



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109414489 B

(45) 授权公告日 2022. 08. 16

(21) 申请号 201780035683.6

(22) 申请日 2017.04.07

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109414489 A

(43) 申请公布日 2019.03.01

(30) 优先权数据
62/320,117 2016.04.08 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.12.07

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/026711 2017.04.07

(87) PCT国际申请的公布数据
W02017/177199 EN 2017.10.12

(73) 专利权人 埃缇健康公司D/B/A泽尔拜尔
地址 美国弗吉尼亚州

(72) 发明人 金伯利·A·凯利
朱莉恩·迪马斯特洛玛特欧

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限
责任公司 11219
专利代理师 金海霞 杨青

(51) Int.Cl.
A61K 39/00 (2006.01)

审查员 张丽颖

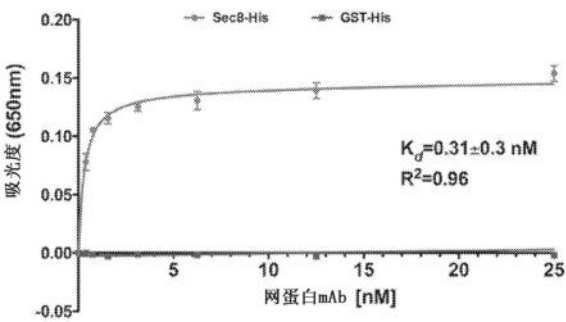
权利要求书2页 说明书34页
序列表49页 附图12页

(54) 发明名称

网蛋白-1结合抗体及其用途

(57) 摘要

本公开的各个方面提供了用于治疗以网蛋白-1的表面表达为特征的癌症的组合物和方法。在某些实施方式中,本公开提供了抗网蛋白-1抗体。在某些实施方式中,所述抗网蛋白-1抗体被偶联到靶向组成部分(例如治疗性组成部分或可检测标记物)。



1. 一种抗体或抗原结合片段,其特异性结合到细胞表面暴露的网蛋白-1,其中所述抗体或抗原结合片段包含由如SEQ ID NO:24所示的序列组成的重链可变区和由如SEQ ID NO:46所示的序列组成的轻链可变区;或者

其中所述抗体或抗原结合片段包含由如SEQ ID NO:68所示的序列组成的重链可变区和由如SEQ ID NO:90所示的序列组成的轻链可变区。

2. 权利要求1的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体包含由如SEQ ID NO:24所示的序列组成的重链可变区和由如SEQ ID NO:46所示的序列组成的轻链可变区。

3. 权利要求1的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体包含由如SEQ ID NO:68所示的序列组成的重链可变区和由如SEQ ID NO:90所示的序列组成的轻链可变区。

4. 权利要求1至3任一项的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体特异性结合如SEQ ID NO:92所示的氨基酸序列。

5. 权利要求1的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体被偶联到靶向剂。

6. 权利要求5的抗体或抗原结合片段,其中所述靶向剂是可检测组成部分。

7. 权利要求6的抗体或抗原结合片段,其中所述可检测组成部分选自放射性同位素、磁性化合物、x-射线吸收剂、化学化合物、生物学标签和荧光分子。

8. 权利要求5的抗体或抗原结合片段,其中所述靶向剂是治疗剂。

9. 权利要求8的抗体或抗原结合片段,其中所述治疗剂是细胞毒性组成部分或免疫调节性组成部分。

10. 权利要求5至9任一项的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体通过连接物偶联到所述靶向剂。

11. 权利要求10的抗体或抗原结合片段,其中所述连接物是柔性氨基酸序列。

12. 权利要求10的抗体或抗原结合片段,其中所述连接物是光连接物。

13. 权利要求5至9任一项的抗体或抗原结合片段,其中所述靶向剂包含生理惰性纳米粒子。

14. 权利要求13的抗体或抗原结合片段,其中所述纳米粒子是磁性、荧光或放射性的。

15. 权利要求5至9任一项的抗体或抗原结合片段,其中所述靶向剂包含荧光染料。

16. 一种抗体或抗原结合片段,其特异性结合到细胞表面暴露的网蛋白-1抗原,并包含6个互补决定区(CDR):CDRH1,CDRH2,CDRH3,CDRL1,CDRL2和CDRL3,

其中CDRH1由如SEQ ID NO:18所示的序列组成,CDRH2由如SEQ ID NO:20所示的序列组成,CDRH3由如SEQ ID NO:22所示的序列组成,CDRL1由如SEQ ID NO:40所示的序列组成,CDRL2由如SEQ ID NO:42所示的序列组成,并且CDRL3由如SEQ ID NO:44所示的序列组成;或者

其中CDRH1由如SEQ ID NO:62所示的序列组成,CDRH2由如SEQ ID NO:64所示的序列组成,CDRH3由如SEQ ID NO:66所示的序列组成,CDRL1由如SEQ ID NO:84所示的序列组成,CDRL2由如SEQ ID NO:86所示的序列组成,并且CDRL3由如SEQ ID NO:88所示的序列组成。

17. 权利要求16的抗体或抗原结合片段,其中CDRH1由如SEQ ID NO:18所示的序列组成,CDRH2由如SEQ ID NO:20所示的序列组成,CDRH3由如SEQ ID NO:22所示的序列组成,CDRL1由如SEQ ID NO:40所示的序列组成,CDRL2由如SEQ ID NO:42所示的序列组成,并且CDRL3由如SEQ ID NO:44所示的序列组成。

18. 权利要求17的抗体或抗原结合片段,其包含SEQ ID NO:24的重链可变结构域序列和SEQ ID NO:46的轻链可变结构域序列。

19. 权利要求16的抗体或抗原结合片段,其中CDRH1由如SEQ ID NO:62所示的序列组成,CDRH2由如SEQ ID NO:64所示的序列组成,CDRH3由如SEQ ID NO:66所示的序列组成,CDRL1由如SEQ ID NO:84所示的序列组成,CDRL2由如SEQ ID NO:86所示的序列组成,并且CDRL3由如SEQ ID NO:88所示的序列组成。

20. 权利要求19的抗体或抗原结合片段,其包含SEQ ID NO:68的重链可变结构域序列和SEQ ID NO:90的轻链可变结构域序列。

21. 权利要求1至20任一项的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段是单克隆抗体、人源化抗体、双体抗体、嵌合抗体、Fab片段、F(ab')₂片段、亲和体或Fv片段。

22. 权利要求1至20任一项的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含由如SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:59所示的序列组成的重链恒定结构域。

23. 权利要求1至20任一项的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含选自IgG、IgG1、IgG2、IgG2A、IgG2B、IgG2C、IgG3、IgG4、IgA1、IgA2、IgD、IgM和IgE恒定结构域的重链恒定结构域。

24. 权利要求1至20任一项的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段被偶联到选自荧光试剂、发光试剂、酶试剂和放射性试剂的试剂。

25. 一种组合物,其包含权利要求1至24任一项的抗体或抗原结合片段,并任选地还包含可药用赋形剂。

26. 一种分离的核酸,其编码权利要求1至24任一项的抗体或抗原结合片段。

27. 一种分离的细胞,其包含权利要求26的分离的核酸。

28. 权利要求27的分离的细胞,其中所述细胞是细菌细胞、酵母细胞、哺乳动物细胞或昆虫细胞。

29. 权利要求27或28的分离的细胞,其中所述细胞是杂交瘤细胞。

30. 权利要求1至24任一项的抗体或抗原结合片段、权利要求25的组合物、权利要求26的分离的核酸、或者权利要求27至29任一项的分离的细胞在制备用于治疗对象中的癌症的药物中的用途。

31. 权利要求1至24任一项的抗体或抗原结合片段、权利要求25的组合物、权利要求26的分离的核酸、或者权利要求27至29任一项的分离的细胞在制备用于检测对象中的癌细胞的药物中的用途。

32. 权利要求30或31的用途,其中所述抗体或组合物以1ng/kg至100mg/kg范围内的剂量给药。

33. 权利要求30或31的用途,其中所述癌细胞是卵巢癌细胞、食管癌细胞、头颈部鳞状细胞癌细胞、前列腺癌细胞、肺癌细胞或胰腺癌细胞。

34. 权利要求33的用途,其中所述癌细胞是胰腺导管腺癌细胞。

35. 权利要求30或31的用途,其中所述对象是哺乳动物。

36. 权利要求35的用途,其中所述对象为人类。

网蛋白-1结合抗体及其用途

[0001] 相关申请

[0002] 本申请根据《美国法典》第35编第119(e)节要求于2016年4月8日提交的名称为“网蛋白-1结合抗体及其用途 (PLECTIN-1 BINDING ANTIBODIES AND USES THEREOF)”的美国临时专利序列号62/320,117的申请日,其全部内容通过引用并入本文。

背景技术

[0003] 在美国,胰腺导管腺癌(PDAC)是癌症死亡的第四主导原因,显示出引起死亡的快速临床进程。一旦诊断后,PDAC的存活期中值为6个月,5年存活率仅为3%(Li等,Lancet 363:1049-1057(2004))。

[0004] 由于化疗和放疗仅具有适度益处,并且手术只能在20%的患者中进行,因此允许手术切除的早期检测为更长的存活期提供了最佳希望(Yeo等,Ann Surg 222:580-588(1995);讨论588-592)。事实上,在高危患者组(例如遗传性癌症综合征、慢性胰腺炎和新发糖尿病)中检测PDAC或高等级前兆,代表了癌症诊断方法中关键的尚未满足的需求(Brentnall等,Ann.Intern.Med.131:247-255(1999);Canto等,Clin.Gastroenterol.Hepatol.2:606-621(2004))。

[0005] 血清CA-19-9是一种临床上使用的生物标志物;然而,它缺乏检测早期PDAC所需的灵敏度(Goggins,J.Clin.Oncol.23:4524-4531(2005))。此外,腹部横截面成像已被证明对在高危患者中检测早期PDAC来说不可靠(Pelaez-Luna等,Am J Gastroenterol 102:2157-2163(2007))。

[0006] 因此,在本医学领域中,鉴定生物标志物以用于开发作为诊断试剂的结合配体例如用于检测肿瘤前/早期侵入性病变的成像探针以及用于治疗,具有高优先级。

发明内容

[0007] 本公开的各个方面涉及下述认知,即临床上有用的基于抗体的药剂例如抗体药物偶联物(ADC)的成功开发,受到所述药剂对其靶的特异性和选择性限制。网蛋白-1以一种有用的生物标志物,可用于各种不同的癌症,包括卵巢癌、食道癌和头颈鳞状细胞癌以及胰腺导管腺癌。与抗体靶例如被本妥昔单抗瑞他汀(Brentuximab vedotin)靶向的CD30和被阿杜曲妥珠单抗美坦新(Ado-trastuzumab Emtansine)靶向的Her2形成对比,网蛋白-1是特别有用的靶,因为它在某些癌细胞(例如胰腺导管腺癌细胞、卵巢癌细胞等)中专一地存在于细胞表面上,从而提供了精妙的特异性和选择性。因此,在某些实施方式中,本公开涉及特异性结合到癌细胞表面上的网蛋白-1的抗体和抗原结合片段及其使用方法。在某些实施方式中,本公开所描述的抗网蛋白-1抗体与表达网蛋白-1的细胞的结合引起所述细胞死亡(例如引发凋亡)。

[0008] 在某些方面,本公开提供了一种抗体或抗原结合片段,其特异性结合与SEQ ID NO:92具有至少85%同一性的氨基酸序列。在某些方面,本公开提供了一种抗体或抗原结合片段,其特异性结合与SEQ ID NO:92具有至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少

98%或至少99%同一性的氨基酸序列。在某些实施方式中,所述抗体特异性结合如SEQ ID NO:92所示的氨基酸序列。

[0009] 在某些方面,本公开提供了一种抗体或抗原结合片段,其特异性结合到细胞表面暴露的网蛋白-1抗原并包含6个互补决定区(CDR):CDRH1,CDRH2,CDRH3,CDRL1,CDRL2和CDRL3,其中CDRH1包含如SEQ ID NO:18所示的序列,CDRH2包含如SEQ ID NO:20所示的序列,CDRH3包含如SEQ ID NO:22所示的序列,CDRL1包含如SEQ ID NO:40所示的序列,CDRL2包含如SEQ ID NO:42所示的序列,并且CDRL3包含如SEQ ID NO:44所示的序列;或者其中CDRH1包含如SEQ ID NO:62所示的序列,CDRH2包含如SEQ ID NO:64所示的序列,CDRH3包含如SEQ ID NO:66所示的序列,CDRL1包含如SEQ ID NO:84所示的序列,CDRL2包含如SEQ ID NO:86所示的序列,并且CDRL3包含如SEQ ID NO:88所示的序列。

[0010] 在某些实施方式中,CDRH1包含如SEQ ID NO:18所示的序列,CDRH2包含如SEQ ID NO:20所示的序列,CDRH3包含如SEQ ID NO:22所示的序列,CDRL1包含如SEQ ID NO:40所示的序列,CDRL2包含如SEQ ID NO:42所示的序列,并且CDRL3包含如SEQ ID NO:44所示的序列。

[0011] 在某些方面,本公开提供了一种抗体或抗原结合片段,其特异性结合到细胞表面暴露的网蛋白-1,其中所述抗体或抗原结合片段包含重链可变区,所述重链可变区包含具有如SEQ ID NO:22或SEQ ID NO:66所示的序列的互补决定区3(CDRH3)。在某些实施方式中,所述抗体还包含轻链可变区,所述轻链可变区包含具有如SEQ ID NO:44或SEQ ID NO:88所示的序列的互补决定区3(CDRL3)。

[0012] 在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段包含SEQ ID NO:24的重链可变结构域序列。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段包含SEQ ID NO:46的轻链可变结构域序列。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段包含SEQ ID NO:24的重链可变结构域序列和SEQ ID NO:46的轻链可变结构域序列。

[0013] 在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段的CDRH1包含如SEQ ID NO:62所示的序列,CDRH2包含如SEQ ID NO:64所示的序列,CDRH3包含如SEQ ID NO:66所示的序列,CDRL1包含如SEQ ID NO:84所示的序列,CDRL2包含如SEQ ID NO:86所示的序列,并且CDRL3包含如SEQ ID NO:88所示的序列,

[0014] 在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段包含SEQ ID NO:68的重链可变结构域序列。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段包含SEQ ID NO:90的轻链可变结构域序列。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段包含SEQ ID NO:68的重链可变结构域序列和SEQ ID NO:90的轻链可变结构域序列。

[0015] 在某些方面,本公开提供了一种抗体或抗原结合片段,其特异性结合到细胞表面暴露的网蛋白-1,其中所述抗体或抗原结合片段包含具有如SEQ ID NO:24或SEQ ID NO:68所示的序列的重链可变区。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段还包含具有如SEQ ID NO:46或SEQ ID NO:90所示的序列的轻链可变区。

[0016] 在某些实施方式中,所述抗体包含具有如SEQ ID NO:24所示的序列的重链可变区和具有如SEQ ID NO:46所示的序列的轻链可变区。

[0017] 在某些实施方式中,所述抗体包含具有如SEQ ID NO:68所示的序列的重链可变区和具有如SEQ ID NO:90所示的序列的轻链可变区。

[0018] 在某些方面,本公开提供了一种抗体,其包含具有与SEQ ID NO:15享有至少85%同一性的序列集的重链可变区和与SEQ ID NO:37享有至少85%同一性的轻链可变区。在某些方面,本公开提供了一种抗体,其包含具有与SEQ ID NO:15享有至少90% (例如至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%) 同一性的序列集的重链可变区和与SEQ ID NO:37享有至少90% (例如至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%) 同一性的轻链可变区。

[0019] 在某些方面,本公开提供了一种抗体,其包含具有与SEQ ID NO:59享有至少85%同一性的序列集的重链可变区和与SEQ ID NO:81享有至少85%同一性的轻链可变区。在某些方面,本公开提供了一种抗体,其包含具有与SEQ ID NO:59享有至少90% (例如至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%) 同一性的序列集的重链可变区和与SEQ ID NO:81享有至少90% (例如至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%) 同一性的轻链可变区。

[0020] 在某些实施方式中,本公开描述的抗体或抗原结合片段包含具有如SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:59所示的序列的重链恒定结构域。

[0021] 在某些实施方式中,本公开描述的抗体或抗原结合片段包含选自IgG、IgG1、IgG2、IgG2A、IgG2B、IgG2C、IgG3、IgG4、IgA1、IgA2、IgD、IgM和IgE恒定结构域的重链恒定结构域。

[0022] 在某些实施方式中,本公开描述的抗体或抗原结合片段是单克隆抗体、人源化抗体、双体抗体、嵌合抗体、Fab片段、F(ab')₂片段、亲和体或Fv片段。

[0023] 在某些实施方式中,本公开涉及靶向网蛋白-1的抗体-药物偶联物。在某些实施方式中,本公开描述的抗体(例如抗网蛋白-1抗体)被偶联到靶向剂。在某些实施方式中,所述靶向剂是可检测组成部分。在某些实施方式中,所述可检测组成部分选自放射性同位素、磁性化合物、x-射线吸收剂、化学化合物、生物学标签和荧光分子。

[0024] 在某些实施方式中,所述靶向剂是治疗剂。在某些实施方式中,所述治疗剂是细胞毒性组成部分或免疫调节性组成部分。

[0025] 在某些实施方式中,所述抗体通过连接物偶联到所述靶向剂。在某些实施方式中,所述连接物是柔性氨基酸序列。在某些实施方式中,所述连接物是光连接物。

[0026] 在某些实施方式中,所述靶向剂包含生理惰性纳米粒子。在某些实施方式中,所述纳米粒子是磁性、荧光或放射性的。在某些实施方式中,所述靶向剂包含荧光染料。

[0027] 在某些方面,本公开提供了一种抗体或抗原结合片段,其与本公开描述的抗体或抗原结合片段(例如抗网蛋白-1抗体)竞争或交叉竞争与如SEQ ID NO:92所示的氨基酸序列的结合。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段以所述抗体或抗原结合片段与其抗原之间低于 10^{-6} M的平衡解离常数K_d竞争或交叉竞争。

[0028] 在某些方面,本公开提供了一种组合物,其包含本公开所描述的抗体(例如抗网蛋白-1抗体),任选地还包含可药用赋形剂。

[0029] 在某些方面,本公开提供了一种分离的核酸,其编码包含三个互补决定区(CDR)CDRH1、CDRH2和CDRH3的蛋白质,其中CDRH3包含如SEQ ID NO:22所示的序列。在某些实施方式中,CDRH1包含如SEQ ID NO:18所示的序列。在某些实施方式中,CDRH2包含如SEQ ID NO:20所示的序列。

[0030] 在某些方面,本公开提供了一种分离的核酸,其编码包含三个互补决定区(CDR)

CDRL1、CDRL2和CDRL3的蛋白质,其中CDRL3包含如SEQ ID NO:44所示的序列。在某些实施方式中,CDRL1包含如SEQ ID NO:40所示的序列。在某些实施方式中,CDRL2包含如SEQ ID NO:42所示的序列。

[0031] 在某些方面,本公开提供了一种分离的核酸,其编码包含三个互补决定区(CDR)CDRH1、CDRH2和CDRH3的蛋白质,其中CDRH3包含如SEQ ID NO:66所示的序列。在某些实施方式中,CDRH1包含如SEQ ID NO:62所示的序列。在某些实施方式中,CDRH2包含如SEQ ID NO:64所示的序列。

[0032] 在某些方面,本公开提供了一种分离的核酸,其编码包含三个互补决定区(CDR)CDRL1、CDRL2和CDRL3的蛋白质,其中CDRL3包含如SEQ ID NO:88所示的序列。在某些实施方式中,CDRL1包含如SEQ ID NO:84所示的序列。在某些实施方式中,CDRL2包含如SEQ ID NO:86所示的序列。

[0033] 在某些方面,本公开提供了一种分离的核酸,其包含如选自SEQ ID NO:15、24、37、46、59、68、81或90的序列所示的序列。

[0034] 在某些方面,本公开提供了一种分离的细胞(例如宿主细胞),其包含本公开所描述的核酸。在某些实施方式中,所述分离的细胞是细菌细胞、酵母细胞、哺乳动物细胞或昆虫细胞。在某些实施方式中,所述细胞是杂交瘤细胞。

[0035] 在某些方面,本公开提供了一种用于将药剂靶向对象中的癌细胞的方法,所述方法包括向所述对象给药偶联到靶向剂的本公开所描述的抗体或组合物(例如抗网蛋白-1抗体或包含抗网蛋白-1抗体的组合物),其中所述抗体结合所述对象中所述癌细胞表面上的网蛋白-1。

[0036] 在某些方面,本公开提供了一种用于治疗癌症的方法,所述方法包括向患有癌症的对象给药有效量的本公开所描述的抗体或组合物(例如抗网蛋白-1抗体或包含抗网蛋白-1抗体的组合物)。

[0037] 在某些方面,本公开提供了一种用于检测癌细胞的方法,所述方法包括向患有癌症的对象给药有效量的本公开所描述的抗体或组合物(例如抗网蛋白-1抗体或包含抗网蛋白-1抗体的组合物)。

[0038] 在本公开描述的方法的某些实施方式中,所述抗体或组合物以1ng/kg至100mg/kg范围内的剂量给药。

[0039] 在本公开描述的方法的某些实施方式中,所述癌细胞是卵巢癌细胞、食管癌细胞、头颈部鳞状细胞癌细胞或胰腺癌细胞。在某些实施方式中,所述癌细胞是胰腺导管腺癌细胞。在本公开描述的方法的某些实施方式中,所述对象是哺乳动物,任选为人类。

附图说明

[0040] 图1示出了不同克隆在YapC或HPDE包被的平板上的体外验证。

[0041] 图2示出了使用细胞杀灭测定法的所述细胞系的进一步体外验证。

[0042] 图3A-3B示出了PAb1在重组人网蛋白-1蛋白的C-端部分(图3A,Sec8-His)和网蛋白-1阳性L3.6p1癌细胞(图3B)上的结合特异性。

[0043] 图4A-4G示出了PAb1在L3.6p1网蛋白-1阳性癌细胞中的内化。图4A-4B示出了L3.6p1在PAb1(图4A)和IgG对照(图4B)染色后与内体标志物Lamp-1合并的代表性共聚焦图

像。还示出了Lamp-1 (图4C)、PAb1 (图4D) 和LAMP-1与PAb1的共定位 (图4E) 的染色。图4F示出的数据表明显著比例的PAb1与Lamp-1融合, 而IgG对照不是如此。图4G示出了在37℃、4℃下温浴或与过量的冷PAb1组合后, 在L3.6pl网蛋白-1阳性细胞和LNCap网蛋白-1阴性细胞中内化的¹²⁵I-PAb1放射性的定量; Comp.是指竞争测定法。

[0044] 图5A-5D示出了在用PAb1处理后由凋亡造成的癌细胞死亡的诱导。图5A示出了L3.6pl细胞的荧光减一 (fluorescent minus one) (FMO) 流式细胞术。图5B示出了对照IgG处理72h后的L3.6pl膜联蛋白V阳性细胞。图5C示出了PAb1处理72h后的L3.6pl膜联蛋白V阳性细胞。图5D示出了在PAb1处理后, 与对照IgG相比L3.6pl癌细胞经历明显更多的凋亡 (D)。*, $p < 0.05$ 。

[0045] 图6A-6D示出了PAb1处理对YapC癌细胞的微管蛋白各向异性的影响。图6A示出了在未处理的情况下在微管蛋白染色后YapC的共聚焦显微术图像。图6B示出了在一甲基澳瑞他汀E (MMAE) 处理后, 在微管蛋白染色10min后YapC的共聚焦显微术图像。图6C示出了在PAb1处理后, 在微管蛋白染色24h后YapC的共聚焦显微术图像。图6D示出了与未处理的对照相比, 在用PAb1处理的细胞中各向异性的降低。

[0046] 图7A-7C示出了在YapC癌细胞中PAb1与微管蛋白的共定位。图7A示出了在微管蛋白染色后YapC细胞的共聚焦显微术图像。图7B示出了在PAb1染色后YapC细胞的共聚焦显微术图像。图7C示出了微管蛋白染色和PAb1染色的共定位 (箭头)。

[0047] 图8A-8E示出了带有皮下YapC肿瘤的免疫受损小鼠的体内PAb1剂量升级治疗。图8A示出了在治疗11天后, 与对照IgG小鼠相比, 在给药3mg/kg PAb1的小鼠中肿瘤体积明显更低。1mg/kg PAb1治疗组在第14天引发肿瘤体积的显著减小。与0.3mg/kg组相比, 两个较高剂量PAb1的组显示出明显更低的肿瘤体积。*, $p < 0.05$, IgG相比于3mg/kg PAb1; #, $p < 0.05$, IgG相比于1mg/kg PAb1; °, $p < 0.05$, 0.3相比于3mg/kg PAb1; •, $p < 0.05$, 0.3相比于1mg/kg PAb1。图8B示出了每组动物的平均体重。注意在整个治疗持续时间内所述动物没有体重减轻。

具体实施方式

[0048] 结合网蛋白-1的抗体

[0049] 本公开提供了结合癌细胞表面上的网蛋白-1的抗体和抗原结合片段。本公开的单克隆抗体可以是鼠类、人源化或嵌合的, 或采取其他形式。本公开的抗体以及本公开的抗体的生产和鉴定方法的详细描述被提供在本文中。

[0050] 网蛋白-1是一种高分子量蛋白 (500kDa), 其除了将细胞骨架锚定到细胞质膜和核膜之外, 还将中间纤维连接到微管和微丝 (综述在Sonnenberg, 等, Exp Cell Res 313: 2189-2203 (2007) 中)。

[0051] 通常, 在正常的胰腺导管细胞中网蛋白-1的水平低, 但在具有某些癌症的细胞 (例如先兆胰腺上皮内瘤变 (PanIN)、胰腺导管腺癌细胞 (PDAC)、卵巢癌细胞等) 中它的表达被上调。网蛋白-1在正常成纤维细胞中表现出独特的细胞质和核定位, 然而在具有某些癌症的细胞 (例如PDAC) 中观察到在细胞膜上的异常表达。在自体免疫病症副肿瘤天疱疮和相关的淋巴组织增生性瘤变Castleman病中, 也已观察到网蛋白-1的改变的亚细胞定位 (Aho等, J Invest Dermatol 113:422-423 (1999))。网蛋白-1在信号转导中也起重要作用。因此, 在

具有某些癌症的细胞(例如先兆胰腺上皮内瘤变(PanIN)、胰腺导管腺癌细胞(PDAC)、卵巢癌细胞等)中,网蛋白-1可能对调控与癌发生相关的细胞迁移、极性和能量代谢的信号转导途径有影响。因此,在某些实施方式中,本公开提供了结合癌细胞表面上的网蛋白-1的抗体和抗原结合片段。

[0052] 在某些实施方式中,抗体,也被称为免疫球蛋白,是由两条各约25kDa的轻(L)链和两条各约50kDa的重(H)链构成的四聚体糖基化蛋白质。在抗体中可以存在两种类型的轻链,被称为 λ 和 κ 。取决于重链的恒定结构域的氨基酸序列,免疫球蛋白可以被分配到5个主要类别:A,D,E,G和M,它们中的几类可以被进一步分成亚类(同种型),例如IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA₁和IgA₂。每条轻链通常包括N-端可变(V)结构域(V_L)和恒定(C)结构域(C_L)。每条重链通常包括N-端V结构域(V_H)、3或4个C结构域(C_H1-3)和铰链区。最靠近V_H的C_H结构域被命名为C_H1。V_H和V_L结构域由被称为构架区的4个序列相对保守的区域(FR1、FR2、FR3和FR4)构成,这些构架区为3个高变序列区域(互补决定区,CDR)形成支架。CDR含有大多数负责抗体与抗原的特异性相互作用的残基。CDR被称为CDR1、CDR2和CDR3。因此,重链上的CDR组分被称为CDRH1、CDRH2和CDRH3,而轻链上的CDR组分被称为CDRL1、CDRL2和CDRL3。CDR通常是指Kabat CDR,如《免疫学重要的蛋白质的序列》(Sequences of Proteins of Immunological Interest,US Department of Health and Human Services(1991),Kabat等主编)中所述。表征抗原结合位点的另一个标准是参照如Chothia所述的高变环。参见例如Chothia,D.等,(1992)J.Mol.Biol.227:799-817;和Tomlinson等,(1995)EMBO J.14:4628-4638。另一个标准是由Oxford Molecular的AbM抗体建模软件所使用的AbM定义。总的来说,参见例如“抗体可变结构域的蛋白质序列和结构分析”(Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains),在《抗体工程实验室手册》(Antibody Engineering Lab Manual,Diebel,S和Kontermann,R.主编,Springer-Verlag,Heidelberg)中。参照Kabat CDR描述的实施方式可以可替代地使用参照Chothia高变环或AbM定义的高变环或任何这些方法的组合的类似描述的关系来进行。

[0053] 在某些实施方式中,本公开的抗网蛋白-1抗体和本公开的编码所述抗体的核酸分子包括在下面的表1中示出的CDR氨基酸和核酸序列。

[0054] 表1.

[0055]

抗体	CDRH1	CDRH2	CDRH3	CDRL1	CDRL2	CDRL3
Pab2						
氨基酸:	(SEQ ID NO: 18)	(SEQ ID NO: 20)	(SEQ ID NO: 22)	(SEQ ID NO: 40)	(SEQ ID NO: 42)	(SEQ ID NO: 44)
核酸:	(SEQ ID NO: 7)	(SEQ ID NO: 9)	(SEQ ID NO: 11)	(SEQ ID NO: 29)	(SEQ ID NO: 31)	(SEQ ID NO: 33)
Pab1						
氨基酸:	(SEQ ID NO: 62)	(SEQ ID NO: 64)	(SEQ ID NO: 66)	(SEQ ID NO: 84)	(SEQ ID NO: 86)	(SEQ ID NO: 88)
核酸:	(SEQ ID NO: 51)	(SEQ ID NO: 53)	(SEQ ID NO: 55)	(SEQ ID NO: 73)	(SEQ ID NO: 75)	(SEQ ID NO: 77)

[0056] 在某些实施方式中,本公开的抗网蛋白-1结合剂(例如抗网蛋白-1抗体)包括任何包含为表1中示出的任一抗体所提供的CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2或CDRL3或其组合的抗体或抗原结合片段。在某些实施方式中,抗网蛋白-1结合剂包含表1中示出的任一抗体的CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3、本公开还包括编码为表1中示出的任一抗体

所提供的CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2或CDRL3的任何核酸序列。抗体重链和轻链CDR3结构域可能在抗体对抗原的结合特异性/亲和性中发挥特别重要的作用。因此,本公开的抗网蛋白-1抗体或其核酸分子可以至少包含如表1中所示或如SEQ ID NO:15、22、24、37、44、46、59、66、68、81、88或90所示的抗体的重链和/或轻链CDR3。

[0057] 所述抗体的重链可变区和轻链可变区的完整氨基酸和核酸序列列于表2中。

[0058] 表2.

抗体	重链可变区	轻链可变区
PAb2 氨基酸: 核酸:	SEQ ID NO: 24 SEQ ID NO: 13	SEQ ID NO: 46 SEQ ID NO: 35
PAb1 氨基酸: 核酸:	SEQ ID NO: 68 SEQ ID NO: 57	SEQ ID NO: 90 SEQ ID NO: 79

[0060] 在某些实施方式中,本公开的抗网蛋白抗体包括任何包含如表1中所示或如本公开的序列表(例如SEQ ID NO:15、24、37、46、59、68、81或90)中所描述的重链可变结构域或轻链可变结构域或两者的抗体。本公开还包括编码包含如表1中所示或如本公开的序列表(例如SEQ ID NO:4、13、26、35、48、57、70或79)中所描述的重链可变结构域或轻链可变结构域核酸序列或两者的抗体的任何核酸分子。

[0061] 本公开的抗网蛋白-1抗体可以任选地包含抗体恒定区或其部分。例如, V_L 结构域可以在其C-末端端附连到轻链恒定结构域如 C_k 或 C_λ 。同样地, V_H 结构域或其部分可以附连到重链如IgA、IgD、IgE、IgG和IgM以及任何同种型亚类的全部或一部分。抗体可以包括适合的恒定区(参见例如Kabat等,《免疫学重要的蛋白质的序列》(Sequences of Proteins of Immunological Interest, No.91-3242, National Institutes of Health Publications, Bethesda, Md. (1991))。因此,在本公开范围内的抗体可以包含与本领域中已知的恒定区组合的 V_H 和 V_L 结构域或其抗原结合部分。在某些实施方式中,本公开的抗网蛋白-1抗体包含的重链恒定区包含由SEQ ID NO:4、14、26、36、48、58、70或80表示的序列。

[0062] 在某些实施方式中,所述 V_H 和/或 V_L 结构域可以被恢复到种系序列,例如使用常规的分子生物学技术将这些结构域的FR突变,以匹配由种系细胞产生的FR。在其他实施方式中,所述FR序列仍然与共有种系序列不同。

[0063] 在某些实施方式中,抗网蛋白-1抗体或抗原结合片段可以包括或不包括所述抗体的构架区,例如如SEQ ID NO:6、8、10、12、17、19、21、23、28、30、32、34、39、41、43、45、50、52、54、56、61、63、65、67、72、74、76、78、83或85所示的。在某些实施方式中,抗网蛋白-1抗体是鼠类抗体。在某些实施方式中,抗网蛋白-1抗体是嵌合或人源化抗体。

[0064] 应该认识到,在某些实施方式中,本公开设想了所述抗体的重链可变区和轻链可变区的氨基酸和核酸序列的变体(例如同源物)。“同源性”是指两个多核苷酸或两个多肽组成部分之间的同一性百分比。术语“实质性同源性”在指称核酸或其片段时,表明当与另一

个核酸(或其互补链)最适比对并进行适当的核苷酸插入或删除时,所述比对的序列存在约90至100%的核苷酸序列同一性。例如,在某些实施方式中,享有实质性同源性的核酸序列具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%的序列同一性。当指称多肽或其片段时,术语“实质性同源性”表明当与另一个多肽最适比对并适当添加间隙、插入或删除时,所述比对的序列存在约90至100%的核苷酸序列同一性。术语“高度保守的”意味着至少80%的同一性,优选为至少90%的同一性,更优选为超过97%的同一性。例如,在某些实施方式中,高度保守的蛋白质享有至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%的同一性。在某些情况下,高度保守可以是指100%的同一性。同一性可以由本领域技术人员通过例如使用本领域技术人员已知的算法和计算机程序容易地确定。

[0065] 在某些实施方式中,本公开的抗网蛋白-1抗体可以以高亲和力结合网蛋白-1,例如以低于 10^{-7} M、 10^{-8} M、 10^{-9} M、 10^{-10} M、 10^{-11} M或更低的Kd。例如,抗网蛋白-1抗体或其抗原结合片段可以以5pM至500nM之间、例如50pM至100nM之间、例如500pM至50nM之间的亲和力结合到网蛋白-1。本公开还包括与本文中描述的任何抗体竞争与网蛋白-1的结合,并具有50nM或更低(例如20nM或更低、10nM或更低、500pM或更低、50pM或更低或5pM或更低)的亲和力的抗体或抗原结合片段。所述抗网蛋白-1抗体的亲和力和结合动力学可以使用本领域中已知的任何方法、包括但不限于生物传感器技术(例如OCTET或BIAcore)来测试。

[0066] 当在本文中使用时,术语“抗体”通常是指免疫球蛋白。本文中也提供了其维持或具有特异性结合能力的所有衍生物。抗体制备物可以是单克隆或多克隆的。

[0067] 当在本文中使用时,术语“抗体片段”或“抗原结合片段”是指抗体的小于全长的任何衍生物。一般来说,抗原结合片段保留全长抗体的至少显著部分的特异性结合能力。抗原结合片段的实例包括但不限于Fab、Fab'、F(ab')₂、scFv、Fv、dsFv、双体抗体、亲和体和Fd片段。抗原结合片段可以通过任何适合的手段来生产。例如抗原结合片段可以通过完整抗体的片段化酶法或化学法生产,或者它可以从编码部分抗体序列的基因重组生产。可替代地,抗原结合片段可以完全或部分合成生产。抗原结合片段可以任选地是单链抗体片段。可替代地,片段可以包含通过例如二硫键连接在一起的多个链。抗原结合片段也可以任选地是多分子复合物。有功能的抗原结合片段通常包含至少约50个氨基酸,更通常地包含至少约200个氨基酸。

[0068] 单链Fv(scFv)是仅由通过多肽连接物彼此共价连接的可变轻链(VL)和可变重链(VH)构成的重组抗原结合片段。VL或VH任一者可以是NH₂-端结构域。所述多肽连接物可以具有可变的长度和组成,只要所述两个可变结构域被桥接而没有严重的空间干扰即可。通常,所述连接物主要包含甘氨酸和丝氨酸残基的区段,并且出于溶解性原因间插有一些谷氨酸或赖氨酸残基。

[0069] 双体抗体是二聚体scFv。双体抗体的组分通常具有比大多数scFv更短的肽连接物,并且它们对缔合成二聚体表现出偏好性。

[0070] Fv片段是由通过非共价相互作用保持在一起的一个VH和一个VL结构域构成的抗原结合片段。术语dsFv在本文中用于指称具有工程化改造的分子间二硫键以使VH-VL对稳定的Fv。

[0071] F(ab')₂片段是本质上与通过在pH 4.0-4.5下用胃蛋白酶消化而从免疫球蛋白

(通常是IgG)获得的片段等同的抗原结合片段。所述片段可以重组生产。

[0072] Fab片段是本质上与通过将F(ab')₂片段中联结两个重链片段的一个或多个二硫桥还原而获得的片段等同的抗原结合片段。所述Fab'片段可以重组生产。

[0073] Fab片段是本质上与通过用木瓜蛋白酶消化免疫球蛋白(通常是IgG)而获得的片段等同的抗原结合片段。所述Fab片段可以重组生产。所述Fab片段的重链区段是Fd片段。

[0074] 亲和体是一种小的蛋白质,其包含起到抗原结合分子作用(例如抗体模拟物)的三螺旋束。通常,亲和体长度约为58个氨基酸,并具有大约6kDa的摩尔质量。具有独特结合性质的亲和体分子,通过将位于参与母体蛋白结构域的结合活性的两个 α -螺旋中的13个氨基酸进行随机化来获得。结合所需靶蛋白的特异性亲和体分子可以从含有数十亿个不同变体的池(文库)中,使用诸如噬菌体展示的方法来分离。

[0075] 结合网蛋白-1的抗体的生产

[0076] 大量方法可用于获得本公开的抗体或其抗原结合片段。例如,抗体可以使用重组DNA方法来生产。单克隆抗体也可以按照已知方法,通过杂交瘤的产生来生产(参见例如Kohler和Milstein, (1975) *Nature*, 256:495-499)。然后使用标准方法例如酶联免疫吸附测定法(ELISA)和表面等离子体共振(例如OCTET或BIAcore)分析来筛选以这种方式形成的杂交瘤,以鉴定产生与特定抗原特异性结合的抗体的一个或多个杂交瘤。任何形式的特定抗原可用作免疫原,例如重组抗原、天然存在的形式、其任何变体或片段及其抗原性肽(例如作为线性表位或在支架内作为构象表位的本文中描述的任何表位)。制造抗体的一种示例性方法包括筛选表达抗体或其片段(例如scFv)的蛋白质表达文库,例如噬菌体或核糖体展示文库。噬菌体展示被描述在例如Ladner等,美国专利号5,223,409;Smith(1985) *Science* 228:1315-1317;Clackson等, (1991) *Nature*, 352:624-628;Marks等, (1991) *J. Mol. Biol.*, 222:581-597;WO 92/18619;WO 91/17271;WO 92/20791;WO 92/15679;WO 93/01288;WO 92/01047;WO 92/09690和WO 90/02809中。

[0077] 除了使用展示文库之外,可以使用所述特定抗原(例如网蛋白-1)来免疫非人类动物例如啮齿动物如小鼠、仓鼠或大鼠。在一个实施方式中,所述非人类动物是小鼠。

[0078] 在另一个实施方式中,从非人类动物获得单克隆抗体,然后进行修饰,例如使用本领域中已知的重组DNA技术制造嵌合的。已描述了各种不同的用于制造嵌合抗体的方法。参见例如Morrison等, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 81:6851, 1985;Takeda等, *Nature* 314:452, 1985;Cabilly等,美国专利号4,816,567;Boss等,美国专利号4,816,397;Tanaguchi等,欧洲专利公布EP171496;欧洲专利公布0173494;英国专利GB 2177096B。

[0079] 抗体也可以通过本领域中已知的方法进行人源化。例如,具有所需结合特异性的单克隆抗体可以被商业化人源化(Scotgene, Scotland;以及Oxford Molecular, Palo Alto, Calif.)。完全人源化的抗体,例如在转基因动物中表达的那些人源化抗体,在本发明的范围之内(参见例如Green等, (1994) *Nature Genetics* 7,13;以及美国专利号5,545,806和5,569,825)。

[0080] 对于其他抗体生产技术来说,参见《抗体:实验室指南》(*Antibodies: A Laboratory Manual*, 第二版, Edward A. Greenfield主编, Dana-Farber Cancer Institute, ©2014)。本公开不是必需限于任何特定来源、生产方法或抗体的其他特殊特征。

[0081] 本发明的某些方面涉及用多核苷酸或载体转化的分离的细胞(例如宿主细胞)。宿主细胞可以是原核或真核细胞。存在于所述宿主细胞中的多核苷酸或载体可以被整合在所述宿主细胞的基因组中,或者它可以维持在染色体外。所述宿主细胞可以是任何原核或真核细胞,例如细菌、昆虫、真菌、植物、动物或人类细胞。在某些实施方式中,真菌细胞是例如酵母属、特别是酿酒酵母(*S.cerevisiae*)种的细胞。术语“原核的”包括可以用DNA或RNA分子转化或转染以表达抗体或相应的免疫球蛋白链的所有细菌。原核宿主可以包括革兰氏阴性以及革兰氏阳性细菌,例如大肠埃希氏杆菌(*E.coli*)、鼠伤寒沙门氏菌(*S.typhimurium*)、粘质沙雷氏菌(*Serratia marcescens*)和枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*)。术语“真核的”包括酵母、高等植物、昆虫和脊椎动物细胞,例如哺乳动物细胞如NS0和CHO细胞。取决于在重组生产程序中使用的宿主,被所述多核苷酸编码的抗体或免疫球蛋白链可以是糖基化的或者可以是非糖基化的。抗体或相应的免疫球蛋白链也可以包括起始甲硫氨酸氨基酸残基。

[0082] 在某些实施方式中,在载体已被并入到适合的宿主中之后,可以将所述宿主维持在适合于所述核苷酸序列的高水平表达的条件下,并且如果需要,可以随后进行免疫球蛋白轻链、重链、轻链/重链二聚体或完整抗体、抗原结合片段或其他免疫球蛋白形式的收集和纯化;参见Beychok,《免疫球蛋白合成的细胞》(*Cells of Immunoglobulin Synthesis*, Academic Press, N.Y., (1979))。因此,多核苷酸或载体被引入到所述细胞中,其进而生产所述抗体或抗原结合片段。此外,包含上述宿主细胞的转基因动物、优选为哺乳动物,可用于所述抗体或抗体片段的大规模生产。

[0083] 所述转化的宿主细胞可以按照本领域中已知的技术在发酵罐中生长并培养,以获得最适细胞生长。在表达后,可以按照本领域的标准程序来纯化完整抗体、它们的二聚体、单独的轻链和重链、其他免疫球蛋白形式或抗原结合片段,所述技术包括硫酸铵沉淀、亲和柱、柱层析、凝胶电泳等;参见Scopes,《蛋白质纯化》(*Protein Purification*, Springer Verlag, N.Y. (1982))。然后可以从生长培养基、细胞裂解液或细胞膜级分分离所述抗体或抗原结合片段。所述例如微生物表达的抗体或抗原结合片段的分离和纯化可以通过任何常规手段,例如制备型色谱分离和免疫分离例如涉及使用针对例如所述抗体的恒定区的单克隆或多克隆抗体的那些分离。

[0084] 本公开的多个方面涉及杂交瘤,其提供单克隆抗体的无限持续的来源。当在本文中使用,“杂交瘤细胞”是指从B成淋巴细胞与骨髓瘤融合配偶体的融合衍生的永生化的细胞,为了制备产生单克隆抗体的细胞(例如杂交瘤细胞),选择抗体滴度已被确认的个体动物(例如小鼠),并在最后一次免疫接种后2天至5天收获它的脾脏或淋巴结,并将其中包含的抗体产生细胞与骨髓瘤细胞融合,以制备产生所需单克隆抗体的杂交瘤。抗血清中的抗体滴度的测量可以例如通过将后文中所描述的标记的蛋白质与抗血清反应,然后测量结合到所述抗体的标记试剂的活性来进行。细胞融合可以按照已知方法来进行,例如由Kochler和Milstein描述的方法(*Nature* 256:495 (1975))。作为融合促进剂,使用例如聚乙二醇(PEG)或仙台病毒(HVJ),优选地使用PEG。

[0085] 骨髓瘤细胞的实例包括NS-1、P3U1、SP2/0、AP-1等。待使用的抗体产生细胞(脾细胞)的数目与杂交瘤细胞的数目的比例优选为约1:1至约20:1。PEG(优选为PEG 1000-PEG 6000)优选地以约10%至约80%的浓度添加。细胞融合可以通过将两种细胞的混合物在约

20℃至约40℃、优选地约30℃至约37℃下温浴约1分钟至10分钟,高效地进行。

[0086] 各种不同的方法可用于筛选产生抗体(例如针对本发明的肿瘤抗原或自体抗体)的杂交瘤。例如,将所述杂交瘤的上清液添加到抗体直接或与载体一起吸附到其上的固相(例如微孔板),然后添加用放射性物质或酶标记的抗免疫球蛋白抗体(如果在细胞融合中使用小鼠细胞,则使用抗小鼠免疫球蛋白抗体)或蛋白A,以检测针对结合到固相的蛋白质的单克隆抗体。或者,将所述杂交瘤的上清液添加到吸附有抗免疫球蛋白抗体或蛋白A的固相,然后添加用放射性物质或酶标记的蛋白质,以检测针对结合到所述固相的蛋白质的单克隆抗体。

[0087] 所述单克隆抗体的选择可以按照任何已知方法或其改良方法来进行。通常,使用添加有HAT(次黄嘌呤、氨基蝶呤、胸腺嘧啶)的用于动物细胞的培养基。可以使用任何选择和生长培养基,只要所述杂交瘤可以生长即可。例如,可以使用含有1%至20%、优选地10%至20%胎牛血清的RPMI 1640培养基、含有1%至10%胎牛血清的GIT培养基、用于杂交瘤培养的无血清培养基(SFM-101, Nissui Seiyaku)等。通常,所述培养在约5%CO₂气体下,在20℃至40℃、优选地37℃下进行约5天至3周,优选地1周至2周。杂交瘤培养物的上清液的抗体滴度可以按照与上文对于抗血清中抗蛋白质抗体的抗体滴度所描述的相同的方式来测量。

[0088] 作为直接从杂交瘤培养物获得免疫球蛋白的可替代方案,可以使用永生化杂交瘤细胞作为重排的重链和轻链基因座的来源,用于后续的表达和/或遗传操作。重排的抗体基因可以从适合的mRNA反转录以产生cDNA。如果需要,可以将所述重链恒定区与不同同种型的重链恒定区交换或整个消除。可以连接所述可变区以编码单链Fv区。可以连接多个Fv区以提供对于超过一种靶的结合活性,或者可以使用嵌合的重链和轻链组合。可以使用任何适合的方法来克隆抗体可变区并产生重组抗体。

[0089] 在某些实施方式中,获得编码重链和/或轻链的可变区的适合的核酸,并将其插入到可以转染到标准重组宿主细胞中的表达载体中。可以使用各种不同的这些宿主细胞。在某些实施方式中,哺乳动物宿主细胞对于高效加工和生产来说可以是有利的。可用于此目的的典型的哺乳动物细胞系包括CHO细胞、293细胞或NS0细胞。所述抗体或抗原结合片段的生产可以通过将修饰的重组宿主在适合于所述宿主细胞生长和所述编码序列的表达的培养条件下培养来进行。所述抗体或抗原结合片段可以通过从所述培养物分离它们来回收。所述表达系统可以被设计成包括信号肽,以便得到的抗体被分泌到培养基中;然而,细胞内生产也是可能的。

[0090] 本公开还包括至少编码本文中描述的抗体的免疫球蛋白链的可变区的多核苷酸。在某些实施方式中,由所述多核苷酸编码的可变区包含通过任一上述杂交瘤生产的抗体的可变区的VH和/或VL的至少一个互补决定区(CDR)。

[0091] 编码抗体或抗原结合片段的多核苷酸可以是例如DNA、cDNA、RNA或合成生产的DNA或RNA或包含单独或组合的任何那些多核苷酸的重组生产的嵌合核酸分子。在某些实施方式中,多核苷酸是载体的一部分。这些载体可以包含其他基因,例如允许在适合的宿主细胞中并在适合条件下选择所述载体的标志物基因。

[0092] 在某些实施方式中,多核苷酸被可操作连接到允许在原核或真核细胞中表达的表

包括促进转录起始的调控序列和任选地促进转录终止和稳定转录本的poly-A信号。其他调控元件可以包括转录以及翻译增强子和/或天然伴随的或异源的启动子区。允许在原核宿主细胞中表达的可能的调控元件包括例如大肠杆菌中的PL、Lac、Trp或Tac启动子,并且允许在真核宿主细胞中表达的调控元件的实例是酵母中的AOX1或GAL1启动子或哺乳动物和其他动物细胞中的CMV启动子、SV40启动子、RSV启动子(劳斯肉瘤病毒)、CMV增强子、SV40增强子或球蛋白内含子。

[0093] 除了负责转录起始的元件之外,这些调控元件还可以在所述多核苷酸的下游包括转录终止信号例如SV40-poly-A位点或tk-poly-A位点。此外,取决于所使用的表达系统,能够将所述多核苷酸导向细胞区室或将它分泌到培养基中的前导序列,可以被添加到所述多核苷酸的编码序列,并且在本领域中是公知的。所述前导序列在适合的阶段与翻译、起始和终止序列组装,并且优选地,前导序列能够指导翻译的蛋白质或其一部分分泌到例如细胞外培养基中。任选地,可以使用异源多核苷酸序列,其编码包括C-或N-端鉴定肽的融合蛋白,以提供所需特征例如使表达的重组蛋白稳定或简化其纯化。

[0094] 在某些实施方式中,至少编码轻链和/或重链的可变结构域的多核苷酸,可以编码仅仅一条或两条免疫球蛋白链的所述可变结构域。同样地,多核苷酸可以在同一启动子的控制之下,或者可以被分别控制以备表达。此外,某些方面涉及在遗传工程中常规使用的载体、特别是质粒、粘粒、病毒和噬菌体,其包含编码抗体或抗原结合片段的免疫球蛋白链的可变结构域的多核苷酸,并任选地与编码所述抗体的另一条免疫球蛋白链的可变结构域的多核苷酸组合。

[0095] 在某些实施方式中,在能够转化或转染真核宿主细胞的载体中,表达控制序列被提供为真核启动子系统,但用于原核宿主的控制序列也可以使用。源自于病毒例如反转录病毒、痘苗病毒、腺相关病毒、疱疹病毒或牛乳头瘤病毒的表达载体,可用于将所述多核苷酸或载体递送到靶细胞群体中(以例如工程化改造细胞以表达抗体或抗原结合片段)。可以使用各种不同的适合的方法来构建重组病毒载体。在某些实施方式中,多核苷酸和载体可以被重构到脂质体中,用于递送到靶细胞。含有所述多核苷酸(例如所述免疫球蛋白链的重链和/或轻链可变结构域的编码序列和表达控制序列)的载体可以通过适合的方法转染到所述宿主细胞中,所述方法随着细胞宿主的类型而变化。

[0096] 修饰

[0097] 本公开的某些方面涉及靶向网蛋白-1的抗体-药物偶联物。当在本文中使用时,“抗体-药物偶联物”是指包含连接到靶向分子(例如生物活性分子如治疗性分子和/或可检测标记物)的抗体或其抗原结合片段的分子。因此,在某些实施方式中,本公开的抗体或抗原结合片段可以用可检测标记物修饰,包括但不限于酶、辅基、荧光材料、发光材料、生物发光材料、放射性材料、正电子发射金属、无放射性顺磁性金属离子和用于检测和分离网蛋白-1的亲合标记物。所述可检测物质可以使用本领域中已知的技术直接地或通过中间体(例如本领域中已知的连接物)间接地耦合或偶联到本公开的多肽。适合的酶的非限制性实例包括辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶、 β -半乳糖苷酶、葡萄糖氧化酶或乙酰胆碱酯酶;适合的辅基复合物的非限制性实例包括链亲和素/生物素和亲和素/生物素;适合的荧光材料的非限制性实例包括生物素、伞形酮、荧光素、荧光素异硫氰酸酯、罗丹明、二氯三嗪基胺荧光素、丹磺酰氯或藻红蛋白;发光材料的实例包括鲁米诺;生物发光材料的非限制性实例包括

萤光素酶、萤光素和水母蛋白；适合的放射性材料的实例包括放射性金属离子例如 α -发射体或其他放射性同位素例如碘(^{131}I 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{121}I)、碳(^{14}C)、硫(^{35}S)、氚(^3H)、铟(^{115}mIn 、 ^{113}mIn 、 ^{112}In 、 ^{111}In)和锝(^{99}Tc 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$)、铀(^{201}Ti)、镓(^{68}Ga 、 ^{67}Ga)、钯(^{103}Pd)、钼(^{99}Mo)、氙(^{133}Xe)、氟(^{18}F)、 ^{153}Sm 、 ^{159}Gd 、 ^{149}Pm 、 ^{140}La 、 ^{175}Yb 、 ^{166}Ho 、 ^{90}Y 、 ^{47}Sc 、 ^{86}R 、 ^{188}Re 、 ^{142}Pr 、 ^{105}Rh 、 ^{97}Ru 、 ^{68}Ge 、 ^{57}Co 、 ^{65}Zn 、 ^{85}Sr 、 ^{32}P 、 ^{153}Gd 、 ^{169}Yb 、 ^{51}Cr 、 ^{54}Mn 、 ^{75}Se 和锡(^{113}Sn 、 ^{117}Sn)。所述可检测物质可以使用本领域中已知的技术直接地或通过中间体(例如本领域中已知的连接物)间接地耦合或偶联到本公开的抗网蛋白-1抗体。偶联到可检测物质的抗网蛋白-1抗体可用于本文中所描述的诊断测定法。

[0098] 在某些实施方式中,本公开的抗体或抗原结合片段可以用治疗性组成部分(例如治疗剂)修饰。当在本文中使用时,术语“治疗剂”是指能够抑制细胞功能、抑制细胞复制或杀死哺乳动物细胞、优选为人类细胞的化学品或药物或蛋白质。治疗剂的实例包括但不限于细胞毒性组成部分、放射性同位素、植物、真菌或细菌来源的分子(例如植物来源的毒素(例如次级代谢物)、糖苷、抗微生物化合物(例如链霉素、青霉素等))、生物蛋白质(例如蛋白质毒素)、粒子(例如重组病毒粒子,例如通过病毒外壳蛋白)或其混合物。所述治疗剂可以是细胞内活性药物或其他药剂,例如短程辐射发射体,包括例如短程高能 α -发射体(例如 ^{131}I)。

[0099] 在某些实施方式中,所述治疗剂是免疫调节性组成部分(例如免疫调节剂)。当在本文中使用时,“免疫调节剂”是指提高或降低对所述药剂做出响应的对象的免疫应答的化合物或分子。例如,免疫调节剂可以增强对象对肿瘤的免疫应答,例如提高炎症细胞因子例如白介素-1(IL-1)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的水平。提高对象的免疫应答的免疫调节剂的实例包括粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、干扰素、咪喹莫特、来自于细菌的细胞膜级分、某些白介素和细胞因子(例如IL-1 β 、IL-6和TNF- α)和免疫检查点抑制剂(例如PD-1抑制剂、PD1-L抑制剂等)。在某些实施方式中,免疫调节剂可以降低对象的免疫应答(例如介导或实现免疫抑制)。免疫抑制性免疫调节剂的实例包括但不限于免疫抑制性药物(例如糖皮质激素、细胞抑制剂、抗炎性单克隆抗体(例如抗IL-2受体抗体)和靶向亲免疫蛋白的药物(例如环孢素、西罗莫司等))。

[0100] 在某些实施方式中,所述抗体通过连接物偶联到所述靶向剂。当在本文中使用时,术语“连接物”是指作为桥梁将一个分子或序列附连到另一个分子或序列的分子或序列,例如氨基酸序列。“连接”、“偶联”或“耦合”意味着通过共价键或非共价键或其他键例如范德华力附连或结合。本公开所描述的抗体可以被直接连接到所述靶向剂(例如治疗性组成部分或可检测组成部分),例如作为与可检测的蛋白质或肽组成部分一起的融合蛋白(具有或不具有任意的连接序列例如柔性连接物序列),或者通过化学偶联组成部分连接。大量的这种偶联组成部分在本领域中是已知的,例如肽连接物或化学连接物,例如在国际专利申请公布号W0 2009/036092中所描述的。在某些实施方式中,所述连接物是柔性氨基酸序列。柔性氨基酸序列的实例包括富含甘氨酸和丝氨酸的连接物,其包含两个或更多个甘氨酸残基的区段(例如GGGS;SEQ ID NO:93)。在某些实施方式中,所述连接物是光连接物。光连接物的实例包括羰基自由基反应性二苯甲酮(BP)、蒽醌(AQ)、氮烯反应性硝基苯基叠氮化物(NPA)和碳烯反应性苯基-(三氟甲基)二氮杂环丙烯(PTD)。

[0101] 在某些实施方式中,所述靶向剂包含生理惰性纳米粒子。被开发并用于成像癌细

胞的纳米粒子的实例包括磁性纳米粒子和它们的磁性荧光类似物(参见例如Weissleder等,Nat.Biotechnol.,19:316-317(2001);McCarthy等,Nanomedicine,2:153-167(2007);Hogemann等,Bioconjug.Chem.,11:941-946(2000);以及Josephson等,Bioconjug.Chem.,10:186-191(1999)),其被设想与分离的肽配体和噬菌体展示的肽一起使用。在同一分子内掺有磁性和荧光分子两者的多峰纳米粒子是已知的,并被用于荧光显微术(其检测这种非常小的粒子的荧光部分)和MRI(其检测它的磁性部分)。在某些实施方式中,所述纳米粒子是磁性、荧光或放射性的。在某些实施方式中,所述靶向剂包含荧光染料。

[0102] 药物组合物

[0103] 在某些方面,本公开涉及包含抗网蛋白-1抗体的药物组合物。在某些实施方式中,所述组合物包含抗网蛋白-1抗体和可药用载体。当在本文中使用时,术语“可药用载体”旨在包括与药物给药相容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣剂、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。这些介质和试剂用于药物活性物质的用途在本领域中是公知的。任何常规的介质或试剂,除非与所述活性化合物不相容,否则都考虑其在所述组合物中的使用。补充活性化合物也可以并入在所述组合物中。药物组合物可以如下所述来制备。所述活性成分可以与任何常规的可药用载体或赋形剂混合或复合。所述组合物可以是无菌的。

[0104] 通常,药物组合物被配制用于递送有效量的药剂(例如抗网蛋白-1抗体或包含抗网蛋白-1抗体和靶向剂的抗体-药物偶联物)。一般来说,活性剂的“有效量”是指足以引发所需生物响应(例如癌细胞的杀死或肿瘤生长的抑制)的量。药剂的有效量可以随着多种因素而变,所述因素例如所需的生物学终点、所述化合物的药物动力学、待治疗的疾病(例如以网蛋白-1的表面表达为特征的某些癌症)、给药方式和患者。

[0105] 如果组合物的给药可以被受体患者耐受,则它被称为是“可药用载体”。无菌磷酸盐缓冲盐水是可药用载体的一个实例。其他适合的载体在本领域中是公知的。参见例如《REMINGTON药物科学》(REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES,第18版,(1990))。

[0106] 本领域技术人员应该理解,任何常规使用并且相对于活性剂来说是惰性的给药方式、介质或载体,都可用于制备和给药本公开的药物组合物。这些方法、介质和载体的说明描述在例如《Remington药物科学》(Remington's Pharmaceutical Sciences,第4版,(1970))中,其公开内容通过引用并入本文。本领域技术人员在接触到本发明的原理后,将可毫无困难地确定适合和恰当的介质、赋形剂和载体或将所述活性成分与它们复合以形成本公开的药物组合物。

[0107] 化合物(例如抗网蛋白-1抗体或包含抗网蛋白-1抗体和靶向剂的抗体-药物偶联物)的有效量,也被称为治疗有效量,是足以改善与癌症相关的至少一种不良反应(例如肿瘤生长、转移)的量。包含在药物组合物中的治疗有效量在每种情况下取决于几种因素,例如待治疗患者的类型、大小(size)和状况、目标给药方式、所述患者吸收目标剂型的能力等。通常,包含在每一剂型中的活性剂的量提供约0.1至约250mg/kg,优选地约0.1至约100mg/kg。本领域技术人员能够凭经验确定适合的治疗有效量。

[0108] 与本文中提供的教导结合,通过在各种不同的活性化合物中选择和对多种因素例如效能、相对生物可利用性、患者体重、不良副作用的严重性和所选的给药方式进行衡量,可以计划不造成实质性毒性并仍对治疗所述特定对象完全有效的有效预防性或治疗性治疗方案。对于任何特定应用来说的有效量可以随着多种因素而变,例如待治疗的疾病或病

症、待给药的具体治疗剂、所述对象的大小(size)或所述疾病或病症的严重性。本领域普通技术人员可以不需过多实验,凭经验确定特定核酸和/或其他治疗剂的有效量。

[0109] 在某些情况下,本公开的化合物被制备在胶体分散系中。胶体分散系包括基于脂类的系统,包括水包油乳液、胶束、混合胶束和脂质体。在某些实施方式中,本公开的胶体系统是脂质体。脂质体是在体内或体外可用作递送载体的人造膜容器。已显示,尺寸在0.2-4.0 μm 范围内的大单层囊泡(LUV)可以包封大型大分子。

[0110] 通过将脂质体偶联到特定配体例如单克隆抗体、糖、糖脂或蛋白质,可以将所述脂质体靶向特定组织。可用于将脂质体靶向例如平滑肌细胞的配体,包括但不限于:与平滑肌细胞特异性受体相互作用的完整分子或其片段,例如与癌细胞的细胞表面标志物相互作用的抗体。这些配体可以通过本领域技术人员公知的结合测定法容易地鉴定。在其他实施方式中,通过将脂质体偶联到本领域中已知的抗体,可以将它靶向到组织。

[0111] 本公开描述的化合物可以单独地(例如在盐水或缓冲液中)或使用本领域中已知的任何递送介质给药。例如,下述递送介质已被描述:螺旋体;乳脂体;ISCOM;脂质体;活细菌载体(例如沙门氏菌、大肠埃希氏杆菌、卡介苗、志贺氏菌、乳杆菌);活病毒载体(例如痘苗病毒、腺病毒、单纯性疱疹病毒);微球;核酸疫苗;聚合物(例如羧甲基纤维素、壳聚糖);聚合物环;蛋白体;氟化钠;转基因植物;病毒体;以及病毒样粒子。

[0112] 本公开的制剂在可药用溶液中给药,所述可药用溶液可以常规地含有可药用浓度的盐、缓冲剂、防腐剂、相容性载体、佐剂和任选地其他治疗性成分。

[0113] 术语可药用载体意味着适合于给药到人类或其他脊椎动物的一种或多种相容的固体或液体填充剂、稀释剂或包封物质。术语载体是指所述活性成分与其组合以便于施用的天然或合成的有机或无机成分。所述药物组合物的组分也可以与本公开的化合物以及彼此之间混合,使得不存在实质性损害所需药物效率的相互作用。

[0114] 糖衣丸核心被提供有适合的包衣。为此目的,可以使用浓缩的糖溶液,其可以任选地含有阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡伯波凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、清漆溶液和适合的有机溶剂或溶剂混合物。可以向片剂或糖衣丸包衣添加染料或颜料,用于识别或表征活性化合物药剂的不同组合。

[0115] 除了本文中描述的制剂之外,所述化合物也可以被配制成储库型制剂。这些长效制剂可以用适合的聚合或疏水材料(例如作为可接受的油中的乳液)或离子交换树脂配制,或配制成难溶衍生物例如难溶盐。

[0116] 所述药物组合物也可包含适合的固相或凝胶相载体或赋形剂。这些载体或赋形剂的实例包括但不限于碳酸钙、磷酸钙、各种不同的糖、淀粉、纤维素衍生物、明胶和聚合物例如聚乙二醇。

[0117] 适合的液体或固体药物制剂形式是例如用于吸入的水性或盐水溶液,微包胶、成壳、包衣在微型金粒子,包含在脂质体中,雾化,气溶胶,用于植入到皮肤中的球粒或在将要刮擦到皮肤中的尖锐物体上干燥。所述药物合物还包括颗粒剂、粉剂、片剂、包衣片剂、(微)胶囊、栓剂、糖浆、乳液、悬液、霜剂、滴剂或具有活性化合物的延长释放的制剂,在所述制剂中按惯例使用如上所述的赋形剂和添加剂和/或辅助剂例如崩解剂、粘合剂、包衣剂、膨胀剂、润滑剂、调味剂、甜味剂或增溶剂。所述药物组合物适用于各种不同的药物递送系统中。对于药物递送方法的简要综述,参见Langer R(1990)Science 249:1527-1533,其通过引用

并入本文。

[0118] 所述化合物可以以自身(纯净)给药或采取可药用盐的形式给药。当在医学中使用所述盐时,所述盐应该是可药用的,但不可药用的盐可以方便地用于制备其可药用盐。这些盐包括但不限于从下述酸制备的盐:盐酸,氢溴酸,硫酸,硝酸,磷酸,马来酸,乙酸,水杨酸,对甲苯磺酸,酒石酸,柠檬酸,甲磺酸,甲酸,丙二酸,琥珀酸,萘-2-磺酸和苯磺酸。这些盐也可以被制备成碱金属或碱土金属盐,例如羧酸基团的钠盐、钾盐或钙盐。

[0119] 适合的缓冲剂包括:乙酸及其盐(1-2%w/v);柠檬酸及其盐(1-3%w/v);硼酸及其盐(0.5-2.5%w/v);和磷酸及其盐(0.8-2%w/v)。适合的防腐剂包括苯扎氯铵(0.003-0.03%w/v)、氯丁醇(0.3-0.9%w/v)、对羟基苯甲酸酯(0.01-0.25%w/v)和硫柳汞(0.004-0.02%w/v)。

[0120] 所述组合物可以方便地以单元剂型呈现,并且可以通过药学领域中公知的任何方法来制备。所述方法都包括使所述化合物与构成一种或多种辅助成分的载体发生缔合的步骤。一般来说,所述组合物通过使所述化合物与液体载体、细分固体载体或两者发生均匀和密切的缔合,然后如有必要将所述产物成型来制备。液体药剂单元是小瓶或安瓿。固体药剂单元是片剂、胶囊和栓剂。

[0121] 治疗方法

[0122] 本公开的多个方面涉及特异性结合到某些癌细胞表面上的网蛋白-1的抗体的发现。在某些实施方式中,本公开所描述的抗网蛋白-1抗体与某些癌细胞的结合引起所述细胞死亡(例如启动凋亡)。不希望受到任何特定理论限制,本公开描述的抗体在某些实施方式中可用于治疗以网蛋白-1的表面表达为特征的癌症。当在本文中使用时,“治疗癌症”是指减少患者中癌细胞的数目,减缓患者中癌细胞的生长,减少癌细胞在患者中的转移,并包括关于缓解癌症症状或提高患者寿命的任何类型的响应。

[0123] 以网蛋白-1的表面表达为特征的癌症的实例包括但不限于卵巢癌细胞、食管癌细胞、头颈部鳞状细胞癌细胞或胰腺癌细胞(例如胰腺导管腺癌(PDAC))。然而,应该认识到,其他癌症(例如肺癌、膀胱癌、乳腺癌、食管癌、口腔癌、舌癌、牙龈癌、皮肤癌(例如黑色素瘤、基底细胞癌、卡波斯肉瘤等)、肌肉癌、心脏癌、肝癌、支气管癌、软骨癌、骨癌、胃癌、前列腺癌、睾丸癌、宫颈癌、子宫内膜癌、子宫癌、结肠癌、结肠直肠癌、胃癌、肾癌、膀胱癌、淋巴瘤、脾癌、胸腺癌、甲状腺癌、脑癌、神经元癌、间皮瘤、胆囊癌、眼癌(例如角膜癌、葡萄膜癌、脉络膜癌、黄斑癌、玻璃体液癌等)、关节癌(例如滑膜癌)、成胶质细胞瘤、白细胞癌(例如淋巴瘤、白血病等)、遗传性非息肉性癌(HNPC)、结肠炎相关癌症等),可以使用本公开描述的抗网蛋白-1抗体来治疗。癌症的其他实例是肉瘤(例如骨肉瘤和卡波斯肉瘤)。

[0124] 在某些方面,本公开提供了一种用于治疗癌症的方法,所述方法包括向患有癌症的对象给药有效量的本公开所描述的抗体或组合物(例如抗网蛋白-1抗体或包含抗网蛋白-1抗体的组合物)。在某些实施方式中,所述对象是哺乳动物。在某些实施方式中,所述对象是人类。

[0125] 通常,本公开的抗体和药物组合物优选地含有可药用载体或赋形剂,其适用于使所述化合物或混合物可以作为片剂、胶囊或丸剂口服给药,或者可以肠胃外、静脉内、真皮内、肌肉内或皮下或透皮给药。

[0126] 所述含有抗网蛋白-1抗体和/或其他化合物的药物组合物可以通过用于药物给药

的任何适合的途径给药。各种不同的给药途径是可用的。所选的具体模式当然将取决于所选的具体药剂、待治疗的具体病症和治疗效果所需的剂量。本公开的方法一般来说可以使用医学上可接受的任何给药模式来实践,这意味着产生疗效而不引起临床上不可接受的不良反应的任何方式。在本文中讨论了各种不同的给药模式。对于在疗法中的使用来说,可以将有效量的所述抗网蛋白-1抗体和/或其他治疗剂通过将所述药剂递送到所需表面的任何模式,例如粘膜、系统递送,给药到对象。

[0127] 本公开的药物组合物的给药可以通过专业技术人员已知的任何手段来实现。给药途径包括但不限于口服、肠胃外、静脉内、肌肉内、腹膜内、鼻内、舌下、鞘内、吸入、皮下、眼、阴道和直肠。系统途径包括口服和肠胃外。几种类型的装置经常被用于通过吸入给药。这些类型的装置包括定量吸入器(MDI)、呼吸驱动型MDI、干粉吸入器(DPI)、与MDI组合的隔离室/保持室以及雾化器。

[0128] 对于口服给药来说,可以通过将所述活性化合物与本领域中公知的可药用载体合并,容易地配制所述化合物。这些载体能够使本公开的化合物被配制成片剂、丸剂、糖衣丸、胶囊、液体、凝胶、糖浆、浆液、悬液等,用于被待治疗的对象口服摄入。用于口服使用的药物制剂可以作为固体赋形剂获得,任选地研磨得到的混合物,并且如有需要,在添加适合的辅助剂后加工颗粒混合物,以获得片剂或糖衣丸核心。适合的赋形剂具体来说是填充剂例如糖,包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇,纤维素制备物例如玉米淀粉、小麦淀粉、水稻淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄芪树胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。如果需要,可以添加崩解剂,例如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或藻酸或其盐例如藻酸钠。任选地,所述口服制剂也可以在盐水或缓冲液中配制,用于中和内部的酸性条件,或者可以不使用任何载体进行给药。

[0129] 可以口服使用的药物制剂包括由明胶制成的推入配合胶囊,以及由明胶和增塑剂例如甘油或山梨糖醇制成的密封软胶囊。所述推入配合胶囊可以含有与填充剂例如乳糖、粘合剂例如淀粉和/或润滑剂例如滑石或硬脂酸镁以及任选的稳定剂混合的活性成分。在软胶囊中,可以将所述活性化合物溶解或悬浮在适合的液体例如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇中。此外,可以添加稳定剂。也可以使用被配制用于口服给药的微球。这些微球在本领域中已被很好地定义。用于口服给药的所有制剂都应该采取适合于这种给药的剂量。对于颊给药来说,所述组合物可以采取以常规方式配制的片剂或锭剂的形式。

[0130] 对于通过吸入的给药来说,按照本公开使用的化合物可以方便地以来自于加压包或雾化器的气溶胶喷雾表现形式递送,并使用适合的推进剂例如二氯二氟甲烷、三氯一氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他适合的气体。在加压气溶胶的情况下,剂量单位可以通过提供阀门来确定,以递送计量过的量。在吸入器或吹入器中使用的例如明胶胶囊和药筒,可以被配制含有所述化合物与适合的粉剂基料例如乳糖或淀粉的粉末混合物。

[0131] 所述化合物在希望系统性递送时,可以被配制用于通过注射例如通过快速浓注或连续输注进行肠胃外给药。用于注射的制剂可以以单位剂型形式呈现,例如在安瓿中或多药剂容器中,并添加有防腐剂。所述组合物可以采取诸如在油性或水性介质中的悬液、溶液或乳液的形式,并且可以含有配制剂例如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。

[0132] 用于肠胃外给药的药物制剂包括采取水溶性形式的所述活性化合物的水性溶液。此外,所述活性化合物的悬液可以被制备成适合的油性注射悬液。适合的亲脂性溶剂或介

质包括脂肪油例如芝麻油或合成的脂肪酸酯例如油酸乙酯或甘油三酯或脂质体。水性注射悬液可以含有提高所述悬液的粘度的物质,例如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或右旋糖酐。任选地,所述悬液也可以含有适合的稳定剂或提高所述化合物的溶解性的试剂以允许制备高度浓缩的溶液。

[0133] 可选地,所述活性化合物可以采取粉末形式,用于在使用之前用适合的介质例如无菌无热原水重构。

[0134] 所述化合物也可以被配制成直肠或阴道组合物例如栓剂或保留灌肠剂,其含有例如常规的栓剂基料例如可可脂或其他甘油酯。

[0135] 其他递送系统可以包括定时释放、延迟释放或持续释放递送系统。这些系统可以避免所述化合物的重复给药,提高所述对象和医师的方便性。许多类型的释放递送系统是可行的,并且为本领域普通技术人员所知。它们包括聚合物基础系统例如聚(乳酸-乙醇酸)交酯、共聚草酸酯、聚己内酯、聚酯酰胺、聚原酸酯、聚羟基丁酸和聚酸酐。上述含有药物的聚合物的微胶囊描述在例如美国专利号5,075,109中。递送系统也包括非聚合物系统,它们是:脂类,包括甾醇类例如胆甾醇、胆甾醇酯和脂肪酸或中性脂肪例如甘油单酯、二酯和三酯;水凝胶释放系统;硅橡胶系统;基于肽的系统;蜡包衣;使用常规粘合剂和赋形剂的压缩片剂;部分融合的植入物等。具体实例包括但不限于:(a) 侵蚀系统,其中本公开的药剂以在基质内的形式被包含,例如在美国专利号4,452,775、4,675,189和5,736,152中所描述的那些;以及(b) 扩散系统,其中活性组分以受控的速率从聚合物渗透,例如在美国专利号3,854,480、5,133,974和5,407,686中所描述的。此外,可以使用基于泵的硬件递送系统,它们中的一些被改造以适合于植入。

[0136] 本公开所描述的抗网蛋白-1抗体和组合物可以多次给药到对象(例如患有癌症的对象)。在某些实施方式中,本公开的抗体或组合物被递送到对象的次数在2至10次的范围内(例如2、3、4、5、6、7、8、9或10次)。在某些实施方式中,异源核酸被递送到对象超过10次。

[0137] 在某些实施方式中,本公开的抗体或组合物的药剂被不超过每日历天(即24小时)一次地给药到对象。在某些实施方式中,本公开的抗体或组合物的药剂被不超过每2、3、4、5、6或7个日历天一次地给药到对象。在某些实施方式中,本公开的抗体或组合物的药剂被不超过每日历周(例如7个日历天)一次地给药到对象。在某些实施方式中,本公开的抗体或组合物的药剂被不超过每两周(即在两个日历周时长内一次)地给药到对象。在某些实施方式中,本公开的抗体或组合物的药剂被不超过每日历月一次(例如在30个日历天中一次)地给药到对象。在某些实施方式中,本公开的抗体或组合物的药剂被不超过每6个日历月一次地给药到对象。在某些实施方式中,本公开的抗体或组合物的药剂被不超过每日历年(例如365天或在闰年中366天)一次地给药到对象。

[0138] 免疫测定法

[0139] 在某些实施方式中,本公开涉及一种用于在原位或体外检测细胞例如癌细胞表面上的网蛋白-1的方法。在某些实施方式中,本公开涉及一种用于在从对象获得的样品中检测细胞表面上的网蛋白-1的方法。所述样品可以从对象,例如通过从对象提取肿瘤或其一部分来获得。在某些实施方式中,可以从所述肿瘤分离细胞。然而,在某些实施方式中,可以在分离的肿瘤的背景下检查细胞。

[0140] 在某些实施方式中,用于原位检测网蛋白-1的方法包括在网蛋白-1抗体或抗原结

合片段能够与所述对象中的细胞例如癌细胞上的网蛋白-1的可接近的表位形成结合复合物的条件下,向对象递送偶联到标记物(例如放射性标记物)的所述网蛋白-1抗体或抗原结合片段;以及检测所述对象中的所述标记物(例如使用放射自显影或其他核医学检测技术,包括单光子发射计算机断层扫描(SPECT)、正电子发射断层扫描(PET)和闪烁扫描术)。

[0141] 在某些实施方式中,用于在从对象获得的肿瘤样品中检测网蛋白-1的方法包括(a)将所述样品与所述抗体或抗原结合片段在适合于所述抗体或抗原结合片段与所述抗原的结合的条件下接触,如果所述抗原存在于所述样品中,则由此形成结合复合物;并且(b)确定例如在所述肿瘤的细胞表面处结合到所述抗原的所述抗体或抗原结合片段的水平(例如确定所述结合复合物的水平)。

[0142] 当在本文中使用时,结合复合物是指结合到抗原(例如网蛋白-1蛋白)的抗体或抗原结合片段的生物分子复合物。结合复合物可以含有具有单一特异性的抗体或抗原结合片段或具有不同特异性的两个或多个抗体或抗原结合片段。在一个实施方式中,结合复合物包含识别同一抗原上的不同抗原性位点的两种或更多种抗体。在某些情况下,抗体或抗原结合片段可以被结合到抗原,其已结合有其他生物分子例如RNA、DNA、多糖或蛋白质。在一个实施方式中,结合复合物包含识别不同抗原的两种或更多种抗体。在某些实施方式中,结合复合物中的抗体或抗原结合片段(例如结合到抗原的固定化的抗体或抗原结合片段)自身可以作为抗原被结合到抗体或抗原结合片段(例如可检测标记的抗体或抗原结合片段)。因此,在某些情况下,结合复合物可以包含多种抗原和多种抗体或抗原结合片段。结合复合物中存在的抗原可以采取或不采取它们的本源原位构象。在某些实施方式中,结合复合物在抗体或抗原结合片段与纯化的蛋白质抗原或包含抗原的分离的蛋白质之间形成,其中所述抗原不采取其本源原位构象。在某些实施方式中,结合复合物在抗体或抗原结合片段与纯化的蛋白质抗原之间形成,其中所述抗原不采取其本源原位构象,并被固定化在固相支持物(例如PVDF膜)上。在某些实施方式中,结合复合物使用抗体或抗原结合片段和例如以原位本源构象存在(例如在细胞的表面上)的细胞表面蛋白来形成。结合复合物中的抗体或抗原结合片段可以被或不被可检测标记。在某些实施方式中,结合复合物包含可检测标记的抗体或抗原结合片段和未标记的抗体或抗原结合片段。在某些实施方式中,结合复合物包含可检测标记的抗原。在某些实施方式中,结合复合物中的抗体或抗原结合片段被固定化到一个或多个固相支持物。在某些实施方式中,结合复合物中的抗原被固定化到一个或多个固相支持物。示例性的固相支持物在本文中公开,并且对本领域普通技术人员来说是显而易见的。上述结合复合物的实例不是旨在构成限制。结合复合物的其他实例对于本领域普通技术人员来说将是显而易见的。

[0143] 在任何所述检测、诊断和监测方法中,所述抗体或抗原结合片段或抗原可以被直接或间接偶联到固相支持物表面。用于偶联到固相支持物的方法是标准的,并且可以通过共价和非共价相互作用来实现。偶联方法的非限制性实例包括吸附、交联、蛋白A/G-抗体相互作用和链亲和素-生物素相互作用。其他偶联方法对于本领域普通技术人员来说将是显而易见的。

[0144] 在某些方面,上述检测、诊断和监测方法包括将结合到所述抗原的抗体或抗原结合片段(例如结合复合物)的水平与一种或多种参比标准品进行比较。所述参比标准品可以是例如患有或不患有先兆子痫的对象中相应的网蛋白-1水平。在一个实施方式中,所述参

比标准品是在不含网蛋白-1的样品中检测到的网蛋白-1水平(例如背景水平)。或者,背景水平可以从含有特定网蛋白-1的样品,通过将所述样品与非特异性抗体(例如从非免疫血清获得的抗体)接触来确定。同样地,所述参比标准品可以是在含有网蛋白-1的样品中检测到的网蛋白-1水平(例如阳性对照)。在某些情况下,所述参比标准品可以是与样品中不同浓度的网蛋白-1相关的一系列水平,并可用于定量测试样品中网蛋白-1的浓度。上述参比标准品的实例不是限制性的,并且其他适合的参比标准品对于本领域普通技术人员来说将是显而易见的。

[0145] 另一个实施方式涉及一种诊断组合物,其包含上文描述的抗体、抗原结合片段、多核苷酸、载体或细胞中的任一者和任选地用于检测的适合手段。所述抗体或抗原结合片段例如适合用于免疫测定法中,在所述免疫测定法中它们可以在液相中使用或结合到固相载体。可以利用所述抗体或抗原结合片段的免疫测定法的实例是采取直接或间接形式的竞争性和非竞争性免疫测定法。这些免疫测定法的实例是酶联免疫测定法(ELISA)、放射免疫测定法(RIA)、夹心(免疫测定法)、流式细胞术、以及蛋白质印迹测定法、免疫沉淀测定法、免疫组织化学、免疫显微术、横向流免疫层析测定法和蛋白质组阵列。所述抗原和抗体或抗原结合片段可以结合到许多不同的固相支持物(例如载体、膜、柱、蛋白质组阵列等)。固相支持物材料的实例包括玻璃、聚苯乙烯、聚氯乙烯、聚偏二氟乙烯、聚丙烯、聚乙烯、聚碳酸酯、右旋糖酐、尼龙、直链淀粉、天然和改性纤维素例如硝酸纤维素、聚丙烯酰胺、琼脂糖和磁铁。所述支持物的本质可以是固定的或悬浮在溶液中(例如珠子)。

[0146] 作为另一个实施方式,本文中提供的抗体和抗原结合片段也可以使用在用于评估在对象中的网蛋白-1表达的方法中,所述方法包括从所述对象获得生物样品,其可以是血液样品、任何其他适合的体液样品(例如淋巴液)或组织样品(例如胰腺组织、卵巢组织、来自于对象头颈部的组织、乳腺组织、肺组织等)。所述程序可以包括将所述样品(例如胰腺组织)或从其分离的蛋白质样品与抗体或抗原结合片段在能够在抗体或抗原结合片段与抗原之间形成结合复合物的条件下接触。然后通过本领域中已知的方法来确定这些结合复合物的水平。

[0147] 在某些实施方式中,将所述生物样品与所述抗体或抗原结合片段在适合于所述抗体或抗原结合片段与网蛋白-1蛋白结合的条件下接触,如果在所述样品中存在所述抗原,则由结合到所述抗原的抗体或抗原结合片段组成的结合复合物形成。这个接触步骤通常在反应区室例如试管、板孔、膜槽、细胞培养皿、显微镜载片等中进行。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段被固定化在固相支持物上。在某些实施方式中,所述抗原被固定化在固相支持物上。在某些实施方式中,所述固相支持物是所述反应区室的表面。在某些实施方式中,所述固相支持物是聚合物膜(例如硝酸纤维素条、聚偏二氟乙烯(PVDF)膜等)。可以使用其他适合的固相支持物。

[0148] 在某些实施方式中,所述抗体和抗原结合片段在与所述抗原接触之前被固定化在所述固相支持物上。在其他实施方式中,所述抗体和抗原结合片段的固定化在结合复合物形成之后进行。在又其他实施方式中,将抗原在结合复合物形成之前固定化在固相支持物上。在某些实施方式中,向所述反应区室添加检测试剂以检测固定化的结合复合物。在某些实施方式中,所述检测试剂包含针对所述抗原的可检测标记的第二抗体。在某些实施方式中,所述第一抗体或抗原结合片段本身被可检测标记,并因此是检测试剂。

[0149] 一方面,检测方法包括下述步骤:将抗体或抗原结合片段固定化到固相支持物;将样品(例如生物样品或分离的蛋白质样品)在如果所述样品中存在抗原的话允许所述抗原与所述抗体或抗原结合片段结合的条件下施加到所述固相支持物;从所述固相支持物除去过量的样品;在允许可检测标记的抗体或抗原结合片段与结合有抗原的固定化的抗体或抗原结合片段结合的条件下施加所述可检测标记的抗体或抗原结合片段;清洗所述固相支持物并检测所述固相支持物上标记物的存在。

[0150] 在某些实施方式中,在与反应区室(例如膜槽)中的所述抗体和抗原结合片段接触之前,将所述抗原固定化在所述固相支持物例如PVDF膜上。向所述反应区室添加检测试剂,以检测固定化的结合复合物。在某些实施方式中,所述检测试剂包含针对所述抗原的可检测标记的第二抗体。在某些实施方式中,所述检测试剂包含针对所述第一抗体或抗原结合片段的可检测标记的第二抗体。正如本文中公开的,所述可检测标记物可以是例如放射性同位素、荧光团、发光分子、酶、生物素组成部分、表位标签或染料分子。在某些实施方式中,所述第一抗体或抗原结合片段本身被可检测标记,并因此是检测试剂。适合的可检测标记物在本文中有所描述,并且对于本领域普通技术人员来说将是显而易见的。

[0151] 因此,提供了适合于家庭或临床使用(护理服务现场)的诊断试剂盒,其包含(a)可检测标记的和/或未标记的抗体或抗原结合片段作为抗原结合试剂(例如网蛋白-1结合试剂);(b)检测试剂;和任选地(c)使用所述试剂检测样品中的抗原的完整说明书。在某些实施方式中,所述诊断试剂盒包括固定化在固相支持物上的所述抗体或抗原结合片段和/或网蛋白-1。本文中描述的任何固相支持物都适合于并入到所述诊断试剂盒中。在优选实施方式中,所述固相支持物是板孔的反应区室的表面。通常,所述板孔在多孔板中,其具有选自6、12、24、96、384和1536的孔数,但不限于此。在其他实施方式中,所述诊断试剂盒提供了可检测标记的抗体或抗原结合片段。诊断试剂盒不限于这些实施方式,并且试剂盒组成的其他变化对于本领域普通技术人员来说将是显而易见的。

[0152] 本公开通过下述实施例进一步说明,所述实施例绝不应该被解释为进一步限制。在整个本申请中引用的所有参考资料(包括参考文献、已发表的专利、已公布的专利申请和共同待决的专利申请)的全部内容,明确地通过引用并入本文。

[0153] 实施例

[0154] 人类网蛋白-1在大肠埃希氏杆菌中的表达和纯化

[0155] 将可随时表达的构建物即带有His标签的载体(15mg/L,SEQ ID NO:2)和带有GST标签的载体(30mg/L,SEQ ID NO:3)两者用于产生单克隆抗体。为了评估表达,将所述质粒转化到大肠埃希氏杆菌B菌株中。试验在4mL试管中进行,并检查下述变量:温度,表达时间和异丙基 β -D-1-硫代半乳糖苷(IPTG)的浓度。

[0156] 通过离心收获细胞。将细胞沉淀物通过超声裂解,并使用镍柱通过一步纯化获得靶蛋白。将级分合并和针对储存缓冲液透析。使用不同的储存缓冲液以确定哪种缓冲液产生浓度超过0.4mg/mL的最稳定的蛋白质。蛋白质使用标准流程通过SDS-PAGE和蛋白质印迹进行分析,以获得分子量和纯度测量值。蛋白质的浓度使用Bradford蛋白质测定法来确定,使用牛血清白蛋白(BSA)作为标准品。

[0157] 抗人类网蛋白-1蛋白的单克隆开发

[0158] 开发了一组特定的识别靶蛋白(在SEQ ID NO:1中下划线,如SEQ ID NO:92所示)

的抗人类网蛋白-1蛋白单克隆抗体。

[0159] 首先,将5只BALB/c小鼠用GenScript's MonoExpress免疫方案免疫并观察两周。

[0160] 使用电融合进行两次融合。使用这种方法的平均融合效率为1个杂交瘤/5000个B细胞左右。杂交瘤克隆的预期得率为 2×10^4 ,并将所述融合的细胞铺于96孔板中。进行ELISA以筛选所述融合蛋白的阳性克隆。然后通过ELISA将来自于所述阳性克隆的上清液针对所述靶蛋白进行进一步筛选。使用带有10*His标签的蛋白质作为反向筛选。所选的克隆对所述靶蛋白阳性并且对所述带有10*His标签的蛋白质阴性。将所述阳性克隆在用人类重组Sec 8(网蛋白-1区段8)包被的24孔板中扩增,并收集每个克隆的2mL上清液,然后将细胞冷冻保存。表3示出了在包被有人类重组网蛋白-1区段8的板上生长的细胞系的OD_{450nm}。

[0161] 表3:实验细胞系的OD₄₅₀结果

[0162]

细胞系	OD 450		宿主株系
	A	B	
PAb3	2.647	0.084	小鼠
PAb2	2.428	0.082	
PAb1	2.323	0.117	
PAb6	2.484	0.093	
PAb7	2.400	0.109	
PAb8	2.257	0.085	
PAb9	2.616	0.113	
PAb4	2.484	0.118	
PAb10	2.326	0.132	
PAb11	2.418	0.110	
PC (抗血清 1:1k)	2.254	0.215	

[0163]

PAb12	2.422	0.107
PAb13	2.223	0.093
PAb14	2.292	0.084
PAb15	2.498	0.086
PAb16	2.223	0.087
PAb5	2.453	0.097
PAb17	2.546	0.086
PAb18	2.589	0.098
PAb19	2.552	0.081
PAb20	2.558	0.073
NC (培养基)	0.068	0.073

[0164] 将来自于两个融合体的阳性原代克隆通过有限稀释法进行亚克隆,以确保所述亚克隆源自于单一亲代细胞。将所述克隆生长三代。将所述亚克隆通过ELISA进一步筛选。在所述ELISA结果的基础上,将每个原代克隆的两个稳定的亚克隆细胞系冷冻保存。

[0165] 克隆PAb1和PAb2表现出最高的特异性网蛋白结合潜力(图1)。克隆PAb3、PAb4和PAb5也被证实具有杀死癌细胞的能力(图2)。

[0166] 使用滚瓶以大约15mg/L的浓度生产所述抗体。所述抗体蛋白使用蛋白A/G亲和柱层析进一步纯化,并在PBS缓冲液中透析以备储存。对于质量控制来说,所述抗体经历通过SDS-PAGE进行的纯度试验,通过OD_{280nm}处的吸收值进行的浓度确定和通过ELISA进行的抗原反应性试验。

[0167] 对所选抗体进行标准的全长抗体测序。所述抗体经历总RNA提取、RT-PCR和5' RACE和3' RACE PCR。将所述可变区和恒定区的靶PCR片段进行凝胶纯化并克隆在测序载体中。对每条链的至少5个独立的阳性克隆进行测序,以便推演共有序列。

[0168] PAb1和PAb2的单克隆抗体测序

[0169] PAb1和PAb2使用下述程序进行测序。使用TRIZOL®试剂(Ambion,目录号15596-026)和来自于TRIZOL®试剂的技术手册的程序,从通过GenScript回收的杂交瘤细胞分离总RNA。然后通过琼脂糖凝胶电泳分析所述总RNA。使用同种型特异性反义引物或通用引物,使用PrimeScript™第一链cDNA合成试剂盒,使用制造商的流程将所述总RNA反转录成cDNA。扩增抗体的V_H、V_L、C_H和C_L片段。然后使用标准的分子克隆程序将扩增的抗体片段分开克隆到标准的克隆载体中。进行菌落PCR来鉴定具有正确尺寸的插入片段的克隆。为每个抗体片段测序超过5个具有正确尺寸的插入片段的单菌落。

[0170] 最后,将具有正确的V_H、V_L、C_H、C_L插入片段尺寸的5个单菌落送去测序。发现5个不同克隆的V_H、V_L、C_H、C_L基因是几乎一致的。在下面的序列部分中列出的PAb1和PAb2的共有序列,代表了PAb1和PAb2抗体的序列。

[0171] 使用PAb1的体外测定法

[0172] 进行了体外结合测定。图3A示出了PAb1特异性结合到重组人类网蛋白-1蛋白的C-端部分。数据表明,PAb1以高亲和性(例如 $K_d < 1\text{nM}$)选择性结合到重组人类Sec8-His蛋白。图3B示出了PAb1对网蛋白-1阳性L3.6p1癌细胞的结合特异性;PAb1不结合到网蛋白-1阴性的LNCaP细胞。

[0173] 图4A-4G示出了PAb1在L3.6p1网蛋白-1阳性癌细胞中的内化。示出了代表性的共聚焦显微术图像,所述共聚焦显微术图像显示了L3.6p1细胞与PAb1(图4A)或IgG对照(图4B)一起的染色,并与内体标志物LAMP-1重合。观察到了PAb1和LAMP-1的共定位(图4C-4E)。定量测定法表明显著比例的PAb1与LAMP-1重合,而IgG对照不是如此。在37℃、4℃下温浴或与冷PAb1组合后,L3.6p1细胞中内化的 ^{125}I -PAb1放射性的测量表明在4℃下与37℃下相比,在两种细胞系中放射性都降低,而在与冷PAb1竞争期间(Comp.),只有L3.6p1细胞中内化活性降低,如图4G中所示。

[0174] 图5A-5D示出了在用PAb1处理后与诱导的通过凋亡进行的癌细胞死亡相关的数据。图5A示出了通过流式细胞术进行的L3.6p1细胞的荧光减一对照实验。图5B示出了在用IgG对照处理后72小时的L3.6p1膜联蛋白V阳性细胞。图5C示出了在用PAb1处理72小时后的L3.6p1膜联蛋白V阳性细胞。数据表明PAb1处理的L3.6p1细胞与IgG处理的对照细胞相比经历明显更多的凋亡(正如通过膜联蛋白V所评估的)(图5D)。

[0175] 在用PAb1或IgG对照处理后72小时,测量了癌细胞类型和健康细胞类型的存活率。EC50通过逻辑非线性回归来计算,并报告为使细胞存活性降低50%的mAb浓度(nM)。数据示出在表4中(下表)。

[0176] 表4

	细胞名称	起源	表型	组织类型	网蛋白-1	网蛋白-1 mAb	IgG EC50	IgG 细胞
					mAb EC50 (nM)	细胞最低存活率 (%)		
[0177]	角化细胞	人类	正常	皮肤	500	80	未拟合	90
	HPDE	人类	正常	胰腺	300	80	330	64
	RL14	人类	正常	心	4020	55	345	82
	HEK293T	人类	正常	肾	324	32	65	95
	L3.6p1	人类	癌	胰腺	34	23	5049	9
	YapC	人类	癌	胰腺	43	19	225	38
	OVCAR8	人类	癌	卵巢	63	16	未拟合	100
	SKOV3	人类	癌	卵巢	53	6	未拟合	83

[0178] 通过共聚焦显微术研究了PAb1处理对YapC癌细胞的微管蛋白各向异性的影响。图6A示出了没有用PAb1处理的YapC细胞中的微管蛋白染色。图6B示出了在一甲基溴瑞他汀E(MMAE)处理后10分钟的微管蛋白染色;MMAE阻断微管蛋白聚合。图6C示出了在PAb1处理后24小时的微管蛋白染色。数据表明与未处理的对照细胞相比,在用PAb1处理的细胞中各向异性降低(图6D)。

[0179] 也研究了YapC癌细胞中PAb1与微管蛋白的共定位。示出了在微管蛋白染色(图7A)和PAb1染色(图7B)后YapC的代表性的共聚焦显微术图像。数据表明,微管蛋白和PAb1共定位在染色细胞的表面上(图7C;箭头)。在几个细胞上也观察到了PAb1染色的增加。

[0180] 使用PAb1的体外测定法

[0181] 将带有皮下YapC肿瘤的免疫受损小鼠给药PAb1或IgG对照。数据表明,在11天后,

用3mg/kg PAb1治疗的小鼠与用IgG对照治疗的小鼠相比具有明显更小的肿瘤体积(图8A)。数据还表明,1mg/kg PAb1小鼠在第14天引发肿瘤体积的显著减小。与用0.3mg/kg PAb1治疗的小鼠相比,两种较高的PAb1剂量(1mg/kg和3mg/kg)引起明显更低的肿瘤体积(图8A),指示了剂量依赖性效应。数据还表明,用PAb1治疗的动物在整个治疗的持续时间内没有体重减轻(图8B)。还示出了用3mg/kg PAb1治疗的小鼠在第0天、第14天和第25天的照片(图8C-8E)。

[0182] 序列

[0183] >SEQ ID NO:1-网蛋白(半桥粒蛋白1),智人;下划线的靶蛋白

[0184] MVAGMLMPRDQLRAIYEVLFREGVMVAKKDRRPRSLHPVPGVTNLQVMRAMASLRARGLVRETFAWCH
FYWYLTNEGIAHLRQYLHLPPEIVPASLQVRVRPVAMVMPARRTPHVQAVQGPLGSPPKRGPLPTEEQRVYRRKELE
EVSPETPVVPATTQRTLARPGPEPATDERDRVQKKTFTKWVNKHL IKAQRHISDLYEDLRDGHNLISLLEVLSGD
SLPREKGRMRHFHKLQNVQIALDYLRRHQVKLVNIRNDDIADGNPKLTLGLIWTIILHFQISDIQVSGQSEDMTAKEK
LLLWSQRMVEGYQGLRCDNFTSSWRDGRFLNAI IHRHKPLLIDMNKVYRQTNLENLDQAFSVAERDLGVTRLLDPED
VDVPQPDEKSIITYVSSLYDAMPVPDVQDGVRANELQLRWQEYRELVL LLLQWMRHHTAAFEERRFPSSFEEIEIL
WSQFLKFKEMELPAKEADKNRSKGIYQSLEGAVQAGQLKVPPGYHPLDVEKEWGKLVHAILEREKQLRSEFERLECL
QRIVTKLQMEAGLCEEQLNQADALLQSDVRLAAGKVPQRAGEVERDLKADSMIRLLFNDVQTLKDGRHPQGEQMY
RRVYRLHERLVAIRTEYNLRLKAGVAAPATQVAQVTLQSVQRRPELEDSTLRYLQDLLAWVEENQHRVDGAEWGVDL
PSVEAQLGSHRGLHQSIIEFRAKIERARSDEGQLSPATRGAYRDCLGRDLQYAKLLNSSKARLSLESLSHFVAAA
TKELMWLNEKEEEEVGFDSRNTNMTAKKESYSALMRELELKEKKIKELQNAGDRLLREDHPARPTVESFQAALQT
QWSWMLQLCCCI EAHLKENAAYFQFFSDVREAEQGQLQKLQEALRRKYSCDRSATVTRLEDLLQDAQDEKEQLNEYKG
HLISGLAKRAKAVVQLKPRHPAHPMRGRPLLA VCDYKQVEVT VHKGDECQLVGPAQPSHWKVLSSSGSEAAVPSVCF
LVPPPNEAQEA VTRLEAQHQALVTLWHQLHVDMSLLAWQSLRRDVQLIRSWSLATFRTLKPEEQRQALHSLELHY
QAFLRDSQDAGGFGPEDRLMAEREYGCSSHYYQLLQSLEQGAQEESRCQRCISELKDIRLQLEACETRTRVHRLRLP
LDKEPARECAQRIAEQKKAQAEVEGLGKGVARLSAEAEKVLALPEPSPAAPT LRSELELTGKLEQVRSLSAIYLEK
LKTISLVIRGTQGAEVLR AHEEQLEKAEQAVPATLPELEATKASLKKLRAQAEAAQPTFDALRDELGAQEVGERLQ
QRHGERDVEVERWRERVAQLLERWQAVLAQTDVRQRELEQLGRQLRYRYRESADPLGAWLQDARRRQEQIQAMPLADS
QAVREQLRQEQALLEEIERHGKVEECQRFQAKQYINAIKDYLQLV TYKAQLEPVASPAKKPKVQSGSESVIQEYVD
LRTHYSELTTLSQYIKF ISETLRRMEEEERLAEQQRAEERERLAEVEAALEKQRQLAEAHQAQAQAEREAKELQQ
RMQEEVVRREEAAVDAQQQKRSIQEELQQLRQSSEAEIQAKARQAEAAERSRLRIEEEIRVVRLQLEATERQRGGA
GELQALRARAEEAEQAQRQAQEEAERLRRQVQDESQRKRQAEVELASRVKAEAEAREKQALQALEELRLQAEAE
RRLRQAEVERARQVQVALETAQRSAAELQSKRASFAEKTAQLERSLQEEHVAVQLREEAERRAQQQAERAREE
AERELERWQLKANEALRLRLQAE EVAQQKSLAQAEAEKQKEEAEREARRRGKAEQAVRQRELAEQELEKQRQLAEG
TAQQRLAAEQELIRLRAETE QGEQQRQLLEEELARLQREAAAATQKRQELEAE LAKVRAEMEVLLASKARAEESRS
TSEKSKQRLEAEAGRFRELAEEAARLRALAEAKRQRQLAEEDAARQRAEAEVLAEKLAAIGEATRLKTEAEIALK
EKEAENERLRLAEDEAFQRRRL EEQAAQHKADIEERLAQLRKASDSELERQKGLVEDTLRQRRQVEEEILALKASF
EKAAAGKAELELELGRI RNAEDTLRSKEQAELEAARQRQLAAEEERRRREAEERVQKSLAEEEAARQRKAAL EEV
ERLKA KVEEARRLRERAEQESARQLQLAQEAAQKRLQAEKHAFAVQQKEQELQQT LQQEQSVLDQLRGEAEARR
AAEEAEERARVQAEREAASRRQVEEAERLQKSAEEQAQARAQAQAAEKLKEAEQEAARRAQAEQAALRQKQAADA
EMEKHKKFAEQTLRQKAQVEQEL TTLRLQLEETHQKNLLDEELQRLKAEATEAARQRSQVEEELFSVRVQMEELSK

LKARIEAENRALILRDKDNTQRFLQEEAEKMKQVAEEAARLSVAAQEAARLRQLAEEDLAQQRALAEKMLKEKMQAV
QEATRLKAEALLQQQKELAQEQARRLQEDKEQMAQQLAETQGFQRTLEAERQRQLEMSAEERLKLRAEMSRAQ
ARAEEDAQRFRKQAEIIGEKLHRTTELATQEKVTLVQTLEIQRQQSDHDAERLREAI AELEREKEKLQQEAKLLQLKS
EEMQTVQQEQLLQETQALQQSFLSEKDSLLQRERFIEQEKAKLEQLFQDEVAKAQQLRREEQRRQQQMEQERQLVA
SMEEARRRQHEAEEGVRRKQEELQQLEQQRRQQEELLAEENQRLREQLQLLEEQHRAALAHSEEVTASQVAATKTLP
NGRDALDGPAAEAPEHSFDGLRRKVSQAQLQEAGILSAEELQRLAQGHHTTVDELARREDVRHYLQGRSSIAGLLLK
ATNEKLSVYAALQRQLLSPGTALILLEAQASGFLDPVRNRRLTVNEAVKEGVVGPPELHHKLLSAERAVTGYKDPY
TGQQISLQFQAMQKGLIVREHGIRLLEAQIATGGVIDPVHSHRVPVDVAYRRGYFDEEMNRVLADPSDDTKGFFDPNT
HENLTYLQLLERCVEDPETGLCLLPLTDKAAKGGLVYTDSEARDVFEKATVSAPFGKFQGKTVTIWEIINSEYFTA
EQRRDLLRQFRTGRITVEKIIKIIITVVEEQEQKGRLCFEGRLSLVPAAELLESRVIDRELYQQLRGERSVRDVAE
VDTVRRALRGANVIAGVWLEEAGQKLSIYNALKKDLLPSDMAVALLEAQAGTGHIIDPAT SARLTVDEAVRAGLVGP
EFHEKLLSAEKAVTGYRDPYTGQSVSLFQALKKGLIPREQGLRLLDAQLSTGGIVDPSKSHRVPD VACARGCLDEE
TSRALSAPRAKAYS DPSTGEPATY GELQQRCRPDQLTGLSLLPSEKAARARQEELYSELQARETFEKT PVEVPV
GGFKGRTVTWELISSEYFTA EQRQELLRQFRTGKVTVEKVIKILITIVEEVETLRQERLSFSGLRAPVPASELLAS
GVLSRAQFEQLKDGT TVKDLSELG SVRTL LQSGCLAGIYLED TKEKVS IYEAMRRG LLRATTAALLLEAQ AATGF
LVDPVRNQR LYVHEAVKAGVVGPPELHEQLLSAEKAVTGYRDPYSGSTISLQFQAMQKGLVLRQH GIRLLEAQIATGGI
IDPVHSHRVPVDVAYQRGYFSEEMNRVLADPSDDTKGFFDPNTHENLTYRQLLERCVEDPETGLRLLPLKGAEKA EV
VETTQVYTEEETRRAFEETQIDIPGGGSHGGSTMSLWEVMQSDLIPEEQRAQLMADFQAGRVTKERMIIIIIEIEIEK
TEIIRQQGLASYDYVRRRLTAEDLFEARIISLETYNLLREGTRSLREALEAESAWCYLYGTG SVAGVYLP GSRQTL S
IYQALKKGLLSAEVARLLLEAQ AATGFLLDPVKGERLTVDEAVRKGLVGPELHDRLLSAERAVTGYRDPYTEQTISL
FQAMKKELIPTEEALRLLDAQLATGGIVDPRLGFHLPLEVAYQRGYLNK DTHDQLSEPSEVRSYVDPSTDERLSY TQ
LLRRCRRDDGTGQLLLPLSDARKLTFRGLRKQITMEELVRSQVMDEATALQREGLTSIEEVTKNLQKFLEGTSCIA
GVFVDATKERLSVYQAMKKGIIRPGTAFELLEAQ AATGYVIDPIKGLKLTVEEAVRMGIVGPEFKDKLLSAERAVTG
YKDPYSGKLISLQFQAMKKGLILKDHGIRLLEAQIATGGIIDPEESHRLPVEVAYKRGLFDEEMNEILTDPSDDTKGF
FDPNTEENLTYLQLMERCITDPQTGLCLLPLKEKKRERKTSSKSSVRKRRVVIDPETGKEMSVYEAYRKGLIDHQ T
YLELSEQECEWEEITISSSDGVVKSMIIDRRSGRQYDIDDAIAKNLIDRSALDQYRAGTLSITEFADMLSGNAGGFR
SRSSSVGSSSSYPISPAVSRTQLASWSDPTEETGPVAGILDTETLEKVSITEAMHRNLVDNITGQRLLEAQA CTGGI
IDPSTGERFPVTD AVNKGLVDKIMVDRINLAQKAFCGFEDPRTKTKMSAAQALKKGWLYYEAGQRFLEVQYLTGGLI
EPDTPGRVPLDEALQRGTVDARTAQKL RDVGAYSKYLTCPKTKLKISYKDALDRSMVEEGTGLRLLEAAAQSTKGY Y
SPYSVSGSGSTAGSRTGSRTGSRAGSRRGSF DATGSGFSMTFSSSSYSSSGYGRRYASGSSASLGGPESAVA

[0185] >SEQ ID NO:2-pET-10NC-Plec C term:His标签-EK切割位点-人类网蛋白1(区段8)-终止密码子(344氨基酸;MW=36959.2;预测pI=8.80)

[0186] MRSHHHHHHHHHHRSGTGDDDDKAMADIGSEFELRRQACGFRSRSSSVGSSSSYPISPAVSRTQLASW
SDPTEETGPVAGILDTETLEKVSITEAMHRNLVDNITGQRLLEAQA CTGGI IDPSTGERFPVTD AVNKGLVDKIMV
DRINLAQKAFCGFEDPRTKTKMSAAQALKKGWLYYEAGQRFLEVQYLTGGLIEPDTPGRVPLDEALQRGTVDART A
QKL RDVGAYSKYLTCPKTKLKISYKDALDRSMVEEGTGLRLLEAAAQSTKGY YSPYSVSGSGSTAGSRTGSRTGSR
AGSRRGSF DATGSGFSMTFSSSSYSSSGYGRRYASGSSSLGGPESAVA.

[0187] >SEQ ID NO:3-pGEX2t-区段8:GST标签凝血酶切割位点-人类网蛋白1(区段8)-终止密码子(540氨基酸;MW=59809.3;预测pI=8.15)

[0188] MSPILGYWKIKGLVQPTRLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEFPNLPYYIDGDVKLTQS
MAIIRYIADKHNLGGCPKERAIEISMLEGAVLDIRYGVSRISYKDFETLKVDFLSKLPEMLKMFEDRLCHKTYLN
GDHVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFVKLVCFKKRIEAIPIQIDKYLKSSKYIAWPLQGWQATFGGGDHPKSD
LVPRGSEFELRRQACGFRSRSSSVGSSSSYPISPAVSRTQLASWSDPTEETGPVAGILDTETLEKVSITEAMHRNL
VDNITGQRLLEAQAQCTGGIIPSTGERFPVTDVANKGLVDKIMVDRINLAQKAFCGFEDPRTKTKMSAAQALKKGW
LYYEAGQRFLEVQYLTGGLIEPDTPGRVPLDEALQRGTVDARTAQKLRDVGAYSKYLTCPKTKLKISYKDALDRSM
VEEGTGLRLLLEAAQSTKGYSPYSVSGSGSTAGSRTGSRTGSRAGSRRGSFDTGSGFSMTFSSSSYSSSGYGR
YASGSSSLGGPESAVA.

[0189] Pab2序列

[0190]

名称	序列	SEQ ID NO:
Pab2 重链	ATGAACTTCGGGCTCAGCTTGATTTTCCTTGCCCTCATTTTAAA AGGTGTCCAGTGTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGA CTTGGTGAAGCCTGGAGGGTCCCTGAACTCTCCTGTGCAGCC TCTGGATTCACTTTCAGTAGGTATGGCATGTCTTGGGTTCGCCA GACTCCAGACAAGAGGCTGGAGTGGGTCGCAACCATTAGTAT TGGTGGTACTTACACCTACTATCCAGACAGTATGAAGGGGCGA TTCACCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAACACCCTGTACCTGC AAATGAGCAGTCTGAAGTCTGAGGACACAGCCATGTATTACTG TGCAAGACGGGGGTATGGTAACTACTCTTACTATGGTATGGAC TACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCAGCCAAAA CGACACCCCATCTGTCTATCCACTGGCCCCTGGATCTGTCTGC CCAAACTAACTCCATGGTGACCTGGGATGCCTGGTCAAGGGC TATTTCCCTGAGCCAGTGACAGTGACCTGGAACCTCTGGATCCC TGTCCAGCGGTGTGCACACCTTCCAGCTGTCTGCAGTCTGA CCTCTACACTCTGAGCAGCTCAGTGACTGTCCCCTCCAGCAC TGGCCCAGCGAGACCGTCACTGCAACGTTGCCACCCCGGCCA GCAGCACCAAGGTGGACAAGAAAATTGTGCCAGGGATTGTG GTTGTAAGCCTTGACATATGTACAGTCCCAGAAAGTATCATCTGT CTTCATCTTCCCCCAAAGCCCAAGGATGTGCTCACCATTACT CTGACTCCTAAGGTACAGTGTGTTGTGGTAGACATCAGCAAGG ATGATCCCAGGTCCAGTTCAGCTGGTTTGTAGATGATGTGGA GGTGCACACAGCTCAGACGCAACCCCGGGAGGAGCAGTTCAA CAGCACTTTCGGCTCAGTCAGTGAACCTCCCATCATGCACAG GACTGGCTCAATGGCAAGGAGTTCAAATGCAGGGTCAACAGT GCAGCTTTCCTGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCA AAGGCAGACCGAAGGCTCCACAGGTGTACACCATTCCACCTCC CAAGGAGCAGATGGCCAAGGATAAAGTCAGTCTGACCTGCAT GATAACAGACTTCTTCCCTGAAGACATTACTGTGGAGTGGCAG TGGAATGGGCAGCCAGCGGAGAACTACAAGAACTCAGCCC ATCATGGACACAGATGGCTCTTACTTCGTCTACAGCAAGCTCA ATGTGCAGAAGAGCAACTGGGAGGCAGGAAATACTTTACCT GCTCTGTGTTACATGAGGGCCTGCACAACCACCATACTGAGAA GAGCCTCTCCCACTCTCCTGGTAAATGA	4
Pab2 重链 前导序列	ATGAACTTCGGGCTCAGCTTGATTTTCCTTGCCCTCATTTTAAA AGGTGTCCAGTGT	5
Pab2 重链 FR1	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACTTGGTGAAGCCT GGAGGGTCCCTGAACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACTT TCAGT	6
Pab2 重链 CDR1	AGGTATGGCATGTCT	7
Pab2 重链 FR2	TGGGTTCCGCCAGACTCCAGACAAGAGGCTGGAGTGGGTTCGCA	8
Pab2 重链 CDR2	ACCATTAGTATTGGTGGTACTTACACCTACTATCCAGACAGTA TGAAGGGG	9
Pab2 重链 FR 3	CGATTACCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAACACCCTGTACC TGCAAATGAGCAGTCTGAAGTCTGAGGACACAGCCATGTATTA CTGTGCAAGA	10
Pab2 重链 CDR3	CGGGGGTATGGTAACTACTCTTACTATGGTATGGACTAC	11
Pab2 重链 FR 4	TGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA	12
Pab2 重链 可变区	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACTTGGTGAAGCCT GGAGGGTCCCTGAACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACTT TCAGTAGGTATGGCATGTCTTGGGTTCCGCCAGACTCCAGACAA GAGGCTGGAGTGGGTTCGCAACCATTAGTATTGGTGGTACTTAC ACCTACTATCCAGACAGTATGAAGGGGCGATTACCATCTCCA	13

[0191]

	GAGACAATGCCAAGAACACCCTGTACCTGCAAATGAGCAGTC TGAAGTCTGAGGACACAGCCATGTATTACTGTGCAAGACGGG GGTATGGTAACTACTCTTACTATGGTATGGACTACTGGGGTCA AGGAACCTCAGTCACCGTCTCTCA	
Pab2 重链 恒定区	GCCAAAACGACACCCCATCTGTCTATCCACTGGCCCCTGGAT CTGCTGCCCCAACTAACTCCATGGTGACCCTGGGATGCCTGGT CAAGGGCTATTTCCCTGAGCCAGTGACAGTGACCTGGAACCTCT GGATCCCTGTCCAGCGGTGTGCACACCTTCCCAGCTGTCCCTGC AGTCTGACCTCTACACTCTGAGCAGCTCAGTGACTGTCCCCTC CAGCACCTGGCCCAGCGAGACCGTCACCTGCAACGTTGCCAC CCGGCCAGCAGCACCAAGGTGGACAAGAAAATTGTGCCAGG GATTGTGGTTGTAAGCCTTGCATATGTACAGTCCCAGAGTAT CATCTGTCTTCATCTTCCCCCAAAGCCCAAGGATGTGCTCAC CATTACTCTGACTCCTAAGGTACGTGTGTTGTGGTAGACATC AGCAAGGATGATCCCGAGGTCCAGTTCAGCTGGTTTGTAGATG ATGTGGAGGTGCACACAGCTCAGACGCAACCCCGGGAGGAGC AGTTCAACAGCACTTTCCGCTCAGTCAGTGAACCTCCCATCAT GCACCAGGACTGGCTCAATGGCAAGGAGTTCAATGCAGGGT CAACAGTGCAGCTTTCCCTGCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAACCAAAGGCAGACCGAAGGCTCCACAGGTGTACACCATT CCACCTCCAAGGAGCAGATGGCCAAGGATAAAGTCAGTCTG ACCTGCATGATAACAGACTTCTTCCCTGAAGACATTACTGTGG AGTGGCAGTGGAATGGGCAGCCAGCGGAGAACTACAAGAACA CTCAGCCCATCATGGACACAGATGGCTCTTACTTCGTCTACAG CAAGCTCAATGTGCAGAAGAGCAACTGGGAGGCAGGAAATAC TTTCACCTGCTCTGTGTTACATGAGGGCCTGCACAACCACCAT ACTGAGAAGAGCCTCTCCCACTCTCCTGGTAAA	14
Pab2 重链	MNFGSLIFLALILKGVQCEVQLVESGGDLVKPGGSLKLSAASG FTFSRYGMSWVRQTPDKRLEWVATISIGGTYTYYPDSMKGRFTIS RDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAMYYCARRGYGNYSYYGMDYWG QGTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEP VTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSD	15
Pab2 重链 前导序列	MNFGSLIFLALILKGVQC	16
Pab2 重链 FR1	EVQLVESGGDLVKPGGSLKLSAASGFTFS	17
Pab2 重链 CDR1	RYGMS	18
Pab2 重链 FR2	WVRQTPDKRLEWVA	19
Pab2 重链 CDR2	TISIGGTYTYYPDSMKG	20
Pab2 重链 FR 3	RFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAMYYCAR	21
Pab2 重链 CDR3	RGYGNYSYYGMDY	22
Pab2 重链 FR 4	WGQTSVTVSS	23
Pab2 重链 可变区	EVQLVESGGDLVKPGGSLKLSAASGFTFSRYGMSWVRQTPDKR LEWVATISIGGTYTYYPDSMKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSE DTAMYYCARRGYGNYSYYGMDYWGQTSVTVSS	24
Pab2 重链 恒定区	AKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSG SLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTPSSTWPSETVTCNVAHPASS TKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPKVT CVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSE LPIMHQDWLNGKEFKCRVNAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYT IPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNT QPIMDTDGSYFVYSKLNQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHT KSLSHSPGK	25

[0192]

Pab2 轻链	ATGAGGTTCTCTGCTCAGCTTCTGGGGCTGCTTGTGCTCTGGAT CCCTGGATCCACTGCAGATATTGTGATGACGCAGGCTGCATTC TCCAATCCAGTCACTCTTGGAACATCAGCTTCCATCTCCTGCA GGTCTAGTAAGAGTCTCCTACATAGTAATGGCATCACTTATTT GTATTGGTATCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCTCAGCTCCTG ATTTATCAGATGTCCAACCTTGCCTCAGGAGTCCCAGACAGGT TCAGTAGCAGTGGGTCAGGAAGTGAATTCACACTGAGAATCAG CAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGGTGTTTATTACTGTGCTCAA AATCTAGAACTTCCGCTCACGTTTCGGTGCTGGGACCAAGCTGG AGCTGAAACGGGCTGATGCTGCACCAACTGTATCCATCTTCCC ACCATCCAGTGAGCAGTTAACATCTGGAGGTGCCTCAGTCGTG TGCTTCTTGAACAACTTCTACCCCAAAGACATCAATGTCAAGT GGAAGATTGATGGCAGTGAACGACAAAATGGCGTCCTGAACA GTTGGACTGATCAGGACAGCAAAGACAGCACCTACAGCATGA GCAGCACCTCACGTTGACCAAGGACGAGTATGAACGACATA ACAGCTATACCTGTGAGGCCACTCACAAGACATCAACTTCACC CATTGTCAAGAGCTTCAACAGGAATGAGTGTTAG	26
Pab2 轻链 前导序列	ATGAGGTTCTCTGCTCAGCTTCTGGGGCTGCTTGTGCTCTGGAT CCCTGGATCCACTGCA	27
Pab2 轻链 FR1	GATATTGTGATGACGCAGGCTGCATTCTCCAATCCAGTCACTC TTGGAACATCAGCTTCCATCTCCTGC	28
Pab2 轻链 CDR1	AGGTCTAGTAAGAGTCTCCTACATAGTAATGGCATCACTTATT TGTAT	29
Pab2 轻链 FR2	TGGTATCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCTCAGCTCCTGATTT AT	30
Pab2 轻链 CDR2	CAGATGTCCAACCTTGCCTCA	31
Pab2 轻链 FR 3	GGAGTCCCAGACAGGTTTCTAGTAGCAGTGGGTGAGGAAGTAT TTCACACTGAGAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGGT GTTTATTACTGT	32
Pab2 轻链 CDR3	GCTCAAAATCTAGAACTTCCGCTCACG	33
Pab2 轻链 FR 4	TTCGGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA	34
Pab2 轻链 可变区	GATATTGTGATGACGCAGGCTGCATTCTCCAATCCAGTCACTC TTGGAACATCAGCTTCCATCTCCTGCAGGTC TAGTAAGAGTCTCCTACATAGTAATGGCATCACTTATTTGTATT GGTATCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCTCAGCTCCTGATTTA TCAGATGTCCAACCTTGCCTCAGGAGTCCCAGACAGGTTTCACT AGCAGTGGGTGAGGAAGTGAATTCACACTGAGAATCAGCAGA GTGGAGGCTGAGGATGTGGGTGTTTATTACTGTGCTCAAAATC TAGAACTTCCGCTCACGTTTCGGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCT GAAA	35
Pab2 轻链 恒定区	CTGTGCTCAAAATCTAGAACTTCCGCTCACGTTTCGGTGCTGGG ACCAAGCTGGAGCTGAAACGGGCTGATGCTGCACCAACTGTA TCCATCTTCCCACCATCCAGTGAGCAGTTAACATCTGGAGGTG CCTCAGTCGTGTGCTTCTTGAACAACTTCTACCCCAAAGACAT CAATGTCAAGTGGAAGATTGATGGCAGTGAACGACAAAATGG CGTCCTGAACAGTTGGACTGATCAGGACAGCAAAGACAGCAC CTACAGCATGAGCAGCACCTCACGTTGACCAAGGACGAGTA TGAACGACATAACAGCTATACCTGTGAGGCCACTCACA AGACATCAACTTACCCATTGTCAAGAGCTTCAACAGGAATGA GTGT	36
Pab2 轻链	MRFSAQLLGLLVLPWIPGSTADIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCRSS KSLHNSGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLAGVDPDRFSSSG SGTDFTLRISRVEAEDVGVYYCAQNLELPLTFGAGTKLELKRAD AAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSRQ NGVLNSWTDQDSKSTYSMSSTLTCLKDEYERHNSYTCEATHKT STSPIVKSFNRENC	37

[0193]

Pab2 轻链 前导序列	MRFSAQLLGLLVLPWGSTA	38
Pab2 轻链 FR1	DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISC	39
Pab2 轻链 CDR1	RSSKSLLSNGITYLY	40
Pab2 轻链 FR2	WYLQKPGQSPQLLIY	41
Pab2 轻链 CDR2	QMSNLAS	42
Pab2 轻链 FR 3	GVPDRFSSSGSGTDFTLRISRVEAEDVGYYC	43
Pab2 轻链 CDR3	AQNLELPLT	44
Pab2 轻链 FR 4	FGAGTKLELK	45
Pab2 轻链 可变区	DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCRSSKSLLSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSSSGSGTDFTLRISRVEAEDVGYYCAQNLELPLTFGAGTKLELK	46
Pab2 轻链 恒定区	RADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSEERQNGVLNSWTDQDSKDYSTYMSSTLTLTKEDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC	47

[0194] Pab1序列

[0195]

名称	序列	SEQ ID NO:
Pab1 重链	ATGGCTTGGGTGTGGACCTTGCTATTCCTGATGGCAGCTGCCC AAAGTATCCAAGCACAGATCCAGTTGGTGCACTCTGGACCTGA GCTGAAGAAGCCTGGAGAGACAGTCAAGATCTCCTGCAAGGC TTCTGGTTATACCTTCACAGACTATTCAATGCACTGGGTGAAG CAGGCTCCAGGAAAGGGTTTAAAGTGGATGGGCTGGATAAAC ACTGAGACTGGTGAGCCAACATATGCAGATGACTTCAAGGGA CGGTTTGCCTTCTCTTTGAAAACCTCTGCCAGCACTGCCTATTT GCAGATCAACAACCTCAAAAATGAGGACACGGCTAC ATATTTCTGTGCCCCCGGAGGGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGG ACTCTGGTCACTGTCTCTGCAGCCAAAACAACACCCCCATCAG TCTATCCACTGGCCCCCTGGGTGTGGAGATACAACCTGGTTCCTC CGTGACTCTGGGATGCCTGGTCAAGGGCTACTTCCCTGAGTCA GTGACTGTGACTTGGAACCTCTGGATCCCTGTCCAGCAGTGTGC ACACCTTCCCAGCTCTCCTGCAGTCTGGACTCTACACTATGAG CAGCTCAGTGACTGTCCCCTCCAGCACCTGGCCAAGTCAGACC GTCACCTGCAGCGTTGCTCACCCAGCCAGCAGCACCACGGTGG ACAAAAAACTTGAGCCCAGCGGGCCCATTTCAACAATCAACC CCTGTCCTCCATGCAAGGAGTGTCAAAATGCCAGCTCCTAA CCTCGAGGGTGGACCATCCGTCTTCATCTTCCCTCCAAATATC AAGGATGTACTCATGATCTCCCTGACACCCAAGGTCACGTGTG TGGTGGTGGATGTGAGCGAGGATGACCCAGACGTCCAGATCA GCTGGTTTGTGAACAACGTGGAAGTACACACAGCTCAGACAC AAACCCATAGAGAGGATTACAACAGTACTATCCGGGTGGTCA GCACCCTCCCCATCCAGCACCAAGGACTGGATGAGTGGCAAGG AGTTCAAATGCAAGGTCAACAACAAGACCTCCCATCACCCAT CGAGAGAACCATCTCAAAAATTAAGGGCTAGTCAGAGCTCC ACAAGTATACATCTTGCCGCCACCAGCAGAGCAGTTGTCCAGG AAAGATGTCACTCTCACTTGCCTGGTCTGGGCTTCAACCCTG GAGACATCAGTGTGGAGTGGACCAGCAATGGGCATACAGAGG AGAACTACAAGGACACCGCACCAGTCTGGACTCTGACGGTTC TACTTCATATATAGCAAGCTCAATATGAAAACAAGCAAGTGG	48

[0196]

	GAGAAAACAGATTCCTTCTCATG CAACGTGAGACACGAGGGTCTGAAAAATTACTACCTGAAGAA GACCATCTCCCGGTCTCCGGGTAAATGA	
Pab1 重链 前导序列	ATGGCTTGGGTGTGGACCTTGCTATTCTGATGGCAGCTGCCC AAAGTATCCAAGCA	49
Pab1 重链 FR1	CAGATCCAGTTGGTGCAGTCTGGACCTGAGCTGAAGAAGCCTG GAGAGACAGTCAAGATCTCTGCAAGGCTTCTGGTTATACCTT CACA	50
Pab1 重链 CDR1	GACTATTCAATGCAC	51
Pab1 重链 FR2	TGGGTGAAGCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTAAAGTGGATGGGC	52
Pab1 重链 CDR2	TGGATAAACACTGAGACTGGTGAGCCAACATATGCAGATGAC TTCAAGGGA	53
Pab1 重链 FR 3	CGGTTTGCCTTCTCTTTGGAAACCTCTGCCAGCACTGCCTATTT GCAGATCAACAACCTCAAAAATGAGGACACGGCTACATATTT CTGTGCCCCC	54
Pab1 重链 CDR3	GGAGGGTTTGCTTAC	55
Pab1 重链 FR 4	TGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA	56
Pab1 重链 可变区	CAGATCCAGTTGGTGCAGTCTGGACCTGAGCTGAAGAAGCCTG GAGAGACAGTCAAGATCTCTGCAAGGCTTCTGGTTATACCTT CACAGACTATTCAATGCACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGAAA GGGTTTAAAGTGGATGGGCTGGATAAACACTGAGACTGGTGA GCCAACATATGCAGATGACTTCAAGGGACGGTTTGCCTTCTCT TTGGAAACCTCTGCCAGCACTGCCTATTTGCAGATCAACAACC TCAAAAATGAGGACACGGCTACATATTTCTGTGCCCCCGGAGG GTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA	57
Pab1 重链 恒定区	GCCAAAACAACACCCCCATCAGTCTATCCACTGGCCCCCTGGGT GTGGAGATACAACTGGTTCCTCCGTGACTCTGGGATGCCTGGT CAAGGGCTACTTCCCTGAGTCAGTCACTGTGACTTGGAACCTCT GGATCCCTGTCCAGCAGTGTGCACACCTTCCCAGCTCTCTCTGC AGTCTGGACTCTACACTATGAGCAGCTCAGTCACTGTCCCCCTC CAGCACCTGGCCAAGTCAGACCGTCACCTGCAGCGTTGCTCAC CCAGCCAGCAGCACCCACGGTGGACAAAAAACTTGAGCCCAGC GGGCCCATTTCAACAATCAACCCCTGTCCTCCATGCAAGGAGT GTCACAAATGCCAGCTCCTAACCTCGAGGGTGGACCATCCGT CTTCATCTTCCCTCCAAATATCAAGGATGTACTCATGATCTCCC TGACACCCAAGGTCACGTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCGAGG ATGACCCAGACGTCCAGATCAGCTGGTTTGTGAACAACGTGGA AGTACACACAGCTCAGACACAAACCCATAGAGAGGATTACAA CAGTACTATCCGGGTGGTCAGCACCCCTCCCCATCCAGCACCCAG GACTGGATGAGTGGCAAGGAGTTCAAATGCAAGGTCAACAAC AAAGACCTCCCATCACCCATCGAGAGAACCATCTCAAAAATTA AAGGGCTAGTCAGAGCTCCACAAGTATACATCTTGCCGCCACC AGCAGAGCAGTT GTCCAGGAAAGATGTCACTCTCACTTGCTGGTTCGTGGGCTTC AACCTGGAGACATCAGTGTGGAGTGGACCAGCAATGGGCAT ACAGAGGAGAACTACAAGGACACCGCACCAAGTCTCTGGACTCT GACGGTTCTTACTTCATATATAGCAAGCTCAATATGAAAACAA GCAAGTGGGAGAAAACAGATTCTTCTCATGCAACGTGAGAC ACGAGGGTCTGAAAAATTACTACCTGAAGAAGACCATCTCCC GGTCTCCGGGTAAA	58
Pab1 重链	MAWVWTLFLMAAAQSIQAQIQLVQSGPELKKPGETVKISKAS GYTFTDYSMHVVKQAPGKGLKWMGWINTETGEPTYADDFKGR FAFSLETSASTAYLQINNPKNEDTATYFCAPGGFAYWGQGLVT VSAAKTTTPSVYPLAPGCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPESVTVTW NSGSLSSSVHTFPALLQSGLYTMSSSVTPSSTWPSQTVTCSVAH PASSTTVDKKLEPSGPISTINPCPPCKECHKCPAPNLEGGPSVFIFP	59

[0197]

	PNIKDVLMLSTPKVTCVVVDVSEDDPDVQISWVFNNEVHTAQ TQTHREDYNSTIRVVSTLPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLPSPIE RTISKIKGLVRAPQVYILPPPAEQLSRKDVSLTCLVVGFNPGDISV EWTSNGHTEENYKDTAPVLDSDGSYFIYSKLNMKTSKWEKTDSE SCNVRHEGLKNYYLKKTISRSPGK	
Pab1 重链 前导序列	MAWVWTLFLMAAAQSIQA	60
Pab1 重链 FR1	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFT	61
Pab1 重链 CDR1	DYSMH	62
Pab1 重链 FR2	WVKQAPGKGLKWMG	63
Pab1 重链 CDR2	WINTETGEPTYADDFKG	64
Pab1 重链 FR 3	RFAFSLETSASTAYLQINNLIKNEEDTATYFCAP	65
PAb1 重 链 CDR3	GGFAY	66
PAb1 重 链 FR 4	WGQGLVTVSA	67
PAb1 重 链可变区	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSMHVVKQAPGKG LKWMGWINTETGEPTYADDFKGRFAFSLETSASTAYLQINNLIKNE EDTATYFCAPGGFAYWGQGLVTVSA	68
PAb1 重 链恒定区	AKTTPPSVYPLAPGCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPESVTVTWNSGS LSSSVHTFPALLQSGLYTMSSSVTVPSSTWPSQTVTCSVAHPASST TVDKKLEPSGPISTINPCPPCKECHKCPAPNLEGGPSVFIFPPNIKD VLMISLTPKVTCVVVDVSEDDPDVQISWVFNNEVHTAQQTQTHR EDYNSTIRVVSTLPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLPSPIERTISKI KGLVRAPQVYILPPPAEQLSRKDVSLTCLVVGFNPGDISVEWTSN GHTEENYKDTAPVLDSDGSYFIYSKLNMKTSKWEKTDSESCNVR HEGLKNYYLKKTISRSPGK	69
PAb1 轻 链	ATGAGGTGCCTAGCTGAGTTCCTGGGGCTGCTTGTGCTCTGGA TCCCTGGAGCCATTGGGGATATTGTGATGACTCAGGCTGCACC CTCTGTACCTGTCACTCCTGGAGAGTCAGTATCCATCTCCTGC AGGTCTAGTAAGAGTCTCCTGCATAGTAATGGCAACACTTACT TGTATTGGTTCCTGCAGAGGCCAGGCCAGTCTCCTCAGCTCCT GATATATCGGATGTCCAACCTTGCTCAGGAGTCCCAGACAGG TTCAGTGGCAGTGGGTCAGGAAGTCTTTTCACTGAGAATCA GTAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGGTGTTTATTACTGTATGCA ACATCTAGAATATCCGCTCACGTTTCGGTGTGGGACCAAGCTG GAGCTGAAACGGGCTGATGCTGCACCAACTGTATCCATCTTCC CACCATCCAGTGAGCAGTTAACATCTGGAGGTGCCTCAGTCGT GTGCTTCTTGAACAACTTCTACCCCAAAGACATCAATGTCAAG TGGAAGATTGATGGCAGTGAACGACAAAATGGCGTCCTGAAC AGTTGGACTGATCAGGACAGCAAAGACAGCACCTACAGCATG AGCAGCACCTCACGTTGACCAAGGACGAGTATGAACGACAT AACAGCTATACCTGTGAGGCCACTCACAAGACATCAACTTCAC CCATTGTCAAGAGCTTCAACAGGAATGAGTGTTAG	70
PAb1 轻 链前导序 列	ATGAGGTGCCTAGCTGAGTTCCTGGGGCTGCTTGTGCTCTGGA TCCCTGGAGCCATTGGG	71
PAb1 轻 链 FR1	GATATTGTGATGACTCAGGCTGCACCCTCTGTACCTGTCACTC CTGGAGAGTCAGTATCCATCTCCTGC	72
PAb1 轻 链 CDR1	AGGTCTAGTAAGAGTCTCCTGCATAGTAATGGCAACACTTACT TGTAT	73
PAb1 轻 链 FR2	TGGTTCCTGCAGAGGCCAGGCCAGTCTCCTCAGCTCCTGATAT AT	74

[0198]

PAb1 轻链 CDR2	CGGATGTCCAACCTTGCCTCA	75
PAb1 轻链 FR 3	GGAGTCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCAGGAACTGCTTTCACACTGAGAATCAGTAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGGTGTTTATTACTGT	76
PAb1 轻链 CDR3	ATGCAACATCTAGAATATCCGCTCACG	77
PAb1 轻链 FR 4	TTCGGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA	78
PAb1 轻链可变区	GATATTGTGATGACTCAGGCTGCACCCTCTGTACCTGTCACTCCTGGAGAGTCAGTATCCATCTCCTGCAGGTCTAGTAAGAGTCTCCTGCATAGTAATGGCAACACTTACTTGTATTGGTTCCTGCAGAGGCCAGCCAGTCTCCTCAGCTCCTGATATATCGGATGTCCAACCTTGCCTCAGGAGTCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCAGGAACTGCTTTCACACTGAGAATCAGTAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGGTGTTTATTACTGTATGCAACATCTAGAATATCCGCTCACGTTTCGGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA	79
PAb1 轻链恒定区	CGGGCTGATGCTGCACCAACTGTATCCATCTTCCCACCATCCA GTGAGCAGTTAACATCTGGAGGTGCCTCAGTCGTGTGCTTCTTGAACAACCTTCTACCCCAAAGACATCAATGTCAAGTGGAAGATTGATGGCAGTGAACGACAAAATGGCGTCCTGAACAGTTGGACTGATCAGGACAGCAAAGACAGCACCTACAGCATGAGCAGCACCTCACGTTGACCAAGGACGAGTATGAACGACATAACAGCTATACCTGTGAGGCCACTCACAAGACATCAACTTCACCCATTGTCAAGAGCTTCAACAGGAATGAGTGT	80
PAb1 轻链	MRCLAEFLGLLVLWIPGAIGDIVMTQAAPSVPTPGESVSISCRSSKSLHNSNGNTYLYWFLQRPQGSPQLLIYRMSNLSGVDPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPLTFGAGTKLELKRADAAPTIVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNFPKIDINVKWKIDGSEKNGVLNSWTDQDSKDYSTYSMSSTLTTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSPIVKSFNRECE	81
PAb1 轻链前导序列	MRCLAEFLGLLVLWIPGAIG	82
PAb1 轻链 FR1	DIVMTQAAPSVPTPGESVSISC	83
PAb1 轻链 CDR1	RSSKSLHNSNGNTYLY	84
PAb1 轻链 FR2	WFLQRPQGSPQLLIY	85
PAb1 轻链 CDR2	RMSNLS	86
PAb1 轻链 FR 3	GVDPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYC	87
PAb1 轻链 CDR3	MQHLEYPLT	88
PAb1 轻链 FR 4	FGAGTKLELKR	89
PAb1 轻链可变区	DIVMTQAAPSVPTPGESVSISCRSSKSLHNSNGNTYLYWFLQRPQGSPQLLIYRMSNLSGVDPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPLTFGAGTKLELKR	90
PAb1 轻链恒定区	ADAAPTIVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNFPKIDINVKWKIDGSEKNGVLNSWTDQDSKDYSTYSMSSTLTTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSPIVKSFNRECE	91

[0199] >SEQ ID NO:92-网蛋白(半桥粒蛋白1),智人;下划线的靶蛋白

[0200] SSSDGVVKSMIIDRRSGRQYDIDDAIAKNLIDRSALDQYRAGTSLITEFADMLSGNAGGFRSRSSSVGS
SSSYPIPAVSRTQLASWSDPTEETGPVAGILDTELEKVSITEAMHRNLVDNITGQRLLAQACTGGIIDPSTGER

FPVTDVAVNKGLVDKIMVDRINLAQKAFCGFEDPRTKTKMSAAQALKKGWLYYEAGQRFLEVQYLTGGLIEPDTTPGRV
PLDEALQRGTVDARTAQKLRDVGAYSKYLTCPKTKLKISYKDALDRSMVEEGTGLRLLLEAAAQSTKGYYSPPYSVSGS
GSTAGSRTGSRTGSRAGSRRGSFDTGSGFSMTFSSSSYSSSGYGRRYASGSSASLGGPESAVA

[0001]	序列表			
[0002]	<110> 埃缇健康公司(iTi Health, Inc.)			
[0003]	<120> 网蛋白-1结合抗体及其用途			
[0004]	<130> I0447.70002W000			
[0005]	<140> Not Yet Assigned			
[0006]	<141> 2017-04-07			
[0007]	<150> US 62/320,117			
[0008]	<151> 2016-04-08			
[0009]	<160> 93			
[0010]	<170> PatentIn version 3.5			
[0011]	<210> 1			
[0012]	<211> 4684			
[0013]	<212> PRT			
[0014]	<213> 智人(Homo sapiens)			
[0015]	<400> 1			
[0016]	Met	Val	Ala	Gly
[0017]	1	5	10	15
[0018]	Glu	Val	Leu	Phe
[0019]	20	25	30	
[0020]	Pro	Arg	Ser	Leu
[0021]	35	40	45	
[0022]	Met	Arg	Ala	Met
[0023]	50	55	60	
[0024]	Phe	Ala	Trp	Cys
[0025]	65	70	75	80
[0026]	His	Leu	Arg	Gln
[0027]	85	90	95	
[0028]	Leu	Gln	Arg	Val
[0029]	100	105	110	
[0030]	Thr	Pro	His	Val
[0031]	115	120	125	
[0032]	Arg	Gly	Pro	Leu
[0033]	130	135	140	
[0034]	Leu	Glu	Glu	Val
[0035]	145	150	155	160
[0036]	Arg	Thr	Leu	Ala
[0037]	165	170	175	
[0038]	Arg	Asp	Arg	Val
[0039]	180	185	190	
[0040]	Leu	Ile	Lys	Ala
[0041]	195	200	205	

[0042]	Asp Gly His Asn Leu Ile Ser Leu Leu Glu Val Leu Ser Gly Asp Ser		
[0043]	210	215	220
[0044]	Leu Pro Arg Glu Lys Gly Arg Met Arg Phe His Lys Leu Gln Asn Val		
[0045]	225	230	235 240
[0046]	Gln Ile Ala Leu Asp Tyr Leu Arg His Arg Gln Val Lys Leu Val Asn		
[0047]	245	250	255
[0048]	Ile Arg Asn Asp Asp Ile Ala Asp Gly Asn Pro Lys Leu Thr Leu Gly		
[0049]	260	265	270
[0050]	Leu Ile Trp Thr Ile Ile Leu His Phe Gln Ile Ser Asp Ile Gln Val		
[0051]	275	280	285
[0052]	Ser Gly Gln Ser Glu Asp Met Thr Ala Lys Glu Lys Leu Leu Leu Trp		
[0053]	290	295	300
[0054]	Ser Gln Arg Met Val Glu Gly Tyr Gln Gly Leu Arg Cys Asp Asn Phe		
[0055]	305	310	315 320
[0056]	Thr Ser Ser Trp Arg Asp Gly Arg Leu Phe Asn Ala Ile Ile His Arg		
[0057]	325	330	335
[0058]	His Lys Pro Leu Leu Ile Asp Met Asn Lys Val Tyr Arg Gln Thr Asn		
[0059]	340	345	350
[0060]	Leu Glu Asn Leu Asp Gln Ala Phe Ser Val Ala Glu Arg Asp Leu Gly		
[0061]	355	360	365
[0062]	Val Thr Arg Leu Leu Asp Pro Glu Asp Val Asp Val Pro Gln Pro Asp		
[0063]	370	375	380
[0064]	Glu Lys Ser Ile Ile Thr Tyr Val Ser Ser Leu Tyr Asp Ala Met Pro		
[0065]	385	390	395 400
[0066]	Arg Val Pro Asp Val Gln Asp Gly Val Arg Ala Asn Glu Leu Gln Leu		
[0067]	405	410	415
[0068]	Arg Trp Gln Glu Tyr Arg Glu Leu Val Leu Leu Leu Leu Gln Trp Met		
[0069]	420	425	430
[0070]	Arg His His Thr Ala Ala Phe Glu Glu Arg Arg Phe Pro Ser Ser Phe		
[0071]	435	440	445
[0072]	Glu Glu Ile Glu Ile Leu Trp Ser Gln Phe Leu Lys Phe Lys Glu Met		
[0073]	450	455	460
[0074]	Glu Leu Pro Ala Lys Glu Ala Asp Lys Asn Arg Ser Lys Gly Ile Tyr		
[0075]	465	470	475 480
[0076]	Gln Ser Leu Glu Gly Ala Val Gln Ala Gly Gln Leu Lys Val Pro Pro		
[0077]	485	490	495
[0078]	Gly Tyr His Pro Leu Asp Val Glu Lys Glu Trp Gly Lys Leu His Val		
[0079]	500	505	510
[0080]	Ala Ile Leu Glu Arg Glu Lys Gln Leu Arg Ser Glu Phe Glu Arg Leu		
[0081]	515	520	525
[0082]	Glu Cys Leu Gln Arg Ile Val Thr Lys Leu Gln Met Glu Ala Gly Leu		
[0083]	530	535	540

[0084]	Cys Glu Glu Gln Leu Asn Gln Ala Asp Ala Leu Leu Gln Ser Asp Val		
[0085]	545	550	555 560
[0086]	Arg Leu Leu Ala Ala Gly Lys Val Pro Gln Arg Ala Gly Glu Val Glu		
[0087]		565	570 575
[0088]	Arg Asp Leu Asp Lys Ala Asp Ser Met Ile Arg Leu Leu Phe Asn Asp		
[0089]		580	585 590
[0090]	Val Gln Thr Leu Lys Asp Gly Arg His Pro Gln Gly Glu Gln Met Tyr		
[0091]		595	600 605
[0092]	Arg Arg Val Tyr Arg Leu His Glu Arg Leu Val Ala Ile Arg Thr Glu		
[0093]		610	615 620
[0094]	Tyr Asn Leu Arg Leu Lys Ala Gly Val Ala Ala Pro Ala Thr Gln Val		
[0095]	625	630	635 640
[0096]	Ala Gln Val Thr Leu Gln Ser Val Gln Arg Arg Pro Glu Leu Glu Asp		
[0097]		645	650 655
[0098]	Ser Thr Leu Arg Tyr Leu Gln Asp Leu Leu Ala Trp Val Glu Glu Asn		
[0099]		660	665 670
[0100]	Gln His Arg Val Asp Gly Ala Glu Trp Gly Val Asp Leu Pro Ser Val		
[0101]		675	680 685
[0102]	Glu Ala Gln Leu Gly Ser His Arg Gly Leu His Gln Ser Ile Glu Glu		
[0103]		690	695 700
[0104]	Phe Arg Ala Lys Ile Glu Arg Ala Arg Ser Asp Glu Gly Gln Leu Ser		
[0105]	705	710	715 720
[0106]	Pro Ala Thr Arg Gly Ala Tyr Arg Asp Cys Leu Gly Arg Leu Asp Leu		
[0107]		725	730 735
[0108]	Gln Tyr Ala Lys Leu Leu Asn Ser Ser Lys Ala Arg Leu Arg Ser Leu		
[0109]		740	745 750
[0110]	Glu Ser Leu His Ser Phe Val Ala Ala Ala Thr Lys Glu Leu Met Trp		
[0111]		755	760 765
[0112]	Leu Asn Glu Lys Glu Glu Glu Glu Val Gly Phe Asp Trp Ser Asp Arg		
[0113]		770	775 780
[0114]	Asn Thr Asn Met Thr Ala Lys Lys Glu Ser Tyr Ser Ala Leu Met Arg		
[0115]	785	790	795 800
[0116]	Glu Leu Glu Leu Lys Glu Lys Lys Ile Lys Glu Leu Gln Asn Ala Gly		
[0117]		805	810 815
[0118]	Asp Arg Leu Leu Arg Glu Asp His Pro Ala Arg Pro Thr Val Glu Ser		
[0119]		820	825 830
[0120]	Phe Gln Ala Ala Leu Gln Thr Gln Trp Ser Trp Met Leu Gln Leu Cys		
[0121]		835	840 845
[0122]	Cys Cys Ile Glu Ala His Leu Lys Glu Asn Ala Ala Tyr Phe Gln Phe		
[0123]		850	855 860
[0124]	Phe Ser Asp Val Arg Glu Ala Glu Gly Gln Leu Gln Lys Leu Gln Glu		
[0125]	865	870	875 880

[0126]	Ala Leu Arg Arg Lys Tyr Ser Cys Asp Arg Ser Ala Thr Val Thr Arg		
[0127]		885	890 895
[0128]	Leu Glu Asp Leu Leu Gln Asp Ala Gln Asp Glu Lys Glu Gln Leu Asn		
[0129]		900	905 910
[0130]	Glu Tyr Lys Gly His Leu Ser Gly Leu Ala Lys Arg Ala Lys Ala Val		
[0131]		915	920 925
[0132]	Val Gln Leu Lys Pro Arg His Pro Ala His Pro Met Arg Gly Arg Leu		
[0133]		930	935 940
[0134]	Pro Leu Leu Ala Val Cys Asp Tyr Lys Gln Val Glu Val Thr Val His		
[0135]		945	950 955 960
[0136]	Lys Gly Asp Glu Cys Gln Leu Val Gly Pro Ala Gln Pro Ser His Trp		
[0137]		965	970 975
[0138]	Lys Val Leu Ser Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Val Pro Ser Val Cys		
[0139]		980	985 990
[0140]	Phe Leu Val Pro Pro Pro Asn Gln Glu Ala Gln Glu Ala Val Thr Arg		
[0141]		995	1000 1005
[0142]	Leu Glu Ala Gln His Gln Ala Leu Val Thr Leu Trp His Gln Leu		
[0143]		1010	1015 1020
[0144]	His Val Asp Met Lys Ser Leu Leu Ala Trp Gln Ser Leu Arg Arg		
[0145]		1025	1030 1035
[0146]	Asp Val Gln Leu Ile Arg Ser Trp Ser Leu Ala Thr Phe Arg Thr		
[0147]		1040	1045 1050
[0148]	Leu Lys Pro Glu Glu Gln Arg Gln Ala Leu His Ser Leu Glu Leu		
[0149]		1055	1060 1065
[0150]	His Tyr Gln Ala Phe Leu Arg Asp Ser Gln Asp Ala Gly Gly Phe		
[0151]		1070	1075 1080
[0152]	Gly Pro Glu Asp Arg Leu Met Ala Glu Arg Glu Tyr Gly Ser Cys		
[0153]		1085	1090 1095
[0154]	Ser His His Tyr Gln Gln Leu Leu Gln Ser Leu Glu Gln Gly Ala		
[0155]		1100	1105 1110
[0156]	Gln Glu Glu Ser Arg Cys Gln Arg Cys Ile Ser Glu Leu Lys Asp		
[0157]		1115	1120 1125
[0158]	Ile Arg Leu Gln Leu Glu Ala Cys Glu Thr Arg Thr Val His Arg		
[0159]		1130	1135 1140
[0160]	Leu Arg Leu Pro Leu Asp Lys Glu Pro Ala Arg Glu Cys Ala Gln		
[0161]		1145	1150 1155
[0162]	Arg Ile Ala Glu Gln Gln Lys Ala Gln Ala Glu Val Glu Gly Leu		
[0163]		1160	1165 1170
[0164]	Gly Lys Gly Val Ala Arg Leu Ser Ala Glu Ala Glu Lys Val Leu		
[0165]		1175	1180 1185
[0166]	Ala Leu Pro Glu Pro Ser Pro Ala Ala Pro Thr Leu Arg Ser Glu		
[0167]		1190	1195 1200

[0168]	Leu Glu Leu Thr Leu Gly Lys Leu Glu Gln Val Arg Ser Leu Ser
[0169]	1205 1210 1215
[0170]	Ala Ile Tyr Leu Glu Lys Leu Lys Thr Ile Ser Leu Val Ile Arg
[0171]	1220 1225 1230
[0172]	Gly Thr Gln Gly Ala Glu Glu Val Leu Arg Ala His Glu Glu Gln
[0173]	1235 1240 1245
[0174]	Leu Lys Glu Ala Gln Ala Val Pro Ala Thr Leu Pro Glu Leu Glu
[0175]	1250 1255 1260
[0176]	Ala Thr Lys Ala Ser Leu Lys Lys Leu Arg Ala Gln Ala Glu Ala
[0177]	1265 1270 1275
[0178]	Gln Gln Pro Thr Phe Asp Ala Leu Arg Asp Glu Leu Arg Gly Ala
[0179]	1280 1285 1290
[0180]	Gln Glu Val Gly Glu Arg Leu Gln Gln Arg His Gly Glu Arg Asp
[0181]	1295 1300 1305
[0182]	Val Glu Val Glu Arg Trp Arg Glu Arg Val Ala Gln Leu Leu Glu
[0183]	1310 1315 1320
[0184]	Arg Trp Gln Ala Val Leu Ala Gln Thr Asp Val Arg Gln Arg Glu
[0185]	1325 1330 1335
[0186]	Leu Glu Gln Leu Gly Arg Gln Leu Arg Tyr Tyr Arg Glu Ser Ala
[0187]	1340 1345 1350
[0188]	Asp Pro Leu Gly Ala Trp Leu Gln Asp Ala Arg Arg Arg Gln Glu
[0189]	1355 1360 1365
[0190]	Gln Ile Gln Ala Met Pro Leu Ala Asp Ser Gln Ala Val Arg Glu
[0191]	1370 1375 1380
[0192]	Gln Leu Arg Gln Glu Gln Ala Leu Leu Glu Glu Ile Glu Arg His
[0193]	1385 1390 1395
[0194]	Gly Glu Lys Val Glu Glu Cys Gln Arg Phe Ala Lys Gln Tyr Ile
[0195]	1400 1405 1410
[0196]	Asn Ala Ile Lys Asp Tyr Glu Leu Gln Leu Val Thr Tyr Lys Ala
[0197]	1415 1420 1425
[0198]	Gln Leu Glu Pro Val Ala Ser Pro Ala Lys Lys Pro Lys Val Gln
[0199]	1430 1435 1440
[0200]	Ser Gly Ser Glu Ser Val Ile Gln Glu Tyr Val Asp Leu Arg Thr
[0201]	1445 1450 1455
[0202]	His Tyr Ser Glu Leu Thr Thr Leu Thr Ser Gln Tyr Ile Lys Phe
[0203]	1460 1465 1470
[0204]	Ile Ser Glu Thr Leu Arg Arg Met Glu Glu Glu Glu Arg Leu Ala
[0205]	1475 1480 1485
[0206]	Glu Gln Gln Arg Ala Glu Glu Arg Glu Arg Leu Ala Glu Val Glu
[0207]	1490 1495 1500
[0208]	Ala Ala Leu Glu Lys Gln Arg Gln Leu Ala Glu Ala His Ala Gln
[0209]	1505 1510 1515

[0210]	Ala Lys Ala Gln Ala Glu Arg Glu Ala Lys Glu Leu Gln Gln Arg		
[0211]	1520	1525	1530
[0212]	Met Gln Glu Glu Val Val Arg Arg Glu Glu Ala Ala Val Asp Ala		
[0213]	1535	1540	1545
[0214]	Gln Gln Gln Lys Arg Ser Ile Gln Glu Glu Leu Gln Gln Leu Arg		
[0215]	1550	1555	1560
[0216]	Gln Ser Ser Glu Ala Glu Ile Gln Ala Lys Ala Arg Gln Ala Glu		
[0217]	1565	1570	1575
[0218]	Ala Ala Glu Arg Ser Arg Leu Arg Ile Glu Glu Glu Ile Arg Val		
[0219]	1580	1585	1590
[0220]	Val Arg Leu Gln Leu Glu Ala Thr Glu Arg Gln Arg Gly Gly Ala		
[0221]	1595	1600	1605
[0222]	Glu Gly Glu Leu Gln Ala Leu Arg Ala Arg Ala Glu Glu Ala Glu		
[0223]	1610	1615	1620
[0224]	Ala Gln Lys Arg Gln Ala Gln Glu Glu Ala Glu Arg Leu Arg Arg		
[0225]	1625	1630	1635
[0226]	Gln Val Gln Asp Glu Ser Gln Arg Lys Arg Gln Ala Glu Val Glu		
[0227]	1640	1645	1650
[0228]	Leu Ala Ser Arg Val Lys Ala Glu Ala Glu Ala Ala Arg Glu Lys		
[0229]	1655	1660	1665
[0230]	Gln Arg Ala Leu Gln Ala Leu Glu Glu Leu Arg Leu Gln Ala Glu		
[0231]	1670	1675	1680
[0232]	Glu Ala Glu Arg Arg Leu Arg Gln Ala Glu Val Glu Arg Ala Arg		
[0233]	1685	1690	1695
[0234]	Gln Val Gln Val Ala Leu Glu Thr Ala Gln Arg Ser Ala Glu Ala		
[0235]	1700	1705	1710
[0236]	Glu Leu Gln Ser Lys Arg Ala Ser Phe Ala Glu Lys Thr Ala Gln		
[0237]	1715	1720	1725
[0238]	Leu Glu Arg Ser Leu Gln Glu Glu His Val Ala Val Ala Gln Leu		
[0239]	1730	1735	1740
[0240]	Arg Glu Glu Ala Glu Arg Arg Ala Gln Gln Gln Ala Glu Ala Glu		
[0241]	1745	1750	1755
[0242]	Arg Ala Arg Glu Glu Ala Glu Arg Glu Leu Glu Arg Trp Gln Leu		
[0243]	1760	1765	1770
[0244]	Lys Ala Asn Glu Ala Leu Arg Leu Arg Leu Gln Ala Glu Glu Val		
[0245]	1775	1780	1785
[0246]	Ala Gln Gln Lys Ser Leu Ala Gln Ala Glu Ala Glu Lys Gln Lys		
[0247]	1790	1795	1800
[0248]	Glu Glu Ala Glu Arg Glu Ala Arg Arg Arg Gly Lys Ala Glu Glu		
[0249]	1805	1810	1815
[0250]	Gln Ala Val Arg Gln Arg Glu Leu Ala Glu Gln Glu Leu Glu Lys		
[0251]	1820	1825	1830

[0252]	Gln Arg Gln Leu Ala Glu Gly Thr Ala Gln Gln Arg Leu Ala Ala		
[0253]	1835	1840	1845
[0254]	Glu Gln Glu Leu Ile Arg Leu Arg Ala Glu Thr Glu Gln Gly Glu		
[0255]	1850	1855	1860
[0256]	Gln Gln Arg Gln Leu Leu Glu Glu Glu Leu Ala Arg Leu Gln Arg		
[0257]	1865	1870	1875
[0258]	Glu Ala Ala Ala Ala Thr Gln Lys Arg Gln Glu Leu Glu Ala Glu		
[0259]	1880	1885	1890
[0260]	Leu Ala Lys Val Arg Ala Glu Met Glu Val Leu Leu Ala Ser Lys		
[0261]	1895	1900	1905
[0262]	Ala Arg Ala Glu Glu Glu Ser Arg Ser Thr Ser Glu Lys Ser Lys		
[0263]	1910	1915	1920
[0264]	Gln Arg Leu Glu Ala Glu Ala Gly Arg Phe Arg Glu Leu Ala Glu		
[0265]	1925	1930	1935
[0266]	Glu Ala Ala Arg Leu Arg Ala Leu Ala Glu Glu Ala Lys Arg Gln		
[0267]	1940	1945	1950
[0268]	Arg Gln Leu Ala Glu Glu Asp Ala Ala Arg Gln Arg Ala Glu Ala		
[0269]	1955	1960	1965
[0270]	Glu Arg Val Leu Ala Glu Lys Leu Ala Ala Ile Gly Glu Ala Thr		
[0271]	1970	1975	1980
[0272]	Arg Leu Lys Thr Glu Ala Glu Ile Ala Leu Lys Glu Lys Glu Ala		
[0273]	1985	1990	1995
[0274]	Glu Asn Glu Arg Leu Arg Arg Leu Ala Glu Asp Glu Ala Phe Gln		
[0275]	2000	2005	2010
[0276]	Arg Arg Arg Leu Glu Glu Gln Ala Ala Gln His Lys Ala Asp Ile		
[0277]	2015	2020	2025
[0278]	Glu Glu Arg Leu Ala Gln Leu Arg Lys Ala Ser Asp Ser Glu Leu		
[0279]	2030	2035	2040
[0280]	Glu Arg Gln Lys Gly Leu Val Glu Asp Thr Leu Arg Gln Arg Arg		
[0281]	2045	2050	2055
[0282]	Gln Val Glu Glu Glu Ile Leu Ala Leu Lys Ala Ser Phe Glu Lys		
[0283]	2060	2065	2070
[0284]	Ala Ala Ala Gly Lys Ala Glu Leu Glu Leu Glu Leu Gly Arg Ile		
[0285]	2075	2080	2085
[0286]	Arg Ser Asn Ala Glu Asp Thr Leu Arg Ser Lys Glu Gln Ala Glu		
[0287]	2090	2095	2100
[0288]	Leu Glu Ala Ala Arg Gln Arg Gln Leu Ala Ala Glu Glu Glu Arg		
[0289]	2105	2110	2115
[0290]	Arg Arg Arg Glu Ala Glu Glu Arg Val Gln Lys Ser Leu Ala Ala		
[0291]	2120	2125	2130
[0292]	Glu Glu Glu Ala Ala Arg Gln Arg Lys Ala Ala Leu Glu Glu Val		
[0293]	2135	2140	2145

[0294]	Glu Arg Leu Lys Ala Lys Val Glu Glu Ala Arg Arg Leu Arg Glu		
[0295]	2150	2155	2160
[0296]	Arg Ala Glu Gln Glu Ser Ala Arg Gln Leu Gln Leu Ala Gln Glu		
[0297]	2165	2170	2175
[0298]	Ala Ala Gln Lys Arg Leu Gln Ala Glu Glu Lys Ala His Ala Phe		
[0299]	2180	2185	2190
[0300]	Ala Val Gln Gln Lys Glu Gln Glu Leu Gln Gln Thr Leu Gln Gln		
[0301]	2195	2200	2205
[0302]	Glu Gln Ser Val Leu Asp Gln Leu Arg Gly Glu Ala Glu Ala Ala		
[0303]	2210	2215	2220
[0304]	Arg Arg Ala Ala Glu Glu Ala Glu Glu Ala Arg Val Gln Ala Glu		
[0305]	2225	2230	2235
[0306]	Arg Glu Ala Ala Gln Ser Arg Arg Gln Val Glu Glu Ala Glu Arg		
[0307]	2240	2245	2250
[0308]	Leu Lys Gln Ser Ala Glu Glu Gln Ala Gln Ala Arg Ala Gln Ala		
[0309]	2255	2260	2265
[0310]	Gln Ala Ala Ala Glu Lys Leu Arg Lys Glu Ala Glu Gln Glu Ala		
[0311]	2270	2275	2280
[0312]	Ala Arg Arg Ala Gln Ala Glu Gln Ala Ala Leu Arg Gln Lys Gln		
[0313]	2285	2290	2295
[0314]	Ala Ala Asp Ala Glu Met Glu Lys His Lys Lys Phe Ala Glu Gln		
[0315]	2300	2305	2310
[0316]	Thr Leu Arg Gln Lys Ala Gln Val Glu Gln Glu Leu Thr Thr Leu		
[0317]	2315	2320	2325
[0318]	Arg Leu Gln Leu Glu Glu Thr Asp His Gln Lys Asn Leu Leu Asp		
[0319]	2330	2335	2340
[0320]	Glu Glu Leu Gln Arg Leu Lys Ala Glu Ala Thr Glu Ala Ala Arg		
[0321]	2345	2350	2355
[0322]	Gln Arg Ser Gln Val Glu Glu Glu Leu Phe Ser Val Arg Val Gln		
[0323]	2360	2365	2370
[0324]	Met Glu Glu Leu Ser Lys Leu Lys Ala Arg Ile Glu Ala Glu Asn		
[0325]	2375	2380	2385
[0326]	Arg Ala Leu Ile Leu Arg Asp Lys Asp Asn Thr Gln Arg Phe Leu		
[0327]	2390	2395	2400
[0328]	Gln Glu Glu Ala Glu Lys Met Lys Gln Val Ala Glu Glu Ala Ala		
[0329]	2405	2410	2415
[0330]	Arg Leu Ser Val Ala Ala Gln Glu Ala Ala Arg Leu Arg Gln Leu		
[0331]	2420	2425	2430
[0332]	Ala Glu Glu Asp Leu Ala Gln Gln Arg Ala Leu Ala Glu Lys Met		
[0333]	2435	2440	2445
[0334]	Leu Lys Glu Lys Met Gln Ala Val Gln Glu Ala Thr Arg Leu Lys		
[0335]	2450	2455	2460

[0336]	Ala Glu Ala Glu Leu Leu Gln Gln Gln Lys Glu Leu Ala Gln Glu		
[0337]	2465	2470	2475
[0338]	Gln Ala Arg Arg Leu Gln Glu Asp Lys Glu Gln Met Ala Gln Gln		
[0339]	2480	2485	2490
[0340]	Leu Ala Glu Glu Thr Gln Gly Phe Gln Arg Thr Leu Glu Ala Glu		
[0341]	2495	2500	2505
[0342]	Arg Gln Arg Gln Leu Glu Met Ser Ala Glu Ala Glu Arg Leu Lys		
[0343]	2510	2515	2520
[0344]	Leu Arg Val Ala Glu Met Ser Arg Ala Gln Ala Arg Ala Glu Glu		
[0345]	2525	2530	2535
[0346]	Asp Ala Gln Arg Phe Arg Lys Gln Ala Glu Glu Ile Gly Glu Lys		
[0347]	2540	2545	2550
[0348]	Leu His Arg Thr Glu Leu Ala Thr Gln Glu Lys Val Thr Leu Val		
[0349]	2555	2560	2565
[0350]	Gln Thr Leu Glu Ile Gln Arg Gln Gln Ser Asp His Asp Ala Glu		
[0351]	2570	2575	2580
[0352]	Arg Leu Arg Glu Ala Ile Ala Glu Leu Glu Arg Glu Lys Glu Lys		
[0353]	2585	2590	2595
[0354]	Leu Gln Gln Glu Ala Lys Leu Leu Gln Leu Lys Ser Glu Glu Met		
[0355]	2600	2605	2610
[0356]	Gln Thr Val Gln Gln Glu Gln Leu Leu Gln Glu Thr Gln Ala Leu		
[0357]	2615	2620	2625
[0358]	Gln Gln Ser Phe Leu Ser Glu Lys Asp Ser Leu Leu Gln Arg Glu		
[0359]	2630	2635	2640
[0360]	Arg Phe Ile Glu Gln Glu Lys Ala Lys Leu Glu Gln Leu Phe Gln		
[0361]	2645	2650	2655
[0362]	Asp Glu Val Ala Lys Ala Gln Gln Leu Arg Glu Glu Gln Gln Arg		
[0363]	2660	2665	2670
[0364]	Gln Gln Gln Gln Met Glu Gln Glu Arg Gln Arg Leu Val Ala Ser		
[0365]	2675	2680	2685
[0366]	Met Glu Glu Ala Arg Arg Arg Gln His Glu Ala Glu Glu Gly Val		
[0367]	2690	2695	2700
[0368]	Arg Arg Lys Gln Glu Glu Leu Gln Gln Leu Glu Gln Gln Arg Arg		
[0369]	2705	2710	2715
[0370]	Gln Gln Glu Glu Leu Leu Ala Glu Glu Asn Gln Arg Leu Arg Glu		
[0371]	2720	2725	2730
[0372]	Gln Leu Gln Leu Leu Glu Glu Gln His Arg Ala Ala Leu Ala His		
[0373]	2735	2740	2745
[0374]	Ser Glu Glu Val Thr Ala Ser Gln Val Ala Ala Thr Lys Thr Leu		
[0375]	2750	2755	2760
[0376]	Pro Asn Gly Arg Asp Ala Leu Asp Gly Pro Ala Ala Glu Ala Glu		
[0377]	2765	2770	2775

[0378]	Pro Glu His Ser Phe Asp Gly Leu Arg Arg Lys Val Ser Ala Gln
[0379]	2780 2785 2790
[0380]	Arg Leu Gln Glu Ala Gly Ile Leu Ser Ala Glu Glu Leu Gln Arg
[0381]	2795 2800 2805
[0382]	Leu Ala Gln Gly His Thr Thr Val Asp Glu Leu Ala Arg Arg Glu
[0383]	2810 2815 2820
[0384]	Asp Val Arg His Tyr Leu Gln Gly Arg Ser Ser Ile Ala Gly Leu
[0385]	2825 2830 2835
[0386]	Leu Leu Lys Ala Thr Asn Glu Lys Leu Ser Val Tyr Ala Ala Leu
[0387]	2840 2845 2850
[0388]	Gln Arg Gln Leu Leu Ser Pro Gly Thr Ala Leu Ile Leu Leu Glu
[0389]	2855 2860 2865
[0390]	Ala Gln Ala Ala Ser Gly Phe Leu Leu Asp Pro Val Arg Asn Arg
[0391]	2870 2875 2880
[0392]	Arg Leu Thr Val Asn Glu Ala Val Lys Glu Gly Val Val Gly Pro
[0393]	2885 2890 2895
[0394]	Glu Leu His His Lys Leu Leu Ser Ala Glu Arg Ala Val Thr Gly
[0395]	2900 2905 2910
[0396]	Tyr Lys Asp Pro Tyr Thr Gly Gln Gln Ile Ser Leu Phe Gln Ala
[0397]	2915 2920 2925
[0398]	Met Gln Lys Gly Leu Ile Val Arg Glu His Gly Ile Arg Leu Leu
[0399]	2930 2935 2940
[0400]	Glu Ala Gln Ile Ala Thr Gly Gly Val Ile Asp Pro Val His Ser
[0401]	2945 2950 2955
[0402]	His Arg Val Pro Val Asp Val Ala Tyr Arg Arg Gly Tyr Phe Asp
[0403]	2960 2965 2970
[0404]	Glu Glu Met Asn Arg Val Leu Ala Asp Pro Ser Asp Asp Thr Lys
[0405]	2975 2980 2985
[0406]	Gly Phe Phe Asp Pro Asn Thr His Glu Asn Leu Thr Tyr Leu Gln
[0407]	2990 2995 3000
[0408]	Leu Leu Glu Arg Cys Val Glu Asp Pro Glu Thr Gly Leu Cys Leu
[0409]	3005 3010 3015
[0410]	Leu Pro Leu Thr Asp Lys Ala Ala Lys Gly Gly Glu Leu Val Tyr
[0411]	3020 3025 3030
[0412]	Thr Asp Ser Glu Ala Arg Asp Val Phe Glu Lys Ala Thr Val Ser
[0413]	3035 3040 3045
[0414]	Ala Pro Phe Gly Lys Phe Gln Gly Lys Thr Val Thr Ile Trp Glu
[0415]	3050 3055 3060
[0416]	Ile Ile Asn Ser Glu Tyr Phe Thr Ala Glu Gln Arg Arg Asp Leu
[0417]	3065 3070 3075
[0418]	Leu Arg Gln Phe Arg Thr Gly Arg Ile Thr Val Glu Lys Ile Ile
[0419]	3080 3085 3090

[0420]	Lys Ile Ile Ile Thr Val Val Glu Glu Gln Glu Gln Lys Gly Arg		
[0421]	3095	3100	3105
[0422]	Leu Cys Phe Glu Gly Leu Arg Ser Leu Val Pro Ala Ala Glu Leu		
[0423]	3110	3115	3120
[0424]	Leu Glu Ser Arg Val Ile Asp Arg Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Gln		
[0425]	3125	3130	3135
[0426]	Arg Gly Glu Arg Ser Val Arg Asp Val Ala Glu Val Asp Thr Val		
[0427]	3140	3145	3150
[0428]	Arg Arg Ala Leu Arg Gly Ala Asn Val Ile Ala Gly Val Trp Leu		
[0429]	3155	3160	3165
[0430]	Glu Glu Ala Gly Gln Lys Leu Ser Ile Tyr Asn Ala Leu Lys Lys		
[0431]	3170	3175	3180
[0432]	Asp Leu Leu Pro Ser Asp Met Ala Val Ala Leu Leu Glu Ala Gln		
[0433]	3185	3190	3195
[0434]	Ala Gly Thr Gly His Ile Ile Asp Pro Ala Thr Ser Ala Arg Leu		
[0435]	3200	3205	3210
[0436]	Thr Val Asp Glu Ala Val Arg Ala Gly Leu Val Gly Pro Glu Phe		
[0437]	3215	3220	3225
[0438]	His Glu Lys Leu Leu Ser Ala Glu Lys Ala Val Thr Gly Tyr Arg		
[0439]	3230	3235	3240
[0440]	Asp Pro Tyr Thr Gly Gln Ser Val Ser Leu Phe Gln Ala Leu Lys		
[0441]	3245	3250	3255
[0442]	Lys Gly Leu Ile Pro Arg Glu Gln Gly Leu Arg Leu Leu Asp Ala		
[0443]	3260	3265	3270
[0444]	Gln Leu Ser Thr Gly Gly Ile Val Asp Pro Ser Lys Ser His Arg		
[0445]	3275	3280	3285
[0446]	Val Pro Leu Asp Val Ala Cys Ala Arg Gly Cys Leu Asp Glu Glu		
[0447]	3290	3295	3300
[0448]	Thr Ser Arg Ala Leu Ser Ala Pro Arg Ala Asp Ala Lys Ala Tyr		
[0449]	3305	3310	3315
[0450]	Ser Asp Pro Ser Thr Gly Glu Pro Ala Thr Tyr Gly Glu Leu Gln		
[0451]	3320	3325	3330
[0452]	Gln Arg Cys Arg Pro Asp Gln Leu Thr Gly Leu Ser Leu Leu Pro		
[0453]	3335	3340	3345
[0454]	Leu Ser Glu Lys Ala Ala Arg Ala Arg Gln Glu Glu Leu Tyr Ser		
[0455]	3350	3355	3360
[0456]	Glu Leu Gln Ala Arg Glu Thr Phe Glu Lys Thr Pro Val Glu Val		
[0457]	3365	3370	3375
[0458]	Pro Val Gly Gly Phe Lys Gly Arg Thr Val Thr Val Trp Glu Leu		
[0459]	3380	3385	3390
[0460]	Ile Ser Ser Glu Tyr Phe Thr Ala Glu Gln Arg Gln Glu Leu Leu		
[0461]	3395	3400	3405

[0462]	Arg Gln Phe Arg Thr Gly Lys Val Thr Val Glu Lys Val Ile Lys		
[0463]	3410	3415	3420
[0464]	Ile Leu Ile Thr Ile Val Glu Glu Val Glu Thr Leu Arg Gln Glu		
[0465]	3425	3430	3435
[0466]	Arg Leu Ser Phe Ser Gly Leu Arg Ala Pro Val Pro Ala Ser Glu		
[0467]	3440	3445	3450
[0468]	Leu Leu Ala Ser Gly Val Leu Ser Arg Ala Gln Phe Glu Gln Leu		
[0469]	3455	3460	3465
[0470]	Lys Asp Gly Lys Thr Thr Val Lys Asp Leu Ser Glu Leu Gly Ser		
[0471]	3470	3475	3480
[0472]	Val Arg Thr Leu Leu Gln Gly Ser Gly Cys Leu Ala Gly Ile Tyr		
[0473]	3485	3490	3495
[0474]	Leu Glu Asp Thr Lys Glu Lys Val Ser Ile Tyr Glu Ala Met Arg		
[0475]	3500	3505	3510
[0476]	Arg Gly Leu Leu Arg Ala Thr Thr Ala Ala Leu Leu Leu Glu Ala		
[0477]	3515	3520	3525
[0478]	Gln Ala Ala Thr Gly Phe Leu Val Asp Pro Val Arg Asn Gln Arg		
[0479]	3530	3535	3540
[0480]	Leu Tyr Val His Glu Ala Val Lys Ala Gly Val Val Gly Pro Glu		
[0481]	3545	3550	3555
[0482]	Leu His Glu Gln Leu Leu Ser Ala Glu Lys Ala Val Thr Gly Tyr		
[0483]	3560	3565	3570
[0484]	Arg Asp Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Ile Ser Leu Phe Gln Ala Met		
[0485]	3575	3580	3585
[0486]	Gln Lys Gly Leu Val Leu Arg Gln His Gly Ile Arg Leu Leu Glu		
[0487]	3590	3595	3600
[0488]	Ala Gln Ile Ala Thr Gly Gly Ile Ile Asp Pro Val His Ser His		
[0489]	3605	3610	3615
[0490]	Arg Val Pro Val Asp Val Ala Tyr Gln Arg Gly Tyr Phe Ser Glu		
[0491]	3620	3625	3630
[0492]	Glu Met Asn Arg Val Leu Ala Asp Pro Ser Asp Asp Thr Lys Gly		
[0493]	3635	3640	3645
[0494]	Phe Phe Asp Pro Asn Thr His Glu Asn Leu Thr Tyr Arg Gln Leu		
[0495]	3650	3655	3660
[0496]	Leu Glu Arg Cys Val Glu Asp Pro Glu Thr Gly Leu Arg Leu Leu		
[0497]	3665	3670	3675
[0498]	Pro Leu Lys Gly Ala Glu Lys Ala Glu Val Val Glu Thr Thr Gln		
[0499]	3680	3685	3690
[0500]	Val Tyr Thr Glu Glu Glu Thr Arg Arg Ala Phe Glu Glu Thr Gln		
[0501]	3695	3700	3705
[0502]	Ile Asp Ile Pro Gly Gly Gly Ser His Gly Gly Ser Thr Met Ser		
[0503]	3710	3715	3720

[0504]	Leu Trp Glu Val Met Gln Ser Asp Leu Ile Pro Glu Glu Gln Arg		
[0505]	3725	3730	3735
[0506]	Ala Gln Leu Met Ala Asp Phe Gln Ala Gly Arg Val Thr Lys Glu		
[0507]	3740	3745	3750
[0508]	Arg Met Ile Ile Ile Ile Ile Glu Ile Ile Glu Lys Thr Glu Ile		
[0509]	3755	3760	3765
[0510]	Ile Arg Gln Gln Gly Leu Ala Ser Tyr Asp Tyr Val Arg Arg Arg		
[0511]	3770	3775	3780
[0512]	Leu Thr Ala Glu Asp Leu Phe Glu Ala Arg Ile Ile Ser Leu Glu		
[0513]	3785	3790	3795
[0514]	Thr Tyr Asn Leu Leu Arg Glu Gly Thr Arg Ser Leu Arg Glu Ala		
[0515]	3800	3805	3810
[0516]	Leu Glu Ala Glu Ser Ala Trp Cys Tyr Leu Tyr Gly Thr Gly Ser		
[0517]	3815	3820	3825
[0518]	Val Ala Gly Val Tyr Leu Pro Gly Ser Arg Gln Thr Leu Ser Ile		
[0519]	3830	3835	3840
[0520]	Tyr Gln Ala Leu Lys Lys Gly Leu Leu Ser Ala Glu Val Ala Arg		
[0521]	3845	3850	3855
[0522]	Leu Leu Leu Glu Ala Gln Ala Ala Thr Gly Phe Leu Leu Asp Pro		
[0523]	3860	3865	3870
[0524]	Val Lys Gly Glu Arg Leu Thr Val Asp Glu Ala Val Arg Lys Gly		
[0525]	3875	3880	3885
[0526]	Leu Val Gly Pro Glu Leu His Asp Arg Leu Leu Ser Ala Glu Arg		
[0527]	3890	3895	3900
[0528]	Ala Val Thr Gly Tyr Arg Asp Pro Tyr Thr Glu Gln Thr Ile Ser		
[0529]	3905	3910	3915
[0530]	Leu Phe Gln Ala Met Lys Lys Glu Leu Ile Pro Thr Glu Glu Ala		
[0531]	3920	3925	3930
[0532]	Leu Arg Leu Leu Asp Ala Gln Leu Ala Thr Gly Gly Ile Val Asp		
[0533]	3935	3940	3945
[0534]	Pro Arg Leu Gly Phe His Leu Pro Leu Glu Val Ala Tyr Gln Arg		
[0535]	3950	3955	3960
[0536]	Gly Tyr Leu Asn Lys Asp Thr His Asp Gln Leu Ser Glu Pro Ser		
[0537]	3965	3970	3975
[0538]	Glu Val Arg Ser Tyr Val Asp Pro Ser Thr Asp Glu Arg Leu Ser		
[0539]	3980	3985	3990
[0540]	Tyr Thr Gln Leu Leu Arg Arg Cys Arg Arg Asp Asp Gly Thr Gly		
[0541]	3995	4000	4005
[0542]	Gln Leu Leu Leu Pro Leu Ser Asp Ala Arg Lys Leu Thr Phe Arg		
[0543]	4010	4015	4020
[0544]	Gly Leu Arg Lys Gln Ile Thr Met Glu Glu Leu Val Arg Ser Gln		
[0545]	4025	4030	4035

[0546]	Val Met Asp Glu Ala Thr Ala Leu Gln Leu Arg Glu Gly Leu Thr
[0547]	4040 4045 4050
[0548]	Ser Ile Glu Glu Val Thr Lys Asn Leu Gln Lys Phe Leu Glu Gly
[0549]	4055 4060 4065
[0550]	Thr Ser Cys Ile Ala Gly Val Phe Val Asp Ala Thr Lys Glu Arg
[0551]	4070 4075 4080
[0552]	Leu Ser Val Tyr Gln Ala Met Lys Lys Gly Ile Ile Arg Pro Gly
[0553]	4085 4090 4095
[0554]	Thr Ala Phe Glu Leu Leu Glu Ala Gln Ala Ala Thr Gly Tyr Val
[0555]	4100 4105 4110
[0556]	Ile Asp Pro Ile Lys Gly Leu Lys Leu Thr Val Glu Glu Ala Val
[0557]	4115 4120 4125
[0558]	Arg Met Gly Ile Val Gly Pro Glu Phe Lys Asp Lys Leu Leu Ser
[0559]	4130 4135 4140
[0560]	Ala Glu Arg Ala Val Thr Gly Tyr Lys Asp Pro Tyr Ser Gly Lys
[0561]	4145 4150 4155
[0562]	Leu Ile Ser Leu Phe Gln Ala Met Lys Lys Gly Leu Ile Leu Lys
[0563]	4160 4165 4170
[0564]	Asp His Gly Ile Arg Leu Leu Glu Ala Gln Ile Ala Thr Gly Gly
[0565]	4175 4180 4185
[0566]	Ile Ile Asp Pro Glu Glu Ser His Arg Leu Pro Val Glu Val Ala
[0567]	4190 4195 4200
[0568]	Tyr Lys Arg Gly Leu Phe Asp Glu Glu Met Asn Glu Ile Leu Thr
[0569]	4205 4210 4215
[0570]	Asp Pro Ser Asp Asp Thr Lys Gly Phe Phe Asp Pro Asn Thr Glu
[0571]	4220 4225 4230
[0572]	Glu Asn Leu Thr Tyr Leu Gln Leu Met Glu Arg Cys Ile Thr Asp
[0573]	4235 4240 4245
[0574]	Pro Gln Thr Gly Leu Cys Leu Leu Pro Leu Lys Glu Lys Lys Arg
[0575]	4250 4255 4260
[0576]	Glu Arg Lys Thr Ser Ser Lys Ser Ser Val Arg Lys Arg Arg Val
[0577]	4265 4270 4275
[0578]	Val Ile Val Asp Pro Glu Thr Gly Lys Glu Met Ser Val Tyr Glu
[0579]	4280 4285 4290
[0580]	Ala Tyr Arg Lys Gly Leu Ile Asp His Gln Thr Tyr Leu Glu Leu
[0581]	4295 4300 4305
[0582]	Ser Glu Gln Glu Cys Glu Trp Glu Glu Ile Thr Ile Ser Ser Ser
[0583]	4310 4315 4320
[0584]	Asp Gly Val Val Lys Ser Met Ile Ile Asp Arg Arg Ser Gly Arg
[0585]	4325 4330 4335
[0586]	Gln Tyr Asp Ile Asp Asp Ala Ile Ala Lys Asn Leu Ile Asp Arg
[0587]	4340 4345 4350

[0588]	Ser Ala Leu Asp Gln Tyr Arg Ala Gly Thr Leu Ser Ile Thr Glu
[0589]	4355 4360 4365
[0590]	Phe Ala Asp Met Leu Ser Gly Asn Ala Gly Gly Phe Arg Ser Arg
[0591]	4370 4375 4380
[0592]	Ser Ser Ser Val Gly Ser Ser Ser Ser Tyr Pro Ile Ser Pro Ala
[0593]	4385 4390 4395
[0594]	Val Ser Arg Thr Gln Leu Ala Ser Trp Ser Asp Pro Thr Glu Glu
[0595]	4400 4405 4410
[0596]	Thr Gly Pro Val Ala Gly Ile Leu Asp Thr Glu Thr Leu Glu Lys
[0597]	4415 4420 4425
[0598]	Val Ser Ile Thr Glu Ala Met His Arg Asn Leu Val Asp Asn Ile
[0599]	4430 4435 4440
[0600]	Thr Gly Gln Arg Leu Leu Glu Ala Gln Ala Cys Thr Gly Gly Ile
[0601]	4445 4450 4455
[0602]	Ile Asp Pro Ser Thr Gly Glu Arg Phe Pro Val Thr Asp Ala Val
[0603]	4460 4465 4470
[0604]	Asn Lys Gly Leu Val Asp Lys Ile Met Val Asp Arg Ile Asn Leu
[0605]	4475 4480 4485
[0606]	Ala Gln Lys Ala Phe Cys Gly Phe Glu Asp Pro Arg Thr Lys Thr
[0607]	4490 4495 4500
[0608]	Lys Met Ser Ala Ala Gln Ala Leu Lys Lys Gly Trp Leu Tyr Tyr
[0609]	4505 4510 4515
[0610]	Glu Ala Gly Gln Arg Phe Leu Glu Val Gln Tyr Leu Thr Gly Gly
[0611]	4520 4525 4530
[0612]	Leu Ile Glu Pro Asp Thr Pro Gly Arg Val Pro Leu Asp Glu Ala
[0613]	4535 4540 4545
[0614]	Leu Gln Arg Gly Thr Val Asp Ala Arg Thr Ala Gln Lys Leu Arg
[0615]	4550 4555 4560
[0616]	Asp Val Gly Ala Tyr Ser Lys Tyr Leu Thr Cys Pro Lys Thr Lys
[0617]	4565 4570 4575
[0618]	Leu Lys Ile Ser Tyr Lys Asp Ala Leu Asp Arg Ser Met Val Glu
[0619]	4580 4585 4590
[0620]	Glu Gly Thr Gly Leu Arg Leu Leu Glu Ala Ala Ala Gln Ser Thr
[0621]	4595 4600 4605
[0622]	Lys Gly Tyr Tyr Ser Pro Tyr Ser Val Ser Gly Ser Gly Ser Thr
[0623]	4610 4615 4620
[0624]	Ala Gly Ser Arg Thr Gly Ser Arg Thr Gly Ser Arg Ala Gly Ser
[0625]	4625 4630 4635
[0626]	Arg Arg Gly Ser Phe Asp Ala Thr Gly Ser Gly Phe Ser Met Thr
[0627]	4640 4645 4650
[0628]	Phe Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Gly Arg Arg Tyr
[0629]	4655 4660 4665

[0630]	Ala Ser Gly Ser Ser Ala Ser Leu Gly Gly Pro Glu Ser Ala Val
[0631]	4670 4675 4680
[0632]	Ala
[0633]	<210> 2
[0634]	<211> 344
[0635]	<212> PRT
[0636]	<213> 人工序列
[0637]	<220>
[0638]	<223> 合成的多肽
[0639]	<400> 2
[0640]	Met Arg Ser His His His His His His His His His His His Arg Ser Gly
[0641]	1 5 10 15
[0642]	Thr Gly Asp Asp Asp Asp Lys Ala Met Ala Asp Ile Gly Ser Glu Phe
[0643]	20 25 30
[0644]	Glu Leu Arg Arg Gln Ala Cys Gly Phe Arg Ser Arg Ser Ser Ser Val
[0645]	35 40 45
[0646]	Gly Ser Ser Ser Ser Tyr Pro Ile Ser Pro Ala Val Ser Arg Thr Gln
[0647]	50 55 60
[0648]	Leu Ala Ser Trp Ser Asp Pro Thr Glu Glu Thr Gly Pro Val Ala Gly
[0649]	65 70 75 80
[0650]	Ile Leu Asp Thr Glu Thr Leu Glu Lys Val Ser Ile Thr Glu Ala Met
[0651]	85 90 95
[0652]	His Arg Asn Leu Val Asp Asn Ile Thr Gly Gln Arg Leu Leu Glu Ala
[0653]	100 105 110
[0654]	Gln Ala Cys Thr Gly Gly Ile Ile Asp Pro Ser Thr Gly Glu Arg Phe
[0655]	115 120 125
[0656]	Pro Val Thr Asp Ala Val Asn Lys Gly Leu Val Asp Lys Ile Met Val
[0657]	130 135 140
[0658]	Asp Arg Ile Asn Leu Ala Gln Lys Ala Phe Cys Gly Phe Glu Asp Pro
[0659]	145 150 155 160
[0660]	Arg Thr Lys Thr Lys Met Ser Ala Ala Gln Ala Leu Lys Lys Gly Trp
[0661]	165 170 175
[0662]	Leu Tyr Tyr Glu Ala Gly Gln Arg Phe Leu Glu Val Gln Tyr Leu Thr
[0663]	180 185 190
[0664]	Gly Gly Leu Ile Glu Pro Asp Thr Pro Gly Arg Val Pro Leu Asp Glu
[0665]	195 200 205
[0666]	Ala Leu Gln Arg Gly Thr Val Asp Ala Arg Thr Ala Gln Lys Leu Arg
[0667]	210 215 220
[0668]	Asp Val Gly Ala Tyr Ser Lys Tyr Leu Thr Cys Pro Lys Thr Lys Leu
[0669]	225 230 235 240
[0670]	Lys Ile Ser Tyr Lys Asp Ala Leu Asp Arg Ser Met Val Glu Glu Gly
[0671]	245 250 255

[0672]	Thr Gly Leu Arg Leu Leu Glu Ala Ala Ala Gln Ser Thr Lys Gly Tyr		
[0673]		260	265
[0674]	Tyr Ser Pro Tyr Ser Val Ser Gly Ser Gly Ser Thr Ala Gly Ser Arg		
[0675]		275	280
[0676]	Thr Gly Ser Arg Thr Gly Ser Arg Ala Gly Ser Arg Arg Gly Ser Phe		
[0677]		290	295
[0678]	Asp Ala Thr Gly Ser Gly Phe Ser Met Thr Phe Ser Ser Ser Ser Tyr		
[0679]		305	310
[0680]	Ser Ser Ser Gly Tyr Gly Arg Arg Tyr Ala Ser Gly Ser Ser Ser Leu		
[0681]		325	330
[0682]	Gly Gly Pro Glu Ser Ala Val Ala		
[0683]		340	
[0684]	<210> 3		
[0685]	<211> 540		
[0686]	<212> PRT		
[0687]	<213> 人工序列		
[0688]	<220>		
[0689]	<223> 合成的多肽		
[0690]	<400> 3		
[0691]	Met Ser Pro Ile Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro		
[0692]	1	5	10
[0693]	Thr Arg Leu Leu Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu		
[0694]		20	25
[0695]	Tyr Glu Arg Asp Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu		
[0696]		35	40
[0697]	Gly Leu Glu Phe Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys		
[0698]		50	55
[0699]	Leu Thr Gln Ser Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn		
[0700]		65	70
[0701]	Met Leu Gly Gly Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu		
[0702]		85	90
[0703]	Gly Ala Val Leu Asp Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser		
[0704]		100	105
[0705]	Lys Asp Phe Glu Thr Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu		
[0706]		115	120
[0707]	Met Leu Lys Met Phe Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn		
[0708]		130	135
[0709]	Gly Asp His Val Thr His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Asp		
[0710]		145	150
[0711]	Val Val Leu Tyr Met Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu		
[0712]		165	170
[0713]	Val Cys Phe Lys Lys Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys Tyr		

[0714]	180							185					190							
[0715]	Leu	Lys	Ser	Ser	Lys	Tyr	Ile	Ala	Trp	Pro	Leu	Gln	Gly	Trp	Gln	Ala				
[0716]	195							200					205							
[0717]	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Asp	His	Pro	Pro	Lys	Ser	Asp	Leu	Val	Pro	Arg				
[0718]	210							215					220							
[0719]	Gly	Ser	Glu	Phe	Glu	Leu	Arg	Arg	Gln	Ala	Cys	Gly	Phe	Arg	Ser	Arg				
[0720]	225					230					235					240				
[0721]	Ser	Ser	Ser	Val	Gly	Ser	Ser	Ser	Ser	Tyr	Pro	Ile	Ser	Pro	Ala	Val				
[0722]	245							250					255							
[0723]	Ser	Arg	Thr	Gln	Leu	Ala	Ser	Trp	Ser	Asp	Pro	Thr	Glu	Glu	Thr	Gly				
[0724]	260							265					270							
[0725]	Pro	Val	Ala	Gly	Ile	Leu	Asp	Thr	Glu	Thr	Leu	Glu	Lys	Val	Ser	Ile				
[0726]	275							280					285							
[0727]	Thr	Glu	Ala	Met	His	Arg	Asn	Leu	Val	Asp	Asn	Ile	Thr	Gly	Gln	Arg				
[0728]	290							295					300							
[0729]	Leu	Leu	Glu	Ala	Gln	Ala	Cys	Thr	Gly	Gly	Ile	Ile	Asp	Pro	Ser	Thr				
[0730]	305					310					315					320				
[0731]	Gly	Glu	Arg	Phe	Pro	Val	Thr	Asp	Ala	Val	Asn	Lys	Gly	Leu	Val	Asp				
[0732]	325							330					335							
[0733]	Lys	Ile	Met	Val	Asp	Arg	Ile	Asn	Leu	Ala	Gln	Lys	Ala	Phe	Cys	Gly				
[0734]	340							345					350							
[0735]	Phe	Glu	Asp	Pro	Arg	Thr	Lys	Thr	Lys	Met	Ser	Ala	Ala	Gln	Ala	Leu				
[0736]	355							360					365							
[0737]	Lys	Lys	Gly	Trp	Leu	Tyr	Tyr	Glu	Ala	Gly	Gln	Arg	Phe	Leu	Glu	Val				
[0738]	370					375					380									
[0739]	Gln	Tyr	Leu	Thr	Gly	Gly	Leu	Ile	Glu	Pro	Asp	Thr	Pro	Gly	Arg	Val				
[0740]	385					390					395					400				
[0741]	Pro	Leu	Asp	Glu	Ala	Leu	Gln	Arg	Gly	Thr	Val	Asp	Ala	Arg	Thr	Ala				
[0742]	405							410					415							
[0743]	Gln	Lys	Leu	Arg	Asp	Val	Gly	Ala	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Leu	Thr	Cys	Pro				
[0744]	420							425					430							
[0745]	Lys	Thr	Lys	Leu	Lys	Ile	Ser	Tyr	Lys	Asp	Ala	Leu	Asp	Arg	Ser	Met				
[0746]	435					440					445									
[0747]	Val	Glu	Glu	Gly	Thr	Gly	Leu	Arg	Leu	Leu	Glu	Ala	Ala	Ala	Gln	Ser				
[0748]	450					455					460									
[0749]	Thr	Lys	Gly	Tyr	Tyr	Ser	Pro	Tyr	Ser	Val	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Thr				
[0750]	465					470					475					480				
[0751]	Ala	Gly	Ser	Arg	Thr	Gly	Ser	Arg	Thr	Gly	Ser	Arg	Ala	Gly	Ser	Arg				
[0752]	485							490					495							
[0753]	Arg	Gly	Ser	Phe	Asp	Ala	Thr	Gly	Ser	Gly	Phe	Ser	Met	Thr	Phe	Ser				
[0754]	500							505					510							
[0755]	Ser	Ser	Ser	Tyr	Ser	Ser	Ser	Gly	Tyr	Gly	Arg	Arg	Tyr	Ala	Ser	Gly				

[0756]	515	520	525
[0757]	Ser Ser Ser Leu Gly Gly Pro Glu Ser Ala Val Ala		
[0758]	530	535	540
[0759]	<210> 4		
[0760]	<211> 1398		
[0761]	<212> DNA		
[0762]	<213> 人工序列		
[0763]	<220>		
[0764]	<223> 合成的多核苷酸		
[0765]	<400> 4		
[0766]	atgaacttcg ggctcagctt gatttttcctt gccctcattt taaaagggtg ccagtgtgag	60	
[0767]	gtgcagctgg tggagtctgg gggagacttg gtgaagcctg gagggtccct gaaactctcc	120	
[0768]	tgtgcagcct ctggattcac tttcagtagg tatggcatgt cttgggttcg ccagactcca	180	
[0769]	gacaagaggc tggagtgggt cgcaaccatt agtattgggt gtacttacac ctactatcca	240	
[0770]	gacagtatga aggggcgatt caccatctcc agagacaatg ccaagaacac cctgtacctg	300	
[0771]	caaatgagca gtctgaagtc tgaggacaca gccatgtatt actgtgcaag acgggggtat	360	
[0772]	ggtaactact cttactatgg tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc	420	
[0773]	tcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccactggccc ctggatctgc tgcccaaact	480	
[0774]	aactccatgg tgacctggg atgcctggtc aagggtctatt tccctgagcc agtgacagtg	540	
[0775]	acctggaact ctggatccct gtccagcggg gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct	600	
[0776]	gacctctaca ctctgagcag ctcaagtact gtccctcca gcacctggcc cagcgagacc	660	
[0777]	gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc	720	
[0778]	agggtattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcatc tgtcttcatc	780	
[0779]	ttcccccaaa agcccaagga tgtgtctacc attactctga ctcctaaggt cacgtgtgtt	840	
[0780]	gtggtagaca tcagcaagga tgatcccag gtccagttca gctggtttgt agatgatgtg	900	
[0781]	gaggtgcaca cagctcagac gcaaccccg gagtagcagt tcaacagcac tttccgctca	960	
[0782]	gtcagtgaac ttcccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagtt caaatgcagg	1020	
[0783]	gtcaacagtg cagctttccc tgccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga	1080	
[0784]	ccgaaggctc cacagtgta caccattcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa	1140	
[0785]	gtcagtctga cctgcatgat aacagacttc ttccctgaag acattactgt ggagtggcag	1200	
[0786]	tggaaatggc agccagcgga gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc	1260	
[0787]	tcttacttcg tctacagaa gctcaatgtg cagaagagca actgggaggc aggaaatact	1320	
[0788]	ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gacgtctctc	1380	
[0789]	cactctcctg gtaaatga	1398	
[0790]	<210> 5		
[0791]	<211> 57		
[0792]	<212> DNA		
[0793]	<213> 人工序列		
[0794]	<220>		
[0795]	<223> 合成的多核苷酸		
[0796]	<400> 5		
[0797]	atgaacttcg ggctcagctt gatttttcctt gccctcattt taaaagggtg ccagtgt	57	

[0798]	<210> 6
[0799]	<211> 90
[0800]	<212> DNA
[0801]	<213> 人工序列
[0802]	<220>
[0803]	<223> 合成的多核苷酸
[0804]	<400> 6
[0805]	gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagac ttggtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60
[0806]	tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt 90
[0807]	<210> 7
[0808]	<211> 15
[0809]	<212> DNA
[0810]	<213> 人工序列
[0811]	<220>
[0812]	<223> 合成的多核苷酸
[0813]	<400> 7
[0814]	aggtatggca tgtct 15
[0815]	<210> 8
[0816]	<211> 42
[0817]	<212> DNA
[0818]	<213> 人工序列
[0819]	<220>
[0820]	<223> 合成的多核苷酸
[0821]	<400> 8
[0822]	tgggttcgcc agactccaga caagaggctg gagtgggtcg ca 42
[0823]	<210> 9
[0824]	<211> 51
[0825]	<212> DNA
[0826]	<213> 人工序列
[0827]	<220>
[0828]	<223> 合成的多核苷酸
[0829]	<400> 9
[0830]	accattagta ttggtggtac ttacacctac tatccagaca gtatgaagg g 51
[0831]	<210> 10
[0832]	<211> 96
[0833]	<212> DNA
[0834]	<213> 人工序列
[0835]	<220>
[0836]	<223> 合成的多核苷酸
[0837]	<400> 10
[0838]	cgattcacca tctccagaga caatgccaag aacacctgt acctgcaaat gagcagtctg 60
[0839]	aagtctgagg acacagccat gtattactgt gcaaga 96

[0840]	<210> 11
[0841]	<211> 39
[0842]	<212> DNA
[0843]	<213> 人工序列
[0844]	<220>
[0845]	<223> 合成的多核苷酸
[0846]	<400> 11
[0847]	cgggggtatg gtaactactc ttactatggt atggactac 39
[0848]	<210> 12
[0849]	<211> 33
[0850]	<212> DNA
[0851]	<213> 人工序列
[0852]	<220>
[0853]	<223> 合成的多核苷酸
[0854]	<400> 12
[0855]	tgggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc tca 33
[0856]	<210> 13
[0857]	<211> 366
[0858]	<212> DNA
[0859]	<213> 人工序列
[0860]	<220>
[0861]	<223> 合成的多核苷酸
[0862]	<400> 13
[0863]	gagggtgcagc tgggtggagtc tgggggagac ttggtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60
[0864]	tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt aggtatggca tgtcttgggt tcgccagact 120
[0865]	ccagacaaga ggctggagtg ggtcgcaacc attagtattg gtggtactta cacctactat 180
[0866]	ccagacagta tgaaggggcg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgtac 240
[0867]	ctgcaaatga gcagtctgaa gtctgaggac acagccatgt attactgtgc aagacggggg 300
[0868]	tatggttaact actcttacta tggatatggac tactgggggtc aaggaacctc agtcaccgtc 360
[0869]	tcctca 366
[0870]	<210> 14
[0871]	<211> 972
[0872]	<212> DNA
[0873]	<213> 人工序列
[0874]	<220>
[0875]	<223> 合成的多核苷酸
[0876]	<400> 14
[0877]	gccaaaacga ccccccatc tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc ccaaactaac 60
[0878]	tccatggatga ccctgggatg cctgggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc 120
[0879]	tggaaactctg gatccctgtc cagcgggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac 180
[0880]	ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggcccag cgagaccgtc 240
[0881]	acctgcaacg ttgccacccc ggccagcagc accaaggtgg acaagaaaat tgtgccacgg 300

[0882]	gattgtggtt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc 360														
[0883]	cccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaaggtcac gtgtgtttgtg 420														
[0884]	gtagacatca gcaaggatga tcccagggtc cagttcagct ggttttaga tgatgtggag 480														
[0885]	gtgcacacag ctgacagca accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc 540														
[0886]	agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttaa atgcagggtc 600														
[0887]	aacagtgcag ctttcctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg 660														
[0888]	aaggtccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc 720														
[0889]	agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtg 780														
[0890]	aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct 840														
[0891]	tacttcgtct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc 900														
[0892]	acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctccac 960														
[0893]	tctcctggta aa 972														
[0894]	<210> 15														
[0895]	<211> 201														
[0896]	<212> PRT														
[0897]	<213> 人工序列														
[0898]	<220>														
[0899]	<223> 合成的多肽														
[0900]	<400> 15														
[0901]	Met Asn Phe Gly Leu Ser Leu Ile Phe Leu Ala Leu Ile Leu Lys Gly														
[0902]	1 5 10 15														
[0903]	Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys														
[0904]	20 25 30														
[0905]	Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe														
[0906]	35 40 45														
[0907]	Ser Arg Tyr Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu														
[0908]	50 55 60														
[0909]	Glu Trp Val Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro														
[0910]	65 70 75 80														
[0911]	Asp Ser Met Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn														
[0912]	85 90 95														
[0913]	Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met														
[0914]	100 105 110														
[0915]	Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Gly Tyr Gly Asn Tyr Ser Tyr Tyr Gly Met														
[0916]	115 120 125														
[0917]	Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr														
[0918]	130 135 140														
[0919]	Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr														
[0920]	145 150 155 160														
[0921]	Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu														
[0922]	165 170 175														
[0923]	Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His														

[0924]	180	185	190
[0925]	Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp		
[0926]	195	200	
[0927]	<210> 16		
[0928]	<211> 19		
[0929]	<212> PRT		
[0930]	<213> 人工序列		
[0931]	<220>		
[0932]	<223> 合成的多肽		
[0933]	<400> 16		
[0934]	Met Asn Phe Gly Leu Ser Leu Ile Phe Leu Ala Leu Ile Leu Lys Gly		
[0935]	1	5	10 15
[0936]	Val Gln Cys		
[0937]	<210> 17		
[0938]	<211> 30		
[0939]	<212> PRT		
[0940]	<213> 人工序列		
[0941]	<220>		
[0942]	<223> 合成的多肽		
[0943]	<400> 17		
[0944]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly		
[0945]	1	5	10 15
[0946]	Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser		
[0947]	20	25	30
[0948]	<210> 18		
[0949]	<211> 5		
[0950]	<212> PRT		
[0951]	<213> 人工序列		
[0952]	<220>		
[0953]	<223> 合成的多肽		
[0954]	<400> 18		
[0955]	Arg Tyr Gly Met Ser		
[0956]	1	5	
[0957]	<210> 19		
[0958]	<211> 14		
[0959]	<212> PRT		
[0960]	<213> 人工序列		
[0961]	<220>		
[0962]	<223> 合成的多肽		
[0963]	<400> 19		
[0964]	Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Glu Trp Val Ala		
[0965]	1	5	10

[0966]	<210>	20
[0967]	<211>	17
[0968]	<212>	PRT
[0969]	<213>	人工序列
[0970]	<220>	
[0971]	<223>	合成的多肽
[0972]	<400>	20
[0973]	Thr Ile Ser Ile Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Met Lys	
[0974]	1	5 10 15
[0975]	Gly	
[0976]	<210>	21
[0977]	<211>	32
[0978]	<212>	PRT
[0979]	<213>	人工序列
[0980]	<220>	
[0981]	<223>	合成的多肽
[0982]	<400>	21
[0983]	Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln	
[0984]	1	5 10 15
[0985]	Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg	
[0986]		20 25 30
[0987]	<210>	22
[0988]	<211>	13
[0989]	<212>	PRT
[0990]	<213>	人工序列
[0991]	<220>	
[0992]	<223>	合成的多肽
[0993]	<400>	22
[0994]	Arg Gly Tyr Gly Asn Tyr Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr	
[0995]	1	5 10
[0996]	<210>	23
[0997]	<211>	11
[0998]	<212>	PRT
[0999]	<213>	人工序列
[1000]	<220>	
[1001]	<223>	合成的多肽
[1002]	<400>	23
[1003]	Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser	
[1004]	1	5 10
[1005]	<210>	24
[1006]	<211>	122
[1007]	<212>	PRT

[1008]	<213>	人工序列
[1009]	<220>	
[1010]	<223>	合成的多肽
[1011]	<400>	24
[1012]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly	
[1013]	1 5 10 15	
[1014]	Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr	
[1015]	20 25 30	
[1016]	Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Glu Trp Val	
[1017]	35 40 45	
[1018]	Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Met	
[1019]	50 55 60	
[1020]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr	
[1021]	65 70 75 80	
[1022]	Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys	
[1023]	85 90 95	
[1024]	Ala Arg Arg Gly Tyr Gly Asn Tyr Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp	
[1025]	100 105 110	
[1026]	Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser	
[1027]	115 120	
[1028]	<210>	25
[1029]	<211>	324
[1030]	<212>	PRT
[1031]	<213>	人工序列
[1032]	<220>	
[1033]	<223>	合成的多肽
[1034]	<400>	25
[1035]	Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala	
[1036]	1 5 10 15	
[1037]	Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr	
[1038]	20 25 30	
[1039]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser	
[1040]	35 40 45	
[1041]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu	
[1042]	50 55 60	
[1043]	Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val	
[1044]	65 70 75 80	
[1045]	Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys	
[1046]	85 90 95	
[1047]	Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro	
[1048]	100 105 110	
[1049]	Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu	

[1050]	115	120	125
[1051]	Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser		
[1052]	130	135	140
[1053]	Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu		
[1054]	145	150	155
[1055]	Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr		
[1056]	165	170	175
[1057]	Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn		
[1058]	180	185	190
[1059]	Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro		
[1060]	195	200	205
[1061]	Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln		
[1062]	210	215	220
[1063]	Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val		
[1064]	225	230	235
[1065]	Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val		
[1066]	245	250	255
[1067]	Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln		
[1068]	260	265	270
[1069]	Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn		
[1070]	275	280	285
[1071]	Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val		
[1072]	290	295	300
[1073]	Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His		
[1074]	305	310	315
[1075]	Ser Pro Gly Lys		
[1076]	<210> 26		
[1077]	<211> 720		
[1078]	<212> DNA		
[1079]	<213> 人工序列		
[1080]	<220>		
[1081]	<223> 合成的多核苷酸		
[1082]	<400> 26		
[1083]	atgaggttct ctgctcagct tctgggctg cttgtgctct ggatccctgg atccactgca	60	
[1084]	gatattgtga tgacgcaggc tgcattctcc aatccagtca ctcttgaac atcagcttcc	120	
[1085]	atctcctgca ggtctagtaa gagtctccta catagtaatg gcatcactta tttgtattgg	180	
[1086]	tatctgcaga agccaggcca gtctctcag ctctgattt atcagatgtc caaccttgcc	240	
[1087]	tcaggagtcc cagacagggt cagtagcagt gggtcaggaa ctgatttcac actgagaatc	300	
[1088]	agcagagtgg aggctgagga tgtgggtgtt tattactgtg ctcaaaatct agaacttccg	360	
[1089]	ctcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaacggg ctgatgctgc accaactgta	420	
[1090]	tccatcttcc caccatccag tgagcagtta acatctggag gtgcctcagt cgtgtgcttc	480	
[1091]	ttgaacaact tctaccccaa agacatcaat gtcaagtgga agattgatgg cagtgaacga	540	

[1092]	caaaatggcg tcctgaacag ttggactgat caggacagca aagacagcac ctacagcatg 600
[1093]	agcagcagccc tcacgttgac caaggacgag tatgaacgac ataacagcta tacctgtgag 660
[1094]	gccactcaca agacatcaac ttcacccatt gtcaagagct tcaacaggaa tgagtgttag 720
[1095]	<210> 27
[1096]	<211> 60
[1097]	<212> DNA
[1098]	<213> 人工序列
[1099]	<220>
[1100]	<223> 合成的多核苷酸
[1101]	<400> 27
[1102]	atgaggttct ctgctcagct tctggggctg cttgtgtctt ggatccctgg atccactgca 60
[1103]	<210> 28
[1104]	<211> 69
[1105]	<212> DNA
[1106]	<213> 人工序列
[1107]	<220>
[1108]	<223> 合成的多核苷酸
[1109]	<400> 28
[1110]	gatattgtga tgacgcaggc tgcattctcc aatccagtca ctcttggaac atcagcttcc 60
[1111]	atctcctgc 69
[1112]	<210> 29
[1113]	<211> 48
[1114]	<212> DNA
[1115]	<213> 人工序列
[1116]	<220>
[1117]	<223> 合成的多核苷酸
[1118]	<400> 29
[1119]	aggtctagta agagtctcct acatagtaat ggcatcactt atttgtat 48
[1120]	<210> 30
[1121]	<211> 45
[1122]	<212> DNA
[1123]	<213> 人工序列
[1124]	<220>
[1125]	<223> 合成的多核苷酸
[1126]	<400> 30
[1127]	tggtatctgc agaagccagg ccagtctcct cagctcctga tttat 45
[1128]	<210> 31
[1129]	<211> 21
[1130]	<212> DNA
[1131]	<213> 人工序列
[1132]	<220>
[1133]	<223> 合成的多核苷酸

[1134]	<400> 31
[1135]	cagatgtcca accttgcctc a 21
[1136]	<210> 32
[1137]	<211> 96
[1138]	<212> DNA
[1139]	<213> 人工序列
[1140]	<220>
[1141]	<223> 合成的多核苷酸
[1142]	<400> 32
[1143]	ggagtcccag acaggttcag tagcagtggg tcaggaactg atttcacact gagaatcagc 60
[1144]	agagtggagg ctgaggatgt ggggtgtttat tactgt 96
[1145]	<210> 33
[1146]	<211> 27
[1147]	<212> DNA
[1148]	<213> 人工序列
[1149]	<220>
[1150]	<223> 合成的多核苷酸
[1151]	<400> 33
[1152]	gctcaaaatc tagaacttcc gctcacg 27
[1153]	<210> 34
[1154]	<211> 30
[1155]	<212> DNA
[1156]	<213> 人工序列
[1157]	<220>
[1158]	<223> 合成的多核苷酸
[1159]	<400> 34
[1160]	ttcgggtgctg ggaccaagct ggagctgaaa 30
[1161]	<210> 35
[1162]	<211> 336
[1163]	<212> DNA
[1164]	<213> 人工序列
[1165]	<220>
[1166]	<223> 合成的多核苷酸
[1167]	<400> 35
[1168]	gatattgtga tgacgcaggc tgcattctcc aatccagtca ctcttggaa atcagcttcc 60
[1169]	atctcctgca ggtctagtaa gagtctccta catagtaatg gcatcactta tttgtattgg 120
[1170]	tatctgcaga agccaggcca gtctcctcag ctcttgattt atcagatgtc caaccttgcc 180
[1171]	tcaggagtcc cagacaggtt cagtagcagt gggtcaggaa ctgatttcac actgagaatc 240
[1172]	agcagagtgg aggctgagga tgtgggtgtt tattactgtg ctcaaaatct agaacttccg 300
[1173]	ctcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaa 336
[1174]	<210> 36
[1175]	<211> 382

[1176]	<212> DNA
[1177]	<213> 人工序列
[1178]	<220>
[1179]	<223> 合成的多核苷酸
[1180]	<400> 36
[1181]	ctgtgctcaa aatctagaac ttccgtcac gttcgggtgct gggaccaagc tggagctgaa 60
[1182]	acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca tccagtgagc agttaacatc 120
[1183]	tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac cccaaagaca tcaatgtcaa 180
[1184]	gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg aacagttgga ctgatcagga 240
[1185]	cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg ttgaccaagg acgagtatga 300
[1186]	acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca tcaacttcac ccattgtcaa 360
[1187]	gagcttcaac aggaatgagt gt 382
[1188]	<210> 37
[1189]	<211> 239
[1190]	<212> PRT
[1191]	<213> 人工序列
[1192]	<220>
[1193]	<223> 合成的多肽
[1194]	<400> 37
[1195]	Met Arg Phe Ser Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Val Leu Trp Ile Pro
[1196]	1 5 10 15
[1197]	Gly Ser Thr Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Phe Ser Asn Pro
[1198]	20 25 30
[1199]	Val Thr Leu Gly Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser
[1200]	35 40 45
[1201]	Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys
[1202]	50 55 60
[1203]	Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala
[1204]	65 70 75 80
[1205]	Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
[1206]	85 90 95
[1207]	Thr Leu Arg Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr
[1208]	100 105 110
[1209]	Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys
[1210]	115 120 125
[1211]	Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro
[1212]	130 135 140
[1213]	Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe
[1214]	145 150 155 160
[1215]	Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp
[1216]	165 170 175
[1217]	Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp

[1218]	180	185	190
[1219]	Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys		
[1220]	195	200	205
[1221]	Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys		
[1222]	210	215	220
[1223]	Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys		
[1224]	225	230	235
[1225]	<210> 38		
[1226]	<211> 20		
[1227]	<212> PRT		
[1228]	<213> 人工序列		
[1229]	<220>		
[1230]	<223> 合成的多肽		
[1231]	<400> 38		
[1232]	Met Arg Phe Ser Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Val Leu Trp Ile Pro		
[1233]	1	5	10 15
[1234]	Gly Ser Thr Ala		
[1235]	20		
[1236]	<210> 39		
[1237]	<211> 23		
[1238]	<212> PRT		
[1239]	<213> 人工序列		
[1240]	<220>		
[1241]	<223> 合成的多肽		
[1242]	<400> 39		
[1243]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Phe Ser Asn Pro Val Thr Leu Gly		
[1244]	1	5	10 15
[1245]	Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys		
[1246]	20		
[1247]	<210> 40		
[1248]	<211> 16		
[1249]	<212> PRT		
[1250]	<213> 人工序列		
[1251]	<220>		
[1252]	<223> 合成的多肽		
[1253]	<400> 40		
[1254]	Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr		
[1255]	1	5	10 15
[1256]	<210> 41		
[1257]	<211> 15		
[1258]	<212> PRT		
[1259]	<213> 人工序列		

[1260]	<220>
[1261]	<223> 合成的多肽
[1262]	<400> 41
[1263]	Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr
[1264]	1 5 10 15
[1265]	<210> 42
[1266]	<211> 7
[1267]	<212> PRT
[1268]	<213> 人工序列
[1269]	<220>
[1270]	<223> 合成的多肽
[1271]	<400> 42
[1272]	Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser
[1273]	1 5
[1274]	<210> 43
[1275]	<211> 32
[1276]	<212> PRT
[1277]	<213> 人工序列
[1278]	<220>
[1279]	<223> 合成的多肽
[1280]	<400> 43
[1281]	Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
[1282]	1 5 10 15
[1283]	Leu Arg Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
[1284]	20 25 30
[1285]	<210> 44
[1286]	<211> 9
[1287]	<212> PRT
[1288]	<213> 人工序列
[1289]	<220>
[1290]	<223> 合成的多肽
[1291]	<400> 44
[1292]	Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Leu Thr
[1293]	1 5
[1294]	<210> 45
[1295]	<211> 10
[1296]	<212> PRT
[1297]	<213> 人工序列
[1298]	<220>
[1299]	<223> 合成的多肽
[1300]	<400> 45
[1301]	Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

[1302]	1	5	10
[1303]	<210> 46		
[1304]	<211> 112		
[1305]	<212> PRT		
[1306]	<213> 人工序列		
[1307]	<220>		
[1308]	<223> 合成的多肽		
[1309]	<400> 46		
[1310]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Phe Ser Asn Pro Val Thr Leu Gly		
[1311]	1	5	10 15
[1312]	Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser		
[1313]	20	25	30
[1314]	Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser		
[1315]	35	40	45
[1316]	Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro		
[1317]	50	55	60
[1318]	Asp Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile		
[1319]	65	70	75 80
[1320]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn		
[1321]	85	90	95
[1322]	Leu Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys		
[1323]	100	105	110
[1324]	<210> 47		
[1325]	<211> 107		
[1326]	<212> PRT		
[1327]	<213> 人工序列		
[1328]	<220>		
[1329]	<223> 合成的多肽		
[1330]	<400> 47		
[1331]	Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu		
[1332]	1	5	10 15
[1333]	Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe		
[1334]	20	25	30
[1335]	Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg		
[1336]	35	40	45
[1337]	Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser		
[1338]	50	55	60
[1339]	Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu		
[1340]	65	70	75 80
[1341]	Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser		
[1342]	85	90	95
[1343]	Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys		

[1344]	100	105
[1345]	<210> 48	
[1346]	<211> 1410	
[1347]	<212> DNA	
[1348]	<213> 人工序列	
[1349]	<220>	
[1350]	<223> 合成的多核苷酸	
[1351]	<400> 48	
[1352]	atggcttggg tgtggacctt gctattcctg atggcagctg cccaaagtat ccaagcacag	60
[1353]	atccagttgg tgcagtctgg acctgagctg aagaagcctg gagagacagt caagatctcc	120
[1354]	tgcaaggctt ctggttatac cttcacagac tattcaatgc actgggtgaa gcaggctcca	180
[1355]	ggaaagggtt taaagtggat gggctggata aacctgaga ctggtgagcc aacatatgca	240
[1356]	gatgacttca agggacggtt tgccttctct ttggaaacct ctgccagcac tgcctatttg	300
[1357]	cagatcaaca acctcaaaaa tgaggacacg gctacatatt tctgtgcccc cggagggttt	360
[1358]	gcttactggg gccaaaggac tctggtcact gtctctgcag ccaaaacaac acccccatca	420
[1359]	gtctatccac tggccctgg gtgtggagat acaactggtt cctccgtgac tctgggatgc	480
[1360]	ctggtcaagg gctacttccc tgagtcagtg actgtgactt ggaactctgg atccctgtcc	540
[1361]	agcagtgtgc acaccttccc agctctcctg cagtctggac tctacactat gagcagctca	600
[1362]	gtgactgtcc cctccagcac ctggccaagt cagaccgtca cctgcagcgt tgctcaccca	660
[1363]	gccagcagca ccacggtgga caaaaaactt gagcccagcg ggcccatttc aacaatcaac	720
[1364]	ccctgtcttc catgcaagga gtgtcacaaa tgcccagctc ctaacctcga ggggtggacca	780
[1365]	tccgtcttca tcttccctcc aaatatcaag gatgtactca tgatctccct gacaccaag	840
[1366]	gtcacgtgtg tgggtgggtga tgtgagcgag gatgaccag acgtccagat cagctggttt	900
[1367]	gtgaacaacg tggaagtaca cacagctcag acacaaaccc atagagagga ttacaacagt	960
[1368]	actatccggg tggtcagcac cctccccatc cagcaccagg actggatgag tggcaaggag	1020
[1369]	ttcaaatgca aggtcaacaa caaagacctc ccatcaccca tcgagagAAC catctcaaaa	1080
[1370]	attaaagggc tagtcagagc tccacaagta tacatcttgc cgccaccagc agagcagttg	1140
[1371]	tccaggaag atgtcagtct cacttgctg gtctgtgggt tcaaccctgg agacatcagt	1200
[1372]	gtggagtgga ccagcaatgg gcatacagag gagaactaca aggacaccgc accagtctctg	1260
[1373]	gactctgacg gttcttactt catatatagc aagctcaata tgaaaacaag caagtgggag	1320
[1374]	aaaacagatt ctttctcatg caacgtgaga cagagggtc tgaaaaatta ctacctgaag	1380
[1375]	aagaccatct cccggtctcc gggtaaata 1410	
[1376]	<210> 49	
[1377]	<211> 57	
[1378]	<212> DNA	
[1379]	<213> 人工序列	
[1380]	<220>	
[1381]	<223> 合成的多核苷酸	
[1382]	<400> 49	
[1383]	atggcttggg tgtggacctt gctattcctg atggcagctg cccaaagtat ccaagca	57
[1384]	<210> 50	
[1385]	<211> 90	

- [1386] <212> DNA
[1387] <213> 人工序列
[1388] <220>
[1389] <223> 合成的多核苷酸
[1390] <400> 50
[1391] cagatccagt tgggtgcagtc tggacctgag ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc 60
[1392] tcttgcaagg cttctgggta taccttcaca 90
[1393] <210> 51
[1394] <211> 15
[1395] <212> DNA
[1396] <213> 人工序列
[1397] <220>
[1398] <223> 合成的多核苷酸
[1399] <400> 51
[1400] gactattcaa tgcac 15
[1401] <210> 52
[1402] <211> 42
[1403] <212> DNA
[1404] <213> 人工序列
[1405] <220>
[1406] <223> 合成的多核苷酸
[1407] <400> 52
[1408] tgggtgaagc aggctccagg aaagggttta aagtggatgg gc 42
[1409] <210> 53
[1410] <211> 51
[1411] <212> DNA
[1412] <213> 人工序列
[1413] <220>
[1414] <223> 合成的多核苷酸
[1415] <400> 53
[1416] tggataaaca ctgagactgg tgagccaaca tatgcagatg acttcaaggg a 51
[1417] <210> 54
[1418] <211> 96
[1419] <212> DNA
[1420] <213> 人工序列
[1421] <220>
[1422] <223> 合成的多核苷酸
[1423] <400> 54
[1424] cggtttgect tctctttgga aacctctgcc agcactgcct atttgcagat caacaacctc 60
[1425] aaaaatgagg acacggctac atatttctgt gcccc 96
[1426] <210> 55
[1427] <211> 15

[1428]	<212> DNA
[1429]	<213> 人工序列
[1430]	<220>
[1431]	<223> 合成的多核苷酸
[1432]	<400> 55
[1433]	ggagggtttg cttac 15
[1434]	<210> 56
[1435]	<211> 33
[1436]	<212> DNA
[1437]	<213> 人工序列
[1438]	<220>
[1439]	<223> 合成的多核苷酸
[1440]	<400> 56
[1441]	tggggccaag ggactctggt cactgtctct gca 33
[1442]	<210> 57
[1443]	<211> 342
[1444]	<212> DNA
[1445]	<213> 人工序列
[1446]	<220>
[1447]	<223> 合成的多核苷酸
[1448]	<400> 57
[1449]	cagatccagt tgggtgcagtc tggacctgag ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc 60
[1450]	tcctgcaagg cttctgggta taccttcaca gactattcaa tgcactgggt gaagcaggct 120
[1451]	ccaggaaagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacactg agactggtga gccaacatat 180
[1452]	gcagatgact tcaagggacg gtttgccctc tctttggaaa cctctgccag cactgcctat 240
[1453]	ttgcagatca acaacctcaa aaatgaggac acggctacat atttctgtgc ccccgagggg 300
[1454]	tttgcttact ggggccaagg gactctggtc actgtctctg ca 342
[1455]	<210> 58
[1456]	<211> 1008
[1457]	<212> DNA
[1458]	<213> 人工序列
[1459]	<220>
[1460]	<223> 合成的多核苷酸
[1461]	<400> 58
[1462]	gcaaaaacaa ccccccatc agtctatcca ctggcccctg ggtgtggaga tacaactggt 60
[1463]	tcctccgtga ctctgggatg cctgggtcaag ggctacttcc ctgagtcagt gactgtgact 120
[1464]	tggaaactctg gatecctgtc cagcagtgtg cacaccttcc cagctctcct gcagtctgga 180
[1465]	ctctacacta tgagcagctc agtgactgtc ccttcagca cctggccaag tcagaccgtc 240
[1466]	acctgcagcg ttgtcacccc agccagcagc accacggtgg acaaaaaact tgagcccagc 300
[1467]	gggcccattt caacaatcaa cccctgtcct ccatgcaagg agtgtcacia atgcccagct 360
[1468]	cctaacctcg aggggtgacc atccgtcttc atcttccctc caaatatcaa ggatgtactc 420
[1469]	atgatctccc tgacacccaa ggtcacgtgt gtgggtgggtg atgtgagcga ggatgaccca 480

[1470] gacgtccaga tcagctggtt tgtgaacaac gtggaagtac acacagctca gacacaaacc 540
 [1471] catagagagg attacaacag tactatccgg gtggtcagca ccctcccat ccagcaccag 600
 [1472] gactggatga gtggcaagga gttcaaatgc aaggtcaaca acaaagacct cccatcacc 660
 [1473] atcgagagaa ccatctcaaa aattaaagg ctagtcagag ctccacaagt atacatcttg 720
 [1474] ccgccaccag cagagcagtt gtccaggaaa gatgtcagtc tcacttgcct ggctgtgggc 780
 [1475] ttcaaccctg gagacatcag tgtggagtgg accagcaatg ggcatacaga ggagaactac 840
 [1476] aaggacaccg caccagtcct ggactctgac ggttcttact tcatatatag caagctcaat 900
 [1477] atgaaaacaa gcaagtggga gaaaacagat tccttctcat gcaacgtgag acacgagggt 960
 [1478] ctgaaaaatt actacctgaa gaagaccatc tcccggtctc cgggtaaa 1008
 [1479] <210> 59
 [1480] <211> 469
 [1481] <212> PRT
 [1482] <213> 人工序列
 [1483] <220>
 [1484] <223> 合成的多肽
 [1485] <400> 59
 [1486] Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
 [1487] 1 5 10 15
 [1488] Ile Gln Ala Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys
 [1489] 20 25 30
 [1490] Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
 [1491] 35 40 45
 [1492] Thr Asp Tyr Ser Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 [1493] 50 55 60
 [1494] Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala
 [1495] 65 70 75 80
 [1496] Asp Asp Phe Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser
 [1497] 85 90 95
 [1498] Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr
 [1499] 100 105 110
 [1500] Tyr Phe Cys Ala Pro Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 [1501] 115 120 125
 [1502] Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu
 [1503] 130 135 140
 [1504] Ala Pro Gly Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys
 [1505] 145 150 155 160
 [1506] Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Ser Val Thr Val Thr Trp Asn Ser
 [1507] 165 170 175
 [1508] Gly Ser Leu Ser Ser Ser Val His Thr Phe Pro Ala Leu Leu Gln Ser
 [1509] 180 185 190
 [1510] Gly Leu Tyr Thr Met Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp
 [1511] 195 200 205

[1512]	Pro Ser Gln Thr Val Thr Cys Ser Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr		
[1513]	210	215	220
[1514]	Thr Val Asp Lys Lys Leu Glu Pro Ser Gly Pro Ile Ser Thr Ile Asn		
[1515]	225	230	235 240
[1516]	Pro Cys Pro Pro Cys Lys Glu Cys His Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu		
[1517]	245	250	255
[1518]	Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asn Ile Lys Asp Val		
[1519]	260	265	270
[1520]	Leu Met Ile Ser Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Val		
[1521]	275	280	285
[1522]	Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val		
[1523]	290	295	300
[1524]	Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser		
[1525]	305	310	315 320
[1526]	Thr Ile Arg Val Val Ser Thr Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met		
[1527]	325	330	335
[1528]	Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ser		
[1529]	340	345	350
[1530]	Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ile Lys Gly Leu Val Arg Ala Pro		
[1531]	355	360	365
[1532]	Gln Val Tyr Ile Leu Pro Pro Pro Ala Glu Gln Leu Ser Arg Lys Asp		
[1533]	370	375	380
[1534]	Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Val Gly Phe Asn Pro Gly Asp Ile Ser		
[1535]	385	390	395 400
[1536]	Val Glu Trp Thr Ser Asn Gly His Thr Glu Glu Asn Tyr Lys Asp Thr		
[1537]	405	410	415
[1538]	Ala Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu		
[1539]	420	425	430
[1540]	Asn Met Lys Thr Ser Lys Trp Glu Lys Thr Asp Ser Phe Ser Cys Asn		
[1541]	435	440	445
[1542]	Val Arg His Glu Gly Leu Lys Asn Tyr Tyr Leu Lys Lys Thr Ile Ser		
[1543]	450	455	460
[1544]	Arg Ser Pro Gly Lys		
[1545]	465		
[1546]	<210> 60		
[1547]	<211> 19		
[1548]	<212> PRT		
[1549]	<213> 人工序列		
[1550]	<220>		
[1551]	<223> 合成的多肽		
[1552]	<400> 60		
[1553]	Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser		

[1554]	1	5	10	15
[1555]	Ile Gln Ala			
[1556]	<210> 61			
[1557]	<211> 30			
[1558]	<212> PRT			
[1559]	<213> 人工序列			
[1560]	<220>			
[1561]	<223> 合成的多肽			
[1562]	<400> 61			
[1563]	Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu			
[1564]	1	5	10	15
[1565]	Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr			
[1566]	20 25 30			
[1567]	<210> 62			
[1568]	<211> 5			
[1569]	<212> PRT			
[1570]	<213> 人工序列			
[1571]	<220>			
[1572]	<223> 合成的多肽			
[1573]	<400> 62			
[1574]	Asp Tyr Ser Met His			
[1575]	1	5		
[1576]	<210> 63			
[1577]	<211> 14			
[1578]	<212> PRT			
[1579]	<213> 人工序列			
[1580]	<220>			
[1581]	<223> 合成的多肽			
[1582]	<400> 63			
[1583]	Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met Gly			
[1584]	1	5	10	
[1585]	<210> 64			
[1586]	<211> 17			
[1587]	<212> PRT			
[1588]	<213> 人工序列			
[1589]	<220>			
[1590]	<223> 合成的多肽			
[1591]	<400> 64			
[1592]	Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys			
[1593]	1	5	10	15
[1594]	Gly			
[1595]	<210> 65			

[1596]	<211> 32
[1597]	<212> PRT
[1598]	<213> 人工序列
[1599]	<220>
[1600]	<223> 合成的多肽
[1601]	<400> 65
[1602]	Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Leu Gln
[1603]	1 5 10 15
[1604]	Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Pro
[1605]	20 25 30
[1606]	<210> 66
[1607]	<211> 5
[1608]	<212> PRT
[1609]	<213> 人工序列
[1610]	<220>
[1611]	<223> 合成的多肽
[1612]	<400> 66
[1613]	Gly Gly Phe Ala Tyr
[1614]	1 5
[1615]	<210> 67
[1616]	<211> 11
[1617]	<212> PRT
[1618]	<213> 人工序列
[1619]	<220>
[1620]	<223> 合成的多肽
[1621]	<400> 67
[1622]	Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
[1623]	1 5 10
[1624]	<210> 68
[1625]	<211> 114
[1626]	<212> PRT
[1627]	<213> 人工序列
[1628]	<220>
[1629]	<223> 合成的多肽
[1630]	<400> 68
[1631]	Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
[1632]	1 5 10 15
[1633]	Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
[1634]	20 25 30
[1635]	Ser Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
[1636]	35 40 45
[1637]	Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe

[1638]	50	55	60
[1639]	Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr		
[1640]	65	70	75
[1641]	Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys		
[1642]	85	90	95
[1643]	Ala Pro Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val		
[1644]	100	105	110
[1645]	Ser Ala		
[1646]	<210> 69		
[1647]	<211> 336		
[1648]	<212> PRT		
[1649]	<213> 人工序列		
[1650]	<220>		
[1651]	<223> 合成的多肽		
[1652]	<400> 69		
[1653]	Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Cys Gly		
[1654]	1	5	10
[1655]	Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr		
[1656]	20	25	30
[1657]	Phe Pro Glu Ser Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser		
[1658]	35	40	45
[1659]	Ser Val His Thr Phe Pro Ala Leu Leu Gln Ser Gly Leu Tyr Thr Met		
[1660]	50	55	60
[1661]	Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Thr Val		
[1662]	65	70	75
[1663]	Thr Cys Ser Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Thr Val Asp Lys Lys		
[1664]	85	90	95
[1665]	Leu Glu Pro Ser Gly Pro Ile Ser Thr Ile Asn Pro Cys Pro Pro Cys		
[1666]	100	105	110
[1667]	Lys Glu Cys His Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Glu Gly Gly Pro Ser		
[1668]	115	120	125
[1669]	Val Phe Ile Phe Pro Pro Asn Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu		
[1670]	130	135	140
[1671]	Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro		
[1672]	145	150	155
[1673]	Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala		
[1674]	165	170	175
[1675]	Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Ile Arg Val Val		
[1676]	180	185	190
[1677]	Ser Thr Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe		
[1678]	195	200	205
[1679]	Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ser Pro Ile Glu Arg Thr		

[1680]	210	215	220
[1681]	Ile Ser Lys Ile Lys Gly Leu Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Ile Leu		
[1682]	225	230	235 240
[1683]	Pro Pro Pro Ala Glu Gln Leu Ser Arg Lys Asp Val Ser Leu Thr Cys		
[1684]	245	250	255
[1685]	Leu Val Val Gly Phe Asn Pro Gly Asp Ile Ser Val Glu Trp Thr Ser		
[1686]	260	265	270
[1687]	Asn Gly His Thr Glu Glu Asn Tyr Lys Asp Thr Ala Pro Val Leu Asp		
[1688]	275	280	285
[1689]	Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Met Lys Thr Ser		
[1690]	290	295	300
[1691]	Lys Trp Glu Lys Thr Asp Ser Phe Ser Cys Asn Val Arg His Glu Gly		
[1692]	305	310	315 320
[1693]	Leu Lys Asn Tyr Tyr Leu Lys Lys Thr Ile Ser Arg Ser Pro Gly Lys		
[1694]	325	330	335
[1695]	<210> 70		
[1696]	<211> 720		
[1697]	<212> DNA		
[1698]	<213> 人工序列		
[1699]	<220>		
[1700]	<223> 合成的多核苷酸		
[1701]	<400> 70		
[1702]	atgaggtgcc tagctgagtt cctggggctg cttgtgctct ggatccctgg agccattggg	60	
[1703]	gatattgtga tgactcaggc tgcaccctct gtacctgtca ctcttgaga gtcagtatcc	120	
[1704]	atctcctgca ggtctagtaa gagtctcctg catagtaatg gcaacactta cttgtattgg	180	
[1705]	ttctcgcaga ggccaggcca gtctcctcag ctctgatata atcgatgac caaccttgcc	240	
[1706]	tcaggagtcc cagacagggt cagtggcagt gggtcaggaa ctgctttcac actgagaatc	300	
[1707]	agtagagtgg aggctgagga tgtgggtgtt tattactgta tgcaacatct agaatatccg	360	
[1708]	ctcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaacggg ctgatgctgc accaactgta	420	
[1709]	tccatcttcc caccatccag tgagcagtta acatctggag gtgcctcagt cgtgtgcttc	480	
[1710]	ttgaacaact tctaccccaa agacatcaat gtcaagtgga agattgatgg cagtgaacga	540	
[1711]	caaaatggcg tcctgaacag ttggactgat caggacagca aagacagcac ctacagcatg	600	
[1712]	agcagcacc tcacgttgac caaggacgag tatgaacgac ataacagcta tacctgtgag	660	
[1713]	gccactcaca agacatcaac ttcaccatt gtcaagagct tcaacaggaa tgagtgttag	720	
[1714]	<210> 71		
[1715]	<211> 60		
[1716]	<212> DNA		
[1717]	<213> 人工序列		
[1718]	<220>		
[1719]	<223> 合成的多核苷酸		
[1720]	<400> 71		
[1721]	atgaggtgcc tagctgagtt cctggggctg cttgtgctct ggatccctgg agccattggg	60	

[1722]	<210> 72
[1723]	<211> 69
[1724]	<212> DNA
[1725]	<213> 人工序列
[1726]	<220>
[1727]	<223> 合成的多核苷酸
[1728]	<400> 72
[1729]	gatattgtga tgactcaggc tgcaccctct gtacctgtca ctcttgaga gtcagtatcc 60
[1730]	atctcctgc 69
[1731]	<210> 73
[1732]	<211> 48
[1733]	<212> DNA
[1734]	<213> 人工序列
[1735]	<220>
[1736]	<223> 合成的多核苷酸
[1737]	<400> 73
[1738]	aggtctagta agagtctcct gcatagtaat ggcaacactt acttgtat 48
[1739]	<210> 74
[1740]	<211> 45
[1741]	<212> DNA
[1742]	<213> 人工序列
[1743]	<220>
[1744]	<223> 合成的多核苷酸
[1745]	<400> 74
[1746]	tggttcctgc agaggccagg ccagtctcct cagctcctga tatat 45
[1747]	<210> 75
[1748]	<211> 21
[1749]	<212> DNA
[1750]	<213> 人工序列
[1751]	<220>
[1752]	<223> 合成的多核苷酸
[1753]	<400> 75
[1754]	cggatgtcca accttgccctc a 21
[1755]	<210> 76
[1756]	<211> 96
[1757]	<212> DNA
[1758]	<213> 人工序列
[1759]	<220>
[1760]	<223> 合成的多核苷酸
[1761]	<400> 76
[1762]	ggagtcccag acaggttcag tggcagtggg tcaggaactg ctttcacact gagaatcagt 60
[1763]	agagtggagg ctgaggatgt gggtgtttat tactgt 96

[1764]	<210> 77
[1765]	<211> 27
[1766]	<212> DNA
[1767]	<213> 人工序列
[1768]	<220>
[1769]	<223> 合成的多核苷酸
[1770]	<400> 77
[1771]	atgcaacatc tagaatatcc gctcacg 27
[1772]	<210> 78
[1773]	<211> 30
[1774]	<212> DNA
[1775]	<213> 人工序列
[1776]	<220>
[1777]	<223> 合成的多核苷酸
[1778]	<400> 78
[1779]	ttcgggtgctg ggaccaagct ggagctgaaa 30
[1780]	<210> 79
[1781]	<211> 336
[1782]	<212> DNA
[1783]	<213> 人工序列
[1784]	<220>
[1785]	<223> 合成的多核苷酸
[1786]	<400> 79
[1787]	gatattgtga tgactcaggc tgcaccctct gtacctgtca ctcttgaga gtcagtatcc 60
[1788]	atctcctgca ggtctagtaa gagtctcctg catagtaatg gcaaacctta cttgtattgg 120
[1789]	ttctctcaga ggccaggcca gtctcctcag ctctgatat atcggatgic caaccttgcc 180
[1790]	tcaggagtcc cagacaggtt cagtggcagt gggtcaggaa ctgctttcac actgagaatc 240
[1791]	agtagagtgg aggctgagga tgtgggtgtt tattactgta tgcaacatct agaatatccg 300
[1792]	ctcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaa 336
[1793]	<210> 80
[1794]	<211> 321
[1795]	<212> DNA
[1796]	<213> 人工序列
[1797]	<220>
[1798]	<223> 合成的多核苷酸
[1799]	<400> 80
[1800]	egggctgatg ctgcaccaac tgtatccatc ttcccaccat ccagtgagca gttaacatct 60
[1801]	ggaggtgcct cagtcgtgtg cttcttgaac aacttctacc ccaaagacat caatgtcaag 120
[1802]	tggaagattg atggcagtga acgacaaaat ggcgtcctga acagttggac tgatcaggac 180
[1803]	agcaaagaca gcacctacag catgagcagc accctcacgt tgaccaagga cgagtatgaa 240
[1804]	cgacataaca gctataacctg tgaggccact cacaagacat caacttcacc cattgtcaag 300
[1805]	agcttcaaca ggaatgagtg t 321

[1806]	<210>	81
[1807]	<211>	239
[1808]	<212>	PRT
[1809]	<213>	人工序列
[1810]	<220>	
[1811]	<223>	合成的多肽
[1812]	<400>	81
[1813]	Met Arg Cys Leu Ala Glu Phe Leu Gly Leu Leu Val Leu Trp Ile Pro	
[1814]	1	5 10 15
[1815]	Gly Ala Ile Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Pro Ser Val Pro	
[1816]	20	25 30
[1817]	Val Thr Pro Gly Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser	
[1818]	35	40 45
[1819]	Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg	
[1820]	50	55 60
[1821]	Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala	
[1822]	65	70 75 80
[1823]	Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe	
[1824]	85	90 95
[1825]	Thr Leu Arg Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr	
[1826]	100	105 110
[1827]	Cys Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys	
[1828]	115	120 125
[1829]	Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro	
[1830]	130	135 140
[1831]	Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe	
[1832]	145	150 155 160
[1833]	Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp	
[1834]	165	170 175
[1835]	Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp	
[1836]	180	185 190
[1837]	Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys	
[1838]	195	200 205
[1839]	Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys	
[1840]	210	215 220
[1841]	Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys	
[1842]	225	230 235
[1843]	<210>	82
[1844]	<211>	20
[1845]	<212>	PRT
[1846]	<213>	人工序列
[1847]	<220>	

[1848]	<223>	合成的多肽
[1849]	<400>	82
[1850]	Met Arg Cys Leu Ala Glu Phe Leu Gly Leu Leu Val Leu Trp Ile Pro	
[1851]	1	5 10 15
[1852]	Gly Ala Ile Gly	
[1853]	20	
[1854]	<210>	83
[1855]	<211>	23
[1856]	<212>	PRT
[1857]	<213>	人工序列
[1858]	<220>	
[1859]	<223>	合成的多肽
[1860]	<400>	83
[1861]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Pro Ser Val Pro Val Thr Pro Gly	
[1862]	1	5 10 15
[1863]	Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys	
[1864]	20	
[1865]	<210>	84
[1866]	<211>	16
[1867]	<212>	PRT
[1868]	<213>	人工序列
[1869]	<220>	
[1870]	<223>	合成的多肽
[1871]	<400>	84
[1872]	Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr	
[1873]	1	5 10 15
[1874]	<210>	85
[1875]	<211>	15
[1876]	<212>	PRT
[1877]	<213>	人工序列
[1878]	<220>	
[1879]	<223>	合成的多肽
[1880]	<400>	85
[1881]	Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr	
[1882]	1	5 10 15
[1883]	<210>	86
[1884]	<211>	7
[1885]	<212>	PRT
[1886]	<213>	人工序列
[1887]	<220>	
[1888]	<223>	合成的多肽
[1889]	<400>	86

[1890]	Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser														
[1891]	1				5										
[1892]	<210> 87														
[1893]	<211> 32														
[1894]	<212> PRT														
[1895]	<213> 人工序列														
[1896]	<220>														
[1897]	<223> 合成的多肽														
[1898]	<400> 87														
[1899]	Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr														
[1900]	1				5					10				15	
[1901]	Leu Arg Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys														
[1902]					20					25				30	
[1903]	<210> 88														
[1904]	<211> 9														
[1905]	<212> PRT														
[1906]	<213> 人工序列														
[1907]	<220>														
[1908]	<223> 合成的多肽														
[1909]	<400> 88														
[1910]	Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Leu Thr														
[1911]	1				5										
[1912]	<210> 89														
[1913]	<211> 11														
[1914]	<212> PRT														
[1915]	<213> 人工序列														
[1916]	<220>														
[1917]	<223> 合成的多肽														
[1918]	<400> 89														
[1919]	Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg														
[1920]	1				5					10					
[1921]	<210> 90														
[1922]	<211> 113														
[1923]	<212> PRT														
[1924]	<213> 人工序列														
[1925]	<220>														
[1926]	<223> 合成的多肽														
[1927]	<400> 90														
[1928]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Pro Ser Val Pro Val Thr Pro Gly														
[1929]	1				5					10				15	
[1930]	Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser														
[1931]					20					25				30	

[1932]	Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
[1933]	35 40 45
[1934]	Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
[1935]	50 55 60
[1936]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Arg Ile
[1937]	65 70 75 80
[1938]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His
[1939]	85 90 95
[1940]	Leu Glu Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
[1941]	100 105 110
[1942]	Arg
[1943]	<210> 91
[1944]	<211> 106
[1945]	<212> PRT
[1946]	<213> 人工序列
[1947]	<220>
[1948]	<223> 合成的多肽
[1949]	<400> 91
[1950]	Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
[1951]	1 5 10 15
[1952]	Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
[1953]	20 25 30
[1954]	Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
[1955]	35 40 45
[1956]	Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
[1957]	50 55 60
[1958]	Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
[1959]	65 70 75 80
[1960]	His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
[1961]	85 90 95
[1962]	Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
[1963]	100 105
[1964]	<210> 92
[1965]	<211> 364
[1966]	<212> PRT
[1967]	<213> 智人(Homo sapiens)
[1968]	<400> 92
[1969]	Ser Ser Ser Asp Gly Val Val Lys Ser Met Ile Ile Asp Arg Arg Ser
[1970]	1 5 10 15
[1971]	Gly Arg Gln Tyr Asp Ile Asp Asp Ala Ile Ala Lys Asn Leu Ile Asp
[1972]	20 25 30
[1973]	Arg Ser Ala Leu Asp Gln Tyr Arg Ala Gly Thr Leu Ser Ile Thr Glu

[1974]	35	40	45
[1975]	Phe Ala Asp Met Leu Ser Gly Asn Ala Gly Gly Phe Arg Ser Arg Ser		
[1976]	50	55	60
[1977]	Ser Ser Val Gly Ser Ser Ser Ser Tyr Pro Ile Ser Pro Ala Val Ser		
[1978]	65	70	75
[1979]	Arg Thr Gln Leu Ala Ser Trp Ser Asp Pro Thr Glu Glu Thr Gly Pro		
[1980]	85	90	95
[1981]	Val Ala Gly Ile Leu Asp Thr Glu Thr Leu Glu Lys Val Ser Ile Thr		
[1982]	100	105	110
[1983]	Glu Ala Met His Arg Asn Leu Val Asp Asn Ile Thr Gly Gln Arg Leu		
[1984]	115	120	125
[1985]	Leu Glu Ala Gln Ala Cys Thr Gly Gly Ile Ile Asp Pro Ser Thr Gly		
[1986]	130	135	140
[1987]	Glu Arg Phe Pro Val Thr Asp Ala Val Asn Lys Gly Leu Val Asp Lys		
[1988]	145	150	155
[1989]	Ile Met Val Asp Arg Ile Asn Leu Ala Gln Lys Ala Phe Cys Gly Phe		
[1990]	165	170	175
[1991]	Glu Asp Pro Arg Thr Lys Thr Lys Met Ser Ala Ala Gln Ala Leu Lys		
[1992]	180	185	190
[1993]	Lys Gly Trp Leu Tyr Tyr Glu Ala Gly Gln Arg Phe Leu Glu Val Gln		
[1994]	195	200	205
[1995]	Tyr Leu Thr Gly Gly Leu Ile Glu Pro Asp Thr Pro Gly Arg Val Pro		
[1996]	210	215	220
[1997]	Leu Asp Glu Ala Leu Gln Arg Gly Thr Val Asp Ala Arg Thr Ala Gln		
[1998]	225	230	235
[1999]	Lys Leu Arg Asp Val Gly Ala Tyr Ser Lys Tyr Leu Thr Cys Pro Lys		
[2000]	245	250	255
[2001]	Thr Lys Leu Lys Ile Ser Tyr Lys Asp Ala Leu Asp Arg Ser Met Val		
[2002]	260	265	270
[2003]	Glu Glu Gly Thr Gly Leu Arg Leu Leu Glu Ala Ala Ala Gln Ser Thr		
[2004]	275	280	285
[2005]	Lys Gly Tyr Tyr Ser Pro Tyr Ser Val Ser Gly Ser Gly Ser Thr Ala		
[2006]	290	295	300
[2007]	Gly Ser Arg Thr Gly Ser Arg Thr Gly Ser Arg Ala Gly Ser Arg Arg		
[2008]	305	310	315
[2009]	Gly Ser Phe Asp Ala Thr Gly Ser Gly Phe Ser Met Thr Phe Ser Ser		
[2010]	325	330	335
[2011]	Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Gly Arg Arg Tyr Ala Ser Gly Ser		
[2012]	340	345	350
[2013]	Ser Ala Ser Leu Gly Gly Pro Glu Ser Ala Val Ala		
[2014]	355	360	
[2015]	<210> 93		

[2016]	<211> 4
[2017]	<212> PRT
[2018]	<213> 人工序列
[2019]	<220>
[2020]	<223> 合成的多肽
[2021]	<400> 93
[2022]	Gly Gly Gly Ser
[2023]	1

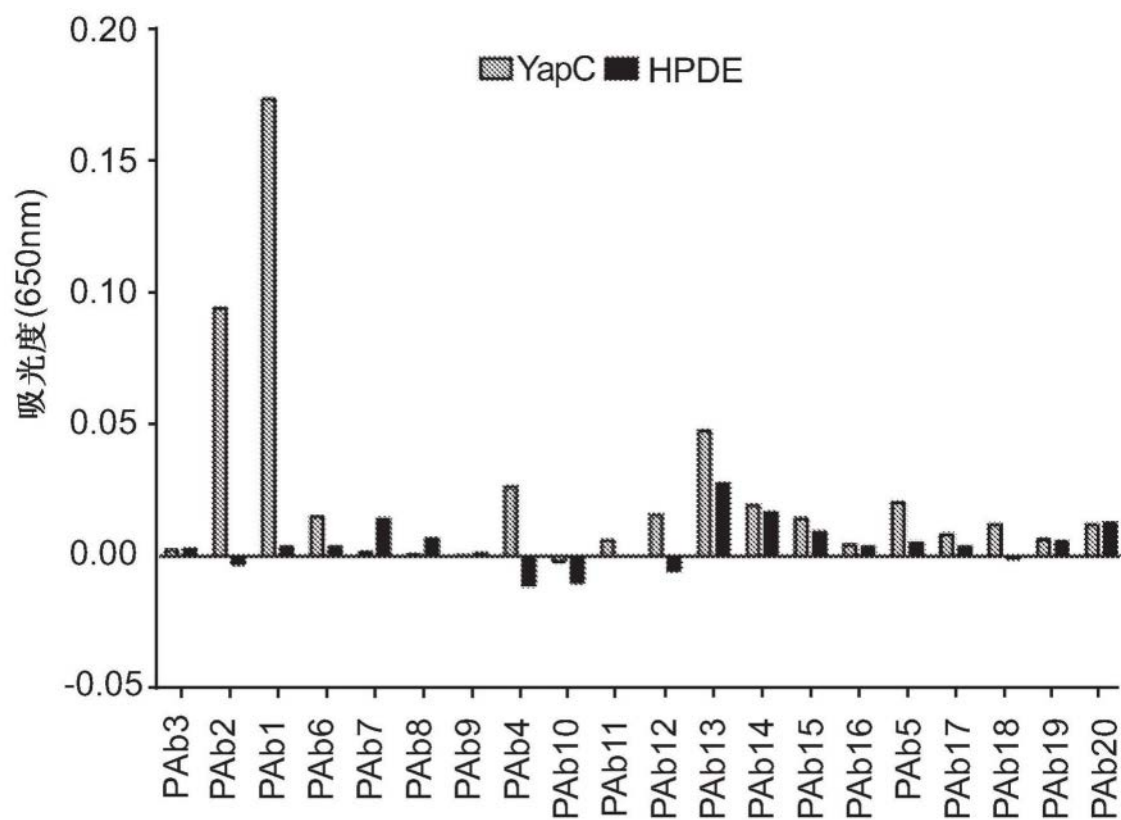


图1

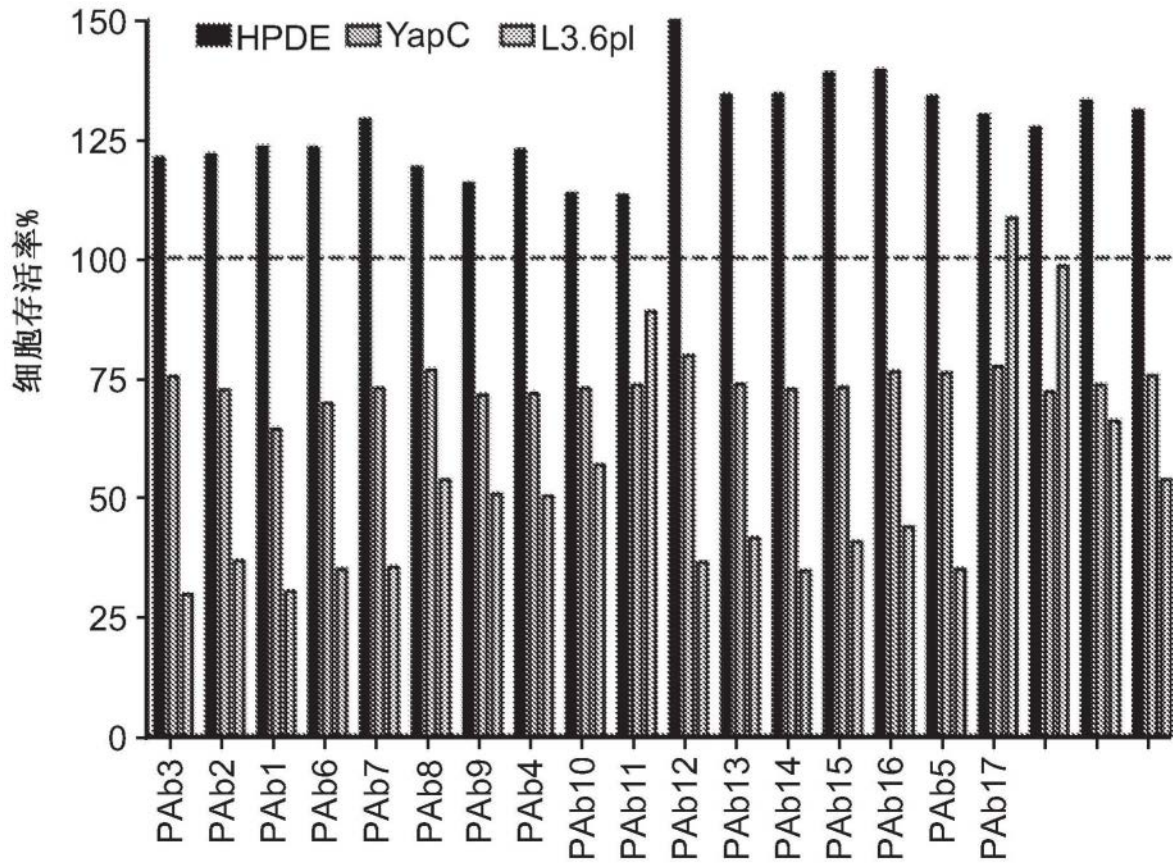


图2

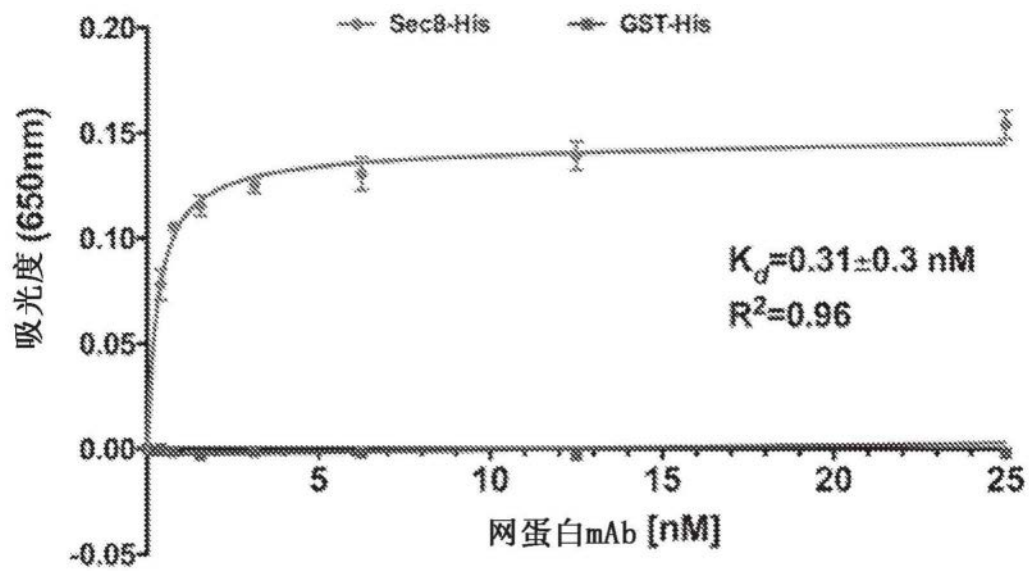


图3A

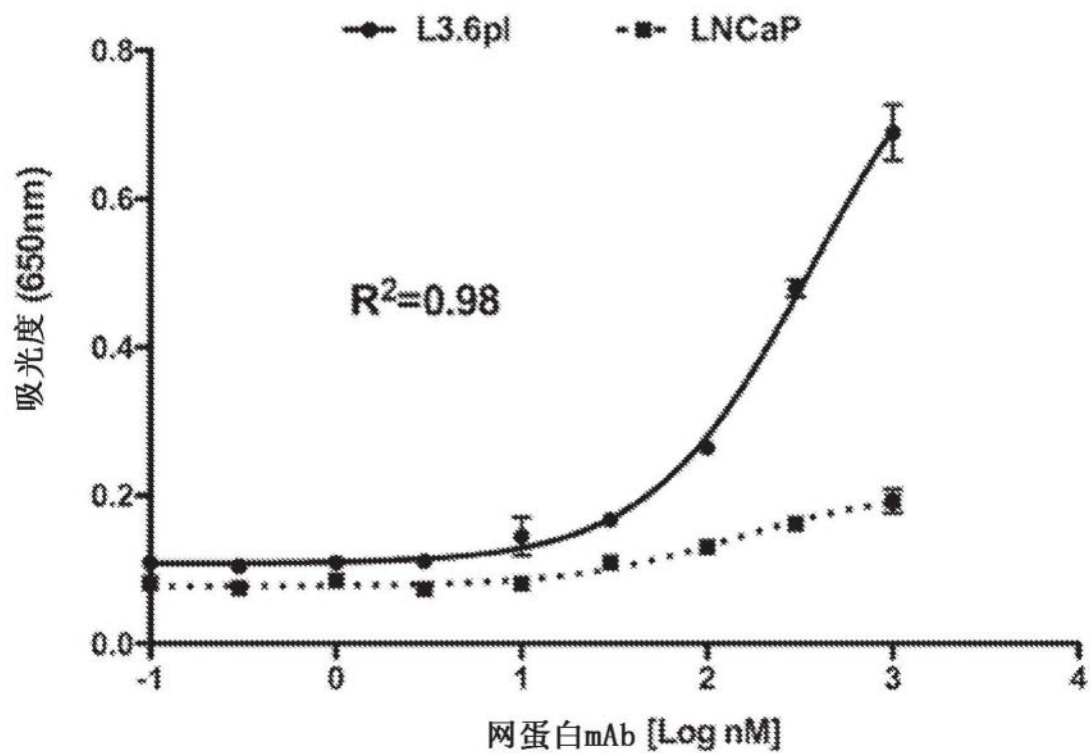


图3B

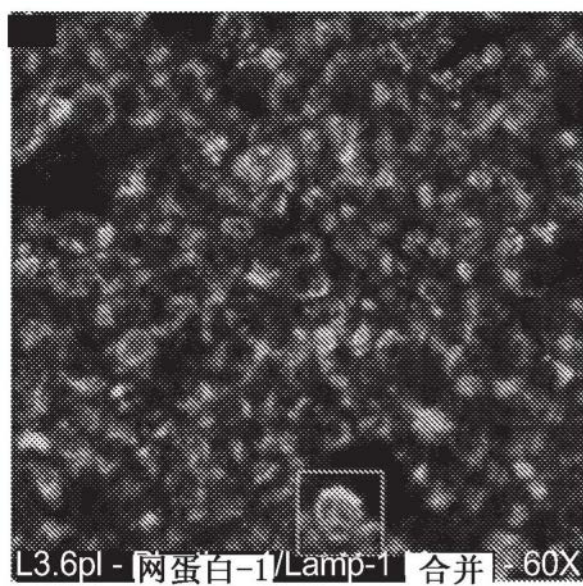


图4A

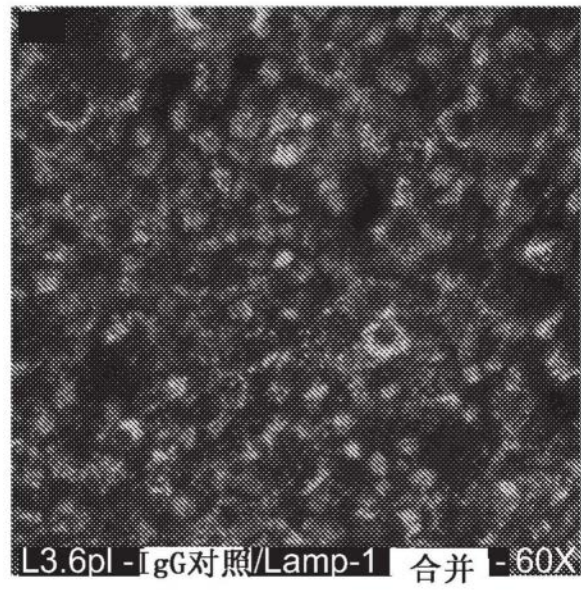


图4B

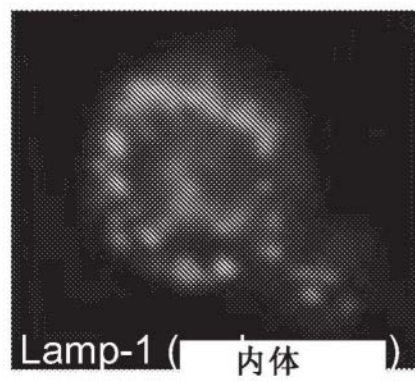


图4C

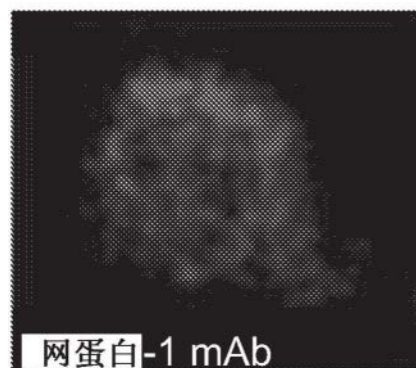


图4D

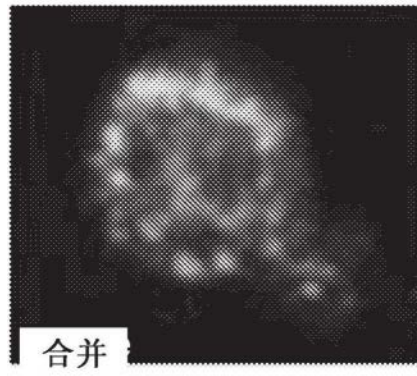


图4E

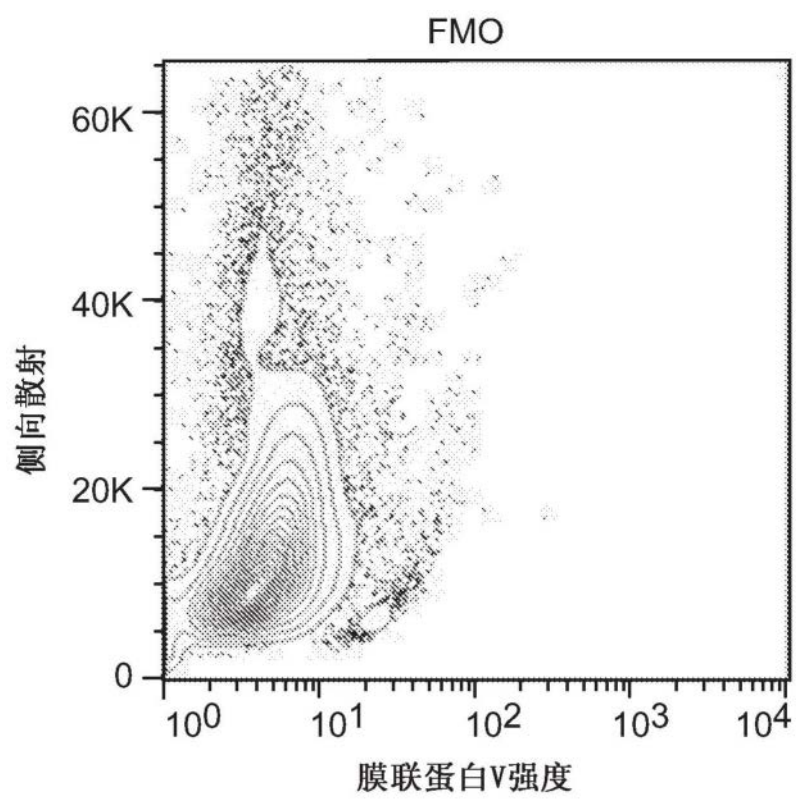


图5A

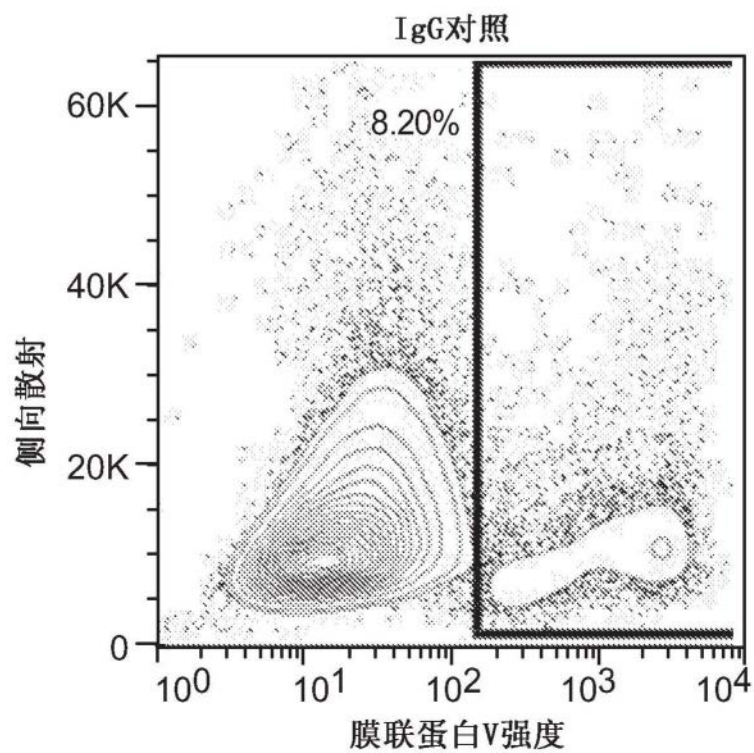


图5B

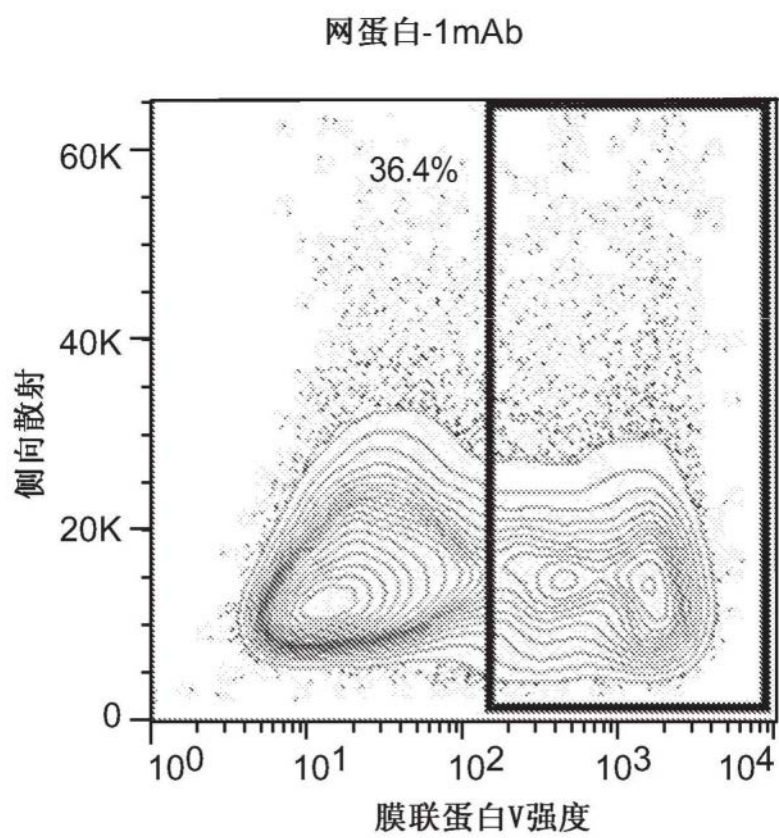


图5C

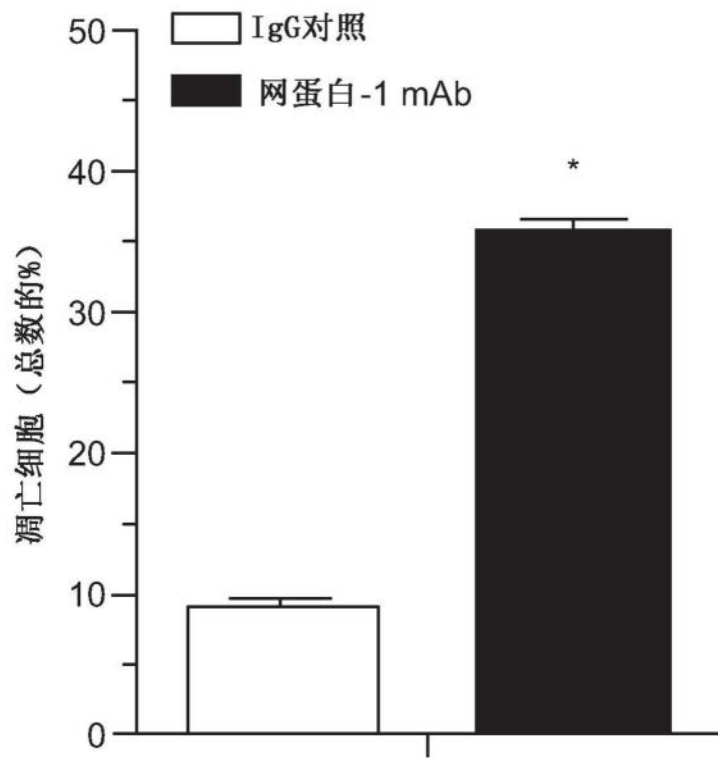


图5D

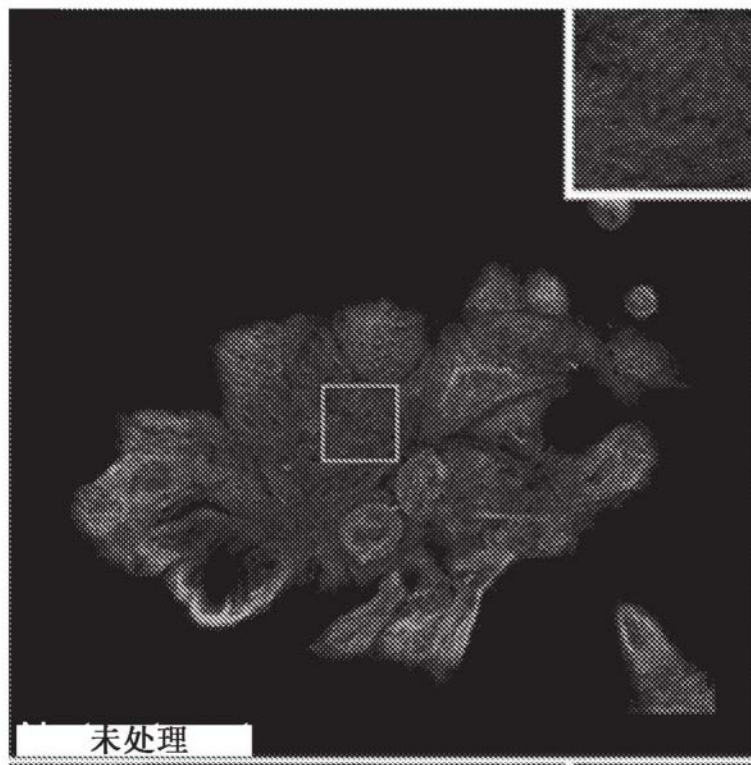


图6A

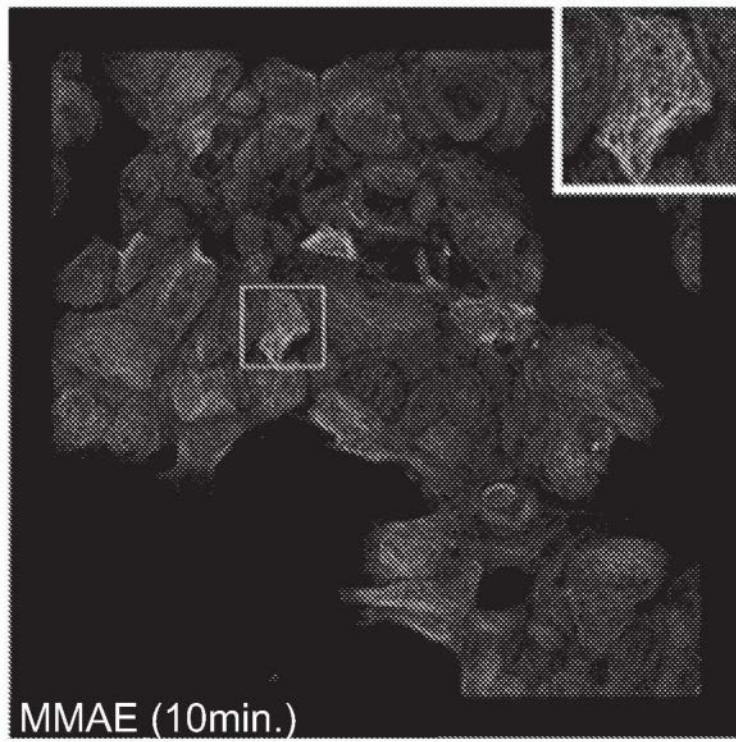


图6B

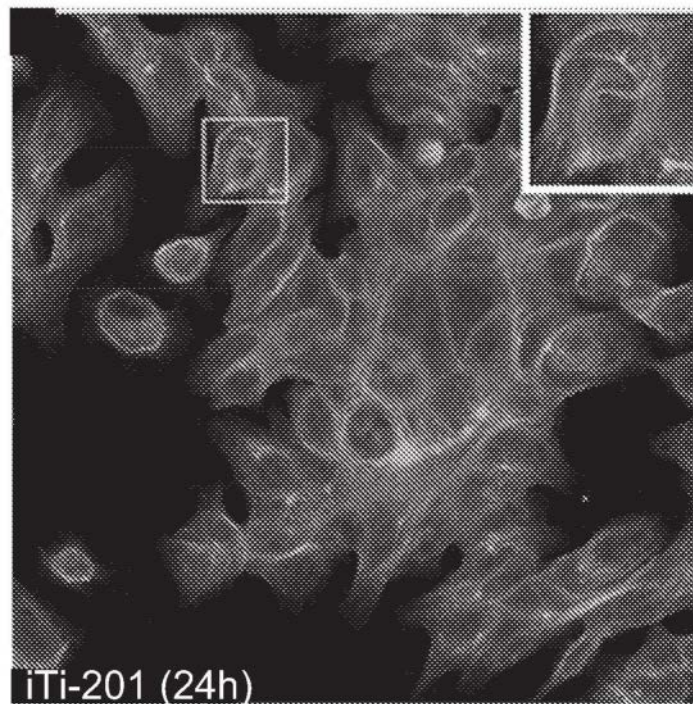


图6C

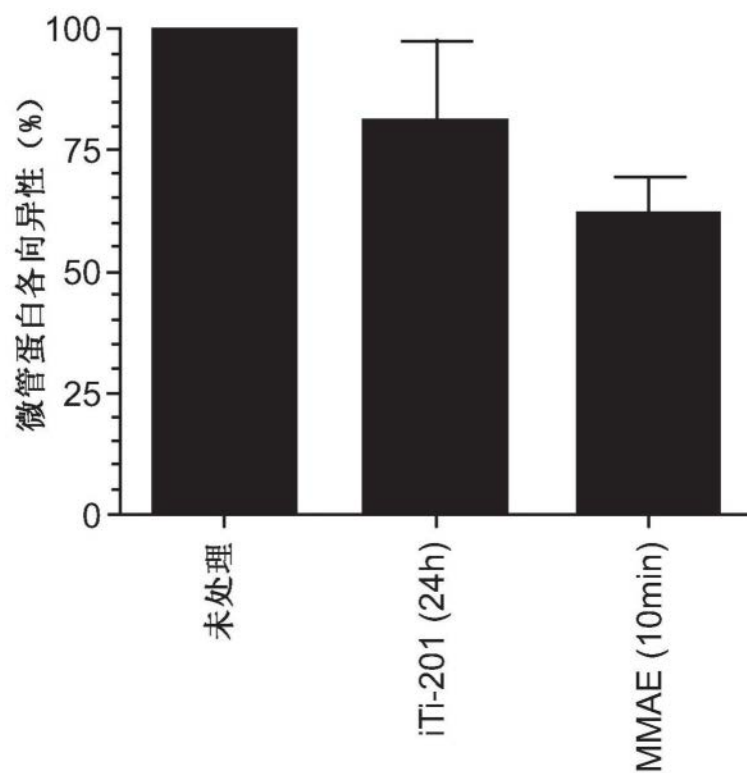


图6D

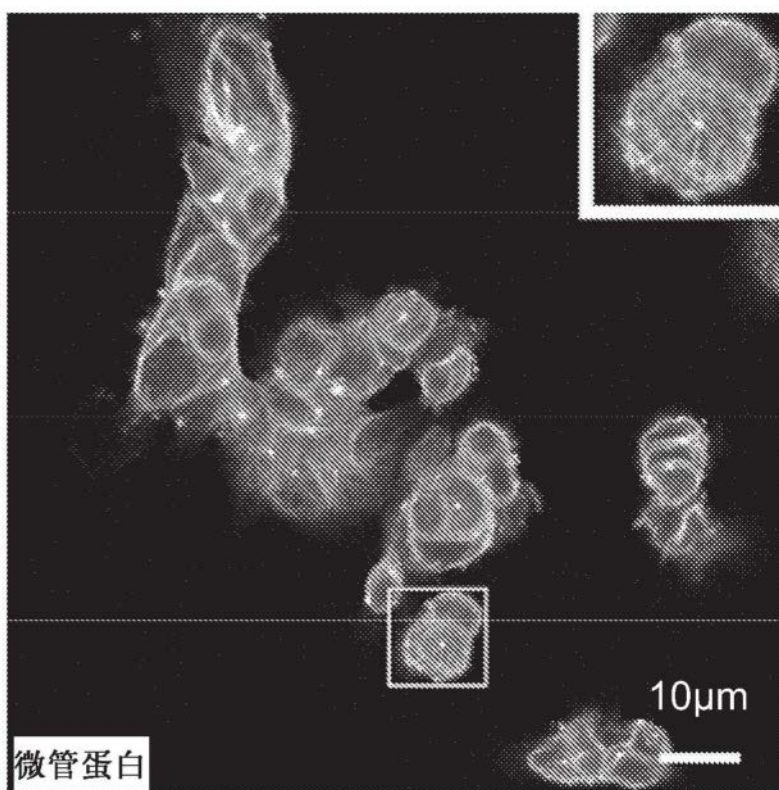


图7A

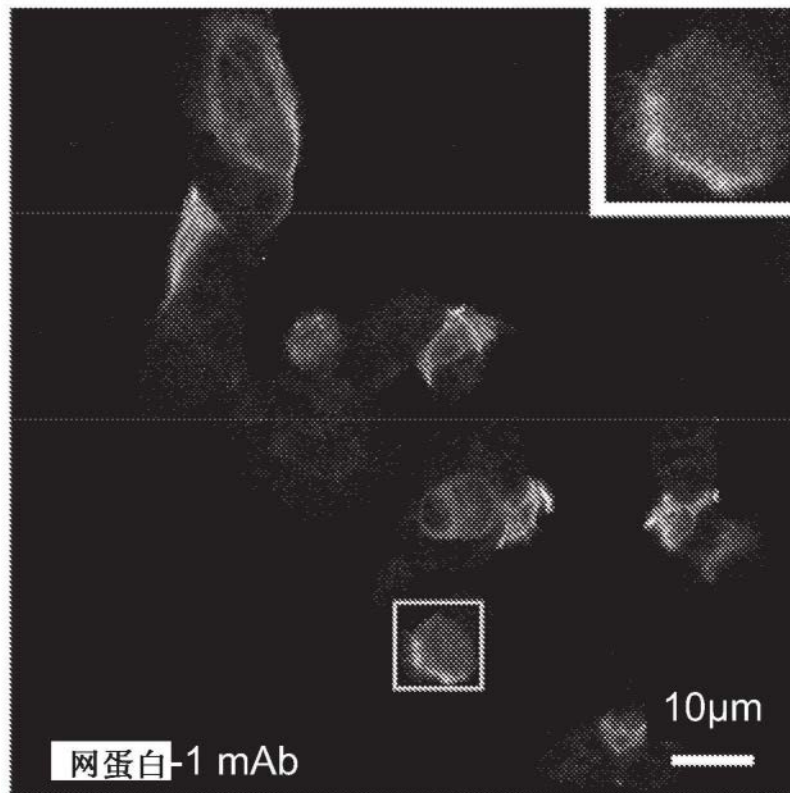


图7B

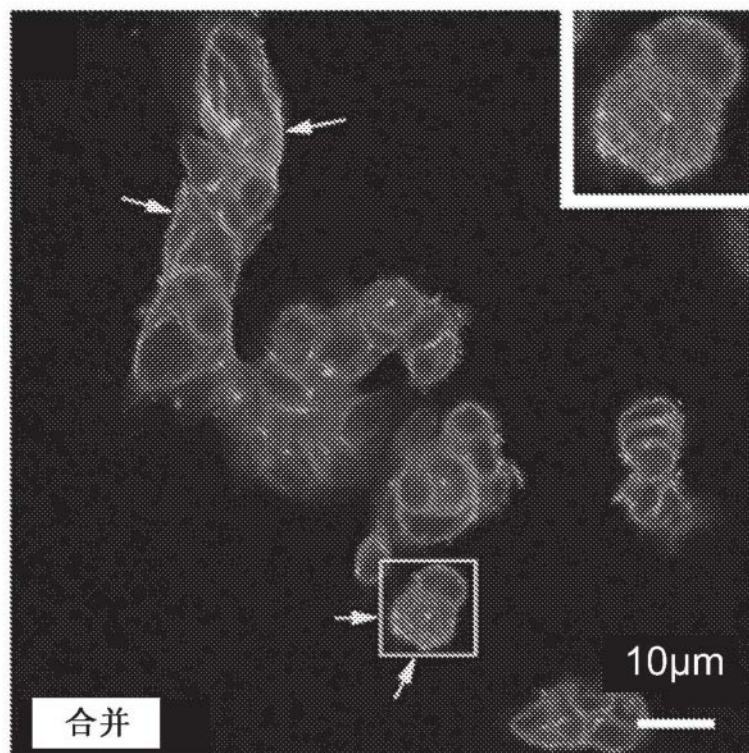


图7C

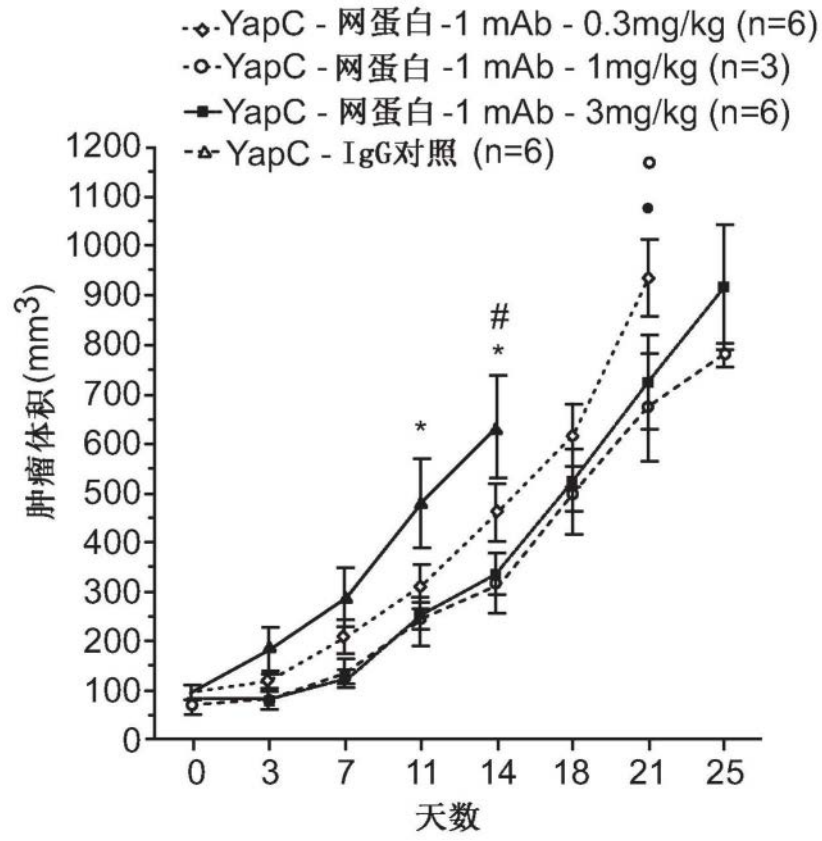


图8A

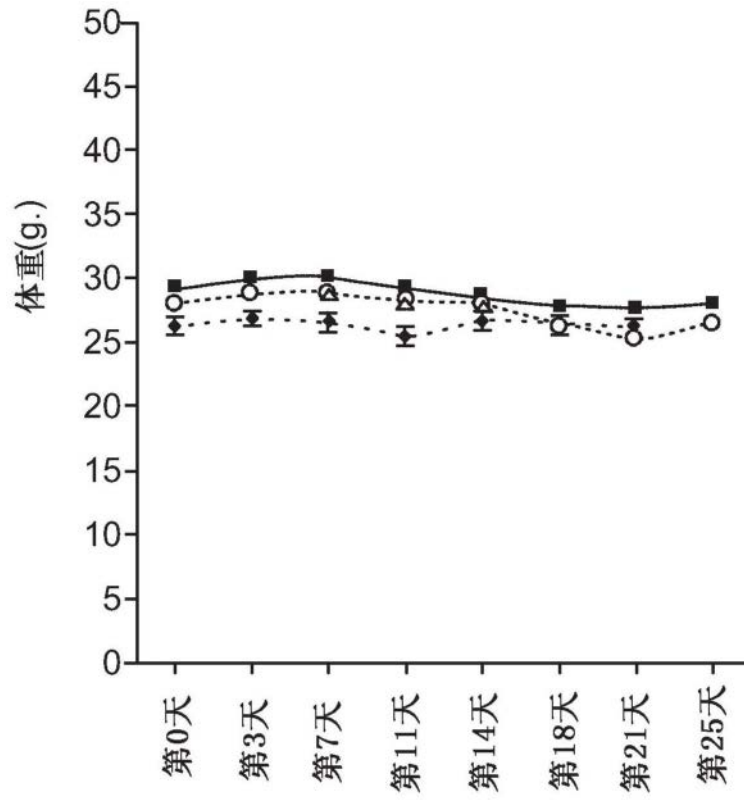


图8B

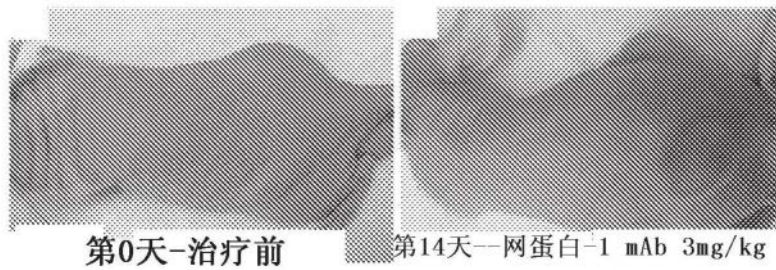


图8C

图8D

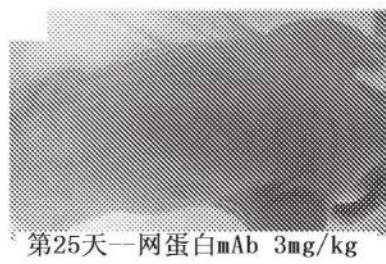


图8E