成。这可能是由于空间阻碍导致不能进行适当的集聚蛋白结合或集聚蛋白和肌肉生长抑制素信号通路干扰所致。

[0167] 图2显示了考马斯染色的SDS-PAGE凝胶:Fc-nLG3(泳道1);nLG3-Fc(泳道2);Fc-ActR(泳道3);ActR-Fc(泳道4);ActR-Fc-nLG3(泳道5);(h) ActR-Fc(泳道6);Fc-(h) nLG3(泳道7);(h) ActR-Fc-(h) nLG3(泳道8);(h) ActR-Fc-(h) LG3(泳道9);ActRmAb(Lane10);ActRmAb-(h) nLG3(泳道11);MyomAb(泳道12);MyomAb-(h) nLG3(泳道13)。所有观察到的蛋白质条带均如预期。ActR和(h) ActR衍生物的蛋白质条带是模糊的,因为该蛋白质是糖基化的并且糖基化程度产生相同蛋白质的多个条带。

[0168] 图3显示了相对体重随时间的增加。用媒质,ActR-Fc,Fc-nLG3,ActR-Fc-nLG3和ActR-Fc和Fc-nLG3的1:1混合物处理9周龄小鼠(图3A);媒质,(h) ActR-Fc,(h) Fc-(h) nLG3,和(h) ActR-Fc-(h) nLG3(图3B);媒质,ActmAb和ActmAb-nLG3(图3C);媒质,MyomAb和MyomAB-(h) nLG3(图3D)。如所预期的,ActR-Fc,ActR-Fc-nLG3和ActR-Fc+Fc-nLG3混合物处理的小鼠在第15天与媒质处理的小鼠相比具有显著增加的体重。令人惊讶的是,与ActR-Fc,ActR-Fc-nLG3和ActR-Fc+Fc-nLG3混合物相比,ActR-Fc-nLG3处理的小鼠具有显著更低的体重。此外(h) Fc-(h) nLG3,ActmAb-nLG3 MyomAb-(h) nLG3与其相对对照化合物相比具有显著更低的体重(h) ActR-Fc,ActmAb和MyomAb。

[0169] 图4显示用媒质,ActR-Fc,Fc-nLG3,ActR-Fc-nLG3,及ActR-Fc,Fc-nLG3、(h) ActR-Fc,Fc-(h) nLG3、(h) ActR-Fc-(h) nLG3、ActmAb、ActmAb-nLG3、MyomAb和MyomAB-(h) nLG3的1:1混合物处理的小鼠的相对肌肉重量。与媒质处理的小鼠的肌肉相比,计算腓肠肌,股四头肌和肱三头肌的相对平均肌肉重量。相对肌肉重量的结果类似于总体重的结果。如所预期的,除Fc-nLG3外的所有化合物具有显著增加的相对肌肉重量。令人惊讶的是,与对照化合物相比,另外携带nLG3或人类nLG3(h) nLG3,ActR-Fc-nLG3,(h) ActR-Fc-(h) nLG3ActmAb-(h) nLG3 MyomAb-(h) nLG3的化合物具有显著更低的体重。

[0170] 图5显示了小鼠的旋转杆表现。ActR-Fc,Fc-nLG3,及ActR-Fc和Fc-nLG3,ActmAb,

MyomAb的1:1混合物处理的小鼠的表现没有显著增加。令人惊讶的是,与其对照化合物ActR-Fc,ActmAb,MyomAb相比,含有nLG3 resp (h) nLG3的化合物ActR-Fc-nLG3,ActmAb-nLG3和MyomAB- (h) nLG3的表现显著增加。

[0171] 图6显示了相对体重随时间的增加。计算每周的相对平均体重。在实验的前3周期间,用媒质(PBS)处理所有22只老鼠。在接下来的五周内,用媒质,ActR-Fc和ActR-Fc-nLG3处理老年小鼠。在第3周后,与媒质相比,ActR-Fc给药的动物达到非常显著的体重增加水平。在第3周后,与媒质相比,给予ActR-Fc-nLG3的动物具有显著增加的体重,但显著低于ActR-Fc的体重。

[0172] 图7显示了相对肌肉湿重。与媒质处理的小鼠的肌肉相比,计算腓肠肌,股四头肌和肱三头肌的相对平均肌肉重量。与媒质相比,ActR-Fc给药的动物具有非常显著水平的肌肉重量。与媒质相比,ActR-Fc-nLG3给药的动物的肌肉重量显著增加,但显著低于ActR-Fc的体重。

[0173] 图8显示了老年小鼠的跑步机表现。图8A显示了在媒质给药第3周期间(治疗前)的跑步机表现。在这个时间点,所有组的表现都非常相似。图8B显示了第5周和第6周期间(治疗后)的平均跑步机表现。ActR-Fc和媒质处理的小鼠的表现在处理后比处理前低(不显著)。随着年龄的增长,这些小鼠的跑步机表现可能会下降。令人惊讶的是,与治疗前相比,治疗后ActR-Fc-nLG3治疗小鼠的表现得到改善($p=X$)。这表明,尽管老鼠年龄较大,但在跑步机的表现有所提高。处理小鼠中ActR-Fc-nLG3的表现显著高于媒质和ActR-Fc处理的小鼠。这表明用ActR-Fc-nLG3治疗改善了老年小鼠的肌肉耐力。

[0174] 图9显示了在第5周和第6周在跑步机上跑动期间每分钟的激励电脉冲的平均数。当它们耗尽时,小鼠需要更多的电脉冲。ActR-Fc和媒质处理的小鼠需要比ActR-Fc-nLG3处理的小鼠更多的脉冲。 $p<0.001$ 是非常显著的。有趣的是,在前9分钟内,所有3组小鼠都需要大约相同数量的脉冲,没有统计学差异。随着跑步机上的时间增加,ActR-Fc-nLG3处理的小鼠的表现要好得多,并且所述小鼠比媒质和ActR-Fc处理的小鼠需要更少的脉冲。这也清楚地表明用ActR-Fc-nLG3处理的小鼠具有改善的肌肉耐力。

[0175] 图10显示了在媒质给药的第3周期间(治疗前GS)小鼠的平均握力(GS)表现。在这个时间点,所有组的表现都非常相似。图10B显示了第5周和第6周期间(治疗后GS)的平均握力(GS)表现。处理后媒质处理小鼠的表现低于处理前(显著)。处理之后ActR-Fc和ActR-Fc-nLG3处理的小鼠的表现高于处理之前(显著)。处理后ActR-Fc-nLG3和ActR-Fc处理的小鼠的GS表现非常相似,并且与媒质处理的小鼠相比,2者都显著增加。因此,化合物ActR-Fc-nLG3的施用保留了作为ActR-Fc的增加的肌肉强度性能。

[0176] 图11肌肉病理学概述。测定媒质,ActR-Fc和ActR-Fc-nLG3处理的小鼠的横截面积(CSA)和每个肌纤维的细胞核数。根据这些结果,计算每个CSA的核数。在图11中,描绘了CSA的相对值,每个纤维的每个核的核数和每个CSA的核数。与媒质处理的小鼠相比,ActR-Fc($p<0.001$)和ActR-Fc-nLG3($p<0.05$)处理的小鼠具有统计学上显著增加的CSA和每个纤维的核数。此外,与ActR-Fc-nLG3相比,ActR-Fc处理的小鼠具有显著增加的CSA($p<0.01$)和细胞核数($p<0.05$)。然而,与媒质或ActR-Fc-nLG3相比,ActR-Fc处理的小鼠具有显著减少的每个纤维区域的核数($p<0.05$)。卫星细胞的活动促进了核的形成。随着卫星细胞的生长和分化,它们将与现有的肌纤维融合,从而导致肌纤维更多核。

[0177] 图12显示了相对体重随时间的增加。用媒质, (h) ActR-Fc, (h) ActR-Fc- (h) nLG3, 和 (h) ActR-Fc- (h) LG3处理9周龄小鼠。在第19天, 与媒质处理的小鼠相比, ActR-Fc, (h) ActR-Fc- (h) nLG3和 (h) ActR-Fc- (h) LG3处理的小鼠具有显著增加的相对体重 (分别为 $p < 0.001$, $p < 0.05$, $p < 0.001$)。 (h) ActR-Fc- (h) LG3和 (h) ActR-Fc的相对体重没有显著差异。值得注意的是, 与 (h) ActR-Fc- (h) nLG3相比, (h) ActR-Fc- (h) LG3处理的小鼠具有显著 ($p > 0.01$) 更高的体重。这2种蛋白质仅在 (h) nLG3中的8个氨基酸序列插入物不同。该插入物负责与LRP4受体结合, 因此 (h) nLG3与LRP4受体结合, 而 (h) LG3不结合。用 (h) ActR-Fc- (h) nLG3处理的小鼠显示与ActR-Fc-nLG3相似的生长曲线 (图3)。

[0178] 从这些结果看, 似乎ActR-Fc-nLG3的肌肉生长仅由肌肉干细胞 (即卫星细胞) 的生长引起, 所述肌肉干细胞与肌纤维融合导致更多的细胞核。更多的细胞核将导致肌纤维中更高的蛋白质合成, 从而导致ActR-Fc-nLG3, (h) ActR-Fc- (h) nLG3, ActRmAb-nLG3和MyomAb-nLG3处理动物中肌肉的适度增加和体重增加。用ActR-Fc处理也导致更多的细胞核, 但是纤维生长超过比例, 实际上导致更低的核密度。

[0001]	序列表
[0002]	<110> Pharmafox
[0003]	Pharmafox therapeutics AG
[0004]	Pharmafox
[0005]	<120> 肌肉性能改善化合物
[0006]	<130> AFR
[0007]	<160> 51
[0008]	<170> PatentIn version 3.5
[0009]	<210> 1
[0010]	<211> 186
[0011]	<212> PRT
[0012]	<213> 小鼠
[0013]	<400> 1
[0014]	Ser Val Gly Asp Leu Glu Thr Leu Ala Phe Asp Gly Arg Thr Tyr Ile
[0015]	1 5 10 15
[0016]	Glu Tyr Leu Asn Ala Val Thr Glu Ser Glu Lys Ala Leu Gln Ser Asn
[0017]	20 25 30
[0018]	His Phe Glu Leu Ser Leu Arg Thr Glu Ala Thr Gln Gly Leu Val Leu
[0019]	35 40 45
[0020]	Trp Ile Gly Lys Val Gly Glu Arg Ala Asp Tyr Met Ala Leu Ala Ile
[0021]	50 55 60
[0022]	Val Asp Gly His Leu Gln Leu Ser Tyr Asp Leu Gly Ser Gln Pro Val
[0023]	65 70 75 80
[0024]	Val Leu Arg Ser Thr Val Lys Val Asn Thr Asn Arg Trp Leu Arg Val
[0025]	85 90 95
[0026]	Arg Ala His Arg Glu His Arg Glu Gly Ser Leu Gln Val Gly Asn Glu
[0027]	100 105 110
[0028]	Ala Pro Val Thr Gly Ser Ser Pro Leu Gly Ala Thr Gln Leu Asp Thr
[0029]	115 120 125
[0030]	Asp Gly Ala Leu Trp Leu Gly Gly Leu Gln Lys Leu Pro Val Gly Gln
[0031]	130 135 140
[0032]	Ala Leu Pro Lys Ala Tyr Gly Thr Gly Phe Val Gly Cys Leu Arg Asp
[0033]	145 150 155 160
[0034]	Val Val Val Gly His Arg Gln Leu His Leu Leu Glu Asp Ala Val Thr
[0035]	165 170 175
[0036]	Lys Pro Glu Leu Arg Pro Cys Pro Thr Leu
[0037]	180 185
[0038]	<210> 2
[0039]	<211> 8
[0040]	<212> PRT
[0041]	<213> 小鼠

[0042]	<400> 2
[0043]	Glu Leu Thr Asn Glu Ile Pro Ala
[0044]	1 5
[0045]	<210> 3
[0046]	<211> 11
[0047]	<212> PRT
[0048]	<213> 小鼠
[0049]	<400> 3
[0050]	Pro Glu Thr Leu Asp Ser Arg Ala Leu Phe Ser
[0051]	1 5 10
[0052]	<210> 4
[0053]	<211> 19
[0054]	<212> PRT
[0055]	<213> 小鼠
[0056]	<400> 4
[0057]	Glu Leu Thr Asn Glu Ile Pro Ala Pro Glu Thr Leu Asp Ser Arg Ala
[0058]	1 5 10 15
[0059]	Leu Phe Ser
[0060]	<210> 5
[0061]	<211> 194
[0062]	<212> PRT
[0063]	<213> 小鼠
[0064]	<400> 5
[0065]	Ser Val Gly Asp Leu Glu Thr Leu Ala Phe Asp Gly Arg Thr Tyr Ile
[0066]	1 5 10 15
[0067]	Glu Tyr Leu Asn Ala Val Thr Glu Ser Glu Leu Thr Asn Glu Ile Pro
[0068]	20 25 30
[0069]	Ala Glu Lys Ala Leu Gln Ser Asn His Phe Glu Leu Ser Leu Arg Thr
[0070]	35 40 45
[0071]	Glu Ala Thr Gln Gly Leu Val Leu Trp Ile Gly Lys Val Gly Glu Arg
[0072]	50 55 60
[0073]	Ala Asp Tyr Met Ala Leu Ala Ile Val Asp Gly His Leu Gln Leu Ser
[0074]	65 70 75 80
[0075]	Tyr Asp Leu Gly Ser Gln Pro Val Val Leu Arg Ser Thr Val Lys Val
[0076]	85 90 95
[0077]	Asn Thr Asn Arg Trp Leu Arg Val Arg Ala His Arg Glu His Arg Glu
[0078]	100 105 110
[0079]	Gly Ser Leu Gln Val Gly Asn Glu Ala Pro Val Thr Gly Ser Ser Pro
[0080]	115 120 125
[0081]	Leu Gly Ala Thr Gln Leu Asp Thr Asp Gly Ala Leu Trp Leu Gly Gly
[0082]	130 135 140
[0083]	Leu Gln Lys Leu Pro Val Gly Gln Ala Leu Pro Lys Ala Tyr Gly Thr

[0084]	145	150	155	160
[0085]	Gly Phe Val Gly Cys Leu Arg Asp Val Val Val Gly His Arg Gln Leu			
[0086]		165	170	175
[0087]	His Leu Leu Glu Asp Ala Val Thr Lys Pro Glu Leu Arg Pro Cys Pro			
[0088]		180	185	190
[0089]	Thr Leu			
[0090]	<210> 6			
[0091]	<211> 186			
[0092]	<212> PRT			
[0093]	<213> 人			
[0094]	<400> 6			
[0095]	Ser Ala Gly Asp Val Asp Thr Leu Ala Phe Asp Gly Arg Thr Phe Val			
[0096]	1	5	10	15
[0097]	Glu Tyr Leu Asn Ala Val Thr Glu Ser Glu Lys Ala Leu Gln Ser Asn			
[0098]		20	25	30
[0099]	His Phe Glu Leu Ser Leu Arg Thr Glu Ala Thr Gln Gly Leu Val Leu			
[0100]		35	40	45
[0101]	Trp Ser Gly Lys Ala Thr Glu Arg Ala Asp Tyr Val Ala Leu Ala Ile			
[0102]		50	55	60
[0103]	Val Asp Gly His Leu Gln Leu Ser Tyr Asn Leu Gly Ser Gln Pro Val			
[0104]	65	70	75	80
[0105]	Val Leu Arg Ser Thr Val Pro Val Asn Thr Asn Arg Trp Leu Arg Val			
[0106]		85	90	95
[0107]	Val Ala His Arg Glu Gln Arg Glu Gly Ser Leu Gln Val Gly Asn Glu			
[0108]		100	105	110
[0109]	Ala Pro Val Thr Gly Ser Ser Pro Leu Gly Ala Thr Gln Leu Asp Thr			
[0110]		115	120	125
[0111]	Asp Gly Ala Leu Trp Leu Gly Gly Leu Pro Glu Leu Pro Val Gly Pro			
[0112]		130	135	140
[0113]	Ala Leu Pro Lys Ala Tyr Gly Thr Gly Phe Val Gly Cys Leu Arg Asp			
[0114]	145	150	155	160
[0115]	Val Val Val Gly Arg His Pro Leu His Leu Leu Glu Asp Ala Val Thr			
[0116]		165	170	175
[0117]	Lys Pro Glu Leu Arg Pro Cys Pro Thr Pro			
[0118]		180	185	
[0119]	<210> 7			
[0120]	<211> 8			
[0121]	<212> PRT			
[0122]	<213> 人			
[0123]	<400> 7			
[0124]	Glu Leu Ala Asn Glu Ile Pro Val			
[0125]	1	5		

[0126]	<210>	8
[0127]	<211>	11
[0128]	<212>	PRT
[0129]	<213>	人
[0130]	<400>	8
[0131]	Pro Glu Thr Leu Asp Ser Gly Ala Leu His Ser	
[0132]	1	5 10
[0133]	<210>	9
[0134]	<211>	19
[0135]	<212>	PRT
[0136]	<213>	人
[0137]	<400>	9
[0138]	Glu Leu Ala Asn Glu Ile Pro Val Pro Glu Thr Leu Asp Ser Gly Ala	
[0139]	1	5 10 15
[0140]	Leu His Ser	
[0141]	<210>	10
[0142]	<211>	194
[0143]	<212>	PRT
[0144]	<213>	人
[0145]	<400>	10
[0146]	Ser Ala Gly Asp Val Asp Thr Leu Ala Phe Asp Gly Arg Thr Phe Val	
[0147]	1	5 10 15
[0148]	Glu Tyr Leu Asn Ala Val Thr Glu Ser Glu Leu Ala Asn Glu Ile Pro	
[0149]		20 25 30
[0150]	Val Glu Lys Ala Leu Gln Ser Asn His Phe Glu Leu Ser Leu Arg Thr	
[0151]		35 40 45
[0152]	Glu Ala Thr Gln Gly Leu Val Leu Trp Ser Gly Lys Ala Thr Glu Arg	
[0153]		50 55 60
[0154]	Ala Asp Tyr Val Ala Leu Ala Ile Val Asp Gly His Leu Gln Leu Ser	
[0155]	65	70 75 80
[0156]	Tyr Asn Leu Gly Ser Gln Pro Val Val Leu Arg Ser Thr Val Pro Val	
[0157]		85 90 95
[0158]	Asn Thr Asn Arg Trp Leu Arg Val Val Ala His Arg Glu Gln Arg Glu	
[0159]		100 105 110
[0160]	Gly Ser Leu Gln Val Gly Asn Glu Ala Pro Val Thr Gly Ser Ser Pro	
[0161]		115 120 125
[0162]	Leu Gly Ala Thr Gln Leu Asp Thr Asp Gly Ala Leu Trp Leu Gly Gly	
[0163]		130 135 140
[0164]	Leu Pro Glu Leu Pro Val Gly Pro Ala Leu Pro Lys Ala Tyr Gly Thr	
[0165]	145	150 155 160
[0166]	GlyPhe Val Gly Cys Leu Arg Asp Val Val Val Gly Arg His Pro Leu	
[0167]		165 170 175

[0168]	His Leu Leu Glu Asp Ala Val Thr Lys Pro Glu Leu Arg Pro Cys Pro
[0169]	180 185 190
[0170]	Thr Pro
[0171]	<210> 11
[0172]	<211> 115
[0173]	<212> PRT
[0174]	<213> 小鼠
[0175]	<400> 11
[0176]	Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu
[0177]	1 5 10 15
[0178]	Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp
[0179]	20 25 30
[0180]	Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile
[0181]	35 40 45
[0182]	Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp
[0183]	50 55 60
[0184]	Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys
[0185]	65 70 75 80
[0186]	Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu
[0187]	85 90 95
[0188]	Pro Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr
[0189]	100 105 110
[0190]	Leu Leu Thr
[0191]	115
[0192]	<210> 12
[0193]	<211> 115
[0194]	<212> PRT
[0195]	<213> 人
[0196]	<400> 12
[0197]	Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu
[0198]	1 5 10 15
[0199]	Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp
[0200]	20 25 30
[0201]	Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile
[0202]	35 40 45
[0203]	Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp
[0204]	50 55 60
[0205]	Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys
[0206]	65 70 75 80
[0207]	Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu
[0208]	85 90 95
[0209]	Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr

[0210]		100		105		110
[0211]	Leu Leu Thr					
[0212]		115				
[0213]	<210> 13					
[0214]	<211> 15					
[0215]	<212> PRT					
[0216]	<213> 重组体					
[0217]	<400> 13					
[0218]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser					
[0219]	1	5		10		15
[0220]	<210> 14					
[0221]	<211> 227					
[0222]	<212> PRT					
[0223]	<213> 人					
[0224]	<400> 14					
[0225]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly					
[0226]	1	5		10		15
[0227]	Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met					
[0228]		20		25		30
[0229]	Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His					
[0230]		35		40		45
[0231]	Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val					
[0232]		50		55		60
[0233]	His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr					
[0234]	65		70		75	80
[0235]	Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly					
[0236]		85		90		95
[0237]	Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile					
[0238]		100		105		110
[0239]	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val					
[0240]		115		120		125
[0241]	Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser					
[0242]		130		135		140
[0243]	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu					
[0244]	145		150		155	160
[0245]	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro					
[0246]		165		170		175
[0247]	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val					
[0248]		180		185		190
[0249]	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met					
[0250]		195		200		205
[0251]	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser					

[0252]	210	215	220
[0253]	Pro Gly Lys		
[0254]	225		
[0255]	<210> 15		
[0256]	<211> 435		
[0257]	<212> PRT		
[0258]	<213> 重组体		
[0259]	<400> 15		
[0260]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly		
[0261]	1	5	10
[0262]	Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		
[0263]	20	25	30
[0264]	Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		
[0265]	35	40	45
[0266]	Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		
[0267]	50	55	60
[0268]	His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr		
[0269]	65	70	75
[0270]	Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
[0271]	85	90	95
[0272]	Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile		
[0273]	100	105	110
[0274]	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		
[0275]	115	120	125
[0276]	Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser		
[0277]	130	135	140
[0278]	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
[0279]	145	150	155
[0280]	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
[0281]	165	170	175
[0282]	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		
[0283]	180	185	190
[0284]	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		
[0285]	195	200	205
[0286]	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		
[0287]	210	215	220
[0288]	Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly		
[0289]	225	230	235
[0290]	Gly Ser Val Gly Asp Leu Glu Thr Leu Ala Phe Asp Gly Arg Thr Tyr		
[0291]	245	250	255
[0292]	Ile Glu Tyr Leu Asn Ala Val Thr Glu Ser Glu Leu Thr Asn Glu Ile		
[0293]	260	265	270

[0294]	Pro	Ala	Glu	Lys	Ala	Leu	Gln	Ser	Asn	His	Phe	Glu	Leu	Ser	Leu	Arg
[0295]			275					280					285			
[0296]	Thr	Glu	Ala	Thr	Gln	Gly	Leu	Val	Leu	Trp	Ile	Gly	Lys	Val	Gly	Glu
[0297]			290				295						300			
[0298]	Arg	Ala	Asp	Tyr	Met	Ala	Leu	Ala	Ile	Val	Asp	Gly	His	Leu	Gln	Leu
[0299]	305					310					315					320
[0300]	Ser	Tyr	Asp	Leu	Gly	Ser	Gln	Pro	Val	Val	Leu	Arg	Ser	Thr	Val	Lys
[0301]					325					330					335	
[0302]	Val	Asn	Thr	Asn	Arg	Trp	Leu	Arg	Val	Arg	Ala	His	Arg	Glu	His	Arg
[0303]				340					345					350		
[0304]	Glu	Gly	Ser	Leu	Gln	Val	Gly	Asn	Glu	Ala	Pro	Val	Thr	Gly	Ser	Ser
[0305]			355					360						365		
[0306]	Pro	Leu	Gly	Ala	Thr	Gln	Leu	Asp	Thr	Asp	Gly	Ala	Leu	Trp	Leu	Gly
[0307]			370					375						380		
[0308]	Gly	Leu	Gln	Lys	Leu	Pro	Val	Gly	Gln	Ala	Leu	Pro	Lys	Ala	Tyr	Gly
[0309]	385					390					395					400
[0310]	Thr	Gly	Phe	Val	Gly	Cys	Leu	Arg	Asp	Val	Val	Val	Gly	His	Arg	Gln
[0311]					405					410					415	
[0312]	Leu	His	Leu	Leu	Glu	Asp	Ala	Val	Thr	Lys	Pro	Glu	Leu	Arg	Pro	Cys
[0313]				420						425					430	
[0314]	Pro	Thr	Leu													
[0315]			435													
[0316]	<210>	16														
[0317]	<211>	436														
[0318]	<212>	PRT														
[0319]	<213>	重组体														
[0320]	<400>	16														
[0321]	Ser	Val	Gly	Asp	Leu	Glu	Thr	Leu	Ala	Phe	Asp	Gly	Arg	Thr	Tyr	Ile
[0322]	1				5					10					15	
[0323]	Glu	Tyr	Leu	Asn	Ala	Val	Thr	Glu	Ser	Glu	Leu	Thr	Asn	Glu	Ile	Pro
[0324]				20						25				30		
[0325]	Ala	Glu	Lys	Ala	Leu	Gln	Ser	Asn	His	Phe	Glu	Leu	Ser	Leu	Arg	Thr
[0326]			35						40					45		
[0327]	Glu	Ala	Thr	Gln	Gly	Leu	Val	Leu	Trp	Ile	Gly	Lys	Val	Gly	Glu	Arg
[0328]			50						55					60		
[0329]	Ala	Asp	Tyr	Met	Ala	Leu	Ala	Ile	Val	Asp	Gly	His	Leu	Gln	Leu	Ser
[0330]	65					70					75					80
[0331]	Tyr	Asp	Leu	Gly	Ser	Gln	Pro	Val	Val	Leu	Arg	Ser	Thr	Val	Lys	Val
[0332]					85					90					95	
[0333]	Asn	Thr	Asn	Arg	Trp	Leu	Arg	Val	Arg	Ala	His	Arg	Glu	His	Arg	Glu
[0334]					100					105					110	
[0335]	Gly	Ser	Leu	Gln	Val	Gly	Asn	Glu	Ala	Pro	Val	Thr	Gly	Ser	Ser	Pro

[0336]	115	120	125
[0337]	Leu Gly Ala Thr Gln Leu Asp Thr Asp Gly Ala Leu Trp Leu Gly Gly		
[0338]	130	135	140
[0339]	Leu Gln Lys Leu Pro Val Gly Gln Ala Leu Pro Lys Ala Tyr Gly Thr		
[0340]	145	150	155
[0341]	Gly Phe Val Gly Cys Leu Arg Asp Val Val Val Gly His Arg Gln Leu		
[0342]	165	170	175
[0343]	His Leu Leu Glu Asp Ala Val Thr Lys Pro Glu Leu Arg Pro Cys Pro		
[0344]	180	185	190
[0345]	Thr Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly		
[0346]	195	200	205
[0347]	Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu		
[0348]	210	215	220
[0349]	Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu		
[0350]	225	230	235
[0351]	Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser		
[0352]	245	250	255
[0353]	His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu		
[0354]	260	265	270
[0355]	Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr		
[0356]	275	280	285
[0357]	Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn		
[0358]	290	295	300
[0359]	Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro		
[0360]	305	310	315
[0361]	Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln		
[0362]	325	330	335
[0363]	Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val		
[0364]	340	345	350
[0365]	Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val		
[0366]	355	360	365
[0367]	Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro		
[0368]	370	375	380
[0369]	Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr		
[0370]	385	390	395
[0371]	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val		
[0372]	405	410	415
[0373]	Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu		
[0374]	420	425	430
[0375]	Ser Pro Gly Lys		
[0376]	435		
[0377]	<210> 17		

[0378]	<211>	435	
[0379]	<212>	PRT	
[0380]	<213>	重组体	
[0381]	<400>	17	
[0382]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly		
[0383]	1	5	10 15
[0384]	Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		
[0385]		20	25 30
[0386]	Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		
[0387]		35	40 45
[0388]	Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		
[0389]		50	55 60
[0390]	His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr		
[0391]	65	70	75 80
[0392]	Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
[0393]		85	90 95
[0394]	Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile		
[0395]		100	105 110
[0396]	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		
[0397]		115	120 125
[0398]	Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser		
[0399]		130	135 140
[0400]	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
[0401]	145	150	155 160
[0402]	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
[0403]		165	170 175
[0404]	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		
[0405]		180	185 190
[0406]	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		
[0407]		195	200 205
[0408]	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		
[0409]		210	215 220
[0410]	Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly		
[0411]	225	230	235 240
[0412]	Gly Ser Ala Gly Asp Val Asp Thr Leu Ala Phe Asp Gly Arg Thr Phe		
[0413]		245	250 255
[0414]	Val Glu Tyr Leu Asn Ala Val Thr Glu Ser Glu Leu Ala Asn Glu Ile		
[0415]		260	265 270
[0416]	Pro Val Glu Lys Ala Leu Gln Ser Asn His Phe Glu Leu Ser Leu Arg		
[0417]		275	280 285
[0418]	Thr Glu Ala Thr Gln Gly Leu Val Leu Trp Ser Gly Lys Ala Thr Glu		
[0419]		290	295 300

[0420]	Arg Ala Asp Tyr Val Ala Leu Ala Ile Val Asp Gly His Leu Gln Leu
[0421]	305 310 315 320
[0422]	Ser Tyr Asn Leu Gly Ser Gln Pro Val Val Leu Arg Ser Thr Val Pro
[0423]	325 330 335
[0424]	Val Asn Thr Asn Arg Trp Leu Arg Val Val Ala His Arg Glu Gln Arg
[0425]	340 345 350
[0426]	Glu Gly Ser Leu Gln Val Gly Asn Glu Ala Pro Val Thr Gly Ser Ser
[0427]	355 360 365
[0428]	Pro Leu Gly Ala Thr Gln Leu Asp Thr Asp Gly Ala Leu Trp Leu Gly
[0429]	370 375 380
[0430]	Gly Leu Pro Glu Leu Pro Val Gly Pro Ala Leu Pro Lys Ala Tyr Gly
[0431]	385 390 395 400
[0432]	Thr Gly Phe Val Gly Cys Leu Arg Asp Val Val Val Gly Arg His Pro
[0433]	405 410 415
[0434]	Leu His Leu Leu Glu Asp Ala Val Thr Lys Pro Glu Leu Arg Pro Cys
[0435]	420 425 430
[0436]	Pro Thr Pro
[0437]	435
[0438]	<210> 18
[0439]	<211> 427
[0440]	<212> PRT
[0441]	<213> 重组体
[0442]	<400> 18
[0443]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
[0444]	1 5 10 15
[0445]	Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
[0446]	20 25 30
[0447]	Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
[0448]	35 40 45
[0449]	Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
[0450]	50 55 60
[0451]	His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
[0452]	65 70 75 80
[0453]	Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
[0454]	85 90 95
[0455]	Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
[0456]	100 105 110
[0457]	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
[0458]	115 120 125
[0459]	Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
[0460]	130 135 140
[0461]	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

[0462]	145	150	155	160
[0463]	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro			
[0464]		165	170	175
[0465]	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val			
[0466]		180	185	190
[0467]	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met			
[0468]		195	200	205
[0469]	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser			
[0470]		210	215	220
[0471]	Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly			
[0472]	225	230	235	240
[0473]	Gly Ser Ala Gly Asp Val Asp Thr Leu Ala Phe Asp Gly Arg Thr Phe			
[0474]		245	250	255
[0475]	Val Glu Tyr Leu Asn Ala Val Thr Glu Ser Glu Lys Ala Leu Gln Ser			
[0476]		260	265	270
[0477]	Asn His Phe Glu Leu Ser Leu Arg Thr Glu Ala Thr Gln Gly Leu Val			
[0478]		275	280	285
[0479]	Leu Trp Ser Gly Lys Ala Thr Glu Arg Ala Asp Tyr Val Ala Leu Ala			
[0480]		290	295	300
[0481]	Ile Val Asp Gly His Leu Gln Leu Ser Tyr Asn Leu Gly Ser Gln Pro			
[0482]	305	310	315	320
[0483]	Val Val Leu Arg Ser Thr Val Pro Val Asn Thr Asn Arg Trp Leu Arg			
[0484]		325	330	335
[0485]	Val Val Ala His Arg Glu Gln Arg Glu Gly Ser Leu Gln Val Gly Asn			
[0486]		340	345	350
[0487]	Glu Ala Pro Val Thr Gly Ser Ser Pro Leu Gly Ala Thr Gln Leu Asp			
[0488]		355	360	365
[0489]	Thr Asp Gly Ala Leu Trp Leu Gly Gly Leu Pro Glu Leu Pro Val Gly			
[0490]		370	375	380
[0491]	Pro Ala Leu Pro Lys Ala Tyr Gly Thr Gly Phe Val Gly Cys Leu Arg			
[0492]	385	390	395	400
[0493]	Asp Val Val Val Gly Arg His Pro Leu His Leu Leu Glu Asp Ala Val			
[0494]		405	410	415
[0495]	Thr Lys Pro Glu Leu Arg Pro Cys Pro Thr Pro			
[0496]		420	425	
[0497]	<210> 19			
[0498]	<211> 357			
[0499]	<212> PRT			
[0500]	<213> 重组体			
[0501]	<400> 19			
[0502]	Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu			
[0503]	1	5	10	15

[0504]	Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp		
[0505]		20	25 30
[0506]	Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile		
[0507]		35	40 45
[0508]	Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp		
[0509]		50	55 60
[0510]	Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys		
[0511]		65	70 75 80
[0512]	Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu		
[0513]		85	90 95
[0514]	Pro Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr		
[0515]		100	105 110
[0516]	Leu Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly		
[0517]		115	120 125
[0518]	Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu		
[0519]		130	135 140
[0520]	Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr		
[0521]		145	150 155 160
[0522]	Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val		
[0523]		165	170 175
[0524]	Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val		
[0525]		180	185 190
[0526]	Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser		
[0527]		195	200 205
[0528]	Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu		
[0529]		210	215 220
[0530]	Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala		
[0531]		225	230 235 240
[0532]	Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro		
[0533]		245	250 255
[0534]	Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln		
[0535]		260	265 270
[0536]	Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala		
[0537]		275	280 285
[0538]	Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr		
[0539]		290	295 300
[0540]	Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu		
[0541]		305	310 315 320
[0542]	Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser		
[0543]		325	330 335
[0544]	Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser		
[0545]		340	345 350

[0546]	Leu Ser Pro Gly Lys
[0547]	355
[0548]	<210> 20
[0549]	<211> 357
[0550]	<212> PRT
[0551]	<213> 重组体
[0552]	<400> 20
[0553]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
[0554]	1 5 10 15
[0555]	Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
[0556]	20 25 30
[0557]	Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
[0558]	35 40 45
[0559]	Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
[0560]	50 55 60
[0561]	His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
[0562]	65 70 75 80
[0563]	Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
[0564]	85 90 95
[0565]	Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
[0566]	100 105 110
[0567]	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
[0568]	115 120 125
[0569]	Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
[0570]	130 135 140
[0571]	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
[0572]	145 150 155 160
[0573]	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
[0574]	165 170 175
[0575]	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
[0576]	180 185 190
[0577]	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
[0578]	195 200 205
[0579]	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
[0580]	210 215 220
[0581]	Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[0582]	225 230 235 240
[0583]	Gly Ser Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp
[0584]	245 250 255
[0585]	Glu Leu Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu
[0586]	260 265 270
[0587]	Gln Asp Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly

[0588]	275	280	285
[0589]	Thr Ile Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys		
[0590]	290	295	300
[0591]	Tyr Asp Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr		
[0592]	305	310	315
[0593]	Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu		
[0594]	325	330	335
[0595]	Pro Glu Pro Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala		
[0596]	340	345	350
[0597]	Pro Thr Leu Leu Thr		
[0598]	355		
[0599]	<210> 21		
[0600]	<211> 357		
[0601]	<212> PRT		
[0602]	<213> 重组体		
[0603]	<400> 21		
[0604]	Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu		
[0605]	1	5	10
[0606]	Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp		
[0607]	20	25	30
[0608]	Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile		
[0609]	35	40	45
[0610]	Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp		
[0611]	50	55	60
[0612]	Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys		
[0613]	65	70	75
[0614]	Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu		
[0615]	85	90	95
[0616]	Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr		
[0617]	100	105	110
[0618]	Leu Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly		
[0619]	115	120	125
[0620]	Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu		
[0621]	130	135	140
[0622]	Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr		
[0623]	145	150	155
[0624]	Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val		
[0625]	165	170	175
[0626]	Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val		
[0627]	180	185	190
[0628]	Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser		
[0629]	195	200	205

[0630]	Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
[0631]	210 215 220
[0632]	Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
[0633]	225 230 235 240
[0634]	Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
[0635]	245 250 255
[0636]	Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
[0637]	260 265 270
[0638]	Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
[0639]	275 280 285
[0640]	Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
[0641]	290 295 300
[0642]	Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
[0643]	305 310 315 320
[0644]	Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
[0645]	325 330 335
[0646]	Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
[0647]	340 345 350
[0648]	Leu Ser Pro Gly Lys
[0649]	355
[0650]	<210> 22
[0651]	<211> 565
[0652]	<212> PRT
[0653]	<213> 重组体
[0654]	<400> 22
[0655]	Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu
[0656]	1 5 10 15
[0657]	Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp
[0658]	20 25 30
[0659]	Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile
[0660]	35 40 45
[0661]	Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp
[0662]	50 55 60
[0663]	Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys
[0664]	65 70 75 80
[0665]	Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu
[0666]	85 90 95
[0667]	Pro Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr
[0668]	100 105 110
[0669]	Leu Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[0670]	115 120 125
[0671]	Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

[0672]	130	135	140
[0673]	Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr		
[0674]	145	150	155
[0675]	Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val		
[0676]		165	170
[0677]	Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val		
[0678]		180	185
[0679]	Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser		
[0680]		195	200
[0681]	Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu		
[0682]	210	215	220
[0683]	Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala		
[0684]	225	230	235
[0685]	Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro		
[0686]		245	250
[0687]	Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln		
[0688]		260	265
[0689]	Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala		
[0690]		275	280
[0691]	Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr		
[0692]	290	295	300
[0693]	Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu		
[0694]	305	310	315
[0695]	Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser		
[0696]		325	330
[0697]	Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser		
[0698]		340	345
[0699]	Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly		
[0700]	355	360	365
[0701]	Gly Gly Gly Ser Val Gly Asp Leu Glu Thr Leu Ala Phe Asp Gly Arg		
[0702]	370	375	380
[0703]	Thr Tyr Ile Glu Tyr Leu Asn Ala Val Thr Glu Ser Glu Leu Thr Asn		
[0704]	385	390	395
[0705]	Glu Ile Pro Ala Glu Lys Ala Leu Gln Ser Asn His Phe Glu Leu Ser		
[0706]		405	410
[0707]	Leu Arg Thr Glu Ala Thr Gln Gly Leu Val Leu Trp Ile Gly Lys Val		
[0708]		420	425
[0709]	Gly Glu Arg Ala Asp Tyr Met Ala Leu Ala Ile Val Asp Gly His Leu		
[0710]		435	440
[0711]	Gln Leu Ser Tyr Asp Leu Gly Ser Gln Pro Val Val Leu Arg Ser Thr		
[0712]	450	455	460
[0713]	Val Lys Val Asn Thr Asn Arg Trp Leu Arg Val Arg Ala His Arg Glu		

[0714]	465	470	475	480
[0715]	His Arg Glu Gly Ser Leu Gln Val Gly Asn Glu Ala Pro Val Thr Gly			
[0716]		485	490	495
[0717]	Ser Ser Pro Leu Gly Ala Thr Gln Leu Asp Thr Asp Gly Ala Leu Trp			
[0718]		500	505	510
[0719]	Leu Gly Gly Leu Gln Lys Leu Pro Val Gly Gln Ala Leu Pro Lys Ala			
[0720]		515	520	525
[0721]	Tyr Gly Thr Gly Phe Val Gly Cys Leu Arg Asp Val Val Val Gly His			
[0722]		530	535	540
[0723]	Arg Gln Leu His Leu Leu Glu Asp Ala Val Thr Lys Pro Glu Leu Arg			
[0724]	545	550	555	560
[0725]	Pro Cys Pro Thr Leu			
[0726]		565		
[0727]	<210> 23			
[0728]	<211> 565			
[0729]	<212> PRT			
[0730]	<213> 重组体			
[0731]	<400> 23			
[0732]	Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu			
[0733]	1	5	10	15
[0734]	Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp			
[0735]		20	25	30
[0736]	Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile			
[0737]		35	40	45
[0738]	Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp			
[0739]		50	55	60
[0740]	Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys			
[0741]	65	70	75	80
[0742]	Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu			
[0743]		85	90	95
[0744]	Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr			
[0745]		100	105	110
[0746]	Leu Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly			
[0747]		115	120	125
[0748]	Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu			
[0749]		130	135	140
[0750]	Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr			
[0751]	145	150	155	160
[0752]	Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val			
[0753]		165	170	175
[0754]	Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val			
[0755]		180	185	190

[0756]	Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser		
[0757]	195	200	205
[0758]	Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu		
[0759]	210	215	220
[0760]	Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala		
[0761]	225	230	235
[0762]	Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro		
[0763]	245	250	255
[0764]	Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln		
[0765]	260	265	270
[0766]	Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala		
[0767]	275	280	285
[0768]	Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr		
[0769]	290	295	300
[0770]	Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu		
[0771]	305	310	315
[0772]	Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser		
[0773]	325	330	335
[0774]	Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser		
[0775]	340	345	350
[0776]	Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly		
[0777]	355	360	365
[0778]	Gly Gly Gly Ser Ala Gly Asp Val Asp Thr Leu Ala Phe Asp Gly Arg		
[0779]	370	375	380
[0780]	Thr Phe Val Glu Tyr Leu Asn Ala Val Thr Glu Ser Glu Leu Ala Asn		
[0781]	385	390	395
[0782]	Glu Ile Pro Val Glu Lys Ala Leu Gln Ser Asn His Phe Glu Leu Ser		
[0783]	405	410	415
[0784]	Leu Arg Thr Glu Ala Thr Gln Gly Leu Val Leu Trp Ser Gly Lys Ala		
[0785]	420	425	430
[0786]	Thr Glu Arg Ala Asp Tyr Val Ala Leu Ala Ile Val Asp Gly His Leu		
[0787]	435	440	445
[0788]	Gln Leu Ser Tyr Asn Leu Gly Ser Gln Pro Val Val Leu Arg Ser Thr		
[0789]	450	455	460
[0790]	Val Pro Val Asn Thr Asn Arg Trp Leu Arg Val Val Ala His Arg Glu		
[0791]	465	470	475
[0792]	Gln Arg Glu Gly Ser Leu Gln Val Gly Asn Glu Ala Pro Val Thr Gly		
[0793]	485	490	495
[0794]	Ser Ser Pro Leu Gly Ala Thr Gln Leu Asp Thr Asp Gly Ala Leu Trp		
[0795]	500	505	510
[0796]	Leu Gly Gly Leu Pro Glu Leu Pro Val Gly Pro Ala Leu Pro Lys Ala		
[0797]	515	520	525

[0798]	Tyr Gly Thr Gly Phe Val Gly Cys Leu Arg Asp Val Val Val Gly Arg
[0799]	530 535 540
[0800]	His Pro Leu His Leu Leu Glu Asp Ala Val Thr Lys Pro Glu Leu Arg
[0801]	545 550 555 560
[0802]	Pro Cys Pro Thr Pro
[0803]	565
[0804]	<210> 24
[0805]	<211> 557
[0806]	<212> PRT
[0807]	<213> 重组体
[0808]	<400> 24
[0809]	Glu Ala Glu Thr Arg Glu Cys Ile Tyr Tyr Asn Ala Asn Trp Glu Leu
[0810]	1 5 10 15
[0811]	Glu Arg Thr Asn Gln Ser Gly Leu Glu Arg Cys Glu Gly Glu Gln Asp
[0812]	20 25 30
[0813]	Lys Arg Leu His Cys Tyr Ala Ser Trp Arg Asn Ser Ser Gly Thr Ile
[0814]	35 40 45
[0815]	Glu Leu Val Lys Lys Gly Cys Trp Leu Asp Asp Phe Asn Cys Tyr Asp
[0816]	50 55 60
[0817]	Arg Gln Glu Cys Val Ala Thr Glu Glu Asn Pro Gln Val Tyr Phe Cys
[0818]	65 70 75 80
[0819]	Cys Cys Glu Gly Asn Phe Cys Asn Glu Arg Phe Thr His Leu Pro Glu
[0820]	85 90 95
[0821]	Ala Gly Gly Pro Glu Val Thr Tyr Glu Pro Pro Pro Thr Ala Pro Thr
[0822]	100 105 110
[0823]	Leu Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[0824]	115 120 125
[0825]	Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
[0826]	130 135 140
[0827]	Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
[0828]	145 150 155 160
[0829]	Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
[0830]	165 170 175
[0831]	Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
[0832]	180 185 190
[0833]	Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
[0834]	195 200 205
[0835]	Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
[0836]	210 215 220
[0837]	Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
[0838]	225 230 235 240
[0839]	Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

[0840]		245		250		255
[0841]	Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln					
[0842]		260		265		270
[0843]	Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala					
[0844]		275		280		285
[0845]	Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr					
[0846]		290		295		300
[0847]	Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu					
[0848]	305		310		315	320
[0849]	Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser					
[0850]		325		330		335
[0851]	Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser					
[0852]		340		345		350
[0853]	Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly					
[0854]		355		360		365
[0855]	Gly Gly Gly Ser Ala Gly Asp Val Asp Thr Leu Ala Phe Asp Gly Arg					
[0856]		370		375		380
[0857]	Thr Phe Val Glu Tyr Leu Asn Ala Val Thr Glu Ser Glu Lys Ala Leu					
[0858]	385		390		395	400
[0859]	Gln Ser Asn His Phe Glu Leu Ser Leu Arg Thr Glu Ala Thr Gln Gly					
[0860]		405		410		415
[0861]	Leu Val Leu Trp Ser Gly Lys Ala Thr Glu Arg Ala Asp Tyr Val Ala					
[0862]		420		425		430
[0863]	Leu Ala Ile Val Asp Gly His Leu Gln Leu Ser Tyr Asn Leu Gly Ser					
[0864]		435		440		445
[0865]	Gln Pro Val Val Leu Arg Ser Thr Val Pro Val Asn Thr Asn Arg Trp					
[0866]		450		455		460
[0867]	Leu Arg Val Val Ala His Arg Glu Gln Arg Glu Gly Ser Leu Gln Val					
[0868]	465		470		475	480
[0869]	Gly Asn Glu Ala Pro Val Thr Gly Ser Ser Pro Leu Gly Ala Thr Gln					
[0870]		485		490		495
[0871]	Leu Asp Thr Asp Gly Ala Leu Trp Leu Gly Gly Leu Pro Glu Leu Pro					
[0872]		500		505		510
[0873]	Val Gly Pro Ala Leu Pro Lys Ala Tyr Gly Thr Gly Phe Val Gly Cys					
[0874]		515		520		525
[0875]	Leu Arg Asp Val Val Val Gly Arg His Pro Leu His Leu Leu Glu Asp					
[0876]		530		535		540
[0877]	Ala Val Thr Lys Pro Glu Leu Arg Pro Cys Pro Thr Pro					
[0878]	545		550		555	
[0879]	<210> 25					
[0880]	<211> 288					
[0881]	<212> PRT					

[0882]	<213> 重组体																		
[0883]	<400> 25																		
[0884]	Gly	Asn	Cys	Trp	Leu	Arg	Gln	Ala	Lys	Asn	Gly	Arg	Cys	Gln	Val	Leu			
[0885]	1				5					10					15				
[0886]	Tyr	Lys	Thr	Glu	Leu	Ser	Lys	Glu	Glu	Cys	Cys	Ser	Thr	Gly	Arg	Leu			
[0887]					20					25					30				
[0888]	Ser	Thr	Ser	Trp	Thr	Glu	Glu	Asp	Val	Asn	Asp	Asn	Thr	Leu	Phe	Lys			
[0889]					35					40					45				
[0890]	Trp	Met	Ile	Phe	Asn	Gly	Gly	Ala	Pro	Asn	Cys	Ile	Pro	Cys	Lys	Glu			
[0891]					50					55					60				
[0892]	Thr	Cys	Glu	Asn	Val	Asp	Cys	Gly	Pro	Gly	Lys	Lys	Cys	Arg	Met	Asn			
[0893]	65					70					75					80			
[0894]	Lys	Lys	Asn	Lys	Pro	Arg	Cys	Val	Cys	Ala	Pro	Asp	Cys	Ser	Asn	Ile			
[0895]						85					90					95			
[0896]	Thr	Trp	Lys	Gly	Pro	Val	Cys	Gly	Leu	Asp	Gly	Lys	Thr	Tyr	Arg	Asn			
[0897]					100					105					110				
[0898]	Glu	Cys	Ala	Leu	Leu	Lys	Ala	Arg	Cys	Lys	Glu	Gln	Pro	Glu	Leu	Glu			
[0899]					115					120					125				
[0900]	Val	Gln	Tyr	Gln	Gly	Lys	Cys	Lys	Lys	Thr	Cys	Arg	Asp	Val	Phe	Cys			
[0901]					130					135					140				
[0902]	Pro	Gly	Ser	Ser	Thr	Cys	Val	Val	Asp	Gln	Thr	Asn	Asn	Ala	Tyr	Cys			
[0903]	145					150					155					160			
[0904]	Val	Thr	Cys	Asn	Arg	Ile	Cys	Pro	Glu	Pro	Ser	Ser	Ser	Glu	Gln	Tyr			
[0905]					165					170					175				
[0906]	Leu	Cys	Gly	Asn	Asp	Gly	Val	Thr	Tyr	Ser	Ser	Ala	Cys	His	Leu	Arg			
[0907]					180					185					190				
[0908]	Lys	Ala	Thr	Cys	Leu	Leu	Gly	Arg	Ser	Ile	Gly	Leu	Ala	Tyr	Glu	Gly			
[0909]					195					200					205				
[0910]	Lys	Cys	Ile	Lys	Ala	Lys	Ser	Cys	Glu	Asp	Ile	Gln	Cys	Gly	Gly	Gly			
[0911]					210					215					220				
[0912]	Lys	Lys	Cys	Leu	Trp	Asp	Ser	Lys	Val	Gly	Arg	Gly	Arg	Cys	Ser	Leu			
[0913]	225					230					235					240			
[0914]	Cys	Asp	Glu	Leu	Cys	Pro	Asp	Ser	Lys	Ser	Asp	Glu	Pro	Val	Cys	Ala			
[0915]					245					250					255				
[0916]	Ser	Asp	Asn	Ala	Thr	Tyr	Ala	Ser	Glu	Cys	Ala	Met	Lys	Glu	Ala	Ala			
[0917]					260					265					270				
[0918]	Cys	Ser	Ser	Gly	Val	Leu	Leu	Glu	Val	Lys	His	Ser	Gly	Ser	Cys	Asn			
[0919]					275					280					285				
[0920]	<210> 26																		
[0921]	<211> 530																		
[0922]	<212> PRT																		
[0923]	<213> 重组体																		

[0924]	<400> 26																	
[0925]	Gly	Asn	Cys	Trp	Leu	Arg	Gln	Ala	Lys	Asn	Gly	Arg	Cys	Gln	Val	Leu		
[0926]	1				5				10				15					
[0927]	Tyr	Lys	Thr	Glu	Leu	Ser	Lys	Glu	Glu	Cys	Cys	Ser	Thr	Gly	Arg	Leu		
[0928]					20					25					30			
[0929]	Ser	Thr	Ser	Trp	Thr	Glu	Glu	Asp	Val	Asn	Asp	Asn	Thr	Leu	Phe	Lys		
[0930]				35				40				45						
[0931]	Trp	Met	Ile	Phe	Asn	Gly	Gly	Ala	Pro	Asn	Cys	Ile	Pro	Cys	Lys	Glu		
[0932]				50				55				60						
[0933]	Thr	Cys	Glu	Asn	Val	Asp	Cys	Gly	Pro	Gly	Lys	Lys	Cys	Arg	Met	Asn		
[0934]	65					70					75					80		
[0935]	Lys	Lys	Asn	Lys	Pro	Arg	Cys	Val	Cys	Ala	Pro	Asp	Cys	Ser	Asn	Ile		
[0936]					85					90					95			
[0937]	Thr	Trp	Lys	Gly	Pro	Val	Cys	Gly	Leu	Asp	Gly	Lys	Thr	Tyr	Arg	Asn		
[0938]				100				105				110						
[0939]	Glu	Cys	Ala	Leu	Leu	Lys	Ala	Arg	Cys	Lys	Glu	Gln	Pro	Glu	Leu	Glu		
[0940]				115				120				125						
[0941]	Val	Gln	Tyr	Gln	Gly	Lys	Cys	Lys	Lys	Thr	Cys	Arg	Asp	Val	Phe	Cys		
[0942]				130				135				140						
[0943]	Pro	Gly	Ser	Ser	Thr	Cys	Val	Val	Asp	Gln	Thr	Asn	Asn	Ala	Tyr	Cys		
[0944]	145					150					155					160		
[0945]	Val	Thr	Cys	Asn	Arg	Ile	Cys	Pro	Glu	Pro	Ser	Ser	Ser	Glu	Gln	Tyr		
[0946]					165					170					175			
[0947]	Leu	Cys	Gly	Asn	Asp	Gly	Val	Thr	Tyr	Ser	Ser	Ala	Cys	His	Leu	Arg		
[0948]				180				185				190						
[0949]	Lys	Ala	Thr	Cys	Leu	Leu	Gly	Arg	Ser	Ile	Gly	Leu	Ala	Tyr	Glu	Gly		
[0950]				195				200				205						
[0951]	Lys	Cys	Ile	Lys	Ala	Lys	Ser	Cys	Glu	Asp	Ile	Gln	Cys	Gly	Gly	Gly		
[0952]				210				215				220						
[0953]	Lys	Lys	Cys	Leu	Trp	Asp	Ser	Lys	Val	Gly	Arg	Gly	Arg	Cys	Ser	Leu		
[0954]	225					230					235					240		
[0955]	Cys	Asp	Glu	Leu	Cys	Pro	Asp	Ser	Lys	Ser	Asp	Glu	Pro	Val	Cys	Ala		
[0956]					245					250					255			
[0957]	Ser	Asp	Asn	Ala	Thr	Tyr	Ala	Ser	Glu	Cys	Ala	Met	Lys	Glu	Ala	Ala		
[0958]				260				265				270						
[0959]	Cys	Ser	Ser	Gly	Val	Leu	Leu	Glu	Val	Lys	His	Ser	Gly	Ser	Cys	Asn		
[0960]				275				280				285						
[0961]	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp		
[0962]				290				295				300						
[0963]	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly		
[0964]	305					310					315					320		
[0965]	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile		

[0966]		325		330		335
[0967]	Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu					
[0968]		340		345		350
[0969]	Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His					
[0970]		355		360		365
[0971]	Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg					
[0972]		370		375		380
[0973]	Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys					
[0974]	385		390		395	400
[0975]	Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu					
[0976]		405		410		415
[0977]	Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr					
[0978]		420		425		430
[0979]	Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu					
[0980]		435		440		445
[0981]	Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp					
[0982]		450		455		460
[0983]	Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val					
[0984]	465		470		475	480
[0985]	Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp					
[0986]		485		490		495
[0987]	Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His					
[0988]		500		505		510
[0989]	Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro					
[0990]		515		520		525
[0991]	Gly Lys					
[0992]		530				
[0993]	<210> 27					
[0994]	<211> 738					
[0995]	<212> PRT					
[0996]	<213> 重组体					
[0997]	<400> 27					
[0998]	Gly Asn Cys Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu					
[0999]	1	5		10		15
[1000]	Tyr Lys Thr Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu					
[1001]		20		25		30
[1002]	Ser Thr Ser Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys					
[1003]		35		40		45
[1004]	Trp Met Ile Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu					
[1005]		50		55		60
[1006]	Thr Cys Glu Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn					
[1007]	65		70		75	80

[1008]	Lys	Lys	Asn	Lys	Pro	Arg	Cys	Val	Cys	Ala	Pro	Asp	Cys	Ser	Asn	Ile
[1009]					85				90					95		
[1010]	Thr	Trp	Lys	Gly	Pro	Val	Cys	Gly	Leu	Asp	Gly	Lys	Thr	Tyr	Arg	Asn
[1011]					100				105					110		
[1012]	Glu	Cys	Ala	Leu	Leu	Lys	Ala	Arg	Cys	Lys	Glu	Gln	Pro	Glu	Leu	Glu
[1013]					115				120					125		
[1014]	Val	Gln	Tyr	Gln	Gly	Lys	Cys	Lys	Lys	Thr	Cys	Arg	Asp	Val	Phe	Cys
[1015]					130				135					140		
[1016]	Pro	Gly	Ser	Ser	Thr	Cys	Val	Val	Asp	Gln	Thr	Asn	Asn	Ala	Tyr	Cys
[1017]	145						150				155				160	
[1018]	Val	Thr	Cys	Asn	Arg	Ile	Cys	Pro	Glu	Pro	Ser	Ser	Ser	Glu	Gln	Tyr
[1019]					165				170					175		
[1020]	Leu	Cys	Gly	Asn	Asp	Gly	Val	Thr	Tyr	Ser	Ser	Ala	Cys	His	Leu	Arg
[1021]					180				185					190		
[1022]	Lys	Ala	Thr	Cys	Leu	Leu	Gly	Arg	Ser	Ile	Gly	Leu	Ala	Tyr	Glu	Gly
[1023]					195				200					205		
[1024]	Lys	Cys	Ile	Lys	Ala	Lys	Ser	Cys	Glu	Asp	Ile	Gln	Cys	Gly	Gly	Gly
[1025]					210				215					220		
[1026]	Lys	Lys	Cys	Leu	Trp	Asp	Ser	Lys	Val	Gly	Arg	Gly	Arg	Cys	Ser	Leu
[1027]	225						230				235				240	
[1028]	Cys	Asp	Glu	Leu	Cys	Pro	Asp	Ser	Lys	Ser	Asp	Glu	Pro	Val	Cys	Ala
[1029]					245				250					255		
[1030]	Ser	Asp	Asn	Ala	Thr	Tyr	Ala	Ser	Glu	Cys	Ala	Met	Lys	Glu	Ala	Ala
[1031]					260				265					270		
[1032]	Cys	Ser	Ser	Gly	Val	Leu	Leu	Glu	Val	Lys	His	Ser	Gly	Ser	Cys	Asn
[1033]					275				280					285		
[1034]	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp
[1035]					290				295					300		
[1036]	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly
[1037]	305						310				315				320	
[1038]	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile
[1039]					325				330					335		
[1040]	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu
[1041]					340				345					350		
[1042]	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His
[1043]					355				360					365		
[1044]	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg
[1045]					370				375					380		
[1046]	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys
[1047]	385						390				395				400	
[1048]	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu
[1049]					405				410					415		

[1050]	Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[1051]	420 425 430
[1052]	Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
[1053]	435 440 445
[1054]	Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[1055]	450 455 460
[1056]	Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[1057]	465 470 475 480
[1058]	Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[1059]	485 490 495
[1060]	Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[1061]	500 505 510
[1062]	Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[1063]	515 520 525
[1064]	Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
[1065]	530 535 540
[1066]	Ser Val Gly Asp Leu Glu Thr Leu Ala Phe Asp Gly Arg Thr Tyr Ile
[1067]	545 550 555 560
[1068]	Glu Tyr Leu Asn Ala Val Thr Glu Ser Glu Leu Thr Asn Glu Ile Pro
[1069]	565 570 575
[1070]	Ala Glu Lys Ala Leu Gln Ser Asn His Phe Glu Leu Ser Leu Arg Thr
[1071]	580 585 590
[1072]	Glu Ala Thr Gln Gly Leu Val Leu Trp Ile Gly Lys Val Gly Glu Arg
[1073]	595 600 605
[1074]	Ala Asp Tyr Met Ala Leu Ala Ile Val Asp Gly His Leu Gln Leu Ser
[1075]	610 615 620
[1076]	Tyr Asp Leu Gly Ser Gln Pro Val Val Leu Arg Ser Thr Val Lys Val
[1077]	625 630 635 640
[1078]	Asn Thr Asn Arg Trp Leu Arg Val Arg Ala His Arg Glu His Arg Glu
[1079]	645 650 655
[1080]	Gly Ser Leu Gln Val Gly Asn Glu Ala Pro Val Thr Gly Ser Ser Pro
[1081]	660 665 670
[1082]	Leu Gly Ala Thr Gln Leu Asp Thr Asp Gly Ala Leu Trp Leu Gly Gly
[1083]	675 680 685
[1084]	Leu Gln Lys Leu Pro Val Gly Gln Ala Leu Pro Lys Ala Tyr Gly Thr
[1085]	690 695 700
[1086]	Gly Phe Val Gly Cys Leu Arg Asp Val Val Val Gly His Arg Gln Leu
[1087]	705 710 715 720
[1088]	His Leu Leu Glu Asp Ala Val Thr Lys Pro Glu Leu Arg Pro Cys Pro
[1089]	725 730 735
[1090]	Thr Leu
[1091]	<210> 28

[1092]	<211>	445
[1093]	<212>	PRT
[1094]	<213>	重组体
[1095]	<400>	28
[1096]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[1097]	1	5 10 15
[1098]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Ser	
[1099]		20 25 30
[1100]	Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
[1101]		35 40 45
[1102]	Gly Thr Ile Asn Pro Val Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe	
[1103]		50 55 60
[1104]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr	
[1105]	65	70 75 80
[1106]	Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[1107]		85 90 95
[1108]	Ala Arg Gly Gly Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr	
[1109]		100 105 110
[1110]	Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro	
[1111]		115 120 125
[1112]	Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val	
[1113]		130 135 140
[1114]	Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala	
[1115]	145	150 155 160
[1116]	Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly	
[1117]		165 170 175
[1118]	Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly	
[1119]		180 185 190
[1120]	Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys	
[1121]		195 200 205
[1122]	Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys	
[1123]		210 215 220
[1124]	Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu	
[1125]	225	230 235 240
[1126]	Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu	
[1127]		245 250 255
[1128]	Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys	
[1129]		260 265 270
[1130]	Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys	
[1131]		275 280 285
[1132]	Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu	
[1133]		290 295 300

[1134]	Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
[1135]	305 310 315 320
[1136]	Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
[1137]	325 330 335
[1138]	Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
[1139]	340 345 350
[1140]	Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
[1141]	355 360 365
[1142]	Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
[1143]	370 375 380
[1144]	Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
[1145]	385 390 395 400
[1146]	Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
[1147]	405 410 415
[1148]	Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
[1149]	420 425 430
[1150]	His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[1151]	435 440 445
[1152]	<210> 29
[1153]	<211> 217
[1154]	<212> PRT
[1155]	<213> 重组体
[1156]	<400> 29
[1157]	Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
[1158]	1 5 10 15
[1159]	Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr
[1160]	20 25 30
[1161]	Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
[1162]	35 40 45
[1163]	Met Ile Tyr Gly Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
[1164]	50 55 60
[1165]	Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
[1166]	65 70 75 80
[1167]	Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Phe Ala Gly Gly
[1168]	85 90 95
[1169]	Ser Tyr Tyr Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
[1170]	100 105 110
[1171]	Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
[1172]	115 120 125
[1173]	Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
[1174]	130 135 140
[1175]	Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val

[1176]	145	150	155	160
[1177]	Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys			
[1178]		165	170	175
[1179]	Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser			
[1180]		180	185	190
[1181]	His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu			
[1182]		195	200	205
[1183]	Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser			
[1184]	210	215		
[1185]	<210> 30			
[1186]	<211> 653			
[1187]	<212> PRT			
[1188]	<213> 重组体			
[1189]	<400> 30			
[1190]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala			
[1191]	1	5	10	15
[1192]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Ser			
[1193]		20	25	30
[1194]	Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
[1195]		35	40	45
[1196]	Gly Thr Ile Asn Pro Val Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe			
[1197]		50	55	60
[1198]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr			
[1199]	65	70	75	80
[1200]	Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[1201]		85	90	95
[1202]	Ala Arg Gly Gly Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr			
[1203]		100	105	110
[1204]	Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro			
[1205]		115	120	125
[1206]	Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val			
[1207]		130	135	140
[1208]	Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala			
[1209]	145	150	155	160
[1210]	Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly			
[1211]		165	170	175
[1212]	Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly			
[1213]		180	185	190
[1214]	Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys			
[1215]		195	200	205
[1216]	Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys			
[1217]	210	215	220	

[1218]	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu
[1219]	225					230				235						240
[1220]	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu
[1221]				245					250						255	
[1222]	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys
[1223]				260					265					270		
[1224]	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys
[1225]			275					280					285			
[1226]	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu
[1227]	290					295					300					
[1228]	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys
[1229]	305				310						315					320
[1230]	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys
[1231]				325						330					335	
[1232]	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser
[1233]				340						345					350	
[1234]	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys
[1235]			355					360					365			
[1236]	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln
[1237]	370					375						380				
[1238]	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly
[1239]	385				390						395					400
[1240]	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln
[1241]				405						410					415	
[1242]	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn
[1243]				420						425				430		
[1244]	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Gly	Gly	Gly
[1245]			435						440					445		
[1246]	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ala	Gly	Asp	Val
[1247]	450						455						460			
[1248]	Asp	Thr	Leu	Ala	Phe	Asp	Gly	Arg	Thr	Phe	Val	Glu	Tyr	Leu	Asn	Ala
[1249]	465				470						475					480
[1250]	Val	Thr	Glu	Ser	Glu	Leu	Ala	Asn	Glu	Ile	Pro	Val	Glu	Lys	Ala	Leu
[1251]				485						490					495	
[1252]	Gln	Ser	Asn	His	Phe	Glu	Leu	Ser	Leu	Arg	Thr	Glu	Ala	Thr	Gln	Gly
[1253]				500						505					510	
[1254]	Leu	Val	Leu	Trp	Ser	Gly	Lys	Ala	Thr	Glu	Arg	Ala	Asp	Tyr	Val	Ala
[1255]			515						520					525		
[1256]	Leu	Ala	Ile	Val	Asp	Gly	His	Leu	Gln	Leu	Ser	Tyr	Asn	Leu	Gly	Ser
[1257]	530						535						540			
[1258]	Gln	Pro	Val	Val	Leu	Arg	Ser	Thr	Val	Pro	Val	Asn	Thr	Asn	Arg	Trp
[1259]	545					550					555					560

[1260]	Leu Arg Val Val Ala His Arg Glu Gln Arg Glu Gly Ser Leu Gln Val
[1261]	565 570 575
[1262]	Gly Asn Glu Ala Pro Val Thr Gly Ser Ser Pro Leu Gly Ala Thr Gln
[1263]	580 585 590
[1264]	Leu Asp Thr Asp Gly Ala Leu Trp Leu Gly Gly Leu Pro Glu Leu Pro
[1265]	595 600 605
[1266]	Val Gly Pro Ala Leu Pro Lys Ala Tyr Gly Thr Gly Phe Val Gly Cys
[1267]	610 615 620
[1268]	Leu Arg Asp Val Val Val Gly Arg His Pro Leu His Leu Leu Glu Asp
[1269]	625 630 635 640
[1270]	Ala Val Thr Lys Pro Glu Leu Arg Pro Cys Pro Thr Pro
[1271]	645 650
[1272]	<210> 31
[1273]	<211> 454
[1274]	<212> PRT
[1275]	<213> 重组体
[1276]	<400> 31
[1277]	Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
[1278]	1 5 10 15
[1279]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Arg Lys Val
[1280]	20 25 30
[1281]	Gly Ser Ser Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
[1282]	35 40 45
[1283]	Trp Ile Gly His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Leu Asn Pro Ser
[1284]	50 55 60
[1285]	Leu Arg Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
[1286]	65 70 75 80
[1287]	Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
[1288]	85 90 95
[1289]	Cys Ala Arg Arg Ala Ile Thr Thr Val Ile Gly Gly Gly Thr Phe Asp
[1290]	100 105 110
[1291]	Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
[1292]	115 120 125
[1293]	Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
[1294]	130 135 140
[1295]	Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
[1296]	145 150 155 160
[1297]	Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
[1298]	165 170 175
[1299]	Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
[1300]	180 185 190
[1301]	Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn

[1302]	195	200	205
[1303]	Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro		
[1304]	210	215	220
[1305]	Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu		
[1306]	225	230	235
[1307]	Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp		
[1308]	245	250	255
[1309]	Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp		
[1310]	260	265	270
[1311]	Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly		
[1312]	275	280	285
[1313]	Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn		
[1314]	290	295	300
[1315]	Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp		
[1316]	305	310	315
[1317]	Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro		
[1318]	325	330	335
[1319]	Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu		
[1320]	340	345	350
[1321]	Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn		
[1322]	355	360	365
[1323]	Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile		
[1324]	370	375	380
[1325]	Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr		
[1326]	385	390	395
[1327]	Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys		
[1328]	405	410	415
[1329]	Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys		
[1330]	420	425	430
[1331]	Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu		
[1332]	435	440	445
[1333]	Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[1334]	450		
[1335]	<210> 32		
[1336]	<211> 213		
[1337]	<212> PRT		
[1338]	<213> 重组体		
[1339]	<400> 32		
[1340]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
[1341]	1	5	10
[1342]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Met		
[1343]	20	25	30

[1344]	His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
[1345]	35 40 45
[1346]	Asp Thr Ser Lys Leu Ala Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
[1347]	50 55 60
[1348]	Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
[1349]	65 70 75 80
[1350]	Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Tyr Leu His Pro Leu Thr
[1351]	85 90 95
[1352]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
[1353]	100 105 110
[1354]	Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
[1355]	115 120 125
[1356]	Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
[1357]	130 135 140
[1358]	Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
[1359]	145 150 155 160
[1360]	Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
[1361]	165 170 175
[1362]	Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
[1363]	180 185 190
[1364]	Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
[1365]	195 200 205
[1366]	Asn Arg Gly Glu Cys
[1367]	210
[1368]	<210> 33
[1369]	<211> 662
[1370]	<212> PRT
[1371]	<213> 重组体
[1372]	<400> 33
[1373]	Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
[1374]	1 5 10 15
[1375]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Arg Lys Val
[1376]	20 25 30
[1377]	Gly Ser Ser Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
[1378]	35 40 45
[1379]	Trp Ile Gly His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Leu Asn Pro Ser
[1380]	50 55 60
[1381]	Leu Arg Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
[1382]	65 70 75 80
[1383]	Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
[1384]	85 90 95
[1385]	Cys Ala Arg Arg Ala Ile Thr Thr Val Ile Gly Gly Gly Thr Phe Asp

[1386]	100	105	110
[1387]	Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys		
[1388]	115	120	125
[1389]	Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly		
[1390]	130	135	140
[1391]	Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro		
[1392]	145	150	155
[1393]	Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr		
[1394]	165	170	175
[1395]	Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val		
[1396]	180	185	190
[1397]	Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn		
[1398]	195	200	205
[1399]	Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro		
[1400]	210	215	220
[1401]	Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu		
[1402]	225	230	235
[1403]	Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp		
[1404]	245	250	255
[1405]	Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp		
[1406]	260	265	270
[1407]	Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly		
[1408]	275	280	285
[1409]	Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn		
[1410]	290	295	300
[1411]	Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp		
[1412]	305	310	315
[1413]	Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro		
[1414]	325	330	335
[1415]	Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu		
[1416]	340	345	350
[1417]	Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn		
[1418]	355	360	365
[1419]	Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile		
[1420]	370	375	380
[1421]	Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr		
[1422]	385	390	395
[1423]	Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys		
[1424]	405	410	415
[1425]	Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys		
[1426]	420	425	430
[1427]	Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu		

[1428]	435	440	445
[1429]	Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser		
[1430]	450	455	460
[1431]	Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gly Asp Val Asp Thr Leu Ala Phe Asp Gly		
[1432]	465	470	475 480
[1433]	Arg Thr Phe Val Glu Tyr Leu Asn Ala Val Thr Glu Ser Glu Leu Ala		
[1434]	485	490	495
[1435]	Asn Glu Ile Pro Val Glu Lys Ala Leu Gln Ser Asn His Phe Glu Leu		
[1436]	500	505	510
[1437]	Ser Leu Arg Thr Glu Ala Thr Gln Gly Leu Val Leu Trp Ser Gly Lys		
[1438]	515	520	525
[1439]	Ala Thr Glu Arg Ala Asp Tyr Val Ala Leu Ala Ile Val Asp Gly His		
[1440]	530	535	540
[1441]	Leu Gln Leu Ser Tyr Asn Leu Gly Ser Gln Pro Val Val Leu Arg Ser		
[1442]	545	550	555 560
[1443]	Thr Val Pro Val Asn Thr Asn Arg Trp Leu Arg Val Val Ala His Arg		
[1444]	565	570	575
[1445]	Glu Gln Arg Glu Gly Ser Leu Gln Val Gly Asn Glu Ala Pro Val Thr		
[1446]	580	585	590
[1447]	Gly Ser Ser Pro Leu Gly Ala Thr Gln Leu Asp Thr Asp Gly Ala Leu		
[1448]	595	600	605
[1449]	Trp Leu Gly Gly Leu Pro Glu Leu Pro Val Gly Pro Ala Leu Pro Lys		
[1450]	610	615	620
[1451]	Ala Tyr Gly Thr Gly Phe Val Gly Cys Leu Arg Asp Val Val Val Gly		
[1452]	625	630	635 640
[1453]	Arg His Pro Leu His Leu Leu Glu Asp Ala Val Thr Lys Pro Glu Leu		
[1454]	645	650	655
[1455]	Arg Pro Cys Pro Thr Pro		
[1456]	660		
[1457]	<210> 34		
[1458]	<211> 1381		
[1459]	<212> DNA		
[1460]	<213> 重组体		
[1461]	<400> 34		
[1462]	gcggccgccca tgaactttgg tctgaggtcg atttttctgg tgctgactct gaagggggtg	60	
[1463]	cagtgtgaca aaacccacac ctgccacac tgtcctgccc ctgaactgct gggaggacct	120	
[1464]	tctgtgtttc tgttcccacc aaaacaaaa gataacctga tgatctctag aaccctgag	180	
[1465]	gtgacatgtg tgggtggtga tgtgtctcat gaggacctg aggtcaaatt caactggtac	240	
[1466]	gtggatggag tggaagcca caatgccaaa accaagccta gagaggaaca gtacaattca	300	
[1467]	acctacagag tggtcagtgt gctgactgtg ctgcatcagg attggctgaa tggcaaggaa	360	
[1468]	tacaagtgtg aagtctcaaa caaggccctg cctgctccaa ttgagaaaac aatctcaaag	420	
[1469]	gccaaaggac agcctaggga accccaggtc tacacctgc caccttcaag agaggaaatg	480	

[1470]	accaaaaacc aggtgtccct gacatgcctg gtcaaaggct tctacccttc tgacattgct	540
[1471]	gtggagtggg agtcaaatgg acagcctgag aacaactaca aaacaacccc ccctgtgctg	600
[1472]	gattctgatg gctctttctt tctgtactcc aaactgactg tggacaagtc tagatggcag	660
[1473]	caggggaatg tcttttcttg ctctgtcatg catgaggctc tgcataacca ctacactcag	720
[1474]	aaatccctgt ctctgtctcc tggcaaaggc ggcggaggat ccgggggtgg gggaagcggc	780
[1475]	ggaggaggta gtgtgggaga cctggagacc ctggcttttg acgggcggac atacattgaa	840
[1476]	tacctgaacg ctgtgaccga gagtgaactg actaatgaga tccctgcaga aaaggccctg	900
[1477]	cagtcaaacc acttcgagct gtccctgagg accgaagcaa cacagggact ggtcctgtgg	960
[1478]	atcggcaaag tgggagagcg agcagactac atggccctgg ctattgtgga tggccatctg	1020
[1479]	cagctgtctt atgacctggg aagtcagcca gtggctcctga ggtctacagt caaagtgaac	1080
[1480]	actaatagat ggctgagggt gcgggctcac agagagcatc gcgaaggag cctgcaggtc	1140
[1481]	ggtaatgaag caccagtgcg cggtccagc cctctgggag caactcagct ggacaccgat	1200
[1482]	ggggtctgt ggctgggagg actgcagaag ctgccagtcg gccaggtct gcccaaagca	1260
[1483]	tacgggacag gttttgtggg gtgcctgcga gatgtggtcg tgggtcaccg tcagctgcac	1320
[1484]	ctgtctggagg acgtctgcac taagcctgaa ctgagacctt gccctaccct gtgataagct	1380
[1485]	t	1381
[1486]	<210>	35
[1487]	<211>	1389
[1488]	<212>	DNA
[1489]	<213>	重组体
[1490]	<400>	35
[1491]	gcggccgcca tgaatttttg actgaggctg attttcctgg tgctgaccct gaaaggcgtc	60
[1492]	cagtgtagtg tgggagacct ggagacctg gcttttgacg ggcgacata cattgaatac	120
[1493]	ctgaacgctg tgaccgagag tgaactgact aatgagatcc ctgcagaaaa ggccctgcag	180
[1494]	tcaaaccact tcgagctgtc cctgaggacc gaagcaacac agggactggc cctgtggatc	240
[1495]	ggcaaagtgg gagagcgagc agactacatg gccctggcta ttgtggatgg ccatctgcag	300
[1496]	ctgtcttatg acctgggaag tcagccagtg gtcctgaggt ctacagtcaa agtgaacact	360
[1497]	aatagatggc tgagggtgcg ggctcacaga gagcatcgcg aaggagacct gcaggtcggc	420
[1498]	aatgaagcac cagtgaccgg ctccagccct ctgggagcaa ctacagtga caccgatggg	480
[1499]	gctctgtggc tgggaggact gcagaagctg ccagtcggcc aggctctgcc caaagcatac	540
[1500]	gggacaggtt ttgtggggtg cctgcgagat gtggctcgtg gtcaccgtca gctgcacctg	600
[1501]	ctggaggacg ctgtcactaa gcctgaactg agaccttgcc ctaccctggg cggtggagga	660
[1502]	tccggtggag gcggttctgg cggcggtggt agtgacaaaa cccacacctg cccaccttgt	720
[1503]	cctgccccctg aactgctggg aggaccttct gtgtttctgt tcccacaaa accaaaagat	780
[1504]	accctgatga tctctagaac ccctgaggtg acatgtgtgg tggatgatgt gtctcatgag	840
[1505]	gacctgagg tcaaattcaa ctggtactgt gatggagtgg aagtccacaa tgccaaaacc	900
[1506]	aagcctagag aggaacagta caattcaacc tacagagtgg tcagtgtgct gactgtgctg	960
[1507]	catcaggatt ggctgaatgg caaggaatac aagtgtaaag tctcaaaca ggccctgcct	1020
[1508]	gtccaattg agaaaacaat ctcaaaggcc aaggacagc ctagggaacc ccaggtctac	1080
[1509]	accctgccac cttcaagaga ggaaatgacc aaaaaccagg tgtccctgac atgcctggc	1140
[1510]	aaaggcttct acccttctga cattgtctgt gagtgggagt caaatggaca gcctgagaac	1200
[1511]	aactacaaaa caaccccccc tgtctggat tctgatggct ctttctttct gtactccaaa	1260

[1512]	ctgactgtgg acaagtctag atggcagcag gggaatgtct tttcttgctc tgtcatgcat 1320
[1513]	gaggtctctgc ataaccacta cactcagaaa tccctgtctc tgtctcctgg caaatgatag 1380
[1514]	taaaagctt 1389
[1515]	<210> 36
[1516]	<211> 1379
[1517]	<212> DNA
[1518]	<213> 重组体
[1519]	<400> 36
[1520]	cggccgccat gaactttggt ctgaggtctga tttttctggt gctgactctg aagggggtgc 60
[1521]	agtgtgacaa aacccacacc tgcccacctt gtcctgcccc tgaactgtct ggaggacctt 120
[1522]	ctgtgtttct gttcccacca aaacaaaaag atacctgat gatctctaga acccctgagg 180
[1523]	tgacatgtgt ggtggtggat gtgtctcatg aggacctga ggtcaaattc aactggtacg 240
[1524]	tggatggagt ggaagtccac aatgccaaaa ccaagcctag agaggaacag tacaattcaa 300
[1525]	cctacagagt ggtcagtgtg ctgactgtgc tgcatacagga ttggctgaat ggcaaggaat 360
[1526]	acaagtgtaa agtctcaaac aaggccctgc ctgctccaat tgagaaaaca atctcaaagg 420
[1527]	ccaagggaca gcctagggaa cccaggtct acacctgcc accttcaaga gaggaaatga 480
[1528]	ccaaaaacca ggtgtccctg acatgcctgg tcaaaggctt ctaccttct gacattgctg 540
[1529]	tggagtggga gtcaaatgga cagcctgaga acaactacaa aacaaccccc cctgtgtctg 600
[1530]	attctgatgg ctctttcttt ctgtactcca aactgactgt ggacaagtct agatggcagc 660
[1531]	aggggaatgt cttttcttgc tctgtcatgc atgaggtct gcataaccac tacactcaga 720
[1532]	aatccctgtc tctgtctcct ggcaaaggcg gcggaggatc cgggggtggg ggaagcggcg 780
[1533]	gaggaggtag cgccggagac gtggacacat tggcatttga tggaaggaca tttgttgagt 840
[1534]	acctcaatgc ggtcacagaa agcgaactcg ccaacgaaat acctgtggag aaagccctac 900
[1535]	agagtaatca cttcgagctg agtttaagaa ccgaggctac acagggccta gtgctttggt 960
[1536]	ccgaaaggc caccgagcgg gctgactatg tggccctggc tctcgtggac ggtcatctgc 1020
[1537]	agctgtcgta taatttggc agccaaccag tggctctcag atctactgtg cccgtcaaca 1080
[1538]	caaatcgctg gcttagagtt gttgcacatc gcgagcaaag agagggcagc ttgcaagtgg 1140
[1539]	ggaatgaagc ccctgtcacc ggaagcagcc ctctcgtgtc cactcagttg gataccgatg 1200
[1540]	gagccctgtg gcttggcggg ttgccagagt tgccagttgg cctgtctctg cccaaggcct 1260
[1541]	atgggactgg cttcgttggg tgccttcgcg acgtggtggt cgcccgctac ccccttcacc 1320
[1542]	ttctgaaga tgcagtcacc aagccagaat tacgcccttg tccaaccct tgataagct 1379
[1543]	<210> 37
[1544]	<211> 1357
[1545]	<212> DNA
[1546]	<213> 重组体
[1547]	<400> 37
[1548]	gcggccgcca tgaactttgg tctgaggtctg atttttctgg tgctgactct gaagggggtg 60
[1549]	cagtgtgaca aaaccacac ctgcccacct tgtctgccc ctgaactgct gggaggacct 120
[1550]	tctgtgtttc tgttcccacc aaaacaaaa gataccctga tgatctctag aacccttag 180
[1551]	gtgacatgtg tgggtgtgga tgtgtctcat gaggacctg aggtcaaatt caactggtac 240
[1552]	gtggatggag tggaagtcca caatgcaaaa accaagccta gagaggaaca gtacaattca 300
[1553]	acctacagag tggtcagtgt gctgactgtg ctgcatcagg attggctgaa tggcaaggaa 360

[1554] tacaagtgt aagtctcaaa caaggccctg cctgctccaa ttgagaaaac aatctcaaag 420
 [1555] gccaaaggac agcctaggga accccaggtc tacaccctgc caccttcaag agaggaaatg 480
 [1556] accaaaaacc aggtgtccct gacatgctg gtcaaaggct tctacccttc tgacattgct 540
 [1557] gtggagtggg agtcaaatgg acagcctgag aacaactaca aaacaacccc ccctgtgctg 600
 [1558] gattctgatg gctctttctt tctgtactcc aaactgactg tggacaagtc tagatggcag 660
 [1559] caggggaatg tcttttcttg ctctgtcatg catgaggctc tgcataacca ctacactcag 720
 [1560] aaatccctgt ctctgtctcc tggcaaaggc ggcggaggat ccgggggtgg gggaagcggc 780
 [1561] ggaggaggta gcgccggaga cgtggacaca ttggcatttg atggaaggac atttgttgag 840
 [1562] tacctcaatg cggtcacaga aagcgagaaa gccctacaga gtaatcactt cgagctgagt 900
 [1563] ttaagaaccg aggctacaca gggcctagtg ctttgggtccg gaaaggccac cgagcgggct 960
 [1564] gactatgtgg ccctggctat cgtggacggt catctgcagc tgtcgtataa tttgggcagc 1020
 [1565] caaccagtgg tctcagatc tactgtgccc gtcaacacaa atcgttggt tagagttgtt 1080
 [1566] gcacatcgcg agcaaagaga ggcagcttg caagtgggga atgaagcccc tgtcaccgga 1140
 [1567] agcagccctc tcggtgccac tcagttggat accgatggag ccctgtggct tggcggtttg 1200
 [1568] ccagagttgc cagttgcccc tgctctgccc aaggcctatg ggactggctt cgttggatgc 1260
 [1569] cttcgcgacg tgggtgtcgg ccgtcacccc cttcaccttc tcgaagatgc agtcaccaag 1320
 [1570] ccagaattac gcccttgctc aacccttga taagctt 1357
 [1571] <210> 38
 [1572] <211> 1147
 [1573] <212> DNA
 [1574] <213> 重组体
 [1575] <400> 38
 [1576] gcggccgcca tgaactttgg tctgaggctg atttttctgg tgctgactct gaaggggggtg 60
 [1577] cagtgtgaca aaaccacac ctgcccacct tgtcctgccc ctgaactgct gggaggacct 120
 [1578] tctgtgtttc tgttcccacc aaaacaaaaa gataccctga tgatctctag aacccttag 180
 [1579] gtgacatgtg tgggtgtgga tgtgtctcat gaggaccctg aggtcaaatt caactgttac 240
 [1580] gtggatggag tggaagtcca caatgcaaaa accaagccta gagaggaaca gtacaattca 300
 [1581] acctacagag tggtcagtgt gctgactgtg ctgcatcagg attggctgaa tggcaaggaa 360
 [1582] tacaagtgt aagtctcaaa caaggccctg cctgctccaa ttgagaaaac aatctcaaag 420
 [1583] gccaaaggac agcctaggga accccaggtc tacaccctgc caccttcaag agaggaaatg 480
 [1584] accaaaaacc aggtgtccct gacatgctg gtcaaaggct tctacccttc tgacattgct 540
 [1585] gtggagtggg agtcaaatgg acagcctgag aacaactaca aaacaacccc ccctgtgctg 600
 [1586] gattctgatg gctctttctt tctgtactcc aaactgactg tggacaagtc tagatggcag 660
 [1587] caggggaatg tcttttcttg ctctgtcatg catgaggctc tgcataacca ctacactcag 720
 [1588] aaatccctgt ctctgtctcc tggcaaaggc ggcggaggat ccgggggtgg gggaagcggc 780
 [1589] ggaggaggta gcgaagccga aactcgtgaa tgtatctact ataacgcaa ttgggagctg 840
 [1590] gaaaggacta accagtctgg cctggagcgg tgtgaggag aacaggacaa gagactgcac 900
 [1591] tgctacgctt cctggcgcaa ttccagcggg accattgagc tggatgaagaa aggttgttgg 960
 [1592] ctggacgatt tcaactgtta cgatcgacag gaatgcgtgg caaccgagga aaatccccag 1020
 [1593] gtctattttt gctgttgcca gggcaacttc tgcaatgaaa ggtttacaca tctgcctgag 1080
 [1594] ccaggaggac ccgaagtgc ctacgaacca cccctaccg cccctactct gctgacctga 1140
 [1595] taagctt 1147

[1596]	<210> 39
[1597]	<211> 1152
[1598]	<212> DNA
[1599]	<213> 重组体
[1600]	<400> 39
[1601]	gcggccgcca tgaattttgg actgaggtcg attttcctgg tgctgaccct gaaaggcgtc 60
[1602]	cagtgtgaag ccgaaactcg tgaatgtatc tactataacg ccaattggga gctggaaagg 120
[1603]	actaaccagt ctggcctgga gcggtgtgag ggagaacagg acaagagact gcactgctac 180
[1604]	gcttcctggc gcaattccag cgggaccatt gagctggtga agaaagggtg ttggctggac 240
[1605]	gatttcaact gttacgatcg acaggaatgc gtggcaaccg aggaaaatcc ccaggtctat 300
[1606]	ttttgctgtt gcgagggcaa cttctgcaat gaaagggtta cacatctgcc tgagccagga 360
[1607]	ggaccggaag tgacctacga accacccct accgcccta ctctgctgac cggcggtgga 420
[1608]	ggatccggtg gaggcggttc tggcggcggt ggtagtga aaacccacac ctgccacct 480
[1609]	tgctctgccc ctgaactgct gggaggacct tctgtgttgc tgttcccacc aaaacaaaa 540
[1610]	gataccctga tgatctctag aaccctgag gtgacatgtg tgggtggtgga tgtgtctcat 600
[1611]	gaggacctg aggtcaaatt caactggtac gtggatggag tggaagtcca caatgccaaa 660
[1612]	accaagccta gagaggaaca gtacaattca acctacagag tggtcagtgt gctgactgtg 720
[1613]	ctgcatcagg attggctgaa tggcaaggaa tacaagtga aagtctcaa caaggccctg 780
[1614]	cctgctccaa ttgagaaaac aatctcaaag gccaaaggac agcctaggga accccaggtc 840
[1615]	tacaccctgc caccttcaag agaggaatg accaaaaacc aggtgtccct gacatgacctg 900
[1616]	gtcaaaggct tctacccttc tgacattgct gtggagtggg agtcaaattg acagcctgag 960
[1617]	aacaactaca aaacaacccc ccctgtgctg gattctgatg gctctttctt tctgtactcc 1020
[1618]	aaactgactg tggacaagtc tagatggcag caggggaatg tcttttcttg ctctgtcatg 1080
[1619]	catgaggctc tgcataacca ctacactcag aaatccctgt ctctgtctcc tggcaaatga 1140
[1620]	tagtaaaagc tt 1152
[1621]	<210> 40
[1622]	<211> 1152
[1623]	<212> DNA
[1624]	<213> 重组体
[1625]	<400> 40
[1626]	gcggccgcca tgaattttgg actgaggtcg attttcctgg tgctgaccct gaaaggcgtc 60
[1627]	cagtgtgaag ccgaaactcg tgaatgtatc tactataacg ccaattggga gctggaaagg 120
[1628]	actaaccagt ctggcctgga gcggtgtgag ggagaacagg acaagagact gcactgctac 180
[1629]	gcttcctggc gcaattccag cgggaccatt gagctggtga agaaagggtg ttggctggac 240
[1630]	gatttcaact gttacgatcg acaggaatgc gtggcaaccg aggaaaatcc ccaggtctat 300
[1631]	ttttgctgtt gcgagggcaa cttctgcaat gaaagggtta cacatctgcc tgaggcagga 360
[1632]	ggaccggaag tgacctacga accacccct accgcccta ctctgctgac cggcggtgga 420
[1633]	ggatccggtg gaggcggttc tggcggcggt ggtagtga aaacccacac ctgccacct 480
[1634]	tgctctgccc ctgaactgct gggaggacct tctgtgttgc tgttcccacc aaaacaaaa 540
[1635]	gataccctga tgatctctag aaccctgag gtgacatgtg tgggtggtgga tgtgtctcat 600
[1636]	gaggacctg aggtcaaatt caactggtac gtggatggag tggaagtcca caatgccaaa 660
[1637]	accaagccta gagaggaaca gtacaattca acctacagag tggtcagtgt gctgactgtg 720

[1638]	ctgcatcagg attggctgaa tggcaaggaa tacaagtgtg aagtctcaaa caaggccctg	780
[1639]	cctgctccaa ttgagaaaac aatctcaaag gccaaaggac agcctaggga accccaggtc	840
[1640]	tacaccctgc caccttcaag agaggaaatg accaaaaacc aggtgtccct gacatgacctg	900
[1641]	gtcaaaggct tctacccttc tgacattgct gtggagtggg agtcaaattg acagcctgag	960
[1642]	aacaactaca aaacaacccc ccctgtgctg gattctgatg gctctttctt tctgtactcc	1020
[1643]	aaactgactg tggacaagtc tagatggcag caggggaatg tcttttcttg ctctgtcatg	1080
[1644]	catgaggctc tgcataacca ctacactcag aaatccctgt ctctgtctcc tggcaaatga	1140
[1645]	tagtaaaagc tt	1152
[1646]	<210>	41
[1647]	<211>	1770
[1648]	<212>	DNA
[1649]	<213>	重组体
[1650]	<400>	41
[1651]	cggccgccat gaattttgga ctgaggctga ttttcctggt gctgaccctg aaaggcgtcc	60
[1652]	agtgtgaagc cgaaactcgt gaatgtatct actataacgc caattgggag ctggaaagga	120
[1653]	ctaaccagtc tggcctggag cgggtgtgagg gagaacagga caagagactg cactgtctacg	180
[1654]	cttcctggcg caattccagc gggaccattg agctggtgaa gaaaggttgt tggctggacg	240
[1655]	atttcaactg ttacgatcga caggaatgcg tggcaaccga ggaaaatccc caggtctatt	300
[1656]	tttgcgtgtg cgagggaac ttctgcaatg aaaggtttac acatctgcct gagccaggag	360
[1657]	gaccgaagt gacctacgaa ccacccccta ccgcccctac tctgctgacc ggcggtggag	420
[1658]	gatccggtgg aggcggttct ggcgcggtg gtagtgacaa aaccacacc tgcccacctt	480
[1659]	gtcctgcccc tgaactgctg ggaggacctt ctgtgtttct gttcccacca aaacaaaaag	540
[1660]	atacctgat gatctctaga acccctgagg tgacatgtgt ggtggtggat gtgtctcatg	600
[1661]	aggacctga ggtcaaattc aactggtagc tggatggagt ggaagtccac aatgccaaaa	660
[1662]	ccaagcctag agaggaacag tacaattcaa cctacagagt ggtcagtgtg ctgactgtgc	720
[1663]	tgcatcagga ttggctgaat ggcaaggaat acaagtgtaa agtctcaaac aaggccctgc	780
[1664]	ctgctccaat tgagaaaaca atctcaaagg ccaagggaca gcctaggga cccaggtct	840
[1665]	acaccctgcc acctcaaga gaggaatga caaaaacca ggtgtccctg acatgcctgg	900
[1666]	tcaaaggett ctaccttct gacattgctg tggagtggga gtcaaattga cagcctgaga	960
[1667]	acaactacaa aacaaccccc cctgtgctgg attctgatgg ctctttcttt ctgtactcca	1020
[1668]	aactgactgt ggacaagtct agatggcagc aggggaatgt cttttcttgc tctgtcatgc	1080
[1669]	atgaggctct gcataaccac tacactcaga aatccctgtc tctgtctcct ggcaaaggcg	1140
[1670]	gcggaggatc cgggggtggg ggaagcggcg gaggaggtag tgtgggagac ctggagacct	1200
[1671]	tggcttttga cgggcggaca tacattgaat acctgaacgc tgtgaccgag agtgaactga	1260
[1672]	ctaatgagat ccctgcagaa aaggccctgc agtcaaacca cttcgagctg tccctgagga	1320
[1673]	ccgaagcaac acagggactg gtcctgtgga tcggcaaagt gggagagcga gcagactaca	1380
[1674]	tggccctggc tattgtggat ggccatctgc agctgtctta tgacctggga agtcagccag	1440
[1675]	tggctcctgag gtctacagtc aaagtgaaca ctaatagatg gctgagggtg cgggctcaca	1500
[1676]	gagagcatcg cgaaggagc ctgcaggtcg gtaatgaagc accagtgacc ggctccagcc	1560
[1677]	ctctgggagc aactcagctg gacaccgatg gggctctgtg gctgggagga ctgcagaagc	1620
[1678]	tgccagtcgg ccaggctctg cccaaagcat acgggacagg ttttgtgggg tgcctgcgag	1680
[1679]	atgtggctcg gggtcaccgt cagctgcacc tgctggagga cgctgtcact aagcctgaac	1740

[1680] tgagaccttg ccctaccctg tgataagctt 1770
 [1681] <210> 42
 [1682] <211> 1771
 [1683] <212> DNA
 [1684] <213> 重组体
 [1685] <400> 42
 [1686] gcggccgcca tgaatttttg actgaggctg attttcttg tgctgacct gaaaggcgte 60
 [1687] cagtgtgaag ccgaaactcg tgaatgtatc tactataacg ccaattggga gctggaaagg 120
 [1688] actaaccagt ctggcctgga gcggtgtgag ggagaacagg acaagagact gcaactgtac 180
 [1689] gcttcctggc gcaattccag cgggaccatt gagctgggtga agaaagggtg ttggctggac 240
 [1690] gatttcaact gttacgatcg acaggaatgc gtggcaaccg aggaaaatcc ccaggcttat 300
 [1691] ttttgcgtgt gcgagggcaa cttctgcaat gaaaggttta cacatctgcc tgaggcagga 360
 [1692] ggacccgaag tgacctacga accacccct accgccccta ctctgctgac cggcggtgga 420
 [1693] ggatccggtg gaggcggttc tggcggcggt ggtagtga aaacccacac ctgccacact 480
 [1694] tgtcctgccc ctgaactgct gggaggacct tctgtgttgc tgttcccacc aaaacaaaa 540
 [1695] gataccctga tgatctctag aacctctgag gtgacatgtg tgggtggtgga tgtgtctcat 600
 [1696] gaggacctg aggtcaaatt caactggtac gtggatggag tggaagtcca caatgccaaa 660
 [1697] accaagccta gagaggaaca gtacaattca acctacagag tggtcagtgt gctgactgtg 720
 [1698] ctgcatcagg attggctgaa tggcaaggaa tacaagtga aagtctcaa caaggccctg 780
 [1699] cctgctccaa ttgagaaaac aatctcaaag gccaaaggac agcctaggga accccaggte 840
 [1700] tacacctgc cacctcaag agaggaaatg accaaaaacc aggtgtccct gacatgcctg 900
 [1701] gtcaaaggct tctacccttc tgacattgct gtggagtggg agtcaaattg acagcctgag 960
 [1702] aacaactaca aaacaacccc ccctgtgctg gattctgatg gctctttctt tctgtactcc 1020
 [1703] aaactgactg tggacaagtc tagatggcag caggggaatg tcttttcttg ctctgtcatg 1080
 [1704] catgaggetc tgcataacca ctacactcag aaatccctgt ctctgtctcc tggcaaaggc 1140
 [1705] ggcggaggat ccgggggttg gggaagcggc ggaggagta gcgccggaga cgtggacaca 1200
 [1706] ttggcatttg atggaaggac atttgttag tacctcaatg cggtcacaga aagcgaactc 1260
 [1707] gccaacgaaa tacctgtgga gaaagcccta cagagtaatc acttcgagct gagtttaaga 1320
 [1708] accgaggeta cacaggcct agtgcttttg tccgaaagg ccaccgagcg ggctgactat 1380
 [1709] gtggcccttg ctatcgtgga cggatcatcg cagctgtcgt ataatttggg cagccaacca 1440
 [1710] gtggtcctca gatctactgt gcccgtaac acaaatcgct ggcttagagt tgttgacat 1500
 [1711] cgcgagcaaa gagaggcag cttgcaatg gggaatgaag cccctgtcac cggaagcagc 1560
 [1712] cctctcggtg ccaactcagtt ggataccgat ggagccctgt ggcttggcgg tttgccagag 1620
 [1713] ttgccagttg gccctgctct gcccaaggcc tatgggactg gcttcgttgg atgccttcgc 1680
 [1714] gacgtggttg tcggccgtca ccccttcac cttctcgaag atgcagtcac caagccagaa 1740
 [1715] ttacgccctt gtccaacccc ttgataagct t 1771
 [1716] <210> 43
 [1717] <211> 1747
 [1718] <212> DNA
 [1719] <213> 重组体
 [1720] <400> 43
 [1721] gcggccgcca tgaatttttg actgaggctg attttcttg tgctgacct gaaaggcgte 60

[1722]	cagtggtgaag ccgaaactcg tgaatgtatc tactataacg ccaattggga gctggaaagg	120
[1723]	actaaccagt ctggcctgga gcggtgtgag ggagaacagg acaagagact gcactgctac	180
[1724]	gcttcctggc gcaattccag cgggaccatt gagctggtga agaaaggttg ttggctggac	240
[1725]	gatttcaact gttacgatcg acaggaatgc gtggcaaccg aggaaaatcc ccaggtctat	300
[1726]	ttttgctgtt gcgagggcaa cttctgcaat gaaaggttta cacatctgcc tgaggcagga	360
[1727]	ggacccgaag tgacctacga accacccctc accgccccta ctctgctgac cggcgggtgga	420
[1728]	ggatccgggtg gaggcggttc tggcggcggt ggtagtgaca aaaccacac ctgcccacct	480
[1729]	tgctctgccc ctgaactgct gggaggacct tctgtgttct tgttcccacc aaaacaaaa	540
[1730]	gataccctga tgatctctag aaccctgag gtgacatgtg tgggtggtgga tgtgtctcat	600
[1731]	gaggacctg aggtcaaatt caactggtac gtggatggag tggaagtcca caatgccaaa	660
[1732]	accaagccta gagaggaaca gtacaattca acctacagag tggtcagtgt gctgactgtg	720
[1733]	ctgcatcagg attggctgaa tggcaaggaa tacaagtga aagtctcaaa caaggccctg	780
[1734]	cctgctccaa ttgagaaaac aatctcaaag gccaaaggac agcctaggga accccaggtc	840
[1735]	tacacctgc caccttcaag agaggaaatg accaaaaacc aggtgtccct gacatgcctg	900
[1736]	gtcaaaggct tctacccttc tgacattgct gtggagtggg agtcaaattg acagcctgag	960
[1737]	aacaactaca aaacaacccc ccctgtgctg gattctgatg gctctttctt tctgtactcc	1020
[1738]	aaactgactg tggacaagtc tagatggcag caggggaatg tcttttcttg ctctgtcatg	1080
[1739]	catgaggctc tgcataacca ctacactcag aaatccctgt ctctgtctcc tggcaaaggc	1140
[1740]	ggcggaggat ccgggggtgg gggaagcggc ggaggaggta gcgccggaga cgtggacaca	1200
[1741]	ttggcatattg atggaaggac atttgttgag tacctcaatg cggtcacaga aagcgagaaa	1260
[1742]	gccctacaga gtaatcactt cgagctgagt ttaagaaccg aggctacaca gggcctagt	1320
[1743]	ctttggtcg gaaaggccac cgagcgggct gactatgtgg ccctggctat cgtggacggt	1380
[1744]	catctgcagc tgcgtataa tttgggcagc caaccagtgg tcctcagatc tactgtgccc	1440
[1745]	gtcaacacaa atcgttggt tagagtgtt gcacatcgcg agcaaagaga gggcagcttg	1500
[1746]	caagtgggga atgaagcccc tgtcaccgga agcagccctc tcggtgccac tcagttggat	1560
[1747]	accgatggag ccctgtggct tggcgggttg ccagagtgc cagttggccc tgctctgccc	1620
[1748]	aaggcctatg ggactggctt cgttggatgc cttcgcgacg tgggtggtcgg ccgtcacccc	1680
[1749]	cttcaccttc tcgaagatgc agtcaccaag ccagaattac gcccttgtcc aacccttga	1740
[1750]	taagctt	1747
[1751]	<210>	44
[1752]	<211>	732
[1753]	<212>	DNA
[1754]	<213>	重组体
[1755]	<400>	44
[1756]	gcggccgcca tgaattttgg actgaggctg attttcctgg tgctgaccct gaaaggcgtc	60
[1757]	cagtgctcagt ccgccctaac ccagcccgca agcgtttcag gttctcccgg gcagagtatt	120
[1758]	acaatcagtt gcaccgggac ctccagcgat gtcggcagct ataactacgt gaattggtac	180
[1759]	cagcaacatc ccggcaaagc acctaaagtc atgatctatg gtgtttccaa acgaccagc	240
[1760]	ggagtgtcca acaggttttc tggatccaaa tcgggcaata cagccagcct gaccatttcg	300
[1761]	gggctacaag cggaggatga agcagactac tactgtggaa ctttcgcagg cgggtcctac	360
[1762]	tatggggtgt tcggaggcgg caccaagctc acggtgttag gtcagccaaa agcggcgcca	420
[1763]	tccgtcacc cgttccctcc ctcatccgag gaactgcagg ccaataaggc tacactggtc	480

[1764] tgtctgatta gcgacttcta ccctggggcc gtgactgtgg cttggaaagc cgattcttct 540
 [1765] cccgtgaaag ctggagtgga aacaaccacc ccctctaaac agagcaacaa caaatagct 600
 [1766] gcctcttcat acctgtccct gacccctgaa cagtggaaat ctcaccggtc ttactcatgc 660
 [1767] caggtgacac acgagggatc aactgtggag aaaaccgtgg ctctaccga atgttcatga 720
 [1768] tagtaaaagc tt 732
 [1769] <210> 45
 [1770] <211> 1416
 [1771] <212> DNA
 [1772] <213> 重组体
 [1773] <400> 45
 [1774] gcggccgcca tgaattttgg actgaggctg attttcttgg tgctgaccct gaaaggcgtc 60
 [1775] cagtgtcagg ttcagttggt tcagtcaggt gccgaggtga agaagcctgg ggcttccgtg 120
 [1776] aaggtttctt gcaaagcctc cggctacaca tttacttcca gctatataaa ctgggtgcga 180
 [1777] caggctcctg gtcagggact cgaatggatg ggaacaataa accccgtgtc aggggtccact 240
 [1778] tcatacgctc agaagtttca gggccgggta acaatgacca gagatacctc aatctccacc 300
 [1779] gcctacatgg aactgagtcg ctttcggtca gatgacactg ccgtgtatta ctgtgcaagg 360
 [1780] gggggtcgtt ttgattactg gggacagggt actctggtta ctgtctcgag cgctagcaca 420
 [1781] aagggcccta gtgtgtttcc tctggctccc tcttccaaat ccacttctgg tggcactgct 480
 [1782] gctctgggat gcctggtgaa ggattacttt cctgaacctg tgactgtctc atggaactct 540
 [1783] ggtgctctga cttctggtgt ccacacttcc cctgctgtgc tgcagtctag tggactgtac 600
 [1784] tctctgcat ctgtggtcac tgtgccctct tcactcttgg gaaccagac ctacatttgt 660
 [1785] aatgtgaacc acaaacctc caacactaaa gtggacaaaa aagtgaacc caaatcctgt 720
 [1786] gacaaaaccc acacctgccc acctgtcct gccctgaac tgctgggagg accttctgtg 780
 [1787] tttctgttcc ccccaaac aaaggatacc ctgatgatct ctagaacccc tgaggtgaca 840
 [1788] tgttgggtgg tggatgtgtc tcatgaggac cctgaggtca aattcaactg gtacgtggat 900
 [1789] ggagtgaag tccacaatgc caaaaccaag cctagagagg aacagtacaa ttcaacctac 960
 [1790] agagtggatc gtgtgctgac tgtgctgcat caggattggc tgaatggcaa ggaatacaag 1020
 [1791] tgtaaagtct caaacaaggc cctgcctgct ccaattgaga aaacaatctc aaaggccaag 1080
 [1792] ggacagccta gggaacccca ggtctacacc ctgccacct caagagagga aatgaccaa 1140
 [1793] aaccagggtg cctgacatg cctggtcaaa ggcttctacc cttctgacat tgcgtggag 1200
 [1794] tgggagtcaa atggacagcc tgagaacaac taaaaacaa cccccctgt gctggattct 1260
 [1795] gatggctctt tctttctgta ctccaaactg actgtggaca agtctagatg gcagcagggg 1320
 [1796] aatgtctttt cttgctctgt catgcatgag gctctgcata accactacac tcagaaatcc 1380
 [1797] ctgtctctgt ctcccgggaa atgatatga aagctt 1416
 [1798] <210> 46
 [1799] <211> 2035
 [1800] <212> DNA
 [1801] <213> 重组体
 [1802] <400> 46
 [1803] gcggccgcca tgaattttgg actgaggctg attttcttgg tgctgaccct gaaaggcgtc 60
 [1804] cagtgtcagg ttcagttggt tcagtcaggt gccgaggtga agaagcctgg ggcttccgtg 120
 [1805] aaggtttctt gcaaagcctc cggctacaca tttacttcca gctatataaa ctgggtgcga 180

[1806]	caggctcctg gtcagggact cgaatggatg ggaacaataa accccgtgtc aggggtccact	240
[1807]	tcatacgctc agaagtttca gggccgggta acaatgacca gagatactc aatctccacc	300
[1808]	gcctacatgg aactgagtcg ctttcgggtca gatgacactg ccgtgtatta ctgtgcaagg	360
[1809]	gggggctggt ttgattactg gggacagggt actctgggta ctgtctcgag cgctagcaca	420
[1810]	aagggcccta gtgtgtttcc tctggctccc tcttccaaat ccacttctgg tggcactgct	480
[1811]	gctctgggat gcctggtgaa ggattacttt cctgaacctg tgactgtctc atggaactct	540
[1812]	ggtgctctga cttctgggtg ccacactttc cctgctgtgc tgcagtctag tggactgtac	600
[1813]	tctctgcat ctgtggtcac tgtgccctct tcactctctg gaaccagac ctacatttgt	660
[1814]	aatgtgaacc acaaacctc caacactaaa gtggacaaaa aagtggaacc caaatcctgt	720
[1815]	gacaaaaccc acacctgcc accttgcct gccctgaac tgctgggagg accttctgtg	780
[1816]	tttctgttcc caccaaaacc aaaagatacc ctgatgatct ctagaacccc tgaggtgaca	840
[1817]	tgtgtgggtg tggatgtgtc tcatgaggac cctgagggtc aattcaactg gtacgtggat	900
[1818]	ggagtggaag tccacaatgc caaaaccaag cctagagagg aacagtacaa ttcaacctac	960
[1819]	agagtgggtc gtgtgctgac tgtgctgcat caggattggc tgaatggcaa ggaatacaag	1020
[1820]	tgtaaagtct caaacaaggc cctgcctgct ccaattgaga aaacaatctc aaaggccaag	1080
[1821]	ggacagccta gggaacccca ggtctacacc ctgccacct caagagagga aatgaccaa	1140
[1822]	aaccagggtg ccctgacatg cctgggtcaa ggcttctacc cttctgacat tgctgtggag	1200
[1823]	tgggagtcaa atggacagcc tgagaacaac taaaaaaca cccccctgt gctggattct	1260
[1824]	gatggctctt tctttctgta ctccaaactg actgtggaca agtctagatg gcagcagggg	1320
[1825]	aatgtctttt cttgctctgt catgcatgag gctctgcata accactacac tcagaaatcc	1380
[1826]	ctgtctctgt ctcttgcaa aggcggcgga ggatccgggg gtgggggaag cggcgagga	1440
[1827]	ggtagcgccg gagacgtgga cacattggca tttgatggaa ggacatttgt tgagtacctc	1500
[1828]	aatgcggtca cagaaagcga actcgccaac gaaatactg tggagaaagc cctacagagt	1560
[1829]	aatcacttcg agctgagttt aagaaccgag gctacacagg gcctagtgtt ttggtccgga	1620
[1830]	aaggccaccg agcgggctga ctatgtggcc ctggctatcg tggacgggtc tctgcagctg	1680
[1831]	tcgtataatt tgggcagcca accagtggtc ctgagatcta ctgtgcccg caacacaaat	1740
[1832]	cgctggctta gagttgttgc acatcgcgag caaagagagg gcagcttgca agtggggaat	1800
[1833]	gaagcccctg tcaccggaag cagccctctc ggtgccactc agttggatac cgatggagcc	1860
[1834]	ctgtggcttg gcggtttgcc agagttgcca gttggccctg ctctgcccga ggccatggg	1920
[1835]	actggcttcg ttggatgcct tcgcgacgtg gtggctggcc gtcacccctc tcacctctc	1980
[1836]	gaagatgcag tcaccaagcc agaattacgc cttgttcaa ccccttgata agctt	2035
[1837]	<210>	47
[1838]	<211>	720
[1839]	<212>	DNA
[1840]	<213>	重组体
[1841]	<400>	47
[1842]	gcggccgcca tgaattttgg actgaggctg attttctggt tgctgacctt gaaaggcgtc	60
[1843]	cagtgtgaca tccaaatgac ccagtctcca tcttcctga gcgcgagtgt gggatgacgc	120
[1844]	gtgactataa cctgctccgc atctcatca atctctgata tgcactggtt tcagcagaag	180
[1845]	cctggaaagg cacccaagct gcttatatac gatactcta aattggcaag aggggttccc	240
[1846]	tccagattct ctgggagcgg gtctgtgtacc gactttactc taacgatctc atcactgcaa	300
[1847]	ccggaagatt tcgccacata ctattgccag cagtgtgtacc tgcacccctc cacattcgga	360

[1848] ggtggcacga aagtggaaat caagcgtacg gtcgcggcgc cttctgtgtt cattttcccc 420
 [1849] ccatctgatg aacagctgaa atctggcact gcttctgtgg tctgtctgct gaacaacttc 480
 [1850] taccctagag aggccaaagt ccagtggaaa gtggacaatg ctctgcagag tgggaattcc 540
 [1851] caggaatctg tctactgagca ggactctaag gatagcacat actccctgtc ctctactctg 600
 [1852] aactgagca aggtgatta cgagaaacac aaagtgtacg cctgtgaagt cacacatcag 660
 [1853] gggctgtcta gtcctgtgac caaatccttc aataggggag agtgctgata gtaaaagctt 720
 [1854] <210> 48
 [1855] <211> 1443
 [1856] <212> DNA
 [1857] <213> 重组体
 [1858] <400> 48
 [1859] gcggccgcca tgaattttgg actgaggtcg attttcttgg tgctgacct gaaaggcgtc 60
 [1860] cagtgtcaat tgcaattgca agagagcggg cccggactcg tgaaaccatc tgagaccctc 120
 [1861] tccctcacct gcaccgtttc cggattctcc ctccggaaag tcggaagttc agtgtcctgg 180
 [1862] atcagacagc ctcccggcaa gggcctggaa tggattggac acatctattg ggatgacgat 240
 [1863] aagcgctga atccctccct gcgcaatcgc gtgacaatca gcgtggatac cagcaagaat 300
 [1864] caattctcac tgaaactttc tagcgtaaca gctgctgaca cggctgtata ttattgcgcc 360
 [1865] cgccgcgcta ttactactgt catcggaggt gggacgttcg atctgtgggg acaggggact 420
 [1866] ctggttactg tctcgagcgc tagcacaaag ggccctagtg tgtttctctt ggctccctct 480
 [1867] tccaaatcca cttctggtgg cactgctgct ctgggatgcc tggatgaagga ttactttcct 540
 [1868] gaacctgtga ctgtctcatg gaactctggt gctctgactt ctggtgtcca cactttccct 600
 [1869] gctgtgctgc agtctagtgg actgtactct ctgtcatctg tggctactgt gccctcttca 660
 [1870] tctctgggaa ccagaccta catttgaat gtgaaccaca aaccatcaa cactaaagt 720
 [1871] gacaaaaaag tggaacccaa atcctgtgac aaaaccaca cctgcccacc ttgtcctgcc 780
 [1872] cctgaactgc tgggaggacc ttctgtgttt ctgttcccc ccaaaccaaa ggataccctg 840
 [1873] atgatctcta gaaccctga ggtgacatgt gtggtggtgg atgtgtctca tgaggacct 900
 [1874] gaggtcaaat tcaactggta cgtggatgga gtggaagtcc acaatgcaa aaccaagcct 960
 [1875] agagaggaac agtacaattc aacctacaga gtggtcagt tgctgactgt gctgcatcag 1020
 [1876] gattggctga atggcaagga atacaagtgt aaagtctcaa acaaggccct gcctgctcca 1080
 [1877] attgagaaaa caatctcaa ggccaaggga cagcctaggg aaccacaggt ctacaccctg 1140
 [1878] ccacctcaa gagaggaaat gacaaaaac caggtgtccc tgacatgcct ggtcaaaggc 1200
 [1879] ttctaccctt ctgacattgc tgtggagtgg gagtcaaatg gacagcctga gaacaactac 1260
 [1880] aaaacaaccc cccctgtgct ggattctgat ggctctttct ttctgtactc caaactgact 1320
 [1881] gtggacaagt ctagatggca gcaggggaat gtcttttctt gctctgtcat gcatgaggct 1380
 [1882] ctgcataacc actacactca gaaatccctg tctctgtctc ccgggaaatg atagtaaaag 1440
 [1883] ctt 1443
 [1884] <210> 49
 [1885] <211> 2062
 [1886] <212> DNA
 [1887] <213> 重组体
 [1888] <400> 49
 [1889] gcggccgcca tgaattttgg actgaggtcg attttcttgg tgctgacct gaaaggcgtc 60

[1890]	cagtgatcaat tgcaattgca agagagcggg cccggactcg tgaaaccatc tgagaccctc	120
[1891]	tccctcacct gcaccgtttc cggattctcc ctccggaaag tcggaagtgc agtgctcctg	180
[1892]	atcagacagc ctcccggcaa gggcctggaa tggattggac acatctattg ggatgacgat	240
[1893]	aagcgctga atccctccct gcgcaatcgc gtgacaatca gcgtggatac cagcaagaat	300
[1894]	caattctcac tgaaactttc tagcgttaaca gctgctgaca cggctgtata ttattgcgcc	360
[1895]	cgccgcgcta ttactactgt catcggaggt gggacgttcg atctgtgggg acaggggact	420
[1896]	ctggttactg tctcgagcgc tagcacaag ggccctagtg tgtttctctt ggctccctct	480
[1897]	tccaaatcca cttctggtgg cactgctgct ctgggatgcc tggatgaagga ttactttcct	540
[1898]	gaacctgtga ctgtctcatg gaactctggt gctctgactt ctggtgtcca cactttccct	600
[1899]	gctgtgctgc agtctagtgg actgtactct ctgtcatctg tggctactgt gccctcttca	660
[1900]	tctctgggaa cccagaccta catttgtaat gtgaaccaca aaccatccaa cactaaagt	720
[1901]	gacaaaaaag tggaacccaa atcctgtgac aaaaccaca cctgcccacc ttgtcctgcc	780
[1902]	cctgaactgc tgggaggacc ttctgtgttt ctgttccac caaaaccaa agataccctg	840
[1903]	atgatctcta gaaccctga ggtgacatgt gtggtggtg atgtgtctca tgaggacct	900
[1904]	gaggtcaaat tcaactggta cgtggatgga gtggaagtcc acaatgcaa aaccaagcct	960
[1905]	agagaggaac agtacaattc aacctacaga gtggtcagt tgctgactgt gctgcatcag	1020
[1906]	gattggtga atggcaagga atacaagtgt aaagtctcaa acaaggcct gccgtctcca	1080
[1907]	attgagaaaa caatctcaa ggccaaggga cagcctaggg accccaggt ctacaccctg	1140
[1908]	ccacctcaa gagaggaaat gacaaaaac caggtgtccc tgacatgcct ggtcaaaggc	1200
[1909]	ttctaccctt ctgacattgc tgtggagtgg gagtcaaatg gacagcctga gaacaactac	1260
[1910]	aaaacaaccc cccctgtgct ggattctgat ggctctttct ttctgtactc caaactgact	1320
[1911]	gtggacaagt ctagatggca gcagggaat gtcttttctt gctctgtcat gcatgaggct	1380
[1912]	ctgcataacc actacactca gaaatccctg tctctgtctc ctggcaaagg cggcggagga	1440
[1913]	tccgggggtg ggggaagcgg cggaggaggt agcgccggag acgtggacac attggcattt	1500
[1914]	gatggaagga catttggtga gtacctaat gcggtcacag aaagcgaact cgccaacgaa	1560
[1915]	atactgtgg agaaagcct acagagtaat cacttcgagc tgagttaaag aaccgaggct	1620
[1916]	acacagggcc tagtgctttg gtccggaaag gccaccgagc gggctgacta tgtggccctg	1680
[1917]	gctatcgtgg acggtcatct gcagctgtcg tataatttgg gcagccaacc agtggtcctc	1740
[1918]	agatctactg tgccgtcaa cacaaatcgc tggcttagag ttgttgaca tcgcgagcaa	1800
[1919]	agagagggca gcttgcaagt ggggaatgaa gccctgtca ccggaagcag cctctcgtg	1860
[1920]	gccactcagt tggataccga tggagccctg tggcttgccg gtttgccaga gttgccagtt	1920
[1921]	ggccctgctc tgcccaaggc ctatgggact ggcttcgttg gatgccttcg cgacgtggtg	1980
[1922]	gtcgccgctc accccttca ctttctcga gatgcagtca ccaagccaga attacgcct	2040
[1923]	tgtccaaccc cttgataagc tt	2062
[1924]	<210>	50
[1925]	<211>	1671
[1926]	<212>	DNA
[1927]	<213>	重组体
[1928]	<400>	50
[1929]	gcggccgcca tgaattttgg actgaggctg attttctggt tgctgaccct gaaaggcgtc	60
[1930]	cagtggtgta actgttggt gcggcaggct aaaaatggta gatgtcaggt gctgtataaa	120
[1931]	accgaactgt caaaagaaga gtgttgcctc acaggaaggc tgtctaccag ttggacagag	180

[1932]	gaagacgtga acgataatac tctgttcaag tggatgatct ttaacggcgg cgcccctaata	240
[1933]	tgcattccct gtaaagagac ctgcgaaaac gtggattgtg gacctgggaa gaaatgcaga	300
[1934]	atgaacaaga aaaataagcc tcgctgcgtg tgtgcacccg attgcagcaa catcacctgg	360
[1935]	aagggccag tctgtggact ggacgggaaa acatacagga atgagtgcgc actgctgaag	420
[1936]	gcccgggtga aagaacagcc agagctggaa gtgcagtatc agggcaagt caagaaaact	480
[1937]	tgtagagacg tcttctgccc cggctcctct acttgtgtgg tcgatcagac caacaatgcc	540
[1938]	tactgcgtga cttgtaaccg catctgcccc gagccttcta gttcagaaca gtacctgtgt	600
[1939]	ggtaatgatg gcgtcacata ttccagcgt tgccacctgc gaaaggcaac ttgtctgctg	660
[1940]	ggacgttcca ttgggctggc ctatgagggc aaatgcatca aggctaaatc ctgcgaagac	720
[1941]	attcagtgtg ggggtggcaa gaaatgtctg tgggatagta aagtgggtag gggccggtgc	780
[1942]	tctctgtgtg acgaactgtg ccccgactca aaatccgatg aacctgtctg tgcaagcgac	840
[1943]	aatgccacct acgcttctga gtgtgccatg aaggaagctg cctgctcaag cggcgtgctg	900
[1944]	ctggaagtca aacatagcgg tagttgtaat ggcggtggag gatccggtgg aggcggttct	960
[1945]	ggcggcgggtg gtagtgacaa aaccacacc tgcccacctt gtcctgcccc tgaactgctg	1020
[1946]	ggaggacctt ctgtgtttct gttcccacca aaacaaaag atacctgat gatctctaga	1080
[1947]	accctgagg tgacatgtgt ggtggtggat gtgtctcatg aggacctga ggtcaaattc	1140
[1948]	aactggtacg tggatggagt ggaagtccac aatgccaaaa ccaagcctag agaggaacag	1200
[1949]	tacaattcaa cctacagagt ggtcagtgtg ctgactgtgc tgcacagga ttggctgaat	1260
[1950]	ggcaaggaat acaagtgtaa agtctcaaac aaggccctgc ctgctccaat tgagaaaaca	1320
[1951]	atctcaaagg ccaagggaca gcctagggaa cccaggtct acacctgcc accttcaaga	1380
[1952]	gaggaaatga ccaaaaacca ggtgtccctg acatgcctgg tcaaaggctt ctaccttct	1440
[1953]	gacattgctg tggagtggga gtcaaatgga cagcctgaga acaactacaa aacaaccccc	1500
[1954]	cctgtgctgg attctgatgg ctctttcttt ctgtactcca aactgactgt ggacaagtct	1560
[1955]	agatggcagc aggggaatgt cttttcttgc tctgtcatgc atgaggctct gcataaccac	1620
[1956]	tacactcaga aatccctgtc tctgtctcct ggcaaatgat agtaaaagct t	1671
[1957]	<210>	51
[1958]	<211>	2290
[1959]	<212>	DNA
[1960]	<213>	重组体
[1961]	<400>	51
[1962]	gcggccgcca tgaattttgg actgagctg attttctggt tgctgacct gaaaggcgtc	60
[1963]	cagtgtggta actgttggt gcggcaggct aaaaatggta gatgtcaggt gctgtataaa	120
[1964]	accgaactgt caaaagaaga gtgttgcctc acaggaaggc tgtctaccag ttggacagag	180
[1965]	gaagacgtga acgataatac tctgttcaag tggatgatct ttaacggcgg cgcccctaata	240
[1966]	tgcattccct gtaaagagac ctgcgaaaac gtggattgtg gacctgggaa gaaatgcaga	300
[1967]	atgaacaaga aaaataagcc tcgctgcgtg tgtgcacccg attgcagcaa catcacctgg	360
[1968]	aagggccag tctgtggact ggacgggaaa acatacagga atgagtgcgc actgctgaag	420
[1969]	gcccgggtga aagaacagcc agagctggaa gtgcagtatc agggcaagt caagaaaact	480
[1970]	tgtagagacg tcttctgccc cggctcctct acttgtgtgg tcgatcagac caacaatgcc	540
[1971]	tactgcgtga cttgtaaccg catctgcccc gagccttcta gttcagaaca gtacctgtgt	600
[1972]	ggtaatgatg gcgtcacata ttccagcgt tgccacctgc gaaaggcaac ttgtctgctg	660
[1973]	ggacgttcca ttgggctggc ctatgagggc aaatgcatca aggctaaatc ctgcgaagac	720

[1974]	attcagtgtg ggggtggcaa gaaatgtctg tgggatagta aagtgggtag gggccggtgc	780
[1975]	tctctgtgtg acgaactgtg ccccgactca aaatccgatg aacctgtctg tgcaagcgac	840
[1976]	aatgccacct acgttctga gtgtgccatg aaggaagctg cctgctcaag cggcgtgctg	900
[1977]	ctggaagtca aacatagcgg tagttgtaat ggcggtggag gatccggtgg aggcggttct	960
[1978]	ggcggcggtg gtagtgacaa aacccacacc tgcccacctt gtcctgcccc tgaactgctg	1020
[1979]	ggaggacctt ctgtgtttct gttcccacca aaacccaaag atacctgat gatctctaga	1080
[1980]	accctgagg tgacatgtgt ggtggtggat gtgtctcatg aggacctga ggtcaaattc	1140
[1981]	aactggtacg tggatggagt ggaagtccac aatgccaaaa ccaagcctag agaggaacag	1200
[1982]	tacaattcaa cctacagagt ggtcagtgtg ctgactgtgc tgcacagga ttggctgaat	1260
[1983]	ggcaaggaat acaagtgtaa agtctcaaac aaggccctgc ctgctccaat tgagaaaaca	1320
[1984]	atctcaaagg ccaagggaca gcctagggaa ccccggtct acacctgcc accttcaaga	1380
[1985]	gaggaaatga ccaaaaacca ggtgtccctg acatgcctgg tcaaaggctt ctacccttct	1440
[1986]	gacattgctg tggagtggga gtcaaatgga cagcctgaga acaactacaa aacaaccccc	1500
[1987]	cctgtgctgg attctgatgg ctctttcttt ctgtactcca aactgactgt ggacaagtct	1560
[1988]	agatggcagc aggggaatgt cttttcttgc tctgtcatgc atgaggctct gcataaccac	1620
[1989]	tacactcaga aatccctgtc tctgtctcct ggcaaaggcg gcggaggatc cgggggtggg	1680
[1990]	ggaagcggcg gaggaggtag tgtgggagac ctggagacc tggtttttga cgggcggaca	1740
[1991]	tacattgaat acctgaacgc tgtgaccgag agtgaactga ctaatgagat ccctgcagaa	1800
[1992]	aaggccctgc agtcaaacca cttcgagctg tccctgagga ccgaagcaac acagggactg	1860
[1993]	gtcctgtgga tcggcaaagt gggagagcga gcagactaca tggccctggc tattgtggat	1920
[1994]	ggccatctgc agctgtctta tgacctggga agtcagccag tggctctgag gtctacagtc	1980
[1995]	aaagtgaaca ctaatagatg gctgagggtg cgggctcaca gagagcatcg cgaagggagc	2040
[1996]	ctgcaggctg gtaatgaagc accagtgacc ggctccagcc ctctgggagc aactcagctg	2100
[1997]	gacaccgatg gggctctgtg gctgggagga ctgcagaagc tgccagtcgg ccaggctctg	2160
[1998]	cccaaagcat acgggacagg ttttgtgggg tgccctgcgag atgtggtcgt gggtcaccgt	2220
[1999]	cagctgcacc tgctggagga cgctgtcact aagcctgaac tgagacctg ccctaccctg	2280
[2000]	tgataagctt	2290

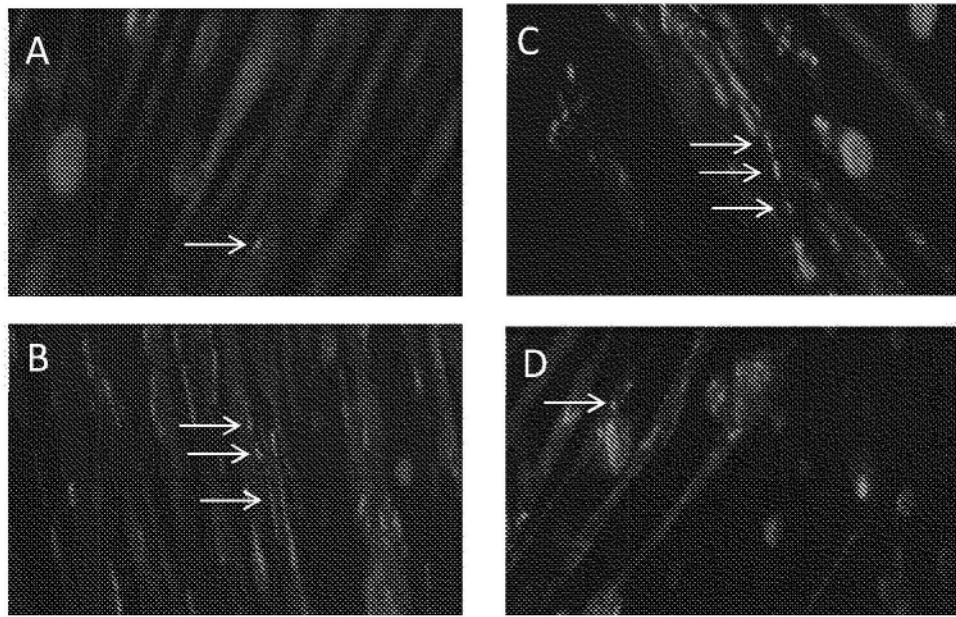


图1

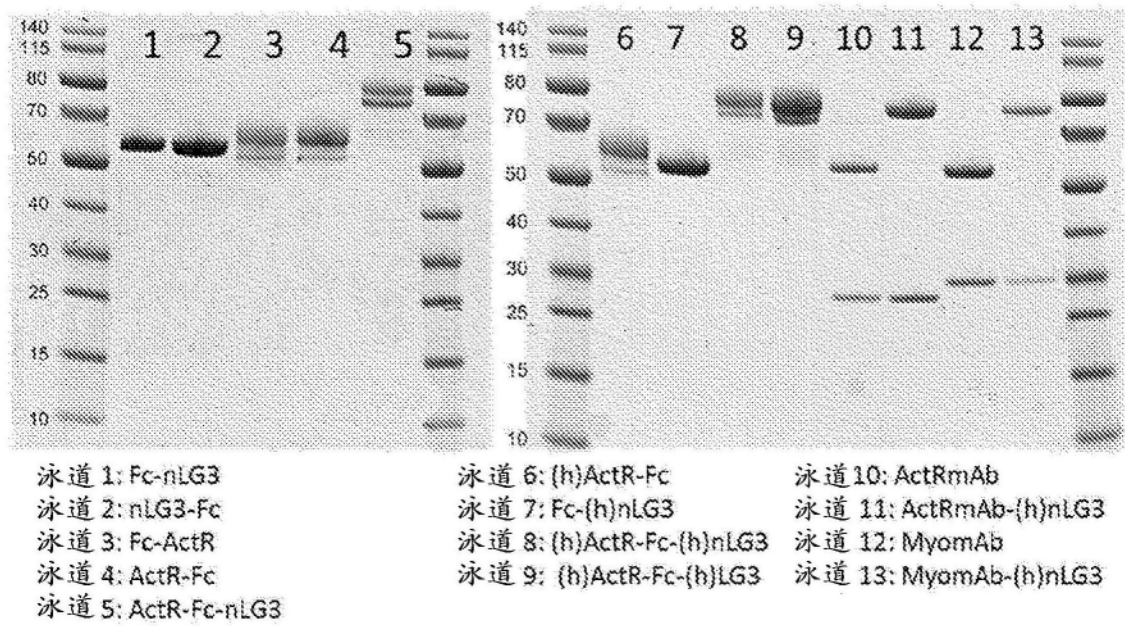


图2

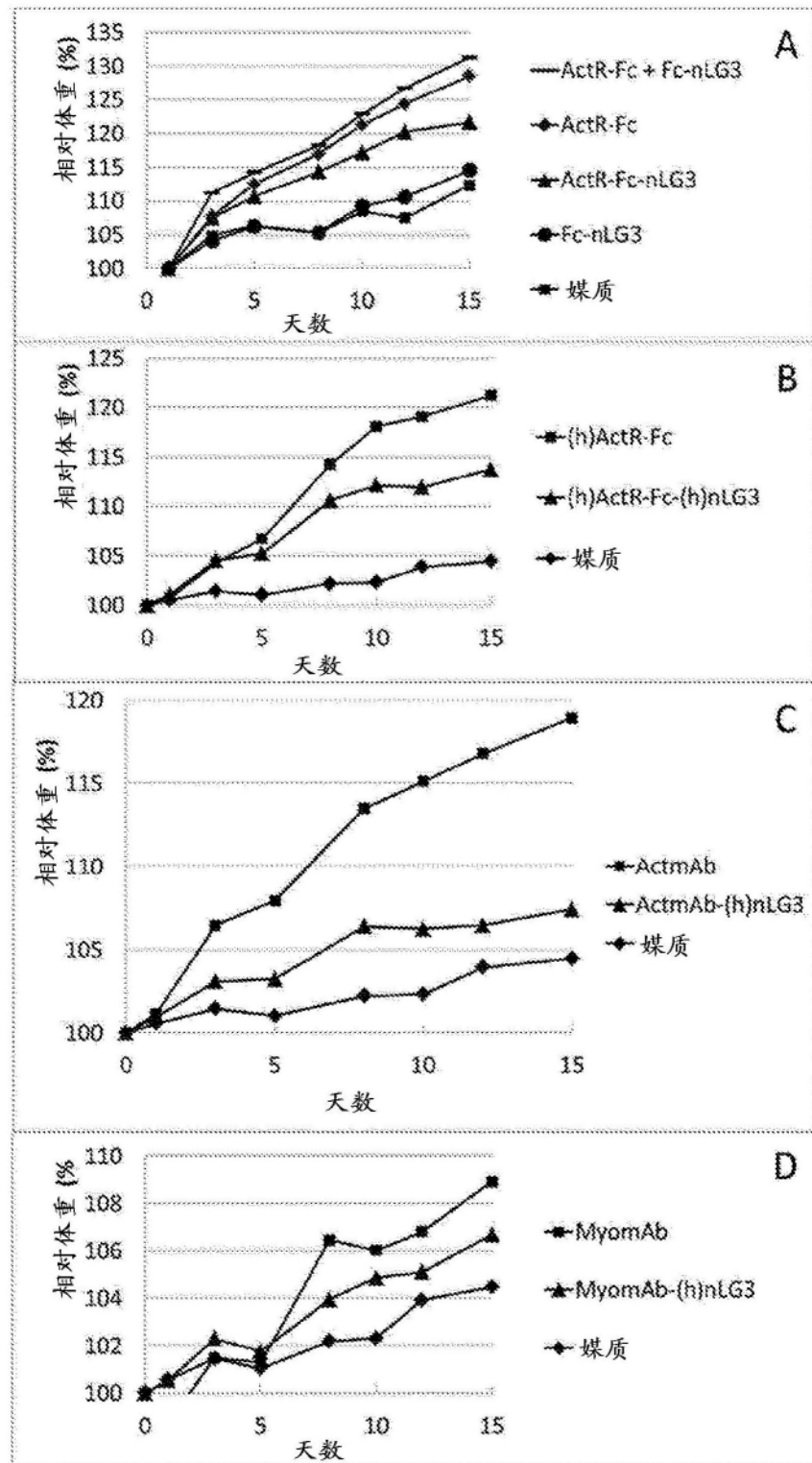


图3

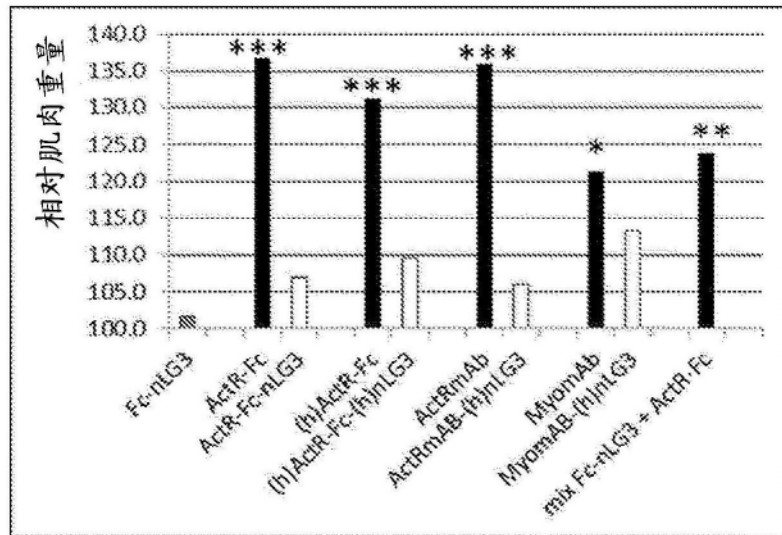


图4

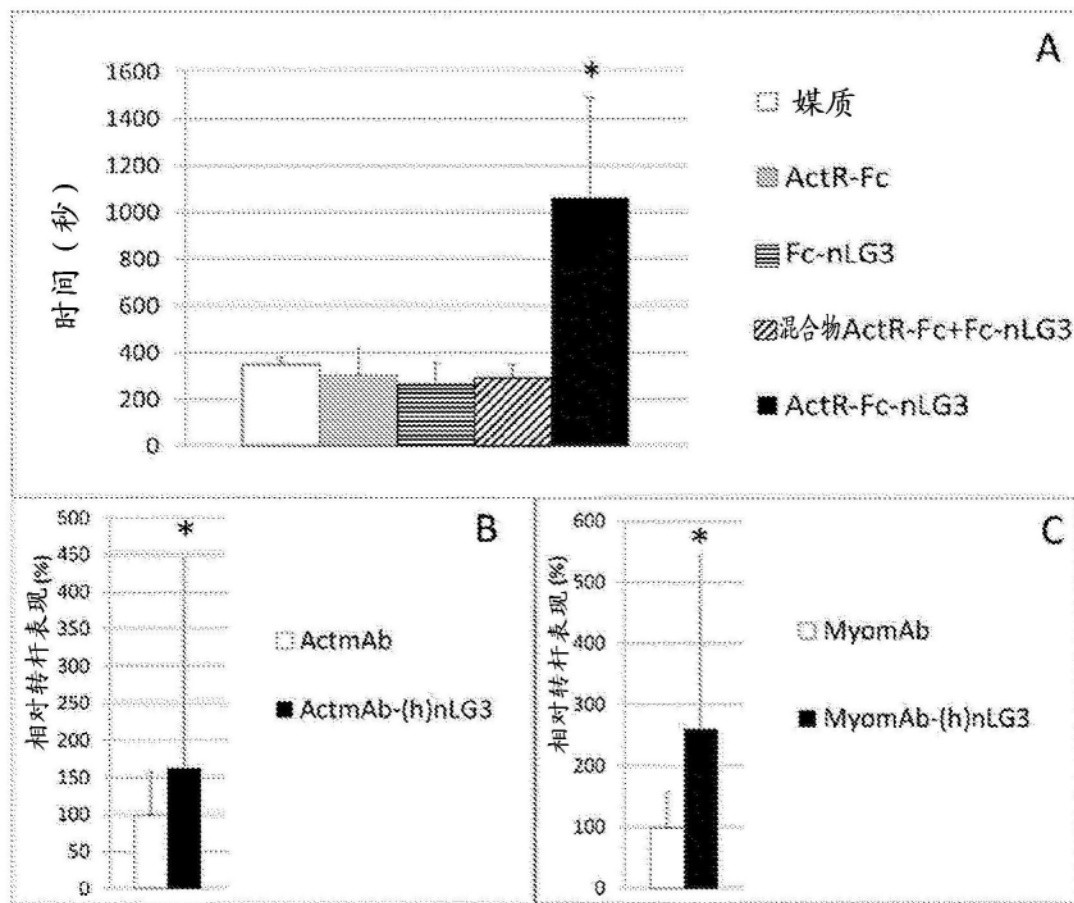


图5

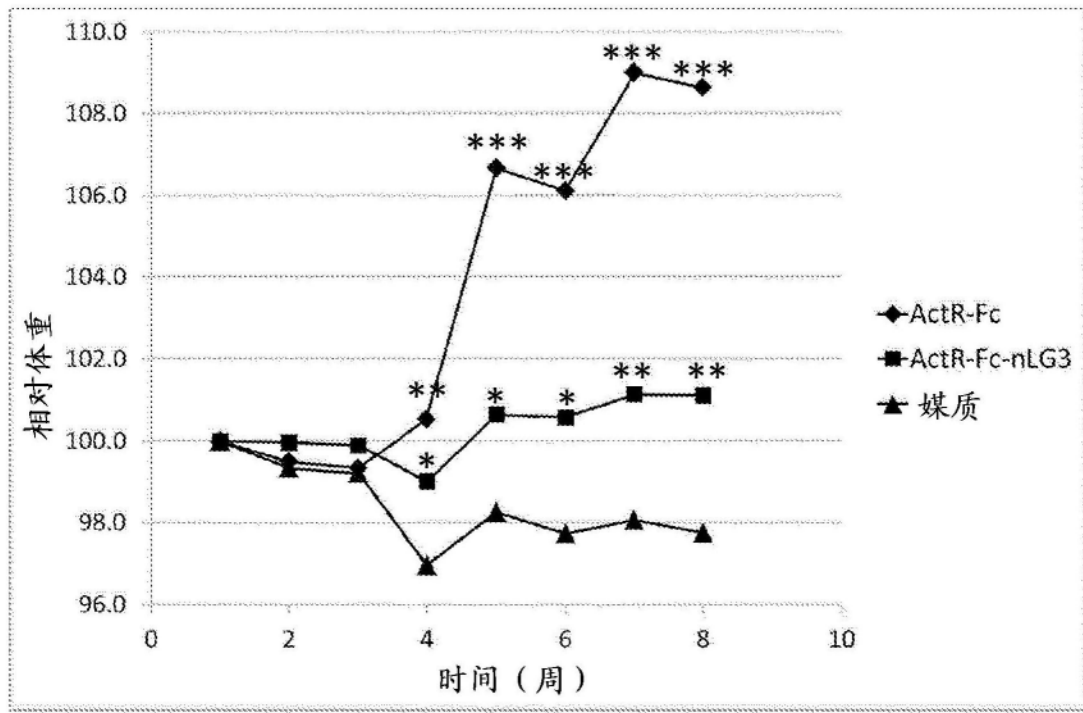


图6

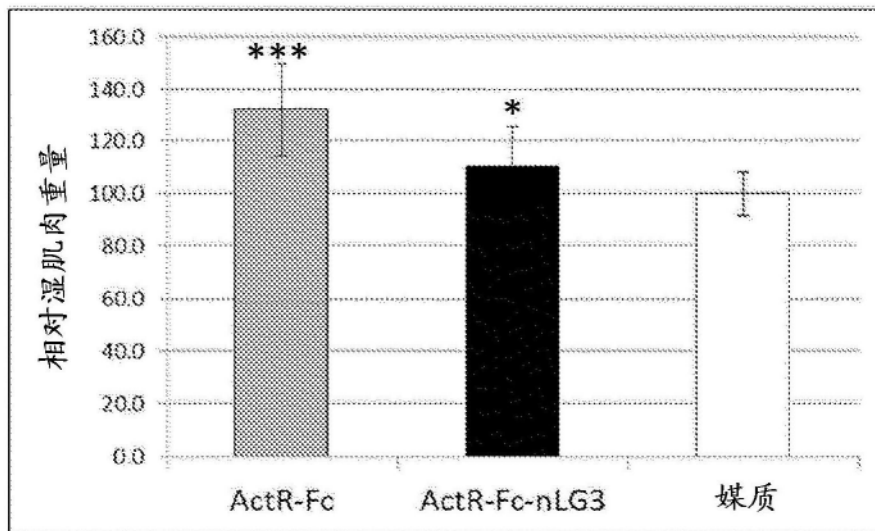


图7

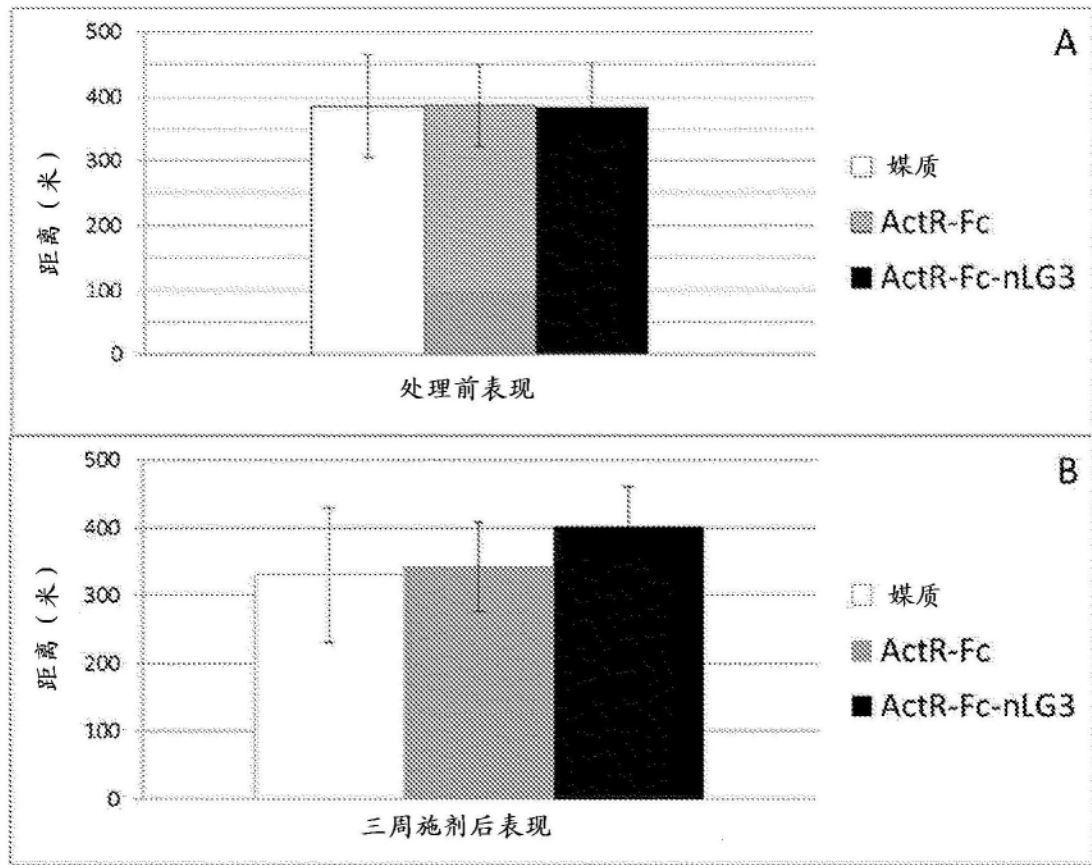


图8

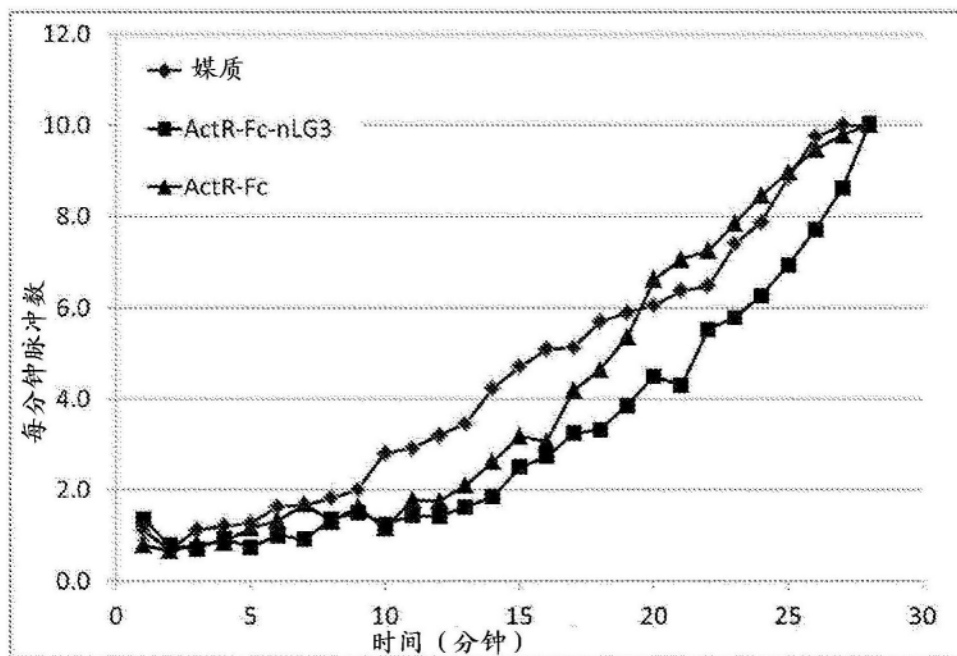


图9

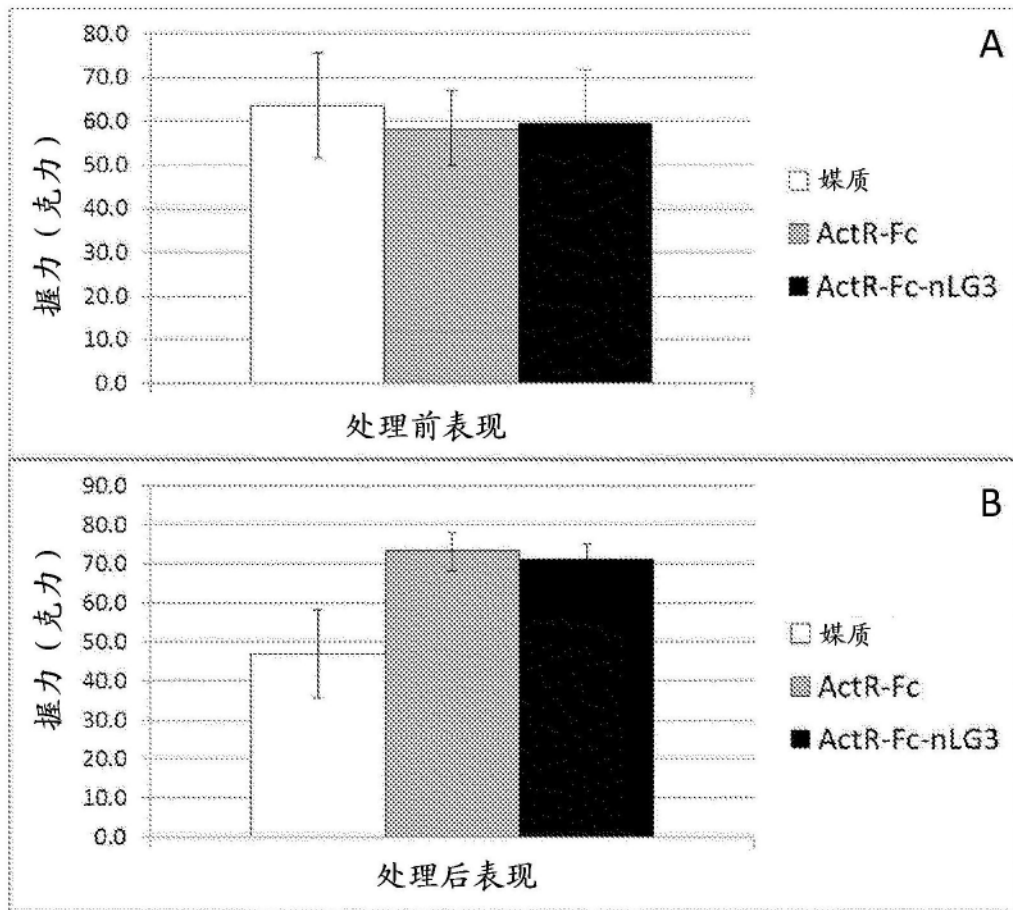


图10

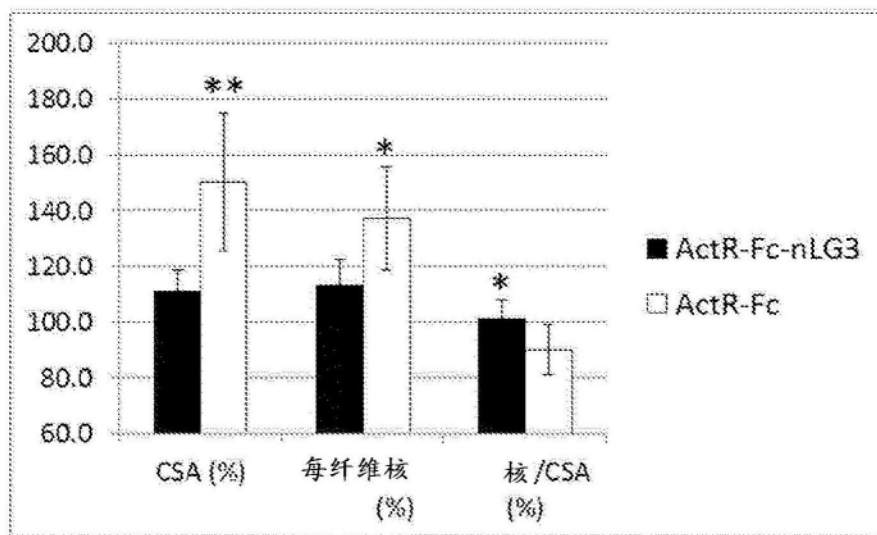


图11

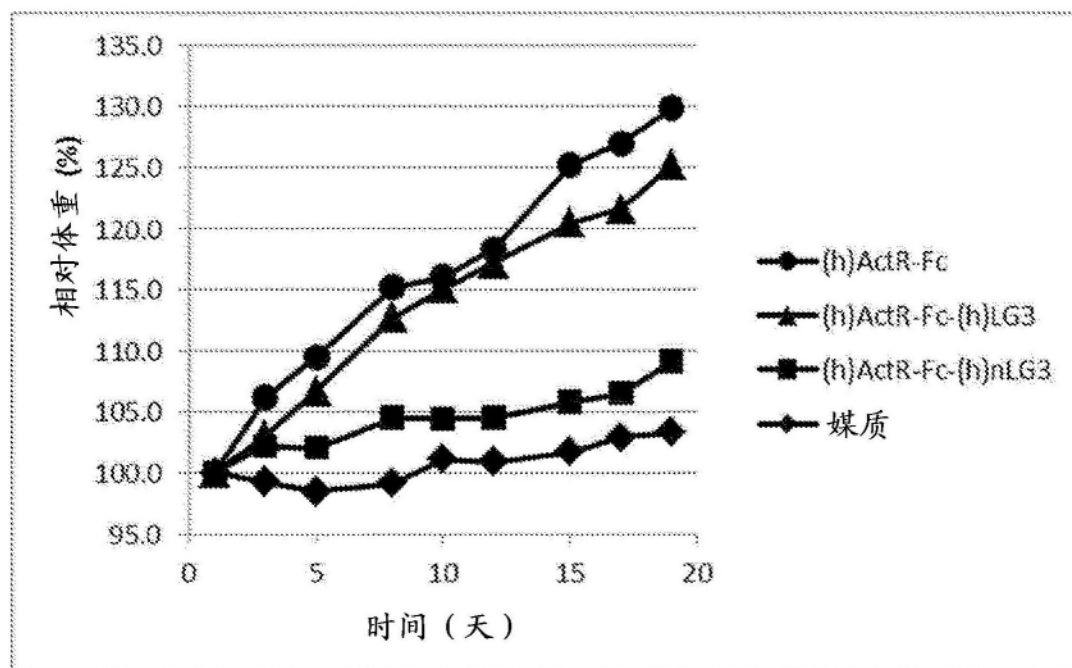


图12