



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114072425 A

(43) 申请公布日 2022. 02. 18

(21) 申请号 202080042640.2

(22) 申请日 2020.06.12

(30) 优先权数据

2019902044 2019.06.12 AU

2019902053 2019.06.12 AU

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.12.10

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/AU2020/050600 2020.06.12

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/248024 EN 2020.12.17

(71) 申请人 杰特创新股份有限公司

地址 澳大利亚维多利亚

(72) 发明人 M·哈迪

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

代理人 刘晓东

(51) Int.Cl.

C07K 16/36 (2006.01)

C07K 16/24 (2006.01)

C07K 14/705 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 38/17 (2006.01)

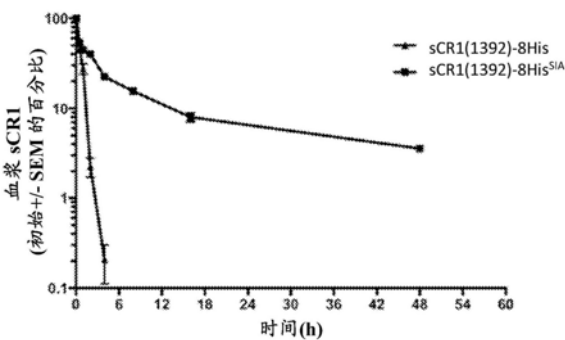
权利要求书7页 说明书62页
序列表151页 附图1页

(54) 发明名称

可溶性补体受体1型变体缀合物及其用途

(57) 摘要

可溶性补体受体1型(sCR1)缀合物,其包含sCR1变体和a)包含抗原结合域的蛋白质,所述抗原结合域与靶标结合并抑制通过所述靶标或经由所述靶标进行的信号传导;或b)包含与凝血因子结合的抗原结合结构域的蛋白质。



1. 一种可溶性补体受体1型 (sCR1) 缀合物, 其包含:
 - (i) 包含选自以下序列的氨基酸序列的sCR1变体:
 - a) 对应于SEQ ID NO:1的氨基酸42至939的氨基酸序列;
 - b) 对应于SEQ ID NO:1的氨基酸490至1392的氨基酸序列; 和
 - (ii) 包含抗原结合结构域的蛋白质, 所述抗原结合结构域与靶标结合并抑制通过所述靶标或经由所述靶标进行的信号传导。
2. 根据权利要求1所述的sCR1缀合物, 其中所述sCR1变体包含:
 - (i) 对应于SEQ ID NO:1的氨基酸42至1392的氨基酸序列;
 - (ii) 对应于SEQ ID NO:1的氨基酸42至939的氨基酸序列;
 - (iii) 对应于SEQ ID NO:1的氨基酸490至1392的氨基酸序列; 或者
 - (iv) 对应于SEQ ID NO:1的氨基酸490至1971的氨基酸序列。
3. 根据权利要求1或2所述的sCR1缀合物, 其中所述sCR1变体包含对应于SEQ ID NO:1的氨基酸42至1392的氨基酸序列。
4. 根据权利要求1至3中任一项所述的sCR1缀合物, 其中与包含SEQ ID NO:2中所示的序列的sCR1相比, 所述sCR1变体具有增强的补体抑制活性。
5. 根据权利要求1至4中任一项所述的sCR1缀合物, 其中与包含SEQ ID NO:2中所示的序列的sCR1相比, 所述sCR1变体在经典途径、凝集素途径和/或替代补体途径中具有增强的补体抑制活性。
6. 根据权利要求1至5中任一项所述的sCR1缀合物, 其中所述sCR1变体包含选自以下的长同源重复 (LHR) 区域:
 - (i) LHR-A和LHR-B;
 - (ii) LHR-A、LHR-B和LHR-C;
 - (iii) LHR-B和LHR-C; 和
 - (iv) LHR-B、LHR-C和LHR-D。
7. 根据权利要求1至6中任一项所述的sCR1缀合物, 其中所述抗原结合结构域与所述靶标结合或特异性结合并中和所述信号传导。
8. 根据权利要求7所述的sCR1缀合物, 其中所述靶标是粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 或 G-CSF受体 (G-CSFR)。
9. 根据权利要求1至8中任一项所述的sCR1缀合物, 其中所述蛋白质与G-CSF或G-CSFR结合或特异性结合, 并中和G-CSF信号传导。
10. 根据权利要求1至9中任一项所述的sCR1缀合物, 其中所述蛋白质包含抗体的抗原结合结构域。
11. 根据权利要求10所述的sCR1缀合物, 其中所述蛋白质选自:
 - (i) 单链Fv片段 (scFv);
 - (ii) 二聚scFv (二-scFv);
 - (iii) 双抗体;
 - (iv) 三抗体;
 - (v) 四抗体;
 - (vi) Fab;

(vii) $F(ab')_2$;

(viii) Fv;

(ix) 与抗体的恒定区、Fc或重链恒定结构域(C_H)₂和/或 C_H 3连接的(i)至(viii)之一;或

(x) 抗体。

12. 根据权利要求1至11中任一项所述的sCR1缀合物,其中所述蛋白质包括与G-CSFR结合或特异性结合并中和G-CSF信号传导的scFv。

13. 根据权利要求1至12中任一项所述的sCR1缀合物,其中所述蛋白质与包含选自SEQ ID NO:48的氨基酸残基111至115、170至176、218至234和/或286至300的一个或两个或三个或四个区域内的残基的表位结合。

14. 根据权利要求1至13中任一项所述的sCR1缀合物,其中所述蛋白质包含:

(i) 包含SEQ ID NO:36中所示的氨基酸序列的 V_H 和包含SEQ ID NO:37中所示的氨基酸序列的 V_L ;

(ii) 包含SEQ ID NO:38中所示的氨基酸序列的 V_H 和包含SEQ ID NO:39中所示的氨基酸序列的 V_L ;或者

(iii) 包含SEQ ID NO:46中所示的氨基酸序列的 V_H 和包含SEQ ID NO:47中所示的氨基酸序列的 V_L 。

15. 根据权利要求1至14中任一项所述的sCR1缀合物,其中所述sCR1缀合物包含:

(i) 对应于SEQ ID NO:49的氨基酸42至1649的氨基酸序列;

(ii) 对应于SEQ ID NO:50的氨基酸42至1649的氨基酸序列;

(iii) 对应于SEQ ID NO:51的氨基酸42至1656的氨基酸序列;

(iv) 对应于SEQ ID NO:52的氨基酸42至1656的氨基酸序列;

(v) 对应于SEQ ID NO:53的氨基酸42至1648的氨基酸序列;或者

(vi) 对应于SEQ ID NO:54的氨基酸42至1648的氨基酸序列。

16. 一种可溶性补体受体1型(sCR1)缀合物,其包含:

(i) 包含选自以下序列的氨基酸序列的sCR1变体:

a) 对应于SEQ ID NO:1的氨基酸42至939的氨基酸序列;

b) 对应于SEQ ID NO:1的氨基酸490至1392的氨基酸序列;和

(ii) 包含与凝血因子结合的抗原结合结构域的蛋白。

17. 根据权利要求16所述的sCR1缀合物,其中所述sCR1变体包含:

(i) 对应于SEQ ID NO:1的氨基酸42至1392的氨基酸序列;

(ii) 对应于SEQ ID NO:1的氨基酸42至939的氨基酸序列;

(iii) 对应于SEQ ID NO:1的氨基酸490至1392的氨基酸序列;或者

(iv) 对应于SEQ ID NO:1的氨基酸490至1971的氨基酸序列。

18. 根据权利要求16或17所述的sCR1缀合物,其中所述sCR1变体包含对应于SEQ ID NO:1的氨基酸42至1392的氨基酸序列。

19. 根据权利要求16至18中任一项所述的sCR1缀合物,其中与包含SEQ ID NO:2中所示的序列的sCR1相比,所述sCR1变体具有增强的补体抑制活性。

20. 根据权利要求16至19中任一项所述的sCR1缀合物,其中与包含SEQ ID NO:2中所示的序列的sCR1相比,所述sCR1变体在经典途径、凝集素途径和/或替代补体途径中具有增强

的补体抑制活性。

21. 根据权利要求16至20中任一项所述的sCR1缀合物, 其中所述sCR1变体包含选自以下的长同源重复 (LHR) 区域:

- (i) LHR-A和LHR-B;
- (ii) LHR-A、LHR-B和LHR-C;
- (iii) LHR-B和LHR-C; 和
- (iv) LHR-B、LHR-C和LHR-D。

22. 根据权利要求16至21中任一项所述的sCR1缀合物, 其中所述凝血因子选自因子I、因子II(凝血酶原)/凝血酶、因子III、因子V、因子VII、因子VIII、因子IX、因子X、因子XI、因子XII、因子XIII和前述任一种的活化形式。

23. 根据权利要求16至22中任一项所述的sCR1缀合物, 其中所述抗原结合结构域与所述凝血因子结合或特异性结合, 并且拮抗所述凝血因子的活性并且/或者拮抗所述凝血因子的激活。

24. 根据权利要求16至23中任一项所述的sCR1缀合物, 其中所述凝血因子是因子XII和/或激活的因子XII (FXIIa)。

25. 根据权利要求16至24中任一项所述的sCR1缀合物, 其中所述蛋白质与因子XII和/或因子XIIa结合或特异性结合, 并且拮抗所述因子XII/XIIa的活性并且/或者拮抗所述因子XII/XIIa的激活。

26. 根据权利要求16至23中任一项所述的sCR1缀合物, 其中所述凝血因子是因子XI和/或激活的因子XI (FXIa)。

27. 根据权利要求16至23或26中任一项所述的sCR1缀合物, 其中所述蛋白质与因子XI和/或因子XIa结合或特异性结合, 并且拮抗因子XI/XIa的活性并且/或者拮抗因子XII/XIIa的激活。

28. 根据权利要求16至27中任一项所述的sCR1缀合物, 其中所述蛋白质包含抗体的抗原结合结构域。

29. 根据权利要求28所述的sCR1缀合物, 其中所述蛋白质选自:

- (i) 单链Fv片段 (scFv);
- (ii) 二聚scFv (二-scFv);
- (iii) 双抗体;
- (iv) 三抗体;
- (v) 四抗体;
- (vi) Fab;
- (vii) $F(ab')_2$;
- (viii) Fv;
- (ix) 与抗体的恒定区、Fc或重链恒定结构域(C_H)₂和/或 C_H 3连接的(i)至(viii)之一; 或
- (x) 抗体。

30. 根据权利要求16至25、28或29中任一项所述的sCR1缀合物, 其中所述蛋白质包含与因子XII和/或因子XIIa结合或特异性结合并拮抗因子XII/XIIa的活性并且/或者拮抗因子XII/XIIa的激活的scFv。

31. 根据权利要求16至23或26至29中任一项所述的sCR1缀合物, 其中所述蛋白质包含与因子XI和/或因子XIa结合或特异性结合并拮抗因子XI/XIa的活性并且/或者拮抗因子XII/XIIa的激活的scFv。

32. 根据权利要求16至31中任一项所述的sCR1缀合物, 其中所述蛋白质包含:

(i) 包含SEQ ID NO:56中所示的氨基酸序列的 V_H 和包含SEQ ID NO:57中所示的氨基酸序列的 V_L ;

(ii) 包含SEQ ID NO:58中所示的氨基酸序列的 V_H 和包含SEQ ID NO:59中所示的氨基酸序列的 V_L ;或者

(iii) 包含SEQ ID NO:60中所示的氨基酸序列的 V_H 和包含SEQ ID NO:61中所示的氨基酸序列的 V_L 。

33. 根据权利要求16至32中任一项所述的sCR1缀合物, 其中所述sCR1缀合物包含:

(i) 对应于SEQ ID NO:62的氨基酸42至1663的氨基酸序列;

(ii) 对应于SEQ ID NO:63的氨基酸42至1663的氨基酸序列;或者

(iii) 对应于SEQ ID NO:64的氨基酸42至1663的氨基酸序列。

34. 一种可溶性补体受体1型(sCR1)缀合物, 其包含:

(i) 包含选自以下序列的氨基酸序列的sCR1变体:

a) 对应于SEQ ID NO:1的氨基酸42至939的氨基酸序列;

b) 对应于SEQ ID NO:1的氨基酸490至1392的氨基酸序列;和

(ii) 包含与因子XII和激活的因子XII (FXIIa) 结合或特异性结合的scFv的蛋白。

35. 一种可溶性补体受体1型(sCR1)缀合物, 其包含:

(i) 包含选自以下序列的氨基酸序列的sCR1变体:

a) 对应于SEQ ID NO:1的氨基酸42至939的氨基酸序列;

b) 对应于SEQ ID NO:1的氨基酸490至1392的氨基酸序列;和

(ii) 包含与因子XII或激活的因子XII (FXIIa) 结合或特异性结合的scFv的蛋白。

36. 一种可溶性补体受体1型(sCR1)缀合物, 其包含:

(i) 包含选自以下序列的氨基酸序列的sCR1变体:

a) 对应于SEQ ID NO:1的氨基酸42至939的氨基酸序列;

b) 对应于SEQ ID NO:1的氨基酸490至1392的氨基酸序列;和

(ii) 包含与因子XI和激活的因子XI (FXIa) 结合或特异性结合的scFv的蛋白。

37. 一种可溶性补体受体1型(sCR1)缀合物, 其包含:

(i) 包含选自以下序列的氨基酸序列的sCR1变体:

a) 对应于SEQ ID NO:1的氨基酸42至939的氨基酸序列;

b) 对应于SEQ ID NO:1的氨基酸490至1392的氨基酸序列;和

(ii) 包含与因子XI或激活的因子XI (FXIa) 结合或特异性结合的scFv的蛋白。

38. 一种组合物, 其包含根据权利要求1至37中任一项所述的sCR1缀合物和药物载体和/或赋形剂。

39. 根据权利要求1至15中任一项所述的sCR1缀合物, 或根据权利要求38所述的组合物, 用于抑制受试者中的补体活性和/或G-CSF活性。

40. 一种抑制受试者中的补体活性和/或G-CSF活性的方法, 所述方法包括施用根据权

利要求1至15中任一项所述的sCR1缀合物或根据权利要求38所述的组合物。

41. 根据权利要求1至15中任一项的sCR1缀合物或根据权利要求38所述的组合物在制备用于抑制受试者中的补体活性和/或G-CSF活性的药物中的用途。

42. 根据权利要求16至35中任一项所述的sCR1缀合物,或根据权利要求38所述的组合物,用于在受试者中抑制补体活性并且/或者拮抗因子XII/XIIa的活性并且/或者拮抗因子XII/XIIa的激活。

43. 根据权利要求16至31或36至37中任一项所述的sCR1缀合物,或根据权利要求38所述的组合物,用于在受试者中抑制补体活性并且/或者拮抗因子XI/XIa的活性并且/或者拮抗因子XII/XIIa的激活。

44. 一种在受试者中抑制补体活性并且/或者拮抗因子XII/XIIa的活性并且/或者拮抗因子XII/XIIa的激活的方法,所述方法包括施用根据权利要求16至35中任一项所述的sCR1缀合物或根据权利要求38所述的组合物。

45. 一种在受试者中抑制补体活性并且/或者拮抗因子XII/XIIa的活性并且/或者拮抗因子XII/XIIa的激活的方法,所述方法包括施用根据权利要求16至31或36至37中任一项所述的sCR1缀合物,或根据权利要求38所述的组合物。

46. 根据权利要求1至35中任一项所述的sCR1缀合物或根据权利要求38所述的组合物在制备用于在受试者中抑制补体活性并且/或者拮抗因子XII/XIIa的活性并且/或者拮抗因子XII/XIIa的激活的药物中的用途。

47. 根据权利要求16至31或36至37中任一项所述的sCR1缀合物或根据权利要求38所述的组合物在制备用于在受试者中抑制补体活性并且/或者拮抗因子XII/XIIa的活性并且/或者拮抗因子XII/XIIa的激活的药物中的用途。

48. 根据权利要求1至37中任一项所述的sCR1缀合物或根据权利要求38的组合物,用于治疗或预防受试者的疾病或疾患。

49. 一种治疗或预防受试者的疾病或疾患的方法,所述方法包括施用根据权利要求1至37中任一项所述的sCR1缀合物或根据权利要求38所述的组合物。

50. 根据权利要求1至37中任一项所述的sCR1缀合物或根据权利要求38所述的组合物在制备用于治疗或预防受试者的疾病或疾患的药物中的用途。

51. 根据权利要求48所述的sCR1缀合物或组合物的使用、根据权利要求49所述的方法或根据权利要求50所述的用途,其中所述疾病或疾患是补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍。

52. 根据权利要求39、42、43、48或51中任一项使用的sCR1缀合物或组合物,根据权利要求40、44、45、49或51中任一项所述的方法,或根据权利要求41、46、47、50或51中任一项所述的用途,其中所述受试者患有补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍,或有患所述病症或障碍的风险。

53. 根据权利要求39、42、43、48、51或52中任一项使用的sCR1缀合物或组合物,根据权利要求40、44、45、49、51或52中任一项所述的方法,或根据权利要求41、46、47、50至52中任一项所述的用途,其中所述补体介导的病症、所述嗜中性粒细胞介导的病症和/或所述凝血障碍选自炎性关节疾患、炎性关节炎、炎性眼疾患、炎性肺疾患、炎性神经疾患、自身免疫性肠病症、银屑病、癌症(包括其血管生成)或其转移、实体器官移植(例如,肺和/或肾移植)、

移植前、移植期间或移植后的缺血再灌注损伤、移植功能延迟、哮喘及其恶化形式、嗜中性皮肤病、嗜中性皮肤损伤、缺血性中风伴再灌注、神经创伤性病症、躯体创伤、缺血-再灌注损伤 (IRI, 包括心肌IRI、肠IRI、肝IRI和/或胰腺IRI)、静脉、动脉或毛细血管血栓形成、心脏内血栓形成、接触介导的血栓-炎症、人或动物受试者的血液与人工表面接触期间和/或之后的血栓形成、间质性肺病、炎症、神经炎症性疾病、纤维蛋白溶解、血管生成、血栓-炎症性疾病、与FXII/FXII诱导的激肽形成相关的疾病、心房颤动、急性冠状动脉综合征 (ACS)、急性肢体缺血、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS; 或急性肺损伤) 和狼疮性肾炎 (包括急性狼疮性肾炎或慢性狼疮性肾炎)。

54. 根据权利要求39、48、51至53中任一项使用的sCR1缀合物或组合物, 根据权利要求40、49、51至53中任一项所述的方法, 或根据权利要求41、50、51至53中任一项所述的用途, 其中以足以减少受试者中的嗜中性粒细胞的数量而不会诱导嗜中性粒细胞减少症的量施用所述sCR1缀合物。

55. 一种用于抑制受试者中的补体活性和/或G-CSF活性的试剂盒, 所述试剂盒包括:

(a) 根据权利要求1至15中任一项所述的至少一种sCR1缀合物, 或根据权利要求38所述的组合物;

(b) 使用所述试剂盒抑制所述受试者的补体活性和/或G-CSF活性的说明书; 和

(c) 任选地, 至少一种另外的治疗活性化合物或药物。

56. 一种用于治疗或预防受试者的补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍的试剂盒, 所述试剂盒包括:

(a) 至少一种根据权利要求1至15中任一项所述的sCR1缀合物, 或根据权利要求38所述的组合物;

(b) 使用所述试剂盒抑制所述受试者的补体活性和/或G-CSF活性的说明书; 和

(c) 任选地, 至少一种另外的治疗活性化合物或药物。

57. 一种用于在受试者中抑制补体活性并且/或者拮抗因子XII/XIIa的活性并且/或者拮抗因子XII/XIIa的激活的试剂盒, 所述试剂盒包括:

(a) 至少一种根据权利要求16至35中任一项所述的sCR1缀合物, 或根据权利要求38所述的组合物;

(b) 使用所述试剂盒在所述受试者中抑制补体活性并且/或者拮抗因子XII/XIIa的活性并且/或者拮抗因子XII/XIIa的激活的说明书; 和

(c) 任选地, 至少一种另外的治疗活性化合物或药物。

58. 一种用于在受试者中抑制补体活性并且/或者拮抗因子XII/XIIa的活性并且/或者拮抗因子XII/XIIa的激活的试剂盒, 所述试剂盒包括:

(a) 至少一种根据权利要求16至31或36至37中任一项所述的sCR1缀合物, 或根据权利要求38所述的组合物;

(b) 使用所述试剂盒在所述受试者中抑制补体活性并且/或者拮抗因子XII/XIIa的活性并且/或者拮抗因子XII/XIIa的激活的说明书; 和

(c) 任选地, 至少一种另外的治疗活性化合物或药物。

59. 一种用于治疗或预防受试者中的补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍的试剂盒, 所述试剂盒包括:

(a) 至少一种根据权利要求16至35中任一项所述的sCR1缀合物,或根据权利要求38所述的组合物;

(b) 使用所述试剂盒在所述受试者中抑制补体活性并且/或者拮抗因子XII/XIIa的活性并且/或者拮抗因子XII/XIIa的激活的说明书;和

(c) 任选地,至少一种另外的治疗活性化合物或药物。

60. 一种用于治疗或预防受试者中的补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍的试剂盒,所述试剂盒包括:

(a) 至少一种根据权利要求1至31或36至37中任一项所述的sCR1缀合物,或根据权利要求38所述的组合物;

(b) 使用所述试剂盒在所述受试者中抑制补体活性并且/或者拮抗因子XII/XIIa的活性并且/或者拮抗因子XII/XIIa的激活的说明书;和

(c) 任选地,至少一种另外的治疗活性化合物或药物。

可溶性补体受体1型变体缀合物及其用途

[0001] 相关申请数据

[0002] 本申请要求2019年6月12日提交的标题为“Soluble complement receptor type I variant conjugates and uses thereof”的澳大利亚专利申请第2019902044号和2019年6月12日提交的标题为“Soluble complement receptor type I variant conjugates and uses thereof”的澳大利亚专利申请第2019902053号的优先权。两者的全部内容据此通过引用并入。

[0003] 序列表

[0004] 本申请与电子形式的序列表一起提交。序列表的全部内容据此通过引用并入。

技术领域

[0005] 本公开涉及可溶性补体受体1型变体缀合物及其用途。

技术背景

[0006] 先天免疫系统是身体对外来抗原作出响应的第一批非特异性防御系统之一，并且其功能是通过产生化学因子、激活补体级联和适应性免疫系统，将免疫细胞募集到感染部位，以及充当感染因子的物理和化学屏障。

[0007] 作为先天免疫系统的一部分，补体系统由许多细胞表面和可溶性蛋白质组成，它们在清除外来微生物的同时保护宿主免受补体相关的损伤。补体系统的激活导致血管通透性增加、吞噬细胞趋化性、炎性细胞激活、外来颗粒的调理、细胞的直接杀伤以及损伤组织。

[0008] 嗜中性粒细胞是哺乳动物中最丰富的粒细胞类型和最丰富(60%至70%)的白细胞类型，并且是先天免疫系统的重要组分。嗜中性粒细胞是先天免疫系统中最早到达感染部位并通过摄入微生物以及释放杀死微生物的酶来帮助对抗感染的细胞类型之一。

[0009] 粒细胞集落刺激因子(G-CSF)促进嗜中性粒细胞群体的扩增和成熟。G-CSF是粒细胞产生的主要调节因子。G-CSF由骨髓基质细胞、内皮细胞、巨噬细胞和成纤维细胞产生，并由炎症刺激诱导产生。G-CSF通过G-CSF受体(G-CSFR)发挥作用，该受体在早期髓系祖细胞、成熟嗜中性粒细胞、单核细胞/巨噬细胞、T淋巴细胞和B淋巴细胞以及内皮细胞上表达。缺乏G-CSF或G-CSFR的小鼠表现出明显的嗜中性粒细胞减少症，证明了G-CSF在稳态粒细胞生成中的重要性。G-CSF增加嗜中性粒细胞的产生和释放，动员造血干细胞和祖细胞，以及调节成熟嗜中性粒细胞的分化、寿命和效应子功能。G-CSF也可对巨噬细胞产生影响，包括单核/巨噬细胞数量的增加、吞噬功能的增强以及炎性细胞因子和趋化因子产生的调节。G-CSF也被证明可以动员内皮祖细胞并诱导或促进血管生成。

[0010] 虽然先天免疫系统在保护受试者方面很重要，但该系统的失调会导致疾病。在这种失调期间，与先天免疫系统一起工作的是凝血系统。凝血级联的激活限制了病原体的传播并支持病原体的杀灭。

[0011] 正常血液凝结是哺乳动物生物学中高度保守的过程，涉及复杂的生理和生化过程，包括凝血因子(或凝结因子(clotting factor))级联的激活，最终导致纤维蛋白形成和

血小板聚集。血液凝结级联包括“外部”途径,即凝结起始的主要途径,和“内部”途径,其有助于纤维蛋白凝块的稳定。

[0012] 凝血级联中涉及的大多数凝血因子是被称为酶原的蛋白水解酶的前体。这些酶以非激活形式在血液中循环,并且只有在被激活(例如通过蛋白水解裂解)时才参与凝血级联。

[0013] 因子XII (FXII,海格曼因子 (Hageman factor)) 是启动内在凝血级联所必需的凝血蛋白。激活FXII以产生激活的FXII (FXIIa) 导致激活因子XI至XIa和C1酯酶 (C1r, C1s), 它们是C1的大分子复合物和经典补体级联的第一组分。FXI的激活导致一系列蛋白水解反应, 导致凝血酶生成和止血途径,而补体系统的激活导致血管通透性增加、吞噬细胞趋化性、炎性细胞活化、外来颗粒受调理素影响、直接杀伤细胞和损伤组织。

[0014] 尽管因子XII在内在凝血级联激活和经典补体系统激活中起作用,但其缺乏与出血异常无关。然而,这些途径的失调会导致严重的疾患,FXII和补体缺乏都被证明与病理性血栓形成和中风相关联。

[0015] 先天免疫系统在疾病的免疫系统中显然是重要的,同样重要的还有因子XII的调节和维持凝血稳态的内在凝血途径。然而,这两个系统都由许多蛋白控制,其中的许多蛋白具有不同且非冗余的作用。例如,补体受体1型 (CR1) 是补体激活的主要调节因子。CR1 (也称为C3b/C4b受体) 是存在于红细胞、巨噬细胞/单核细胞、粒细胞、B细胞、一些T细胞、脾滤泡树突状细胞和肾小球足细胞上的膜结合蛋白。少量可溶性CR1 (sCR1) 从细胞表面CR1裂解。这种可溶性分子的重组形式以前已经产生,被称为TP10。CR1是C3激活的负调节因子,因此sCR1可以抑制经典的凝集素途径和替代途径中的每一种。补体系统的失调已被证明与缺血-再灌注损伤、哮喘、过敏、癌症和诸如系统性红斑狼疮、Sjogren综合征 (SS)、抗磷脂综合征 (APS)、类风湿性关节炎 (RA)、脉管炎、多发性硬化和皮肤炎等自身免疫性疾病相关联。

[0016] 因此,仍然需要开发能够靶向诸如补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍等疾病中的多种途径的治疗剂。本领域技术人员将会清楚,本领域需要具有改善的活性,诸如增加强补体抑制性活性,和/或延长的半衰期的此类治疗剂。

发明内容

[0017] 在产生本公开的过程中,本发明人产生了可溶性补体受体1型 (sCR1) 截短变体,例如包含与一个或多个长同源重复 (LHR) 区域 (即, LHR-A、LHR-B、LHR-C和/或LHR-D) 对应的确定氨基酸序列的变体,所述长同源重复区域与包含抗原结合结构域的蛋白 (例如,抑制G-CSF信号传导的蛋白或拮抗因子XII/因子XIIa的激活和/或活性的蛋白) 缀合。本发明人发现,对于sCR1缀合物,表达产物是可溶的,以高水平 and 预期大小表达。发明人研究了sCR1缀合物对补体抑制活性的影响。重要的是,本发明人发现,sCR1变体与包含抗原结合结构域的蛋白 (例如,抑制G-CSF信号传导的蛋白或对抗因子XII/因子XIIa的激活和/或活性的蛋白) 的缀合对补体途径抑制的效力没有有害影响。

[0018] 本发明人的发现为可溶性补体受体1型 (sCR1) 缀合物提供了基础,所述缀合物包含sCR1变体和含有抗原结合域的蛋白,所述抗原结合域与靶标结合并抑制通过靶标或经由靶标进行的信号传导。

[0019] 本发明人的发现还为可溶性补体受体1型 (sCR1) 缀合物提供了基础,所述缀合物

包含sCR1变体和含有与凝血因子结合的抗原结合域的蛋白。

[0020] 本发明人的发现也为抑制受试者中的补体活性的方法提供了基础,包括向受试者施用sCR1缀合物。此外,本发明人的发现还为用于治疗或预防受试者的病症,例如补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍的方法提供了基础。

[0021] 本公开提供了可溶性补体受体1型(sCR1)缀合物,其包含:

[0022] (i) 包含选自以下序列的氨基酸序列的sCR1变体:

[0023] a) 对应于SEQ ID NO:1的氨基酸42至939的氨基酸序列;

[0024] b) 对应于SEQ ID NO:1的氨基酸490至1392的氨基酸序列;和

[0025] (ii) 包含与靶标结合并抑制或拮抗靶标的抗原结合结构域的蛋白质。

[0026] 本公开提供了可溶性补体受体1型(sCR1)缀合物,其包含:

[0027] (i) 包含选自以下序列的氨基酸序列的sCR1变体:

[0028] a) 对应于SEQ ID NO:1的氨基酸42至939的氨基酸序列;

[0029] b) 对应于SEQ ID NO:1的氨基酸490至1392的氨基酸序列;和

[0030] (ii) 包含与靶标结合并抑制通过所述靶标或经由所述靶标进行的信号传导的抗原结合结构域的蛋白质。

[0031] 本公开还提供了可溶性补体受体1型(sCR1)缀合物,其包含:

[0032] (i) 包含选自以下序列的氨基酸序列的sCR1变体:

[0033] a) 对应于SEQ ID NO:1的氨基酸42至939的氨基酸序列;

[0034] b) 对应于SEQ ID NO:1的氨基酸490至1392的氨基酸序列;和

[0035] (ii) 包含与凝血因子结合的抗原结合结构域的蛋白。

[0036] 本公开还提供了可溶性补体受体1型(sCR1)缀合物,其包含:

[0037] (i) 包含选自以下序列的氨基酸序列的sCR1变体:

[0038] a) 对应于SEQ ID NO:1的氨基酸42至939的氨基酸序列;

[0039] b) 对应于SEQ ID NO:1的氨基酸490至1392的氨基酸序列;和

[0040] (ii) 包含与凝血因子的酶原结合并拮抗凝血因子的激活的抗原结合结构域的蛋白质。

[0041] 在一个实例中,sCR1变体包含:

[0042] (i) 对应于SEQ ID NO:1的氨基酸42至1392的氨基酸序列(例如,缺少SEQ ID NO:1的氨基酸残基1393至1971);

[0043] (ii) 对应于SEQ ID NO:1的氨基酸42至939的氨基酸序列(例如,缺少SEQ ID NO:1的氨基酸残基940至1971);

[0044] (iii) 对应于SEQ ID NO:1的氨基酸490至1392的氨基酸序列(例如,缺少SEQ ID NO:1的氨基酸残基1393至1971);或者

[0045] (iv) 对应于SEQ ID NO:1的氨基酸490至1971的氨基酸序列(例如,缺少SEQ ID NO:1的氨基酸残基1至489)。

[0046] 在一个实例中,sCR1变体包含对应于SEQ ID NO:1的氨基酸42至1392的氨基酸序列(例如,缺少SEQ ID NO:1的氨基酸残基1393至1971)。

[0047] 在一个实例中,sCR1变体包含对应于SEQ ID NO:1的氨基酸42至939的氨基酸序列(例如,缺少SEQ ID NO:1的氨基酸残基940至1971)。

[0048] 在一个实例中,sCR1变体包含对应于SEQ ID NO:1的氨基酸490至1392的氨基酸序列(例如,缺少SEQ ID NO:1的氨基酸残基1至489和1393至1971)。

[0049] 在一个实例中,sCR1变体包含对应于SEQ ID NO:1的氨基酸490至1971的氨基酸序列(例如,缺少SEQ ID NO:1的氨基酸残基1至489)。

[0050] 在一个实例中,sCR1变体由以下序列组成:

[0051] (i) 对应于SEQ ID NO:1的氨基酸42至939的氨基酸序列;

[0052] (ii) 对应于SEQ ID NO:1的氨基酸42至939的氨基酸序列;

[0053] (iii) 对应于SEQ ID NO:1的氨基酸490至1392的氨基酸序列;或者

[0054] (iv) 对应于SEQ ID NO:1的氨基酸490至1971的氨基酸序列。

[0055] 在一个实例中,sCR1变体由对应于SEQ ID NO:1的氨基酸42至1392的氨基酸序列组成,或者包含对应于SEQ ID NO:1的氨基酸42至1392的氨基酸序列(例如,缺少SEQ ID NO:1的氨基酸残基1393至1971)。本发明人已经表明,与包含SEQ ID NO:1的氨基酸42至1971的sCR1变体相比,这种sCR1变体具有提高的补体抑制性活性。这一发现是出乎意料的,因为氨基酸1393至1971中的CR1区域与C1q和甘露糖结合凝集素(MBL)结合,并且其去除可能被合理地预期对补体抑制性活性有害或没有影响。

[0056] 在一个实例中,sCR1变体由对应于SEQ ID NO:1的氨基酸490至1971的氨基酸序列组成。

[0057] 在一个实例中,sCR1变体由对应于SEQ ID NO:1的氨基酸490至1971的氨基酸序列组成。

[0058] 在一个实例中,sCR1变体由对应于SEQ ID NO:1的氨基酸490至1971的氨基酸序列组成。

[0059] 在一个实例中,sCR1变体不由对应于SEQ ID NO:1的氨基酸1至1971的氨基酸序列组成或包含所述氨基酸序列。

[0060] 在一个实例中,sCR1变体不由对应于SEQ ID NO:1的氨基酸42至1971的氨基酸序列组成或包含所述氨基酸序列。

[0061] 在一个实例中,本公开的sCR1变体任选包含本文公开的任何序列的一个或多个氨基酸取代、缺失或插入。适合用于本公开的氨基酸取代对于本领域技术人员来说是显而易见的,并且包括天然存在的取代和工程化的取代。

[0062] 在一个实例中,与本文公开的序列相比,本公开的sCR1变体包含一个或多个保守氨基酸取代。在一些实例中,sCR1变体包含10个或更少,例如9个或8个或7个或6个或5个或4个或3个或2个或1个保守氨基酸取代。

[0063] 在一个实例中,本公开的sCR1变体包含一个或多个非保守氨基酸变化。例如,非保守氨基酸取代增加了本公开的sCR1变体的半衰期,降低了其免疫原性并且/或者增强了其抑制活性。在一个实例中,sCR1变体包含少于6个或5个或4个或3个或2个或1个非保守氨基酸取代。

[0064] 在一个实例中,本公开的sCR1变体包含与本文公开的序列具有至少约85%或约90%或约95%或约97%或约98%或约99%同一性的序列。

[0065] 在一个实例中,sCR1变体包含与对应于SEQ ID NO:1的氨基酸42至1392的氨基酸序列(例如,缺少SEQ ID NO:1的氨基酸1393至1971)具有至少约85%或约90%或约95%或

约97%或约98%或约99%同一性的氨基酸序列。例如,sCR1变体包含与对应于SEQ ID N0:1的氨基酸42至1392的氨基酸序列具有约85%同一性的氨基酸序列。在另一个实例中,sCR1变体包含与对应于SEQ ID N0:1的氨基酸42至1392的氨基酸序列具有约90%同一性的氨基酸序列。在另一个实例中,sCR1变体包含与对应于SEQ ID N0:1的氨基酸42至1392的氨基酸序列具有约95%同一性的氨基酸序列。在另一个实例中,sCR1变体包含与对应于SEQ ID N0:1的氨基酸42至1392的氨基酸序列具有约97%同一性的氨基酸序列。在一个实例中,sCR1变体包含与对应于SEQ ID N0:1的氨基酸42至1392的氨基酸序列具有约98%同一性的氨基酸序列。在另一个实例中,sCR1变体包含对应于SEQ ID N0:1的氨基酸42至1392的氨基酸序列具有约99%同一性的氨基酸序列。

[0066] 在一个实例中,sCR1变体由与对应于SEQ ID NO:1的氨基酸42至939的氨基酸序列具有至少约85%或约90%或约95%或约97%或约98%或约99%同一性的氨基酸序列组成。例如,sCR1变体包含与对应于SEQ ID NO:1的氨基酸42至939的氨基酸序列具有约85%同一性的氨基酸序列。在另一个实例中,sCR1变体包含与对应于SEQ ID NO:1的氨基酸42至939的氨基酸序列具有约90%同一性的氨基酸序列。在另一个实例中,sCR1变体包含与对应于SEQ ID NO:1的氨基酸42至939的氨基酸序列具有约95%同一性的氨基酸序列。在另一个实例中,sCR1变体包含与对应于SEQ ID NO:1的氨基酸42至939的氨基酸序列具有约97%同一性的氨基酸序列。在一个实例中,sCR1变体包含与对应于SEQ ID NO:1的氨基酸42至939的氨基酸序列具有约98%同一性的氨基酸序列。在另一个实例中,sCR1变体包含与对应于SEQ ID NO:1的氨基酸42至939的氨基酸序列具有约99%同一性的氨基酸序列。

[0067] 在一个实例中,sCR1变体由与对应于SEQ ID NO:1的氨基酸42至939的氨基酸序列具有至少约85%或约90%或约95%或约97%或约98%或约99%同一性的氨基酸序列组成。例如,sCR1变体包含与对应于SEQ ID NO:1的氨基酸490至1392的氨基酸序列具有约85%同一性的氨基酸序列。在另一个实例中,sCR1变体包含与对应于SEQ ID NO:1的氨基酸490至1392的氨基酸序列具有约90%同一性的氨基酸序列。在另一个实例中,sCR1变体包含与对应于SEQ ID NO:1的氨基酸490至1392的氨基酸序列具有约95%同一性的氨基酸序列。在另一个实例中,sCR1变体包含与对应于SEQ ID NO:1的氨基酸490至1392的氨基酸序列具有约97%同一性的氨基酸序列。在一个实例中,sCR1变体包含与对应于SEQ ID NO:1的氨基酸490至1392的氨基酸序列具有约98%同一性的氨基酸序列。在另一个实例中,sCR1变体包含与对应于SEQ ID NO:1的氨基酸490至1392的氨基酸序列具有约99%同一性的氨基酸序列。

[0068] 在一个实例中,sCR1变体由与对应于SEQ ID NO:1的氨基酸42至1971的氨基酸序列具有至少约85%或约90%或约95%或约97%或约98%或约99%同一性的氨基酸序列组成。例如,sCR1变体包含与对应于SEQ ID NO:1的氨基酸490至1971的氨基酸序列具有约85%同一性的氨基酸序列。在另一个实例中,sCR1变体包含与对应于SEQ ID NO:1的氨基酸490至1971的氨基酸序列具有约90%同一性的氨基酸序列。在另一个实例中,sCR1变体包含与对应于SEQ ID NO:1的氨基酸490至1971的氨基酸序列具有约95%同一性的氨基酸序列。在另一个实例中,sCR1变体包含与对应于SEQ ID NO:1的氨基酸490至1971的氨基酸序列具有约97%同一性的氨基酸序列。在一个实例中,sCR1变体包含与对应于SEQ ID NO:1的氨基酸490至1971的氨基酸序列具有约98%同一性的氨基酸序列。在另一个实例中,sCR1变体包含与对应于SEQ ID NO:1的氨基酸490至1971的氨基酸序列具有约99%同一性的氨基酸序列。

列。

[0069] 在一个示例中,与包含SEQ ID NO:2中所示的序列的sCR1相比,本公开的sCR1变体具有增强的补体抑制性活性。例如,与包含SEQ ID NO:2中所示的序列的sCR1相比,本公开的sCR1变体的补体抑制性活性增强至少约1.5倍,或约2倍,或约3倍,或约3.5倍,或约4倍,或约5倍,或约6倍,或约8倍,或约10倍。

[0070] 确定sCR1变体和/或sCR1缀合物的抑制性活性的方法对本领域技术人员来说是显而易见的并且/或者描述于本文中。在一个实例中,补体抑制活性使用体外测定法来测定。例如,补体活性使用酶免疫测定法(例如,测量补体激活的免疫测定法,诸如**Wieslab®**补体测定试剂盒)来测量。例如,补体抑制活性使用对补体激活期间产生的抗原或表位(例如,C5b-9或C5b-C9中存在的表位)特异的标记抗体来测定。在一个实例中,微量滴定板的孔包被有经典、凝集素或替代途径的特异性激活剂。在一个实例中,将sCR1变体和/或缀合物与正常人血清和适当的测定稀释剂(即,包含适当封闭组分以确保经典、凝集素或替代途径的特异性激活的稀释剂)一起孵育,并添加到包被有经典、凝集素或替代途径的特异性激活剂的微量滴定板孔中,以及使用针对C5b-9的特异性碱性磷酸酶标记抗体检测形成的C5b-9复合物的量。在一个实例中,产生的补体激活产物(即,C5b-9)的量与补体途径的功能活性成比例。在一个实例中,确定半最大抑制剂浓度(即 IC_{50})。例如,确定sCR1变体的 IC_{50} ,并将其与包含SEQ ID NO:2中所示的序列的sCR1的 IC_{50} 进行比较。在另一个实例中,补体抑制活性使用溶血测定法(例如,经典途径(即,CH50)和替代途径(ApH50)抑制测定法)来测定。

[0071] 在一个实例中,与包含SEQ ID NO:2中所示的序列的sCR1相比,sCR1变体在经典途径、凝集素途径和/或替代补体途径中具有增强的补体抑制活性。

[0072] 例如,与包含SEQ ID NO:2中所示的序列的sCR1相比,sCR1变体在经典补体途径中具有增强的抑制活性。例如,与包含SEQ ID NO:2中所示的序列的sCR1相比,本公开的sCR1变体在经典补体途径中的抑制活性增强了至少1.25倍,或约1.5倍,或约1.75倍,或约2倍,或约2.5倍,或约3倍,或约3.5倍,或约4倍,或约5倍:

[0073] 在一个实例中,本公开的sCR1变体在经典补体测定(例如,Wieslab补体测定)中具有小于包含SEQ ID NO:2中所示的序列的sCR1的 IC_{50} 。例如,本公开的sCR1变体在经典补体测定(例如,Wieslab补体测定)中具有小于约1.0nM,诸如约0.95nM,或约0.90nM,或约0.85nM,或约0.80nM,或约0.75nM或约0.70nM的 IC_{50} 。在一个实例中,本公开的sCR1变体在经典补体测定(例如,Wieslab补体测定)中的 IC_{50} 在约85nM与0.90nM之间,诸如为0.88nM。在一个实例中,本公开的sCR1变体在经典补体测定(例如,Wieslab补体测定)具有小于约0.65nM、或约0.60nM、或约0.55nM、或约0.50nM、或约0.45nM、或约0.40nM、或约0.35nM、或约0.30nM、或约0.25nM、或约0.20nM、或约0.15nM、或约0.10nM的 IC_{50} 。在一个实例中,本公开的sCR1变体在经典补体测定(例如,Wieslab补体测定)具有0.35nM与0.45nM之间,诸如约0.40nM的 IC_{50} 。

[0074] 在一个实例中,与本公开的未缀合的sCR1变体相比,sCR1缀合物在经典途径、凝集素途径和/或替代补体途径中具有增强的补体抑制活性。

[0075] 在一个实例中,与本公开的未缀合的sCR1变体相比,本公开的sCR1缀合物在经典补体途径中具有增强的抑制活性。例如,与本公开的未缀合的sCR1变体相比,本公开的sCR1缀合物在经典补体途径中的抑制活性增强了至少1.25倍,或约1.5倍,或约1.75倍,或约2

倍,或约2.5倍,或约3.5倍,或约4倍,或约5倍。

[0076] 在一个实例中,本公开的sCR1缀合物在经典补体测定(例如,Wieslab测定)中具有小于本公开的未缀合sCR1变体的 IC_{50} 。在一个实例中,本公开的sCR1缀合物在经典补体测定(例如,Wieslab测定)中具有小于约1.0nM,诸如约0.95nM,或约0.90nM,或约0.85nM,或约0.80nM,或约0.75nM,或约0.70nM,或约0.65nM,或约0.60nM的 IC_{50} 。在一个实例中,本公开的sCR1缀合物在经典补体测定(例如,Wieslab测定)中具有在约0.75nM与0.80nM之间,诸如为约0.78nM的 IC_{50} 。在一个实例中,本公开的sCR1缀合物在经典补体测定(例如,Wieslab测定)中具有在约0.60nM与0.65nM之间,诸如为约0.63nM的 IC_{50} 。在一个实例中,本公开的sCR1缀合物在经典补体测定(例如,Wieslab测定)中具有小于约0.65nM,或约0.60nM,或约0.55nM,或约0.50nM,或约0.45nM,或约0.40nM,或约0.35nM,或约0.30nM,或约0.25nM,或约0.20nM,或约0.15nM,或约0.10nM的 IC_{50} 。例如,为约0.48nM的 IC_{50} 。

[0077] 在一个实例中,与包含SEQ ID NO:2中所示的序列的sCR1相比,sCR1变体在凝集素补体途径中具有增强的抑制活性。例如,与包含SEQ ID NO:2中所示的序列的sCR1相比,本公开的sCR1变体在凝集素补体途径中的抑制活性增强了至少1.25倍,或约1.5倍,或约1.75倍,或约2倍,或约2.5倍,或约3.5倍,或约4倍,或约5倍。

[0078] 在一个实例中,本公开的sCR1变体在凝集素补体测定(例如,Wieslab测定)中具有小于包含SEQ ID NO:2中所示的序列的sCR1的 IC_{50} 。例如,本公开的sCR1变体在凝集素补体测定(例如,Wieslab测定)中具有小于约0.60nM,或约0.55nM,或约0.50nM的 IC_{50} 。在一个实例中,本公开的sCR1变体在凝集素补体测定(例如,Wieslab测定)中具有在约0.50nM与0.60nM之间,例如为约0.547nM的 IC_{50} 。在一个实例中,本公开的sCR1变体在凝集素补体测定(例如,Wieslab测定)中具有小于约0.50nM,或约0.45nM,或约0.40nM,或约0.35nM,或约0.30nM的 IC_{50} 。在一个实例中,本公开的sCR1变体在凝集素补体测定(例如,Wieslab测定)中具有在约0.40nM与0.45nM之间,例如为约0.43nM的 IC_{50} 。

[0079] 在一个实例中,与本公开的未缀合的sCR1变体相比,本公开的sCR1缀合物在凝集素补体途径中具有增强的抑制活性。例如,与本公开的未缀合的sCR1变体相比,本公开的sCR1缀合物在凝集素补体途径中的抑制活性增强了至少1.25倍,或约1.5倍,或约1.75倍,或约2倍,或约2.5倍,或约3.5倍,或约4倍,或约5倍。

[0080] 在一个实例中,本公开的sCR1缀合物在凝集素补体测定(例如,Wieslab补体测定)中具有小于本公开的未缀合的sCR1变体的 IC_{50} 。在一个实例中,本公开的sCR1缀合物在凝集素补体测定(例如,Wieslab补体测定)中具有小于0.70nM,或约0.60nM,或约0.55nM,或约0.50nM,或约0.45nM的 IC_{50} 。在一个实例中,本公开的sCR1变体在凝集素补体测定(例如,Wieslab补体测定)中具有在约0.50nM与0.60nM之间,诸如为约0.53nM或约0.55nM的 IC_{50} 。在一个实例中,本公开的sCR1变体在凝集素补体测定(例如,Wieslab补体测定)中具有在约0.45nM与0.50nM之间,诸如为约0.46nM的 IC_{50} 。在一个实例中,本公开的sCR1变体在凝集素补体测定(例如,Wieslab补体测定)中具有0.50nM,或约0.45nM,或约0.40nM,或约0.35nM,或约0.30nM,诸如为约0.37nM的 IC_{50} 。

[0081] 在一个实例中,与包含SEQ ID NO:2中所示的序列的sCR1相比,sCR1变体在替代补体途径中具有增强的抑制活性。例如,与包含与包含SEQ ID NO:2中所示的序列的sCR1相比,本公开的sCR1变体在替代补体途径中的抑制活性增强了至少1.25倍,或约1.5倍,或约

1.75倍,或约2倍,或约2.5倍,或约3倍,或约3.5倍,或约4倍,或约5倍。

[0082] 在一个实例中,本公开的sCR1变体在替代补体测定(例如,Wieslab补体测定)中具有小于包含SEQ ID NO:2中所示的序列的sCR1的 IC_{50} 。例如,本公开的sCR1变体在替代补体测定(例如,Wieslab补体测定)中具有小于约0.75nM,或约10.70nM,或约10.65nM,或约10.60nM,或约10.55nM,或约10.50nM,或约10.45nM,或约10.40nM,或约10.35nM,或约10.30nM,或约10.25nM的 IC_{50} 。在一个实例中,本公开的sCR1变体在替代补体测定(例如,Wieslab补体测定)中具有在约.35nM与约0.40nM之间,例如为约0.38nM的 IC_{50} 。在一个实例中,本公开的sCR1变体在替代补体测定(例如,Wieslab补体测定)中具有在约25nM与约0.30nM之间,例如为约0.27nM的 IC_{50} 。

[0083] 在一个实例中,与本公开的未缀合的sCR1变体相比,本公开的sCR1缀合物在替代补体途径中具有增强的抑制活性。例如,与本公开的未缀合的sCR1变体相比,本公开的sCR1缀合物在替代补体途径中的抑制活性增强了至少1.25倍,或约1.5倍,或约1.75倍,或约2倍,或约2.5倍,或约3倍,或约3.5倍,或约4倍,或约5倍。

[0084] 在一个实例中,本公开的sCR1缀合物在替代补体测定(例如,Wieslab补体测定)中具有小于本公开的未缀合的sCR1变体的 IC_{50} 。在一个实例中,本公开的sCR1缀合物在替代补体测定(例如,Wieslab补体测定)中具有小于约0.75nM,或约0.70nM,或约0.65nM,或约0.60nM,或约0.55nM,或约0.50nM,或约0.45nM,或约0.40nM,或约0.35nM,或约0.30nM或约0.25nM的 IC_{50} 。在一个实例中,本公开的sCR1变体在替代补体测定(例如,Wieslab补体测定)中具有在约0.35nM与约0.40nM之间,例如为约0.368nM的 IC_{50} 。在一个实例中,本公开的sCR1变体在替代补体测定(例如,Wieslab补体测定)中具有在约0.45nM与约0.50nM之间,例如为约0.479nM的 IC_{50} 。在一个实例中,本公开的sCR1缀合物在替代补体测定(例如,Wieslab补体测定)中具有小于约75pM,或约70pM,或约65pM,或约60pM,或约55pM,或约50pM,或约45pM,或约40pM,或约35pM,或约30pM或约25pM的 IC_{50} 。在一个实例中,本公开的sCR1变体在替代补体测定(例如,Wieslab补体测定)中具有在约50pM与约55pM之间,例如为约50.22pM或约53.55pM的 IC_{50} 。

[0085] 在一个实例中,本公开的sCR1变体包含选自以下的长同源重复(LHR)区域:

[0086] (i) LHR-A和LHR-B;

[0087] (ii) LHR-A、LHR-B和LHR-C;

[0088] (iii) LHR-B和LHR-C;以及

[0089] (iv) LHR-B、LHR-C和LHR-D。

[0090] 在一个实例中,本公开的sCR1变体包含由LHR-A和LHR-B组成,但是缺少LHR-C和LHR-D的LHR区域。

[0091] 在一个实例中,本公开的sCR1变体包含由LHR-A、LHR-B和LHR-C组成,但缺少LHR-D的LHR区域。

[0092] 在一个实例中,本公开的sCR1变体包含由LHR-B和LHR-C组成,但缺少LHR-A和LHR-D的LHR区域。

[0093] 在一个实例中,本公开的sCR1变体包含由LHR-B、LHR-C和LHR-D组成,但缺少LHR-A的LHR区域。

[0094] 在一个实例中,LHR区域LHR-A包含对应于SEQ ID NO:1的氨基酸42至489的氨基酸

序列。例如，LHR-A区域包含SEQ ID NO:13中所示的氨基酸序列。在一个实例中，LHR区域LHR-A包括短的共有重复 (SCR) 序列1至7。例如，SCR序列1至3 (即，位点1) 能够与C4b结合。

[0095] 在一个实例中，LHR区域LHR-B包含对应于SEQ ID NO:1的氨基酸490至939的氨基酸序列。例如，LHR-B区域包含SEQ ID NO:14中所示的氨基酸序列。在一个实例中，LHR区域LHR-B包含SCR序列8至14。例如，SCR序列8至10 (即，位点2) 能够与C3b和C4b结合。

[0096] 在一个实例中，LHR区域LHR-C包含对应于SEQ ID NO:1的氨基酸940至1392的氨基酸序列。例如，LHR-C区域包含SEQ ID NO:15中所示的氨基酸序列。在一个实例中，LHR区域LHR-C包含SCR序列15至21。例如，SCR序列15至17能够与C3b和C4b结合。

[0097] 在一个实例中，LHR区域LHR-D包含对应于SEQ ID NO:1的氨基酸1393至1971的氨基酸序列。例如，LHR-D区域包含SEQ ID NO:16中所示的氨基酸序列。在一个实例中，LHR区域LHR-D包含SCR序列22至28。例如，SCR序列22至28能够结合C1q和MBL。

[0098] 在一个实例中，本公开的sCR1变体包含选自以下的sCR序列或由其组成：

[0099] (i) SCR-1至SCR-14 (例如，缺少SCR-15至SCR-28) ；

[0100] (ii) SCR-1至SCR-21 (例如，缺少SCR-22至SCR-28) ；

[0101] (iii) SCR-8至SCR-21 (例如，缺少SCR-1至SCR-7和SCR-22至SCR-28) ；和

[0102] (iv) SCR-8至SCR-28 (例如，缺少SCR-1至SCR-7) 。

[0103] 在一个实例中，本公开的sCR1变体包含sCR序列SCR-1至SCR-14 (例如，缺少SCR-15至SCR-28) 。

[0104] 在一个实例中，本公开的sCR1变体包含sCR序列SCR-1至SCR-21 (例如，缺少SCR-22至SCR-28) 。

[0105] 在一个实例中，本公开的sCR1变体包含sCR序列SCR-8至SCR-21 (例如，缺少SCR-1至SCR-7和SCR-22至SCR-28) 。

[0106] 在一个实例中，本公开的sCR1变体包含sCR序列SCR-8至SCR-28 (例如，缺少SCR-1至SCR-7) 。

[0107] 在一个实例中，sCR1变体是单体的 (即，sCR1变体的一个拷贝) 。

[0108] 在一个实例中，sCR1变体是二聚的或二聚化的 (即，sCR1变体的两个拷贝在融合蛋白中连接) 。

[0109] 在一个实例中，sCR1变体是多聚的，或多聚体化的 (即，sCR1变体的多个拷贝在融合蛋白中连接) 。

[0110] 在一个实例中，将两个或更多个相同的sCR1变体融合 (即，表达为融合蛋白) 。

[0111] 在一个实例中，将两种或更多种不同的sCR1变体融合 (即，表达为融合蛋白) 。

[0112] 在一个实例中，二聚化或多聚化的sCR1变体包含sCR1变体之间的接头。

[0113] 在一个实例中，本公开提供了包含两种或更多种含有多聚化结构域的sCR1变体的多聚体蛋白，其中多聚化结构域相互作用形成多聚体蛋白。

[0114] 在一个实例中，多聚体蛋白中的每个sCR1变体包含一个sCR1变体。在另一个实例中，多聚体蛋白中的一个或多个sCR1变体包含两个或多个sCR1变体，例如，在融合蛋白中连接sCR1变体。

[0115] 在一个实例中，多聚化结构域包含免疫球蛋白铰链结构域。

[0116] 在一个实例中，多聚化结构域是亮氨酸拉链结构域、胱氨酸结或抗体Fc区。

[0117] 在一个实例中,多聚体化的sCR1变体是线性的。

[0118] 在一个实例中,多聚体化的sCR1变体是圆形的。

[0119] 本公开提供了本文在任何实施例中所述的与蛋白缀合的sCR1缀合物(例如,sCR1变体的描述应适用于以下关于sCR1缀合物本身的描述),所述蛋白包含与靶标结合并抑制通过靶标或经由靶标进行的信号传导的抗原结合结构域。

[0120] 本公开还提供了本文在任何实施例中所述的与蛋白缀合的sCR1缀合物(例如,sCR1变体的描述应适用于以下关于sCR1缀合物本身的描述),所述蛋白包含与凝血因子结合的抗原结合结构域。

[0121] 在一个实例中,sCR1变体与包含抗原结合域的蛋白质化学缀合。在另一个实例中,sCR1变体与包含抗原结合结构域的蛋白融合,例如表达为融合蛋白。在一个实例中,包含抗原结合结构域的蛋白与sCR1变体的C端缀合。在一个实例中,包含抗原结合域的蛋白与sCR1变体的N端缀合。

[0122] 在一个实例中,sCR1变体与包含抗原结合域的蛋白缀合,其中抗原结合域与靶标结合或特异性结合并中和信号传导。

[0123] 在一个实例中,所述蛋白中和了G-CSF信号传导。

[0124] 在一个实例中,所述靶标是粒细胞集落刺激因子(G-CSF)或G-CSF受体(G-CSFR)。

[0125] 在一个实例中,中和G-CSF信号传导的蛋白与G-CSF或G-CSF受体(G-CSFR)结合或特异性结合。在一个实例中,中和G-CSF信号传导的蛋白与G-CSF结合或特异性结合。在一个实例中,中和G-CSF信号传导的蛋白与G-CSF受体(CSFR)结合或特异性结合。

[0126] 在一个实例中,所述蛋白与G-CSF结合或特异性结合,并中和G-CSF信号传导。本文提及与G-CSF“结合”的蛋白或抗体为与G-CSF“特异性结合”的蛋白或抗体提供了字面上支持。

[0127] 在一个实例中,所述蛋白与G-CSFR结合或特异性结合并中和G-CSF信号传导。本文提及与G-CSFR“结合”的蛋白或抗体为与G-CSFR“特异性结合”的蛋白或抗体提供了字面上的支持。

[0128] 在一个实例中,sCR1变体与包含抗原结合域的蛋白缀合,其中抗原结合域与凝血因子结合或特异性结合,并拮抗凝血因子的活性和/或拮抗凝血因子的激活。

[0129] 在一个实施例中,凝血因子选自因子I、因子II(凝血酶原)/凝血酶、因子III、因子V、因子VII、因子VIII、因子IX、因子X、因子XI、因子XII、因子XIII和任何前述因子的激活形式。例如,凝血因子是因子XII和/或激活的因子XII(因子XIIa)。在另一个实例中,凝血因子是因子XI和/或激活的因子XI(因子XIa)。

[0130] 在一个实例中,与因子XII/XIIa结合的蛋白与因子XII或激活的因子XII(因子XIIa)结合或特异性结合。在一个实例中,与因子XII/XIIa结合的蛋白与因子XII结合或特异性结合。在一个实例中,与因子XII/XIIa结合的蛋白与激活的因子XII(因子XIIa)结合或特异性结合。

[0131] 在一个实例中,所述蛋白与因子XII结合或特异性结合,并拮抗因子XII/XIIa的激活和/或拮抗因子XII/XIIa的活性。本文提及与因子XII“结合”的蛋白或抗体为与因子XII“特异性结合”的蛋白或抗体提供了字面上的支持。

[0132] 在一个实例中,所述蛋白与激活的因子XII(因子XIIa)结合或特异性结合,并拮抗

因子XII/XIIa的激活和/或拮抗因子XII/XIIa的活性。本文提及与激活的因子XII“结合”的蛋白或抗体为与激活的因子XII“特异性结合”的蛋白或抗体提供了字面上的支持。

[0133] 在一个实例中,与因子XI/因子XIa结合的蛋白与因子XI或激活的因子XI(因子XIa)结合或特异性结合。在一个实例中,与因子XI/XIa结合的蛋白与因子XI结合或特异性结合。在一个实例中,与因子XI/XIa结合的蛋白与因子XI或激活的因子XI(因子XIa)结合或特异性结合。

[0134] 在一个实例中,所述蛋白与因子XI结合或特异性结合并中和因子XI/XIa活性。本文提及与因子XI“结合”的蛋白或抗体为与因子XI“特异性结合”的蛋白或抗体提供了字面上的支持。

[0135] 在一个实例中,所述蛋白与激活的因子XI(因子XIa)结合或特异性结合,并拮抗因子XI/XIa的激活和/或拮抗因子XI/XIa的活性。本文提及与激活的因子XI“结合”的蛋白或抗体为与激活的因子XI“特异性结合”的蛋白质或抗体提供了字面上的支持。

[0136] 在一个实例中,所述蛋白包含含抗体的抗原结合结构域。例如,所述蛋白至少包含 V_H 和 V_L ,其中 V_H 和 V_L 结合形成包含抗原结合结构域的Fv。

[0137] 在一个实例中, V_H 和 V_L 位于单条多肽链中。例如,所述蛋白是:

[0138] (i) 单链Fv片段(scFv);

[0139] (ii) 二聚scFv(di-scFv);或

[0140] (iii) 与抗体的恒定区、Fc或重链恒定结构域(C_H)₂和/或 C_H 3连接的(i)和/或(ii)中的至少一种。

[0141] 在一个实例中, V_H 和 V_L 位于不同的多肽链中。例如,所述蛋白是:

[0142] (i) 双抗体;

[0143] (ii) 三抗体;

[0144] (iii) 四抗体;

[0145] (iv) Fab;

[0146] (v) $F(ab')_2$;

[0147] (vi) Fv;或

[0148] (vii) 与抗体的恒定区、Fc或重链恒定结构域(C_H)₂和/或 C_H 3连接的(i)和/或(ii)中的至少一种。

[0149] 前述蛋白质(在前面两个列表中描述的)也可被称为抗体的抗原结合结构域。

[0150] 在一个实例中,所述蛋白是抗体或其抗原结合片段(例如,包含抗体的可变区的scFv)。示例性抗体是诸如W02012171057(其通过引用并入本文)中所述的全长抗体。另外的示例性抗体描述于例如W02013014092、W02009067660、W02009154461、W02010080623、W02013167669、W02016207858、W02017015619、W02017162791、W02017127468和W02017218371中,所述文献通过引用并入本文。

[0151] 在一个实例中,所述蛋白包含Fc区。例如,Fc区是人IgG₁ Fc区或人IgG₄ Fc区或稳定的人IgG₄ Fc区。例如,Fc区是人IgG₄ Fc区。在一个实例中,抗体Fc区经修饰以防止二聚化(例如,如本文所述的)。

[0152] 在一个实例中,本公开的sCR1变体与抗体缀合。在一个实例中,抗体与sCR1变体的N端缀合。在另一个实例中,抗体与sCR1变体的C端缀合。例如,sCR1变体由对应于SEQ ID

NO:1的氨基酸42至1392的氨基酸序列组成,或者包含对应于SEQ ID NO:1的氨基酸42至1392的氨基酸序列(例如,缺少SEQ ID NO:1的氨基酸1393至1971),并且抗体与sCR1变体的N端融合。

[0153] 在一个实例中,sCR1变体与抗体的Fc区融合。在一个实例中,sCR1变体的C端与抗体的Fc区的C端缀合。例如,sCR1变体的C端与抗体Fc区的C端交联。例如,sCR1变体的C端可包含半胱氨酸残基,Fc区的C端可包含半胱氨酸残基,并且半胱氨酸残基是交联的。

[0154] 在一个实例中,所述蛋白包括scFv。在一个实例中,所述蛋白包括与G-CSFR结合或特异性结合并中和G-CSF信号传导的scFv。例如,本公开的sCR1变体与结合G-CSFR的scFv缀合。在一个实例中,所述蛋白包括与凝血因子结合或特异性结合(并且例如,拮抗凝血因子的活性或拮抗凝血因子的激活)的scFv。例如,本公开的sCR1变体与结合凝血因子例如因子XII或因子XIIa或因子XI或因子XIa的scFv缀合。在一个实例中,所述蛋白质包含scFv,所述scFv与因子XII和/或激活的因子XII(因子XIIa)结合或特异性结合并拮抗因子XII/XIIa的激活和/或拮抗因子XII/XIIa的活性。例如,本公开的sCR1变体与结合因子XII的scFv缀合。在另一个实例中,所述蛋白包含scFv,所述scFv与因子XI和/或激活的因子XI(因子XIa)结合或特异性结合,并拮抗因子XI/XIa的激活和/或拮抗因子XI/XIa的活性。例如,本公开的sCR1变体与结合XI因子的scFv缀合。

[0155] 在一个实例中,scFv与sCR1变体的N端缀合。例如,scFv的C端与sCR1变体的N端缀合。

[0156] 在一个实例中,scFv与sCR1变体的N端缀合。例如,scFv的C端与sCR1变体的C端缀合。

[0157] 在另一个实例中,单链抗体的N端与sCR1变体的C端缀合。例如,scFv的V_H的N端与sCR1变体的C端缀合。例如,scFv的V_L的N端与sCR1变体的C端缀合。

[0158] 在一个实例中,包含与G-CSFR结合的抗原结合结构域的蛋白是抗体,即全长抗体。在另一个实例中,包含与凝血因子结合的抗原结合结构域的蛋白是抗体,即全长抗体。在一个实例中,sCR1变体与抗体重链的C端缀合。例如,sCR1变体的C端与抗体重链的C端缀合。

[0159] 例如,sCR1变体的C端与抗体重链的C端交联。例如,sCR1变体的C端可以包含半胱氨酸残基,抗体重链的C端可以包含半胱氨酸残基,并且半胱氨酸残基是交联的。

[0160] 在另一个实例中,sCR1变体与抗体重链的N端缀合。例如,sCR1变体的C端与抗体重链的C端缀合。在一个实例中,sCR1变体与抗体重链的C端融合。

[0161] 在另一个实例中,sCR1变体与抗体轻链的N端缀合。例如,sCR1变体的C端与抗体轻链的C端缀合。在一个实例中,sCR1变体与抗体轻链的C端缀合。

[0162] 如本文中关于相互缀合的蛋白质所讨论的,该描述应当被理解为在蛋白质之间可以包括额外的组分,例如接头。例如,对sCR1变体与抗体重链的N端的缀合的描述将被理解是指sCR1变体可以通过接头,例如氨基酸接头,与抗体重链的N端分隔。

[0163] 在一个实例中,所述蛋白是嵌合的、去免疫的、人源化的、人的或灵长类动物化的。在一个实例中,所述蛋白或抗体是人。

[0164] 在一个实例中,所述蛋白包含抗体可变区,所述抗体可变区竞争性抑制抗体C1.2G与G-SFR的结合,所述抗体C1.2G包含含有SEQ ID NO:38中所示的序列的重链可变区(V_H)和含有在SEQ ID NO:39中所示的序列的轻链可变区(V_L)。

[0165] 在一个实例中,所述蛋白与表位结合,所述表位包含选自SEQ ID NO:48的111-115、170-176、218-234和/或286-300的一个或两个或三个或四个区域内的残基。

[0166] 在一个实例中,所述蛋白包含重链可变区(V_H)和轻链可变区(V_L),所述重链可变区含有SEQ ID NO:36中所示的氨基酸序列,所述轻链含有可变区含有SEQ ID NO:37中所示的氨基酸序列。

[0167] 在一个实例中,所述蛋白是包含含有 V_H 的互补决定区(CDR)的 V_H 和含有 V_L 的CDR的 V_L 的抗体或其抗原结合片段,所述 V_H 含有SEQ ID NO:36中所示的氨基酸序列,所述 V_L 含有SEQ ID NO:37中所示的氨基酸序列。例如,所述蛋白包含:

[0168] (i) V_H ,其包含:

[0169] (a) CDR1,其含有SEQ ID NO:36的氨基酸25-34中所示的序列;

[0170] (b) CDR2,其含有SEQ ID NO:36的氨基酸49至65中所示的序列;和

[0171] (c) CDR3,其含有SEQ ID NO:36的氨基酸98至108中所示的序列;和/或

[0172] (ii) V_L ,其包含:

[0173] (a) CDR1,其含有SEQ ID NO:37的氨基酸23至33中所示的序列;

[0174] (b) CDR2,其含有SEQ ID NO:37的氨基酸49至55中所示的序列;和

[0175] (c) CDR3,其含有SEQ ID NO:37的氨基酸88至96中所示的序列。

[0176] 在一个实例中,所述蛋白包含:

[0177] (i) V_H ,其包含:

[0178] (a) CDR1,其含有SEQ ID NO:40中所示的序列;

[0179] (b) CDR2,其含有SEQ ID NO:41中所示的序列;和

[0180] (c) CDR3,其含有SEQ ID NO:42中所示的序列;和/或

[0181] (ii) V_L ,其包含:

[0182] (a) CDR1,其包含SEQ ID NO:43中所示的序列;

[0183] (b) CDR2,其含有SEQ ID NO:44中所示的序列;和

[0184] (c) CDR3,其含有SEQ ID NO:45中所示的序列。

[0185] 在一个实例中,所述蛋白包含重链可变区(V_H)和轻链可变区(V_L),所述重链可变区含有SEQ ID NO:38中所示的氨基酸序列,所述轻链可变区含有SEQ ID NO:39中所示的氨基酸序列。

[0186] 在一个实例中,所述蛋白是包含含有 V_H 的CDR的 V_H 和含有 V_L 的CDR的 V_L 的抗体或其抗原结合片段,所述 V_H 含有SEQ ID NO:38中所示的氨基酸序列,所述 V_L 含有SEQ ID NO:39中所示的氨基酸序列。例如,所述蛋白包含:

[0187] (i) V_H ,其包含:

[0188] (a) CDR1,其含有SEQ ID NO:38的氨基酸25-34中所示的序列;

[0189] (b) CDR2,其含有SEQ ID NO:38中的氨基酸49-65中所示的序列;和

[0190] (c) CDR3,其含有SEQ ID NO:38的氨基酸98-108中所示的序列;和/或

[0191] (ii) V_L ,其包含:

[0192] (a) CDR1,其含有SEQ ID NO:39的氨基酸23-33中所示的序列;

[0193] (b) CDR2,其含有SEQ ID NO:39中的氨基酸49-55中所示的序列;和

[0194] (c) CDR3,其含有SEQ ID NO:39的氨基酸88-96中所示的序列。

[0195] 在一个实例中,所述蛋白包含重链可变区(V_H)和轻链可变区(V_L),所述重链可变区含有SEQ ID NO:46中所示的氨基酸序列,所述轻链可变区含有SEQ ID NO:47中所示的氨基酸序列。

[0196] 在一个实例中,所述蛋白是包含含有 V_H 的CDR的 V_H 和含有 V_L 的CDR的 V_L 的抗体或其抗原结合片段,所述 V_H 含有SEQ ID NO:46中所示的氨基酸序列,所述 V_L 含有SEQ ID NO:47中所示的氨基酸序列。例如,所述蛋白包含:

[0197] (i) V_H ,其包含:

[0198] (a) CDR1,其含有SEQ ID NO:46的氨基酸25-34中所示的序列;

[0199] (b) CDR2,其含有SEQ ID NO:46中的氨基酸49-65中所示的序列;和

[0200] (c) CDR3,其含有SEQ ID NO:46的氨基酸98-108中所示的序列;和/或

[0201] (ii) V_L ,其包含:

[0202] (a) CDR1,其含有SEQ ID NO:47的氨基酸23-33中所示的序列;

[0203] (b) CDR2,其含有SEQ ID NO:47中的氨基酸49-55中所示的序列;和

[0204] (c) CDR3,其含有SEQ ID NO:47的氨基酸88-96中所示的序列。

[0205] 在一个实例中,蛋白、抗体或其抗原结合片段是由编码任何前述蛋白、抗体或功能片段的核酸编码的任何形式的蛋白、抗体或其功能片段。

[0206] 在一个实例中,本公开的sCR1缀合物包含:

[0207] (i) 对应于SEQ ID NO:49的氨基酸42至1649的氨基酸序列;

[0208] (ii) 对应于SEQ ID NO:50的氨基酸42至1649的氨基酸序列;

[0209] (iii) 对应于SEQ ID NO:51的氨基酸42至1656的氨基酸序列;

[0210] (iv) 对应于SEQ ID NO:52的氨基酸42至1656的氨基酸序列;

[0211] (v) 对应于SEQ ID NO:53的氨基酸42至1648的氨基酸序列;或者

[0212] (vi) 对应于SEQ ID NO:54的氨基酸42至1648的氨基酸序列。

[0213] 在一个实例中,sCR1缀合物由对应于SEQ ID NO:49的氨基酸42至1649的氨基酸序列组成,或者包含对应于SEQ ID NO:49的氨基酸42至1649的氨基酸序列(例如,缺少SEQ ID NO:49的氨基酸残基1至41)。

[0214] 在一个实例中,缀合的sCR1变体由对应于SEQ ID NO:50的氨基酸42至1649的氨基酸序列组成,或者包含对应于SEQ ID NO:50的氨基酸42至1649的氨基酸序列(例如,缺少SEQ ID NO:50的氨基酸残基1至41)。

[0215] 在一个实例中,缀合的sCR1变体由对应于SEQ ID NO:51的氨基酸42至1656的氨基酸序列组成,或者包含对应于SEQ ID NO:51的氨基酸42至1656的氨基酸序列(例如,缺少SEQ ID NO:51的氨基酸残基1至41)。

[0216] 在一个实例中,缀合的sCR1变体由对应于SEQ ID NO:52的氨基酸42至1656的氨基酸序列组成,或者包含对应于SEQ ID NO:52的氨基酸42至1656的氨基酸序列(例如,缺少SEQ ID NO:52的氨基酸残基1至41)。

[0217] 在一个实例中,缀合的sCR1变体由对应于SEQ ID NO:53的氨基酸42至1648的氨基酸序列组成,或者包含对应于SEQ ID NO:53的氨基酸42至1656的氨基酸序列(例如,缺少SEQ ID NO:53的氨基酸残基1至41)。

[0218] 在一个实例中,缀合的sCR1变体由对应于SEQ ID NO:54的氨基酸42至1656的氨基

酸序列组成,或者包含对应于SEQ ID NO:54的氨基酸42至1656的氨基酸序列(例如,缺少SEQ ID NO:54的氨基酸残基1至41)。

[0219] 在一个实例中,所述蛋白包含抗体可变区,所述抗体可变区竞争性抑制抗体3F7与因子XII的结合,所述抗体3F7包含重链可变区(V_H)和轻链可变区(V_L),所述重链可变区含有SEQ ID NO:56中所示的序列,所述轻链可变区含有SEQ ID NO:57中所示的序列。

[0220] 在一个实例中,所述蛋白包含抗体可变区,所述抗体可变区竞争性抑制种系抗体3F7 (3F7G) 与因子XII的结合,所述种系抗体3F7 (3F7G) 包含重链可变区(V_H)和轻链可变区(V_L),所述重链可变区含有SEQ ID NO:58中所示的序列,所述轻链可变区含有SEQ ID NO:59中所示的序列。

[0221] 在一个实例中,所述蛋白包含抗体可变区,所述抗体可变区竞争性抑制亲和力成熟抗体3F7 (3F7^{aff}) 与因子XII的结合,所述亲和力成熟抗体3F7 (3F7^{aff}) 包含重链可变区(V_H)和轻链可变区(V_L),所述重链可变区含有SEQ ID NO:60中所示的序列,所述轻链可变区含有SEQ ID NO:61中所示的序列。

[0222] 在一个实例中,所述蛋白包含重链可变区(V_H)和轻链可变区(V_L),所述重链可变区含有SEQ ID NO:56中所示的氨基酸序列,所述轻链可变区含有SEQ ID NO:57中所示的氨基酸序列。

[0223] 在一个实例中,所述蛋白是包含含有具有SEQ ID NO:56中所示氨基酸序列的 V_H 的互补决定区(CDR)的 V_H 和含有具有SEQ ID NO:57中所示氨基酸序列的 V_L 的CDR的 V_L 的抗体或其抗原结合片段。例如,所述蛋白包含:

[0224] (i) V_H ,其包含:

[0225] (a) CDR1,其含有SEQ ID NO:56的氨基酸25-34中所示的序列;

[0226] (b) CDR2,其含有SEQ ID NO:56中的氨基酸49-65中所示的序列;和

[0227] (c) CDR3,其含有SEQ ID NO:56的氨基酸98-108中所示的序列;和/或

[0228] (ii) V_L ,其包含:

[0229] (a) CDR1,其含有SEQ ID NO:57的氨基酸23-33中所示的序列;

[0230] (b) CDR2,其含有SEQ ID NO:57中的氨基酸49-55中所示的序列;和

[0231] (c) CDR3,其含有SEQ ID NO:57的氨基酸88-96中所示的序列。

[0232] 在一个实例中,所述蛋白包含重链可变区(V_H)和轻链可变区(V_L),所述重链可变区含有SEQ ID NO:58中所示的氨基酸序列,所述轻链可变区含有SEQ ID NO:59中所示的氨基酸序列。

[0233] 在一个实例中,所述蛋白是包含含有具有SEQ ID NO:58中所示氨基酸序列的 V_H 的互补决定区(CDR)的 V_H 和含有具有SEQ ID NO:59中所示氨基酸序列的 V_L 的CDR的 V_L 的抗体或其抗原结合片段。例如,所述蛋白包含:

[0234] (i) V_H ,其包含:

[0235] (a) CDR1,其含有SEQ ID NO:58的氨基酸25-34中所示的序列;

[0236] (b) CDR2,其含有SEQ ID NO:58中的氨基酸49-65中所示的序列;和

[0237] (c) CDR3,其含有SEQ ID NO:58的氨基酸98-108中所示的序列;和/或

[0238] (ii) V_L ,其包含:

[0239] (a) CDR1,其含有SEQ ID NO:59的氨基酸23-33中所示的序列;

[0240] (b) CDR2,其含有SEQ ID NO:59中的氨基酸49-55中所示的序列;和

[0241] (c) CDR3,其含有SEQ ID NO:59的氨基酸88-96中所示的序列。

[0242] 在一个实例中,所述蛋白包含重链可变区(V_H)和轻链可变区(V_L),所述重链可变区含有SEQ ID NO:60中所示的氨基酸序列,所述轻链可变区含有SEQ ID NO:61中所示的氨基酸序列。

[0243] 在一个实例中,所述蛋白是包含含有具有SEQ ID NO:60中所示氨基酸序列的 V_H 的互补决定区(CDR)的 V_H 和含有具有SEQ ID NO:61中所示氨基酸序列的 V_L 的CDR的 V_L 的抗体或其抗原结合片段。例如,所述蛋白包含:

[0244] (i) V_H ,其包含:

[0245] (a) CDR1,其含有SEQ ID NO:60的氨基酸25-34中所示的序列;

[0246] (b) CDR2,其含有SEQ ID NO:60中的氨基酸49-65中所示的序列;和

[0247] (c) CDR3,其含有SEQ ID NO:60的氨基酸98-108中所示的序列;和/或

[0248] (ii) V_L ,其包含:

[0249] (a) CDR1,其含有SEQ ID NO:61的氨基酸23-33中所示的序列;

[0250] (b) CDR2,其含有SEQ ID NO:61的氨基酸49-55中所示的序列;和

[0251] (c) CDR3,其含有SEQ ID NO:61的氨基酸88-96中所示的序列。

[0252] 在一个实例中,蛋白、抗体或其抗原结合片段是由编码任何前述蛋白、抗体或功能片段的核酸编码的任何形式的蛋白、抗体或其功能片段。

[0253] 在一个实例中,本公开的sCR1缀合物包含:

[0254] (i) 对应于SEQ ID NO:62的氨基酸42至1663的氨基酸序列;

[0255] (ii) 对应于SEQ ID NO:63的氨基酸42至1663的氨基酸序列;或者

[0256] (iii) 对应于SEQ ID NO:64的氨基酸42至1663的氨基酸序列。

[0257] 在一个实例中,sCR1缀合物由对应于SEQ ID NO:62的氨基酸42至1663的氨基酸序列组成,或者包含对应于SEQ ID NO:62的氨基酸42至1663的氨基酸序列(例如,缺少SEQ ID NO:62的氨基酸残基1至41)。

[0258] 在一个实例中,sCR1缀合物由对应于SEQ ID NO:63的氨基酸42至1663的氨基酸序列组成,或者包含对应于SEQ ID NO:63的氨基酸42至1656的氨基酸序列(例如,缺少SEQ ID NO:63的氨基酸残基1至41)。

[0259] 在一个实例中,sCR1缀合物由对应于SEQ ID NO:64的氨基酸42至1663的氨基酸序列组成,或者包含对应于SEQ ID NO:64的氨基酸42至1663的氨基酸序列(例如,缺少SEQ ID NO:64的氨基酸残基1至41)。

[0260] 在一个实例中,本公开提供了可溶性补体受体1型(sCR1)缀合物,其包含:

[0261] (i) 包含选自以下序列的氨基酸序列的sCR1变体:

[0262] a) 对应于SEQ ID NO:1的氨基酸42至939的氨基酸序列;

[0263] b) 对应于SEQ ID NO:1的氨基酸490至1392的氨基酸序列;和

[0264] (ii) 包含与因子XII和激活的因子XII(FXIIa)结合或特异性结合的scFv的蛋白。

[0265] 在另一个实例中,本公开提供了可溶性补体受体1型(sCR1)缀合物,其包含:

[0266] (i) 包含选自以下序列的氨基酸序列的sCR1变体:

[0267] a) 对应于SEQ ID NO:1的氨基酸42至939的氨基酸序列;

- [0268] b) 对应于SEQ ID NO:1的氨基酸490至1392的氨基酸序列;和
- [0269] (ii) 包含与因子XII或激活的因子XII (FXIIa) 结合或特异性结合的scFv的蛋白。
- [0270] 在一个实例中,本公开提供了可溶性补体受体1型(sCR1)缀合物,其包含:
- [0271] (i) 包含选自以下序列的氨基酸序列的sCR1变体:
- [0272] a) 对应于SEQ ID NO:1的氨基酸42至939的氨基酸序列;
- [0273] b) 对应于SEQ ID NO:1的氨基酸490至1392的氨基酸序列;和
- [0274] (ii) 包含与因子XI和激活的因子XI (FXIa) 结合或特异性结合的scFv的蛋白。
- [0275] 在另一个实例中,本公开提供了可溶性补体受体1型(sCR1)缀合物,其包含:
- [0276] (i) 包含选自以下序列的氨基酸序列的sCR1变体:
- [0277] a) 对应于SEQ ID NO:1的氨基酸42至939的氨基酸序列;
- [0278] b) 对应于SEQ ID NO:1的氨基酸490至1392的氨基酸序列;和
- [0279] (ii) 包含与XI因子或激活的XI因子结合或特异性结合的scFv的蛋白。
- [0280] 在一个实例中,与包含SEQ ID NO:2中所示的sCR1的sCR1缀合物相比,本公开的sCR1缀合物具有更长的血清半衰期。本文描述了延长的血清半衰期的实例和用于测定血清半衰期的测定法,并将其视为在细节上作必要修改后适用于本公开的该实例。
- [0281] 本公开还提供了组合物,其包含本公开的sCR1缀合物和药物载体和/或赋形剂。
- [0282] 本公开提供了抑制受试者的补体活性的方法,所述方法包括施用本公开的sCR1缀合物或包含sCR1缀合物的组合物。
- [0283] 本公开还提供了抑制受试者中的G-CSF活性的方法,所述方法包括施用本公开的sCR1缀合物或包含sCR1缀合物的组合物。
- [0284] 在一个实例中,本公开提供了抑制受试者中的补体活性和G-CSF活性的方法。
- [0285] 本公开还提供了用于治疗或预防受试者的疾病或病症的方法,所述方法包括施用本公开的sCR1缀合物或包含该sCR1缀合物的组合物。
- [0286] 在一个实例中,本公开提供了用于抑制受试者的补体活性和G-CSF活性的sCR1缀合物或包含该sCR1缀合物的组合物。例如,本公开提供了用于抑制受试者中的补体活性的sCR1缀合物或包含该sCR1缀合物的组合物。在另一个实例中,本公开提供了用于抑制受试者中的G-CSF活性的sCR1缀合物或包含该sCR1缀合物的组合物。
- [0287] 在一个实例中,本公开提供了用于在受试者中抑制补体活性并且/或者拮抗因子XII/XIIa的活性并且/或者拮抗因子XII/XIIa的激活的sCR1缀合物或包含该sCR1缀合物的组合物。在一个实例中,本公开提供了用于在受试者中抑制补体活性并且/或者拮抗因子XI/XIa的活性并且/或者拮抗因子XI/XIa的激活的sCR1缀合物或包含该sCR1缀合物的组合物。例如,本公开提供了用于抑制受试者中的补体活性的sCR1缀合物或包含该sCR1缀合物的组合物。在另一个实例中,本公开提供了用于拮抗受试者中的因子XII/XIIa的激活的sCR1缀合物或包含sCR1缀合物的组合物。在另一个实例中,本公开提供了用于拮抗受试者中的因子XII/XIIa的活性的sCR1缀合物或包含该sCR1缀合物的组合物。在另一个实例中,本公开提供了用于拮抗受试者中的因子XI/XIa的激活的sCR1缀合物或包含该sCR1缀合物的组合物。在另一个实例中,本公开提供了用于拮抗受试者中的因子XI/XIa的活性的sCR1缀合物或包含该sCR1缀合物的组合物。
- [0288] 在一个实例中,本公开提供了用于治疗或预防受试者的疾病或疾患的sCR1缀合物

或包含该sCR1缀合物的组合物。

[0289] 在一个实例中,本公开提供了sCR1缀合物或包含本公开的sCR1缀合物的组合物在制备用于抑制受试者中的补体活性和G-CSF活性的药剂中的用途。例如,本公开提供了sCR1缀合物或包含本公开的sCR1缀合物的组合物在制备用于抑制受试者中的补体活性的药剂中的用途。在另一个实例中,本公开提供了sCR1缀合物或包含本公开的sCR1缀合物的组合物在制备用于抑制受试者中的G-CSF活性的药剂中的用途。

[0290] 在一个实例中,本公开提供了sCR1缀合物或包含本公开的sCR1缀合物的组合物在制备用于在受试者中抑制补体活性并且/或者拮抗因子XII/XIIa的活性并且/或者拮抗因子XII/XIIa的激活的药剂中的用途。在另一个实例中,本公开提供了sCR1缀合物或包含本公开的sCR1缀合物的组合物在制备用于在受试者中抑制补体活性并且/或者拮抗因子XI/XIa活性并且/或者拮抗因子XI/XIa的激活的药剂中的用途。例如,本公开提供了sCR1缀合物或包含本公开的sCR1缀合物的组合物在制备用于抑制受试者中的补体活性的药剂中的用途。在另一个实例中,本公开提供了sCR1缀合物或包含本公开的sCR1缀合物的组合物在制备用于在受试者中拮抗因子XII/XIIa的活性并且/或者拮抗因子XII/XIIa的激活的药剂中的用途。在另一个实例中,本公开提供了sCR1缀合物或包含本公开的sCR1缀合物的组合物在制备用于在受试者中拮抗因子XI/XIa的活性并且/或者拮抗因子XI/XIa的激活的药剂中的用途。

[0291] 在一个实例中,本公开提供了sCR1缀合物或包含本公开的sCR1缀合物的组合物在制备用于治疗或预防受试者的疾病或疾患的药剂中的用途。

[0292] 在一个实例中,受试者需要利用本公开的sCR1缀合物(即有此需要)的治疗。

[0293] 在一个实例中,所述疾病或疾患是补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍。例如,所述受试者患有补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍,或有患所述病症或障碍的风险。

[0294] 在一个实例中,所述受试者患有补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍。

[0295] 在一个实例中,所述受试者被诊断为患有补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍。

[0296] 在一个实例中,所述受试者正在接受补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍的治疗。

[0297] 在本文所述的任何方法的一个实例中,在补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍发展之前或之后,施用本公开的sCR1缀合物或包含该sCR1缀合物的组合物。在本文所述任何方法的一个实例中,在补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍发展之前,施用本公开的sCR1缀合物或包含该sCR1缀合物的组合物。在本文所述的任何方法的一个实例中,在补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍发展之后,施用本公开的sCR1缀合物或包含该sCR1缀合物的组合物。

[0298] 在一个实例中,受试者有发展为体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍的风险。

[0299] 在一个实例中,在补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍的症状出现之前或之后,施用sCR1缀合物或包含该sCR1缀合物的组合物。在一个实例中,在补体

介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍的症状出现之前,施用sCR1缀合物或包含该sCR1缀合物的组合物。在一个实例中,在补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍的症状出现后,施用sCR1缀合物或包含该sCR1缀合物的组合物。在一个实例中,以缓和或减轻补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍的一种或多种症状的剂量施用本公开的sCR1缀合物或包含该sCR1缀合物的组合物。

[0300] 补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍的症状对本领域技术人员来说是显而易见的,并且将取决于具体情况。补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍的示例性症状包括,例如:

- [0301] • 反复感染;
- [0302] • 关节炎症;
- [0303] • 肌肉无力;
- [0304] • 皮肤起疹子或变色;
- [0305] • 水肿,尤其是四肢(例如,足、手、腿或手臂)或眼睛;
- [0306] • 腹痛;
- [0307] • 呼吸困难(例如,哮鸣、呼吸困难、胸闷和/或咳嗽);
- [0308] • 恶心;
- [0309] • 疲劳;
- [0310] • 血尿;
- [0311] • 溃疡
- [0312] • 部分或完全瘫痪;
- [0313] • 认知能力差;
- [0314] • 患处疼痛、肿胀和压痛;
- [0315] • 患处隐痛或剧痛;
- [0316] • 血栓区域温暖的皮肤;
- [0317] • 发红的皮肤;
- [0318] • 胸痛;和
- [0319] • 一只胳膊或一条腿突然失去力量。

[0320] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是由补体系统的原发性失调、自身免疫性病症、急性损伤、癌症(包括转移)和/或炎性疾患引起的。例如,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍选自炎性关节疾患、炎性关节炎、炎性眼疾患、炎性肺部疾患、炎性神经疾患、自身免疫性肠病症病、银屑病、癌症(包括其血管生成)或其转移、实体器官移植(例如,肺和/或肾移植(包括抗体介导的排斥))、移植前、移植期间或移植后的缺血再灌注损伤、移植功能延迟、哮喘及其恶化形式、嗜中性皮肤病、嗜中性皮肤损伤、缺血性中风伴再灌注、神经创伤性病症、躯体创伤、缺血-再灌注损伤(IRI,包括心肌IRI、肠IRI、肝IRI和/或胰腺IRI)、静脉、动脉或毛细血管血栓形成、心脏内血栓形成、接触介导的血栓-炎症、人或动物受试者的血液与人工表面接触期间和/或之后的血栓形成、间质性肺病、炎症、神经炎症性疾病、纤维蛋白溶解、血管生成、血栓-炎性疾病、与FXII/FXII诱导的激肽形成相关的疾病、心房颤动、急性冠状动脉综合征(ACS)、急性肢体缺血、急性呼吸窘迫综合征(ARDS;或急性肺损伤)和狼疮性肾炎(包括急性狼疮性肾炎

或慢性狼疮性肾炎)。

[0321] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍选自阵发性夜间血红蛋白尿症(PNH)、非典型溶血尿毒综合征(aHUS)、血小板减少性紫癜(TTP)、血栓性微血管病、C3肾小球病、膜增生性肾小球肾炎(包括抗Thy 1肾小球肾炎、抗conA弥漫性增生性肾小球肾炎和/或被动型海曼肾炎)和/或格林-巴利综合征、重症肌无力(包括自身免疫性myasthenia gravis、脱髓鞘过敏性脑脊髓炎、IgG免疫复杂肺炎、反向被动型阿图斯反应(reverse passive arthus reaction))、系统性红斑狼疮(SLE)、IgA肾病、自身免疫性溶血性贫血、天疱疮(包括寻常型天疱疮)、类天疱疮(包括大疱性类天疱疮)、抗磷脂综合征、多发性外伤、血液透析、感染后HUS、黄斑变性、ANCA相关性脉管炎、动脉粥样硬化、情绪障碍、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病(CIDP)、过敏反应、脑疟疾、皮炎、骨关节炎、痴呆、青光眼、糖尿病性血管病、心肌梗死、抗肾小球基底膜(GBM)肾炎(或Goodpasture综合征)、自身免疫性癫痫、疱疹样皮炎、伴多血管炎的嗜酸性肉芽肿病(EGPA;或Churg-Strauss综合征)、**Sjögren**综合征和**Sjögren**综合征脉管炎。

[0322] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是炎性关节疾病。例如,炎性关节疾病是炎性关节炎、类风湿性关节炎或特发性关节炎,例如幼年特发性关节炎。在一个实例中,炎性关节炎是银屑病关节炎。

[0323] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是炎症性眼病。例如,炎症性眼病是葡萄膜炎。

[0324] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是炎性肺部疾患。例如,炎性肺部疾患是与嗜中性粒细胞浸润相关的肺部疾病,诸如慢性阻塞性肺病(COPD)及其恶化形式(诸如急性恶化的COPD(AECOPD)及其引起的并发症或其表现,诸如慢性支气管炎、氧化应激、肺气肿、粘液分泌过多、心律失常或肺源性肺炎和肺癌)。

[0325] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是炎性神经疾患。例如,炎症性神经疾患是德维克氏病(Devic's disease)(视神经脊髓炎)、脑部病毒感染或多发性硬化(包括慢性进行性多发性硬化或复发缓解性多发性硬化)。

[0326] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是自身免疫性肠病症。例如,自身免疫性肠病症是克罗恩病或溃疡性结肠炎。

[0327] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是银屑病病。

[0328] 在一个实例中,癌症(包括其血管生成)或其转移。

[0329] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是实体器官移植。例如,实体器官移植就是肺移植。在另一个实例中,实体器官移植是肾移植。

[0330] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是移植前、移植中或移植后的缺血再灌注损伤。

[0331] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是移植功能延迟。

[0332] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是哮喘及其恶化形式。例如,哮喘及其恶化形式是过敏性哮喘、嗜中性粒细胞性哮喘、混合粒细胞性哮喘、重度哮喘、中度哮喘、控制不良或未控制的哮喘、难治性哮喘或慢性哮喘。

[0333] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是嗜中性性皮肤病或嗜中性皮肤损伤。例如,嗜中性皮肤病选自脓疱性银屑病、皱襞非细菌性脓疱病 (amicrobial pustulosis of the folds) (APF);CARD14介导的脓疱型银屑病 (CAMPS);cryopyrin相关周期性综合征 (CAPS);白细胞介素-1受体缺乏 (DIRA);白细胞介素-36受体拮抗剂缺乏 (DIRTA);化脓性汗腺炎;掌跖脓疱病;化脓性关节炎;坏疽性脓皮病和痤疮 (PAPA);坏疽性脓皮病、痤疮和化脓性汗腺炎 (PASH);坏疽性脓皮病 (PG);白塞病皮损;斯蒂尔病;Sweet综合征;角膜下脓疱病 (Sneddon-Wilkinson);脓疱型银屑病;掌跖脓疱病;急性泛发性发疹性脓疱病;婴儿肢端脓疱病;滑膜炎、痤疮、脓疱病;骨质增生和骨炎 (SAPHO) 综合征;肠相关皮肤病-关节炎综合征 (BADAS);手背嗜中性皮肤病;嗜中性外分泌性小汗腺炎 (neutrophilic eccrine hidradenitis);持久性隆起性红斑 (erythema elevatumdiutinum);和坏疽性脓皮病。

[0334] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是缺血性中风伴再灌注。例如,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是中风的次要方面 (例如,缺血性或出血性中风的次要方面)。

[0335] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是神经创伤性病症。例如,神经创伤性病症是中枢神经系统 (CNS) 的创伤性损伤,包括脊髓损伤和创伤性脑损伤。在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是脊髓损伤。在另一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是创伤性脑损伤。

[0336] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是缺血-再灌注损伤 (IRI)。例如,IRI病是由自然事件 (例如,心肌梗塞后血流恢复)、创伤或一个或多个外科手术或其它治疗干预引起的,所述手术或治疗干预恢复了流向已经经历血液供应减少的组织或器官的血流。此类外科手术可包括例如冠状动脉旁路移植手术、冠状动脉成形术、器官移植手术、选择性手术、重建手术、血管手术、心脏手术、创伤手术、撞击或挤压手术、癌症手术、矫形手术、移植或微创手术。在一个实例中,外科手术可包括插入用于递送药理学活性物质诸如溶栓剂或血管扩张剂的装置,或者插入机械移除完全或部分阻塞物,例如血管阻塞物的装置。

[0337] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是静脉、动脉或毛细血管血栓。例如,静脉或动脉血栓与选自以下的疾病或疾患相关联:中风、心肌梗塞、深静脉血栓形成 (DVT)、门静脉血栓形成、血栓栓塞、肾静脉血栓形成、颈静脉血栓形成、脑静脉窦血栓形成、Budd-Chiari综合征、无症状性脑缺血 (SBI) 和Paget-Schroetter病。

[0338] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是慢性和/或急性血栓栓塞。例如,慢性和/或急性血栓栓塞是肺栓塞、房颤诱发的血栓形成后的脑栓塞 (例如,房颤中的中风预防 (SPAF))。

[0339] 在一个实例中,中风是血栓性中风。在另一个实例中,中风是心房颤动 (SPAF) 中的中风预防。

[0340] 在一个实例中,血栓栓塞是肺栓塞。在另一个实例中,血栓栓塞是系统性栓塞。在另一个实例中,血栓栓塞是慢性血栓栓塞性肺动脉高压。

[0341] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是接触介导的血栓炎症。

[0342] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是心房纤维性颤动。

[0343] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是急性冠状动脉综合征(ACS)。

[0344] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是急性肢体缺血。

[0345] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是在人或动物受试者的血液与人工表面接触期间和/或之后血栓形成。例如,在接受瓣膜置换、支架植入、经皮冠状动脉介入治疗(PCI)、体外膜肺氧合(ECMO)或正在进行体外循环手术(CPB手术)的受试者中。

[0346] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是间质性肺病。例如,间质性肺病是纤维增生性和/或特发性肺纤维化。

[0347] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是炎症。例如,炎症是神经炎性疾病(或神经炎症性疾病)。在一个实例中,神经炎性疾病是脊髓损伤(SCI)、中风、创伤性脑损伤(TBI)、继发性脑水肿、中枢神经系统水肿、多发性硬化(MS)、横贯性脊髓炎或视神经脊髓炎(德维克氏病)。

[0348] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是纤维蛋白溶解。

[0349] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是血管生成。

[0350] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是血栓炎性疾病。

[0351] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是与FXII/FXII诱导的激肽形成相关的疾病。例如,所述疾病选自遗传性血管性水肿、肺部细菌感染、锥虫感染、低血压休克、胰腺炎、恰加斯病(chagas disease)、关节痛风、关节炎、弥散性血管内凝血(DIC)和脓毒症。

[0352] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是狼疮性肾炎。例如,狼疮性肾炎是急性狼疮性肾炎或慢性狼疮性肾炎。

[0353] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是系统性红斑狼疮(SLE)。

[0354] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是急性呼吸窘迫综合征(ARDS;或急性肺损伤)。例如,ARDS是轻度、中度或重ARDS。

[0355] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是阵发性夜间血红蛋白尿症(PNH)。

[0356] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是非典型溶血尿毒综合征(aHUS)。

[0357] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是血小

板减少性紫癜 (TTP)。

[0358] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是血栓性微血管病。

[0359] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是C3肾小球病。例如,C3肾小球疾病是膜增殖性肾小球肾炎(包括抗Thy 1肾小球肾炎、抗conA弥漫性增殖性肾小球肾炎和/或被动型海曼肾炎)。

[0360] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是格林-巴利综合征。

[0361] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是重症肌无力。例如,重症肌无力是自身免疫性重症肌无力、脱髓鞘性变态反应性脑脊髓炎、IgG免疫复合物肺炎或逆转被动阿尔图斯反应。

[0362] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是IgA肾病。

[0363] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是自身免疫性溶血性贫血。

[0364] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是天疱疮。例如,天疱疮就是寻常型天疱疮。

[0365] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是类天疱疮。例如,类天疱疮是大疱性类天疱疮。

[0366] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是抗磷脂综合征。

[0367] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是多发性创伤。

[0368] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是血液透析。

[0369] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是感染后溶血性尿毒症综合征 (HUS)。

[0370] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是黄斑变性。

[0371] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是ANCA相关脉管炎。

[0372] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是动脉粥样硬化。

[0373] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是情绪障碍。

[0374] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病 (CIDP)。

[0375] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是过敏反应。

- [0376] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是脑疟疾。
- [0377] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是皮肤炎。
- [0378] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是骨关节炎。
- [0379] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是痴呆。
- [0380] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是青光眼。
- [0381] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是糖尿病性血管病。
- [0382] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是心肌梗塞。
- [0383] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是抗肾小球基底膜肾炎 (GBM) (或古德帕斯丘综合征)。
- [0384] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是自身免疫性癫痫。
- [0385] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是疱疹样皮炎。
- [0386] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是伴多血管炎的嗜酸性肉芽肿病 (EGPA;或Churg-Strauss综合征)。
- [0387] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍是 **Sjögren** 综合征。例如,所述病症是 **Sjögren** 综合征脉管炎。
- [0388] 在一个实例中,受试者患有需要预防性治疗的疾患。
- [0389] 在一个实例中,以降低受试者中补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍的严重程度的量向受试者施用本公开的sCR1缀合物或包含该sCR1缀合物的组合物。
- [0390] 在一个实例中,以足以减少受试者嗜中性粒细胞数量而不诱导嗜中性粒细胞减少症的量向受试者施用本公开的sCR1缀合物或包含该sCR1缀合物的组合物。
- [0391] 在本文所述的任何方法的一个实例中,受试者是哺乳动物,例如灵长类动物诸如人。
- [0392] 本文所述的治疗方法可以另外地包括施用另一种化合物以减轻、治疗或预防补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍的影响。
- [0393] 本发明提供了试剂盒,其包括至少一种本公开的sCR1缀合物或包含本公开的sCR1缀合物的组合物,所述sCR1缀合物或所述组合物与用于抑制受试者中的补体活性和/或G-CSF活性的说明书包装在一起。任选地,试剂盒另外包含其它治疗活性化合物或药物。
- [0394] 本公开还提供了试剂盒,其包括至少一种本公开的sCR1缀合物或包含本公开的sCR1缀合物的组合物,所述sCR1缀合物或所述组合物与用于抑制受试者中的补体活性并

且/或者拮抗因子XII/XIIa的活性并且/或者拮抗因子XII/XIIa的激活的说明书包装在一起。任选地,试剂盒另外包含其它治疗活性化合物或药物。

[0395] 本公开还提供了试剂盒,其包括至少一种本公开的sCR1缀合物或包含本公开的sCR1缀合物的组合物,所述sCR1缀合物或所述组合物与用于抑制受试者中的补体活性并且/或者拮抗因子XI/XIa的活性并且/或者拮抗因子XI/XIa的激活的说明书包装在一起。任选地,试剂盒另外包含其它治疗活性化合物或药物。

[0396] 本公开还提供了试剂盒,其包括至少一种本公开的sCR1缀合物或包含本公开的sCR1缀合物的组合物,所述sCR1缀合物或所述组合物与用于治疗或预防补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍的说明书包装在一起。任选地,试剂盒另外包含其它治疗活性化合物或药物。

[0397] 本公开还提供了试剂盒,其包括任选地与其它治疗活性化合物或药物组合的至少一种本公开的sCR1缀合物或包含本公开的sCR1缀合物的组合物,所述sCR1缀合物或所述组合物与向患有补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍或有患所述病症的风险的受试者施用所述缀合物或组合物的说明书包装在一起。

[0398] 本文描述了本公开的sCR1缀合物或组合物的示例性效果,并将其视为在细节上作必要修改后适用于前面五段中阐述的本公开的实例。

附图说明

[0399] 图1是显示sCR1 (1392) -8His的唾液酸化对血浆半衰期的影响的图示。

[0400] 序列表的关键词

[0401] SEQ ID NO:1具有N端内源性人CR1信号肽的可溶性补体受体1(sCR1)的氨基酸序列

[0402] SEQ ID NO:2缺少N端内源性人CR1信号肽的成熟的可溶性补体受体1(sCR1 (1971))的氨基酸序列

[0403] SEQ ID NO:3缺少N端内源性人CR1信号肽的截短的成熟的可溶性补体受体1(sCR1 (1392))的氨基酸序列

[0404] SEQ ID NO:4缺少N端内源性人CR1信号肽的截短的成熟的可溶性补体受体1(sCR1 (939))的氨基酸序列

[0405] SEQ ID NO:5截短的成熟的可溶性补体受体1(sCR1 (490-1392))的氨基酸序列

[0406] SEQ ID NO:6截短的成熟的可溶性补体受体1(sCR1 (490-1971))的氨基酸序列

[0407] SEQ ID NO:7缺少N端内源性人CR1信号肽的截短的成熟的可溶性补体受体1(sCR1 (234))的氨基酸序列

[0408] SEQ ID NO:8缺少N端内源性人CR1信号肽的截短的成熟的可溶性补体受体1(sCR1 (489))的氨基酸序列

[0409] SEQ ID NO:9截短的成熟的可溶性补体受体1(sCR1 (940-1971))的氨基酸序列

[0410] SEQ ID NO:10截短的成熟的可溶性补体受体1(sCR1 (490-939))的氨基酸序列

[0411] SEQ ID NO:11截短的成熟的可溶性补体受体1(sCR1 (940-1392))的氨基酸序列

[0412] SEQ ID NO:12截短的成熟的可溶性补体受体1(sCR1 (1393-1971))的氨基酸序列

[0413] SEQ ID NO:13sCR1 LHR-A的氨基酸序列

- [0414] SEQ ID NO:14sCR1 LHR-B的氨基酸序列
- [0415] SEQ ID NO:15sCR1 LHR-C的氨基酸序列
- [0416] SEQ ID NO:16sCR1 LHR-D的氨基酸序列
- [0417] SEQ ID NO:17 8xHis标签
- [0418] SEQ ID NO:18内源性信号肽的氨基酸序列
- [0419] SEQ ID NO:19外源性信号肽的氨基酸序列
- [0420] SEQ ID NO:20具有N端内源性信号肽的His标记的可溶性补体受体1 (sCR1 (1971) - 8His) 的氨基酸序列
- [0421] SEQ ID NO:21具有N端内源性信号肽的His标记的截短的可溶性补体受体1 (sCR1 (1392) -8His) 的氨基酸序列
- [0422] SEQ ID NO:22具有N端内源性信号肽的截短的成熟的可溶性补体受体1 (sCR1 (939) -8His) 的氨基酸序列
- [0423] SEQ ID NO:23具有N端外源信号肽的His标记的截短的可溶性补体受体1 (sCR1 (490-1392) -8His) 的氨基酸序列
- [0424] SEQ ID NO:24具有N端外源信号肽的His标记的截短的可溶性补体受体1 (sCR1 (490-1971) -8His) 的氨基酸序列
- [0425] SEQ ID NO:25具有N端内源性信号肽的His标记的截短的可溶性补体受体1 (sCR1 (234) -8His) 的氨基酸序列
- [0426] SEQ ID NO:26具有N端内源性信号肽的His标记的截短的可溶性补体受体1 (sCR1 (489) -8His) 的氨基酸序列
- [0427] SEQ ID NO:27具有N端外源性信号肽的His标记的截短的可溶性补体受体1 (sCR1 (940-1971) -8His) 的氨基酸序列
- [0428] SEQ ID NO:28具有N端外源性信号肽的His标记的截短的可溶性补体受体1 (sCR1 (490-939) -8His) 的氨基酸序列
- [0429] SEQ ID NO:29具有N端外源性信号肽的His标记的截短的可溶性补体受体1 (sCR1 (940-1392) -8His) 的氨基酸序列
- [0430] SEQ ID NO:30具有N端外源性信号肽的His标记的截短的可溶性补体受体1 (sCR1 (1393-1971) -8His) 的氨基酸序列
- [0431] SEQ ID NO:31 GS13肽接头
- [0432] SEQ ID NO:32 GS15肽接头
- [0433] SEQ ID NO:33 GS16肽接头
- [0434] SEQ ID NO:34 GS20肽接头
- [0435] SEQ ID NO:35 GS30肽接头
- [0436] SEQ ID NO:36 C1.2 V_H的氨基酸序列
- [0437] SEQ ID NO:37 C1.2 V_L的氨基酸序列
- [0438] SEQ ID NO:38 C1.2G V_H的氨基酸序列
- [0439] SEQ ID NO:39 C1.2G V_L的氨基酸序列
- [0440] SEQ ID NO:40 C1.2 V_H CDR1的氨基酸序列
- [0441] SEQ ID NO:41 C1.2 V_H CDR2的氨基酸序列

- [0442] SEQ ID NO:42 C1.2 V_H CDR3的氨基酸序列
- [0443] SEQ ID NO:43 C1.2 V_L CDR1的氨基酸序列
- [0444] SEQ ID NO:44 C1.2 V_L CDR2的氨基酸序列
- [0445] SEQ ID NO:45 C1.2 V_L CDR3的氨基酸序列
- [0446] SEQ ID NO:46 5E2VR81 V_H的氨基酸序列
- [0447] SEQ ID NO:47 5E2VR81 V_L的氨基酸序列
- [0448] SEQ ID NO:48具有C端多组氨酸标签的人G-CSFR (hG-CSFR) 的氨基酸序列25-335
- [0449] SEQ ID NO:49具有N端内源性信号肽的与C1.2scFv (sCR1 (1392) -GS16-C1.2scFvLH) 缀合的截短的可溶性补体受体1的氨基酸序列
- [0450] SEQ ID NO:50具有N端内源性信号肽的与C1.2scFv缀合的截短的可溶性补体受体1 (sCR1 (1392) -GS16-C1.2scFvHL) 的氨基酸序列
- [0451] SEQ ID NO:51具有N端内源性信号肽的与5E2VR81scFv缀合的截短的可溶性补体受体1 (sCR1 (1392) -GS16-5E2VR81scFvLH) 的氨基酸序列
- [0452] SEQ ID NO:52具有N端内源性信号肽的与5E2VR81scFv缀合的截短的可溶性补体受体1 (sCR1 (1392) -GS16-5E2VR81scFvHL) 的氨基酸序列
- [0453] SEQ ID NO:53具有N端内源性信号肽的与C1.2GscFv缀合的截短的可溶性补体受体1 (sCR1 (1392) -GS16-C1.2GscFvLH) 的氨基酸序列
- [0454] SEQ ID NO:54具有N端内源性信号肽的与C1.2GscFv缀合的截短的可溶性补体受体1 (sCR1 (1392) -GS16-C1.2GscFvHL) 的氨基酸序列
- [0455] SEQ ID NO:55 GS16肽接头
- [0456] SEQ ID NO:56 3F7 V_H的氨基酸序列
- [0457] SEQ ID NO:57 3F7 V_L的氨基酸序列
- [0458] SEQ ID NO:58 3F7G V_H的氨基酸序列
- [0459] SEQ ID NO:59 3F7G V_L的氨基酸序列
- [0460] SEQ ID NO:60亲和力成熟3F7 V_H的氨基酸序列
- [0461] SEQ ID NO:61亲和力成熟3F7 V_L的氨基酸序列
- [0462] SEQ ID NO:62具有N端内源性信号肽的与3F7scFv缀合的截短的可溶性补体受体1 (sCR1 (1392) -GS16-3F7scFvHL) 的氨基酸序列
- [0463] SEQ ID NO:63具有N端内源性信号肽的与3F7GscFv缀合的截短的可溶性补体受体1 (sCR1 (1392) -GS16-3F7GscFvHL) 的氨基酸序列
- [0464] SEQ ID NO:64具有N端内源性信号肽的与3F7^{aff}scFv缀合的截短的可溶性补体受体1 (sCR1 (1392) -GS16-3F7^{aff}scFvHL) 的氨基酸序列
- [0465] SEQ ID NO:65人因子XII的氨基酸序列

具体实施方式

[0466] 概述

[0467] 在整个本说明书中,除非特别说明或上下文另有要求,否则对于单个步骤、物质组成、步骤的组或物质组成的组的引用应被理解为包括一个和多个(即一个或多个)这些步骤、物质组成、步骤的组或物质组成的组。

[0468] 本领域技术人员将会理解,除了那些具体描述的以外,本公开易于进行变化和修改。应当理解,本公开包括所有此类变化和修改。本公开还包括本说明书中单独或共同提及或指示的所有步骤、特征、组合物和化合物,以及任何两个或更多个所述步骤或特征的任意和所有组合。

[0469] 本公开在范围上不受本文所述的特定实例的限制,所述实例仅用于示例的目的。功能等同的产品、组合物和方法显然在本公开的范围之内。

[0470] 除非另外明确说明,否则本文中本公开的任何实例应被视为经必要修改后适用于本公开的任何其它实例。换句话说,本公开的任何特定实例可以与本公开的任何其它特定实例相结合(除非相互排斥)。

[0471] 公开特定特征或特征组或方法或方法步骤的本公开的任何实例将被用来提供对否认特定特征或特征组或方法或方法步骤的明确支持。

[0472] 除非另有明确定义,否则本文使用的所有技术和科学术语应被认为具有与本领域中(例如,在细胞培养、分子遗传学、免疫学、免疫组织化学、蛋白质化学和生物化学中)普通技术人员通常理解的相同的含义。

[0473] 除非另有说明,否则本公开中使用的重组蛋白、细胞培养和免疫学技术是本领域技术人员熟知的标准程序。此类技术在诸如以下文献的所有来源文献中都有描述和解释: J.Perbal, A Practical Guide to Molecular Cloning, John Wiley and Sons (1984), J. Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbour Laboratory Press (1989), T.A. Brown (编辑), Essential Molecular Biology: A Practical Approach, 第1卷和第2卷, IRL Press (1991), D.M. Glover 和 B.D. Hames (编辑), DNA Cloning: A Practical Approach, 第1-4卷, IRL Press (1995 和 1996), 和 F.M. Ausubel 等人 (编辑), Current Protocols in Molecular Biology, Greene Pub. Associates and Wiley-Interscience (1988, 包括所用直至目前的所有更新), Ed Harlow 和 David Lane (编辑) Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbour Laboratory, (1988), 以及 J.E. Coligan 等人 (editors) Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons (包括所用直至目前的所有更新)。

[0474] 本文中可变区及其部分、免疫球蛋白、抗体及其片段的描述和定义可通过以下文献中的论述来进一步阐明: Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1987 and 1991, Bork 等人, J Mol. Biol. 242, 309-320, 1994, Chothia 和 Lesk, J. Mol Biol. 196: 901-917, 1987, Chothia 等人 Nature 342, 877-883, 1989 和/或 Al-Lazikani 等人, J Mol Biol 273, 927-948, 1997。

[0475] 术语“和/或”, 例如“X和/或Y”应理解为“X和Y”或“X或Y”, 并应被理解为对两种含义或任一含义提供明确的支持。

[0476] 在整个说明书中, 词语“包含”或诸如“含有”或“包括”的变化形式将被理解为暗示包括所述的元件、整体或步骤, 或者元件、整体或步骤的组, 但不排除任何其他元件、整体或步骤, 或元件、整体或步骤的组。

[0477] 如本文中所用, 术语“源自”应该被认为表示指定的整体可从特定的来源获得, 尽管不一定直接从该来源获得。

[0478] 选定的定义

[0479] 补体受体1型(CR1),也称为C3b/C4b受体或CD35,是补体激活调节因子家族的成员。CR1存在于红细胞、单核细胞/巨噬细胞、粒细胞、B细胞、一些T细胞、脾滤泡树突细胞和肾小球足细胞的膜上,并介导细胞与具有激活的补体的颗粒和免疫复合物的结合。编码的蛋白具有41个氨基酸的信号肽、1930个残基的胞外结构域、25个残基的跨膜结构域和43个氨基酸的C端细胞质区。仅出于命名的目的而非限制,在GenBank登录号NP_000564中列出人CR1的示例性序列。

[0480] 可溶性补体受体1型(sCR1)通过细胞表面CR1的裂解天然产生的,并且在炎症部位补体激活的控制中起作用。应当理解,对“sCR1”的提及是指截短的CR1,其缺乏跨膜和细胞质结构域。仅出于命名的目的,而非限制的目的,人sCR1的示例性序列示于SEQ ID NO:1中。氨基酸的位置在本文中通过参照由1971个氨基酸(例如,如SEQ ID NO:1中所示的)组成的sCR1蛋白来提及。全长sCR1包含四个长同源重复(LHR)区域,即LHR-A、B、C和d。LHR区域可参照人sCR1(如SEQ ID NO:1中所示的)来定义。例如,LHR-A包含SEQ ID NO:1的氨基酸42至489,LHR-B包含SEQ ID NO:1的氨基酸490至939,LHR-C包含SEQ ID NO:1的氨基酸940至1392,LHR-D包含SEQ ID NO:1的氨基酸1393至1971。每个LHR包含短共有重复(SCR)序列,总共30个SCR序列,每个序列具有60至70个氨基酸。例如,LHR-A包含SCR 1至7(对应于SEQ ID NO:1的氨基酸42至489),LHR-B包含SCR 8至14(对应于SEQ ID NO:1的氨基酸491至939),LHR-C包含SCR 15至21(对应于SEQ ID NO:1的氨基酸941至1389),LHR-D包含SCR 22至28(对应于SEQ ID NO:1的氨基酸1394至1842)和SCR 29至30(对应于SEQ ID NO:1的氨基酸1846至1967)。成熟人sCR1的序列缺少对应于SEQ ID NO:1的氨基酸1至41的N端信号肽。例如,成熟人sCR1的序列(即,缺少N端信号肽)示于SEQ ID NO:2中。

[0481] 来自其它物种的sCR1的序列可使用本文中和/或可公开获得的数据库中提供的序列确定,并且/或者使用标准技术(例如,如Ausubel等人(编辑),Current Protocols in Molecular Biology, Greene Pub. Associates and Wiley-Interscience(1988,包括直至目前的所有更新)或Sambrook等人,Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press(1989)中所述的)确定。

[0482] 如本文中所用,涉及SEQ ID NO:1中氨基酸位置的短语“对应于”应理解为涉及sCR1序列中的氨基酸残基或位置,而不一定是包含SEQ ID NO:1的序列。例如,对包含41个氨基酸的N端截短的sCR1序列(即,成熟的sCR1)中的“对应于SEQ ID NO:1的氨基酸42至939的位置”的提及必然指位置1-898处的氨基酸。在一个实例中,sCR1包含SEQ ID NO:1中所示的序列。

[0483] 如本文所用,术语“变体”是指使公知的技术进行了一个或多个氨基酸的删除或截短的sCR1。

[0484] 如本文所用,在补体活性的上下文中,术语“抑制(inhibit(s))”或“抑制(inhibiting)”应理解为意指本公开的sCR1变体缀合物减少或降低补体活性的水平。从前述内容中显而易见的是,本公开的sCR1变体缀合物不需要完全抑制补体活性,相反,其只需要以统计学上显著的量降低活性,例如降低至少约10%、或约20%、或约30%、或约40%、或约50%、或约60%、或约70%、或约80%、或约90%、或约95%。用于确定补体活性的抑制的方法是本领域已知的并且/或者描述于本文中。

[0485] 如本文中所用,术语“血清半衰期”或“血浆半衰期”在本公开的上下文中是指血清

中的sCR1缀合物的浓度或量例如由于降解和/或清除或通过自然机制隔离而降低50% (即, 一半) 所需的时间。本领域技术人员将认识到, 受试者中sCR1的血清半衰期取决于各种生理条件 (例如, 健康状况、体型/体重)。在健康人体受试者中, sCR1的血清半衰期约为70小时 (3天)。用于测定sCR1血清半衰期的方法是本领域已知的, 包括例如药代动力学分析。为了本公开的目的, “增加”或“增强的”血清半衰期是指与SEQ ID NO:2中所示的sCR1相比, sCR1变体的血清浓度降低50%所花的时间的升高或增加。

[0486] G-CSF是粒细胞产生的主要调节因子。G-CSF由骨髓基质细胞、内皮细胞、巨噬细胞和成纤维细胞产生, 并通过炎症刺激诱导产生。G-CSF通过G-CSF受体 (G-CSFR) 发挥作用, 该受体在早期髓系祖细胞、成熟嗜中性粒细胞、单核细胞/巨噬细胞、T淋巴细胞和B淋巴细胞以及内皮细胞上表达。

[0487] 本文对“粒细胞集落刺激因子” (G-CSF) 的提及包括 (G-CSF) 的天然形式、其突变体形式, 例如, 非格司亭和G-CSF的聚乙二醇化形式或非格司亭。该术语还涵盖保留与G-CSFR (例如, 人G-CSFR) 结合和诱导信号传导的活性的G-CSF的突变体形式。

[0488] 仅出于命名目的而非限制, 人G-CSFR的示例性序列示于NCBI参考序列:Np_000751.1中 (和示于SEQ ID NO:48中)。来自其它物种的G-CSFR的序列可以使用本文中和/或公开可用的数据库中提供的序列来确定并且/或者使用标准技术 (例如, 如Ausubel等人 (编辑), *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Pub. Associates and Wiley-Interscience (1988, 包括直至目前的所有更新) 或Sambrook等人, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989) 中所述的) 来确定。对人G-CSFR的提及可被缩写为hG-CSFR以及, 例如, 对食蟹猴G-CSFR的提及可被缩写为cynoG-CSFR。对可溶性G-CSFR的提及是指包含G-CSFR的配体结合区的多肽。G-CSFR的Ig和CRH结构域参与配体结合和受体二聚化 (Layton等人, *J. Biol. Chem.*, 272:29735-29741, 1997和Fukunaga等人, *EMBO J.* 10:2855-2865, 1991)。包含受体的这些部分的G-CSFR的可溶性形式已用于受体的各种研究, 并且受体的位置78、163和228处的游离半胱氨酸的突变有助于可溶性受体多肽的表达和分离 (Mine等人, *Biochem.*, 43:2458-2464 2004) 而不影响配体结合。

[0489] 如本文中所用, 术语“凝血因子”是指与印迹凝块的形成 (即, 血液凝结) 相关的因子。凝血因子是本领域已知的, 包括但不限于因子I、因子II、因子III、因子V、因子VII、因子VIII、因子IX、因子X、因子XI、因子XII和因子XIII或任何前述因子的激活形式。该术语还包括凝血因子的重组形式和/或其修饰形式, 例如, 如本领域已知的和/或本文所描述的。

[0490] 凝血因子XII, 也称为海格曼因子或FXII, 是一种血浆蛋白。其为因子XIIa (一种丝氨酸蛋白酶 (或丝氨酸内肽酶) 类的酶) 的酶原形式。在人中, 因子XII由F12基因编码。仅出于命名的目的而非限制, 人因子XII的示例性序列示于NCBI参考序列:NP_000496.2中; NCPI蛋白质登录号NP_000496和SEQ ID NO:65中。因子XII的附加序列可使用本文中和/或公开可用的数据库中提供的序列来确定并且/或者使用标准技术 (例如, 如Ausubel等人 (编辑), *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Pub. associates and Wiley-Interscience (1988年, 包括直至目前的所有更新) 或Sambrook等人, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989) 中所述的) 来确定。

[0491] 如本文中所用, 术语“因子XII抑制剂”或“FXII抑制剂”或“FXII的抑制剂”是指因

子XII (激活前,即其酶原)和激活的因子XII (FXIIa)之一或两者以及FXII的激活的抑制剂。因此,“FXII的一种或多种抑制剂”可以包括FXII和FXIIa(也称为 α FXIIa)之一或两者以及FXII的激活(包括FXIIa裂解产物FXIIa α 和FXIIa β (也称为FXII β))的抑制剂。FXII抑制剂涵盖野生型抑制剂的功能性变体和片段。功能变体或片段是保留野生型分子抑制FXII、FXIIa或FXII的激活的能力的至少50%(例如,约50%、或约60%、或约70%、或约80%、或约90%、或约95%、或约99%、或约100%)的分子。在一个实例中,FXII抑制剂是非内源性抑制剂;也就是说,它们不是天然存在于人体或动物体内的抑制剂。

[0492] 术语“酰胺裂解活性”是指本公开的蛋白催化另一多肽中至少一个肽键水解的能力。

[0493] 如本文中所用,术语“缀合”应理解为涵盖化学缀合,其可以是非共价或共价或基因缀合(也称为“融合”)。在一个实例中,缀合是共价的,例如二硫键。在一个实例中,本公开的缀合物是包含通过基因缀合连接的两个组分的融合蛋白。

[0494] 术语“重组”应理解为意指人工基因重组的产物。重组蛋白还涵盖当其在细胞、组织或受试者体内时,例如在其中表达时,通过人工重组手段表达的蛋白质。

[0495] 术语“蛋白质”应理解为包括单个多肽链,即通过肽键连接的一系列连续氨基酸或彼此共价或非共价连接的一系列多肽链(即多肽复合物)。例如,该系列多肽链可以使用合适的化学物质或二硫键共价连接。非共价键的实例包括氢键、离子键、范德华力和疏水相互作用。

[0496] 术语“多肽”或“多肽链”将从前述段落中理解为意指通过肽键连接的一系列连续氨基酸。

[0497] 本领域技术人员将意识到,“抗体”通常被认为是包含由多个多肽链(例如包含 V_L 的多肽和包含 V_H 的多肽)组成的可变区的蛋白质。抗体通常还包含恒定结构域,其中一些可以排列成恒定区,该恒定区包括恒定片段或在重链的情况下,可结晶片段(Fc)。 V_H 和 V_L 相互作用形成包含抗原结合区的Fv,该抗原结合区可以/能够与一种或几种密切相关的抗原特异性结合。一般来说,哺乳动物的轻链是 κ 轻链或 λ 轻链,哺乳动物的重链是 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 或 μ 。抗体可以是任何类型(例如,IgG、IgE、IgM、IgD、IgA和IgY)、类别(例如,IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA₁和IgA₂)或亚类。术语“抗体”还涵盖人源化抗体、“灵长类抗体(primatized antibody)、人抗体和嵌合抗体。

[0498] 术语“全长抗体”、“完整抗体”或“全抗体”可互换使用,指以其基本完整形式存在的抗体,与抗体的抗原结合片段相反。具体而言,全抗体包括那些包含Fc区的具有重链和轻链的抗体。恒定结构域可以是野生型序列恒定结构域(例如,人野生型序列恒定结构域)或其氨基酸序列变体。

[0499] “抗FXII抗体”包括与FXII的酶原和激活的蛋白(FXIIa)(包括FXII α 和FXIIa β 裂解片段)之一或两者结合并且/或者抑制其的抗体。在一些实例中,抗体与FXIIa或FXIIa的 α 或 β 链片段特异性结合。

[0500] 如本文中所用,术语“种系化的(germlined)”抗体是指这样的抗体,在所述抗体中将改变引入框架残基的一些或所有体细胞突变被逆转为基因组(例如,人基因组)中存在的原始序列。在这一点上,并非所有的变化都需要在种系化抗体中逆转。

[0501] 如本文中所用,“可变区”是指本文定义的抗体的轻链和/或重链中能够与抗原特

异性结合的部分,包括互补决定区(CDR)(即,CDR1、CDR2和CDR3,以及框架区域(FR))的氨基酸序列。示例性可变区包含三个或四个FR(例如,FR1、FR2、FR3和任选的FR4)以及三个CDR。在源自IgNAR的蛋白的情况下,该蛋白可能缺少CDR2。 V_H 是指重链的可变区。 V_L 是指轻链的可变区。

[0502] 如本文中所用,术语“互补决定区”(同义词CDR;即CDR1、CDR2和CDR3)是指其存在是抗原结合所必需的抗体可变区的氨基酸残基。每个可变区通常有标识为CDR1、CDR2和CDR3的三个CDR区。分配给CDR和FR的氨基酸位置可以根据Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1987和1991或本公开的执行中的其它编号系统来定义,所述其它编号系统是例如Chothia和Lesk J. Mol Biol. 196:901-917, 1987; Chothia等人 Nature 342, 877-883, 1989; 和/或 Al-Lazikani等人, J Mol Biol 273:927-948, 1997中的中的规范编号系统; Lefranc等人, Devel. And Compar. Immunol., 27:55-77, 2003的IMGT编号系统; 或 Honneger和 Plückthun J. Mol. Biol., 309:657-670, 2001的AH0编号系统。例如,根据Kabat的编号系统, V_H 框架区(FR)和CDR的位置如下:残基1-30(FR1)、残基31-35(CDR1)、残基36-49(FR2)、残基50-65(CDR2)、残基66-94(FR3)、残基95-102(CDR3)和残基103-113(FR4)。根据Kabat的编号系统, V_L FR和CDR的位置如下:残基1-23(FR1)、残基24-34(CDR1)、残基35-49(FR2)、残基50-56(CDR2)、残基57-88(FR3)、残基89-97(CDR3)和残基98-107(FR4)。本公开不限于由Kabat编号系统定义的FR和CDR,而是包括所有编号系统,包括上面论述的那些编号系统。在一个实例中,本文对CDR(或FR)的提及是关于根据Kabat编号系统的那些区域。

[0503] “框架区”(FR)是指除CDR残基外的可变区残基。

[0504] 如本文中所用,术语“Fv”应理解为任何蛋白质,无论是由多个多肽组成还是由单个多肽组成,其中 V_L 和 V_H 缔合并形成具有抗原结合位点的复合物,即能够与抗原特异性结合。形成抗原结合位点(或抗原结合结构域)的 V_H 和 V_L 可以在单个多肽链或不同的多肽链中。此外,本公开的Fv(以及本公开的任何蛋白质)可具有多个抗原结合位点,所述位点可以结合或可以不结合相同的抗原。该术语应理解为涵盖直接来源于抗体的片段以及对应于使用重组手段产生的这种片段的蛋白质。在一些实例中, V_H 不与重链恒定结构域(C_H)1连接并且/或者 V_L 不与轻链恒定结构域(C_L)连接。包含多肽或蛋白质的示例性Fv包括Fab片段、Fab'片段、F(ab')片段、scFv、双抗体、三抗体、四抗体或高级复合物,或与其恒定区或结构域(例如, C_H 2或 C_H 3结构域,例如微型抗体)连接的任何前述片段。“Fab片段”由免疫球蛋白的单价抗原结合片段组成,并且可通过用木瓜蛋白酶消化全抗体(以产生由完整轻链和重链的一部分组成的片段)来产生,或者可以使用重组手段来产生。抗体的“Fab'片段”可通过用胃蛋白酶处理全抗体,然后进行还原(以产生由完整轻链和包含 V_H 和单个恒定结构域的重链的一部分组成的分子)来获得。每个以这种方式处理的抗体获得两个Fab'片段。Fab'片段也可以通过重组手段产生。抗体的“F(ab')₂片段”由通过两个二硫键保持在一起的两个Fab'片段的二聚体组成,并且是通过用胃蛋白酶处理全抗体分子(而无需后续还原)而获得的。“Fab2”片段是包含两个使用例如亮氨酸拉链或 C_H 3结构域连接的Fab片段的重组片段。“单链Fv”或“scFv”是包含抗体的可变区片段(Fv)的重组分子,其中轻链可变区和重链可变区通过合适的柔性多肽接头共价连接。

[0505] 如本文中所用,关于化合物或其抗原结合位点与抗原的相互作用的术语“结合”意

指所述相互作用取决于抗原上特定结构(例如,抗原决定簇或表位)的存在。例如,抗体识别并结合特定的蛋白质结构而不是非蛋白质总体。如果抗体与表位“A”结合,在含有标记的“A”和蛋白质的反应中,含有表位“A”的分子(或游离的、未标记的“A”)的存在将减少与抗体结合的标记的“A”的量。

[0506] 如本文中所用,术语“特异性结合”或“特异性地结合”应理解为意指本公开的化合物与特定抗原或表达所述特定抗原的细胞的反应或缔合比与替代抗原或细胞的反应或结合更频繁、更迅速、持续时间更长和/或亲和力更强。例如,包含抗体Fc的缀合物与G-CSFR(例如,hG-CSFR)结合的亲和力远大于(例如,20倍或40倍或60倍或80倍至100倍或150倍或200倍)其与其它细胞因子受体或与通常被多反应性天然抗体(即,被已知与多种天然存在于人中的抗原结合的天然存在的抗体)识别的抗原结合的亲和力。一般而言,但不是必须的,对结合的提及意指特定的结合,并且每个术语应被理解为对另一个术语提供明确的支持。

[0507] 如本文中所用,术语“表位”(同义词“抗原决定簇”)应理解为意指与包含抗体的抗原结合位点的蛋白结合的hG-CSFR的区域。该术语不一定限于与蛋白质接触的特定残基或结构。例如,该术语包括跨越蛋白质所接触的氨基酸的区域和/或该区域之外的5-10个或2-5个或1-3个氨基酸。在一些实例中,该表位包含一系列在hG-CSFR折叠时彼此靠近的不连续的氨基酸,即“构象表位”。例如,构象表位包含对应于SEQ ID NO:48的111-115、170-176、218-234和/或286-300的一个或多个或两个或更多个或所有区域中的氨基酸。本领域技术人员还将意识到,术语“表位”不限于肽或多肽。例如,术语“表位”包括分子的化学活性表面基团诸如糖侧链、磷酸基侧链或磺酰基侧链,并且在某些实例中,可以具有特定的三维结构特征和/或特定的电荷特征。

[0508] 术语“竞争性抑制”应理解为意指本公开的蛋白质(或其抗原结合位点)减少或阻止所述抗体或蛋白质与G-CSFR,例如与hG-CSFR或因子XII和/或因子XIIa的结合。这可能是由于蛋白质(或抗原结合位点)和抗体与同一或重叠的表位结合导致的。从上述内容可以明显看出,蛋白质不需要完全抑制抗体的结合,相反,其只需要以统计学上显著的量减少结合,例如,减少至少约10%或20%或30%或40%或50%或60%或70%或80%或90%或95%的结合。优选地,蛋白质将抗体的结合减少至少约30%,更优选减少至少约50%,更优选减少至少约70%,更优选减少至少约75%,甚至更优选减少至少约80%或85%,甚至更优选减少至少约90%。用于确定结合的竞争性抑制的方法是本领域已知的并且/或者描述于本文中。例如,在蛋白质存在或不存在的条件下,将抗体暴露于G-CSFR或因子XII。如果在蛋白质存在的情况下抗体结合少于在蛋白质不存在的情况下的抗体结合,则认为蛋白质竞争性抑制抗体的结合。在一个实例中,竞争性抑制不是由空间位阻造成的。

[0509] 两个表位上下文中的“重叠”应理解为意指两个表位共享足够数量的氨基酸残基,以允许与一个表位结合的蛋白质(或其抗原结合位点)竞争性抑制与另一个表位结合的蛋白质(或抗原结合位点)的结合。例如,“重叠”表位共享至少1个或2个或3个或4个或5个或6个或7个或8个或9个或20个氨基酸。

[0510] 如本文中所用,术语“中和”应理解为意指化合物能够通过G-CSFR或因子XII/XIIa介导的活性阻断、减少或防止细胞中G-CSF介导的信号传导。测定中和的方法是本领域已知的并且/或者描述于本文。

[0511] 如本文中所用,术语“拮抗剂”应理解为意指蛋白质能够阻断、减少或防止凝血因子的激活和/或活性。用于确定拮抗的方法是本领域已知的并且/或者描述于本文。

[0512] 短语“保守氨基酸取代”是指用具有相似侧链和/或亲疏水性 (hydropathicity) 和/或亲水性 (hydrophilicity) 的氨基酸残基置换或取代氨基酸残基。本领域已经定义了具有相似侧链的氨基酸残基家族,包括碱性侧链 (例如,赖氨酸、精氨酸、组氨酸)、酸性侧链 (例如,天冬氨酸、谷氨酸)、不带电荷的极性侧链 (例如,甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸、半胱氨酸)、非极性侧链 (例如,丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、蛋氨酸、色氨酸)、 β -支链侧链 (例如,苏氨酸、缬氨酸、异亮氨酸) 和芳香族侧链 (例如,酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、组氨酸)。亲疏水性指数描述于例如Kyte和Doolittle J. Mol. Biol., 157:105-132, 1982中,亲水性指数描述于例如US4554101中。

[0513] 如本文中所用,术语“疾患”是指对正常功能的破坏或干扰,并且不限于任何特定的疾患,并且将包括疾病或病症。

[0514] “补体介导的”病症、“嗜中性粒细胞介导的”病症和/或“凝血”障碍意指该病症至少部分地分别由补体、嗜中性粒细胞和/或凝血因子介导。

[0515] 如本文中所用,有发展疾病或疾患或其复发或复发的“风险”的受试者可以具有或可以不具有可检测的疾病或疾病症状,并且在根据本公开的治疗之前可以表现出或可以不表现出可检测的疾病或疾病症状。“有风险”表示受试者具有一个或多个风险因素,所述风险因素是与疾病或疾患发展相关的可测量的参数,如本领域已知的和/或本文所述的。

[0516] 如本文中所用,术语“治疗 (treating)”、“治疗 (treat)”或“治疗 (treatment)”包括施用本文所述的缀合物和/或组合物,从而减轻或消除指定疾病或疾患的至少一种症状或减缓疾病或疾患的进展。

[0517] 如本文中所用,术语“预防 (preventing)”、“预防 (prevent)”或“预防 (prevention)”包括针对个体中指定疾病或疾患的发生或复发提供预防。个体可能有患病或疾病复发的倾向或风险,但尚未被诊断患有疾病或疾病复发。

[0518] 如本文中所用,术语“受试者”应理解为意指包括人在内的任何动物,例如哺乳动物。示例性受试者包括但不限于人和非人灵长类动物。例如,受试者是人。

[0519] 可溶性补体受体1型变体缀合物

[0520] 本公开提供了用于本文所述任何方法的sCR1缀合物。

[0521] sCR1变体

[0522] 在一个实例中,本公开提供了包含sCR1变体的sCR1缀合物,其中与包含SEQ ID NO:2中所示的序列的缀合物相比,所述sCR1变体具有提高的或增强的补体抑制活性。本发明人已经确定,包含SEQ ID NO:1的残基42至939和/或残基490至1392的sCR1变体具有提高的和/或增强的补体抑制活性。

[0523] 本公开提供了可溶性补体受体1型 (sCR1) 变体缀合物,其包含:

[0524] (i) 包含选自以下序列的氨基酸序列的sCR1变体:

[0525] a) 对应于SEQ ID NO:1的氨基酸42至939的氨基酸序列;

[0526] b) 对应于SEQ ID NO:1的氨基酸490至1392的氨基酸序列;和

[0527] (ii) 包含抗原结合结构域的蛋白质,所述抗原结合结构域与靶标结合并抑制通过靶标或经由靶标进行的信号传导。

[0528] 本公开还提供了可溶性补体受体1型 (sCR1) 变体缀合物,其包含:

[0529] (i) 包含选自以下序列的氨基酸序列的sCR1变体:

[0530] a) 对应于SEQ ID NO:1的氨基酸42至939的氨基酸序列;

[0531] b) 对应于SEQ ID NO:1的氨基酸490至1392的氨基酸序列;和

[0532] (ii) 包含与凝血因子结合的抗原结合结构域的蛋白。

[0533] 例如,本发明人已鉴定了SEQ ID NO:1中所示的序列中可被删除而不丧失功能或者导致功能提高的氨基酸残基。在一个实例中,与SEQ ID NO:1中所示的序列相比,sCR1变体包含489至1073个氨基酸的缺失。在一个实例中,与SEQ ID NO:1中所示的序列相比,sCR1变体包含489个或620个或1068个或1073个氨基酸的缺失。

[0534] 例如,本公开提供了与SEQ ID NO:1中所示的序列相比包含898至1482个氨基酸的截短的sCR1。例如,与SEQ ID NO:1中所示的序列相比,截短的sCR1包含898个或903个或1351个或1482个氨基酸。

[0535] 在一个实例中,本公开的sCR1变体包含SEQ ID NO:1中所示的序列的变体,其中变体序列包含对应于SEQ ID NO:1的氨基酸42至1392的氨基酸序列。

[0536] 在一个实例中,本公开的sCR1变体包含SEQ ID NO:1中所示的序列的变体,其中所述变体序列包含对应于SEQ ID NO:1的氨基酸42至1392的氨基酸序列。

[0537] 在一个实例中,本公开的sCR1变体包含SEQ ID NO:1中所示的序列的变体,其中所述变体序列包含对应于SEQ ID NO:1的氨基酸490至1392的氨基酸序列。

[0538] 在一个实例中,本公开的sCR1变体包含SEQ ID NO:1中所示的序列的变体,其中所述变体序列包含对应于SEQ ID NO:1的氨基酸490至1971的氨基酸序列。

[0539] 在一个实例中,本公开的sCR1变体不包含SEQ ID NO:1和/或SEQ ID NO:2中所示的序列或不由所述序列组成。

[0540] 在一个实例中,本公开的sCR1变体不包含对应于SEQ ID NO:1的氨基酸1至41的氨基酸序列。

[0541] 在一个实例中,本公开的sCR1变体不包含对应于SEQ ID NO:1的氨基酸940至1971的氨基酸序列。

[0542] 在一个实例中,本公开的sCR1变体不包含对应于SEQ ID NO:1的氨基酸1393至1971的氨基酸序列。

[0543] 在一个实例中,本公开的sCR1变体不包含对应于SEQ ID NO:1的氨基酸1至489的氨基酸序列。

[0544] 在一个实例中,sCR1变体是单体的(即,sCR1变体的一个拷贝)。

[0545] 在一个实例中,sCR1变体是二聚的或二聚化的(即,sCR1变体的两个拷贝在融合蛋白中连接)。

[0546] 在一个实例中,sCR1变体是多聚的,或多聚体化的(即,sCR1变体的多个拷贝在融合蛋白中连接)。

[0547] 用于实现sCR1变体二聚化或多聚化的方法是本领域已知的并且/或者描述于本文中,包括例如两种或多种sCR1变体之间的直接缀合或者间接结合(例如,通过两个或更多个sCR1变体之间的接头)。在一个实例中,二聚化或多聚化是通过化学缀合(例如,通过二硫键或脒氨酸结)或通过基因融合形成的。

- [0548] 在一个实例中,将两个或更多个相同的sCR1变体融合(即,表达为融合蛋白)。
- [0549] 在一个实例中,将两种或更多种不同的sCR1变体融合(即,表达为融合蛋白)。
- [0550] 在一个实例中,二聚化或多聚化的sCR1变体在sCR1变体之间包含接头。
- [0551] 在一个实例中,本公开提供了包含两种或更多种含有多聚化结构域的sCR1变体的多聚体蛋白,其中多聚化结构域相互作用形成多聚体蛋白。
- [0552] 在一个实例中,多聚体蛋白中的每个sCR1变体包含一个sCR1变体。在另一个实例中,多聚体蛋白中的一个或多个sCR1变体包含两个或多个sCR1变体,例如,所述变体在融合蛋白中连接。
- [0553] 在一个实例中,多聚化结构域包含免疫球蛋白铰链结构域。
- [0554] 在一个实例中,多聚化结构域是亮氨酸拉链结构域、胱氨酸结或抗体Fc区。例如,多聚化结构域是亮氨酸拉链结构域。合适的亮氨酸拉链多肽在本领域是已知的,包括c-Jun和c-Fos亮氨酸拉链结构域。亮氨酸拉链融合描述于Riley等人,Protein Eng. (1996)中,该文献通过引用并入本文。在另一个实例中,多聚化结构域是胱氨酸结。例如,胱氨酸结包含长达60个氨基酸,包括三个或更多交织二硫键的核心结构域。在另一个实例中,多聚化结构域是抗体Fc区(例如,如本文所述的)。
- [0555] 在一个实例中,多聚化的sCR1变体是线性的。
- [0556] 在一个实例中,多聚化的sCR1变体是环形的。例如,多聚体化的sCR1变体可以包含分选酶裂解位点,如Popp,M.W.等人PNAS (2011) (通过引用并入本文)中描述的。
- [0557] 在一个实例中,用于本公开的sCR1变体包含至少两种唾液酸化的聚糖(例如,二、三或四唾液酸化的聚糖)。例如,用于本文所述任何方法的组合物包含唾液酸化的sCR1变体糖形。在一个实例中,用于本文所述任何方法的唾液酸化的sCR1变体糖形包括二、三或四唾液酸化的糖形。用于产生包含至少两种唾液酸化聚糖(例如,二、三或四唾液酸化聚糖)的变体sCR1糖形的方法对于本领域技术人员来说是显而易见的并且/或者描述于本文中。
- [0558] 用于确定本公开的sCR1变体的生物活性的示例性方法对于本领域技术人员来说是显而易见的并且/或者描述于本文中。例如,本文描述了用于测定经典、凝集素和/或替代途径的抑制活性的方法。
- [0559] 包含抗原结合域的蛋白质
- [0560] 本公开提供了与包含抗原结合域的蛋白质缀合的sCR1变体,所述抗原结合域与靶标结合并抑制通过靶标或经由靶标进行的信号传导。例如,所述蛋白质至少包含 V_H 和 V_L ,其中 V_H 和 V_L 结合形成包含抗原结合结构域的Fv。
- [0561] 在一个实例中,抗原结合结构域与靶标结合或特异性结合并中和信号传导。
- [0562] 在一个实例中,所述蛋白质与G-CSF或G-CSFR结合或特异性结合,并中和G-CSF信号传导。例如,所述蛋白质与G-CSF结合或特异性结合,并中和G-CSF信号传导。在另一个实例中,所述蛋白质与G-CSFR结合或特异性结合并中和G-CSF信号传导。
- [0563] 本公开还提供了与蛋白质缀合的sCR1变体,所述蛋白质包含与凝血因子结合的抗原结合结构域。例如,所述蛋白质至少包含 V_H 和 V_L ,其中 V_H 和 V_L 结合形成包含抗原结合结构域的Fv。
- [0564] 在一个实例中,抗原结合域与凝血因子结合或特异性结合并中和活性。例如,凝血因子是因子XII和/或激活的因子XII (FXIIa)。在另一个实例中,凝血因子是因子XI和/或激

活的因子XI (FXIa)。

[0565] 在一个实例中,所述蛋白质与因子XII和/或激活的因子XII (FXIIa) 结合或特异性结合,并拮抗因子XII和/或因子XIIa的激活并且/或者拮抗因子XII和/或因子XIIa的活性。例如,所述蛋白质与因子XII结合或特异性结合,并拮抗因子XII和/或因子XIIa的活性。例如,所述蛋白质与因子XII结合或特异性结合,并抑制因子XII对因子XIIa的激活(即,拮抗激活)。

[0566] 在另一个实例中,所述蛋白质与因子XI和/或激活的因子XI (FXIa) 结合或特异性结合,并拮抗因子XI和/或因子XIa的激活并且/或者拮抗因子XI和/或因子XIa的活性。例如,所述蛋白与因子XI结合或特异性结合,并拮抗因子XI和/或因子XIa的活性。例如,所述蛋白质与因子XI结合或特异性结合,并抑制因子XI对因子XIa的激活(即,拮抗激活)。

[0567] 抗体和抗体片段

[0568] 在一个实例中,包含与靶标结合并抑制通过靶标或经由靶标进行的信号传导的抗原结合结构域的蛋白质是抗体或抗原结合片段。例如,所述蛋白质是与G-CSF或G-CSFR结合的抗体或抗原结合片段。例如,所述蛋白质是与G-CSFR结合的抗体或抗原结合片段。在另一个实例中,所述蛋白质是与G-CSF结合的抗体或抗原结合片段。

[0569] 在一个实例中,包含与凝血因子结合的抗原结合结构域的蛋白质是抗体或抗原结合片段。例如,蛋白质是与因子XII或激活的因子XII (FXIIa) 结合的抗体或抗原结合片段。例如,所述蛋白质是与因子XII结合的抗体或抗原结合片段。在另一个实例中,所述蛋白质是与激活的因子XII (FXIIa) 结合的抗体或抗原结合片段。

[0570] 用于产生抗体的方法是本领域已知的并且/或者描述于Harlow和Lane (编辑) Antibodies:A Laboratory Manual,Cold Spring Harbor Laboratory, (1988) 中。通常,在此类方法中,将任选地与任何合适或期望的载体、佐剂或药学上可接受的赋形剂一起配制的G-CSFR或G-CSF (例如,hG-CSFR或hG-CSF) 或因子XII (例如,hFXII) 或其区域(例如,胞外结构域) 或其免疫原性片段或表位或表达并展示所述片段或表位(即,免疫原) 的细胞,施用于非人动物,例如小鼠、鸡、大鼠、兔、豚鼠、狗、马、牛、山羊或猪。免疫原可以通过鼻内、肌内、皮下、静脉内、皮内、腹膜内或通过其它已知途径施用。

[0571] 单克隆抗体是本公开所设想的抗体的一种示例性形式。术语“单克隆抗体”或“mAb”是指能够与一种或多种相同抗原、例如与所述抗原内的同一表位结合的同质抗体群。该术语并不旨在限制抗体的来源或其制备方式。

[0572] 对于单克隆抗体的生产,可以使用多种已知技术中的任一种,例如US4196265或Harlow和Lane (1988) (同上) 中举例说明的方法。

[0573] 或者,ABL-MYC技术 (NeoClone, Madison WI 53713, USA) 用于产生分泌MAb的细胞系(例如,如Largaespada等人, J. Immunol. Methods. 197:85-95, 1996中所描述的)。

[0574] 例如,如US6300064和/或US5885793中所描述的,抗体也可通过筛选展示文库(例如,噬菌体展示文库) 来产生或分离。例如,本发明人已从噬菌体展示文库中分离出完全人抗体。

[0575] 本公开的抗体可以是合成抗体。例如,抗体是嵌合抗体、人源化抗体、人抗体或去免疫抗体。

[0576] 在一个实例中,本文所述的抗体是嵌合抗体。术语“嵌合抗体”是指这样的抗体,其

中重链和/或轻链的一部分与来源于特定物种(例如,鼠,诸如小鼠)或属于特定抗体类别或亚类的抗体中的相应序列相同或同源,而一条或多条链的其余部分与来源于另一物种(例如,灵长类动物,诸如人)或属于另一抗体类别或亚类的抗体中的相应序列相同或同源。用于产生嵌合抗体的方法描述于例如US4816567和US5807715中。

[0577] 本公开的抗体可以是人源化的或人的。

[0578] 术语“人源化抗体”应理解为指嵌合抗体的亚类,其具有源自非人物种的抗体的抗原结合位点或可变区以及基于人抗体的结构和/或序列的其余抗体结构。在人源化抗体中,抗原结合位点通常包含来自非人抗体的互补决定区(CDR),该互补决定区被移植到人抗体的可变区中合适的FR上,而其余区域来自人抗体。抗原结合位点可以是野生型的(即,与非人抗体的抗原结合位点相同)或被一个或多个氨基酸取代修饰。在一些情况下,人抗体的FR残基被相应的非人残基替代。

[0579] 用于人源化非人抗体或其部分(例如,可变区)的方法是本领域已知的。可以按照US5225539或US5585089的方法进行人性化。不排除用于对抗体进行人源化的其它方法。

[0580] 如本文中所用,术语“人抗体”是指具有可变区(例如, V_H 、 V_L)和任选的恒定区的抗体,所述恒定区来源于或对应于在人中,例如在人种系或体细胞中发现的序列。

[0581] 用于本公开的另外的示例性抗体或其抗原结合片段在本文中有描述或者是本领域已知的,并且包括:

[0582] • 合成人源化抗体或其片段,例如包括含有来自新大陆灵长类动物(New World primate)抗体可变区的FR的可变区和来自非新大陆灵长类动物抗体可变区的CDR的抗体(例如,通过W02007019620中描述的方法产生的)。

[0583] • 灵长类抗体或其片段,例如包含一个或多个来自非人灵长类动物(例如,食蟹猴)免疫后产生的抗体的可变区的抗体(例如,通过US6113898中描述的方法产生的)。

[0584] • 去免疫抗体或其抗原结合片段,例如去除(即突变)一个或多个表位,例如B细胞表位或T细胞表位,从而降低受试者将产生针对所述抗体或蛋白质的免疫应答的可能性的抗体和片段(例如,如W02000034317和W02004108158中所描述的)。

[0585] • 双特异性抗体或其片段,例如包含对不同抗原或表位具有特异性的两种类型抗体或抗体片段(例如,两种半抗体)的抗体(例如,如US5731168中所描述的)。

[0586] 本文描述了与G-CSF或G-CSFR结合的示例性人抗体,包括C1.2和C1.2G和/或其可变区。与非人抗体相比,这些人抗体在人体内提供了降低的免疫原性的有利方面。W02012171057中描述了示例性抗体,所述文献通过引用并入本文。适合于根据本公开方法使用的其它抗体包括W02018/145206中描述的那些。

[0587] 本文中描述了示例性人因子XII抗体,包括3F7、3F7G和亲和力成熟3F7和/或其可变区。另一种示例性抗体是抗FXII抗体加达西单抗(garadacimab)。与非人抗体相比,这些人抗体在人体内提供了降低的免疫原性的有利方面。示例性抗体描述于通过引用并入本文的W02013/014092、W02009/067660、W02009/154461、W02010/080623、W02013/167669、W02016/207858、W02017/015619、W02017/162791、W02017/127468和W02017/2183711中。饮食可变区的另外的抗体和蛋白质描述于W02006/066878中和Ravon等人,Blood 86:4134-43(1995)中。

[0588] 含抗原结合结构域的蛋白质

[0589] 在一些实例中,本公开的蛋白质是作为单结构域抗体或包含单结构域抗体的蛋白质(其可与术语“结构域抗体”或“dAb”互换使用)。单结构域抗体是包含抗体的全部或部分重链可变区的单个多肽链。在某些实例中,单结构域抗体是人单结构域抗体(Domantis, Inc., Waltham, MA; 参见,例如,US6248516)。

[0590] 在一些实例中,本公开的蛋白质是双抗体、三抗体、四抗体或高级蛋白质复合物(诸如W01998/044001和/或W01994/007921中描述的那些)或包含所述抗体或高级蛋白质复合物。

[0591] 在一些实例中,本公开的蛋白质是scFv或包含scFv。本领域技术人员将意识到,scFvs在单条多肽链中包含V_H区和V_L区,并且在V_H与V_L之间包含多肽接头,这使得scFv能够形成抗原结合(即,单条多肽链的V_H与V_L相互缔合形成Fv)所需的结构。例如,接头包含超过12个氨基酸残基,其中(Gly₄Ser)₃是对scFv更有利的接头之一。

[0592] 在一些实例中,本公开的蛋白质是重链抗体或包含重链抗体。重链抗体在结构上不同于许多其它形式的抗体,因为它们包含重链,但不包含轻链。因此,这些抗体也被称为“仅有重链的抗体”。重链抗体存在于,例如,骆驼科动物和软骨鱼类中(也称为IgNAR)。来自骆驼科动物的重链抗体及其可变区以及它们的生产和/或分离和/或使用的一般性描述除其它以外可见于以下参考文献W01994/04678、W01997/49805和W0 1997/49805中。软骨鱼的重链抗体及其可变区以及它们的生产和/或分离和/或使用的一般性描述除其它以外可见于W02005/118629中。

[0593] 其它抗体和抗体片段

[0594] 本公开还设想了其它抗体和抗体片段,诸如:

[0595] (i) 如US5,731,168中描述的“钥匙和孔”双特异性蛋白质;

[0596] (ii) 异源缀合的蛋白质,例如,如UUS4,676,980中所描述的;

[0597] (iii) 使用化学交联剂产生的异源缀合蛋白质,例如,如US4,676,980中所描述的;以及

[0598] (iv) Fab₃(例如,如EP19930302894中所描述的)。

[0599] 稳定化的蛋白质

[0600] 本公开的蛋白质可包含IgG4恒定区或稳定化的IgG4恒定区。术语“稳定化的IgG4恒定区”将被理解为意指已被修饰以减少Fab臂交换或经历Fab臂交换或半抗体形成的倾向或形成半抗体的倾向的IgG4恒定区。“Fab臂交换”是指一种类型的针对人IgG4的蛋白质修饰,其中IgG4重链和附接的轻链(半分子)交换成另一IgG4分子的重-轻链对交换。因此,IgG4分子可以获得识别两种不同抗原的两个不同的Fab臂(产生双特异性分子)。Fab臂交换在体内天然发生,并且可以通过纯化的血细胞或还原剂诸如还原型谷胱甘肽在体外诱导。当IgG4抗体解离形成两个分子(每个分子包含单条重链和单条轻链)时,就形成了“半抗体”。

[0601] 在一个实例中,根据Kabat系统(Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest Washington DC United States Department of Health and Human Services,1987和/或1991),稳定化的IgG4恒定区包含铰链区的位置241处的脯氨酸。根据EU编号系统(Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest Washington DC United States Department of Health and Human Services,2001和

Edelman等人, Proc. Natl. Acad. USA, 63, 78-85, 1969), 该位置对应于铰链区的位置228。在人IgG4中, 该残基通常是丝氨酸。丝氨酸取代脯氨酸后, IgG4铰链区包含序列CPPC。在这一点上, 本领域技术人员将意识到“铰链区”是抗体重链恒定区的富含脯氨酸的部分, 其连接赋予抗体的两个Fab臂可动性的Fc区和Fab区。铰链区包括参与重链间二硫键的半胱氨酸残基。根据Kabat的编号系统, 其通常被定义为从人IgG1的Glu226延伸到Pro243。通过将形成重链间二硫化物(S-S)键的第一个和最后一个半胱氨酸残基放置在相同的位置, 可将其它IgG同种型的铰链区与IgG1序列对齐(参见例如W02010/080538)。

[0602] 缀合

[0603] 用于sCR1变体与包含抗原结合结构域的蛋白质的缀合方法对本领域技术人员来说是显而易见的并且/或者描述于本文中。本公开设想了缀合(即, 结合)的所有形式和方法, 包括, 例如, sCR1变体与包含如本文所述的抗原结合结构域的蛋白质之间的直接缀合或间接结合(例如, 借助于sCR1变体与包含抗原结合结构域的蛋白质之间的接头)。在一个实例中, 缀合物通过化学缀合(例如, 通过胺键或二硫键)或通过基因融合形成。

[0604] 在一个实例中, 本公开的sCR1变体与包含抗原结合域的蛋白质缀合, 所述抗原结合域与靶标结合并抑制通过靶标或经由靶标进行的信号传导。在另一个实例中, 本公开的sCR1变体与包含抗原结合域的蛋白质缀合, 所述抗原结合域与血液凝固因子结合。例如, 蛋白质可与sCR1变体直接或间接结合(例如, 在间接结合的情况下可以包含接头)。

[0605] 在一个实例中, sCR1变体通过胺键与包含抗原结合结构域的蛋白质缀合。

[0606] 在一个实例中, 本公开提供了包含sCR1变体和含抗原结合结构域的蛋白质的融合蛋白。例如, 含抗原结合结构域的蛋白质位于sCR1变体的N端、sCR1变体的C端或其任意组合。

[0607] 在一个实例中, sCR1变体通过接头与含抗原结合结构域的蛋白质缀合。例如, 接头是肽接头。

[0608] 在一个实例中, 接头是柔性接头。“柔性”接头是在溶液中没有固定结构(二级或三级结构)的氨基酸序列。因此, 这种柔性接头可以自由采用多种构象。适用于本公开的柔性接头是本领域已知的。用于本发明的柔性接头的实例是接头序列SGGGGS/GGGGS/GGGGS或(Gly4Ser)3。W01999/045132中也公开了柔性接头。

[0609] 接头可包含基本上不阻碍结合区与其靶标相互作用的任何氨基酸序列。柔性接头序列的优选氨基酸残基包括但不限于甘氨酸、丙氨酸、丝氨酸、苏氨酸、脯氨酸、赖氨酸、精氨酸、谷氨酰胺和谷氨酸。

[0610] 结合区之间的接头序列优选包含五个或更多个氨基酸残基。根据本公开的柔性接头序列由5个或更多个残基, 优选5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个或20个或25个或30个或更多个残基组成。在本发明的高度优选实施方案中, 柔性接头序列由5个、7个、10个、13个、15个、16个、20个或30个残基组成。

[0611] 在一个实例中, 柔性接头具有根据SEQ ID NO:31的氨基酸序列, 即SGGGSGGGSGGS(GS13)。

[0612] 在一个实例中, 柔性接头具有根据SEQ ID NO:32的氨基酸序列, 即GGGGSGGGSGGGGS(GS15)。

[0613] 在一个实例中, 柔性接头具有根据SEQ ID NO:33的氨基酸序列, 即SGGGSGGGSGGGGS(GS16)。

[0614] 在一个实例中,柔性接头具有根据SEQ ID NO:55的氨基酸序列,即GGGSGGGSGGGSGGGGS (GS16)。

[0615] 在一个实例中,柔性接头具有根据SEQ ID NO:34的氨基酸序列,即GGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS (GS20)。

[0616] 在一个实例中,柔性接头具有根据SEQ ID NO:35的氨基酸序列,即SGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGS (GS30)。

[0617] 包含可与本公开的sCR1变体缀合的抗原结合结构域的示例性蛋白质以及用于这种缀合的方法在本领域是已知的,并且描述于本文中。

[0618] 抑制补体活性和/或G-CSF活性和/或因子XII/XIIa活性和/或因子XI/XIa活性

[0619] 例如,本公开提供了抑制受试者中的补体活性的方法,其包括向受试者施用本公开的可溶性补体受体1型(sCR1)缀合物。

[0620] 例如,本公开还提供了抑制受试者中的G-CSF活性的方法,其包括向受试者施用本公开的可溶性补体受体1型(sCR1)缀合物。

[0621] 例如,本公开还提供了抑制受试者中的补体活性和G-CSF活性的方法,其包括向受试者施用本公开的可溶性补体受体1型(sCR1)缀合物。

[0622] 例如,本公开还提供了在受试者中拮抗因子XII和/或因子XIIa的活性并且/或者拮抗因子XII和/或因子XIIa的激活的方法,其包括向受试者施用本公开的可溶性补体受体1型(sCR1)缀合物。

[0623] 例如,本公开还提供了在受试者中抑制补体活性并且/或者拮抗因子XII和/或因子XIIa的活性并且/或者拮抗因子XII和/或因子XIIa的激活的方法,其包括向受试者施用本公开的可溶性补体受体1型(sCR1)缀合物。

[0624] 例如,本公开还提供了在受试者中拮抗因子XI和/或因子XIa的活性并且/或者拮抗因子XI和/或因子XIa的激活的方法,其包括向受试者施用本公开的可溶性补体受体1型(sCR1)缀合物。

[0625] 例如,本公开还提供了在受试者中抑制补体活性并且/或者拮抗因子XI和/或因子XIa的活性并且/或者拮抗因子XI和/或因子XIa的激活的方法,其包括向受试者施用本公开的可溶性补体受体1型(sCR1)缀合物。

[0626] 本公开还提供了治疗或预防受试者的疾病或疾患的方法,所述方法包括向受试者施用本公开的sCR1缀合物或包含本公开的sCR1缀合物的组合物。在一个实例中,本公开提供了治疗有需要的受试者的疾病或疾患的方法。

[0627] 本公开还提供了本公开的sCR1缀合物的包含所述sCR1缀合物的组合物用于治疗或预防受试者的疾病或疾患的用途。

[0628] 在一个实例中,本公开提供了本公开的sCR1-抗G-CSFR缀合物用于治疗或预防有需要的受试者的疾病或疾患的用途。

[0629] 在一个实例中,本公开还提供了本公开的sCR1-抗因子XII缀合物用于治疗或预防有需要的受试者的疾病或疾患的用途。在另一个实例中,本公开提供了本公开的sCR1-抗因子XIIa缀合物用于治疗或预防有需要的受试者的疾病或疾患的用途。在又一个实例中,本公开提供了本公开的sCR1-抗因子XII/XIIa缀合物用于治疗或预防有需要的受试者的疾病或疾患的用途。

[0630] 在一个实例中,本公开提供了本公开的sCR1-抗因子XI缀合物用于治疗或预防有需要的受试者的疾病或疾患的用途。在另一个实例中,本公开提供了本公开的SCR1-抗因子XIa缀合物用于治疗或预防有需要的受试者的疾病或疾患的用途。在另一个实例中,本公开提供了本公开的SCR 1-抗因子XI/XIa缀合物用于治疗或预防有需要的受试者的疾病或疾患的用途。

[0631] 在一个实例中,所述方法包括抑制经典途径、凝集素途径和/或替代补体途径中的活性。例如,所述方法包括施用本公开的sCR1缀合物来抑制经典补体途径的激活。在另一个实例中,所述方法包括施用本公开的sCR1缀合物来抑制凝集素途径的激活。在另一个实例中,所述方法包括施用本公开的sCR1缀合物来抑制替代补体途径的激活。

[0632] 在一个实例中,所述方法包括抑制外源性补体途径中的活性。例如,所述方法包括施用本公开的sCR1缀合物来抑制外源性补体途径的激活。

[0633] 在一个实例中,疾病或疾患是补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍。

[0634] 在一个实例中,受试者患有补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍。补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍可以是遗传的或获得的。

[0635] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍选自炎性关节疾患、炎性关节炎、炎性眼疾患、炎性肺部疾患、炎性神经疾患、自身免疫性肠病疾患、银屑病、癌症(包括其血管生成)或其转移、实体器官移植(例如,肺和/或肾移植(包括抗体介导的排斥))、移植前、移植期间或移植后的缺血再灌注损伤、移植功能延迟、哮喘及其恶化形式、嗜中性皮肤病、嗜中性皮肤损伤、缺血性中风伴再灌注、神经创伤性病症、躯体创伤、缺血-再灌注损伤(IRI,包括心肌IRI、肠IRI、肝IRI和/或胰腺IRI)、静脉、动脉或毛细血管血栓形成、心脏内血栓形成、接触介导的血栓-炎症、人或动物受试者的血液与人工表面接触期间和/或之后的血栓形成、间质性肺病、炎症、神经炎症性疾病、纤维蛋白溶解、血管生成、血栓-炎性疾病、与FXII/FXII诱导的激肽形成相关的疾病、心房颤动、急性冠状动脉综合征(ACS)、急性肢体缺血、急性呼吸窘迫综合征(ARDS;或急性肺损伤)和狼疮性肾炎(包括急性狼疮性肾炎或慢性狼疮性肾炎)。

[0636] 在一个实例中,补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍选自阵发性夜间血红蛋白尿症(PNH)、非典型溶血尿毒综合征(aHUS)、血小板减少性紫癜(TTP)、血栓性微血管病、C3肾小球病、膜增生性肾小球肾炎(包括抗Thy 1肾小球肾炎、抗conA弥漫性增生性肾小球肾炎和/或被动型海曼肾炎)和/或格林-巴利综合征、重症肌无力(包括自身免疫性myasthenia gravis、脱髓鞘过敏性脑脊髓炎、IgG免疫复杂肺泡炎、反向被动型阿图斯反应)、系统性红斑狼疮(SLE)、IgA肾病、自身免疫性溶血性贫血、天疱疮(包括寻常型天疱疮)、类天疱疮(包括大疱性类天疱疮)、抗磷脂综合征、多发性外伤、血液透析、感染后HUS、黄斑变性、ANCA相关性脉管炎、动脉粥样硬化、情绪障碍、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病(CIDP)、过敏反应、脑疟疾、皮炎、骨关节炎、痴呆、青光眼、糖尿病性血管病、心肌梗死、抗肾小球基底膜(GBM)肾炎(或古德帕斯丘综合征)、自身免疫性癫痫、疱疹样皮炎、伴多血管炎的嗜酸性肉芽肿病(EGPA;或丘尔-斯特劳斯综合征)、**Sjögren**综合征和**Sjögren**综合征脉管炎。

[0637] 补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍的诊断方法对本领域

技术人员来说是显而易见的,包括例如溶血经典补体途径(CH-50)测试、溶血替代补体途径(AP-50)测试、免疫复合物病(immune complex diseases)的筛查、测试狼疮的抗核血清学、尿液分析和全血细胞计数(CBC)。

[0638] 在一个实例中,所述方法包括抑制受试者中的G-CSF活性。例如,该方法包括施用本公开的sCR1缀合物来抑制G-CSF信号传导途径的激活。

[0639] 在一个实例中,以足以减少受试者嗜中性粒细胞数量而不诱导嗜中性粒细胞减少症的量向受试者施用本公开的sCR1缀合物或包含该sCR1缀合物的组合物。

[0640] 在一个实例中,所述方法包括抑制受试者中的因子XII和/或因子XIIa的活性。在一个实例中,所述方法包括施用本公开的sCR1缀合物来抑制因子XII和/或因子XIIa活性的激活。例如,本公开的sCR1缀合物抑制因子XII对因子XIIa的激活。

[0641] 在一个实例中,所述方法包括在受试者中拮抗因子XII和/或因子XIIa的活性并且/或者拮抗因子XII和/或因子XIIa的激活。

[0642] 在一个实例中,所述方法包括抑制受试者中的因子XI和/或因子XIa的活性。在一个实例中,所述方法包括施用本公开的sCR1缀合物来抑制因子XI和/或因子XIa的激活。例如,本公开的sCR1缀合物抑制因子XI对因子XIa的激活。

[0643] 在一个实例中,以足以抑制人因子XIIa的酰胺裂解活性的量向受试者施用本公开的sCR1缀合物或包含所述sCR1缀合物的组合物。

[0644] 在一个实例中,受试者有发展补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍的风险。如果受试者发展补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍的风险高于对照人群,则他或她处于危险中。对照人群可包括一个或多个从普通群体中随机选择的受试者(例如,按年龄、性别、种族和/或民族匹配),其未患有补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍或不具有所述病症的家族史。如果发现与补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍相关的“风险因素”与受试者相关,则该受试者可被认为具有补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍的风险。风险因素可以例如通过对受试者群体的统计或流行病学研究,包括与给定病症相关的任何活性、性状、事件或性质。因此,受试者可被归类为有患补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍的风险,即使鉴定潜在风险因素的研究没有明确包括该受试者。

[0645] 在一个实例中,受试者有发展补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍的风险,并且在补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍的症状出现之前或之后施用sCR1缀合物。在一个实例中,在补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍的症状出现之前施用sCR1缀合物。在一个实例中,在补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍的症状出现后施用sCR1缀合物。在一个实例中,本公开的sCR1缀合物以减轻或减少处于危险中的受试者的补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍的一种或多种症状的剂量施用。

[0646] 本公开的方法可以容易地应用于受试者的任何形式的补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍。

[0647] 在一个实例中,本公开的方法减轻了本领域已知和/或本文所述的补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍的任何症状。

[0648] 对本领域技术人员来说显而易见的是,受试者的补体介导的病症、嗜中性粒细胞

介导的病症和/或凝血障碍的症状的“减轻”将与同样患有补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍但未接受本文所述方法治疗的另一受试者相当。这不一定需要对两个受试者进行并排比较。相反,群体数据是可以依靠的。例如,评估患有补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍但未接受本文所述方法治疗的受试者群体(任选地,与所治疗的受试者在例如年龄、体重、种族方面相似的受试者群体),并将平均值与用本文所述方法治疗的受试者或受试者群体的结果进行比较。

[0649] 在补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或为由于器官移植而导致的或与器官移植相关的缺血-再灌注损伤的凝血障碍的情况下,可以在移植前、移植期间或移植后施用本公开的sCR1缀合物或包含该sCR1缀合物的组合物。在一些实例中,向器官移植供体施用sCR1缀合物或组合物。在其它实例中,向受试者施用sCR1缀合物或组合物,其中受试者是器官移植受者。在一个实例中,在器官移植之前,向收获的器官离体地施用sCR1缀合物或组合物。例如,可在移植之前用包含sCR1缀合物或组合物的溶液灌注或输注收获的器官。

[0650] 在一个实例中,器官移植是实体器官移植。例如,实体器官移植就是肺移植。在另一个实例中,实体器官移植是肾移植。

[0651] 根据上述内容对本领域技术人员来说显而易见的是,本公开提供了用于器官移植,或用于改善器官移植的结果或改善移植器官的功能或用于预防延迟的移植功能的方法,所述方法包括在收集器官之前向器官移植供体施用sCR1缀合物或组合物;收集器官并将器官移植到器官移植受者体内。

[0652] 本公开还提供了用于从器官供体制备移植器官以改善器官移植受者的器官功能的方法,所述方法包括在收集器官之前向器官供体施用sCR1缀合物或组合物。

[0653] 本公开另外提供了用于预防器官移植排斥的方法,所述方法包括在收集器官之前向器官供体施用sCR1缀合物或组合物,收集器官并将器官移植到器官移植受者中。

[0654] 在一些实例中,所述方法还包括向器官移植受者施用sCR1缀合物或组合物。例如,在移植前或移植器官时(即,在移植期间),向器官移植受者施用sCR1缀合物或组合物。

[0655] 本公开还提供了用于器官移植或用于改善器官移植的结果或改善移植器官的功能或用于预防延迟的移植功能的方法,所述方法包括在移植器官之前向器官移植受者施用sCR1缀合物或组合物,然后将该器官移植到器官移植受者中。

[0656] 在一个实例中,器官移植供体已脑死亡。例如,器官供体依靠生命支持而活着,但是脑死亡。

[0657] 在本公开的一个实例中,在再灌注之前施用sCR1缀合物或组合物,例如,在器官移植的情况下,在移植器官再灌注之前向器官移植受者施用sCR1缀合物或组合物(例如,在移植之前或移植期间但在再灌注之前施用sCR1缀合物或组合物)。

[0658] 在向脑死亡供体施用的情况下,sCR1缀合物或组合物可以在脑死亡与器官收集之间的任何时间施用。在一些实例中,在器官移植之前,向收获的器官离体地施用sCR1缀合物或组合物。例如,可以在移植之前用包含sCR1缀合物或组合物的溶液灌注或输注收获的器官。

[0659] 测定sCR1缀合物的活性

[0660] 例如,如下所述,可容易地筛选本公开的sCR1变体和/或缀合物的生物活性。

[0661] 测量补体活性

[0662] 在一个实例中,使用酶免疫测定法(例如,**Wieslab®**补体测定试剂盒)测量补体活性。例如,使用对补体激活期间产生的抗原或表位(例如,C5b-9或C5b-9中存在的表位)特异的标记抗体测定补体抑制活性。在一个实例中,微量滴定板的孔包被有经典、凝集素或替代途径的特异性激活剂。在另一个实例中,将sCR1变体和/或缀合物与正常人血清和适当的测定稀释剂(即,包含适当组分以确保经典、凝集素或替代途径的特异性激活的稀释剂)一起孵育,并添加到包被有经典、凝集素或替代途径的特异性激活剂的微量滴定板孔中,以及使用针对C5b-9的特异性碱性磷酸酶标记的抗体检测形成的C5b-9复合物的量。在一个实例中,产生的补体激活产物(即,C5b-9)的量与补体途径的功能活性成比例。在一个实例中,确定半最大抑制剂浓度(即 IC_{50})。例如,测定sCR1变体的 IC_{50} ,并将其与包含SEQ ID NO:2中所示的序列的sCR1的 IC_{50} 进行比较。在另一个实施例中,测定sCR1缀合物的 IC_{50} ,并将其与包含含有SEQ ID NO:2中所示的序列的sCR1的sCR1缀合物的 IC_{50} 进行比较。

[0663] 在另一个实例中,补体抑制活性使用溶血测定法(例如,经典途径(即,CH50)和替代途径(ApH50)抑制测定法)来测定。CH₅₀测定是用于测量血清中总经典补体活性的方法。该测试是裂解测试,其使用抗体致敏红细胞作为经典补体途径的激活剂,以及使用人血清作为补体来源。溶血百分比可以例如使用分光光度计来测定。CH50测定提供了末端补体复合物(TCC)形成的间接测量,因为TCC本身对所测量的溶血直接负责。所述测定是公知的。简言之,为了评估对经典补体途径的抑制,将预稀释的人血清与连续稀释的sCR1变体和/或缀合物一起在微量测定孔中预孵育。接下来,加入抗体致敏的红细胞(例如,用兔抗绵羊抗体致敏的绵羊红细胞)。离心后,用分光光度计测量上清液中的游离血红蛋白。游离血红蛋白的减少反映了对TCC介导的红细胞溶解的抑制。然后,相对于仅与人血清一起孵育的红细胞(100%裂解样品),计算sCR1介导的抑制。

[0664] 补体抑制也可以基于本领域已知的任何方法进行评估,所述方法包括例如体外酵母多糖测定、红细胞裂解测定、抗体或免疫复合物激活测定、替代途径激活测定和凝集素途径激活测定。

[0665] 与G-CSFR及其突变体、因子XII和/或因子XIIa和/或因子XI和/或因子XIa的结合

[0666] 对于本领域技术人员来说,从本文的公开内容中显而易见的是,本公开内容的一些蛋白质与hG-CSFR的配体结合结构域和hG-CSFR的配体结合结构域的特定突变形式(例如,无或有某些点突变的SEQ ID NO:48)结合并且/或者与人和食蟹猴G-CSFR结合。

[0667] 对于本领域技术人员来说,从本文的公开内容中还显而易见的是,本公开的一些蛋白质与因子XII和/或激活的因子XIII(即,因子XIIa)和/或因子XI和/或激活的因子XI(即,因子XIa)的配体结合结构域结合。

[0668] 用于评估与蛋白质结合的方法是本领域已知的,例如,如Scopes (In:Protein purification:principles and practice,Third Edition,Springer Verlag,1994)中所描述的。这种方法通常包括标记蛋白质并使其与固定的化合物接触。洗涤除去非特异性结合的蛋白质后,检测标记物的量,因此检测结合的蛋白蛋白质的量。当然,可以固定蛋白质,并标记抑制G-CSF信号传导或与因子XII和/或因子XIIa和/或因子XI和/或因子XIa结合的化合物。也可以使用淘选类型测定。替代地或另外地,可使用表面等离子体共振测定。

[0669] 上述测定也可用于检测本公开的蛋白质与hG-CSFR或其配体结合结构域(例如,SEQ ID NO:48)或其突变体形式或因子XII和/或因子XIIa和/或因子XI和/或因子Xia或其

配体结合结构域的结合水平。检测结合水平的方法对技术人员来说是显而易见的并且/或者描述于本文中。例如,使用生物传感器测定结合水平。

[0670] 表位作图

[0671] 在另一个实例中,绘制了本文所述的蛋白质所结合的表位。表位作图法对技术人员来说是显而易见的。例如,产生一系列跨越hG-CSFR序列或其包含目标表位的区域的重叠肽,例如包含10-15个氨基酸的肽。然后将蛋白质与每种肽接触,并测定与其结合的一种或多种肽。这允许测定包含与所述蛋白质结合的表位的一种或多种肽。如果多个非连续的肽被蛋白质结合,则蛋白质可以结合构象表位。

[0672] 可选地或者另外地,例如通过丙氨酸扫描诱变来突变hG-CSFR中的氨基酸残基,并且确定减少或阻止蛋白质结合的突变。任何减少或阻止蛋白质的结合的突变都可能在被蛋白质结合的表位内。

[0673] 本文举例说明了另外的方法,所述方法包括使hG-CSFR或其区域与本公开的固定的蛋白质结合,并用蛋白酶消化所得复合物。然后,例如使用质谱分析分离并分析仍然与固定的蛋白质结合的肽,以确定它们的序列。

[0674] 另外的方法包括将hG-CSFR或其区域中的氢转化为氘,并使所得蛋白质与本公开的固定的蛋白质结合。然后将氘转化回氢,分离hG-CSFR或其区域,例如使用酶进行消化,并例如使用质谱进行分析以鉴定包含氘的那些区域,所述区域通过本文所述的蛋白质的结合而被保护未转化成氢。

[0675] 任选地,测定蛋白质对于hG-CSFR或其表位的解离常数(K_d)。在一个实例中,通过放射性标记或荧光标记的hG-CSFR结合分析来测量hG-CSFR结合蛋白的“K_d”或“K_d值”。在一系列未标记的hG-CSFR滴定存在的情况下,该测定用最低浓度的标记CSFR平衡蛋白质。洗涤除去未结合的hG-CSFR后,测定标记物的量,该量表示蛋白质的K_d。

[0676] 根据另一个实例,通过使用表面等离子体共振测定法,例如,使用利用固定的hG-CSFR或其区域的BIAcore表面等离子体共振(BIAcore, Inc., Piscataway, NJ)来测量K_d或K_d值。

[0677] 在一些实例中,选择具有与C1.2或C1.2G相似的K_d或更高的K_d的蛋白质,因为它们可能竞争与hG-CSFR的结合。

[0678] 测量因子XII/XIIa和/或因子XI/XIa的活性

[0679] 评估蛋白质的抑制活性的方法是本领域已知的,包括例如生色测定。用于测量抑制活性的生色测定是本领域已知的。

[0680] 在一个实例中,将测定缓冲液与因子XIIa和/或因子XIa预混合。加入本公开的缀合物,然后加入生色底物。生色反应停止后,评估缀合物的抑制活性。

[0681] 测定竞争性结合

[0682] 用于测定竞争性抑制抗体C1.2、C1.2G、3F7和/或3F7G(或本文所述的任何其它抗体)的结合的蛋白质的测定对于技术人员来说是显而易见的。例如,将C1.2、C1.2G、3F7或3F7G与可检测的标记物,例如荧光标记物或放射性标记物缀合。然后将标记抗体和测试蛋白混合并与hG-CSFR或其区域(例如,包SEQ ID NO:48的多肽)或因子XII或其区域或表达该因子的细胞接触。然后测定标记的C1.2或C1.2G(或3F7或3F7G)的水平,将该水平并与在标记抗体在蛋白质不存在的情况下与hG-CSFR(或与因子XII)、区域或细胞接触时测定的水平

进行比较。如果在测试蛋白存在的情况下,标记的C1.2或C1.2G(或3F7或3F7G)的水平相较于该蛋白不存在时降低,则认为该蛋白竞争性抑制C1.2或C1.2G与hG-CSFR(或3F7或3F7G与因子XII)的结合。

[0683] 任选地,将测试蛋白与不同的标记物缀合,与C1.2或C1.2G缀合。

[0684] 这种交替标记允许检测测试蛋白与hG-CSFR或其区域或细胞的结合水平。

[0685] 任选地,将测试蛋白与不同的标记物缀合,与3F7或3F7G缀合。

[0686] 这种交替标记允许检测测试蛋白与因子XII或其区域或细胞的结合水平。

[0687] 在另一个实例中,在将hG-CSFR、区域或表达所述hG-CSFR或其区域的细胞与C1.2或C1.2G接触之前,允许蛋白质与所述hG-CSFR或其区域(例如,包含SEQ ID NO:48的多肽)或所述细胞结合。与在蛋白质不存在的情况下相比,在蛋白质存在的情况下结合的C1.2或C1.2G的量减少,表明该蛋白质竞争性抑制C1.2或C1.2G与hG-CSFR的结合。还可使用标记的蛋白质并首先允许C1.2或C1.2G与G-CSFR结合来进行相互测定。在这种情况下,与在C1.2或C1.2G的不存在情况下相比,在C1.2或C1.2G存在的情况下与hG-CSFR结合的标记的蛋白质的量减少,表明该蛋白竞争性地抑制了C1.2或C1.2G与hG-CSFR的结合。

[0688] 例如,如本文中所述,可用突变形式的hG-CSFR和/或SEQ ID NO:48和/或与C1.2或C1.2G结合的hG-CSFR的配体结合区进行任何前述测定。

[0689] 在另一个实例中,在使因子XII、区域或细胞与3F7或3F7G接触之前,允许蛋白质与因子XII或其区域或表达所述因子XII或其区域的细胞结合。与在蛋白质不存在的情意下相比,在蛋白质存在的情况下结合的3F7或3F7G的量减少表明该蛋白质竞争性抑制3F7或3F7G与因子XII的结合。还可使用标记的蛋白质并首先允许3F7或3F7G与因子XII结合来进行相互测定。在这种情况下,与在3F7或3F7G不存在的情况下相比,在3F7或3F7G存在的情况下与因子XII结合的标记的蛋白质的量减少表明该蛋白质竞争性地抑制3F7或3F7G与因子XII的结合。

[0690] 测定对G-CSF信号传导的抑制

[0691] 在本公开的一些实例中,sCR1缀合物(例如,与包含抗原结合结构域的蛋白质缀合的sCR1变体)能够中和hG-CSFR信号传导。

[0692] 本领域中已知多种测定法来评估中和配体通过受体进行的信号传导的能力。

[0693] 在一个实例中,抑制G-CSF信号传导的蛋白质减少或阻止G-CSF与hG-CSFR的结合。这些测定可以作为本文所述的竞争性结合测定,使用标记的G-CSF和/或标记的蛋白质来进行。

[0694] 在一个实例中,当将CD34⁺骨髓细胞在G-CSF存在的情况下进行培养时,包含抑制G-CSF信号传导的蛋白质的sCR1缀合物减少了CFU-G的形成。在此类测定中,在测试化合物(例如,与包含结合G-CSFR的抗原结合结构域的蛋白质缀合的sCR1)存在或不存在的条件下,在G-CSF(例如,约10ng/ml细胞培养基)和任选的干细胞因子(例如,约10ng/ml细胞培养基)存在的情况下将CD34⁺骨髓细胞在半固体细胞培养基中进行培养。在用于粒细胞克隆(CFU-G)形成的足够时间后,测定克隆或集落的数量。与在该化合物不存在的情况下相比,在该化合物存在的情况下集落数量的减少表明该化合物中和了G-CSF信号传导。

[0695] 在另一个实例中,包含抑制G-CSF信号传导的蛋白质的sCR1缀合物减少了在G-CSF存在的情况下培养的表达式hG-CSFR的细胞(例如,BaF3细胞)的增殖。在G-CSF(例如,0.5ng/

m1) 存在以及在测试化合物(例如,与抑制G-CSF信号传导的蛋白质缀合的sCR1变体)存在或不存在的条件下培养细胞。用于评估细胞增殖的方法是本领域已知的,包括例如MTT还原和胸苷掺入。与在化合物不存在的情况下观察到的水平相比,降低增殖水平的化合物被认为中和了G-CSF信号传导。

[0696] 在另一个实例中,抑制G-CSF信号传导的sCR1缀合物在G-CSF施用后减少体内造血干细胞和/或内皮祖细胞的动员并且/或者例如在G-CSF施用(然而这不是必需的)后减少体内嗜中性粒细胞的数量。例如,任选在施用G-CSF或其修饰形式(例如,PEG化的G-CSF或非格司亭)之前、之时或之后施用化合物(例如,与抑制G-CS信号传导的蛋白质缀合的sCR1变体)。评估造血干细胞(例如,表达CD34和/或Thy1)和/或内皮祖细胞(例如,表达CD34和VEGFR2)和/或嗜中性粒细胞(形态学鉴定的和/或表达例如CD10、CD14、CD31和/或CD88)的数量。与在化合物不存在的情况下观察到的水平相比,降低一种或多种细胞水平的化合物被认为中和了G-CSF信号传导。在一个实例中,抑制G-CSF信号传导的化合物减少了嗜中性粒细胞的数量,而不引起嗜中性粒细胞减少症。

[0697] FXIIa的酰胺裂解活性

[0698] 本公开所涵盖的一些缀合物抑制人因子XIIa的酰胺裂解活性。测定本公开的缀合物的酰胺裂解活性的方法对本领域技术人员来说是显而易见的并且/或者描述于本文中。

[0699] 在一个实例中,体外测定用于测定FXIIa酰胺裂解活性的水平。例如,酰胺裂解活性可通过在本公开的缀合物和缓冲液存在的条件下测定FXII的裂解来测量。例如,在本公开的缀合物或对照存在或不存在的条件下孵育FXII。孵育并加入检测底物后,用分光光度法将酰胺裂解活性测定为光密度的变化(即,颜色变化)。被发现有效抑制酰胺裂解活性的蛋白质被鉴定为抑制FXII活性的蛋白质。

[0700] 测定半衰期

[0701] 本公开所涵盖的一些缀合物具有改善的半衰期,例如,与未修饰的缀合物相比,被修饰以延长其半衰期。用于测定半衰期改善的蛋白质的方法对技术人员来说是显而易见的。

[0702] 例如,评估缀合物与新生儿Fc受体(FcRn)结合的能力。根据该方法,可在人FcRn转基因小鼠(例如,B6.Cg-FcgrttmlDcr Tg (FCGRT) 32Dcr/DcrJ)中测量本公开的缀合物的体内半衰期。例如,给小鼠静脉内注射缀合物和在不同时间点收集的血浆。将血液与柠檬酸盐缓冲液以例如8份血液2份柠檬酸盐缓冲液的比例混合。在抗人CD35ELISA中测量人sCR1的血浆水平。使用标准统计公式计算平均停留时间(MRT)和曲线下面积(AUC)。在这一点上,增强的对FcRn的结合亲和力增延长了该分子的血清半衰期(参见例如, Kim等人, Eur J Immunol., 24:2429, 1994)。

[0703] 本公开的缀合物的半衰期也可以通过药代动力学研究,例如,按照Kim等人, Eur J of Immunol 24:542, 1994描述的方法来测量。根据该方法,将放射性标记的蛋白质静脉内注射到小鼠体内,并例如在注射后3分钟至72小时,定期测量其血浆浓度作为时间的函数。由此获得的清除曲线应该是双相的,即 α 相和 β 相。为了确定蛋白质的体内半衰期,计算 β 相中的清除率,并将其与野生型或未修饰蛋白质的清除率进行比较。

[0704] 药物组合物和治疗方法

[0705] 合适地,在用于给药的组合物或方法中,将本公开的sCR1缀合物(即,与包含抗原

结合结构域的蛋白质缀合的sCR1变体)与本领域理解的药学上可接受的载体组合。因此,本公开的一个实例提供了组合物(例如,药物组合物),其包含本公开的sCR1缀合物和药学上可接受的载体。

[0706] 一般而言,“载体”意指固体或液体填料、粘合剂、稀释剂、封装物质、乳化剂、润湿剂、溶剂、混悬剂、涂层或润滑剂,其可被安全地施用于任何受试者,例如人。根据具体的施用途,可以使用本领域已知的多种可接受的载体,如例如Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.N.J.USA,1991)中所描述的。

[0707] 本公开的sCR1缀合物可用于肠胃外、局部、口服或局部施用、气雾剂施用、鞘内施用或透皮施用,用于预防性或治疗性治疗。在一个实例中,sCR1缀合物通过肠胃外途径(诸如皮下或静脉内)施用。例如,静脉内施用sCR1缀合物。

[0708] 待施用的sCR1缀合物的制剂将根据所选择的施用途和制剂(例如,溶液、乳剂、胶囊)而变化。可在生理上可接受的载体中制备待施用的合适的药物组合物。对于溶液或乳剂,合适的载体包括例如水溶液或醇/水溶液、乳液或混悬剂,包括盐水和缓冲介质。肠胃外媒介物可包括氯化钠溶液、林格氏葡萄糖、葡萄糖和氯化钠、乳酸林格氏或不挥发性油。技术人员已知多种合适的水性载体,包括水、缓冲水、缓冲盐水、多元醇(例如,甘油、丙二醇、液体聚乙二醇)、葡萄糖溶液和任何氨基酸,包括例如甘氨酸或脯氨酸。静脉内媒介物可包括各种添加剂、防腐剂或液体、营养物或电解质补充剂(一般参见Remington's Pharmaceutical Science,第16版,Mack,编辑1980)。所述组合物可含有按需要接近生理条件的药学上可接受的辅助物质,诸如pH调节剂和缓冲剂以及毒性调节剂,例如乙酸钠、氯化钠、氯化钾、氯化钙和乳酸钠。根据本领域已知的冻干和复原技术,所述组合物可以以液态储存,或者可以冻干储存并在使用前在合适的载体中复原。

[0709] 本公开的方法还可包括共施用根据本公开的sCR1缀合物,同时施用另一种治疗有效剂,用于抑制补体活性和/或G-CSF活性并且/或者拮抗因子XII和/或因子XIIa的活性并且/或者拮抗因子XII和/或因子XIIa的激活,或用于预防或治疗补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍。

[0710] 在一个实例中,本公开的sCR1缀合物与至少一种附加的已知化合物或治疗性蛋白组合使用,所述化合物或治疗性蛋白目前正用于或正在开发用于抑制补体活性或预防或治疗补体介导的病症。目前用于治疗补体介导的病症的化合物是本领域已知的,包括针对C5及其激活形式(C5a)的抗体,例如依库珠单抗、Berinert人C1酯酶抑制剂、人C1酯酶抑制剂、Ruconest重组C1酯酶抑制剂、Cinryze人C1酯酶抑制剂、抗人MASP-2单克隆抗体、APL-2C3抑制肽、兰帕利珠单抗、TNT009抗C1s抗体。其它化合物描述于Reis等人,Clin Immunol.Dec; 161(2):225-240,2015中。目前用于治疗嗜中性粒细胞介导的病症的化合物是本领域已知的,包括例如抗炎化合物、免疫调节剂或免疫抑制剂、皮质类固醇(例如,糖皮质激素、泼尼松、泼尼松龙、倍氯米松、布地奈德、环索奈德或氟替卡松)、甲氨蝶呤、环磷酰胺、 β 2激动剂(例如,沙丁胺醇(salbutamol)、硫酸特布他林、福莫特罗、维朗特罗或沙美特罗)、白三烯受体拮抗剂(例如,孟鲁司特)、毒蕈碱拮抗剂(例如,溴化异丙托品(ipratropium bromide))、茶碱(例如,氨茶碱)、硫酸镁、肥大细胞稳定剂(例如,色甘酸钠或奈多罗米)、抗IL-5抗体(例如,美泊利单抗)、抗IgE抗体(例如,奥马利珠单抗)、抗IL-17A抗体(例如,苏金单抗(Secukinumab))、抗CD20抗体(例如,利妥昔单抗或奥法木单抗)、抗CD22抗体(例如,依帕珠

单抗)、抗TNF抗体(例如,英夫利昔单抗或阿达木单抗或歌利木单抗)或可溶性TNF受体(例如,依那西普)和CTLA-4拮抗剂(例如,阿巴西普、CTLA4-Ig)。

[0711] 从前述内容中显而易见的是,本公开提供了对受试者进行伴随治疗性治疗的方法,包括向有需要的受试者施用有效量的第一剂和第二剂,其中第一剂是本公开的sCR1缀合物,第二剂也用于抑制补体活性和/或G-CSF活性并且/或者拮抗因子XII和/或因子XIIa的活性并且/或者拮抗因子XII和/或因子XIIa的激活,或用于预防或治疗补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍。

[0712] 如本文中所用,如在短语“伴随治疗性治疗”中的术语“伴随”包括在第二剂存在的情况下施用第一剂。伴随的治疗性治疗方法包括其中共施用第一、第二、第三或附加剂的方法。伴随治疗性治疗方法还包括其中在第二剂或附加剂存在的情况下施用第一剂或附加剂的方法,其中第二剂或附加的剂例如可能已经预先施用过。伴随治疗性治疗可以由不同的行动者逐步执行。例如,一个行动者可以向受试者施用第一剂,并且作为第二行动者可以向受试者施用第二剂,并且施用步骤可以同时或几乎同时或在很远的时间执行,只要第一剂(和/或附加剂)是在第二剂(和/或附加的剂)存在的情况下施用后。行动者和受试者可以是同一个实体(例如人)。

[0713] 一种或多种活性成分在所选介质中的最佳浓度可以根据本领域技术人员已知的程序凭经验测定,并且取决于所需的最终药物制剂。

[0714] 本公开的sCR1缀合物的施用剂量范围是足以产生所需效果的剂量范围。例如,所述组合物包含有效量的sCR1缀合物。在一个实例中,所述组合物包含治疗有效量的sCR1缀合物。在另一个实例中,所述组合物包含预防有效量的sCR1缀合物。

[0715] 剂量不宜过大,以免引起不良副作用。通常,剂量将随着患者的年龄、疾患、性别和疾病程度而变化,并且可以由本领域技术人员来测定。如果出现任何并发症,医生可以自行调整剂量。

[0716] 剂量可以从约0.1mg/kg至约300mg/kg,例如从约0.2mg/kg变化至约200mg/kg,诸如从约0.5mg/kg变化至约20mg/kg,每天一次或多次剂量施用,持续一天或几天。

[0717] 在一些实例中,sCR1缀合物以高于后续(维持剂量)的初始(或装载)剂量施用。例如,以约10mg/kg至约30mg/kg的初始剂量施用sCR1缀合物。然后以约0.0001mg/kg至约0mg/kg的维持剂量施用sCR1缀合物。维持剂量可以每2-30天施用一次,例如每2天或3天或6天或9天或12天或15天或18天或21天或24天或27天或30天施用一次。

[0718] 在一些实例中,使用剂量递增方案,其中sCR1缀合物最初以低于后续剂量的剂量施用。该剂量方案在受试者最初遭受不良事件的情况下是有用的。

[0719] 在受试者对治疗没有充分反应的情况下,可以在一周内施用多个剂量。可选地或者另外地,可以施用递增的剂量。

[0720] 通过给予不止一次暴露或一组剂量,诸如至少约两次暴露,例如约2至60次暴露,更特别地约2至40次暴露,最特别地约2至20次暴露,受试者可用sCR1缀合物再治疗。

[0721] 在一个实例中,当疾病例如细菌感染的征兆或症状复发时,可以给予任何再治疗。

[0722] 在另一个实例中,可按规定的间隔给予任何再治疗。例如,可按不同的间隔,例如约24至28周或48至56周或更长时间施用后续暴露。例如,以每次间隔约24-26周或约38-42周或约50-54周的时间间隔施用此类暴露。

[0723] 在受试者对治疗没有充分反应的情况下,可以在一周内施用多个剂量。可选地或者另外地,可以施用递增的剂量。

[0724] 在另一个实例中,对于经历不良反应的受试者,可将初始(或负荷)剂量在一周的许多天内或在许多连续的天内分开。

[0725] 根据本公开的方法施用sCR1缀合物可以是连续的或间歇的,这取决于例如受者的生理状况、施用的目的是治疗性的还是预防性的,以及熟练从业者已知的其它因素。施用可以在预选的时间段内基本上连续,或者可以是一系列间隔的剂量,例如,在疾患发展期间或之后。

[0726] 试剂盒和其它物质组合物

[0727] 本公开的另一个实例提供了包含本公开的sCR1缀合物的试剂盒,所述sCR1缀合物用于抑制补体活性和/或G-CSF活性,或者用于治疗或预防如上所述的补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍。

[0728] 本公开的另一个实例提供了包含本公开的sCR1缀合物的试剂盒,所述sCR1缀合物用于抑制补体活性并且/或者拮抗因子XII和/或因子XIIa和/或因子XI和/或因子XIa的活性并且/或者拮抗因子XII和/或因子XIIa和/或因子XI和/或因子XIa的激活,或者用于治疗或预防如上所述的补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍。

[0729] 在一个实例中,试剂盒包括(a)容器,其包含任选地在药学上可接受的载体或稀释剂中的sCR1缀合物;和(b)包装插页,其具有用于在受试者中抑制补体活性和/或G-CSF活性或者用于治疗或预防受试者的补体介导的病症和/或嗜中性粒细胞介导的病症的说明。

[0730] 在一个实例中,试剂盒包含(a)至少一种任选地在药学上可接受的载体或稀释剂中的sCR1缀合物;(b)使用试剂盒抑制补体活性和/或G-CSF活性或者治疗或预防受试者的补体介导的病症和/或嗜中性粒细胞介导的病症的说明;和(c)任选地,至少一种另外的治疗活性化合物或药物。

[0731] 在一个实例中,试剂盒包括(a)容器,其包含任选地在药学上可接受的载体或稀释剂中的sCR1缀合物;和(b)包装插页,其具有用于抑制补体活性并且/或者拮抗因子XII和/或因子XIIa的活性并且/或者拮抗因子XII和/或因子XIIa的激活或用于治疗或预防受试者的补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍的说明。

[0732] 在一个实例中,试剂盒包括(a)容器,其包含任选地在药学上可接受的载体或稀释剂中的sCR1缀合物;和(b)包装插页,其具有用于抑制补体活性并且/或者拮抗因子XI和/或因子XIa的活性并且/或者拮抗因子XI和/或因子XIa的激活或用于治疗或预防受试者的补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍的说明。

[0733] 在一个实例中,试剂盒包括(a)至少一种任选地在药学上可接受的载体或稀释剂中的sCR1缀合物;(b)使用该试剂盒抑制补体活性并且/或者拮抗因子XII和/或因子XIIa的活性并且/或者拮抗因子XII和/或因子XIIa的激活或者治疗或预防受试者的补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍的说明;和(c)任选地,至少一种另外的治疗活性化合物或药物。

[0734] 在一个实例中,试剂盒包含(a)至少一种任选地在药学上可接受的载体或稀释剂中的sCR1缀合物;(b)使用该试剂盒抑制补体活性并且/或者拮抗因子XI和/或因子XIa的活性并且/或者拮抗因子XI和/或因子XIa的激活或者治疗或预防受试者的补体介导的病症、

嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍的说明；和(c)任选地，至少一种另外的治疗活性化合物或药物。

[0735] 根据本公开的这个实例，包装插页在容器上或与容器相关。合适的容器包括例如瓶子、小瓶、注射器等。容器可以由多种材料诸如玻璃或塑料形成。所述容器容纳或包含组合物，该组合物可有效抑制补体活性和/或G-CSF活性并且/或者拮抗因子XII和/或因子XIIa的活性并且/或者拮抗因子XII和/或因子XIIa的激活并且/或者拮抗因子XI和/或因子XIa的活性并且/或者拮抗因子XI和/或因子XIa的激活，或者用于治疗或预防补体介导的病症、嗜中性粒细胞介导的病症和/或凝血障碍，并且该容器可具有无菌入口（例如，该容器可以是静脉内注射溶液包或具有可被皮下注射针刺穿的塞子的小瓶）。组合物中至少一种活性剂是sCR1缀合物。标签或包装插页指示该组合物用于治疗符合治疗条件的受试者，例如患有或易患补体介导的病症和/或嗜中性粒细胞介导的病症的受试者，并提供了关于sCR1缀合物和所提供的任何其它药物的给药量和间隔的具体指导。所述试剂盒还可包括额外的容器，该容器包含药学上可接受的稀释缓冲液，诸如注射用抑菌水（BWF1）、磷酸盐缓冲盐水、林格氏溶液和/或葡萄糖溶液。所述试剂盒还可包括从商业和用户角度来看所需的其它材料，包括其它缓冲剂、稀释剂、过滤器、针头和注射器。

[0736] 所述试剂盒任选地还包括含有第二药剂的容器，其中所述sCR1缀合物是第一药剂，并且所述制品还包括包装插页上的说明书，用于以有效量用第二药剂治疗受试者。第二药物可以是上述治疗性蛋白。

[0737] 本公开包括以下非限制性实施例。

[0738] 实施例

[0739] 实施例1：sCR1变体的生成

[0740] 将人补体受体1型（CR1）cDNA（GenBank登录号NP_000564）针对人表达进行了密码子优化，并由**Geneart®**（Invitrogen™, Thermo Fisher Scientific）合成。使用标准的基于PCR的诱变技术生成全长和截短的可溶性CR1（sCR1）变体。用Kozak共有序列（GCCACC）紧挨起始甲硫氨酸（+1）的上游生成cDNA，随后用NheI和XhoI消化，并连接至pcDNA3.1（Invitrogen™, Thermo Fisher Scientific）中。将sCR1变体cDNA与C端8x组氨酸标签框内克隆。关于sCR1-8His变体的列表，参见表1。

[0741] 按照制造商的说明，使用QIAGEN Plasmid Giga试剂盒进行质粒DNA的大规模制备。所有质粒构建体的核苷酸序列均通过使用BigDye™ Terminator Version 3.1 Ready Reaction Cycle测序（Invitrogen™, Thermo Fisher Scientific）和Applied Biosystems 3130xl Genetic分析仪对两条链进行测序来验证。

[0742] 按照制造商的建议（Invitrogen™, Thermo Fisher Scientific），使用Expi293™表达系统对含sCR1表达质粒的Expi293F™细胞进行瞬时转染。所有的细胞培养基都添加了抗生素-抗真菌剂（**GIBCO®**, Thermo Fisher Scientific），将细胞在37℃的培养箱中保持在8%的CO₂气氛中。

[0743] 纯化sCR1-8His多肽。简言之，为了纯化六组氨酸标记的sCR1蛋白，将培养物上清液直接装载到镍琼脂糖凝胶超亲和树脂（nickel sepharose excel affinity resin）（GE Healthcare）上，该树脂预先用20mM NaH₂PO₄，500mM NaCl，10mM咪唑、pH 7.4进行平衡。装载后，用20mM NaH₂PO₄，500mM NaCl，25mM咪唑、pH 7.4洗涤树脂。树脂结合的sCR1用20mM

NaH₂PO₄, 500mM NaCl, 500mM咪唑、pH 7.4封闭洗脱, 基于280nm处的吸光度收集洗脱的蛋白质。将收集的蛋白质装载到在mt-PBS (137mM NaCl, 27mM KCl, 8.1mM Na₂HPO₄, 1.15mM KH₂PO₄, pH 7.4) 中预平衡的HiLoad 26/60superdex200制备级柱 (GE Healthcare) 上, 以除去任何污染性蛋白质, 并将缓冲液交换到所需的缓冲液中。纯化的蛋白质使用具有50kDa MWC0的amicon超离心过滤器浓缩至所需浓度, 无菌过滤并在-80℃下储存。由于细胞内加工, 成熟的sCR1-8His变体缺少N端41aa的人CR1信号肽。

[0744] 表1:sCR1-8His变体

[0745]

标识符	LHR 区域	成熟 sCR1 变 异蛋白的长度 (aa)-(少了 41 aa 的人 CR1 信号肽和少了 8His 标签)	SEQ ID NO:
sCR1(1971)- 8His SEQ ID NO:20	ABCD	1930	信号肽: SEQ ID NO:18 sCR1 序列: SEQ ID NO:2 8xHis-标签: SEQ ID NO:17
sCR1(1392)- 8His SEQ ID NO:21	ABC	1351	信号肽: SEQ ID NO:18 sCR1 序列: SEQ ID NO:3 8xHis-标签: SEQ ID NO:17
sCR1(939)-8His SEQ ID NO:22	AB	898	信号肽: SEQ ID NO:18 sCR1 序列: SEQ ID NO:4 8xHis-标签: SEQ ID NO:17
sCR1(490- 1392)-8His SEQ ID NO:23	BC	903	信号肽: SEQ ID NO:19 sCR1 序列: SEQ ID NO:5 8xHis-标签: SEQ ID NO:17
sCR1(490- 1971)-8His SEQ ID NO:24	BCD	1482	信号肽: SEQ ID NO:19 sCR1 序列: SEQ ID NO:6 8xHis-标签: SEQ ID NO:17
sCR1(234)-8His SEQ ID NO:25	A'	193	信号肽: SEQ ID NO:18 sCR1 序列: SEQ ID NO:7 8xHis-标签: SEQ ID NO:17
sCR1(489)-8His	A	448	信号肽: SEQ ID NO:18

[0746]

标识符	LHR 区域	成熟 sCR1 变 异蛋白的长度 (aa)-(少了 41 aa 的人 CR1 信号肽和少了 8His 标签)	SEQ ID NO:
SEQ ID NO:26			sCR1 序列: SEQ ID NO:8 8xHis-标签: SEQ ID NO:17
sCR1(940- 1971)-8His SEQ ID NO:27	CD	1032	信号肽: SEQ ID NO:19 sCR1 序列: SEQ ID NO:9 8xHis-标签: SEQ ID NO:17
sCR1(490-939)- 8His SEQ ID NO:28	B	450	信号肽: SEQ ID NO:19 sCR1 序列: SEQ ID NO:10 8xHis-标签: SEQ ID NO:17
sCR1(940- 1392)-8His SEQ ID NO:29	C	453	信号肽: SEQ ID NO:19 sCR1 序列: SEQ ID NO:11 8xHis-标签: SEQ ID NO:17
sCR1(1393- 1971)-8His SEQ ID NO:30	D	579	信号肽: SEQ ID NO:19 sCR1 序列: SEQ ID NO:12 8xHis-标签: SEQ ID NO:17

[0747] 实施例2:sCR1-8His变体在体外具有补体抑制活性

[0748] 为了评估补体抑制活性,按照制造商的说明在 **Wieslab®** 补体测定 (Euro Diagnostica) 中测试了sCR1-8His变体。简言之,将sCR1-8His变异蛋白在96孔板中于PBS中连续稀释。将50μl各稀释的sCR1-8His变体样品或单独PBS加入到202.5μl的预先稀释的人血清(针对经典/凝集素为1:101)或220μl的稀释血清(针对替代为1:18)中并在室温下孵育30分钟,所述血清是在针对每种补体途径的适当测定稀释剂(按照制造商的说明)中稀释的。一旦加入到预先稀释的血清中,每种蛋白质的最终起始浓度为40nM。将100μl的每个样品一式两份转移到分析板上,并在37℃孵育1小时(无CO₂)。将孔清空,并用300μl/孔的1x洗涤缓冲液洗涤三次(按照制造商的说明)。使用100μl/孔的缀合有碱性磷酸酶的抗C5b-9特异性单克隆抗体检测C5b-9的末端复合物,将其在室温下孵育30分钟。弃除未结合的抗体,用300μl/孔的1x洗涤缓冲液洗涤孔三次。使用100μl/孔的碱性磷酸酶底物溶液检测结合的抗体,并在室温下孵育30分钟。使用Envision平板读取器读取405nm处的吸光度。

[0749] 原始值表示为通过血清和仅有PBS的对照(即100%C5b-9形成)形成C5b-9的百分比。使用log(抑制剂)对比响应--可变斜率(四个参数)拟合,在Graph Pad Prism中分析结

果的 IC_{50} 值。底部和顶部分别限制为值0和100。

[0750] 除sCR1 (490-939) -8His、sCR1 (940-1392) -8His和sCR1 (1393-1971) -8His外,所有sCR1-8His变体在经典、凝集素和替代途径中都具有功能活性。sCR1 (490-939) -8His仅在替代途径中具有功能活性,而sCR1 (940-1392) -8His在凝集素和替代途径中具有功能活性。sCR1 (1393-1971) -8His在经典、凝集素或替代途径中都没有可检测的活性。

[0751] 如下表2所示,在Wieslab测定中,与全长sCR1 (1971) -8His和其它sCR1片段相比,sCR1 (1392) -8His在所有三种补体途径(即,经典途径、凝集素途径和替代途径)中均具有增强的抑制活性。

[0752] 还使用溶血测定(例如,经典途径(即CH50)和替代途径(ApH50)抑制测定)测试了sCR1-8His变体的功能活性。

[0753] 为了评估sCR1变体对补体系统的经典途径(即,CH50)的抑制作用,将绵羊红细胞(Siemens)用兔抗绵羊抗体(Ambozeptor 6000;Siemens)致敏,并稀释至 4×10^8 个细胞/mL GVB⁺⁺(GVB, 0.15mM $CaCl_2$, 0.5mM $MgCl_2$)。将sCR1变体在1/40稀释的NHS中预孵育(室温下30min),随后以1/1 (v/v)的比例加入到红细胞中,并在微量滴定板摇动装置中于37℃孵育1h。在加入冰冷的GVBE (GVB, 10mM EDTA)并离心(以1250x g在4℃下进行5min)后,通过测量释放的血红蛋白在412nm处的吸光度来测定上清液中的溶血。仅用NHS和缓冲液孵育的细胞用作100%裂解对照。相对于对照计算sCR1变体对裂解的抑制。

[0754] 为了评估sCR1变体对补体系统替代途径(即,ApH50)的抑制作用,将兔红细胞(Jackson Laboratories)洗涤并稀释至 2×10^8 个细胞/mL GVB/MgEGTA (GVB, 5mM MgEGTA)。将sCR1变体在1/6稀释的NHS中预孵育(室温下30分钟),随后以2/1 (v/v)的比例加入到红细胞中,并在微量滴定板摇动装置中于37℃孵育1h。加入冰冷的GVBE并离心(1250x g下10分钟)后,通过测量释放的血红蛋白在412nm处的吸光度来测定上清液中的溶血。仅用NHS和缓冲液孵育的细胞用作100%裂解对照。相对于对照计算sCR1变体对裂解的抑制。

[0755] 除sCR1 (1393-1971) -8His外,其他所有变体在CH50和ApH50测定中都显示出功能活性。如表3所示,在两种测定中,sCR1 (1392) -8His与sCR1 (1971) -8His相比活性增加。

[0756] 表2:sCR1变体在Wieslab测定中的相对体外活性

[0757]

sCR1 变体	Wieslab 测定			
	实验 编号	经典的 IC ₅₀ (nM)	凝集素 IC ₅₀ (nM)	替代的 IC ₅₀ (nM)
sCR1(1971)-8His [ABCD]	1	1.50	1.20	0.821
	2	1.18	0.66	0.876
	3	1.40	0.78	-
sCR1(1392)-8His [ABC]	1	0.879	0.547	0.272
	2	0.402	0.428	0.384
	3	0.583	0.458	-
sCR1(939)-8His [AB]	1	4.04	2.20	3.41
	2	1.60	1.01	2.72
sCR1(490-1971) [BCD]	1	7.02	3.80	0.295
	2	2.90	4.29	1.31
sCR1(490-1392) [BC]	1	12.95	5.08	0.579

[0758]

sCR1 变体	Wieslab 测定			
	实验 编号	经典的 IC ₅₀ (nM)	凝集素 IC ₅₀ (nM)	替代的 IC ₅₀ (nM)
	2	5.70	2.33	1.33
sCR1(1-234) [A']		23.68	15.4	1.31
sCR1(1-489) [A]		45.26	27.8	2.73
sCR1(940-1971) [CD]		180.4	121.6	2.58
CR1(490-939) [B]		无活性	ND	3.21
CR1(940-1392) [C]		无活性	898.2	1.45
CR1(1393-1971) [D]		无活性	无活性	无活性

[0759] 表3:sCR1变体在溶血测定中的相对体外活性

sCR1 变体	溶血测定	
	经典 IC ₅₀ (pM)	替代 IC ₅₀ (pM)
sCR1(1971)-8His [ABCD]	1.03	2.11
sCR1(1392)-8His [ABC]	0.427	0.956
[0760] sCR1(939)-8His [AB]	4.44	13.35
sCR1(490-1971) [BCD]	32.05	45.46
sCR1(490-1392) [BC]	9.69	13.88
sCR1(1-234) [A']	35.7	45.09
sCR1(1-489) [A]	74.95	51.59
sCR1(940-1971) [CD]	658.5	90.49
sCR1(490-939) [B]	948.5	64.38
sCR1(940-1392) [C]	716.4	63.62
[0761] sCR1(1393-1971) [D]	无活性	无活性

[0762] 实施例3:与sCR1 (1971) -8His相比,sCR1 (1392) -8His变体显示出增强的稳定性

[0763] 为了评估sCR1 (1392) -8His在不同缓冲剂条件下的稳定性,进行了差示扫描荧光分析法 (DSF) 测定,以测量sCR1 (1392) -8His蛋白与全长sCR1 (1971) -8His蛋白相比的热稳定性。在一定范围的盐 (NaCl 0mM, 50mM, 150mM and 500mM) 和pH条件下对以下缓冲液评估蛋白质的稳定性:柠檬酸盐、HEPES、乙酸钠、磷酸盐、甘氨酸、组氨酸、TRIS和脯氨酸。

[0764] 简言之,将5 μ l的4x缓冲剂浓缩液一式两份分配在384孔板中。将sCR1 (1392) -8His和sCR1 (1971) -8His蛋白在MT-PBS中稀释至0.13mg/ml,然后转入1/20的于水中配制的染料原液 (Sypro®Orange; Sigma),以在每个测定反应中给出1/400的最终稀释度。然后将15 μ l蛋白质/染料混合物分配到含有缓冲液浓缩物的384孔板的每个孔中。在QuantStudio™实时PCR仪 (Applied Biosystems) 上运行之前,用光学粘合盖密封平板,并以3220g离心1分钟。通过冷却并在20.0℃下保持温度1分钟,然后以0.05℃/s的速度从20.0℃上升至99.0℃来生成熔融曲线。将Protein Thermal Shift软件 (Applied Biosystems) 用于使用一阶导数函数从每条熔化曲线计算转变中点 (transition midpoint) (T_m) 值。使用JMP13生成等高线图,以图形显示相对于NaCl浓度 (x轴) 和pH (y轴) 的T_m值变化。

[0765] sCR1 (1392) -8His在几种缓冲剂条件下是稳定的,所述缓冲剂条件包括:磷酸盐 (pH6.0-8.0; NaCl 0-500mM); 磷酸盐-柠檬酸盐 (pH6.0-8.0; NaCl 0-500mM); Tris (pH7.0-

9.0;NaCl 0-500mM);;甘氨酸(pH9.0-10.0;NaCl 0-500mM);HEPES(pH6.5-8.5;NaCl 0-500mM)和组氨酸(pH6.0-7.0;NaCl 0-500mM)。测得的最高 T_m 值对于sCR1(1392)-8His为61.4℃,对于sCR1(1971)-8His为61.7℃。

[0766] 基于缓冲液筛选,sCR1(1392)-8His比sCR1(1971)-8His更稳定。

[0767] 实施例4:唾液酸化的sCR1(1392)-8His具有改善的体内半衰期

[0768] 为了评估sCR1(1392)-8His的体内半衰期是否可以延长,制备了sCR1(1392)-8His的唾液酸化形式(sCR1(1392)-8His^{SIA})。简言之,唾液酸化的材料是通过用编码sCR1(1392)-8His的cDNA以及编码人ST3GAL3(ST3 β -半乳糖苷 α -2,3-唾液酸转移酶3,GenBank登录号NP_006270)的cDNA和编码人B4GALT1(人 β 1,4-半乳糖基转移酶,GenBank登录号NP_001488.2)的cDNA以94:3:3的比例共转染Expi293F细胞产生的。

[0769] 如表4所示,在ST3GAL3/B4GALT1转染的细胞中产生的sCR1(1392)-8His^{SIA}材料具有高得多的唾液酸化聚糖比例。特别地,唾液酸化的sCR1(1392)-8His^{SIA}材料具有更高比例的二、三和四唾液酸化的聚糖。

[0770] 表4:唾液酸化的sCR1(1392)-8His中的聚糖比例

峰号	聚糖基团	sCR1(1392)-8His	sCR1(1392)-8His ^{SIA}
		占总峰面积的百分比	占总峰面积的百分比
1	无唾液酸化的	74.5	24.1
2	单唾液酸化的	21.1	22.8
3	二唾液酸化的	3.7	41.9
4	三唾液酸化的	0.6	9.1
5	四唾液酸化的	0.1	2.1

[0772] 在人FcRn转基因小鼠(B6.Cg-Fcgrt^{tm1Dcr} Tg(FCGRT)32Dcr/DcrJ;Jackson实验室库存编号014565)中测试了sCR1(1392)-8His及其唾液酸化形式(sCR1(1392)-8His^{SIA})的体内半衰期。给小鼠静脉内注射30mg/kg的sCR1(1392)-8His或sCR1(1392)-8His^{SIA},并在不同时间点(组A:5min和4h,n=3;组B:0.5h和8h,n=3;组C:1h和16h,n=3;组D:2h和48h,n=3)收集血浆。将血液与柠檬酸盐缓冲液以8份血液2份柠檬酸盐缓冲液的比例混合。按照制造商的说明,在抗人CD35 ELISA(RayBiotech,目录号ELH CD35)中测量人sCR1的血浆水平,并进行以下修改:使用每个试验品生成标准曲线(范围为3-250ng/mL),使用的测定缓冲液为1%BSA热休克级分,不含蛋白酶(Sigma目录号:A3059),洗涤缓冲液为PBS+0.05%v/v Tween-20。使用标准统计公式计算平均停留时间(MRT)和曲线下面积(AUC)。

[0773] 如图1所示,与sCR1(1392)-8His相比,sCR1(1392)-8His^{SIA}具有改善的体内停留,其中MRT增加至25倍(14.7小时对比35分钟),AUC增加至8倍(AUC=516.5对比65.74)。

[0774] 实施例5:sCR1变体-抗G-CSFR缀合物的生成

[0775] 重组sCR1融合物是通过将sCR1(1392)变体与小鼠抗G-CSFR抗体VR81的scFv或抗体C1.2的scFv在sCR1序列的C端融合而产生的(表5)。

[0776] VR81是针对鼠G-CSFR的胞外结构域产生的小鼠单克隆IgG1 κ 抗体,并如上所述阻断G-CSF与G-CSFR的结合(Campbell等人Journal of Immunology,197(11)(2016)4392-

4402)。在这一点上,VR81是在W02012171057中描述的C1.2的小鼠替代抗体。

[0777] 使用标准克隆技术进行重组融合。GS16接头用于连接sCR1序列与抗G-CSFR序列。还使用了信号肽。所有融合蛋白在Expi293F™细胞中表达,并如上所述纯化sCR1蛋白。

[0778] 表5:SCR 1 (1392) -抗G-CSFR融合物

[0779]

标识符	SEQ ID NO:
sCR1(1392)-GS16-C1.2scFvLH	信号肽: SEQ ID NO:18
SEQ ID NO:49	sCR1(1392)序列:SEQ ID NO:3
	GS16 接头: SEQ ID NO:33
	C1.2 V_H序列: SEQ ID NO:36
	C1.2 V_L序列: SEQ ID NO:37
	GS15 接头: SEQ ID NO:32

[0780]

标识符	SEQ ID NO:
sCR1(1392)-GS16-C1.2scFvHL	信号肽: SEQ ID NO:18
SEQ ID NO:50	sCR1(1392)序列:SEQ ID NO:3
	GS16 接头: SEQ ID NO:33
	C1.2 V_H序列: SEQ ID NO:36
	C1.2 V_L序列: SEQ ID NO:37
	GS15 接头: SEQ ID NO:32
sCR1(1392)-GS16-5E2VR81scFvLH	信号肽: SEQ ID NO:18
SEQ ID NO:51	sCR1(1392)序列:SEQ ID NO:3
	GS16 接头: SEQ ID NO:33
	5E2VR81 V_H序列: SEQ ID NO:46
	5E2VR81 V_L序列: SEQ ID NO:47
	GS20 接头: SEQ ID NO:34
sCR1(1392)-GS16-5E2VR81scFvHL	信号肽: SEQ ID NO:18
SEQ ID NO:52	sCR1(1392)序列:SEQ ID NO:3
	GS16 接头: SEQ ID NO:33
	5E2VR81 V_H序列: SEQ ID NO:46
	5E2VR81 V_L序列: SEQ ID NO:47
	GS20 接头: SEQ ID NO:34

[0781] 对于每个sCR1 (1392) -C1.2scFv融合物和每个sCR1 (1392) -5E2VR81scFv融合物，分别观察到174kDa表达产物和175kDa表达产物的高水平表达(数据未显示)。表达产物是可溶的，以高水平 and 预期大小表达。

[0782] 为了评估补体抑制活性，按照造商的说明和如上所述，在 **Wieslab®**补体测定(Euro Diagnostica)中测试了sCR1-抗G-CSFR缀合物。如下表6所示，与未缀合的sCR1 (1392) 变体相比，所有sCR1-抗G-CSFR缀合物(即，两种取向)在经典、凝集素和替代途径中的功能活性增强。

[0783] 表6:sCR1变体在Wieslab测定中的相对体外活性

sCR1 变体	Wieslab 测定		
	经典 IC ₅₀ (nM)	凝集素 IC ₅₀ (nM)	替代 IC ₅₀ (pM)
sCR1(1392)	1.34	0.85	667.4
sCR1(1392)-GS16-5E2VR81scFvLH	0.78	0.53	367.9
sCR1(1392)-GS16-5E2VR81scFvHL	0.63	0.55	479.1

[0785] 实施例6:sCR1变体-抗G-CSFR缀合物在体外具有G-CSF信号传导抑制活性

[0786] 通过测定sCR1-5E2VR81抗G-CSFR缀合物抑制G-CSF依赖性细胞系(小鼠NFS-60)的鼠G-CSF(mG-CSF)-依赖性增殖的能力，在体外评估了sCR1-5E2VR81抗G-CSFR缀合物的G-CSF信号传导抑制活性(如先前在Campbell等人,J.Immunol.2016中所述描述的)。

[0787] 首先，测定小鼠NFS-60细胞对mG-CSF的剂量反应。简言之，将细胞置于96孔板(每孔1x10⁴个细胞)中，向细胞中加入滴定浓度的mG-CSF(100ng/ml,1/3稀释度,12点)和mIL-3,并在37℃和5%CO₂下孵育48小时。孵育后，按照制造商的说明，使用Vialight试剂盒分析细胞，以测量细胞活力。mG-CSF和mIL-3的EC₅₀分别被测定为0.05343ng/ml和0.1431ng/ml。

[0788] 为了评估sCR1-抗G-CSFR缀合物和小鼠VR81抗体对m-G-CSF的相对抑制作用，将小鼠NFS-60细胞铺板到96孔板中(每孔1x10⁴个细胞)，并将滴定浓度(100ug/ml,1/3稀释度,16个点)的VR81、sCR1 (1392) -GS16-5E2VR81scFvLH和sCR1 (1392) -GS16-5E2VR81scFvHL加入到相应的孔中。将1ng/ml或0.1ng/ml的固定浓度的mG-CSF加入到相应的孔中，并将平板在37℃和5%CO₂下孵育48小时。孵育后，按照制造商的说明，使用Vialight试剂盒分析细胞，以测量细胞活力。

[0789] 如下表7所示，当用0.1ng/ml G-CSF或1ng/ml G-CSF刺激细胞时，sCR1-抗G-CSFR缀合物显示出类似的效果。两种sCR1-5E2VR81scFv缀合物(LH和HL取向)在G-CSF抑制测定中具有相似的效力，尽管与VR81抗体相比，所述缀合物的效力低约500倍。

[0790] 表7:SCR1-抗G-CSFR缀合物的体外抑制活性

	sCR1 变体	IC ₅₀ (nM)	
		用 1.0ng/ml mG-CSF 刺激	用 0.1ng/ml mG-CSF 刺激
[0791]	VR81	3.23 x10 ⁻³	1.04x10 ⁻³
	sCR1(1392)-GS16-5E2VR81scFvLH	1.89	5.20x10 ⁻¹
	sCR1(1392)-GS16-5E2VR81scFvHL	1.49	5.18x10 ⁻¹

[0792] 实施例7:sCR1变体-抗因子XII scFv缀合物的生成

[0793] 通过将sCR1 (1392) 变体在sCR1序列的C端处与抗体3F7或3F7G的scFv融合,来生成重组sCR1融合物(表8)。

[0794] 表8:sCR1 (1392) -抗因子XII scFv融合物

	标识符	SEQ ID NO:	
		信号肽: SEQ ID NO:18	
[0795]	sCR1(1392)-GS16-3F7scFvHL	sCR1(1392)序列:SEQ ID NO:3	
	SEQ ID NO:43	GS16 接头: SEQ ID NO:33	
		3F7 V _H 序列: SEQ ID NO:56	
		3F7 V _L 序列: SEQ ID NO:57	
		GS16 接头: SEQ ID NO:55	
	sCR1(1392)-GS16-3F7GscFvHL	信号肽: SEQ ID NO:18	
		sCR1(1392)序列:SEQ ID NO:3	
	标识符	SEQ ID NO:	
		GS16 接头: SEQ ID NO:33	
[0796]	SEQ ID NO:44	3F7G V _H 序列: SEQ ID NO:58	
		3F7G V _L 序列: SEQ ID NO:59	
		GS16 接头: SEQ ID NO:55	

[0797] 观察到175kDa表达产物的高水平表达(数据未显示)。表达产物是可溶的,以高水平 and 预期大小表达。

[0798] 实施例8:sCR1变体-抗因子XII scFv缀合物在体外具有FXIIa抑制活性

[0799] 为了评估上述生成的SCR 1-抗因子XII scFv缀合物的抑制活性,进行了显色抑制测定。

[0800] 简言之,在ELISA板中将20 μ L因子XIIa (1 μ g) 与含有sCR1 (1392) -GS16-3F7scFvHL、sCR1 (1392) -GS16-3F7GscFvHL或未缀合的3F7 (ch3F7-mG1L-aFXII) 的缓冲液混合至160 μ L的体积。在37 $^{\circ}$ C孵育5分钟后,加入40 μ L生色底物。在加入40 μ L终止溶液之前,将混合物在37 $^{\circ}$ C孵育15min。测量在405nm下于平板读取器中进行。

[0801] 如下表9所示,所有SCR1-抗因子XII scFv缀合物都具有类似于3F7抗体的功能性FXIIa抑制活性。

[0802] 表9:生色测定中sCR1变体的相对体外活性

[0803]	蛋白质	IC₅₀ (nM)
	ch3F7-mG1L-aFXII (3F7)	17.19
	sCR1(1392)-GS16-3F7GscFvHL	27.74
	sCR1(1392)-GS16-3F7scFvHL	23.71

[0804] 实施例9:sCR1变体-抗因子XII scFv缀合物在体外具有补体抑制活性

[0805] 为了评估补体抑制活性,按照制造商的说明和如上所述,在 **Wieslab®**补体测定(Euro Diagnostica)中测试了SCR1-抗FXII缀合物。如下表10所示,与未缀合的sCR1 (1392)变体相比,所有SCR1-抗FXII缀合物(即,两种取向)在经典、凝集素和替代途径中具有增强的功能活性。

[0806] 表10:sCR1变体在Wieslab测定中的相对体外活性

[0807]	sCR1 变体	Wieslab 测定		
		经典	凝集素	替代
		IC₅₀ (nM)	IC₅₀ (nM)	IC₅₀ (pM)
	sCR1(1392)	1.06	0.70	116
	sCR1(1392)-GS16-3F7scFvHL	0.63	0.46	50.22
	sCR1(1392)-GS16-3F7GscFvHL	0.48	0.37	53.55

SEQUENCE LISTING

<110> CSL Innovation Pty Ltd
 <120> 可溶性补体受体1型变体缀合物及其用途
 <130> 530008PCT
 <150> AU2019902044
 <151> 2019-06-12
 <150> AU2019902053
 <151> 2019-06-12
 <160> 65
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 1971
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> sCR1
 <400> 1

Met	Gly	Ala	Ser	Ser	Pro	Arg	Ser	Pro	Glu	Pro	Val	Gly	Pro	Pro	Ala
1				5					10					15	
Pro	Gly	Leu	Pro	Phe	Cys	Cys	Gly	Gly	Ser	Leu	Leu	Ala	Val	Val	Val
				20				25					30		
Leu	Leu	Ala	Leu	Pro	Val	Ala	Trp	Gly	Gln	Cys	Asn	Ala	Pro	Glu	Trp
				35				40				45			
Leu	Pro	Phe	Ala	Arg	Pro	Thr	Asn	Leu	Thr	Asp	Glu	Phe	Glu	Phe	Pro
				50			55				60				
Ile	Gly	Thr	Tyr	Leu	Asn	Tyr	Glu	Cys	Arg	Pro	Gly	Tyr	Ser	Gly	Arg
65					70				75					80	
Pro	Phe	Ser	Ile	Ile	Cys	Leu	Lys	Asn	Ser	Val	Trp	Thr	Gly	Ala	Lys
				85					90					95	
Asp	Arg	Cys	Arg	Arg	Lys	Ser	Cys	Arg	Asn	Pro	Pro	Asp	Pro	Val	Asn
				100				105					110		
Gly	Met	Val	His	Val	Ile	Lys	Gly	Ile	Gln	Phe	Gly	Ser	Gln	Ile	Lys
				115				120					125		
Tyr	Ser	Cys	Thr	Lys	Gly	Tyr	Arg	Leu	Ile	Gly	Ser	Ser	Ser	Ala	Thr
				130			135				140				
Cys	Ile	Ile	Ser	Gly	Asp	Thr	Val	Ile	Trp	Asp	Asn	Glu	Thr	Pro	Ile
145					150				155					160	
Cys	Asp	Arg	Ile	Pro	Cys	Gly	Leu	Pro	Pro	Thr	Ile	Thr	Asn	Gly	Asp

				165					170					175			
Phe	Ile	Ser	Thr	Asn	Arg	Glu	Asn	Phe	His	Tyr	Gly	Ser	Val	Val	Thr		
				180					185					190			
Tyr	Arg	Cys	Asn	Pro	Gly	Ser	Gly	Gly	Arg	Lys	Val	Phe	Glu	Leu	Val		
				195					200					205			
Gly	Glu	Pro	Ser	Ile	Tyr	Cys	Thr	Ser	Asn	Asp	Asp	Gln	Val	Gly	Ile		
				210					215					220			
Trp	Ser	Gly	Pro	Ala	Pro	Gln	Cys	Ile	Ile	Pro	Asn	Lys	Cys	Thr	Pro		
225						230					235				240		
Pro	Asn	Val	Glu	Asn	Gly	Ile	Leu	Val	Ser	Asp	Asn	Arg	Ser	Leu	Phe		
				245						250					255		
Ser	Leu	Asn	Glu	Val	Val	Glu	Phe	Arg	Cys	Gln	Pro	Gly	Phe	Val	Met		
				260					265					270			
Lys	Gly	Pro	Arg	Arg	Val	Lys	Cys	Gln	Ala	Leu	Asn	Lys	Trp	Glu	Pro		
				275					280					285			
Glu	Leu	Pro	Ser	Cys	Ser	Arg	Val	Cys	Gln	Pro	Pro	Pro	Asp	Val	Leu		
				290					295					300			
His	Ala	Glu	Arg	Thr	Gln	Arg	Asp	Lys	Asp	Asn	Phe	Ser	Pro	Gly	Gln		
305					310					315					320		
Glu	Val	Phe	Tyr	Ser	Cys	Glu	Pro	Gly	Tyr	Asp	Leu	Arg	Gly	Ala	Ala		
				325						330					335		
Ser	Met	Arg	Cys	Thr	Pro	Gln	Gly	Asp	Trp	Ser	Pro	Ala	Ala	Pro	Thr		
				340					345						350		
Cys	Glu	Val	Lys	Ser	Cys	Asp	Asp	Phe	Met	Gly	Gln	Leu	Leu	Asn	Gly		
				355					360					365			
Arg	Val	Leu	Phe	Pro	Val	Asn	Leu	Gln	Leu	Gly	Ala	Lys	Val	Asp	Phe		
				370					375					380			
Val	Cys	Asp	Glu	Gly	Phe	Gln	Leu	Lys	Gly	Ser	Ser	Ala	Ser	Tyr	Cys		
385						390				395					400		
Val	Leu	Ala	Gly	Met	Glu	Ser	Leu	Trp	Asn	Ser	Ser	Val	Pro	Val	Cys		
				405						410					415		
Glu	Gln	Ile	Phe	Cys	Pro	Ser	Pro	Pro	Val	Ile	Pro	Asn	Gly	Arg	His		
				420					425					430			
Thr	Gly	Lys	Pro	Leu	Glu	Val	Phe	Pro	Phe	Gly	Lys	Thr	Val	Asn	Tyr		
				435					440					445			
Thr	Cys	Asp	Pro	His	Pro	Asp	Arg	Gly	Thr	Ser	Phe	Asp	Leu	Ile	Gly		
				450					455					460			
Glu	Ser	Thr	Ile	Arg	Cys	Thr	Ser	Asp	Pro	Gln	Gly	Asn	Gly	Val	Trp		
465					470					475					480		

Ser Ser Pro Ala Pro Arg Cys Gly Ile Leu Gly His Cys Gln Ala Pro		
485	490	495
Asp His Phe Leu Phe Ala Lys Leu Lys Thr Gln Thr Asn Ala Ser Asp		
500	505	510
Phe Pro Ile Gly Thr Ser Leu Lys Tyr Glu Cys Arg Pro Glu Tyr Tyr		
515	520	525
Gly Arg Pro Phe Ser Ile Thr Cys Leu Asp Asn Leu Val Trp Ser Ser		
530	535	540
Pro Lys Asp Val Cys Lys Arg Lys Ser Cys Lys Thr Pro Pro Asp Pro		
545	550	555
Val Asn Gly Met Val His Val Ile Thr Asp Ile Gln Val Gly Ser Arg		
565	570	575
Ile Asn Tyr Ser Cys Thr Thr Gly His Arg Leu Ile Gly His Ser Ser		
580	585	590
Ala Glu Cys Ile Leu Ser Gly Asn Ala Ala His Trp Ser Thr Lys Pro		
595	600	605
Pro Ile Cys Gln Arg Ile Pro Cys Gly Leu Pro Pro Thr Ile Ala Asn		
610	615	620
Gly Asp Phe Ile Ser Thr Asn Arg Glu Asn Phe His Tyr Gly Ser Val		
625	630	635
Val Thr Tyr Arg Cys Asn Pro Gly Ser Gly Gly Arg Lys Val Phe Glu		
645	650	655
Leu Val Gly Glu Pro Ser Ile Tyr Cys Thr Ser Asn Asp Asp Gln Val		
660	665	670
Gly Ile Trp Ser Gly Pro Ala Pro Gln Cys Ile Ile Pro Asn Lys Cys		
675	680	685
Thr Pro Pro Asn Val Glu Asn Gly Ile Leu Val Ser Asp Asn Arg Ser		
690	695	700
Leu Phe Ser Leu Asn Glu Val Val Glu Phe Arg Cys Gln Pro Gly Phe		
705	710	715
Val Met Lys Gly Pro Arg Arg Val Lys Cys Gln Ala Leu Asn Lys Trp		
725	730	735
Glu Pro Glu Leu Pro Ser Cys Ser Arg Val Cys Gln Pro Pro Pro Asp		
740	745	750
Val Leu His Ala Glu Arg Thr Gln Arg Asp Lys Asp Asn Phe Ser Pro		
755	760	765
Gly Gln Glu Val Phe Tyr Ser Cys Glu Pro Gly Tyr Asp Leu Arg Gly		
770	775	780
Ala Ala Ser Met Arg Cys Thr Pro Gln Gly Asp Trp Ser Pro Ala Ala		

785	790	795	800
Pro Thr Cys Glu Val	Lys Ser Cys Asp Asp	Phe Met Gly Gln Leu Leu	
805	810	815	
Asn Gly Arg Val Leu Phe	Pro Val Asn Leu Gln Leu Gly	Ala Lys Val	
820	825	830	
Asp Phe Val Cys Asp Glu Gly	Phe Gln Leu Lys Gly	Ser Ser Ala Ser	
835	840	845	
Tyr Cys Val Leu Ala Gly	Met Glu Ser Leu Trp Asn	Ser Ser Val Pro	
850	855	860	
Val Cys Glu Gln Ile Phe	Cys Pro Ser Pro Pro	Val Ile Pro Asn Gly	
865	870	875	880
Arg His Thr Gly Lys Pro	Leu Glu Val Phe Pro Phe	Gly Lys Ala Val	
885	890	895	
Asn Tyr Thr Cys Asp Pro	His Pro Asp Arg Gly	Thr Ser Phe Asp Leu	
900	905	910	
Ile Gly Glu Ser Thr Ile	Arg Cys Thr Ser Asp	Pro Gln Gly Asn Gly	
915	920	925	
Val Trp Ser Ser Pro Ala	Pro Arg Cys Gly Ile	Leu Gly His Cys Gln	
930	935	940	
Ala Pro Asp His Phe Leu	Phe Ala Lys Leu Lys	Thr Gln Thr Asn Ala	
945	950	955	960
Ser Asp Phe Pro Ile Gly	Thr Ser Leu Lys Tyr	Glu Cys Arg Pro Glu	
965	970	975	
Tyr Tyr Gly Arg Pro Phe	Ser Ile Thr Cys Leu	Asp Asn Leu Val Trp	
980	985	990	
Ser Ser Pro Lys Asp Val	Cys Lys Arg Lys Ser	Cys Lys Thr Pro Pro	
995	1000	1005	
Asp Pro Val Asn Gly Met	Val His Val Ile Thr	Asp Ile Gln Val	
1010	1015	1020	
Gly Ser Arg Ile Asn Tyr	Ser Cys Thr Thr Gly	His Arg Leu Ile	
1025	1030	1035	
Gly His Ser Ser Ala Glu	Cys Ile Leu Ser Gly	Asn Thr Ala His	
1040	1045	1050	
Trp Ser Thr Lys Pro Pro	Ile Cys Gln Arg Ile	Pro Cys Gly Leu	
1055	1060	1065	
Pro Pro Thr Ile Ala Asn	Gly Asp Phe Ile Ser	Thr Asn Arg Glu	
1070	1075	1080	
Asn Phe His Tyr Gly Ser	Val Val Thr Tyr Arg	Cys Asn Leu Gly	
1085	1090	1095	

Ser Arg Gly Arg Lys Val Phe Glu Leu Val Gly Glu Pro Ser Ile		
1100	1105	1110
Tyr Cys Thr Ser Asn Asp Asp Gln Val Gly Ile Trp Ser Gly Pro		
1115	1120	1125
Ala Pro Gln Cys Ile Ile Pro Asn Lys Cys Thr Pro Pro Asn Val		
1130	1135	1140
Glu Asn Gly Ile Leu Val Ser Asp Asn Arg Ser Leu Phe Ser Leu		
1145	1150	1155
Asn Glu Val Val Glu Phe Arg Cys Gln Pro Gly Phe Val Met Lys		
1160	1165	1170
Gly Pro Arg Arg Val Lys Cys Gln Ala Leu Asn Lys Trp Glu Pro		
1175	1180	1185
Glu Leu Pro Ser Cys Ser Arg Val Cys Gln Pro Pro Pro Glu Ile		
1190	1195	1200
Leu His Gly Glu His Thr Pro Ser His Gln Asp Asn Phe Ser Pro		
1205	1210	1215
Gly Gln Glu Val Phe Tyr Ser Cys Glu Pro Gly Tyr Asp Leu Arg		
1220	1225	1230
Gly Ala Ala Ser Leu His Cys Thr Pro Gln Gly Asp Trp Ser Pro		
1235	1240	1245
Glu Ala Pro Arg Cys Ala Val Lys Ser Cys Asp Asp Phe Leu Gly		
1250	1255	1260
Gln Leu Pro His Gly Arg Val Leu Phe Pro Leu Asn Leu Gln Leu		
1265	1270	1275
Gly Ala Lys Val Ser Phe Val Cys Asp Glu Gly Phe Arg Leu Lys		
1280	1285	1290
Gly Ser Ser Val Ser His Cys Val Leu Val Gly Met Arg Ser Leu		
1295	1300	1305
Trp Asn Asn Ser Val Pro Val Cys Glu His Ile Phe Cys Pro Asn		
1310	1315	1320
Pro Pro Ala Ile Leu Asn Gly Arg His Thr Gly Thr Pro Ser Gly		
1325	1330	1335
Asp Ile Pro Tyr Gly Lys Glu Ile Ser Tyr Thr Cys Asp Pro His		
1340	1345	1350
Pro Asp Arg Gly Met Thr Phe Asn Leu Ile Gly Glu Ser Thr Ile		
1355	1360	1365
Arg Cys Thr Ser Asp Pro His Gly Asn Gly Val Trp Ser Ser Pro		
1370	1375	1380
Ala Pro Arg Cys Glu Leu Ser Val Arg Ala Gly His Cys Lys Thr		

1385	1390	1395
Pro Glu Gln Phe Pro Phe	Ala Ser Pro Thr Ile	Pro Ile Asn Asp
1400	1405	1410
Phe Glu Phe Pro Val Gly	Thr Ser Leu Asn Tyr	Glu Cys Arg Pro
1415	1420	1425
Gly Tyr Phe Gly Lys Met	Phe Ser Ile Ser Cys	Leu Glu Asn Leu
1430	1435	1440
Val Trp Ser Ser Val Glu	Asp Asn Cys Arg Arg	Lys Ser Cys Gly
1445	1450	1455
Pro Pro Pro Glu Pro Phe	Asn Gly Met Val His	Ile Asn Thr Asp
1460	1465	1470
Thr Gln Phe Gly Ser Thr	Val Asn Tyr Ser Cys	Asn Glu Gly Phe
1475	1480	1485
Arg Leu Ile Gly Ser Pro	Ser Thr Thr Cys Leu	Val Ser Gly Asn
1490	1495	1500
Asn Val Thr Trp Asp Lys	Lys Ala Pro Ile Cys	Glu Ile Ile Ser
1505	1510	1515
Cys Glu Pro Pro Pro Thr	Ile Ser Asn Gly Asp	Phe Tyr Ser Asn
1520	1525	1530
Asn Arg Thr Ser Phe His	Asn Gly Thr Val Val	Thr Tyr Gln Cys
1535	1540	1545
His Thr Gly Pro Asp Gly	Glu Gln Leu Phe Glu	Leu Val Gly Glu
1550	1555	1560
Arg Ser Ile Tyr Cys Thr	Ser Lys Asp Asp Gln	Val Gly Val Trp
1565	1570	1575
Ser Ser Pro Pro Pro Arg	Cys Ile Ser Thr Asn	Lys Cys Thr Ala
1580	1585	1590
Pro Glu Val Glu Asn Ala	Ile Arg Val Pro Gly	Asn Arg Ser Phe
1595	1600	1605
Phe Ser Leu Thr Glu Ile	Ile Arg Phe Arg Cys	Gln Pro Gly Phe
1610	1615	1620
Val Met Val Gly Ser His	Thr Val Gln Cys Gln	Thr Asn Gly Arg
1625	1630	1635
Trp Gly Pro Lys Leu Pro	His Cys Ser Arg Val	Cys Gln Pro Pro
1640	1645	1650
Pro Glu Ile Leu His Gly	Glu His Thr Leu Ser	His Gln Asp Asn
1655	1660	1665
Phe Ser Pro Gly Gln Glu	Val Phe Tyr Ser Cys	Glu Pro Ser Tyr
1670	1675	1680

Asp Leu Arg Gly Ala Ala Ser Leu His Cys Thr Pro Gln Gly Asp		
1685	1690	1695
Trp Ser Pro Glu Ala Pro Arg Cys Thr Val Lys Ser Cys Asp Asp		
1700	1705	1710
Phe Leu Gly Gln Leu Pro His Gly Arg Val Leu Leu Pro Leu Asn		
1715	1720	1725
Leu Gln Leu Gly Ala Lys Val Ser Phe Val Cys Asp Glu Gly Phe		
1730	1735	1740
Arg Leu Lys Gly Arg Ser Ala Ser His Cys Val Leu Ala Gly Met		
1745	1750	1755
Lys Ala Leu Trp Asn Ser Ser Val Pro Val Cys Glu Gln Ile Phe		
1760	1765	1770
Cys Pro Asn Pro Pro Ala Ile Leu Asn Gly Arg His Thr Gly Thr		
1775	1780	1785
Pro Phe Gly Asp Ile Pro Tyr Gly Lys Glu Ile Ser Tyr Ala Cys		
1790	1795	1800
Asp Thr His Pro Asp Arg Gly Met Thr Phe Asn Leu Ile Gly Glu		
1805	1810	1815
Ser Ser Ile Arg Cys Thr Ser Asp Pro Gln Gly Asn Gly Val Trp		
1820	1825	1830
Ser Ser Pro Ala Pro Arg Cys Glu Leu Ser Val Pro Ala Ala Cys		
1835	1840	1845
Pro His Pro Pro Lys Ile Gln Asn Gly His Tyr Ile Gly Gly His		
1850	1855	1860
Val Ser Leu Tyr Leu Pro Gly Met Thr Ile Ser Tyr Ile Cys Asp		
1865	1870	1875
Pro Gly Tyr Leu Leu Val Gly Lys Gly Phe Ile Phe Cys Thr Asp		
1880	1885	1890
Gln Gly Ile Trp Ser Gln Leu Asp His Tyr Cys Lys Glu Val Asn		
1895	1900	1905
Cys Ser Phe Pro Leu Phe Met Asn Gly Ile Ser Lys Glu Leu Glu		
1910	1915	1920
Met Lys Lys Val Tyr His Tyr Gly Asp Tyr Val Thr Leu Lys Cys		
1925	1930	1935
Glu Asp Gly Tyr Thr Leu Glu Gly Ser Pro Trp Ser Gln Cys Gln		
1940	1945	1950
Ala Asp Asp Arg Trp Asp Pro Pro Leu Ala Lys Cys Thr Ser Arg		
1955	1960	1965
Thr His Asp		

1970
 <210> 2
 <211> 1930
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> sCR1 (1971)
 <400> 2
 Gln Cys Asn Ala Pro Glu Trp Leu Pro Phe Ala Arg Pro Thr Asn Leu
 1 5 10 15
 Thr Asp Glu Phe Glu Phe Pro Ile Gly Thr Tyr Leu Asn Tyr Glu Cys
 20 25 30
 Arg Pro Gly Tyr Ser Gly Arg Pro Phe Ser Ile Ile Cys Leu Lys Asn
 35 40 45
 Ser Val Trp Thr Gly Ala Lys Asp Arg Cys Arg Arg Lys Ser Cys Arg
 50 55 60
 Asn Pro Pro Asp Pro Val Asn Gly Met Val His Val Ile Lys Gly Ile
 65 70 75 80
 Gln Phe Gly Ser Gln Ile Lys Tyr Ser Cys Thr Lys Gly Tyr Arg Leu
 85 90 95
 Ile Gly Ser Ser Ser Ala Thr Cys Ile Ile Ser Gly Asp Thr Val Ile
 100 105 110
 Trp Asp Asn Glu Thr Pro Ile Cys Asp Arg Ile Pro Cys Gly Leu Pro
 115 120 125
 Pro Thr Ile Thr Asn Gly Asp Phe Ile Ser Thr Asn Arg Glu Asn Phe
 130 135 140
 His Tyr Gly Ser Val Val Thr Tyr Arg Cys Asn Pro Gly Ser Gly Gly
 145 150 155 160
 Arg Lys Val Phe Glu Leu Val Gly Glu Pro Ser Ile Tyr Cys Thr Ser
 165 170 175
 Asn Asp Asp Gln Val Gly Ile Trp Ser Gly Pro Ala Pro Gln Cys Ile
 180 185 190
 Ile Pro Asn Lys Cys Thr Pro Pro Asn Val Glu Asn Gly Ile Leu Val
 195 200 205
 Ser Asp Asn Arg Ser Leu Phe Ser Leu Asn Glu Val Val Glu Phe Arg
 210 215 220
 Cys Gln Pro Gly Phe Val Met Lys Gly Pro Arg Arg Val Lys Cys Gln
 225 230 235 240
 Ala Leu Asn Lys Trp Glu Pro Glu Leu Pro Ser Cys Ser Arg Val Cys

				245					250					255			
Gln	Pro	Pro	Pro	Asp	Val	Leu	His	Ala	Glu	Arg	Thr	Gln	Arg	Asp	Lys		
				260					265					270			
Asp	Asn	Phe	Ser	Pro	Gly	Gln	Glu	Val	Phe	Tyr	Ser	Cys	Glu	Pro	Gly		
				275					280					285			
Tyr	Asp	Leu	Arg	Gly	Ala	Ala	Ser	Met	Arg	Cys	Thr	Pro	Gln	Gly	Asp		
				290					295					300			
Trp	Ser	Pro	Ala	Ala	Pro	Thr	Cys	Glu	Val	Lys	Ser	Cys	Asp	Asp	Phe		
305						310					315				320		
Met	Gly	Gln	Leu	Leu	Asn	Gly	Arg	Val	Leu	Phe	Pro	Val	Asn	Leu	Gln		
				325					330					335			
Leu	Gly	Ala	Lys	Val	Asp	Phe	Val	Cys	Asp	Glu	Gly	Phe	Gln	Leu	Lys		
				340					345					350			
Gly	Ser	Ser	Ala	Ser	Tyr	Cys	Val	Leu	Ala	Gly	Met	Glu	Ser	Leu	Trp		
				355					360					365			
Asn	Ser	Ser	Val	Pro	Val	Cys	Glu	Gln	Ile	Phe	Cys	Pro	Ser	Pro	Pro		
				370					375					380			
Val	Ile	Pro	Asn	Gly	Arg	His	Thr	Gly	Lys	Pro	Leu	Glu	Val	Phe	Pro		
385						390					395				400		
Phe	Gly	Lys	Thr	Val	Asn	Tyr	Thr	Cys	Asp	Pro	His	Pro	Asp	Arg	Gly		
				405					410					415			
Thr	Ser	Phe	Asp	Leu	Ile	Gly	Glu	Ser	Thr	Ile	Arg	Cys	Thr	Ser	Asp		
				420					425					430			
Pro	Gln	Gly	Asn	Gly	Val	Trp	Ser	Ser	Pro	Ala	Pro	Arg	Cys	Gly	Ile		
				435					440					445			
Leu	Gly	His	Cys	Gln	Ala	Pro	Asp	His	Phe	Leu	Phe	Ala	Lys	Leu	Lys		
				450					455					460			
Thr	Gln	Thr	Asn	Ala	Ser	Asp	Phe	Pro	Ile	Gly	Thr	Ser	Leu	Lys	Tyr		
465						470					475				480		
Glu	Cys	Arg	Pro	Glu	Tyr	Tyr	Gly	Arg	Pro	Phe	Ser	Ile	Thr	Cys	Leu		
				485					490					495			
Asp	Asn	Leu	Val	Trp	Ser	Ser	Pro	Lys	Asp	Val	Cys	Lys	Arg	Lys	Ser		
				500					505					510			
Cys	Lys	Thr	Pro	Pro	Asp	Pro	Val	Asn	Gly	Met	Val	His	Val	Ile	Thr		
				515					520					525			
Asp	Ile	Gln	Val	Gly	Ser	Arg	Ile	Asn	Tyr	Ser	Cys	Thr	Thr	Gly	His		
				530					535					540			
Arg	Leu	Ile	Gly	His	Ser	Ser	Ala	Glu	Cys	Ile	Leu	Ser	Gly	Asn	Ala		
545						550					555				560		

Ala His Trp Ser Thr Lys Pro Pro Ile Cys Gln Arg Ile Pro Cys Gly		
565	570	575
Leu Pro Pro Thr Ile Ala Asn Gly Asp Phe Ile Ser Thr Asn Arg Glu		
580	585	590
Asn Phe His Tyr Gly Ser Val Val Thr Tyr Arg Cys Asn Pro Gly Ser		
595	600	605
Gly Gly Arg Lys Val Phe Glu Leu Val Gly Glu Pro Ser Ile Tyr Cys		
610	615	620
Thr Ser Asn Asp Asp Gln Val Gly Ile Trp Ser Gly Pro Ala Pro Gln		
625	630	635
Cys Ile Ile Pro Asn Lys Cys Thr Pro Pro Asn Val Glu Asn Gly Ile		
645	650	655
Leu Val Ser Asp Asn Arg Ser Leu Phe Ser Leu Asn Glu Val Val Glu		
660	665	670
Phe Arg Cys Gln Pro Gly Phe Val Met Lys Gly Pro Arg Arg Val Lys		
675	680	685
Cys Gln Ala Leu Asn Lys Trp Glu Pro Glu Leu Pro Ser Cys Ser Arg		
690	695	700
Val Cys Gln Pro Pro Pro Asp Val Leu His Ala Glu Arg Thr Gln Arg		
705	710	715
Asp Lys Asp Asn Phe Ser Pro Gly Gln Glu Val Phe Tyr Ser Cys Glu		
725	730	735
Pro Gly Tyr Asp Leu Arg Gly Ala Ala Ser Met Arg Cys Thr Pro Gln		
740	745	750
Gly Asp Trp Ser Pro Ala Ala Pro Thr Cys Glu Val Lys Ser Cys Asp		
755	760	765
Asp Phe Met Gly Gln Leu Leu Asn Gly Arg Val Leu Phe Pro Val Asn		
770	775	780
Leu Gln Leu Gly Ala Lys Val Asp Phe Val Cys Asp Glu Gly Phe Gln		
785	790	795
Leu Lys Gly Ser Ser Ala Ser Tyr Cys Val Leu Ala Gly Met Glu Ser		
805	810	815
Leu Trp Asn Ser Ser Val Pro Val Cys Glu Gln Ile Phe Cys Pro Ser		
820	825	830
Pro Pro Val Ile Pro Asn Gly Arg His Thr Gly Lys Pro Leu Glu Val		
835	840	845
Phe Pro Phe Gly Lys Ala Val Asn Tyr Thr Cys Asp Pro His Pro Asp		
850	855	860
Arg Gly Thr Ser Phe Asp Leu Ile Gly Glu Ser Thr Ile Arg Cys Thr		

865	870	875	880
Ser Asp Pro Gln Gly Asn Gly Val Trp Ser Ser Pro Ala Pro Arg Cys			
	885	890	895
Gly Ile Leu Gly His Cys Gln Ala Pro Asp His Phe Leu Phe Ala Lys			
900	905	910	
Leu Lys Thr Gln Thr Asn Ala Ser Asp Phe Pro Ile Gly Thr Ser Leu			
915	920	925	
Lys Tyr Glu Cys Arg Pro Glu Tyr Tyr Gly Arg Pro Phe Ser Ile Thr			
930	935	940	
Cys Leu Asp Asn Leu Val Trp Ser Ser Pro Lys Asp Val Cys Lys Arg			
945	950	955	960
Lys Ser Cys Lys Thr Pro Pro Asp Pro Val Asn Gly Met Val His Val			
965	970	975	
Ile Thr Asp Ile Gln Val Gly Ser Arg Ile Asn Tyr Ser Cys Thr Thr			
980	985	990	
Gly His Arg Leu Ile Gly His Ser Ser Ala Glu Cys Ile Leu Ser Gly			
995	1000	1005	
Asn Thr Ala His Trp Ser Thr Lys Pro Pro Ile Cys Gln Arg Ile			
1010	1015	1020	
Pro Cys Gly Leu Pro Pro Thr Ile Ala Asn Gly Asp Phe Ile Ser			
1025	1030	1035	
Thr Asn Arg Glu Asn Phe His Tyr Gly Ser Val Val Thr Tyr Arg			
1040	1045	1050	
Cys Asn Leu Gly Ser Arg Gly Arg Lys Val Phe Glu Leu Val Gly			
1055	1060	1065	
Glu Pro Ser Ile Tyr Cys Thr Ser Asn Asp Asp Gln Val Gly Ile			
1070	1075	1080	
Trp Ser Gly Pro Ala Pro Gln Cys Ile Ile Pro Asn Lys Cys Thr			
1085	1090	1095	
Pro Pro Asn Val Glu Asn Gly Ile Leu Val Ser Asp Asn Arg Ser			
1100	1105	1110	
Leu Phe Ser Leu Asn Glu Val Val Glu Phe Arg Cys Gln Pro Gly			
1115	1120	1125	
Phe Val Met Lys Gly Pro Arg Arg Val Lys Cys Gln Ala Leu Asn			
1130	1135	1140	
Lys Trp Glu Pro Glu Leu Pro Ser Cys Ser Arg Val Cys Gln Pro			
1145	1150	1155	
Pro Pro Glu Ile Leu His Gly Glu His Thr Pro Ser His Gln Asp			
1160	1165	1170	

Asn Phe	Ser Pro Gly Gln Glu	Val Phe Tyr Ser Cys	Glu Pro Gly
1175	1180	1185	
Tyr Asp	Leu Arg Gly Ala Ala	Ser Leu His Cys Thr	Pro Gln Gly
1190	1195	1200	
Asp Trp	Ser Pro Glu Ala Pro	Arg Cys Ala Val Lys	Ser Cys Asp
1205	1210	1215	
Asp Phe	Leu Gly Gln Leu Pro	His Gly Arg Val Leu	Phe Pro Leu
1220	1225	1230	
Asn Leu	Gln Leu Gly Ala Lys	Val Ser Phe Val Cys	Asp Glu Gly
1235	1240	1245	
Phe Arg	Leu Lys Gly Ser Ser	Val Ser His Cys Val	Leu Val Gly
1250	1255	1260	
Met Arg	Ser Leu Trp Asn Asn	Ser Val Pro Val Cys	Glu His Ile
1265	1270	1275	
Phe Cys	Pro Asn Pro Pro Ala	Ile Leu Asn Gly Arg	His Thr Gly
1280	1285	1290	
Thr Pro	Ser Gly Asp Ile Pro	Tyr Gly Lys Glu Ile	Ser Tyr Thr
1295	1300	1305	
Cys Asp	Pro His Pro Asp Arg	Gly Met Thr Phe Asn	Leu Ile Gly
1310	1315	1320	
Glu Ser	Thr Ile Arg Cys Thr	Ser Asp Pro His Gly	Asn Gly Val
1325	1330	1335	
Trp Ser	Ser Pro Ala Pro Arg	Cys Glu Leu Ser Val	Arg Ala Gly
1340	1345	1350	
His Cys	Lys Thr Pro Glu Gln	Phe Pro Phe Ala Ser	Pro Thr Ile
1355	1360	1365	
Pro Ile	Asn Asp Phe Glu Phe	Pro Val Gly Thr Ser	Leu Asn Tyr
1370	1375	1380	
Glu Cys	Arg Pro Gly Tyr Phe	Gly Lys Met Phe Ser	Ile Ser Cys
1385	1390	1395	
Leu Glu	Asn Leu Val Trp Ser	Ser Val Glu Asp Asn	Cys Arg Arg
1400	1405	1410	
Lys Ser	Cys Gly Pro Pro Pro	Glu Pro Phe Asn Gly	Met Val His
1415	1420	1425	
Ile Asn	Thr Asp Thr Gln Phe	Gly Ser Thr Val Asn	Tyr Ser Cys
1430	1435	1440	
Asn Glu	Gly Phe Arg Leu Ile	Gly Ser Pro Ser Thr	Thr Cys Leu
1445	1450	1455	
Val Ser	Gly Asn Asn Val Thr	Trp Asp Lys Lys Ala	Pro Ile Cys

1460	1465	1470
Glu Ile Ile Ser Cys Glu Pro Pro Pro Thr Ile Ser Asn Gly Asp		
1475	1480	1485
Phe Tyr Ser Asn Asn Arg Thr Ser Phe His Asn Gly Thr Val Val		
1490	1495	1500
Thr Tyr Gln Cys His Thr Gly Pro Asp Gly Glu Gln Leu Phe Glu		
1505	1510	1515
Leu Val Gly Glu Arg Ser Ile Tyr Cys Thr Ser Lys Asp Asp Gln		
1520	1525	1530
Val Gly Val Trp Ser Ser Pro Pro Pro Arg Cys Ile Ser Thr Asn		
1535	1540	1545
Lys Cys Thr Ala Pro Glu Val Glu Asn Ala Ile Arg Val Pro Gly		
1550	1555	1560
Asn Arg Ser Phe Phe Ser Leu Thr Glu Ile Ile Arg Phe Arg Cys		
1565	1570	1575
Gln Pro Gly Phe Val Met Val Gly Ser His Thr Val Gln Cys Gln		
1580	1585	1590
Thr Asn Gly Arg Trp Gly Pro Lys Leu Pro His Cys Ser Arg Val		
1595	1600	1605
Cys Gln Pro Pro Pro Glu Ile Leu His Gly Glu His Thr Leu Ser		
1610	1615	1620
His Gln Asp Asn Phe Ser Pro Gly Gln Glu Val Phe Tyr Ser Cys		
1625	1630	1635
Glu Pro Ser Tyr Asp Leu Arg Gly Ala Ala Ser Leu His Cys Thr		
1640	1645	1650
Pro Gln Gly Asp Trp Ser Pro Glu Ala Pro Arg Cys Thr Val Lys		
1655	1660	1665
Ser Cys Asp Asp Phe Leu Gly Gln Leu Pro His Gly Arg Val Leu		
1670	1675	1680
Leu Pro Leu Asn Leu Gln Leu Gly Ala Lys Val Ser Phe Val Cys		
1685	1690	1695
Asp Glu Gly Phe Arg Leu Lys Gly Arg Ser Ala Ser His Cys Val		
1700	1705	1710
Leu Ala Gly Met Lys Ala Leu Trp Asn Ser Ser Val Pro Val Cys		
1715	1720	1725
Glu Gln Ile Phe Cys Pro Asn Pro Pro Ala Ile Leu Asn Gly Arg		
1730	1735	1740
His Thr Gly Thr Pro Phe Gly Asp Ile Pro Tyr Gly Lys Glu Ile		
1745	1750	1755

Ser Tyr	Ala Cys Asp Thr His	Pro Asp Arg Gly Met	Thr Phe Asn
1760	1765	1770	
Leu Ile	Gly Glu Ser Ser Ile	Arg Cys Thr Ser Asp	Pro Gln Gly
1775	1780	1785	
Asn Gly	Val Trp Ser Ser Pro	Ala Pro Arg Cys Glu	Leu Ser Val
1790	1795	1800	
Pro Ala	Ala Cys Pro His Pro	Pro Lys Ile Gln Asn	Gly His Tyr
1805	1810	1815	
Ile Gly	Gly His Val Ser Leu	Tyr Leu Pro Gly Met	Thr Ile Ser
1820	1825	1830	
Tyr Ile	Cys Asp Pro Gly Tyr	Leu Leu Val Gly Lys	Gly Phe Ile
1835	1840	1845	
Phe Cys	Thr Asp Gln Gly Ile	Trp Ser Gln Leu Asp	His Tyr Cys
1850	1855	1860	
Lys Glu	Val Asn Cys Ser Phe	Pro Leu Phe Met Asn	Gly Ile Ser
1865	1870	1875	
Lys Glu	Leu Glu Met Lys Lys	Val Tyr His Tyr Gly	Asp Tyr Val
1880	1885	1890	
Thr Leu	Lys Cys Glu Asp Gly	Tyr Thr Leu Glu Gly	Ser Pro Trp
1895	1900	1905	
Ser Gln	Cys Gln Ala Asp Asp	Arg Trp Asp Pro Pro	Leu Ala Lys
1910	1915	1920	
Cys Thr	Ser Arg Thr His Asp		
1925	1930		

<210> 3

<211> 1351

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> sCR1 (1392)

<400> 3

Gln Cys Asn Ala Pro Glu Trp Leu Pro Phe Ala Arg Pro Thr Asn Leu			
1	5	10	15
Thr Asp Glu Phe Glu Phe Pro Ile Gly Thr Tyr Leu Asn Tyr Glu Cys			
20	25	30	
Arg Pro Gly Tyr Ser Gly Arg Pro Phe Ser Ile Ile Cys Leu Lys Asn			
35	40	45	
Ser Val Trp Thr Gly Ala Lys Asp Arg Cys Arg Arg Lys Ser Cys Arg			
50	55	60	

Asn	Pro	Pro	Asp	Pro	Val	Asn	Gly	Met	Val	His	Val	Ile	Lys	Gly	Ile	65	70	75	80
Gln	Phe	Gly	Ser	Gln	Ile	Lys	Tyr	Ser	Cys	Thr	Lys	Gly	Tyr	Arg	Leu	85	90	95	
Ile	Gly	Ser	Ser	Ser	Ala	Thr	Cys	Ile	Ile	Ser	Gly	Asp	Thr	Val	Ile	100	105	110	
Trp	Asp	Asn	Glu	Thr	Pro	Ile	Cys	Asp	Arg	Ile	Pro	Cys	Gly	Leu	Pro	115	120	125	
Pro	Thr	Ile	Thr	Asn	Gly	Asp	Phe	Ile	Ser	Thr	Asn	Arg	Glu	Asn	Phe	130	135	140	
His	Tyr	Gly	Ser	Val	Val	Thr	Tyr	Arg	Cys	Asn	Pro	Gly	Ser	Gly	Gly	145	150	155	160
Arg	Lys	Val	Phe	Glu	Leu	Val	Gly	Glu	Pro	Ser	Ile	Tyr	Cys	Thr	Ser	165	170	175	
Asn	Asp	Asp	Gln	Val	Gly	Ile	Trp	Ser	Gly	Pro	Ala	Pro	Gln	Cys	Ile	180	185	190	
Ile	Pro	Asn	Lys	Cys	Thr	Pro	Pro	Asn	Val	Glu	Asn	Gly	Ile	Leu	Val	195	200	205	
Ser	Asp	Asn	Arg	Ser	Leu	Phe	Ser	Leu	Asn	Glu	Val	Val	Glu	Phe	Arg	210	215	220	
Cys	Gln	Pro	Gly	Phe	Val	Met	Lys	Gly	Pro	Arg	Arg	Val	Lys	Cys	Gln	225	230	235	240
Ala	Leu	Asn	Lys	Trp	Glu	Pro	Glu	Leu	Pro	Ser	Cys	Ser	Arg	Val	Cys	245	250	255	
Gln	Pro	Pro	Pro	Asp	Val	Leu	His	Ala	Glu	Arg	Thr	Gln	Arg	Asp	Lys	260	265	270	
Asp	Asn	Phe	Ser	Pro	Gly	Gln	Glu	Val	Phe	Tyr	Ser	Cys	Glu	Pro	Gly	275	280	285	
Tyr	Asp	Leu	Arg	Gly	Ala	Ala	Ser	Met	Arg	Cys	Thr	Pro	Gln	Gly	Asp	290	295	300	
Trp	Ser	Pro	Ala	Ala	Pro	Thr	Cys	Glu	Val	Lys	Ser	Cys	Asp	Asp	Phe	305	310	315	320
Met	Gly	Gln	Leu	Leu	Asn	Gly	Arg	Val	Leu	Phe	Pro	Val	Asn	Leu	Gln	325	330	335	
Leu	Gly	Ala	Lys	Val	Asp	Phe	Val	Cys	Asp	Glu	Gly	Phe	Gln	Leu	Lys	340	345	350	
Gly	Ser	Ser	Ala	Ser	Tyr	Cys	Val	Leu	Ala	Gly	Met	Glu	Ser	Leu	Trp	355	360	365	
Asn	Ser	Ser	Val	Pro	Val	Cys	Glu	Gln	Ile	Phe	Cys	Pro	Ser	Pro	Pro				

370	375	380
Val Ile Pro Asn Gly Arg His Thr Gly Lys Pro Leu Glu Val Phe Pro		
385	390	395
Phe Gly Lys Thr Val Asn Tyr Thr Cys Asp Pro His Pro Asp Arg Gly		400
	405	410
Thr Ser Phe Asp Leu Ile Gly Glu Ser Thr Ile Arg Cys Thr Ser Asp		415
	420	425
Pro Gln Gly Asn Gly Val Trp Ser Ser Pro Ala Pro Arg Cys Gly Ile		430
	435	440
Leu Gly His Cys Gln Ala Pro Asp His Phe Leu Phe Ala Lys Leu Lys		445
	450	460
Thr Gln Thr Asn Ala Ser Asp Phe Pro Ile Gly Thr Ser Leu Lys Tyr		470
465	475	480
Glu Cys Arg Pro Glu Tyr Tyr Gly Arg Pro Phe Ser Ile Thr Cys Leu		
	485	490
Asp Asn Leu Val Trp Ser Ser Pro Lys Asp Val Cys Lys Arg Lys Ser		495
	500	505
Cys Lys Thr Pro Pro Asp Pro Val Asn Gly Met Val His Val Ile Thr		510
	515	520
Asp Ile Gln Val Gly Ser Arg Ile Asn Tyr Ser Cys Thr Thr Gly His		525
	530	540
Arg Leu Ile Gly His Ser Ser Ala Glu Cys Ile Leu Ser Gly Asn Ala		
545	550	555
Ala His Trp Ser Thr Lys Pro Pro Ile Cys Gln Arg Ile Pro Cys Gly		560
	565	570
Leu Pro Pro Thr Ile Ala Asn Gly Asp Phe Ile Ser Thr Asn Arg Glu		575
	580	585
Asn Phe His Tyr Gly Ser Val Val Thr Tyr Arg Cys Asn Pro Gly Ser		590
	595	600
Gly Gly Arg Lys Val Phe Glu Leu Val Gly Glu Pro Ser Ile Tyr Cys		605
	610	620
Thr Ser Asn Asp Asp Gln Val Gly Ile Trp Ser Gly Pro Ala Pro Gln		
625	630	635
Cys Ile Ile Pro Asn Lys Cys Thr Pro Pro Asn Val Glu Asn Gly Ile		640
	645	650
Leu Val Ser Asp Asn Arg Ser Leu Phe Ser Leu Asn Glu Val Val Glu		655
	660	665
Phe Arg Cys Gln Pro Gly Phe Val Met Lys Gly Pro Arg Arg Val Lys		670
	675	680
		685

Cys Gln Ala Leu Asn Lys Trp Glu Pro Glu Leu Pro Ser Cys Ser Arg		
690	695	700
Val Cys Gln Pro Pro Pro Asp Val Leu His Ala Glu Arg Thr Gln Arg		
705	710	715 720
Asp Lys Asp Asn Phe Ser Pro Gly Gln Glu Val Phe Tyr Ser Cys Glu		
	725	730 735
Pro Gly Tyr Asp Leu Arg Gly Ala Ala Ser Met Arg Cys Thr Pro Gln		
	740	745 750
Gly Asp Trp Ser Pro Ala Ala Pro Thr Cys Glu Val Lys Ser Cys Asp		
	755	760 765
Asp Phe Met Gly Gln Leu Leu Asn Gly Arg Val Leu Phe Pro Val Asn		
	770	775 780
Leu Gln Leu Gly Ala Lys Val Asp Phe Val Cys Asp Glu Gly Phe Gln		
785	790	795 800
Leu Lys Gly Ser Ser Ala Ser Tyr Cys Val Leu Ala Gly Met Glu Ser		
	805	810 815
Leu Trp Asn Ser Ser Val Pro Val Cys Glu Gln Ile Phe Cys Pro Ser		
	820	825 830
Pro Pro Val Ile Pro Asn Gly Arg His Thr Gly Lys Pro Leu Glu Val		
	835	840 845
Phe Pro Phe Gly Lys Ala Val Asn Tyr Thr Cys Asp Pro His Pro Asp		
	850	855 860
Arg Gly Thr Ser Phe Asp Leu Ile Gly Glu Ser Thr Ile Arg Cys Thr		
865	870	875 880
Ser Asp Pro Gln Gly Asn Gly Val Trp Ser Ser Pro Ala Pro Arg Cys		
	885	890 895
Gly Ile Leu Gly His Cys Gln Ala Pro Asp His Phe Leu Phe Ala Lys		
	900	905 910
Leu Lys Thr Gln Thr Asn Ala Ser Asp Phe Pro Ile Gly Thr Ser Leu		
	915	920 925
Lys Tyr Glu Cys Arg Pro Glu Tyr Tyr Gly Arg Pro Phe Ser Ile Thr		
	930	935 940
Cys Leu Asp Asn Leu Val Trp Ser Ser Pro Lys Asp Val Cys Lys Arg		
945	950	955 960
Lys Ser Cys Lys Thr Pro Pro Asp Pro Val Asn Gly Met Val His Val		
	965	970 975
Ile Thr Asp Ile Gln Val Gly Ser Arg Ile Asn Tyr Ser Cys Thr Thr		
	980	985 990
Gly His Arg Leu Ile Gly His Ser Ser Ala Glu Cys Ile Leu Ser Gly		

995	1000	1005
Asn Thr Ala His Trp Ser Thr	Lys Pro Pro Ile Cys	Gln Arg Ile
1010	1015	1020
Pro Cys Gly Leu Pro Pro Thr	Ile Ala Asn Gly Asp	Phe Ile Ser
1025	1030	1035
Thr Asn Arg Glu Asn Phe His	Tyr Gly Ser Val Val	Thr Tyr Arg
1040	1045	1050
Cys Asn Leu Gly Ser Arg Gly	Arg Lys Val Phe Glu	Leu Val Gly
1055	1060	1065
Glu Pro Ser Ile Tyr Cys Thr	Ser Asn Asp Asp Gln	Val Gly Ile
1070	1075	1080
Trp Ser Gly Pro Ala Pro Gln	Cys Ile Ile Pro Asn	Lys Cys Thr
1085	1090	1095
Pro Pro Asn Val Glu Asn Gly	Ile Leu Val Ser Asp	Asn Arg Ser
1100	1105	1110
Leu Phe Ser Leu Asn Glu Val	Val Glu Phe Arg Cys	Gln Pro Gly
1115	1120	1125
Phe Val Met Lys Gly Pro Arg	Arg Val Lys Cys Gln	Ala Leu Asn
1130	1135	1140
Lys Trp Glu Pro Glu Leu Pro	Ser Cys Ser Arg Val	Cys Gln Pro
1145	1150	1155
Pro Pro Glu Ile Leu His Gly	Glu His Thr Pro Ser	His Gln Asp
1160	1165	1170
Asn Phe Ser Pro Gly Gln Glu	Val Phe Tyr Ser Cys	Glu Pro Gly
1175	1180	1185
Tyr Asp Leu Arg Gly Ala Ala	Ser Leu His Cys Thr	Pro Gln Gly
1190	1195	1200
Asp Trp Ser Pro Glu Ala Pro	Arg Cys Ala Val Lys	Ser Cys Asp
1205	1210	1215
Asp Phe Leu Gly Gln Leu Pro	His Gly Arg Val Leu	Phe Pro Leu
1220	1225	1230
Asn Leu Gln Leu Gly Ala Lys	Val Ser Phe Val Cys	Asp Glu Gly
1235	1240	1245
Phe Arg Leu Lys Gly Ser Ser	Val Ser His Cys Val	Leu Val Gly
1250	1255	1260
Met Arg Ser Leu Trp Asn Asn	Ser Val Pro Val Cys	Glu His Ile
1265	1270	1275
Phe Cys Pro Asn Pro Pro Ala	Ile Leu Asn Gly Arg	His Thr Gly
1280	1285	1290

Thr Pro Ser Gly Asp Ile Pro Tyr Gly Lys Glu Ile Ser Tyr Thr		
1295	1300	1305
Cys Asp Pro His Pro Asp Arg Gly Met Thr Phe Asn Leu Ile Gly		
1310	1315	1320
Glu Ser Thr Ile Arg Cys Thr Ser Asp Pro His Gly Asn Gly Val		
1325	1330	1335
Trp Ser Ser Pro Ala Pro Arg Cys Glu Leu Ser Val Arg		
1340	1345	1350
<210> 4		
<211> 898		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> sCR1 (939)		
<400> 4		
Gln Cys Asn Ala Pro Glu Trp Leu Pro Phe Ala Arg Pro Thr Asn Leu		
1 5 10 15		
Thr Asp Glu Phe Glu Phe Pro Ile Gly Thr Tyr Leu Asn Tyr Glu Cys		
20 25 30		
Arg Pro Gly Tyr Ser Gly Arg Pro Phe Ser Ile Ile Cys Leu Lys Asn		
35 40 45		
Ser Val Trp Thr Gly Ala Lys Asp Arg Cys Arg Arg Lys Ser Cys Arg		
50 55 60		
Asn Pro Pro Asp Pro Val Asn Gly Met Val His Val Ile Lys Gly Ile		
65 70 75 80		
Gln Phe Gly Ser Gln Ile Lys Tyr Ser Cys Thr Lys Gly Tyr Arg Leu		
85 90 95		
Ile Gly Ser Ser Ser Ala Thr Cys Ile Ile Ser Gly Asp Thr Val Ile		
100 105 110		
Trp Asp Asn Glu Thr Pro Ile Cys Asp Arg Ile Pro Cys Gly Leu Pro		
115 120 125		
Pro Thr Ile Thr Asn Gly Asp Phe Ile Ser Thr Asn Arg Glu Asn Phe		
130 135 140		
His Tyr Gly Ser Val Val Thr Tyr Arg Cys Asn Pro Gly Ser Gly Gly		
145 150 155 160		
Arg Lys Val Phe Glu Leu Val Gly Glu Pro Ser Ile Tyr Cys Thr Ser		
165 170 175		
Asn Asp Asp Gln Val Gly Ile Trp Ser Gly Pro Ala Pro Gln Cys Ile		
180 185 190		

Ile Pro Asn Lys Cys Thr Pro Pro Asn Val Glu Asn Gly Ile Leu Val		
195	200	205
Ser Asp Asn Arg Ser Leu Phe Ser Leu Asn Glu Val Val Glu Phe Arg		
210	215	220
Cys Gln Pro Gly Phe Val Met Lys Gly Pro Arg Arg Val Lys Cys Gln		
225	230	235
Ala Leu Asn Lys Trp Glu Pro Glu Leu Pro Ser Cys Ser Arg Val Cys		
	245	250
Gln Pro Pro Pro Asp Val Leu His Ala Glu Arg Thr Gln Arg Asp Lys		
	260	265
Asp Asn Phe Ser Pro Gly Gln Glu Val Phe Tyr Ser Cys Glu Pro Gly		
	275	280
Tyr Asp Leu Arg Gly Ala Ala Ser Met Arg Cys Thr Pro Gln Gly Asp		
290	295	300
Trp Ser Pro Ala Ala Pro Thr Cys Glu Val Lys Ser Cys Asp Asp Phe		
305	310	315
Met Gly Gln Leu Leu Asn Gly Arg Val Leu Phe Pro Val Asn Leu Gln		
	325	330
Leu Gly Ala Lys Val Asp Phe Val Cys Asp Glu Gly Phe Gln Leu Lys		
	340	345
Gly Ser Ser Ala Ser Tyr Cys Val Leu Ala Gly Met Glu Ser Leu Trp		
	355	360
Asn Ser Ser Val Pro Val Cys Glu Gln Ile Phe Cys Pro Ser Pro Pro		
370	375	380
Val Ile Pro Asn Gly Arg His Thr Gly Lys Pro Leu Glu Val Phe Pro		
385	390	395
Phe Gly Lys Thr Val Asn Tyr Thr Cys Asp Pro His Pro Asp Arg Gly		
	405	410
Thr Ser Phe Asp Leu Ile Gly Glu Ser Thr Ile Arg Cys Thr Ser Asp		
	420	425
Pro Gln Gly Asn Gly Val Trp Ser Ser Pro Ala Pro Arg Cys Gly Ile		
	435	440
Leu Gly His Cys Gln Ala Pro Asp His Phe Leu Phe Ala Lys Leu Lys		
450	455	460
Thr Gln Thr Asn Ala Ser Asp Phe Pro Ile Gly Thr Ser Leu Lys Tyr		
465	470	475
Glu Cys Arg Pro Glu Tyr Tyr Gly Arg Pro Phe Ser Ile Thr Cys Leu		
	485	490
Asp Asn Leu Val Trp Ser Ser Pro Lys Asp Val Cys Lys Arg Lys Ser		495

			500				505				510					
Cys	Lys	Thr	Pro	Pro	Asp	Pro	Val	Asn	Gly	Met	Val	His	Val	Ile	Thr	
			515				520				525					
Asp	Ile	Gln	Val	Gly	Ser	Arg	Ile	Asn	Tyr	Ser	Cys	Thr	Thr	Gly	His	
			530				535				540					
Arg	Leu	Ile	Gly	His	Ser	Ser	Ala	Glu	Cys	Ile	Leu	Ser	Gly	Asn	Ala	
545							550				555				560	
Ala	His	Trp	Ser	Thr	Lys	Pro	Pro	Ile	Cys	Gln	Arg	Ile	Pro	Cys	Gly	
			565				570				575					
Leu	Pro	Pro	Thr	Ile	Ala	Asn	Gly	Asp	Phe	Ile	Ser	Thr	Asn	Arg	Glu	
			580				585				590					
Asn	Phe	His	Tyr	Gly	Ser	Val	Val	Thr	Tyr	Arg	Cys	Asn	Pro	Gly	Ser	
			595				600				605					
Gly	Gly	Arg	Lys	Val	Phe	Glu	Leu	Val	Gly	Glu	Pro	Ser	Ile	Tyr	Cys	
610							615				620					
Thr	Ser	Asn	Asp	Asp	Gln	Val	Gly	Ile	Trp	Ser	Gly	Pro	Ala	Pro	Gln	
625							630				635				640	
Cys	Ile	Ile	Pro	Asn	Lys	Cys	Thr	Pro	Pro	Asn	Val	Glu	Asn	Gly	Ile	
			645				650				655					
Leu	Val	Ser	Asp	Asn	Arg	Ser	Leu	Phe	Ser	Leu	Asn	Glu	Val	Val	Glu	
			660				665				670					
Phe	Arg	Cys	Gln	Pro	Gly	Phe	Val	Met	Lys	Gly	Pro	Arg	Arg	Val	Lys	
675							680				685					
Cys	Gln	Ala	Leu	Asn	Lys	Trp	Glu	Pro	Glu	Leu	Pro	Ser	Cys	Ser	Arg	
690							695				700					
Val	Cys	Gln	Pro	Pro	Pro	Asp	Val	Leu	His	Ala	Glu	Arg	Thr	Gln	Arg	
705							710				715				720	
Asp	Lys	Asp	Asn	Phe	Ser	Pro	Gly	Gln	Glu	Val	Phe	Tyr	Ser	Cys	Glu	
			725				730				735					
Pro	Gly	Tyr	Asp	Leu	Arg	Gly	Ala	Ala	Ser	Met	Arg	Cys	Thr	Pro	Gln	
			740				745				750					
Gly	Asp	Trp	Ser	Pro	Ala	Ala	Pro	Thr	Cys	Glu	Val	Lys	Ser	Cys	Asp	
			755				760				765					
Asp	Phe	Met	Gly	Gln	Leu	Leu	Asn	Gly	Arg	Val	Leu	Phe	Pro	Val	Asn	
770							775				780					
Leu	Gln	Leu	Gly	Ala	Lys	Val	Asp	Phe	Val	Cys	Asp	Glu	Gly	Phe	Gln	
785							790				795				800	
Leu	Lys	Gly	Ser	Ser	Ala	Ser	Tyr	Cys	Val	Leu	Ala	Gly	Met	Glu	Ser	
			805				810				815					

Leu Trp Asn Ser Ser Val Pro Val Cys Glu Gln Ile Phe Cys Pro Ser
 820 825 830
 Pro Pro Val Ile Pro Asn Gly Arg His Thr Gly Lys Pro Leu Glu Val
 835 840 845
 Phe Pro Phe Gly Lys Ala Val Asn Tyr Thr Cys Asp Pro His Pro Asp
 850 855 860
 Arg Gly Thr Ser Phe Asp Leu Ile Gly Glu Ser Thr Ile Arg Cys Thr
 865 870 875 880
 Ser Asp Pro Gln Gly Asn Gly Val Trp Ser Ser Pro Ala Pro Arg Cys
 885 890 895
 Gly Ile
 <210> 5
 <211> 903
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> sCR1 (490-1392)
 <400> 5
 Leu Gly His Cys Gln Ala Pro Asp His Phe Leu Phe Ala Lys Leu Lys
 1 5 10 15
 Thr Gln Thr Asn Ala Ser Asp Phe Pro Ile Gly Thr Ser Leu Lys Tyr
 20 25 30
 Glu Cys Arg Pro Glu Tyr Tyr Gly Arg Pro Phe Ser Ile Thr Cys Leu
 35 40 45
 Asp Asn Leu Val Trp Ser Ser Pro Lys Asp Val Cys Lys Arg Lys Ser
 50 55 60
 Cys Lys Thr Pro Pro Asp Pro Val Asn Gly Met Val His Val Ile Thr
 65 70 75 80
 Asp Ile Gln Val Gly Ser Arg Ile Asn Tyr Ser Cys Thr Thr Gly His
 85 90 95
 Arg Leu Ile Gly His Ser Ser Ala Glu Cys Ile Leu Ser Gly Asn Ala
 100 105 110
 Ala His Trp Ser Thr Lys Pro Pro Ile Cys Gln Arg Ile Pro Cys Gly
 115 120 125
 Leu Pro Pro Thr Ile Ala Asn Gly Asp Phe Ile Ser Thr Asn Arg Glu
 130 135 140
 Asn Phe His Tyr Gly Ser Val Val Thr Tyr Arg Cys Asn Pro Gly Ser
 145 150 155 160
 Gly Gly Arg Lys Val Phe Glu Leu Val Gly Glu Pro Ser Ile Tyr Cys

				165					170					175			
Thr	Ser	Asn	Asp	Asp	Gln	Val	Gly	Ile	Trp	Ser	Gly	Pro	Ala	Pro	Gln		
				180					185					190			
Cys	Ile	Ile	Pro	Asn	Lys	Cys	Thr	Pro	Pro	Asn	Val	Glu	Asn	Gly	Ile		
				195					200					205			
Leu	Val	Ser	Asp	Asn	Arg	Ser	Leu	Phe	Ser	Leu	Asn	Glu	Val	Val	Glu		
				210					215					220			
Phe	Arg	Cys	Gln	Pro	Gly	Phe	Val	Met	Lys	Gly	Pro	Arg	Arg	Val	Lys		
225					230					235					240		
Cys	Gln	Ala	Leu	Asn	Lys	Trp	Glu	Pro	Glu	Leu	Pro	Ser	Cys	Ser	Arg		
				245						250					255		
Val	Cys	Gln	Pro	Pro	Pro	Asp	Val	Leu	His	Ala	Glu	Arg	Thr	Gln	Arg		
				260					265					270			
Asp	Lys	Asp	Asn	Phe	Ser	Pro	Gly	Gln	Glu	Val	Phe	Tyr	Ser	Cys	Glu		
				275					280					285			
Pro	Gly	Tyr	Asp	Leu	Arg	Gly	Ala	Ala	Ser	Met	Arg	Cys	Thr	Pro	Gln		
				290					295					300			
Gly	Asp	Trp	Ser	Pro	Ala	Ala	Pro	Thr	Cys	Glu	Val	Lys	Ser	Cys	Asp		
305					310					315					320		
Asp	Phe	Met	Gly	Gln	Leu	Leu	Asn	Gly	Arg	Val	Leu	Phe	Pro	Val	Asn		
				325						330					335		
Leu	Gln	Leu	Gly	Ala	Lys	Val	Asp	Phe	Val	Cys	Asp	Glu	Gly	Phe	Gln		
				340					345						350		
Leu	Lys	Gly	Ser	Ser	Ala	Ser	Tyr	Cys	Val	Leu	Ala	Gly	Met	Glu	Ser		
				355					360					365			
Leu	Trp	Asn	Ser	Ser	Val	Pro	Val	Cys	Glu	Gln	Ile	Phe	Cys	Pro	Ser		
				370					375					380			
Pro	Pro	Val	Ile	Pro	Asn	Gly	Arg	His	Thr	Gly	Lys	Pro	Leu	Glu	Val		
385					390					395					400		
Phe	Pro	Phe	Gly	Lys	Ala	Val	Asn	Tyr	Thr	Cys	Asp	Pro	His	Pro	Asp		
				405						410					415		
Arg	Gly	Thr	Ser	Phe	Asp	Leu	Ile	Gly	Glu	Ser	Thr	Ile	Arg	Cys	Thr		
				420					425					430			
Ser	Asp	Pro	Gln	Gly	Asn	Gly	Val	Trp	Ser	Ser	Pro	Ala	Pro	Arg	Cys		
				435					440					445			
Gly	Ile	Leu	Gly	His	Cys	Gln	Ala	Pro	Asp	His	Phe	Leu	Phe	Ala	Lys		
				450					455					460			
Leu	Lys	Thr	Gln	Thr	Asn	Ala	Ser	Asp	Phe	Pro	Ile	Gly	Thr	Ser	Leu		
465					470					475					480		

Lys Tyr Glu Cys Arg Pro Glu Tyr Tyr Gly Arg Pro Phe Ser Ile Thr		
485	490	495
Cys Leu Asp Asn Leu Val Trp Ser Ser Pro Lys Asp Val Cys Lys Arg		
500	505	510
Lys Ser Cys Lys Thr Pro Pro Asp Pro Val Asn Gly Met Val His Val		
515	520	525
Ile Thr Asp Ile Gln Val Gly Ser Arg Ile Asn Tyr Ser Cys Thr Thr		
530	535	540
Gly His Arg Leu Ile Gly His Ser Ser Ala Glu Cys Ile Leu Ser Gly		
545	550	555
Asn Thr Ala His Trp Ser Thr Lys Pro Pro Ile Cys Gln Arg Ile Pro		
565	570	575
Cys Gly Leu Pro Pro Thr Ile Ala Asn Gly Asp Phe Ile Ser Thr Asn		
580	585	590
Arg Glu Asn Phe His Tyr Gly Ser Val Val Thr Tyr Arg Cys Asn Leu		
595	600	605
Gly Ser Arg Gly Arg Lys Val Phe Glu Leu Val Gly Glu Pro Ser Ile		
610	615	620
Tyr Cys Thr Ser Asn Asp Asp Gln Val Gly Ile Trp Ser Gly Pro Ala		
625	630	635
Pro Gln Cys Ile Ile Pro Asn Lys Cys Thr Pro Pro Asn Val Glu Asn		
645	650	655
Gly Ile Leu Val Ser Asp Asn Arg Ser Leu Phe Ser Leu Asn Glu Val		
660	665	670
Val Glu Phe Arg Cys Gln Pro Gly Phe Val Met Lys Gly Pro Arg Arg		
675	680	685
Val Lys Cys Gln Ala Leu Asn Lys Trp Glu Pro Glu Leu Pro Ser Cys		
690	695	700
Ser Arg Val Cys Gln Pro Pro Pro Glu Ile Leu His Gly Glu His Thr		
705	710	715
Pro Ser His Gln Asp Asn Phe Ser Pro Gly Gln Glu Val Phe Tyr Ser		
725	730	735
Cys Glu Pro Gly Tyr Asp Leu Arg Gly Ala Ala Ser Leu His Cys Thr		
740	745	750
Pro Gln Gly Asp Trp Ser Pro Glu Ala Pro Arg Cys Ala Val Lys Ser		
755	760	765
Cys Asp Asp Phe Leu Gly Gln Leu Pro His Gly Arg Val Leu Phe Pro		
770	775	780
Leu Asn Leu Gln Leu Gly Ala Lys Val Ser Phe Val Cys Asp Glu Gly		

785	790	795	800
Phe Arg Leu Lys Gly Ser Ser Val Ser His Cys Val Leu Val Gly Met			
	805	810	815
Arg Ser Leu Trp Asn Asn Ser Val Pro Val Cys Glu His Ile Phe Cys			
	820	825	830
Pro Asn Pro Pro Ala Ile Leu Asn Gly Arg His Thr Gly Thr Pro Ser			
	835	840	845
Gly Asp Ile Pro Tyr Gly Lys Glu Ile Ser Tyr Thr Cys Asp Pro His			
	850	855	860
Pro Asp Arg Gly Met Thr Phe Asn Leu Ile Gly Glu Ser Thr Ile Arg			
865	870	875	880
Cys Thr Ser Asp Pro His Gly Asn Gly Val Trp Ser Ser Pro Ala Pro			
	885	890	895
Arg Cys Glu Leu Ser Val Arg			
	900		
<210> 6			
<211> 1482			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> sCR1 (490-1971)			
<400> 6			
Leu Gly His Cys Gln Ala Pro Asp His Phe Leu Phe Ala Lys Leu Lys			
1	5	10	15
Thr Gln Thr Asn Ala Ser Asp Phe Pro Ile Gly Thr Ser Leu Lys Tyr			
	20	25	30
Glu Cys Arg Pro Glu Tyr Tyr Gly Arg Pro Phe Ser Ile Thr Cys Leu			
	35	40	45
Asp Asn Leu Val Trp Ser Ser Pro Lys Asp Val Cys Lys Arg Lys Ser			
	50	55	60
Cys Lys Thr Pro Pro Asp Pro Val Asn Gly Met Val His Val Ile Thr			
65	70	75	80
Asp Ile Gln Val Gly Ser Arg Ile Asn Tyr Ser Cys Thr Thr Gly His			
	85	90	95
Arg Leu Ile Gly His Ser Ser Ala Glu Cys Ile Leu Ser Gly Asn Ala			
	100	105	110
Ala His Trp Ser Thr Lys Pro Pro Ile Cys Gln Arg Ile Pro Cys Gly			
	115	120	125
Leu Pro Pro Thr Ile Ala Asn Gly Asp Phe Ile Ser Thr Asn Arg Glu			

130	135	140
Asn Phe His Tyr Gly Ser Val Val Thr Tyr Arg Cys Asn Pro Gly Ser		
145	150	155
Gly Gly Arg Lys Val Phe Glu Leu Val Gly Glu Pro Ser Ile Tyr Cys		
165	170	175
Thr Ser Asn Asp Asp Gln Val Gly Ile Trp Ser Gly Pro Ala Pro Gln		
180	185	190
Cys Ile Ile Pro Asn Lys Cys Thr Pro Pro Asn Val Glu Asn Gly Ile		
195	200	205
Leu Val Ser Asp Asn Arg Ser Leu Phe Ser Leu Asn Glu Val Val Glu		
210	215	220
Phe Arg Cys Gln Pro Gly Phe Val Met Lys Gly Pro Arg Arg Val Lys		
225	230	235
Cys Gln Ala Leu Asn Lys Trp Glu Pro Glu Leu Pro Ser Cys Ser Arg		
245	250	255
Val Cys Gln Pro Pro Pro Asp Val Leu His Ala Glu Arg Thr Gln Arg		
260	265	270
Asp Lys Asp Asn Phe Ser Pro Gly Gln Glu Val Phe Tyr Ser Cys Glu		
275	280	285
Pro Gly Tyr Asp Leu Arg Gly Ala Ala Ser Met Arg Cys Thr Pro Gln		
290	295	300
Gly Asp Trp Ser Pro Ala Ala Pro Thr Cys Glu Val Lys Ser Cys Asp		
305	310	315
Asp Phe Met Gly Gln Leu Leu Asn Gly Arg Val Leu Phe Pro Val Asn		
325	330	335
Leu Gln Leu Gly Ala Lys Val Asp Phe Val Cys Asp Glu Gly Phe Gln		
340	345	350
Leu Lys Gly Ser Ser Ala Ser Tyr Cys Val Leu Ala Gly Met Glu Ser		
355	360	365
Leu Trp Asn Ser Ser Val Pro Val Cys Glu Gln Ile Phe Cys Pro Ser		
370	375	380
Pro Pro Val Ile Pro Asn Gly Arg His Thr Gly Lys Pro Leu Glu Val		
385	390	395
Phe Pro Phe Gly Lys Ala Val Asn Tyr Thr Cys Asp Pro His Pro Asp		
405	410	415
Arg Gly Thr Ser Phe Asp Leu Ile Gly Glu Ser Thr Ile Arg Cys Thr		
420	425	430
Ser Asp Pro Gln Gly Asn Gly Val Trp Ser Ser Pro Ala Pro Arg Cys		
435	440	445

Gly Ile Leu Gly His Cys Gln Ala Pro Asp His Phe Leu Phe Ala Lys		
450	455	460
Leu Lys Thr Gln Thr Asn Ala Ser Asp Phe Pro Ile Gly Thr Ser Leu		
465	470	475 480
Lys Tyr Glu Cys Arg Pro Glu Tyr Tyr Gly Arg Pro Phe Ser Ile Thr		
	485	490 495
Cys Leu Asp Asn Leu Val Trp Ser Ser Pro Lys Asp Val Cys Lys Arg		
	500	505 510
Lys Ser Cys Lys Thr Pro Pro Asp Pro Val Asn Gly Met Val His Val		
	515	520 525
Ile Thr Asp Ile Gln Val Gly Ser Arg Ile Asn Tyr Ser Cys Thr Thr		
	530	535 540
Gly His Arg Leu Ile Gly His Ser Ser Ala Glu Cys Ile Leu Ser Gly		
545	550	555 560
Asn Thr Ala His Trp Ser Thr Lys Pro Pro Ile Cys Gln Arg Ile Pro		
	565	570 575
Cys Gly Leu Pro Pro Thr Ile Ala Asn Gly Asp Phe Ile Ser Thr Asn		
	580	585 590
Arg Glu Asn Phe His Tyr Gly Ser Val Val Thr Tyr Arg Cys Asn Leu		
	595	600 605
Gly Ser Arg Gly Arg Lys Val Phe Glu Leu Val Gly Glu Pro Ser Ile		
610	615	620
Tyr Cys Thr Ser Asn Asp Asp Gln Val Gly Ile Trp Ser Gly Pro Ala		
625	630	635 640
Pro Gln Cys Ile Ile Pro Asn Lys Cys Thr Pro Pro Asn Val Glu Asn		
	645	650 655
Gly Ile Leu Val Ser Asp Asn Arg Ser Leu Phe Ser Leu Asn Glu Val		
	660	665 670
Val Glu Phe Arg Cys Gln Pro Gly Phe Val Met Lys Gly Pro Arg Arg		
	675	680 685
Val Lys Cys Gln Ala Leu Asn Lys Trp Glu Pro Glu Leu Pro Ser Cys		
690	695	700
Ser Arg Val Cys Gln Pro Pro Pro Glu Ile Leu His Gly Glu His Thr		
705	710	715 720
Pro Ser His Gln Asp Asn Phe Ser Pro Gly Gln Glu Val Phe Tyr Ser		
	725	730 735
Cys Glu Pro Gly Tyr Asp Leu Arg Gly Ala Ala Ser Leu His Cys Thr		
	740	745 750
Pro Gln Gly Asp Trp Ser Pro Glu Ala Pro Arg Cys Ala Val Lys Ser		

755	760	765
Cys Asp Asp Phe Leu Gly Gln Leu Pro His Gly Arg Val Leu Phe Pro		
770	775	780
Leu Asn Leu Gln Leu Gly Ala Lys Val Ser Phe Val Cys Asp Glu Gly		
785	790	795
Phe Arg Leu Lys Gly Ser Ser Val Ser His Cys Val Leu Val Gly Met		
805	810	815
Arg Ser Leu Trp Asn Asn Ser Val Pro Val Cys Glu His Ile Phe Cys		
820	825	830
Pro Asn Pro Pro Ala Ile Leu Asn Gly Arg His Thr Gly Thr Pro Ser		
835	840	845
Gly Asp Ile Pro Tyr Gly Lys Glu Ile Ser Tyr Thr Cys Asp Pro His		
850	855	860
Pro Asp Arg Gly Met Thr Phe Asn Leu Ile Gly Glu Ser Thr Ile Arg		
865	870	875
Cys Thr Ser Asp Pro His Gly Asn Gly Val Trp Ser Ser Pro Ala Pro		
885	890	895
Arg Cys Glu Leu Ser Val Arg Ala Gly His Cys Lys Thr Pro Glu Gln		
900	905	910
Phe Pro Phe Ala Ser Pro Thr Ile Pro Ile Asn Asp Phe Glu Phe Pro		
915	920	925
Val Gly Thr Ser Leu Asn Tyr Glu Cys Arg Pro Gly Tyr Phe Gly Lys		
930	935	940
Met Phe Ser Ile Ser Cys Leu Glu Asn Leu Val Trp Ser Ser Val Glu		
945	950	955
Asp Asn Cys Arg Arg Lys Ser Cys Gly Pro Pro Pro Glu Pro Phe Asn		
965	970	975
Gly Met Val His Ile Asn Thr Asp Thr Gln Phe Gly Ser Thr Val Asn		
980	985	990
Tyr Ser Cys Asn Glu Gly Phe Arg Leu Ile Gly Ser Pro Ser Thr Thr		
995	1000	1005
Cys Leu Val Ser Gly Asn Asn Val Thr Trp Asp Lys Lys Ala Pro		
1010	1015	1020
Ile Cys Glu Ile Ile Ser Cys Glu Pro Pro Pro Thr Ile Ser Asn		
1025	1030	1035
Gly Asp Phe Tyr Ser Asn Asn Arg Thr Ser Phe His Asn Gly Thr		
1040	1045	1050
Val Val Thr Tyr Gln Cys His Thr Gly Pro Asp Gly Glu Gln Leu		
1055	1060	1065

Phe Glu	Leu Val	Gly Glu	Arg Ser	Ile Tyr	Cys Thr	Ser Lys	Asp
1070			1075		1080		
Asp Gln	Val Gly	Val Trp	Ser Ser	Pro Pro	Pro Arg	Cys Ile	Ser
1085			1090		1095		
Thr Asn	Lys Cys	Thr Ala	Pro Glu	Val Glu	Asn Ala	Ile Arg	Val
1100			1105		1110		
Pro Gly	Asn Arg	Ser Phe	Phe Ser	Leu Thr	Glu Ile	Ile Arg	Phe
1115			1120		1125		
Arg Cys	Gln Pro	Gly Phe	Val Met	Val Gly	Ser His	Thr Val	Gln
1130			1135		1140		
Cys Gln	Thr Asn	Gly Arg	Trp Gly	Pro Lys	Leu Pro	His Cys	Ser
1145			1150		1155		
Arg Val	Cys Gln	Pro Pro	Pro Glu	Ile Leu	His Gly	Glu His	Thr
1160			1165		1170		
Leu Ser	His Gln	Asp Asn	Phe Ser	Pro Gly	Gln Glu	Val Phe	Tyr
1175			1180		1185		
Ser Cys	Glu Pro	Ser Tyr	Asp Leu	Arg Gly	Ala Ala	Ser Leu	His
1190			1195		1200		
Cys Thr	Pro Gln	Gly Asp	Trp Ser	Pro Glu	Ala Pro	Arg Cys	Thr
1205			1210		1215		
Val Lys	Ser Cys	Asp Asp	Phe Leu	Gly Gln	Leu Pro	His Gly	Arg
1220			1225		1230		
Val Leu	Leu Pro	Leu Asn	Leu Gln	Leu Gly	Ala Lys	Val Ser	Phe
1235			1240		1245		
Val Cys	Asp Glu	Gly Phe	Arg Leu	Lys Gly	Arg Ser	Ala Ser	His
1250			1255		1260		
Cys Val	Leu Ala	Gly Met	Lys Ala	Leu Trp	Asn Ser	Ser Val	Pro
1265			1270		1275		
Val Cys	Glu Gln	Ile Phe	Cys Pro	Asn Pro	Pro Ala	Ile Leu	Asn
1280			1285		1290		
Gly Arg	His Thr	Gly Thr	Pro Phe	Gly Asp	Ile Pro	Tyr Gly	Lys
1295			1300		1305		
Glu Ile	Ser Tyr	Ala Cys	Asp Thr	His Pro	Asp Arg	Gly Met	Thr
1310			1315		1320		
Phe Asn	Leu Ile	Gly Glu	Ser Ser	Ile Arg	Cys Thr	Ser Asp	Pro
1325			1330		1335		
Gln Gly	Asn Gly	Val Trp	Ser Ser	Pro Ala	Pro Arg	Cys Glu	Leu
1340			1345		1350		
Ser Val	Pro Ala	Ala Cys	Pro His	Pro Pro	Lys Ile	Gln Asn	Gly

1355	1360	1365
His Tyr Ile Gly Gly His Val Ser Leu Tyr Leu Pro Gly Met Thr		
1370	1375	1380
Ile Ser Tyr Ile Cys Asp Pro Gly Tyr Leu Leu Val Gly Lys Gly		
1385	1390	1395
Phe Ile Phe Cys Thr Asp Gln Gly Ile Trp Ser Gln Leu Asp His		
1400	1405	1410
Tyr Cys Lys Glu Val Asn Cys Ser Phe Pro Leu Phe Met Asn Gly		
1415	1420	1425
Ile Ser Lys Glu Leu Glu Met Lys Lys Val Tyr His Tyr Gly Asp		
1430	1435	1440
Tyr Val Thr Leu Lys Cys Glu Asp Gly Tyr Thr Leu Glu Gly Ser		
1445	1450	1455
Pro Trp Ser Gln Cys Gln Ala Asp Asp Arg Trp Asp Pro Pro Leu		
1460	1465	1470
Ala Lys Cys Thr Ser Arg Thr His Asp		
1475	1480	
<210> 7		
<211> 193		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> sCR1 (234)		
<400> 7		
Gln Cys Asn Ala Pro Glu Trp Leu Pro Phe Ala Arg Pro Thr Asn Leu		
1 5 10 15		
Thr Asp Glu Phe Glu Phe Pro Ile Gly Thr Tyr Leu Asn Tyr Glu Cys		
20 25 30		
Arg Pro Gly Tyr Ser Gly Arg Pro Phe Ser Ile Ile Cys Leu Lys Asn		
35 40 45		
Ser Val Trp Thr Gly Ala Lys Asp Arg Cys Arg Arg Lys Ser Cys Arg		
50 55 60		
Asn Pro Pro Asp Pro Val Asn Gly Met Val His Val Ile Lys Gly Ile		
65 70 75 80		
Gln Phe Gly Ser Gln Ile Lys Tyr Ser Cys Thr Lys Gly Tyr Arg Leu		
85 90 95		
Ile Gly Ser Ser Ser Ala Thr Cys Ile Ile Ser Gly Asp Thr Val Ile		
100 105 110		
Trp Asp Asn Glu Thr Pro Ile Cys Asp Arg Ile Pro Cys Gly Leu Pro		

115	120	125
Pro Thr Ile Thr Asn Gly Asp Phe Ile Ser Thr Asn Arg Glu Asn Phe		
130	135	140
His Tyr Gly Ser Val Val Thr Tyr Arg Cys Asn Pro Gly Ser Gly Gly		
145	150	155
Arg Lys Val Phe Glu Leu Val Gly Glu Pro Ser Ile Tyr Cys Thr Ser		
165	170	175
Asn Asp Asp Gln Val Gly Ile Trp Ser Gly Pro Ala Pro Gln Cys Ile		
180	185	190
Ile		
<210> 8		
<211> 448		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> sCR1 (489)		
<400> 8		
Gln Cys Asn Ala Pro Glu Trp Leu Pro Phe Ala Arg Pro Thr Asn Leu		
1	5	10
Thr Asp Glu Phe Glu Phe Pro Ile Gly Thr Tyr Leu Asn Tyr Glu Cys		
20	25	30
Arg Pro Gly Tyr Ser Gly Arg Pro Phe Ser Ile Ile Cys Leu Lys Asn		
35	40	45
Ser Val Trp Thr Gly Ala Lys Asp Arg Cys Arg Arg Lys Ser Cys Arg		
50	55	60
Asn Pro Pro Asp Pro Val Asn Gly Met Val His Val Ile Lys Gly Ile		
65	70	75
Gln Phe Gly Ser Gln Ile Lys Tyr Ser Cys Thr Lys Gly Tyr Arg Leu		
85	90	95
Ile Gly Ser Ser Ser Ala Thr Cys Ile Ile Ser Gly Asp Thr Val Ile		
100	105	110
Trp Asp Asn Glu Thr Pro Ile Cys Asp Arg Ile Pro Cys Gly Leu Pro		
115	120	125
Pro Thr Ile Thr Asn Gly Asp Phe Ile Ser Thr Asn Arg Glu Asn Phe		
130	135	140
His Tyr Gly Ser Val Val Thr Tyr Arg Cys Asn Pro Gly Ser Gly Gly		
145	150	155
Arg Lys Val Phe Glu Leu Val Gly Glu Pro Ser Ile Tyr Cys Thr Ser		
165	170	175

Asn Asp Asp Gln Val Gly Ile Trp Ser Gly Pro Ala Pro Gln Cys Ile		
180	185	190
Ile Pro Asn Lys Cys Thr Pro Pro Asn Val Glu Asn Gly Ile Leu Val		
195	200	205
Ser Asp Asn Arg Ser Leu Phe Ser Leu Asn Glu Val Val Glu Phe Arg		
210	215	220
Cys Gln Pro Gly Phe Val Met Lys Gly Pro Arg Arg Val Lys Cys Gln		
225	230	235
Ala Leu Asn Lys Trp Glu Pro Glu Leu Pro Ser Cys Ser Arg Val Cys		
245	250	255
Gln Pro Pro Pro Asp Val Leu His Ala Glu Arg Thr Gln Arg Asp Lys		
260	265	270
Asp Asn Phe Ser Pro Gly Gln Glu Val Phe Tyr Ser Cys Glu Pro Gly		
275	280	285
Tyr Asp Leu Arg Gly Ala Ala Ser Met Arg Cys Thr Pro Gln Gly Asp		
290	295	300
Trp Ser Pro Ala Ala Pro Thr Cys Glu Val Lys Ser Cys Asp Asp Phe		
305	310	315
Met Gly Gln Leu Leu Asn Gly Arg Val Leu Phe Pro Val Asn Leu Gln		
325	330	335
Leu Gly Ala Lys Val Asp Phe Val Cys Asp Glu Gly Phe Gln Leu Lys		
340	345	350
Gly Ser Ser Ala Ser Tyr Cys Val Leu Ala Gly Met Glu Ser Leu Trp		
355	360	365
Asn Ser Ser Val Pro Val Cys Glu Gln Ile Phe Cys Pro Ser Pro Pro		
370	375	380
Val Ile Pro Asn Gly Arg His Thr Gly Lys Pro Leu Glu Val Phe Pro		
385	390	395
Phe Gly Lys Thr Val Asn Tyr Thr Cys Asp Pro His Pro Asp Arg Gly		
405	410	415
Thr Ser Phe Asp Leu Ile Gly Glu Ser Thr Ile Arg Cys Thr Ser Asp		
420	425	430
Pro Gln Gly Asn Gly Val Trp Ser Ser Pro Ala Pro Arg Cys Gly Ile		
435	440	445

<210> 9
 <211> 1482
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>

<223> sCR1 (940-1971)

<400> 9

Leu	Gly	His	Cys	Gln	Ala	Pro	Asp	His	Phe	Leu	Phe	Ala	Lys	Leu	Lys
1				5					10					15	
Thr	Gln	Thr	Asn	Ala	Ser	Asp	Phe	Pro	Ile	Gly	Thr	Ser	Leu	Lys	Tyr
			20					25					30		
Glu	Cys	Arg	Pro	Glu	Tyr	Tyr	Gly	Arg	Pro	Phe	Ser	Ile	Thr	Cys	Leu
		35					40					45			
Asp	Asn	Leu	Val	Trp	Ser	Ser	Pro	Lys	Asp	Val	Cys	Lys	Arg	Lys	Ser
		50				55					60				
Cys	Lys	Thr	Pro	Pro	Asp	Pro	Val	Asn	Gly	Met	Val	His	Val	Ile	Thr
65					70				75					80	
Asp	Ile	Gln	Val	Gly	Ser	Arg	Ile	Asn	Tyr	Ser	Cys	Thr	Thr	Gly	His
			85					90						95	
Arg	Leu	Ile	Gly	His	Ser	Ser	Ala	Glu	Cys	Ile	Leu	Ser	Gly	Asn	Ala
			100					105					110		
Ala	His	Trp	Ser	Thr	Lys	Pro	Pro	Ile	Cys	Gln	Arg	Ile	Pro	Cys	Gly
			115					120					125		
Leu	Pro	Pro	Thr	Ile	Ala	Asn	Gly	Asp	Phe	Ile	Ser	Thr	Asn	Arg	Glu
			130				135					140			
Asn	Phe	His	Tyr	Gly	Ser	Val	Val	Thr	Tyr	Arg	Cys	Asn	Pro	Gly	Ser
145					150					155				160	
Gly	Gly	Arg	Lys	Val	Phe	Glu	Leu	Val	Gly	Glu	Pro	Ser	Ile	Tyr	Cys
			165						170					175	
Thr	Ser	Asn	Asp	Asp	Gln	Val	Gly	Ile	Trp	Ser	Gly	Pro	Ala	Pro	Gln
			180					185					190		
Cys	Ile	Ile	Pro	Asn	Lys	Cys	Thr	Pro	Pro	Asn	Val	Glu	Asn	Gly	Ile
			195				200					205			
Leu	Val	Ser	Asp	Asn	Arg	Ser	Leu	Phe	Ser	Leu	Asn	Glu	Val	Val	Glu
			210				215					220			
Phe	Arg	Cys	Gln	Pro	Gly	Phe	Val	Met	Lys	Gly	Pro	Arg	Arg	Val	Lys
225					230					235				240	
Cys	Gln	Ala	Leu	Asn	Lys	Trp	Glu	Pro	Glu	Leu	Pro	Ser	Cys	Ser	Arg
			245						250					255	
Val	Cys	Gln	Pro	Pro	Pro	Asp	Val	Leu	His	Ala	Glu	Arg	Thr	Gln	Arg
			260					265					270		
Asp	Lys	Asp	Asn	Phe	Ser	Pro	Gly	Gln	Glu	Val	Phe	Tyr	Ser	Cys	Glu
			275					280					285		
Pro	Gly	Tyr	Asp	Leu	Arg	Gly	Ala	Ala	Ser	Met	Arg	Cys	Thr	Pro	Gln

290	295	300
Gly Asp Trp Ser Pro Ala	Ala Pro Thr Cys Glu Val Lys Ser Cys Asp	
305	310	315
Asp Phe Met Gly Gln Leu Leu Asn Gly Arg Val Leu Phe Pro Val Asn		320
	325	330
Leu Gln Leu Gly Ala Lys Val Asp Phe Val Cys Asp Glu Gly Phe Gln		335
	340	345
Leu Lys Gly Ser Ser Ala Ser Tyr Cys Val Leu Ala Gly Met Glu Ser		350
	355	360
Leu Trp Asn Ser Ser Val Pro Val Cys Glu Gln Ile Phe Cys Pro Ser		365
370	375	380
Pro Pro Val Ile Pro Asn Gly Arg His Thr Gly Lys Pro Leu Glu Val		
385	390	395
Phe Pro Phe Gly Lys Ala Val Asn Tyr Thr Cys Asp Pro His Pro Asp		400
	405	410
Arg Gly Thr Ser Phe Asp Leu Ile Gly Glu Ser Thr Ile Arg Cys Thr		415
	420	425
Ser Asp Pro Gln Gly Asn Gly Val Trp Ser Ser Pro Ala Pro Arg Cys		430
	435	440
Gly Ile Leu Gly His Cys Gln Ala Pro Asp His Phe Leu Phe Ala Lys		445
	450	455
Leu Lys Thr Gln Thr Asn Ala Ser Asp Phe Pro Ile Gly Thr Ser Leu		460
465	470	475
Lys Tyr Glu Cys Arg Pro Glu Tyr Tyr Gly Arg Pro Phe Ser Ile Thr		480
	485	490
Cys Leu Asp Asn Leu Val Trp Ser Ser Pro Lys Asp Val Cys Lys Arg		495
	500	505
Lys Ser Cys Lys Thr Pro Pro Asp Pro Val Asn Gly Met Val His Val		510
	515	520
Ile Thr Asp Ile Gln Val Gly Ser Arg Ile Asn Tyr Ser Cys Thr Thr		525
	530	535
Gly His Arg Leu Ile Gly His Ser Ser Ala Glu Cys Ile Leu Ser Gly		540
545	550	555
Asn Thr Ala His Trp Ser Thr Lys Pro Pro Ile Cys Gln Arg Ile Pro		560
	565	570
Cys Gly Leu Pro Pro Thr Ile Ala Asn Gly Asp Phe Ile Ser Thr Asn		575
	580	585
Arg Glu Asn Phe His Tyr Gly Ser Val Val Thr Tyr Arg Cys Asn Leu		590
595	600	605

Gly Ser Arg Gly Arg Lys Val Phe Glu Leu Val Gly Glu Pro Ser Ile		
610	615	620
Tyr Cys Thr Ser Asn Asp Asp Gln Val Gly Ile Trp Ser Gly Pro Ala		
625	630	635 640
Pro Gln Cys Ile Ile Pro Asn Lys Cys Thr Pro Pro Asn Val Glu Asn		
	645	650 655
Gly Ile Leu Val Ser Asp Asn Arg Ser Leu Phe Ser Leu Asn Glu Val		
	660	665 670
Val Glu Phe Arg Cys Gln Pro Gly Phe Val Met Lys Gly Pro Arg Arg		
	675	680 685
Val Lys Cys Gln Ala Leu Asn Lys Trp Glu Pro Glu Leu Pro Ser Cys		
	690	695 700
Ser Arg Val Cys Gln Pro Pro Pro Glu Ile Leu His Gly Glu His Thr		
705	710	715 720
Pro Ser His Gln Asp Asn Phe Ser Pro Gly Gln Glu Val Phe Tyr Ser		
	725	730 735
Cys Glu Pro Gly Tyr Asp Leu Arg Gly Ala Ala Ser Leu His Cys Thr		
	740	745 750
Pro Gln Gly Asp Trp Ser Pro Glu Ala Pro Arg Cys Ala Val Lys Ser		
	755	760 765
Cys Asp Asp Phe Leu Gly Gln Leu Pro His Gly Arg Val Leu Phe Pro		
	770	775 780
Leu Asn Leu Gln Leu Gly Ala Lys Val Ser Phe Val Cys Asp Glu Gly		
785	790	795 800
Phe Arg Leu Lys Gly Ser Ser Val Ser His Cys Val Leu Val Gly Met		
	805	810 815
Arg Ser Leu Trp Asn Asn Ser Val Pro Val Cys Glu His Ile Phe Cys		
	820	825 830
Pro Asn Pro Pro Ala Ile Leu Asn Gly Arg His Thr Gly Thr Pro Ser		
	835	840 845
Gly Asp Ile Pro Tyr Gly Lys Glu Ile Ser Tyr Thr Cys Asp Pro His		
	850	855 860
Pro Asp Arg Gly Met Thr Phe Asn Leu Ile Gly Glu Ser Thr Ile Arg		
865	870	875 880
Cys Thr Ser Asp Pro His Gly Asn Gly Val Trp Ser Ser Pro Ala Pro		
	885	890 895
Arg Cys Glu Leu Ser Val Arg Ala Gly His Cys Lys Thr Pro Glu Gln		
	900	905 910
Phe Pro Phe Ala Ser Pro Thr Ile Pro Ile Asn Asp Phe Glu Phe Pro		

915	920	925
Val Gly Thr Ser Leu Asn Tyr Glu Cys Arg Pro Gly Tyr Phe Gly Lys		
930	935	940
Met Phe Ser Ile Ser Cys Leu Glu Asn Leu Val Trp Ser Ser Val Glu		
945	950	955
Asp Asn Cys Arg Arg Lys Ser Cys Gly Pro Pro Pro Glu Pro Phe Asn		
965	970	975
Gly Met Val His Ile Asn Thr Asp Thr Gln Phe Gly Ser Thr Val Asn		
980	985	990
Tyr Ser Cys Asn Glu Gly Phe Arg Leu Ile Gly Ser Pro Ser Thr Thr		
995	1000	1005
Cys Leu Val Ser Gly Asn Asn Val Thr Trp Asp Lys Lys Ala Pro		
1010	1015	1020
Ile Cys Glu Ile Ile Ser Cys Glu Pro Pro Pro Thr Ile Ser Asn		
1025	1030	1035
Gly Asp Phe Tyr Ser Asn Asn Arg Thr Ser Phe His Asn Gly Thr		
1040	1045	1050
Val Val Thr Tyr Gln Cys His Thr Gly Pro Asp Gly Glu Gln Leu		
1055	1060	1065
Phe Glu Leu Val Gly Glu Arg Ser Ile Tyr Cys Thr Ser Lys Asp		
1070	1075	1080
Asp Gln Val Gly Val Trp Ser Ser Pro Pro Pro Arg Cys Ile Ser		
1085	1090	1095
Thr Asn Lys Cys Thr Ala Pro Glu Val Glu Asn Ala Ile Arg Val		
1100	1105	1110
Pro Gly Asn Arg Ser Phe Phe Ser Leu Thr Glu Ile Ile Arg Phe		
1115	1120	1125
Arg Cys Gln Pro Gly Phe Val Met Val Gly Ser His Thr Val Gln		
1130	1135	1140
Cys Gln Thr Asn Gly Arg Trp Gly Pro Lys Leu Pro His Cys Ser		
1145	1150	1155
Arg Val Cys Gln Pro Pro Pro Glu Ile Leu His Gly Glu His Thr		
1160	1165	1170
Leu Ser His Gln Asp Asn Phe Ser Pro Gly Gln Glu Val Phe Tyr		
1175	1180	1185
Ser Cys Glu Pro Ser Tyr Asp Leu Arg Gly Ala Ala Ser Leu His		
1190	1195	1200
Cys Thr Pro Gln Gly Asp Trp Ser Pro Glu Ala Pro Arg Cys Thr		
1205	1210	1215

Val Lys Ser Cys Asp Asp Phe Leu Gly Gln Leu Pro His Gly Arg		
1220	1225	1230
Val Leu Leu Pro Leu Asn Leu Gln Leu Gly Ala Lys Val Ser Phe		
1235	1240	1245
Val Cys Asp Glu Gly Phe Arg Leu Lys Gly Arg Ser Ala Ser His		
1250	1255	1260
Cys Val Leu Ala Gly Met Lys Ala Leu Trp Asn Ser Ser Val Pro		
1265	1270	1275
Val Cys Glu Gln Ile Phe Cys Pro Asn Pro Pro Ala Ile Leu Asn		
1280	1285	1290
Gly Arg His Thr Gly Thr Pro Phe Gly Asp Ile Pro Tyr Gly Lys		
1295	1300	1305
Glu Ile Ser Tyr Ala Cys Asp Thr His Pro Asp Arg Gly Met Thr		
1310	1315	1320
Phe Asn Leu Ile Gly Glu Ser Ser Ile Arg Cys Thr Ser Asp Pro		
1325	1330	1335
Gln Gly Asn Gly Val Trp Ser Ser Pro Ala Pro Arg Cys Glu Leu		
1340	1345	1350
Ser Val Pro Ala Ala Cys Pro His Pro Pro Lys Ile Gln Asn Gly		
1355	1360	1365
His Tyr Ile Gly Gly His Val Ser Leu Tyr Leu Pro Gly Met Thr		
1370	1375	1380
Ile Ser Tyr Ile Cys Asp Pro Gly Tyr Leu Leu Val Gly Lys Gly		
1385	1390	1395
Phe Ile Phe Cys Thr Asp Gln Gly Ile Trp Ser Gln Leu Asp His		
1400	1405	1410
Tyr Cys Lys Glu Val Asn Cys Ser Phe Pro Leu Phe Met Asn Gly		
1415	1420	1425
Ile Ser Lys Glu Leu Glu Met Lys Lys Val Tyr His Tyr Gly Asp		
1430	1435	1440
Tyr Val Thr Leu Lys Cys Glu Asp Gly Tyr Thr Leu Glu Gly Ser		
1445	1450	1455
Pro Trp Ser Gln Cys Gln Ala Asp Asp Arg Trp Asp Pro Pro Leu		
1460	1465	1470
Ala Lys Cys Thr Ser Arg Thr His Asp		
1475	1480	
<210>	10	
<211>	450	
<212>	PRT	

<213> 人工序列

<220>

<223> sCR1 (490-939)

<400> 10

Leu	Gly	His	Cys	Gln	Ala	Pro	Asp	His	Phe	Leu	Phe	Ala	Lys	Leu	Lys
1				5					10					15	
Thr	Gln	Thr	Asn	Ala	Ser	Asp	Phe	Pro	Ile	Gly	Thr	Ser	Leu	Lys	Tyr
			20					25					30		
Glu	Cys	Arg	Pro	Glu	Tyr	Tyr	Gly	Arg	Pro	Phe	Ser	Ile	Thr	Cys	Leu
		35					40					45			
Asp	Asn	Leu	Val	Trp	Ser	Ser	Pro	Lys	Asp	Val	Cys	Lys	Arg	Lys	Ser
		50				55					60				
Cys	Lys	Thr	Pro	Pro	Asp	Pro	Val	Asn	Gly	Met	Val	His	Val	Ile	Thr
65					70					75					80
Asp	Ile	Gln	Val	Gly	Ser	Arg	Ile	Asn	Tyr	Ser	Cys	Thr	Thr	Gly	His
				85					90					95	
Arg	Leu	Ile	Gly	His	Ser	Ser	Ala	Glu	Cys	Ile	Leu	Ser	Gly	Asn	Ala
				100					105					110	
Ala	His	Trp	Ser	Thr	Lys	Pro	Pro	Ile	Cys	Gln	Arg	Ile	Pro	Cys	Gly
				115					120					125	
Leu	Pro	Pro	Thr	Ile	Ala	Asn	Gly	Asp	Phe	Ile	Ser	Thr	Asn	Arg	Glu
						135						140			
Asn	Phe	His	Tyr	Gly	Ser	Val	Val	Thr	Tyr	Arg	Cys	Asn	Pro	Gly	Ser
145						150				155					160
Gly	Gly	Arg	Lys	Val	Phe	Glu	Leu	Val	Gly	Glu	Pro	Ser	Ile	Tyr	Cys
				165					170					175	
Thr	Ser	Asn	Asp	Asp	Gln	Val	Gly	Ile	Trp	Ser	Gly	Pro	Ala	Pro	Gln
				180					185					190	
Cys	Ile	Ile	Pro	Asn	Lys	Cys	Thr	Pro	Pro	Asn	Val	Glu	Asn	Gly	Ile
				195					200					205	
Leu	Val	Ser	Asp	Asn	Arg	Ser	Leu	Phe	Ser	Leu	Asn	Glu	Val	Val	Glu
				210				215				220			
Phe	Arg	Cys	Gln	Pro	Gly	Phe	Val	Met	Lys	Gly	Pro	Arg	Arg	Val	Lys
225					230					235					240
Cys	Gln	Ala	Leu	Asn	Lys	Trp	Glu	Pro	Glu	Leu	Pro	Ser	Cys	Ser	Arg
				245					250					255	
Val	Cys	Gln	Pro	Pro	Pro	Asp	Val	Leu	His	Ala	Glu	Arg	Thr	Gln	Arg
				260					265					270	
Asp	Lys	Asp	Asn	Phe	Ser	Pro	Gly	Gln	Glu	Val	Phe	Tyr	Ser	Cys	Glu

275	280	285
Pro Gly Tyr Asp Leu Arg Gly Ala Ala Ser Met Arg Cys Thr Pro Gln		
290	295	300
Gly Asp Trp Ser Pro Ala Ala Pro Thr Cys Glu Val Lys Ser Cys Asp		
305	310	315
Asp Phe Met Gly Gln Leu Leu Asn Gly Arg Val Leu Phe Pro Val Asn		
325	330	335
Leu Gln Leu Gly Ala Lys Val Asp Phe Val Cys Asp Glu Gly Phe Gln		
340	345	350
Leu Lys Gly Ser Ser Ala Ser Tyr Cys Val Leu Ala Gly Met Glu Ser		
355	360	365
Leu Trp Asn Ser Ser Val Pro Val Cys Glu Gln Ile Phe Cys Pro Ser		
370	375	380
Pro Pro Val Ile Pro Asn Gly Arg His Thr Gly Lys Pro Leu Glu Val		
385	390	395
Phe Pro Phe Gly Lys Ala Val Asn Tyr Thr Cys Asp Pro His Pro Asp		
405	410	415
Arg Gly Thr Ser Phe Asp Leu Ile Gly Glu Ser Thr Ile Arg Cys Thr		
420	425	430
Ser Asp Pro Gln Gly Asn Gly Val Trp Ser Ser Pro Ala Pro Arg Cys		
435	440	445
Gly Ile		
450		
<210> 11		
<211> 903		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> sCR1 (940-1392)		
<400> 11		
Leu Gly His Cys Gln Ala Pro Asp His Phe Leu Phe Ala Lys Leu Lys		
1	5	10
Thr Gln Thr Asn Ala Ser Asp Phe Pro Ile Gly Thr Ser Leu Lys Tyr		
20	25	30
Glu Cys Arg Pro Glu Tyr Tyr Gly Arg Pro Phe Ser Ile Thr Cys Leu		
35	40	45
Asp Asn Leu Val Trp Ser Ser Pro Lys Asp Val Cys Lys Arg Lys Ser		
50	55	60
Cys Lys Thr Pro Pro Asp Pro Val Asn Gly Met Val His Val Ile Thr		

65	70	75	80
Asp Ile Gln Val Gly Ser Arg Ile Asn Tyr Ser Cys Thr Thr Gly His			
	85	90	95
Arg Leu Ile Gly His Ser Ser Ala Glu Cys Ile Leu Ser Gly Asn Ala			
	100	105	110
Ala His Trp Ser Thr Lys Pro Pro Ile Cys Gln Arg Ile Pro Cys Gly			
	115	120	125
Leu Pro Pro Thr Ile Ala Asn Gly Asp Phe Ile Ser Thr Asn Arg Glu			
	130	135	140
Asn Phe His Tyr Gly Ser Val Val Thr Tyr Arg Cys Asn Pro Gly Ser			
145	150	155	160
Gly Gly Arg Lys Val Phe Glu Leu Val Gly Glu Pro Ser Ile Tyr Cys			
	165	170	175
Thr Ser Asn Asp Asp Gln Val Gly Ile Trp Ser Gly Pro Ala Pro Gln			
	180	185	190
Cys Ile Ile Pro Asn Lys Cys Thr Pro Pro Asn Val Glu Asn Gly Ile			
	195	200	205
Leu Val Ser Asp Asn Arg Ser Leu Phe Ser Leu Asn Glu Val Val Glu			
	210	215	220
Phe Arg Cys Gln Pro Gly Phe Val Met Lys Gly Pro Arg Arg Val Lys			
225	230	235	240
Cys Gln Ala Leu Asn Lys Trp Glu Pro Glu Leu Pro Ser Cys Ser Arg			
	245	250	255
Val Cys Gln Pro Pro Pro Asp Val Leu His Ala Glu Arg Thr Gln Arg			
	260	265	270
Asp Lys Asp Asn Phe Ser Pro Gly Gln Glu Val Phe Tyr Ser Cys Glu			
	275	280	285
Pro Gly Tyr Asp Leu Arg Gly Ala Ala Ser Met Arg Cys Thr Pro Gln			
	290	295	300
Gly Asp Trp Ser Pro Ala Ala Pro Thr Cys Glu Val Lys Ser Cys Asp			
305	310	315	320
Asp Phe Met Gly Gln Leu Leu Asn Gly Arg Val Leu Phe Pro Val Asn			
	325	330	335
Leu Gln Leu Gly Ala Lys Val Asp Phe Val Cys Asp Glu Gly Phe Gln			
	340	345	350
Leu Lys Gly Ser Ser Ala Ser Tyr Cys Val Leu Ala Gly Met Glu Ser			
	355	360	365
Leu Trp Asn Ser Ser Val Pro Val Cys Glu Gln Ile Phe Cys Pro Ser			
	370	375	380

Pro	Pro	Val	Ile	Pro	Asn	Gly	Arg	His	Thr	Gly	Lys	Pro	Leu	Glu	Val
385					390					395					400
Phe	Pro	Phe	Gly	Lys	Ala	Val	Asn	Tyr	Thr	Cys	Asp	Pro	His	Pro	Asp
				405					410					415	
Arg	Gly	Thr	Ser	Phe	Asp	Leu	Ile	Gly	Glu	Ser	Thr	Ile	Arg	Cys	Thr
			420					425					430		
Ser	Asp	Pro	Gln	Gly	Asn	Gly	Val	Trp	Ser	Ser	Pro	Ala	Pro	Arg	Cys
	435					440						445			
Gly	Ile	Leu	Gly	His	Cys	Gln	Ala	Pro	Asp	His	Phe	Leu	Phe	Ala	Lys
	450					455					460				
Leu	Lys	Thr	Gln	Thr	Asn	Ala	Ser	Asp	Phe	Pro	Ile	Gly	Thr	Ser	Leu
465					470					475					480
Lys	Tyr	Glu	Cys	Arg	Pro	Glu	Tyr	Tyr	Gly	Arg	Pro	Phe	Ser	Ile	Thr
				485					490					495	
Cys	Leu	Asp	Asn	Leu	Val	Trp	Ser	Ser	Pro	Lys	Asp	Val	Cys	Lys	Arg
			500					505					510		
Lys	Ser	Cys	Lys	Thr	Pro	Pro	Asp	Pro	Val	Asn	Gly	Met	Val	His	Val
		515					520					525			
Ile	Thr	Asp	Ile	Gln	Val	Gly	Ser	Arg	Ile	Asn	Tyr	Ser	Cys	Thr	Thr
	530					535						540			
Gly	His	Arg	Leu	Ile	Gly	His	Ser	Ser	Ala	Glu	Cys	Ile	Leu	Ser	Gly
545					550					555					560
Asn	Thr	Ala	His	Trp	Ser	Thr	Lys	Pro	Pro	Ile	Cys	Gln	Arg	Ile	Pro
				565					570					575	
Cys	Gly	Leu	Pro	Pro	Thr	Ile	Ala	Asn	Gly	Asp	Phe	Ile	Ser	Thr	Asn
			580					585					590		
Arg	Glu	Asn	Phe	His	Tyr	Gly	Ser	Val	Val	Thr	Tyr	Arg	Cys	Asn	Leu
		595					600					605			
Gly	Ser	Arg	Gly	Arg	Lys	Val	Phe	Glu	Leu	Val	Gly	Glu	Pro	Ser	Ile
	610					615					620				
Tyr	Cys	Thr	Ser	Asn	Asp	Asp	Gln	Val	Gly	Ile	Trp	Ser	Gly	Pro	Ala
625					630					635					640
Pro	Gln	Cys	Ile	Ile	Pro	Asn	Lys	Cys	Thr	Pro	Pro	Asn	Val	Glu	Asn
				645					650					655	
Gly	Ile	Leu	Val	Ser	Asp	Asn	Arg	Ser	Leu	Phe	Ser	Leu	Asn	Glu	Val
			660					665					670		
Val	Glu	Phe	Arg	Cys	Gln	Pro	Gly	Phe	Val	Met	Lys	Gly	Pro	Arg	Arg
		675					680					685			
Val	Lys	Cys	Gln	Ala	Leu	Asn	Lys	Trp	Glu	Pro	Glu	Leu	Pro	Ser	Cys

690	695	700
Ser Arg Val Cys Gln Pro	Pro Pro Glu Ile Leu His Gly Glu His Thr	
705	710	715
Pro Ser His Gln Asp Asn Phe Ser Pro Gly Gln Glu Val Phe Tyr Ser		
725	730	735
Cys Glu Pro Gly Tyr Asp Leu Arg Gly Ala Ala Ser Leu His Cys Thr		
740	745	750
Pro Gln Gly Asp Trp Ser Pro Glu Ala Pro Arg Cys Ala Val Lys Ser		
755	760	765
Cys Asp Asp Phe Leu Gly Gln Leu Pro His Gly Arg Val Leu Phe Pro		
770	775	780
Leu Asn Leu Gln Leu Gly Ala Lys Val Ser Phe Val Cys Asp Glu Gly		
785	790	795
Phe Arg Leu Lys Gly Ser Ser Val Ser His Cys Val Leu Val Gly Met		
805	810	815
Arg Ser Leu Trp Asn Asn Ser Val Pro Val Cys Glu His Ile Phe Cys		
820	825	830
Pro Asn Pro Pro Ala Ile Leu Asn Gly Arg His Thr Gly Thr Pro Ser		
835	840	845
Gly Asp Ile Pro Tyr Gly Lys Glu Ile Ser Tyr Thr Cys Asp Pro His		
850	855	860
Pro Asp Arg Gly Met Thr Phe Asn Leu Ile Gly Glu Ser Thr Ile Arg		
865	870	875
Cys Thr Ser Asp Pro His Gly Asn Gly Val Trp Ser Ser Pro Ala Pro		
885	890	895
Arg Cys Glu Leu Ser Val Arg		
900		
<210>	12	
<211>	579	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	sCR1 (1393-1971)	
<400>	12	
Ala Gly His Cys Lys Thr Pro Glu Gln Phe Pro Phe Ala Ser Pro Thr		
1	5	10
Ile Pro Ile Asn Asp Phe Glu Phe Pro Val Gly Thr Ser Leu Asn Tyr		
20	25	30
Glu Cys Arg Pro Gly Tyr Phe Gly Lys Met Phe Ser Ile Ser Cys Leu		

35	40	45
Glu Asn Leu Val Trp Ser Ser	Val Glu Asp Asn Cys	Arg Arg Lys Ser
50	55	60
Cys Gly Pro Pro Pro Glu Pro Phe	Asn Gly Met Val His Ile Asn Thr	
65	70	75
80		
Asp Thr Gln Phe Gly Ser Thr Val	Asn Tyr Ser Cys Asn Glu Gly Phe	
85	90	95
Arg Leu Ile Gly Ser Pro Ser Thr Thr	Cys Leu Val Ser Gly Asn Asn	
100	105	110
Val Thr Trp Asp Lys Lys Ala Pro Ile	Cys Glu Ile Ile Ser Cys Glu	
115	120	125
Pro Pro Pro Thr Ile Ser Asn Gly Asp	Phe Tyr Ser Asn Asn Arg Thr	
130	135	140
Ser Phe His Asn Gly Thr Val Val Thr	Tyr Gln Cys His Thr Gly Pro	
145	150	155
160		
Asp Gly Glu Gln Leu Phe Glu Leu Val	Gly Glu Arg Ser Ile Tyr Cys	
165	170	175
Thr Ser Lys Asp Asp Gln Val Gly Val	Trp Ser Ser Pro Pro Pro Arg	
180	185	190
Cys Ile Ser Thr Asn Lys Cys Thr Ala	Pro Glu Val Glu Asn Ala Ile	
195	200	205
Arg Val Pro Gly Asn Arg Ser Phe Phe	Ser Leu Thr Glu Ile Ile Arg	
210	215	220
Phe Arg Cys Gln Pro Gly Phe Val Met	Val Gly Ser His Thr Val Gln	
225	230	235
240		
Cys Gln Thr Asn Gly Arg Trp Gly Pro	Lys Leu Pro His Cys Ser Arg	
245	250	255
Val Cys Gln Pro Pro Pro Glu Ile Leu	His Gly Glu His Thr Leu Ser	
260	265	270
His Gln Asp Asn Phe Ser Pro Gly Gln	Glu Val Phe Tyr Ser Cys Glu	
275	280	285
Pro Ser Tyr Asp Leu Arg Gly Ala Ala	Ser Leu His Cys Thr Pro Gln	
290	295	300
Gly Asp Trp Ser Pro Glu Ala Pro Arg	Cys Thr Val Lys Ser Cys Asp	
305	310	315
320		
Asp Phe Leu Gly Gln Leu Pro His Gly	Arg Val Leu Leu Pro Leu Asn	
325	330	335
Leu Gln Leu Gly Ala Lys Val Ser Phe	Val Cys Asp Glu Gly Phe Arg	
340	345	350

Leu Lys Gly Arg Ser Ala Ser His Cys Val Leu Ala Gly Met Lys Ala		
355	360	365
Leu Trp Asn Ser Ser Val Pro Val Cys Glu Gln Ile Phe Cys Pro Asn		
370	375	380
Pro Pro Ala Ile Leu Asn Gly Arg His Thr Gly Thr Pro Phe Gly Asp		
385	390	395 400
Ile Pro Tyr Gly Lys Glu Ile Ser Tyr Ala Cys Asp Thr His Pro Asp		
405	410	415
Arg Gly Met Thr Phe Asn Leu Ile Gly Glu Ser Ser Ile Arg Cys Thr		
420	425	430
Ser Asp Pro Gln Gly Asn Gly Val Trp Ser Ser Pro Ala Pro Arg Cys		
435	440	445
Glu Leu Ser Val Pro Ala Ala Cys Pro His Pro Pro Lys Ile Gln Asn		
450	455	460
Gly His Tyr Ile Gly Gly His Val Ser Leu Tyr Leu Pro Gly Met Thr		
465	470	475 480
Ile Ser Tyr Ile Cys Asp Pro Gly Tyr Leu Leu Val Gly Lys Gly Phe		
485	490	495
Ile Phe Cys Thr Asp Gln Gly Ile Trp Ser Gln Leu Asp His Tyr Cys		
500	505	510
Lys Glu Val Asn Cys Ser Phe Pro Leu Phe Met Asn Gly Ile Ser Lys		
515	520	525
Glu Leu Glu Met Lys Lys Val Tyr His Tyr Gly Asp Tyr Val Thr Leu		
530	535	540
Lys Cys Glu Asp Gly Tyr Thr Leu Glu Gly Ser Pro Trp Ser Gln Cys		
545	550	555 560
Gln Ala Asp Asp Arg Trp Asp Pro Pro Leu Ala Lys Cys Thr Ser Arg		
565	570	575
Thr His Asp		
<210>	13	
<211>	448	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	sCR1 LHR-A	
<400>	13	
Gln Cys Asn Ala Pro Glu Trp Leu Pro Phe Ala Arg Pro Thr Asn Leu		
1	5	10 15
Thr Asp Glu Phe Glu Phe Pro Ile Gly Thr Tyr Leu Asn Tyr Glu Cys		

20	25	30
Arg Pro Gly Tyr Ser Gly	Arg Pro Phe Ser Ile Ile	Cys Leu Lys Asn
35	40	45
Ser Val Trp Thr Gly Ala Lys	Asp Arg Cys Arg Arg	Lys Ser Cys Arg
50	55	60
Asn Pro Pro Asp Pro Val Asn	Gly Met Val His Val	Ile Lys Gly Ile
65	70	75
Gln Phe Gly Ser Gln Ile Lys	Tyr Ser Cys Thr Lys	Gly Tyr Arg Leu
85	90	95
Ile Gly Ser Ser Ser Ala Thr	Cys Ile Ile Ser Gly	Asp Thr Val Ile
100	105	110
Trp Asp Asn Glu Thr Pro Ile	Cys Asp Arg Ile Pro	Cys Gly Leu Pro
115	120	125
Pro Thr Ile Thr Asn Gly Asp	Phe Ile Ser Thr Asn	Arg Glu Asn Phe
130	135	140
His Tyr Gly Ser Val Val Thr	Tyr Arg Cys Asn Pro	Gly Ser Gly Gly
145	150	155
Arg Lys Val Phe Glu Leu Val	Gly Glu Pro Ser Ile	Tyr Cys Thr Ser
165	170	175
Asn Asp Asp Gln Val Gly Ile	Trp Ser Gly Pro Ala	Pro Gln Cys Ile
180	185	190
Ile Pro Asn Lys Cys Thr Pro	Pro Asn Val Glu Asn	Gly Ile Leu Val
195	200	205
Ser Asp Asn Arg Ser Leu Phe	Ser Leu Asn Glu Val	Val Glu Phe Arg
210	215	220
Cys Gln Pro Gly Phe Val Met	Lys Gly Pro Arg Arg	Val Lys Cys Gln
225	230	235
Ala Leu Asn Lys Trp Glu Pro	Glu Leu Pro Ser Cys	Ser Arg Val Cys
245	250	255
Gln Pro Pro Pro Asp Val Leu	His Ala Glu Arg Thr	Gln Arg Asp Lys
260	265	270
Asp Asn Phe Ser Pro Gly Gln	Glu Val Phe Tyr Ser	Cys Glu Pro Gly
275	280	285
Tyr Asp Leu Arg Gly Ala Ala	Ser Met Arg Cys Thr	Pro Gln Gly Asp
290	295	300
Trp Ser Pro Ala Ala Pro Thr	Cys Glu Val Lys Ser	Cys Asp Asp Phe
305	310	315
Met Gly Gln Leu Leu Asn Gly	Arg Val Leu Phe Pro	Val Asn Leu Gln
325	330	335

Leu Gly Ala Lys Val Asp Phe Val Cys Asp Glu Gly Phe Gln Leu Lys
 340 345 350
 Gly Ser Ser Ala Ser Tyr Cys Val Leu Ala Gly Met Glu Ser Leu Trp
 355 360 365
 Asn Ser Ser Val Pro Val Cys Glu Gln Ile Phe Cys Pro Ser Pro Pro
 370 375 380
 Val Ile Pro Asn Gly Arg His Thr Gly Lys Pro Leu Glu Val Phe Pro
 385 390 395 400
 Phe Gly Lys Thr Val Asn Tyr Thr Cys Asp Pro His Pro Asp Arg Gly
 405 410 415
 Thr Ser Phe Asp Leu Ile Gly Glu Ser Thr Ile Arg Cys Thr Ser Asp
 420 425 430
 Pro Gln Gly Asn Gly Val Trp Ser Ser Pro Ala Pro Arg Cys Gly Ile
 435 440 445
 <210> 14
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> sCR1 LHR-B
 <400> 14
 Leu Gly His Cys Gln Ala Pro Asp His Phe Leu Phe Ala Lys Leu Lys
 1 5 10 15
 Thr Gln Thr Asn Ala Ser Asp Phe Pro Ile Gly Thr Ser Leu Lys Tyr
 20 25 30
 Glu Cys Arg Pro Glu Tyr Tyr Gly Arg Pro Phe Ser Ile Thr Cys Leu
 35 40 45
 Asp Asn Leu Val Trp Ser Ser Pro Lys Asp Val Cys Lys Arg Lys Ser
 50 55 60
 Cys Lys Thr Pro Pro Asp Pro Val Asn Gly Met Val His Val Ile Thr
 65 70 75 80
 Asp Ile Gln Val Gly Ser Arg Ile Asn Tyr Ser Cys Thr Thr Gly His
 85 90 95
 Arg Leu Ile Gly His Ser Ser Ala Glu Cys Ile Leu Ser Gly Asn Ala
 100 105 110
 Ala His Trp Ser Thr Lys Pro Pro Ile Cys Gln Arg Ile Pro Cys Gly
 115 120 125
 Leu Pro Pro Thr Ile Ala Asn Gly Asp Phe Ile Ser Thr Asn Arg Glu
 130 135 140

Asn	Phe	His	Tyr	Gly	Ser	Val	Val	Thr	Tyr	Arg	Cys	Asn	Pro	Gly	Ser
145						150				155					160
Gly	Gly	Arg	Lys	Val	Phe	Glu	Leu	Val	Gly	Glu	Pro	Ser	Ile	Tyr	Cys
				165					170					175	
Thr	Ser	Asn	Asp	Asp	Gln	Val	Gly	Ile	Trp	Ser	Gly	Pro	Ala	Pro	Gln
			180					185					190		
Cys	Ile	Ile	Pro	Asn	Lys	Cys	Thr	Pro	Pro	Asn	Val	Glu	Asn	Gly	Ile
	195						200					205			
Leu	Val	Ser	Asp	Asn	Arg	Ser	Leu	Phe	Ser	Leu	Asn	Glu	Val	Val	Glu
	210						215					220			
Phe	Arg	Cys	Gln	Pro	Gly	Phe	Val	Met	Lys	Gly	Pro	Arg	Arg	Val	Lys
225					230					235					240
Cys	Gln	Ala	Leu	Asn	Lys	Trp	Glu	Pro	Glu	Leu	Pro	Ser	Cys	Ser	Arg
				245					250					255	
Val	Cys	Gln	Pro	Pro	Pro	Asp	Val	Leu	His	Ala	Glu	Arg	Thr	Gln	Arg
			260					265					270		
Asp	Lys	Asp	Asn	Phe	Ser	Pro	Gly	Gln	Glu	Val	Phe	Tyr	Ser	Cys	Glu
	275							280				285			
Pro	Gly	Tyr	Asp	Leu	Arg	Gly	Ala	Ala	Ser	Met	Arg	Cys	Thr	Pro	Gln
	290						295					300			
Gly	Asp	Trp	Ser	Pro	Ala	Ala	Pro	Thr	Cys	Glu	Val	Lys	Ser	Cys	Asp
305					310					315					320
Asp	Phe	Met	Gly	Gln	Leu	Leu	Asn	Gly	Arg	Val	Leu	Phe	Pro	Val	Asn
				325					330					335	
Leu	Gln	Leu	Gly	Ala	Lys	Val	Asp	Phe	Val	Cys	Asp	Glu	Gly	Phe	Gln
			340					345					350		
Leu	Lys	Gly	Ser	Ser	Ala	Ser	Tyr	Cys	Val	Leu	Ala	Gly	Met	Glu	Ser
	355							360				365			
Leu	Trp	Asn	Ser	Ser	Val	Pro	Val	Cys	Glu	Gln	Ile	Phe	Cys	Pro	Ser
	370					375					380				
Pro	Pro	Val	Ile	Pro	Asn	Gly	Arg	His	Thr	Gly	Lys	Pro	Leu	Glu	Val
385					390					395					400
Phe	Pro	Phe	Gly	Lys	Ala	Val	Asn	Tyr	Thr	Cys	Asp	Pro	His	Pro	Asp
				405					410				415		
Arg	Gly	Thr	Ser	Phe	Asp	Leu	Ile	Gly	Glu	Ser	Thr	Ile	Arg	Cys	Thr
			420					425					430		
Ser	Asp	Pro	Gln	Gly	Asn	Gly	Val	Trp	Ser	Ser	Pro	Ala	Pro	Arg	Cys
	435						440					445			
Gly	Ile														

450
 <210> 15
 <211> 453
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> sCR1 LHR-C
 <400> 15
 Leu Gly His Cys Gln Ala Pro Asp His Phe Leu Phe Ala Lys Leu Lys
 1 5 10 15
 Thr Gln Thr Asn Ala Ser Asp Phe Pro Ile Gly Thr Ser Leu Lys Tyr
 20 25 30
 Glu Cys Arg Pro Glu Tyr Tyr Gly Arg Pro Phe Ser Ile Thr Cys Leu
 35 40 45
 Asp Asn Leu Val Trp Ser Ser Pro Lys Asp Val Cys Lys Arg Lys Ser
 50 55 60
 Cys Lys Thr Pro Pro Asp Pro Val Asn Gly Met Val His Val Ile Thr
 65 70 75 80
 Asp Ile Gln Val Gly Ser Arg Ile Asn Tyr Ser Cys Thr Thr Gly His
 85 90 95
 Arg Leu Ile Gly His Ser Ser Ala Glu Cys Ile Leu Ser Gly Asn Thr
 100 105 110
 Ala His Trp Ser Thr Lys Pro Pro Ile Cys Gln Arg Ile Pro Cys Gly
 115 120 125
 Leu Pro Pro Thr Ile Ala Asn Gly Asp Phe Ile Ser Thr Asn Arg Glu
 130 135 140
 Asn Phe His Tyr Gly Ser Val Val Thr Tyr Arg Cys Asn Leu Gly Ser
 145 150 155 160
 Arg Gly Arg Lys Val Phe Glu Leu Val Gly Glu Pro Ser Ile Tyr Cys
 165 170 175
 Thr Ser Asn Asp Asp Gln Val Gly Ile Trp Ser Gly Pro Ala Pro Gln
 180 185 190
 Cys Ile Ile Pro Asn Lys Cys Thr Pro Pro Asn Val Glu Asn Gly Ile
 195 200 205
 Leu Val Ser Asp Asn Arg Ser Leu Phe Ser Leu Asn Glu Val Val Glu
 210 215 220
 Phe Arg Cys Gln Pro Gly Phe Val Met Lys Gly Pro Arg Arg Val Lys
 225 230 235 240
 Cys Gln Ala Leu Asn Lys Trp Glu Pro Glu Leu Pro Ser Cys Ser Arg

	245		250		255
Val Cys Gln Pro	Pro Pro Glu Ile Leu His Gly Glu His Thr Pro Ser				
	260		265		270
His Gln Asp Asn Phe Ser Pro Gly Gln Glu Val Phe Tyr Ser Cys Glu					
	275		280		285
Pro Gly Tyr Asp Leu Arg Gly Ala Ala Ser Leu His Cys Thr Pro Gln					
	290		295		300
Gly Asp Trp Ser Pro Glu Ala Pro Arg Cys Ala Val Lys Ser Cys Asp					
305		310		315	320
Asp Phe Leu Gly Gln Leu Pro His Gly Arg Val Leu Phe Pro Leu Asn					
	325		330		335
Leu Gln Leu Gly Ala Lys Val Ser Phe Val Cys Asp Glu Gly Phe Arg					
	340		345		350
Leu Lys Gly Ser Ser Val Ser His Cys Val Leu Val Gly Met Arg Ser					
	355		360		365
Leu Trp Asn Asn Ser Val Pro Val Cys Glu His Ile Phe Cys Pro Asn					
	370		375		380
Pro Pro Ala Ile Leu Asn Gly Arg His Thr Gly Thr Pro Ser Gly Asp					
385		390		395	400
Ile Pro Tyr Gly Lys Glu Ile Ser Tyr Thr Cys Asp Pro His Pro Asp					
	405		410		415
Arg Gly Met Thr Phe Asn Leu Ile Gly Glu Ser Thr Ile Arg Cys Thr					
	420		425		430
Ser Asp Pro His Gly Asn Gly Val Trp Ser Ser Pro Ala Pro Arg Cys					
	435		440		445
Glu Leu Ser Val Arg					
	450				
<210>	16				
<211>	579				
<212>	PRT				
<213>	人工序列				
<220>					
<223>	sCR1 LHR-D				
<400>	16				
Ala Gly His Cys Lys Thr Pro Glu Gln Phe Pro Phe Ala Ser Pro Thr					
1		5		10	15
Ile Pro Ile Asn Asp Phe Glu Phe Pro Val Gly Thr Ser Leu Asn Tyr					
	20		25		30
Glu Cys Arg Pro Gly Tyr Phe Gly Lys Met Phe Ser Ile Ser Cys Leu					

35	40	45
Glu Asn Leu Val Trp Ser Ser	Val Glu Asp Asn Cys	Arg Arg Lys Ser
50	55	60
Cys Gly Pro Pro Pro Glu Pro Phe	Asn Gly Met Val His Ile Asn Thr	
65	70	75
80		
Asp Thr Gln Phe Gly Ser Thr Val	Asn Tyr Ser Cys Asn Glu Gly Phe	
85	90	95
Arg Leu Ile Gly Ser Pro Ser Thr	Thr Cys Leu Val Ser Gly Asn Asn	
100	105	110
Val Thr Trp Asp Lys Lys Ala Pro	Ile Cys Glu Ile Ile Ser Cys Glu	
115	120	125
Pro Pro Pro Thr Ile Ser Asn Gly	Asp Phe Tyr Ser Asn Asn Arg Thr	
130	135	140
Ser Phe His Asn Gly Thr Val Val	Thr Tyr Gln Cys His Thr Gly Pro	
145	150	155
160		
Asp Gly Glu Gln Leu Phe Glu Leu	Val Gly Glu Arg Ser Ile Tyr Cys	
165	170	175
Thr Ser Lys Asp Asp Gln Val Gly	Val Trp Ser Ser Pro Pro Pro Arg	
180	185	190
Cys Ile Ser Thr Asn Lys Cys Thr	Ala Pro Glu Val Glu Asn Ala Ile	
195	200	205
Arg Val Pro Gly Asn Arg Ser Phe	Phe Ser Leu Thr Glu Ile Ile Arg	
210	215	220
Phe Arg Cys Gln Pro Gly Phe Val	Met Val Gly Ser His Thr Val Gln	
225	230	235
240		
Cys Gln Thr Asn Gly Arg Trp Gly	Pro Lys Leu Pro His Cys Ser Arg	
245	250	255
Val Cys Gln Pro Pro Pro Glu Ile	Leu His Gly Glu His Thr Leu Ser	
260	265	270
His Gln Asp Asn Phe Ser Pro Gly	Gln Glu Val Phe Tyr Ser Cys Glu	
275	280	285
Pro Ser Tyr Asp Leu Arg Gly Ala	Ala Ser Leu His Cys Thr Pro Gln	
290	295	300
Gly Asp Trp Ser Pro Glu Ala Pro	Arg Cys Thr Val Lys Ser Cys Asp	
305	310	315
320		
Asp Phe Leu Gly Gln Leu Pro His	Gly Arg Val Leu Leu Pro Leu Asn	
325	330	335
Leu Gln Leu Gly Ala Lys Val Ser	Phe Val Cys Asp Glu Gly Phe Arg	
340	345	350

Leu Lys Gly Arg Ser Ala Ser His Cys Val Leu Ala Gly Met Lys Ala		
355	360	365
Leu Trp Asn Ser Ser Val Pro Val Cys Glu Gln Ile Phe Cys Pro Asn		
370	375	380
Pro Pro Ala Ile Leu Asn Gly Arg His Thr Gly Thr Pro Phe Gly Asp		
385	390	395 400
Ile Pro Tyr Gly Lys Glu Ile Ser Tyr Ala Cys Asp Thr His Pro Asp		
405	410	415
Arg Gly Met Thr Phe Asn Leu Ile Gly Glu Ser Ser Ile Arg Cys Thr		
420	425	430
Ser Asp Pro Gln Gly Asn Gly Val Trp Ser Ser Pro Ala Pro Arg Cys		
435	440	445
Glu Leu Ser Val Pro Ala Ala Cys Pro His Pro Pro Lys Ile Gln Asn		
450	455	460
Gly His Tyr Ile Gly Gly His Val Ser Leu Tyr Leu Pro Gly Met Thr		
465	470	475 480
Ile Ser Tyr Ile Cys Asp Pro Gly Tyr Leu Leu Val Gly Lys Gly Phe		
485	490	495
Ile Phe Cys Thr Asp Gln Gly Ile Trp Ser Gln Leu Asp His Tyr Cys		
500	505	510
Lys Glu Val Asn Cys Ser Phe Pro Leu Phe Met Asn Gly Ile Ser Lys		
515	520	525
Glu Leu Glu Met Lys Lys Val Tyr His Tyr Gly Asp Tyr Val Thr Leu		
530	535	540
Lys Cys Glu Asp Gly Tyr Thr Leu Glu Gly Ser Pro Trp Ser Gln Cys		
545	550	555 560
Gln Ala Asp Asp Arg Trp Asp Pro Pro Leu Ala Lys Cys Thr Ser Arg		
565	570	575
Thr His Asp		
<210> 17		
<211> 8		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 8xHis Tag		
<400> 17		
His His His His His His His His		
1	5	
<210> 18		

<211> 41

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 内源信号肽

<400> 18

Met Gly Ala Ser Ser Pro Arg Ser Pro Glu Pro Val Gly Pro Pro Ala

1 5 10 15

Pro Gly Leu Pro Phe Cys Cys Gly Gly Ser Leu Leu Ala Val Val Val

20 25 30

Leu Leu Ala Leu Pro Val Ala Trp Gly

35 40

<210> 19

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 外源信号肽

<400> 19

Met Lys Ile Leu Ile Leu Gly Ile Phe Leu Phe Leu Cys Ser Thr Pro

1 5 10 15

Ala Trp Ala

<210> 20

<211> 1979

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> sCR1 (1971) -8His

<400> 20

Met Gly Ala Ser Ser Pro Arg Ser Pro Glu Pro Val Gly Pro Pro Ala

1 5 10 15

Pro Gly Leu Pro Phe Cys Cys Gly Gly Ser Leu Leu Ala Val Val Val

20 25 30

Leu Leu Ala Leu Pro Val Ala Trp Gly Gln Cys Asn Ala Pro Glu Trp

35 40 45

Leu Pro Phe Ala Arg Pro Thr Asn Leu Thr Asp Glu Phe Glu Phe Pro

50 55 60

Ile Gly Thr Tyr Leu Asn Tyr Glu Cys Arg Pro Gly Tyr Ser Gly Arg

65 70 75 80

Pro	Phe	Ser	Ile	Ile	Cys	Leu	Lys	Asn	Ser	Val	Trp	Thr	Gly	Ala	Lys	
				85					90					95		
Asp	Arg	Cys	Arg	Arg	Lys	Ser	Cys	Arg	Asn	Pro	Pro	Asp	Pro	Val	Asn	
				100					105					110		
Gly	Met	Val	His	Val	Ile	Lys	Gly	Ile	Gln	Phe	Gly	Ser	Gln	Ile	Lys	
				115					120					125		
Tyr	Ser	Cys	Thr	Lys	Gly	Tyr	Arg	Leu	Ile	Gly	Ser	Ser	Ser	Ala	Thr	
				130					135					140		
Cys	Ile	Ile	Ser	Gly	Asp	Thr	Val	Ile	Trp	Asp	Asn	Glu	Thr	Pro	Ile	
145					150					155					160	
Cys	Asp	Arg	Ile	Pro	Cys	Gly	Leu	Pro	Pro	Thr	Ile	Thr	Asn	Gly	Asp	
				165					170					175		
Phe	Ile	Ser	Thr	Asn	Arg	Glu	Asn	Phe	His	Tyr	Gly	Ser	Val	Val	Thr	
				180					185					190		
Tyr	Arg	Cys	Asn	Pro	Gly	Ser	Gly	Gly	Arg	Lys	Val	Phe	Glu	Leu	Val	
				195					200					205		
Gly	Glu	Pro	Ser	Ile	Tyr	Cys	Thr	Ser	Asn	Asp	Asp	Gln	Val	Gly	Ile	
				210					215					220		
Trp	Ser	Gly	Pro	Ala	Pro	Gln	Cys	Ile	Ile	Pro	Asn	Lys	Cys	Thr	Pro	
225					230					235					240	
Pro	Asn	Val	Glu	Asn	Gly	Ile	Leu	Val	Ser	Asp	Asn	Arg	Ser	Leu	Phe	
				245					250					255		
Ser	Leu	Asn	Glu	Val	Val	Glu	Phe	Arg	Cys	Gln	Pro	Gly	Phe	Val	Met	
				260					265					270		
Lys	Gly	Pro	Arg	Arg	Val	Lys	Cys	Gln	Ala	Leu	Asn	Lys	Trp	Glu	Pro	
				275					280					285		
Glu	Leu	Pro	Ser	Cys	Ser	Arg	Val	Cys	Gln	Pro	Pro	Pro	Asp	Val	Leu	
				290					295					300		
His	Ala	Glu	Arg	Thr	Gln	Arg	Asp	Lys	Asp	Asn	Phe	Ser	Pro	Gly	Gln	
305					310					315					320	
Glu	Val	Phe	Tyr	Ser	Cys	Glu	Pro	Gly	Tyr	Asp	Leu	Arg	Gly	Ala	Ala	
				325					330					335		
Ser	Met	Arg	Cys	Thr	Pro	Gln	Gly	Asp	Trp	Ser	Pro	Ala	Ala	Pro	Thr	
				340					345					350		
Cys	Glu	Val	Lys	Ser	Cys	Asp	Asp	Phe	Met	Gly	Gln	Leu	Leu	Asn	Gly	
				355					360					365		
Arg	Val	Leu	Phe	Pro	Val	Asn	Leu	Gln	Leu	Gly	Ala	Lys	Val	Asp	Phe	
				370					375					380		
Val	Cys	Asp	Glu	Gly	Phe	Gln	Leu	Lys	Gly	Ser	Ser	Ala	Ser	Tyr	Cys	

385	390	395	400
Val Leu Ala Gly Met Glu Ser Leu Trp Asn Ser Ser Val Pro Val Cys			
	405	410	415
Glu Gln Ile Phe Cys Pro Ser Pro Pro Val Ile Pro Asn Gly Arg His			
	420	425	430
Thr Gly Lys Pro Leu Glu Val Phe Pro Phe Gly Lys Thr Val Asn Tyr			
	435	440	445
Thr Cys Asp Pro His Pro Asp Arg Gly Thr Ser Phe Asp Leu Ile Gly			
	450	455	460
Glu Ser Thr Ile Arg Cys Thr Ser Asp Pro Gln Gly Asn Gly Val Trp			
465	470	475	480
Ser Ser Pro Ala Pro Arg Cys Gly Ile Leu Gly His Cys Gln Ala Pro			
	485	490	495
Asp His Phe Leu Phe Ala Lys Leu Lys Thr Gln Thr Asn Ala Ser Asp			
	500	505	510
Phe Pro Ile Gly Thr Ser Leu Lys Tyr Glu Cys Arg Pro Glu Tyr Tyr			
	515	520	525
Gly Arg Pro Phe Ser Ile Thr Cys Leu Asp Asn Leu Val Trp Ser Ser			
	530	535	540
Pro Lys Asp Val Cys Lys Arg Lys Ser Cys Lys Thr Pro Pro Asp Pro			
545	550	555	560
Val Asn Gly Met Val His Val Ile Thr Asp Ile Gln Val Gly Ser Arg			
	565	570	575
Ile Asn Tyr Ser Cys Thr Thr Gly His Arg Leu Ile Gly His Ser Ser			
	580	585	590
Ala Glu Cys Ile Leu Ser Gly Asn Ala Ala His Trp Ser Thr Lys Pro			
	595	600	605
Pro Ile Cys Gln Arg Ile Pro Cys Gly Leu Pro Pro Thr Ile Ala Asn			
	610	615	620
Gly Asp Phe Ile Ser Thr Asn Arg Glu Asn Phe His Tyr Gly Ser Val			
625	630	635	640
Val Thr Tyr Arg Cys Asn Pro Gly Ser Gly Gly Arg Lys Val Phe Glu			
	645	650	655
Leu Val Gly Glu Pro Ser Ile Tyr Cys Thr Ser Asn Asp Asp Gln Val			
	660	665	670
Gly Ile Trp Ser Gly Pro Ala Pro Gln Cys Ile Ile Pro Asn Lys Cys			
	675	680	685
Thr Pro Pro Asn Val Glu Asn Gly Ile Leu Val Ser Asp Asn Arg Ser			
	690	695	700

Leu Phe Ser Leu Asn Glu Val Val Glu Phe Arg Cys Gln Pro Gly Phe			
705	710	715	720
Val Met Lys Gly Pro Arg Arg Val Lys Cys Gln Ala Leu Asn Lys Trp			
	725	730	735
Glu Pro Glu Leu Pro Ser Cys Ser Arg Val Cys Gln Pro Pro Pro Asp			
	740	745	750
Val Leu His Ala Glu Arg Thr Gln Arg Asp Lys Asp Asn Phe Ser Pro			
	755	760	765
Gly Gln Glu Val Phe Tyr Ser Cys Glu Pro Gly Tyr Asp Leu Arg Gly			
	770	775	780
Ala Ala Ser Met Arg Cys Thr Pro Gln Gly Asp Trp Ser Pro Ala Ala			
785	790	795	800
Pro Thr Cys Glu Val Lys Ser Cys Asp Asp Phe Met Gly Gln Leu Leu			
	805	810	815
Asn Gly Arg Val Leu Phe Pro Val Asn Leu Gln Leu Gly Ala Lys Val			
	820	825	830
Asp Phe Val Cys Asp Glu Gly Phe Gln Leu Lys Gly Ser Ser Ala Ser			
	835	840	845
Tyr Cys Val Leu Ala Gly Met Glu Ser Leu Trp Asn Ser Ser Val Pro			
	850	855	860
Val Cys Glu Gln Ile Phe Cys Pro Ser Pro Pro Val Ile Pro Asn Gly			
865	870	875	880
Arg His Thr Gly Lys Pro Leu Glu Val Phe Pro Phe Gly Lys Ala Val			
	885	890	895
Asn Tyr Thr Cys Asp Pro His Pro Asp Arg Gly Thr Ser Phe Asp Leu			
	900	905	910
Ile Gly Glu Ser Thr Ile Arg Cys Thr Ser Asp Pro Gln Gly Asn Gly			
	915	920	925
Val Trp Ser Ser Pro Ala Pro Arg Cys Gly Ile Leu Gly His Cys Gln			
	930	935	940
Ala Pro Asp His Phe Leu Phe Ala Lys Leu Lys Thr Gln Thr Asn Ala			
945	950	955	960
Ser Asp Phe Pro Ile Gly Thr Ser Leu Lys Tyr Glu Cys Arg Pro Glu			
	965	970	975
Tyr Tyr Gly Arg Pro Phe Ser Ile Thr Cys Leu Asp Asn Leu Val Trp			
	980	985	990
Ser Ser Pro Lys Asp Val Cys Lys Arg Lys Ser Cys Lys Thr Pro Pro			
	995	1000	1005
Asp Pro Val Asn Gly Met Val His Val Ile Thr Asp Ile Gln Val			

1010	1015	1020
Gly Ser Arg Ile Asn Tyr Ser	Cys Thr Thr Gly His	Arg Leu Ile
1025	1030	1035
Gly His Ser Ser Ala Glu Cys	Ile Leu Ser Gly Asn	Thr Ala His
1040	1045	1050
Trp Ser Thr Lys Pro Pro Ile	Cys Gln Arg Ile Pro	Cys Gly Leu
1055	1060	1065
Pro Pro Thr Ile Ala Asn Gly	Asp Phe Ile Ser Thr	Asn Arg Glu
1070	1075	1080
Asn Phe His Tyr Gly Ser Val	Val Thr Tyr Arg Cys	Asn Leu Gly
1085	1090	1095
Ser Arg Gly Arg Lys Val Phe	Glu Leu Val Gly Glu	Pro Ser Ile
1100	1105	1110
Tyr Cys Thr Ser Asn Asp Asp	Gln Val Gly Ile Trp	Ser Gly Pro
1115	1120	1125
Ala Pro Gln Cys Ile Ile Pro	Asn Lys Cys Thr Pro	Pro Asn Val
1130	1135	1140
Glu Asn Gly Ile Leu Val Ser	Asp Asn Arg Ser Leu	Phe Ser Leu
1145	1150	1155
Asn Glu Val Val Glu Phe Arg	Cys Gln Pro Gly Phe	Val Met Lys
1160	1165	1170
Gly Pro Arg Arg Val Lys Cys	Gln Ala Leu Asn Lys	Trp Glu Pro
1175	1180	1185
Glu Leu Pro Ser Cys Ser Arg	Val Cys Gln Pro Pro	Pro Glu Ile
1190	1195	1200
Leu His Gly Glu His Thr Pro	Ser His Gln Asp Asn	Phe Ser Pro
1205	1210	1215
Gly Gln Glu Val Phe Tyr Ser	Cys Glu Pro Gly Tyr	Asp Leu Arg
1220	1225	1230
Gly Ala Ala Ser Leu His Cys	Thr Pro Gln Gly Asp	Trp Ser Pro
1235	1240	1245
Glu Ala Pro Arg Cys Ala Val	Lys Ser Cys Asp Asp	Phe Leu Gly
1250	1255	1260
Gln Leu Pro His Gly Arg Val	Leu Phe Pro Leu Asn	Leu Gln Leu
1265	1270	1275
Gly Ala Lys Val Ser Phe Val	Cys Asp Glu Gly Phe	Arg Leu Lys
1280	1285	1290
Gly Ser Ser Val Ser His Cys	Val Leu Val Gly Met	Arg Ser Leu
1295	1300	1305

Trp Asn	Asn Ser Val Pro Val	Cys Glu His Ile Phe	Cys Pro Asn
1310	1315	1320	
Pro Pro	Ala Ile Leu Asn Gly	Arg His Thr Gly Thr	Pro Ser Gly
1325	1330	1335	
Asp Ile	Pro Tyr Gly Lys Glu	Ile Ser Tyr Thr Cys	Asp Pro His
1340	1345	1350	
Pro Asp	Arg Gly Met Thr Phe	Asn Leu Ile Gly Glu	Ser Thr Ile
1355	1360	1365	
Arg Cys	Thr Ser Asp Pro His	Gly Asn Gly Val Trp	Ser Ser Pro
1370	1375	1380	
Ala Pro	Arg Cys Glu Leu Ser	Val Arg Ala Gly His	Cys Lys Thr
1385	1390	1395	
Pro Glu	Gln Phe Pro Phe Ala	Ser Pro Thr Ile Pro	Ile Asn Asp
1400	1405	1410	
Phe Glu	Phe Pro Val Gly Thr	Ser Leu Asn Tyr Glu	Cys Arg Pro
1415	1420	1425	
Gly Tyr	Phe Gly Lys Met Phe	Ser Ile Ser Cys Leu	Glu Asn Leu
1430	1435	1440	
Val Trp	Ser Ser Val Glu Asp	Asn Cys Arg Arg Lys	Ser Cys Gly
1445	1450	1455	
Pro Pro	Pro Glu Pro Phe Asn	Gly Met Val His Ile	Asn Thr Asp
1460	1465	1470	
Thr Gln	Phe Gly Ser Thr Val	Asn Tyr Ser Cys Asn	Glu Gly Phe
1475	1480	1485	
Arg Leu	Ile Gly Ser Pro Ser	Thr Thr Cys Leu Val	Ser Gly Asn
1490	1495	1500	
Asn Val	Thr Trp Asp Lys Lys	Ala Pro Ile Cys Glu	Ile Ile Ser
1505	1510	1515	
Cys Glu	Pro Pro Pro Thr Ile	Ser Asn Gly Asp Phe	Tyr Ser Asn
1520	1525	1530	
Asn Arg	Thr Ser Phe His Asn	Gly Thr Val Val Thr	Tyr Gln Cys
1535	1540	1545	
His Thr	Gly Pro Asp Gly Glu	Gln Leu Phe Glu Leu	Val Gly Glu
1550	1555	1560	
Arg Ser	Ile Tyr Cys Thr Ser	Lys Asp Asp Gln Val	Gly Val Trp
1565	1570	1575	
Ser Ser	Pro Pro Pro Arg Cys	Ile Ser Thr Asn Lys	Cys Thr Ala
1580	1585	1590	
Pro Glu	Val Glu Asn Ala Ile	Arg Val Pro Gly Asn	Arg Ser Phe

1595	1600	1605
Phe Ser Leu Thr Glu Ile	Ile Arg Phe Arg Cys Gln	Pro Gly Phe
1610	1615	1620
Val Met Val Gly Ser His Thr	Val Gln Cys Gln Thr	Asn Gly Arg
1625	1630	1635
Trp Gly Pro Lys Leu Pro His	Cys Ser Arg Val Cys	Gln Pro Pro
1640	1645	1650
Pro Glu Ile Leu His Gly Glu	His Thr Leu Ser His	Gln Asp Asn
1655	1660	1665
Phe Ser Pro Gly Gln Glu Val	Phe Tyr Ser Cys Glu	Pro Ser Tyr
1670	1675	1680
Asp Leu Arg Gly Ala Ala Ser	Leu His Cys Thr Pro	Gln Gly Asp
1685	1690	1695
Trp Ser Pro Glu Ala Pro Arg	Cys Thr Val Lys Ser	Cys Asp Asp
1700	1705	1710
Phe Leu Gly Gln Leu Pro His	Gly Arg Val Leu Leu	Pro Leu Asn
1715	1720	1725
Leu Gln Leu Gly Ala Lys Val	Ser Phe Val Cys Asp	Glu Gly Phe
1730	1735	1740
Arg Leu Lys Gly Arg Ser Ala	Ser His Cys Val Leu	Ala Gly Met
1745	1750	1755
Lys Ala Leu Trp Asn Ser Ser	Val Pro Val Cys Glu	Gln Ile Phe
1760	1765	1770
Cys Pro Asn Pro Pro Ala Ile	Leu Asn Gly Arg His	Thr Gly Thr
1775	1780	1785
Pro Phe Gly Asp Ile Pro Tyr	Gly Lys Glu Ile Ser	Tyr Ala Cys
1790	1795	1800
Asp Thr His Pro Asp Arg Gly	Met Thr Phe Asn Leu	Ile Gly Glu
1805	1810	1815
Ser Ser Ile Arg Cys Thr Ser	Asp Pro Gln Gly Asn	Gly Val Trp
1820	1825	1830
Ser Ser Pro Ala Pro Arg Cys	Glu Leu Ser Val Pro	Ala Ala Cys
1835	1840	1845
Pro His Pro Pro Lys Ile Gln	Asn Gly His Tyr Ile	Gly Gly His
1850	1855	1860
Val Ser Leu Tyr Leu Pro Gly	Met Thr Ile Ser Tyr	Ile Cys Asp
1865	1870	1875
Pro Gly Tyr Leu Leu Val Gly	Lys Gly Phe Ile Phe	Cys Thr Asp
1880	1885	1890

Gln Gly	Ile Trp Ser Gln Leu	Asp His Tyr Cys Lys	Glu Val Asn
1895	1900	1905	
Cys Ser	Phe Pro Leu Phe Met	Asn Gly Ile Ser Lys	Glu Leu Glu
1910	1915	1920	
Met Lys	Lys Val Tyr His Tyr	Gly Asp Tyr Val Thr	Leu Lys Cys
1925	1930	1935	
Glu Asp	Gly Tyr Thr Leu Glu	Gly Ser Pro Trp Ser	Gln Cys Gln
1940	1945	1950	
Ala Asp	Asp Arg Trp Asp Pro	Pro Leu Ala Lys Cys	Thr Ser Arg
1955	1960	1965	
Thr His	Asp His His His His	His His His His	
1970	1975		
<210>	21		
<211>	1400		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	sCR1 (1392) -8His		
<400>	21		
Met Gly Ala	Ser Ser Pro Arg Ser Pro	Glu Pro Val Gly	Pro Pro Ala
1	5	10	15
Pro Gly Leu	Pro Phe Cys Cys Gly Gly	Ser Leu Leu Ala	Val Val Val
	20	25	30
Leu Leu Ala	Leu Pro Val Ala Trp Gly	Gln Cys Asn Ala	Pro Glu Trp
	35	40	45
Leu Pro Phe	Ala Arg Pro Thr Asn Leu	Thr Asp Glu Phe	Glu Phe Pro
	50	55	60
Ile Gly Thr	Tyr Leu Asn Tyr Glu Cys	Arg Pro Gly Tyr	Ser Gly Arg
65	70	75	80
Pro Phe Ser	Ile Ile Cys Leu Lys Asn	Ser Val Trp Thr	Gly Ala Lys
	85	90	95
Asp Arg Cys	Arg Arg Lys Ser Cys	Arg Asn Pro Pro	Asp Pro Val Asn
	100	105	110
Gly Met Val	His Val Ile Lys Gly	Ile Gln Phe Gly	Ser Gln Ile Lys
	115	120	125
Tyr Ser Cys	Thr Lys Gly Tyr Arg	Leu Ile Gly Ser	Ser Ser Ala Thr
	130	135	140
Cys Ile Ile	Ser Gly Asp Thr Val	Ile Trp Asp Asn	Glu Thr Pro Ile
145	150	155	160

Cys Asp Arg Ile Pro Cys Gly Leu Pro Pro Thr Ile Thr Asn Gly Asp		
165	170	175
Phe Ile Ser Thr Asn Arg Glu Asn Phe His Tyr Gly Ser Val Val Thr		
180	185	190
Tyr Arg Cys Asn Pro Gly Ser Gly Gly Arg Lys Val Phe Glu Leu Val		
195	200	205
Gly Glu Pro Ser Ile Tyr Cys Thr Ser Asn Asp Asp Gln Val Gly Ile		
210	215	220
Trp Ser Gly Pro Ala Pro Gln Cys Ile Ile Pro Asn Lys Cys Thr Pro		
225	230	235
Pro Asn Val Glu Asn Gly Ile Leu Val Ser Asp Asn Arg Ser Leu Phe		
245	250	255
Ser Leu Asn Glu Val Val Glu Phe Arg Cys Gln Pro Gly Phe Val Met		
260	265	270
Lys Gly Pro Arg Arg Val Lys Cys Gln Ala Leu Asn Lys Trp Glu Pro		
275	280	285
Glu Leu Pro Ser Cys Ser Arg Val Cys Gln Pro Pro Pro Asp Val Leu		
290	295	300
His Ala Glu Arg Thr Gln Arg Asp Lys Asp Asn Phe Ser Pro Gly Gln		
305	310	315
Glu Val Phe Tyr Ser Cys Glu Pro Gly Tyr Asp Leu Arg Gly Ala Ala		
325	330	335
Ser Met Arg Cys Thr Pro Gln Gly Asp Trp Ser Pro Ala Ala Pro Thr		
340	345	350
Cys Glu Val Lys Ser Cys Asp Asp Phe Met Gly Gln Leu Leu Asn Gly		
355	360	365
Arg Val Leu Phe Pro Val Asn Leu Gln Leu Gly Ala Lys Val Asp Phe		
370	375	380
Val Cys Asp Glu Gly Phe Gln Leu Lys Gly Ser Ser Ala Ser Tyr Cys		
385	390	395
Val Leu Ala Gly Met Glu Ser Leu Trp Asn Ser Ser Val Pro Val Cys		
405	410	415
Glu Gln Ile Phe Cys Pro Ser Pro Pro Val Ile Pro Asn Gly Arg His		
420	425	430
Thr Gly Lys Pro Leu Glu Val Phe Pro Phe Gly Lys Thr Val Asn Tyr		
435	440	445
Thr Cys Asp Pro His Pro Asp Arg Gly Thr Ser Phe Asp Leu Ile Gly		
450	455	460
Glu Ser Thr Ile Arg Cys Thr Ser Asp Pro Gln Gly Asn Gly Val Trp		

465	470	475	480
Ser Ser Pro Ala Pro Arg Cys Gly Ile Leu Gly His Cys Gln Ala Pro			
	485	490	495
Asp His Phe Leu Phe Ala Lys Leu Lys Thr Gln Thr Asn Ala Ser Asp			
	500	505	510
Phe Pro Ile Gly Thr Ser Leu Lys Tyr Glu Cys Arg Pro Glu Tyr Tyr			
	515	520	525
Gly Arg Pro Phe Ser Ile Thr Cys Leu Asp Asn Leu Val Trp Ser Ser			
	530	535	540
Pro Lys Asp Val Cys Lys Arg Lys Ser Cys Lys Thr Pro Pro Asp Pro			
545	550	555	560
Val Asn Gly Met Val His Val Ile Thr Asp Ile Gln Val Gly Ser Arg			
	565	570	575
Ile Asn Tyr Ser Cys Thr Thr Gly His Arg Leu Ile Gly His Ser Ser			
	580	585	590
Ala Glu Cys Ile Leu Ser Gly Asn Ala Ala His Trp Ser Thr Lys Pro			
	595	600	605
Pro Ile Cys Gln Arg Ile Pro Cys Gly Leu Pro Pro Thr Ile Ala Asn			
	610	615	620
Gly Asp Phe Ile Ser Thr Asn Arg Glu Asn Phe His Tyr Gly Ser Val			
625	630	635	640
Val Thr Tyr Arg Cys Asn Pro Gly Ser Gly Gly Arg Lys Val Phe Glu			
	645	650	655
Leu Val Gly Glu Pro Ser Ile Tyr Cys Thr Ser Asn Asp Asp Gln Val			
	660	665	670
Gly Ile Trp Ser Gly Pro Ala Pro Gln Cys Ile Ile Pro Asn Lys Cys			
	675	680	685
Thr Pro Pro Asn Val Glu Asn Gly Ile Leu Val Ser Asp Asn Arg Ser			
	690	695	700
Leu Phe Ser Leu Asn Glu Val Val Glu Phe Arg Cys Gln Pro Gly Phe			
705	710	715	720
Val Met Lys Gly Pro Arg Arg Val Lys Cys Gln Ala Leu Asn Lys Trp			
	725	730	735
Glu Pro Glu Leu Pro Ser Cys Ser Arg Val Cys Gln Pro Pro Pro Asp			
	740	745	750
Val Leu His Ala Glu Arg Thr Gln Arg Asp Lys Asp Asn Phe Ser Pro			
	755	760	765
Gly Gln Glu Val Phe Tyr Ser Cys Glu Pro Gly Tyr Asp Leu Arg Gly			
	770	775	780

Ala Ala Ser Met Arg Cys Thr Pro Gln Gly Asp Trp Ser Pro Ala Ala			
785	790	795	800
Pro Thr Cys Glu Val Lys Ser Cys Asp Asp Phe Met Gly Gln Leu Leu			
	805	810	815
Asn Gly Arg Val Leu Phe Pro Val Asn Leu Gln Leu Gly Ala Lys Val			
	820	825	830
Asp Phe Val Cys Asp Glu Gly Phe Gln Leu Lys Gly Ser Ser Ala Ser			
	835	840	845
Tyr Cys Val Leu Ala Gly Met Glu Ser Leu Trp Asn Ser Ser Val Pro			
	850	855	860
Val Cys Glu Gln Ile Phe Cys Pro Ser Pro Pro Val Ile Pro Asn Gly			
865	870	875	880
Arg His Thr Gly Lys Pro Leu Glu Val Phe Pro Phe Gly Lys Ala Val			
	885	890	895
Asn Tyr Thr Cys Asp Pro His Pro Asp Arg Gly Thr Ser Phe Asp Leu			
	900	905	910
Ile Gly Glu Ser Thr Ile Arg Cys Thr Ser Asp Pro Gln Gly Asn Gly			
	915	920	925
Val Trp Ser Ser Pro Ala Pro Arg Cys Gly Ile Leu Gly His Cys Gln			
	930	935	940
Ala Pro Asp His Phe Leu Phe Ala Lys Leu Lys Thr Gln Thr Asn Ala			
945	950	955	960
Ser Asp Phe Pro Ile Gly Thr Ser Leu Lys Tyr Glu Cys Arg Pro Glu			
	965	970	975
Tyr Tyr Gly Arg Pro Phe Ser Ile Thr Cys Leu Asp Asn Leu Val Trp			
	980	985	990
Ser Ser Pro Lys Asp Val Cys Lys Arg Lys Ser Cys Lys Thr Pro Pro			
	995	1000	1005
Asp Pro Val Asn Gly Met Val His Val Ile Thr Asp Ile Gln Val			
	1010	1015	1020
Gly Ser Arg Ile Asn Tyr Ser Cys Thr Thr Gly His Arg Leu Ile			
	1025	1030	1035
Gly His Ser Ser Ala Glu Cys Ile Leu Ser Gly Asn Thr Ala His			
	1040	1045	1050
Trp Ser Thr Lys Pro Pro Ile Cys Gln Arg Ile Pro Cys Gly Leu			
	1055	1060	1065
Pro Pro Thr Ile Ala Asn Gly Asp Phe Ile Ser Thr Asn Arg Glu			
	1070	1075	1080
Asn Phe His Tyr Gly Ser Val Val Thr Tyr Arg Cys Asn Leu Gly			

1085	1090	1095
Ser Arg Gly Arg Lys Val Phe	Glu Leu Val Gly Glu	Pro Ser Ile
1100	1105	1110
Tyr Cys Thr Ser Asn Asp Asp	Gln Val Gly Ile Trp	Ser Gly Pro
1115	1120	1125
Ala Pro Gln Cys Ile Ile Pro	Asn Lys Cys Thr Pro	Pro Asn Val
1130	1135	1140
Glu Asn Gly Ile Leu Val Ser	Asp Asn Arg Ser Leu	Phe Ser Leu
1145	1150	1155
Asn Glu Val Val Glu Phe Arg	Cys Gln Pro Gly Phe	Val Met Lys
1160	1165	1170
Gly Pro Arg Arg Val Lys Cys	Gln Ala Leu Asn Lys	Trp Glu Pro
1175	1180	1185
Glu Leu Pro Ser Cys Ser Arg	Val Cys Gln Pro Pro	Pro Glu Ile
1190	1195	1200
Leu His Gly Glu His Thr Pro	Ser His Gln Asp Asn	Phe Ser Pro
1205	1210	1215
Gly Gln Glu Val Phe Tyr Ser	Cys Glu Pro Gly Tyr	Asp Leu Arg
1220	1225	1230
Gly Ala Ala Ser Leu His Cys	Thr Pro Gln Gly Asp	Trp Ser Pro
1235	1240	1245
Glu Ala Pro Arg Cys Ala Val	Lys Ser Cys Asp Asp	Phe Leu Gly
1250	1255	1260
Gln Leu Pro His Gly Arg Val	Leu Phe Pro Leu Asn	Leu Gln Leu
1265	1270	1275
Gly Ala Lys Val Ser Phe Val	Cys Asp Glu Gly Phe	Arg Leu Lys
1280	1285	1290
Gly Ser Ser Val Ser His Cys	Val Leu Val Gly Met	Arg Ser Leu
1295	1300	1305
Trp Asn Asn Ser Val Pro Val	Cys Glu His Ile Phe	Cys Pro Asn
1310	1315	1320
Pro Pro Ala Ile Leu Asn Gly	Arg His Thr Gly Thr	Pro Ser Gly
1325	1330	1335
Asp Ile Pro Tyr Gly Lys Glu	Ile Ser Tyr Thr Cys	Asp Pro His
1340	1345	1350
Pro Asp Arg Gly Met Thr Phe	Asn Leu Ile Gly Glu	Ser Thr Ile
1355	1360	1365
Arg Cys Thr Ser Asp Pro His	Gly Asn Gly Val Trp	Ser Ser Pro
1370	1375	1380

Ala Pro Arg Cys Glu Leu Ser Val Arg His His His His His His
 1385 1390 1395
 His His
 1400
 <210> 22
 <211> 947
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> sCR1 (939) -8His
 <400> 22
 Met Gly Ala Ser Ser Pro Arg Ser Pro Glu Pro Val Gly Pro Pro Ala
 1 5 10 15
 Pro Gly Leu Pro Phe Cys Cys Gly Gly Ser Leu Leu Ala Val Val Val
 20 25 30
 Leu Leu Ala Leu Pro Val Ala Trp Gly Gln Cys Asn Ala Pro Glu Trp
 35 40 45
 Leu Pro Phe Ala Arg Pro Thr Asn Leu Thr Asp Glu Phe Glu Phe Pro
 50 55 60
 Ile Gly Thr Tyr Leu Asn Tyr Glu Cys Arg Pro Gly Tyr Ser Gly Arg
 65 70 75 80
 Pro Phe Ser Ile Ile Cys Leu Lys Asn Ser Val Trp Thr Gly Ala Lys
 85 90 95
 Asp Arg Cys Arg Arg Lys Ser Cys Arg Asn Pro Pro Asp Pro Val Asn
 100 105 110
 Gly Met Val His Val Ile Lys Gly Ile Gln Phe Gly Ser Gln Ile Lys
 115 120 125
 Tyr Ser Cys Thr Lys Gly Tyr Arg Leu Ile Gly Ser Ser Ser Ala Thr
 130 135 140
 Cys Ile Ile Ser Gly Asp Thr Val Ile Trp Asp Asn Glu Thr Pro Ile
 145 150 155 160
 Cys Asp Arg Ile Pro Cys Gly Leu Pro Pro Thr Ile Thr Asn Gly Asp
 165 170 175
 Phe Ile Ser Thr Asn Arg Glu Asn Phe His Tyr Gly Ser Val Val Thr
 180 185 190
 Tyr Arg Cys Asn Pro Gly Ser Gly Gly Arg Lys Val Phe Glu Leu Val
 195 200 205
 Gly Glu Pro Ser Ile Tyr Cys Thr Ser Asn Asp Asp Gln Val Gly Ile
 210 215 220

Trp Ser Gly Pro Ala Pro Gln Cys Ile Ile Pro Asn Lys Cys Thr Pro			
225	230	235	240
Pro Asn Val Glu Asn Gly Ile Leu Val Ser Asp Asn Arg Ser Leu Phe			
	245	250	255
Ser Leu Asn Glu Val Val Glu Phe Arg Cys Gln Pro Gly Phe Val Met			
	260	265	270
Lys Gly Pro Arg Arg Val Lys Cys Gln Ala Leu Asn Lys Trp Glu Pro			
	275	280	285
Glu Leu Pro Ser Cys Ser Arg Val Cys Gln Pro Pro Pro Asp Val Leu			
	290	295	300
His Ala Glu Arg Thr Gln Arg Asp Lys Asp Asn Phe Ser Pro Gly Gln			
305	310	315	320
Glu Val Phe Tyr Ser Cys Glu Pro Gly Tyr Asp Leu Arg Gly Ala Ala			
	325	330	335
Ser Met Arg Cys Thr Pro Gln Gly Asp Trp Ser Pro Ala Ala Pro Thr			
	340	345	350
Cys Glu Val Lys Ser Cys Asp Asp Phe Met Gly Gln Leu Leu Asn Gly			
	355	360	365
Arg Val Leu Phe Pro Val Asn Leu Gln Leu Gly Ala Lys Val Asp Phe			
	370	375	380
Val Cys Asp Glu Gly Phe Gln Leu Lys Gly Ser Ser Ala Ser Tyr Cys			
385	390	395	400
Val Leu Ala Gly Met Glu Ser Leu Trp Asn Ser Ser Val Pro Val Cys			
	405	410	415
Glu Gln Ile Phe Cys Pro Ser Pro Pro Val Ile Pro Asn Gly Arg His			
	420	425	430
Thr Gly Lys Pro Leu Glu Val Phe Pro Phe Gly Lys Thr Val Asn Tyr			
	435	440	445
Thr Cys Asp Pro His Pro Asp Arg Gly Thr Ser Phe Asp Leu Ile Gly			
	450	455	460
Glu Ser Thr Ile Arg Cys Thr Ser Asp Pro Gln Gly Asn Gly Val Trp			
465	470	475	480
Ser Ser Pro Ala Pro Arg Cys Gly Ile Leu Gly His Cys Gln Ala Pro			
	485	490	495
Asp His Phe Leu Phe Ala Lys Leu Lys Thr Gln Thr Asn Ala Ser Asp			
	500	505	510
Phe Pro Ile Gly Thr Ser Leu Lys Tyr Glu Cys Arg Pro Glu Tyr Tyr			
	515	520	525
Gly Arg Pro Phe Ser Ile Thr Cys Leu Asp Asn Leu Val Trp Ser Ser			

530	535	540
Pro Lys Asp Val Cys Lys Arg Lys Ser Cys Lys Thr Pro Pro Asp Pro		
545	550	555
Val Asn Gly Met Val His Val Ile Thr Asp Ile Gln Val Gly Ser Arg		
565	570	575
Ile Asn Tyr Ser Cys Thr Thr Gly His Arg Leu Ile Gly His Ser Ser		
580	585	590
Ala Glu Cys Ile Leu Ser Gly Asn Ala Ala His Trp Ser Thr Lys Pro		
595	600	605
Pro Ile Cys Gln Arg Ile Pro Cys Gly Leu Pro Pro Thr Ile Ala Asn		
610	615	620
Gly Asp Phe Ile Ser Thr Asn Arg Glu Asn Phe His Tyr Gly Ser Val		
625	630	635
Val Thr Tyr Arg Cys Asn Pro Gly Ser Gly Gly Arg Lys Val Phe Glu		
645	650	655
Leu Val Gly Glu Pro Ser Ile Tyr Cys Thr Ser Asn Asp Asp Gln Val		
660	665	670
Gly Ile Trp Ser Gly Pro Ala Pro Gln Cys Ile Ile Pro Asn Lys Cys		
675	680	685
Thr Pro Pro Asn Val Glu Asn Gly Ile Leu Val Ser Asp Asn Arg Ser		
690	695	700
Leu Phe Ser Leu Asn Glu Val Val Glu Phe Arg Cys Gln Pro Gly Phe		
705	710	715
Val Met Lys Gly Pro Arg Arg Val Lys Cys Gln Ala Leu Asn Lys Trp		
725	730	735
Glu Pro Glu Leu Pro Ser Cys Ser Arg Val Cys Gln Pro Pro Pro Asp		
740	745	750
Val Leu His Ala Glu Arg Thr Gln Arg Asp Lys Asp Asn Phe Ser Pro		
755	760	765
Gly Gln Glu Val Phe Tyr Ser Cys Glu Pro Gly Tyr Asp Leu Arg Gly		
770	775	780
Ala Ala Ser Met Arg Cys Thr Pro Gln Gly Asp Trp Ser Pro Ala Ala		
785	790	795
Pro Thr Cys Glu Val Lys Ser Cys Asp Asp Phe Met Gly Gln Leu Leu		
805	810	815
Asn Gly Arg Val Leu Phe Pro Val Asn Leu Gln Leu Gly Ala Lys Val		
820	825	830
Asp Phe Val Cys Asp Glu Gly Phe Gln Leu Lys Gly Ser Ser Ala Ser		
835	840	845

Tyr Cys Val Leu Ala Gly Met Glu Ser Leu Trp Asn Ser Ser Val Pro		
850	855	860
Val Cys Glu Gln Ile Phe Cys Pro Ser Pro Pro Val Ile Pro Asn Gly		
865	870	875 880
Arg His Thr Gly Lys Pro Leu Glu Val Phe Pro Phe Gly Lys Ala Val		
	885	890 895
Asn Tyr Thr Cys Asp Pro His Pro Asp Arg Gly Thr Ser Phe Asp Leu		
	900	905 910
Ile Gly Glu Ser Thr Ile Arg Cys Thr Ser Asp Pro Gln Gly Asn Gly		
	915	920 925
Val Trp Ser Ser Pro Ala Pro Arg Cys Gly Ile His His His His His		
	930	935 940
His His His		
945		
<210>	23	
<211>	930	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	sCR1 (490-1392) -8His	
<400>	23	
Met Lys Ile Leu Ile Leu Gly Ile Phe Leu Phe Leu Cys Ser Thr Pro		
1	5	10 15
Ala Trp Ala Leu Gly His Cys Gln Ala Pro Asp His Phe Leu Phe Ala		
	20	25 30
Lys Leu Lys Thr Gln Thr Asn Ala Ser Asp Phe Pro Ile Gly Thr Ser		
	35	40 45
Leu Lys Tyr Glu Cys Arg Pro Glu Tyr Tyr Gly Arg Pro Phe Ser Ile		
	50	55 60
Thr Cys Leu Asp Asn Leu Val Trp Ser Ser Pro Lys Asp Val Cys Lys		
65	70	75 80
Arg Lys Ser Cys Lys Thr Pro Pro Asp Pro Val Asn Gly Met Val His		
	85	90 95
Val Ile Thr Asp Ile Gln Val Gly Ser Arg Ile Asn Tyr Ser Cys Thr		
	100	105 110
Thr Gly His Arg Leu Ile Gly His Ser Ser Ala Glu Cys Ile Leu Ser		
	115	120 125
Gly Asn Ala Ala His Trp Ser Thr Lys Pro Pro Ile Cys Gln Arg Ile		
	130	135 140

Pro Cys Gly Leu Pro Pro Thr Ile Ala Asn Gly Asp Phe Ile Ser Thr			
145	150	155	160
Asn Arg Glu Asn Phe His Tyr Gly Ser Val Val Thr Tyr Arg Cys Asn			
	165	170	175
Pro Gly Ser Gly Gly Arg Lys Val Phe Glu Leu Val Gly Glu Pro Ser			
	180	185	190
Ile Tyr Cys Thr Ser Asn Asp Asp Gln Val Gly Ile Trp Ser Gly Pro			
	195	200	205
Ala Pro Gln Cys Ile Ile Pro Asn Lys Cys Thr Pro Pro Asn Val Glu			
	210	215	220
Asn Gly Ile Leu Val Ser Asp Asn Arg Ser Leu Phe Ser Leu Asn Glu			
225	230	235	240
Val Val Glu Phe Arg Cys Gln Pro Gly Phe Val Met Lys Gly Pro Arg			
	245	250	255
Arg Val Lys Cys Gln Ala Leu Asn Lys Trp Glu Pro Glu Leu Pro Ser			
	260	265	270
Cys Ser Arg Val Cys Gln Pro Pro Pro Asp Val Leu His Ala Glu Arg			
	275	280	285
Thr Gln Arg Asp Lys Asp Asn Phe Ser Pro Gly Gln Glu Val Phe Tyr			
	290	295	300
Ser Cys Glu Pro Gly Tyr Asp Leu Arg Gly Ala Ala Ser Met Arg Cys			
305	310	315	320
Thr Pro Gln Gly Asp Trp Ser Pro Ala Ala Pro Thr Cys Glu Val Lys			
	325	330	335
Ser Cys Asp Asp Phe Met Gly Gln Leu Leu Asn Gly Arg Val Leu Phe			
	340	345	350
Pro Val Asn Leu Gln Leu Gly Ala Lys Val Asp Phe Val Cys Asp Glu			
	355	360	365
Gly Phe Gln Leu Lys Gly Ser Ser Ala Ser Tyr Cys Val Leu Ala Gly			
	370	375	380
Met Glu Ser Leu Trp Asn Ser Ser Val Pro Val Cys Glu Gln Ile Phe			
385	390	395	400
Cys Pro Ser Pro Pro Val Ile Pro Asn Gly Arg His Thr Gly Lys Pro			
	405	410	415
Leu Glu Val Phe Pro Phe Gly Lys Ala Val Asn Tyr Thr Cys Asp Pro			
	420	425	430
His Pro Asp Arg Gly Thr Ser Phe Asp Leu Ile Gly Glu Ser Thr Ile			
	435	440	445
Arg Cys Thr Ser Asp Pro Gln Gly Asn Gly Val Trp Ser Ser Pro Ala			

450	455	460
Pro Arg Cys Gly Ile Leu Gly His Cys Gln Ala Pro Asp His Phe Leu		
465	470	475
Phe Ala Lys Leu Lys Thr Gln Thr Asn Ala Ser Asp Phe Pro Ile Gly		480
	485	490
Thr Ser Leu Lys Tyr Glu Cys Arg Pro Glu Tyr Tyr Gly Arg Pro Phe		495
500	505	510
Ser Ile Thr Cys Leu Asp Asn Leu Val Trp Ser Ser Pro Lys Asp Val		
515	520	525
Cys Lys Arg Lys Ser Cys Lys Thr Pro Pro Asp Pro Val Asn Gly Met		
530	535	540
Val His Val Ile Thr Asp Ile Gln Val Gly Ser Arg Ile Asn Tyr Ser		
545	550	555
Cys Thr Thr Gly His Arg Leu Ile Gly His Ser Ser Ala Glu Cys Ile		
	565	570
Leu Ser Gly Asn Thr Ala His Trp Ser Thr Lys Pro Pro Ile Cys Gln		575
580	585	590
Arg Ile Pro Cys Gly Leu Pro Pro Thr Ile Ala Asn Gly Asp Phe Ile		
595	600	605
Ser Thr Asn Arg Glu Asn Phe His Tyr Gly Ser Val Val Thr Tyr Arg		
610	615	620
Cys Asn Leu Gly Ser Arg Gly Arg Lys Val Phe Glu Leu Val Gly Glu		
625	630	635
Pro Ser Ile Tyr Cys Thr Ser Asn Asp Asp Gln Val Gly Ile Trp Ser		
	645	650
Gly Pro Ala Pro Gln Cys Ile Ile Pro Asn Lys Cys Thr Pro Pro Asn		655
660	665	670
Val Glu Asn Gly Ile Leu Val Ser Asp Asn Arg Ser Leu Phe Ser Leu		
675	680	685
Asn Glu Val Val Glu Phe Arg Cys Gln Pro Gly Phe Val Met Lys Gly		
690	695	700
Pro Arg Arg Val Lys Cys Gln Ala Leu Asn Lys Trp Glu Pro Glu Leu		
705	710	715
Pro Ser Cys Ser Arg Val Cys Gln Pro Pro Pro Glu Ile Leu His Gly		
	725	730
Glu His Thr Pro Ser His Gln Asp Asn Phe Ser Pro Gly Gln Glu Val		735
740	745	750
Phe Tyr Ser Cys Glu Pro Gly Tyr Asp Leu Arg Gly Ala Ala Ser Leu		
755	760	765

His Cys Thr Pro Gln Gly Asp Trp Ser Pro Glu Ala Pro Arg Cys Ala			
770	775	780	
Val Lys Ser Cys Asp Asp Phe Leu Gly Gln Leu Pro His Gly Arg Val			
785	790	795	800
Leu Phe Pro Leu Asn Leu Gln Leu Gly Ala Lys Val Ser Phe Val Cys			
	805	810	815
Asp Glu Gly Phe Arg Leu Lys Gly Ser Ser Val Ser His Cys Val Leu			
	820	825	830
Val Gly Met Arg Ser Leu Trp Asn Asn Ser Val Pro Val Cys Glu His			
	835	840	845
Ile Phe Cys Pro Asn Pro Pro Ala Ile Leu Asn Gly Arg His Thr Gly			
	850	855	860
Thr Pro Ser Gly Asp Ile Pro Tyr Gly Lys Glu Ile Ser Tyr Thr Cys			
865	870	875	880
Asp Pro His Pro Asp Arg Gly Met Thr Phe Asn Leu Ile Gly Glu Ser			
	885	890	895
Thr Ile Arg Cys Thr Ser Asp Pro His Gly Asn Gly Val Trp Ser Ser			
	900	905	910
Pro Ala Pro Arg Cys Glu Leu Ser Val Arg His His His His His His			
	915	920	925
His His			
930			
<210>	24		
<211>	1509		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	sCR1 (490-1971) -8His		
<400>	24		
Met Lys Ile Leu Ile Leu Gly Ile Phe Leu Phe Leu Cys Ser Thr Pro			
1	5	10	15
Ala Trp Ala Leu Gly His Cys Gln Ala Pro Asp His Phe Leu Phe Ala			
	20	25	30
Lys Leu Lys Thr Gln Thr Asn Ala Ser Asp Phe Pro Ile Gly Thr Ser			
	35	40	45
Leu Lys Tyr Glu Cys Arg Pro Glu Tyr Tyr Gly Arg Pro Phe Ser Ile			
	50	55	60
Thr Cys Leu Asp Asn Leu Val Trp Ser Ser Pro Lys Asp Val Cys Lys			
65	70	75	80

Arg	Lys	Ser	Cys	Lys	Thr	Pro	Pro	Asp	Pro	Val	Asn	Gly	Met	Val	His	
				85					90					95		
Val	Ile	Thr	Asp	Ile	Gln	Val	Gly	Ser	Arg	Ile	Asn	Tyr	Ser	Cys	Thr	
				100					105					110		
Thr	Gly	His	Arg	Leu	Ile	Gly	His	Ser	Ser	Ala	Glu	Cys	Ile	Leu	Ser	
				115					120					125		
Gly	Asn	Ala	Ala	His	Trp	Ser	Thr	Lys	Pro	Pro	Ile	Cys	Gln	Arg	Ile	
				130					135					140		
Pro	Cys	Gly	Leu	Pro	Pro	Thr	Ile	Ala	Asn	Gly	Asp	Phe	Ile	Ser	Thr	
145					150					155					160	
Asn	Arg	Glu	Asn	Phe	His	Tyr	Gly	Ser	Val	Val	Thr	Tyr	Arg	Cys	Asn	
				165					170					175		
Pro	Gly	Ser	Gly	Gly	Arg	Lys	Val	Phe	Glu	Leu	Val	Gly	Glu	Pro	Ser	
				180					185					190		
Ile	Tyr	Cys	Thr	Ser	Asn	Asp	Asp	Gln	Val	Gly	Ile	Trp	Ser	Gly	Pro	
				195					200					205		
Ala	Pro	Gln	Cys	Ile	Ile	Pro	Asn	Lys	Cys	Thr	Pro	Pro	Asn	Val	Glu	
				210					215					220		
Asn	Gly	Ile	Leu	Val	Ser	Asp	Asn	Arg	Ser	Leu	Phe	Ser	Leu	Asn	Glu	
225					230					235					240	
Val	Val	Glu	Phe	Arg	Cys	Gln	Pro	Gly	Phe	Val	Met	Lys	Gly	Pro	Arg	
				245					250					255		
Arg	Val	Lys	Cys	Gln	Ala	Leu	Asn	Lys	Trp	Glu	Pro	Glu	Leu	Pro	Ser	
				260					265					270		
Cys	Ser	Arg	Val	Cys	Gln	Pro	Pro	Pro	Asp	Val	Leu	His	Ala	Glu	Arg	
				275					280					285		
Thr	Gln	Arg	Asp	Lys	Asp	Asn	Phe	Ser	Pro	Gly	Gln	Glu	Val	Phe	Tyr	
				290					295					300		
Ser	Cys	Glu	Pro	Gly	Tyr	Asp	Leu	Arg	Gly	Ala	Ala	Ser	Met	Arg	Cys	
305					310					315					320	
Thr	Pro	Gln	Gly	Asp	Trp	Ser	Pro	Ala	Ala	Pro	Thr	Cys	Glu	Val	Lys	
				325					330					335		
Ser	Cys	Asp	Asp	Phe	Met	Gly	Gln	Leu	Leu	Asn	Gly	Arg	Val	Leu	Phe	
				340					345					350		
Pro	Val	Asn	Leu	Gln	Leu	Gly	Ala	Lys	Val	Asp	Phe	Val	Cys	Asp	Glu	
				355					360					365		
Gly	Phe	Gln	Leu	Lys	Gly	Ser	Ser	Ala	Ser	Tyr	Cys	Val	Leu	Ala	Gly	
				370					375					380		
Met	Glu	Ser	Leu	Trp	Asn	Ser	Ser	Val	Pro	Val	Cys	Glu	Gln	Ile	Phe	

385	390	395	400
Cys Pro Ser Pro Pro Val Ile Pro Asn Gly Arg His Thr Gly Lys Pro			
	405	410	415
Leu Glu Val Phe Pro Phe Gly Lys Ala Val Asn Tyr Thr Cys Asp Pro			
	420	425	430
His Pro Asp Arg Gly Thr Ser Phe Asp Leu Ile Gly Glu Ser Thr Ile			
	435	440	445
Arg Cys Thr Ser Asp Pro Gln Gly Asn Gly Val Trp Ser Ser Pro Ala			
	450	455	460
Pro Arg Cys Gly Ile Leu Gly His Cys Gln Ala Pro Asp His Phe Leu			
465	470	475	480
Phe Ala Lys Leu Lys Thr Gln Thr Asn Ala Ser Asp Phe Pro Ile Gly			
	485	490	495
Thr Ser Leu Lys Tyr Glu Cys Arg Pro Glu Tyr Tyr Gly Arg Pro Phe			
	500	505	510
Ser Ile Thr Cys Leu Asp Asn Leu Val Trp Ser Ser Pro Lys Asp Val			
	515	520	525
Cys Lys Arg Lys Ser Cys Lys Thr Pro Pro Asp Pro Val Asn Gly Met			
	530	535	540
Val His Val Ile Thr Asp Ile Gln Val Gly Ser Arg Ile Asn Tyr Ser			
545	550	555	560
Cys Thr Thr Gly His Arg Leu Ile Gly His Ser Ser Ala Glu Cys Ile			
	565	570	575
Leu Ser Gly Asn Thr Ala His Trp Ser Thr Lys Pro Pro Ile Cys Gln			
	580	585	590
Arg Ile Pro Cys Gly Leu Pro Pro Thr Ile Ala Asn Gly Asp Phe Ile			
	595	600	605
Ser Thr Asn Arg Glu Asn Phe His Tyr Gly Ser Val Val Thr Tyr Arg			
	610	615	620
Cys Asn Leu Gly Ser Arg Gly Arg Lys Val Phe Glu Leu Val Gly Glu			
625	630	635	640
Pro Ser Ile Tyr Cys Thr Ser Asn Asp Asp Gln Val Gly Ile Trp Ser			
	645	650	655
Gly Pro Ala Pro Gln Cys Ile Ile Pro Asn Lys Cys Thr Pro Pro Asn			
	660	665	670
Val Glu Asn Gly Ile Leu Val Ser Asp Asn Arg Ser Leu Phe Ser Leu			
	675	680	685
Asn Glu Val Val Glu Phe Arg Cys Gln Pro Gly Phe Val Met Lys Gly			
690	695	700	

Pro Arg Arg Val Lys Cys Gln Ala Leu Asn Lys Trp Glu Pro Glu Leu			
705	710	715	720
Pro Ser Cys Ser Arg Val Cys Gln Pro Pro Pro Glu Ile Leu His Gly			
	725	730	735
Glu His Thr Pro Ser His Gln Asp Asn Phe Ser Pro Gly Gln Glu Val			
	740	745	750
Phe Tyr Ser Cys Glu Pro Gly Tyr Asp Leu Arg Gly Ala Ala Ser Leu			
	755	760	765
His Cys Thr Pro Gln Gly Asp Trp Ser Pro Glu Ala Pro Arg Cys Ala			
	770	775	780
Val Lys Ser Cys Asp Asp Phe Leu Gly Gln Leu Pro His Gly Arg Val			
785	790	795	800
Leu Phe Pro Leu Asn Leu Gln Leu Gly Ala Lys Val Ser Phe Val Cys			
	805	810	815
Asp Glu Gly Phe Arg Leu Lys Gly Ser Ser Val Ser His Cys Val Leu			
	820	825	830
Val Gly Met Arg Ser Leu Trp Asn Asn Ser Val Pro Val Cys Glu His			
	835	840	845
Ile Phe Cys Pro Asn Pro Pro Ala Ile Leu Asn Gly Arg His Thr Gly			
	850	855	860
Thr Pro Ser Gly Asp Ile Pro Tyr Gly Lys Glu Ile Ser Tyr Thr Cys			
865	870	875	880
Asp Pro His Pro Asp Arg Gly Met Thr Phe Asn Leu Ile Gly Glu Ser			
	885	890	895
Thr Ile Arg Cys Thr Ser Asp Pro His Gly Asn Gly Val Trp Ser Ser			
	900	905	910
Pro Ala Pro Arg Cys Glu Leu Ser Val Arg Ala Gly His Cys Lys Thr			
	915	920	925
Pro Glu Gln Phe Pro Phe Ala Ser Pro Thr Ile Pro Ile Asn Asp Phe			
	930	935	940
Glu Phe Pro Val Gly Thr Ser Leu Asn Tyr Glu Cys Arg Pro Gly Tyr			
945	950	955	960
Phe Gly Lys Met Phe Ser Ile Ser Cys Leu Glu Asn Leu Val Trp Ser			
	965	970	975
Ser Val Glu Asp Asn Cys Arg Arg Lys Ser Cys Gly Pro Pro Pro Glu			
	980	985	990
Pro Phe Asn Gly Met Val His Ile Asn Thr Asp Thr Gln Phe Gly Ser			
	995	1000	1005
Thr Val Asn Tyr Ser Cys Asn Glu Gly Phe Arg Leu Ile Gly Ser			

1010	1015	1020
Pro Ser Thr Thr Cys Leu Val	Ser Gly Asn Asn Val	Thr Trp Asp
1025	1030	1035
Lys Lys Ala Pro Ile Cys Glu	Ile Ile Ser Cys Glu	Pro Pro Pro
1040	1045	1050
Thr Ile Ser Asn Gly Asp Phe	Tyr Ser Asn Asn Arg	Thr Ser Phe
1055	1060	1065
His Asn Gly Thr Val Val Thr	Tyr Gln Cys His Thr	Gly Pro Asp
1070	1075	1080
Gly Glu Gln Leu Phe Glu Leu	Val Gly Glu Arg Ser	Ile Tyr Cys
1085	1090	1095
Thr Ser Lys Asp Asp Gln Val	Gly Val Trp Ser Ser	Pro Pro Pro
1100	1105	1110
Arg Cys Ile Ser Thr Asn Lys	Cys Thr Ala Pro Glu	Val Glu Asn
1115	1120	1125
Ala Ile Arg Val Pro Gly Asn	Arg Ser Phe Phe Ser	Leu Thr Glu
1130	1135	1140
Ile Ile Arg Phe Arg Cys Gln	Pro Gly Phe Val Met	Val Gly Ser
1145	1150	1155
His Thr Val Gln Cys Gln Thr	Asn Gly Arg Trp Gly	Pro Lys Leu
1160	1165	1170
Pro His Cys Ser Arg Val Cys	Gln Pro Pro Pro Glu	Ile Leu His
1175	1180	1185
Gly Glu His Thr Leu Ser His	Gln Asp Asn Phe Ser	Pro Gly Gln
1190	1195	1200
Glu Val Phe Tyr Ser Cys Glu	Pro Ser Tyr Asp Leu	Arg Gly Ala
1205	1210	1215
Ala Ser Leu His Cys Thr Pro	Gln Gly Asp Trp Ser	Pro Glu Ala
1220	1225	1230
Pro Arg Cys Thr Val Lys Ser	Cys Asp Asp Phe Leu	Gly Gln Leu
1235	1240	1245
Pro His Gly Arg Val Leu Leu	Pro Leu Asn Leu Gln	Leu Gly Ala
1250	1255	1260
Lys Val Ser Phe Val Cys Asp	Glu Gly Phe Arg Leu	Lys Gly Arg
1265	1270	1275
Ser Ala Ser His Cys Val Leu	Ala Gly Met Lys Ala	Leu Trp Asn
1280	1285	1290
Ser Ser Val Pro Val Cys Glu	Gln Ile Phe Cys Pro	Asn Pro Pro
1295	1300	1305

Leu Leu Ala Leu Pro Val Ala Trp Gly Gln Cys Asn Ala Pro Glu Trp
 35 40 45
 Leu Pro Phe Ala Arg Pro Thr Asn Leu Thr Asp Glu Phe Glu Phe Pro
 50 55 60
 Ile Gly Thr Tyr Leu Asn Tyr Glu Cys Arg Pro Gly Tyr Ser Gly Arg
 65 70 75 80
 Pro Phe Ser Ile Ile Cys Leu Lys Asn Ser Val Trp Thr Gly Ala Lys
 85 90 95
 Asp Arg Cys Arg Arg Lys Ser Cys Arg Asn Pro Pro Asp Pro Val Asn
 100 105 110
 Gly Met Val His Val Ile Lys Gly Ile Gln Phe Gly Ser Gln Ile Lys
 115 120 125
 Tyr Ser Cys Thr Lys Gly Tyr Arg Leu Ile Gly Ser Ser Ser Ala Thr
 130 135 140
 Cys Ile Ile Ser Gly Asp Thr Val Ile Trp Asp Asn Glu Thr Pro Ile
 145 150 155 160
 Cys Asp Arg Ile Pro Cys Gly Leu Pro Pro Thr Ile Thr Asn Gly Asp
 165 170 175
 Phe Ile Ser Thr Asn Arg Glu Asn Phe His Tyr Gly Ser Val Val Thr
 180 185 190
 Tyr Arg Cys Asn Pro Gly Ser Gly Gly Arg Lys Val Phe Glu Leu Val
 195 200 205
 Gly Glu Pro Ser Ile Tyr Cys Thr Ser Asn Asp Asp Gln Val Gly Ile
 210 215 220
 Trp Ser Gly Pro Ala Pro Gln Cys Ile Ile His His His His His His
 225 230 235 240
 His His

<210> 26

<211> 497

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> sCR1 (489) -8His

<400> 26

Met Gly Ala Ser Ser Pro Arg Ser Pro Glu Pro Val Gly Pro Pro Ala
 1 5 10 15
 Pro Gly Leu Pro Phe Cys Cys Gly Gly Ser Leu Leu Ala Val Val Val
 20 25 30
 Leu Leu Ala Leu Pro Val Ala Trp Gly Gln Cys Asn Ala Pro Glu Trp

35	40	45
Leu Pro Phe Ala Arg Pro Thr Asn Leu Thr Asp Glu Phe Glu Phe Pro		
50	55	60
Ile Gly Thr Tyr Leu Asn Tyr Glu Cys Arg Pro Gly Tyr Ser Gly Arg		
65	70	75
Pro Phe Ser Ile Ile Cys Leu Lys Asn Ser Val Trp Thr Gly Ala Lys		
85	90	95
Asp Arg Cys Arg Arg Lys Ser Cys Arg Asn Pro Pro Asp Pro Val Asn		
100	105	110
Gly Met Val His Val Ile Lys Gly Ile Gln Phe Gly Ser Gln Ile Lys		
115	120	125
Tyr Ser Cys Thr Lys Gly Tyr Arg Leu Ile Gly Ser Ser Ser Ala Thr		
130	135	140
Cys Ile Ile Ser Gly Asp Thr Val Ile Trp Asp Asn Glu Thr Pro Ile		
145	150	155
Cys Asp Arg Ile Pro Cys Gly Leu Pro Pro Thr Ile Thr Asn Gly Asp		
165	170	175
Phe Ile Ser Thr Asn Arg Glu Asn Phe His Tyr Gly Ser Val Val Thr		
180	185	190
Tyr Arg Cys Asn Pro Gly Ser Gly Gly Arg Lys Val Phe Glu Leu Val		
195	200	205
Gly Glu Pro Ser Ile Tyr Cys Thr Ser Asn Asp Asp Gln Val Gly Ile		
210	215	220
Trp Ser Gly Pro Ala Pro Gln Cys Ile Ile Pro Asn Lys Cys Thr Pro		
225	230	235
Pro Asn Val Glu Asn Gly Ile Leu Val Ser Asp Asn Arg Ser Leu Phe		
245	250	255
Ser Leu Asn Glu Val Val Glu Phe Arg Cys Gln Pro Gly Phe Val Met		
260	265	270
Lys Gly Pro Arg Arg Val Lys Cys Gln Ala Leu Asn Lys Trp Glu Pro		
275	280	285
Glu Leu Pro Ser Cys Ser Arg Val Cys Gln Pro Pro Pro Asp Val Leu		
290	295	300
His Ala Glu Arg Thr Gln Arg Asp Lys Asp Asn Phe Ser Pro Gly Gln		
305	310	315
Glu Val Phe Tyr Ser Cys Glu Pro Gly Tyr Asp Leu Arg Gly Ala Ala		
325	330	335
Ser Met Arg Cys Thr Pro Gln Gly Asp Trp Ser Pro Ala Ala Pro Thr		
340	345	350

Cys Glu Val Lys Ser Cys Asp Asp Phe Met Gly Gln Leu Leu Asn Gly
 355 360 365
 Arg Val Leu Phe Pro Val Asn Leu Gln Leu Gly Ala Lys Val Asp Phe
 370 375 380
 Val Cys Asp Glu Gly Phe Gln Leu Lys Gly Ser Ser Ala Ser Tyr Cys
 385 390 395 400
 Val Leu Ala Gly Met Glu Ser Leu Trp Asn Ser Ser Val Pro Val Cys
 405 410 415
 Glu Gln Ile Phe Cys Pro Ser Pro Pro Val Ile Pro Asn Gly Arg His
 420 425 430
 Thr Gly Lys Pro Leu Glu Val Phe Pro Phe Gly Lys Thr Val Asn Tyr
 435 440 445
 Thr Cys Asp Pro His Pro Asp Arg Gly Thr Ser Phe Asp Leu Ile Gly
 450 455 460
 Glu Ser Thr Ile Arg Cys Thr Ser Asp Pro Gln Gly Asn Gly Val Trp
 465 470 475 480
 Ser Ser Pro Ala Pro Arg Cys Gly Ile His His His His His His His
 485 490 495

His

<210> 27

<211> 1059

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> sCR1 (940-1971) -8His

<400> 27

Met Lys Ile Leu Ile Leu Gly Ile Phe Leu Phe Leu Cys Ser Thr Pro
 1 5 10 15
 Ala Trp Ala Leu Gly His Cys Gln Ala Pro Asp His Phe Leu Phe Ala
 20 25 30
 Lys Leu Lys Thr Gln Thr Asn Ala Ser Asp Phe Pro Ile Gly Thr Ser
 35 40 45
 Leu Lys Tyr Glu Cys Arg Pro Glu Tyr Tyr Gly Arg Pro Phe Ser Ile
 50 55 60
 Thr Cys Leu Asp Asn Leu Val Trp Ser Ser Pro Lys Asp Val Cys Lys
 65 70 75 80
 Arg Lys Ser Cys Lys Thr Pro Pro Asp Pro Val Asn Gly Met Val His
 85 90 95
 Val Ile Thr Asp Ile Gln Val Gly Ser Arg Ile Asn Tyr Ser Cys Thr

100	105	110
Thr Gly His Arg Leu Ile Gly	His Ser Ser Ala Glu Cys	Ile Leu Ser
115	120	125
Gly Asn Thr Ala His Trp Ser	Thr Lys Pro Pro Ile Cys	Gln Arg Ile
130	135	140
Pro Cys Gly Leu Pro Pro Thr	Ile Ala Asn Gly Asp Phe	Ile Ser Thr
145	150	155
Asn Arg Glu Asn Phe His Tyr	Gly Ser Val Val Thr Tyr	Arg Cys Asn
165	170	175
Leu Gly Ser Arg Gly Arg Lys	Val Phe Glu Leu Val Gly	Glu Pro Ser
180	185	190
Ile Tyr Cys Thr Ser Asn Asp	Asp Gln Val Gly Ile Trp	Ser Gly Pro
195	200	205
Ala Pro Gln Cys Ile Ile Pro	Asn Lys Cys Thr Pro Pro	Asn Val Glu
210	215	220
Asn Gly Ile Leu Val Ser Asp	Asn Arg Ser Leu Phe Ser	Leu Asn Glu
225	230	235
Val Val Glu Phe Arg Cys Gln	Pro Gly Phe Val Met Lys	Gly Pro Arg
245	250	255
Arg Val Lys Cys Gln Ala Leu	Asn Lys Trp Glu Pro Glu	Leu Pro Ser
260	265	270
Cys Ser Arg Val Cys Gln Pro	Pro Pro Glu Ile Leu His	Gly Glu His
275	280	285
Thr Pro Ser His Gln Asp Asn	Phe Ser Pro Gly Gln Glu	Val Phe Tyr
290	295	300
Ser Cys Glu Pro Gly Tyr Asp	Leu Arg Gly Ala Ala Ser	Leu His Cys
305	310	315
Thr Pro Gln Gly Asp Trp Ser	Pro Glu Ala Pro Arg Cys	Ala Val Lys
325	330	335
Ser Cys Asp Asp Phe Leu Gly	Gln Leu Pro His Gly Arg	Val Leu Phe
340	345	350
Pro Leu Asn Leu Gln Leu Gly	Ala Lys Val Ser Phe Val	Cys Asp Glu
355	360	365
Gly Phe Arg Leu Lys Gly Ser	Ser Val Ser His Cys Val	Leu Val Gly
370	375	380
Met Arg Ser Leu Trp Asn Asn	Ser Val Pro Val Cys Glu	His Ile Phe
385	390	395
Cys Pro Asn Pro Pro Ala Ile	Leu Asn Gly Arg His Thr	Gly Thr Pro
405	410	415

Ser Gly Asp Ile Pro Tyr Gly Lys Glu Ile Ser Tyr Thr Cys Asp Pro			
420	425	430	
His Pro Asp Arg Gly Met Thr Phe Asn Leu Ile Gly Glu Ser Thr Ile			
435	440	445	
Arg Cys Thr Ser Asp Pro His Gly Asn Gly Val Trp Ser Ser Pro Ala			
450	455	460	
Pro Arg Cys Glu Leu Ser Val Arg Ala Gly His Cys Lys Thr Pro Glu			
465	470	475	480
Gln Phe Pro Phe Ala Ser Pro Thr Ile Pro Ile Asn Asp Phe Glu Phe			
485	490	495	
Pro Val Gly Thr Ser Leu Asn Tyr Glu Cys Arg Pro Gly Tyr Phe Gly			
500	505	510	
Lys Met Phe Ser Ile Ser Cys Leu Glu Asn Leu Val Trp Ser Ser Val			
515	520	525	
Glu Asp Asn Cys Arg Arg Lys Ser Cys Gly Pro Pro Pro Glu Pro Phe			
530	535	540	
Asn Gly Met Val His Ile Asn Thr Asp Thr Gln Phe Gly Ser Thr Val			
545	550	555	560
Asn Tyr Ser Cys Asn Glu Gly Phe Arg Leu Ile Gly Ser Pro Ser Thr			
565	570	575	
Thr Cys Leu Val Ser Gly Asn Asn Val Thr Trp Asp Lys Lys Ala Pro			
580	585	590	
Ile Cys Glu Ile Ile Ser Cys Glu Pro Pro Pro Thr Ile Ser Asn Gly			
595	600	605	
Asp Phe Tyr Ser Asn Asn Arg Thr Ser Phe His Asn Gly Thr Val Val			
610	615	620	
Thr Tyr Gln Cys His Thr Gly Pro Asp Gly Glu Gln Leu Phe Glu Leu			
625	630	635	640
Val Gly Glu Arg Ser Ile Tyr Cys Thr Ser Lys Asp Asp Gln Val Gly			
645	650	655	
Val Trp Ser Ser Pro Pro Pro Arg Cys Ile Ser Thr Asn Lys Cys Thr			
660	665	670	
Ala Pro Glu Val Glu Asn Ala Ile Arg Val Pro Gly Asn Arg Ser Phe			
675	680	685	
Phe Ser Leu Thr Glu Ile Ile Arg Phe Arg Cys Gln Pro Gly Phe Val			
690	695	700	
Met Val Gly Ser His Thr Val Gln Cys Gln Thr Asn Gly Arg Trp Gly			
705	710	715	720
Pro Lys Leu Pro His Cys Ser Arg Val Cys Gln Pro Pro Pro Glu Ile			

	725		730		735
Leu His Gly Glu His Thr Leu Ser His Gln Asp Asn Phe Ser Pro Gly					
	740		745		750
Gln Glu Val Phe Tyr Ser Cys Glu Pro Ser Tyr Asp Leu Arg Gly Ala					
	755		760		765
Ala Ser Leu His Cys Thr Pro Gln Gly Asp Trp Ser Pro Glu Ala Pro					
	770		775		780
Arg Cys Thr Val Lys Ser Cys Asp Asp Phe Leu Gly Gln Leu Pro His					
785		790		795	800
Gly Arg Val Leu Leu Pro Leu Asn Leu Gln Leu Gly Ala Lys Val Ser					
	805		810		815
Phe Val Cys Asp Glu Gly Phe Arg Leu Lys Gly Arg Ser Ala Ser His					
	820		825		830
Cys Val Leu Ala Gly Met Lys Ala Leu Trp Asn Ser Ser Val Pro Val					
	835		840		845
Cys Glu Gln Ile Phe Cys Pro Asn Pro Pro Ala Ile Leu Asn Gly Arg					
	850		855		860
His Thr Gly Thr Pro Phe Gly Asp Ile Pro Tyr Gly Lys Glu Ile Ser					
865		870		875	880
Tyr Ala Cys Asp Thr His Pro Asp Arg Gly Met Thr Phe Asn Leu Ile					
	885		890		895
Gly Glu Ser Ser Ile Arg Cys Thr Ser Asp Pro Gln Gly Asn Gly Val					
	900		905		910
Trp Ser Ser Pro Ala Pro Arg Cys Glu Leu Ser Val Pro Ala Ala Cys					
	915		920		925
Pro His Pro Pro Lys Ile Gln Asn Gly His Tyr Ile Gly Gly His Val					
	930		935		940
Ser Leu Tyr Leu Pro Gly Met Thr Ile Ser Tyr Ile Cys Asp Pro Gly					
945		950		955	960
Tyr Leu Leu Val Gly Lys Gly Phe Ile Phe Cys Thr Asp Gln Gly Ile					
	965		970		975
Trp Ser Gln Leu Asp His Tyr Cys Lys Glu Val Asn Cys Ser Phe Pro					
	980		985		990
Leu Phe Met Asn Gly Ile Ser Lys Glu Leu Glu Met Lys Lys Val Tyr					
	995		1000		1005
His Tyr Gly Asp Tyr Val Thr Leu Lys Cys Glu Asp Gly Tyr Thr					
	1010		1015		1020
Leu Glu Gly Ser Pro Trp Ser Gln Cys Gln Ala Asp Asp Arg Trp					
	1025		1030		1035

Asp Pro Pro Leu Ala Lys Cys Thr Ser Arg Thr His Asp His His
 1040 1045 1050
 His His His His His His
 1055
 <210> 28
 <211> 477
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> sCR1 (490-939) -8His
 <400> 28
 Met Lys Ile Leu Ile Leu Gly Ile Phe Leu Phe Leu Cys Ser Thr Pro
 1 5 10 15
 Ala Trp Ala Leu Gly His Cys Gln Ala Pro Asp His Phe Leu Phe Ala
 20 25 30
 Lys Leu Lys Thr Gln Thr Asn Ala Ser Asp Phe Pro Ile Gly Thr Ser
 35 40 45
 Leu Lys Tyr Glu Cys Arg Pro Glu Tyr Tyr Gly Arg Pro Phe Ser Ile
 50 55 60
 Thr Cys Leu Asp Asn Leu Val Trp Ser Ser Pro Lys Asp Val Cys Lys
 65 70 75 80
 Arg Lys Ser Cys Lys Thr Pro Pro Asp Pro Val Asn Gly Met Val His
 85 90 95
 Val Ile Thr Asp Ile Gln Val Gly Ser Arg Ile Asn Tyr Ser Cys Thr
 100 105 110
 Thr Gly His Arg Leu Ile Gly His Ser Ser Ala Glu Cys Ile Leu Ser
 115 120 125
 Gly Asn Ala Ala His Trp Ser Thr Lys Pro Pro Ile Cys Gln Arg Ile
 130 135 140
 Pro Cys Gly Leu Pro Pro Thr Ile Ala Asn Gly Asp Phe Ile Ser Thr
 145 150 155 160
 Asn Arg Glu Asn Phe His Tyr Gly Ser Val Val Thr Tyr Arg Cys Asn
 165 170 175
 Pro Gly Ser Gly Gly Arg Lys Val Phe Glu Leu Val Gly Glu Pro Ser
 180 185 190
 Ile Tyr Cys Thr Ser Asn Asp Asp Gln Val Gly Ile Trp Ser Gly Pro
 195 200 205
 Ala Pro Gln Cys Ile Ile Pro Asn Lys Cys Thr Pro Pro Asn Val Glu
 210 215 220

Asn Gly Ile Leu Val Ser Asp Asn Arg Ser Leu Phe Ser Leu Asn Glu			
225	230	235	240
Val Val Glu Phe Arg Cys Gln Pro Gly Phe Val Met Lys Gly Pro Arg			
	245	250	255
Arg Val Lys Cys Gln Ala Leu Asn Lys Trp Glu Pro Glu Leu Pro Ser			
	260	265	270
Cys Ser Arg Val Cys Gln Pro Pro Pro Asp Val Leu His Ala Glu Arg			
	275	280	285
Thr Gln Arg Asp Lys Asp Asn Phe Ser Pro Gly Gln Glu Val Phe Tyr			
	290	295	300
Ser Cys Glu Pro Gly Tyr Asp Leu Arg Gly Ala Ala Ser Met Arg Cys			
305	310	315	320
Thr Pro Gln Gly Asp Trp Ser Pro Ala Ala Pro Thr Cys Glu Val Lys			
	325	330	335
Ser Cys Asp Asp Phe Met Gly Gln Leu Leu Asn Gly Arg Val Leu Phe			
	340	345	350
Pro Val Asn Leu Gln Leu Gly Ala Lys Val Asp Phe Val Cys Asp Glu			
	355	360	365
Gly Phe Gln Leu Lys Gly Ser Ser Ala Ser Tyr Cys Val Leu Ala Gly			
	370	375	380
Met Glu Ser Leu Trp Asn Ser Ser Val Pro Val Cys Glu Gln Ile Phe			
385	390	395	400
Cys Pro Ser Pro Pro Val Ile Pro Asn Gly Arg His Thr Gly Lys Pro			
	405	410	415
Leu Glu Val Phe Pro Phe Gly Lys Ala Val Asn Tyr Thr Cys Asp Pro			
	420	425	430
His Pro Asp Arg Gly Thr Ser Phe Asp Leu Ile Gly Glu Ser Thr Ile			
	435	440	445
Arg Cys Thr Ser Asp Pro Gln Gly Asn Gly Val Trp Ser Ser Pro Ala			
	450	455	460
Pro Arg Cys Gly Ile His His His His His His His His			
465	470	475	
<210>	29		
<211>	480		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	sCR1 (940-1392) -8His		
<400>	29		

Met	Lys	Ile	Leu	Ile	Leu	Gly	Ile	Phe	Leu	Phe	Leu	Cys	Ser	Thr	Pro
1				5					10					15	
Ala	Trp	Ala	Leu	Gly	His	Cys	Gln	Ala	Pro	Asp	His	Phe	Leu	Phe	Ala
			20					25					30		
Lys	Leu	Lys	Thr	Gln	Thr	Asn	Ala	Ser	Asp	Phe	Pro	Ile	Gly	Thr	Ser
		35					40					45			
Leu	Lys	Tyr	Glu	Cys	Arg	Pro	Glu	Tyr	Tyr	Gly	Arg	Pro	Phe	Ser	Ile
	50					55					60				
Thr	Cys	Leu	Asp	Asn	Leu	Val	Trp	Ser	Ser	Pro	Lys	Asp	Val	Cys	Lys
65					70					75				80	
Arg	Lys	Ser	Cys	Lys	Thr	Pro	Pro	Asp	Pro	Val	Asn	Gly	Met	Val	His
				85					90					95	
Val	Ile	Thr	Asp	Ile	Gln	Val	Gly	Ser	Arg	Ile	Asn	Tyr	Ser	Cys	Thr
			100					105					110		
Thr	Gly	His	Arg	Leu	Ile	Gly	His	Ser	Ser	Ala	Glu	Cys	Ile	Leu	Ser
		115					120					125			
Gly	Asn	Thr	Ala	His	Trp	Ser	Thr	Lys	Pro	Pro	Ile	Cys	Gln	Arg	Ile
	130						135					140			
Pro	Cys	Gly	Leu	Pro	Pro	Thr	Ile	Ala	Asn	Gly	Asp	Phe	Ile	Ser	Thr
145					150					155				160	
Asn	Arg	Glu	Asn	Phe	His	Tyr	Gly	Ser	Val	Val	Thr	Tyr	Arg	Cys	Asn
				165					170					175	
Leu	Gly	Ser	Arg	Gly	Arg	Lys	Val	Phe	Glu	Leu	Val	Gly	Glu	Pro	Ser
			180					185					190		
Ile	Tyr	Cys	Thr	Ser	Asn	Asp	Asp	Gln	Val	Gly	Ile	Trp	Ser	Gly	Pro
		195					200					205			
Ala	Pro	Gln	Cys	Ile	Ile	Pro	Asn	Lys	Cys	Thr	Pro	Pro	Asn	Val	Glu
	210						215				220				
Asn	Gly	Ile	Leu	Val	Ser	Asp	Asn	Arg	Ser	Leu	Phe	Ser	Leu	Asn	Glu
225					230					235				240	
Val	Val	Glu	Phe	Arg	Cys	Gln	Pro	Gly	Phe	Val	Met	Lys	Gly	Pro	Arg
				245					250					255	
Arg	Val	Lys	Cys	Gln	Ala	Leu	Asn	Lys	Trp	Glu	Pro	Glu	Leu	Pro	Ser
			260					265					270		
Cys	Ser	Arg	Val	Cys	Gln	Pro	Pro	Pro	Glu	Ile	Leu	His	Gly	Glu	His
		275					280					285			
Thr	Pro	Ser	His	Gln	Asp	Asn	Phe	Ser	Pro	Gly	Gln	Glu	Val	Phe	Tyr
	290					295					300				
Ser	Cys	Glu	Pro	Gly	Tyr	Asp	Leu	Arg	Gly	Ala	Ala	Ser	Leu	His	Cys

305	310	315	320
Thr Pro Gln Gly Asp Trp Ser Pro Glu Ala Pro Arg Cys Ala Val Lys			
	325	330	335
Ser Cys Asp Asp Phe Leu Gly Gln Leu Pro His Gly Arg Val Leu Phe			
	340	345	350
Pro Leu Asn Leu Gln Leu Gly Ala Lys Val Ser Phe Val Cys Asp Glu			
	355	360	365
Gly Phe Arg Leu Lys Gly Ser Ser Val Ser His Cys Val Leu Val Gly			
	370	375	380
Met Arg Ser Leu Trp Asn Asn Ser Val Pro Val Cys Glu His Ile Phe			
385	390	395	400
Cys Pro Asn Pro Pro Ala Ile Leu Asn Gly Arg His Thr Gly Thr Pro			
	405	410	415
Ser Gly Asp Ile Pro Tyr Gly Lys Glu Ile Ser Tyr Thr Cys Asp Pro			
	420	425	430
His Pro Asp Arg Gly Met Thr Phe Asn Leu Ile Gly Glu Ser Thr Ile			
	435	440	445
Arg Cys Thr Ser Asp Pro His Gly Asn Gly Val Trp Ser Ser Pro Ala			
	450	455	460
Pro Arg Cys Glu Leu Ser Val Arg His His His His His His His			
465	470	475	480
<210>	30		
<211>	606		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	sCR1 (1393-1971) -8His		
<400>	30		
Met Lys Ile Leu Ile Leu Gly Ile Phe Leu Phe Leu Cys Ser Thr Pro			
1	5	10	15
Ala Trp Ala Ala Gly His Cys Lys Thr Pro Glu Gln Phe Pro Phe Ala			
	20	25	30
Ser Pro Thr Ile Pro Ile Asn Asp Phe Glu Phe Pro Val Gly Thr Ser			
	35	40	45
Leu Asn Tyr Glu Cys Arg Pro Gly Tyr Phe Gly Lys Met Phe Ser Ile			
	50	55	60
Ser Cys Leu Glu Asn Leu Val Trp Ser Ser Val Glu Asp Asn Cys Arg			
65	70	75	80
Arg Lys Ser Cys Gly Pro Pro Pro Glu Pro Phe Asn Gly Met Val His			

				85					90					95			
Ile	Asn	Thr	Asp	Thr	Gln	Phe	Gly	Ser	Thr	Val	Asn	Tyr	Ser	Cys	Asn		
				100					105					110			
Glu	Gly	Phe	Arg	Leu	Ile	Gly	Ser	Pro	Ser	Thr	Thr	Cys	Leu	Val	Ser		
				115					120					125			
Gly	Asn	Asn	Val	Thr	Trp	Asp	Lys	Lys	Ala	Pro	Ile	Cys	Glu	Ile	Ile		
				130					135					140			
Ser	Cys	Glu	Pro	Pro	Pro	Thr	Ile	Ser	Asn	Gly	Asp	Phe	Tyr	Ser	Asn		
145							150				155				160		
Asn	Arg	Thr	Ser	Phe	His	Asn	Gly	Thr	Val	Val	Thr	Tyr	Gln	Cys	His		
				165					170					175			
Thr	Gly	Pro	Asp	Gly	Glu	Gln	Leu	Phe	Glu	Leu	Val	Gly	Glu	Arg	Ser		
				180					185					190			
Ile	Tyr	Cys	Thr	Ser	Lys	Asp	Asp	Gln	Val	Gly	Val	Trp	Ser	Ser	Pro		
				195					200					205			
Pro	Pro	Arg	Cys	Ile	Ser	Thr	Asn	Lys	Cys	Thr	Ala	Pro	Glu	Val	Glu		
				210					215					220			
Asn	Ala	Ile	Arg	Val	Pro	Gly	Asn	Arg	Ser	Phe	Phe	Ser	Leu	Thr	Glu		
225							230				235				240		
Ile	Ile	Arg	Phe	Arg	Cys	Gln	Pro	Gly	Phe	Val	Met	Val	Gly	Ser	His		
				245					250					255			
Thr	Val	Gln	Cys	Gln	Thr	Asn	Gly	Arg	Trp	Gly	Pro	Lys	Leu	Pro	His		
				260					265					270			
Cys	Ser	Arg	Val	Cys	Gln	Pro	Pro	Pro	Glu	Ile	Leu	His	Gly	Glu	His		
				275					280					285			
Thr	Leu	Ser	His	Gln	Asp	Asn	Phe	Ser	Pro	Gly	Gln	Glu	Val	Phe	Tyr		
				290					295					300			
Ser	Cys	Glu	Pro	Ser	Tyr	Asp	Leu	Arg	Gly	Ala	Ala	Ser	Leu	His	Cys		
305							310				315				320		
Thr	Pro	Gln	Gly	Asp	Trp	Ser	Pro	Glu	Ala	Pro	Arg	Cys	Thr	Val	Lys		
				325					330					335			
Ser	Cys	Asp	Asp	Phe	Leu	Gly	Gln	Leu	Pro	His	Gly	Arg	Val	Leu	Leu		
				340					345					350			
Pro	Leu	Asn	Leu	Gln	Leu	Gly	Ala	Lys	Val	Ser	Phe	Val	Cys	Asp	Glu		
				355					360					365			
Gly	Phe	Arg	Leu	Lys	Gly	Arg	Ser	Ala	Ser	His	Cys	Val	Leu	Ala	Gly		
				370					375					380			
Met	Lys	Ala	Leu	Trp	Asn	Ser	Ser	Val	Pro	Val	Cys	Glu	Gln	Ile	Phe		
385							390				395				400		

Cys	Pro	Asn	Pro	Pro	Ala	Ile	Leu	Asn	Gly	Arg	His	Thr	Gly	Thr	Pro
					405				410					415	
Phe	Gly	Asp	Ile	Pro	Tyr	Gly	Lys	Glu	Ile	Ser	Tyr	Ala	Cys	Asp	Thr
					420				425					430	
His	Pro	Asp	Arg	Gly	Met	Thr	Phe	Asn	Leu	Ile	Gly	Glu	Ser	Ser	Ile
					435				440					445	
Arg	Cys	Thr	Ser	Asp	Pro	Gln	Gly	Asn	Gly	Val	Trp	Ser	Ser	Pro	Ala
					450				455					460	
Pro	Arg	Cys	Glu	Leu	Ser	Val	Pro	Ala	Ala	Cys	Pro	His	Pro	Pro	Lys
465						470				475					480
Ile	Gln	Asn	Gly	His	Tyr	Ile	Gly	Gly	His	Val	Ser	Leu	Tyr	Leu	Pro
					485				490					495	
Gly	Met	Thr	Ile	Ser	Tyr	Ile	Cys	Asp	Pro	Gly	Tyr	Leu	Leu	Val	Gly
					500				505					510	
Lys	Gly	Phe	Ile	Phe	Cys	Thr	Asp	Gln	Gly	Ile	Trp	Ser	Gln	Leu	Asp
					515				520					525	
His	Tyr	Cys	Lys	Glu	Val	Asn	Cys	Ser	Phe	Pro	Leu	Phe	Met	Asn	Gly
					530				535					540	
Ile	Ser	Lys	Glu	Leu	Glu	Met	Lys	Lys	Val	Tyr	His	Tyr	Gly	Asp	Tyr
545						550				555					560
Val	Thr	Leu	Lys	Cys	Glu	Asp	Gly	Tyr	Thr	Leu	Glu	Gly	Ser	Pro	Trp
					565				570					575	
Ser	Gln	Cys	Gln	Ala	Asp	Asp	Arg	Trp	Asp	Pro	Pro	Leu	Ala	Lys	Cys
					580				585					590	
Thr	Ser	Arg	Thr	His	Asp	His	His	His	His	His	His	His	His	His	His
					595				600					605	

<210> 31

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 接头

<400> 31

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser

1

5

10

<210> 32

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> GS15 肽接头

<400> 32

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 33

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> GS16 肽接头

<400> 33

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 34

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> GS20 肽接头

<400> 34

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 35

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> GS30 肽接头

<400> 35

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser
20 25 30

<210> 36

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> C1.2 VH的氨基酸序列

<400> 36

Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Leu	Tyr
			20					25					30		
Trp	Met	Gly	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35				40						45			
Ser	Ser	Ile	Ser	Ser	Ser	Gly	Gly	Val	Thr	Pro	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55				60					
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65					70					75				80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85					90					95		
Ala	Lys	Leu	Gly	Glu	Leu	Gly	Trp	Phe	Asp	Pro	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr
		100						105					110		
Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser										
			115												

<210> 37

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> C1.2 VL的氨基酸序列

<400> 37

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ala	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5					10					15	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Gly	Ile	Ser	Ser	Tyr
			20					25					30		
Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
		35				40						45			
Tyr	Tyr	Ala	Ser	Asn	Leu	Gln	Asn	Gly	Ile	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55				60					
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70					75				80	
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	His	Cys	Gln	Gln	Ser	Tyr	Ser	Thr	Pro	Leu
			85					90					95		

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Asn Val Glu Ile Arg
100 105

<210> 38

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> C1.2G VH的氨基酸序列

<400> 38

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Leu Tyr
20 25 30
Trp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Val Thr Pro Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Leu Gly Glu Leu Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 39

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> C1.2G VL的氨基酸序列

<400> 39

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Ala Ser Asn Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50	55	60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
65	70	75
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu		
	85	90
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		95
	100	105

<210> 40
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> C1.2 VH CDR1的氨基酸序列
 <400> 40
 Leu Tyr Trp Met Gly
 1 5
 <210> 41
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> C1.2 VH CDR2的氨基酸序列
 <400> 41
 Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Val Thr Pro Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 42
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> C1.2 VH CDR3的氨基酸序列
 <400> 42
 Leu Gly Glu Leu Gly Trp Phe Asp Pro
 1 5
 <210> 43
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> C1.2 VL CDR1的氨基酸序列

<400> 43

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 44

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> C1.2 VL CDR2的氨基酸序列

<400> 44

Ala Ser Asn Leu Gln Asn

1 5

<210> 45

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> C1.2 VL CDR3的氨基酸序列

<400> 45

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 46

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 5E2VR81 VH的氨基酸序列

<400> 46

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr

20 25 30

Ala Met Trp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Leu Ile Asp Val Ser Gly Gly Val Gln Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65	70	75	80
Leu Gln Met Asn Ser	Leu Arg Ala Glu Asp Thr	Ala Val Tyr Tyr Cys	
	85	90	95
Ala Lys Pro Leu Ile Gly Thr Arg Asp	Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln		
	100	105	110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser	
	115 120

<210> 47

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 5E2VR81 VL的氨基酸序列

<400> 47

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 48

<211> 319

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 具有C-末端多组氨酸标签的人G-CSFR (hG-CSFR) 的氨基酸序列25-335

<400> 48

Glu Cys Gly His Ile Ser Val Ser Ala Pro Ile Val His Leu Gly Asp
1 5 10 15

Pro Ile Thr Ala Ser Cys Ile Ile Lys Gln Asn Cys Ser His Leu Asp
20 25 30

Pro	Glu	Pro	Gln	Ile	Leu	Trp	Arg	Leu	Gly	Ala	Glu	Leu	Gln	Pro	Gly
35				40				45							
Gly	Arg	Gln	Gln	Arg	Leu	Ser	Asp	Gly	Thr	Gln	Glu	Ser	Ile	Ile	Thr
50				55				60							
Leu	Pro	His	Leu	Asn	His	Thr	Gln	Ala	Phe	Leu	Ser	Cys	Ala	Leu	Asn
65				70				75				80			
Trp	Gly	Asn	Ser	Leu	Gln	Ile	Leu	Asp	Gln	Val	Glu	Leu	Arg	Ala	Gly
85				90				95							
Tyr	Pro	Pro	Ala	Ile	Pro	His	Asn	Leu	Ser	Cys	Leu	Met	Asn	Leu	Thr
100				105				110							
Thr	Ser	Ser	Leu	Ile	Cys	Gln	Trp	Glu	Pro	Gly	Pro	Glu	Thr	His	Leu
115				120				125							
Pro	Thr	Ser	Phe	Thr	Leu	Lys	Ser	Phe	Lys	Ser	Arg	Gly	Asn	Cys	Gln
130				135				140							
Thr	Gln	Gly	Asp	Ser	Ile	Leu	Asp	Cys	Val	Pro	Lys	Asp	Gly	Gln	Ser
145				150				155				160			
His	Cys	Ser	Ile	Pro	Arg	Lys	His	Leu	Leu	Leu	Tyr	Gln	Asn	Met	Gly
165				170				175							
Ile	Trp	Val	Gln	Ala	Glu	Asn	Ala	Leu	Gly	Thr	Ser	Met	Ser	Pro	Gln
180				185				190							
Leu	Cys	Leu	Asp	Pro	Met	Asp	Val	Val	Lys	Leu	Glu	Pro	Pro	Met	Leu
195				200				205							
Arg	Thr	Met	Asp	Pro	Ser	Pro	Glu	Ala	Ala	Pro	Pro	Gln	Ala	Gly	Cys
210				215				220							
Leu	Gln	Leu	Ser	Trp	Glu	Pro	Trp	Gln	Pro	Gly	Leu	His	Ile	Asn	Gln
225				230				235				240			
Lys	Cys	Glu	Leu	Arg	His	Lys	Pro	Gln	Arg	Gly	Glu	Ala	Ser	Trp	Ala
245				250				255							
Leu	Val	Gly	Pro	Leu	Pro	Leu	Glu	Ala	Leu	Gln	Tyr	Glu	Leu	Cys	Gly
260				265				270							
Leu	Leu	Pro	Ala	Thr	Ala	Tyr	Thr	Leu	Gln	Ile	Arg	Cys	Ile	Arg	Trp
275				280				285							
Pro	Leu	Pro	Gly	His	Trp	Ser	Asp	Trp	Ser	Pro	Ser	Leu	Glu	Leu	Arg
290				295				300							
Thr	Thr	Glu	Arg	Ala	Pro	Thr	His	His	His	His	His	His	His	His	His
305				310				315							

<210> 49
 <211> 1649
 <212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 具有N-末端内源性信号肽的与C1.2scFv 缀合的截短可溶性补体受体1 (sCR1 (1392)-GS16-C1.2scFvLH) 的氨基酸序列

<400> 49

Met	Gly	Ala	Ser	Ser	Pro	Arg	Ser	Pro	Glu	Pro	Val	Gly	Pro	Pro	Ala	1	5	10	15
Pro	Gly	Leu	Pro	Phe	Cys	Cys	Gly	Gly	Ser	Leu	Leu	Ala	Val	Val	Val	20	25	30	
Leu	Leu	Ala	Leu	Pro	Val	Ala	Trp	Gly	Gln	Cys	Asn	Ala	Pro	Glu	Trp	35	40	45	
Leu	Pro	Phe	Ala	Arg	Pro	Thr	Asn	Leu	Thr	Asp	Glu	Phe	Glu	Phe	Pro	50	55	60	
Ile	Gly	Thr	Tyr	Leu	Asn	Tyr	Glu	Cys	Arg	Pro	Gly	Tyr	Ser	Gly	Arg	65	70	75	80
Pro	Phe	Ser	Ile	Ile	Cys	Leu	Lys	Asn	Ser	Val	Trp	Thr	Gly	Ala	Lys	85	90	95	
Asp	Arg	Cys	Arg	Arg	Lys	Ser	Cys	Arg	Asn	Pro	Pro	Asp	Pro	Val	Asn	100	105	110	
Gly	Met	Val	His	Val	Ile	Lys	Gly	Ile	Gln	Phe	Gly	Ser	Gln	Ile	Lys	115	120	125	
Tyr	Ser	Cys	Thr	Lys	Gly	Tyr	Arg	Leu	Ile	Gly	Ser	Ser	Ser	Ala	Thr	130	135	140	
Cys	Ile	Ile	Ser	Gly	Asp	Thr	Val	Ile	Trp	Asp	Asn	Glu	Thr	Pro	Ile	145	150	155	160
Cys	Asp	Arg	Ile	Pro	Cys	Gly	Leu	Pro	Pro	Thr	Ile	Thr	Asn	Gly	Asp	165	170	175	
Phe	Ile	Ser	Thr	Asn	Arg	Glu	Asn	Phe	His	Tyr	Gly	Ser	Val	Val	Thr	180	185	190	
Tyr	Arg	Cys	Asn	Pro	Gly	Ser	Gly	Gly	Arg	Lys	Val	Phe	Glu	Leu	Val	195	200	205	
Gly	Glu	Pro	Ser	Ile	Tyr	Cys	Thr	Ser	Asn	Asp	Asp	Gln	Val	Gly	Ile	210	215	220	
Trp	Ser	Gly	Pro	Ala	Pro	Gln	Cys	Ile	Ile	Pro	Asn	Lys	Cys	Thr	Pro	225	230	235	240
Pro	Asn	Val	Glu	Asn	Gly	Ile	Leu	Val	Ser	Asp	Asn	Arg	Ser	Leu	Phe	245	250	255	
Ser	Leu	Asn	Glu	Val	Val	Glu	Phe	Arg	Cys	Gln	Pro	Gly	Phe	Val	Met	260	265	270	

Lys Gly Pro Arg Arg Val Lys Cys Gln Ala Leu Asn Lys Trp Glu Pro		
275	280	285
Glu Leu Pro Ser Cys Ser Arg Val Cys Gln Pro Pro Pro Asp Val Leu		
290	295	300
His Ala Glu Arg Thr Gln Arg Asp Lys Asp Asn Phe Ser Pro Gly Gln		
305	310	315
Glu Val Phe Tyr Ser Cys Glu Pro Gly Tyr Asp Leu Arg Gly Ala Ala		
	325	330
Ser Met Arg Cys Thr Pro Gln Gly Asp Trp Ser Pro Ala Ala Pro Thr		
	340	345
Cys Glu Val Lys Ser Cys Asp Asp Phe Met Gly Gln Leu Leu Asn Gly		
	355	360
Arg Val Leu Phe Pro Val Asn Leu Gln Leu Gly Ala Lys Val Asp Phe		
370	375	380
Val Cys Asp Glu Gly Phe Gln Leu Lys Gly Ser Ser Ala Ser Tyr Cys		
385	390	395
Val Leu Ala Gly Met Glu Ser Leu Trp Asn Ser Ser Val Pro Val Cys		
	405	410
Glu Gln Ile Phe Cys Pro Ser Pro Pro Val Ile Pro Asn Gly Arg His		
	420	425
Thr Gly Lys Pro Leu Glu Val Phe Pro Phe Gly Lys Thr Val Asn Tyr		
	435	440
Thr Cys Asp Pro His Pro Asp Arg Gly Thr Ser Phe Asp Leu Ile Gly		
450	455	460
Glu Ser Thr Ile Arg Cys Thr Ser Asp Pro Gln Gly Asn Gly Val Trp		
465	470	475
Ser Ser Pro Ala Pro Arg Cys Gly Ile Leu Gly His Cys Gln Ala Pro		
	485	490
Asp His Phe Leu Phe Ala Lys Leu Lys Thr Gln Thr Asn Ala Ser Asp		
	500	505
Phe Pro Ile Gly Thr Ser Leu Lys Tyr Glu Cys Arg Pro Glu Tyr Tyr		
	515	520
Gly Arg Pro Phe Ser Ile Thr Cys Leu Asp Asn Leu Val Trp Ser Ser		
530	535	540
Pro Lys Asp Val Cys Lys Arg Lys Ser Cys Lys Thr Pro Pro Asp Pro		
545	550	555
Val Asn Gly Met Val His Val Ile Thr Asp Ile Gln Val Gly Ser Arg		
	565	570
Ile Asn Tyr Ser Cys Thr Thr Gly His Arg Leu Ile Gly His Ser Ser		

580	585	590
Ala Glu Cys Ile Leu Ser Gly Asn	Ala Ala His Trp Ser Thr Lys Pro	
595	600	605
Pro Ile Cys Gln Arg Ile Pro Cys Gly Leu Pro Pro Thr Ile Ala Asn		
610	615	620
Gly Asp Phe Ile Ser Thr Asn Arg Glu Asn Phe His Tyr Gly Ser Val		
625	630	635
Val Thr Tyr Arg Cys Asn Pro Gly Ser Gly Gly Arg Lys Val Phe Glu		
645	650	655
Leu Val Gly Glu Pro Ser Ile Tyr Cys Thr Ser Asn Asp Asp Gln Val		
660	665	670
Gly Ile Trp Ser Gly Pro Ala Pro Gln Cys Ile Ile Pro Asn Lys Cys		
675	680	685
Thr Pro Pro Asn Val Glu Asn Gly Ile Leu Val Ser Asp Asn Arg Ser		
690	695	700
Leu Phe Ser Leu Asn Glu Val Val Glu Phe Arg Cys Gln Pro Gly Phe		
705	710	715
Val Met Lys Gly Pro Arg Arg Val Lys Cys Gln Ala Leu Asn Lys Trp		
725	730	735
Glu Pro Glu Leu Pro Ser Cys Ser Arg Val Cys Gln Pro Pro Pro Asp		
740	745	750
Val Leu His Ala Glu Arg Thr Gln Arg Asp Lys Asp Asn Phe Ser Pro		
755	760	765
Gly Gln Glu Val Phe Tyr Ser Cys Glu Pro Gly Tyr Asp Leu Arg Gly		
770	775	780
Ala Ala Ser Met Arg Cys Thr Pro Gln Gly Asp Trp Ser Pro Ala Ala		
785	790	795
Pro Thr Cys Glu Val Lys Ser Cys Asp Asp Phe Met Gly Gln Leu Leu		
805	810	815
Asn Gly Arg Val Leu Phe Pro Val Asn Leu Gln Leu Gly Ala Lys Val		
820	825	830
Asp Phe Val Cys Asp Glu Gly Phe Gln Leu Lys Gly Ser Ser Ala Ser		
835	840	845
Tyr Cys Val Leu Ala Gly Met Glu Ser Leu Trp Asn Ser Ser Val Pro		
850	855	860
Val Cys Glu Gln Ile Phe Cys Pro Ser Pro Pro Val Ile Pro Asn Gly		
865	870	875
Arg His Thr Gly Lys Pro Leu Glu Val Phe Pro Phe Gly Lys Ala Val		
885	890	895

Asn Tyr Thr Cys Asp Pro His Pro Asp Arg Gly Thr Ser Phe Asp Leu		
900	905	910
Ile Gly Glu Ser Thr Ile Arg Cys Thr Ser Asp Pro Gln Gly Asn Gly		
915	920	925
Val Trp Ser Ser Pro Ala Pro Arg Cys Gly Ile Leu Gly His Cys Gln		
930	935	940
Ala Pro Asp His Phe Leu Phe Ala Lys Leu Lys Thr Gln Thr Asn Ala		
945	950	955
Ser Asp Phe Pro Ile Gly Thr Ser Leu Lys Tyr Glu Cys Arg Pro Glu		
965	970	975
Tyr Tyr Gly Arg Pro Phe Ser Ile Thr Cys Leu Asp Asn Leu Val Trp		
980	985	990
Ser Ser Pro Lys Asp Val Cys Lys Arg Lys Ser Cys Lys Thr Pro Pro		
995	1000	1005
Asp Pro Val Asn Gly Met Val His Val Ile Thr Asp Ile Gln Val		
1010	1015	1020
Gly Ser Arg Ile Asn Tyr Ser Cys Thr Thr Gly His Arg Leu Ile		
1025	1030	1035
Gly His Ser Ser Ala Glu Cys Ile Leu Ser Gly Asn Thr Ala His		
1040	1045	1050
Trp Ser Thr Lys Pro Pro Ile Cys Gln Arg Ile Pro Cys Gly Leu		
1055	1060	1065
Pro Pro Thr Ile Ala Asn Gly Asp Phe Ile Ser Thr Asn Arg Glu		
1070	1075	1080
Asn Phe His Tyr Gly Ser Val Val Thr Tyr Arg Cys Asn Leu Gly		
1085	1090	1095
Ser Arg Gly Arg Lys Val Phe Glu Leu Val Gly Glu Pro Ser Ile		
1100	1105	1110
Tyr Cys Thr Ser Asn Asp Asp Gln Val Gly Ile Trp Ser Gly Pro		
1115	1120	1125
Ala Pro Gln Cys Ile Ile Pro Asn Lys Cys Thr Pro Pro Asn Val		
1130	1135	1140
Glu Asn Gly Ile Leu Val Ser Asp Asn Arg Ser Leu Phe Ser Leu		
1145	1150	1155
Asn Glu Val Val Glu Phe Arg Cys Gln Pro Gly Phe Val Met Lys		
1160	1165	1170
Gly Pro Arg Arg Val Lys Cys Gln Ala Leu Asn Lys Trp Glu Pro		
1175	1180	1185
Glu Leu Pro Ser Cys Ser Arg Val Cys Gln Pro Pro Pro Glu Ile		

1190	1195	1200
Leu His Gly Glu His Thr Pro Ser His Gln Asp Asn Phe Ser Pro		
1205	1210	1215
Gly Gln Glu Val Phe Tyr Ser Cys Glu Pro Gly Tyr Asp Leu Arg		
1220	1225	1230
Gly Ala Ala Ser Leu His Cys Thr Pro Gln Gly Asp Trp Ser Pro		
1235	1240	1245
Glu Ala Pro Arg Cys Ala Val Lys Ser Cys Asp Asp Phe Leu Gly		
1250	1255	1260
Gln Leu Pro His Gly Arg Val Leu Phe Pro Leu Asn Leu Gln Leu		
1265	1270	1275
Gly Ala Lys Val Ser Phe Val Cys Asp Glu Gly Phe Arg Leu Lys		
1280	1285	1290
Gly Ser Ser Val Ser His Cys Val Leu Val Gly Met Arg Ser Leu		
1295	1300	1305
Trp Asn Asn Ser Val Pro Val Cys Glu His Ile Phe Cys Pro Asn		
1310	1315	1320
Pro Pro Ala Ile Leu Asn Gly Arg His Thr Gly Thr Pro Ser Gly		
1325	1330	1335
Asp Ile Pro Tyr Gly Lys Glu Ile Ser Tyr Thr Cys Asp Pro His		
1340	1345	1350
Pro Asp Arg Gly Met Thr Phe Asn Leu Ile Gly Glu Ser Thr Ile		
1355	1360	1365
Arg Cys Thr Ser Asp Pro His Gly Asn Gly Val Trp Ser Ser Pro		
1370	1375	1380
Ala Pro Arg Cys Glu Leu Ser Val Arg Ser Gly Gly Gly Gly Ser		
1385	1390	1395
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr		
1400	1405	1410
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr		
1415	1420	1425
Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp		
1430	1435	1440
Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr		
1445	1450	1455
Ala Ser Asn Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser		
1460	1465	1470
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
1475	1480	1485

Glu Asp	Phe Ala Thr Tyr Tyr	Cys Gln Gln Ser Tyr	Ser Thr Pro
1490		1495	1500
Leu Thr	Phe Gly Gly Gly Thr	Lys Val Glu Ile Lys	Arg Gly Gly
1505		1510	1515
Gly Gly	Ser Gly Gly Gly Gly	Ser Gly Gly Gly Gly	Ser Glu Val
1520		1525	1530
Gln Leu	Leu Glu Ser Gly Gly	Gly Leu Val Gln Pro	Gly Gly Ser
1535		1540	1545
Leu Arg	Leu Ser Cys Ala Ala	Ser Gly Phe Thr Phe	Ser Leu Tyr
1550		1555	1560
Trp Met	Gly Trp Val Arg Gln	Ala Pro Gly Lys Gly	Leu Glu Trp
1565		1570	1575
Val Ser	Ser Ile Ser Ser Ser	Gly Gly Val Thr Pro	Tyr Ala Asp
1580		1585	1590
Ser Val	Lys Gly Arg Phe Thr	Ile Ser Arg Asp Asn	Ser Lys Asn
1595		1600	1605
Thr Leu	Tyr Leu Gln Met Asn	Ser Leu Arg Ala Glu	Asp Thr Ala
1610		1615	1620
Val Tyr	Tyr Cys Ala Lys Leu	Gly Glu Leu Gly Trp	Phe Asp Pro
1625		1630	1635
Trp Gly	Gln Gly Thr Leu Val	Thr Val Ser Ser	
1640		1645	

<210> 50

<211> 1649

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>具有N端内源性信号肽的与C1.2scFv 缀合的截短的可溶性补体受体1 (sCR1 (1392)-GS16-C1.2scFvHL)的氨基酸序列

<223>

<400> 50

Met Gly Ala Ser Ser Pro Arg Ser Pro Glu Pro Val Gly Pro Pro Ala			
1	5	10	15
Pro Gly Leu Pro Phe Cys Cys Gly Gly Ser Leu Leu Ala Val Val Val			
20	25	30	
Leu Leu Ala Leu Pro Val Ala Trp Gly Gln Cys Asn Ala Pro Glu Trp			
35	40	45	
Leu Pro Phe Ala Arg Pro Thr Asn Leu Thr Asp Glu Phe Glu Phe Pro			
50	55	60	
Ile Gly Thr Tyr Leu Asn Tyr Glu Cys Arg Pro Gly Tyr Ser Gly Arg			

65	70	75	80
Pro Phe Ser Ile Ile Cys Leu Lys Asn Ser Val Trp Thr Gly Ala Lys			
	85	90	95
Asp Arg Cys Arg Arg Lys Ser Cys Arg Asn Pro Pro Asp Pro Val Asn			
	100	105	110
Gly Met Val His Val Ile Lys Gly Ile Gln Phe Gly Ser Gln Ile Lys			
	115	120	125
Tyr Ser Cys Thr Lys Gly Tyr Arg Leu Ile Gly Ser Ser Ser Ala Thr			
	130	135	140
Cys Ile Ile Ser Gly Asp Thr Val Ile Trp Asp Asn Glu Thr Pro Ile			
145	150	155	160
Cys Asp Arg Ile Pro Cys Gly Leu Pro Pro Thr Ile Thr Asn Gly Asp			
	165	170	175
Phe Ile Ser Thr Asn Arg Glu Asn Phe His Tyr Gly Ser Val Val Thr			
	180	185	190
Tyr Arg Cys Asn Pro Gly Ser Gly Gly Arg Lys Val Phe Glu Leu Val			
	195	200	205
Gly Glu Pro Ser Ile Tyr Cys Thr Ser Asn Asp Asp Gln Val Gly Ile			
	210	215	220
Trp Ser Gly Pro Ala Pro Gln Cys Ile Ile Pro Asn Lys Cys Thr Pro			
225	230	235	240
Pro Asn Val Glu Asn Gly Ile Leu Val Ser Asp Asn Arg Ser Leu Phe			
	245	250	255
Ser Leu Asn Glu Val Val Glu Phe Arg Cys Gln Pro Gly Phe Val Met			
	260	265	270
Lys Gly Pro Arg Arg Val Lys Cys Gln Ala Leu Asn Lys Trp Glu Pro			
	275	280	285
Glu Leu Pro Ser Cys Ser Arg Val Cys Gln Pro Pro Pro Asp Val Leu			
	290	295	300
His Ala Glu Arg Thr Gln Arg Asp Lys Asp Asn Phe Ser Pro Gly Gln			
305	310	315	320
Glu Val Phe Tyr Ser Cys Glu Pro Gly Tyr Asp Leu Arg Gly Ala Ala			
	325	330	335
Ser Met Arg Cys Thr Pro Gln Gly Asp Trp Ser Pro Ala Ala Pro Thr			
	340	345	350
Cys Glu Val Lys Ser Cys Asp Asp Phe Met Gly Gln Leu Leu Asn Gly			
	355	360	365
Arg Val Leu Phe Pro Val Asn Leu Gln Leu Gly Ala Lys Val Asp Phe			
	370	375	380

Val	Cys	Asp	Glu	Gly	Phe	Gln	Leu	Lys	Gly	Ser	Ser	Ala	Ser	Tyr	Cys
385						390				395					400
Val	Leu	Ala	Gly	Met	Glu	Ser	Leu	Trp	Asn	Ser	Ser	Val	Pro	Val	Cys
				405					410					415	
Glu	Gln	Ile	Phe	Cys	Pro	Ser	Pro	Pro	Val	Ile	Pro	Asn	Gly	Arg	His
			420					425					430		
Thr	Gly	Lys	Pro	Leu	Glu	Val	Phe	Pro	Phe	Gly	Lys	Thr	Val	Asn	Tyr
		435					440						445		
Thr	Cys	Asp	Pro	His	Pro	Asp	Arg	Gly	Thr	Ser	Phe	Asp	Leu	Ile	Gly
	450					455					460				
Glu	Ser	Thr	Ile	Arg	Cys	Thr	Ser	Asp	Pro	Gln	Gly	Asn	Gly	Val	Trp
465				470						475					480
Ser	Ser	Pro	Ala	Pro	Arg	Cys	Gly	Ile	Leu	Gly	His	Cys	Gln	Ala	Pro
				485					490					495	
Asp	His	Phe	Leu	Phe	Ala	Lys	Leu	Lys	Thr	Gln	Thr	Asn	Ala	Ser	Asp
		500						505					510		
Phe	Pro	Ile	Gly	Thr	Ser	Leu	Lys	Tyr	Glu	Cys	Arg	Pro	Glu	Tyr	Tyr
	515						520						525		
Gly	Arg	Pro	Phe	Ser	Ile	Thr	Cys	Leu	Asp	Asn	Leu	Val	Trp	Ser	Ser
	530					535						540			
Pro	Lys	Asp	Val	Cys	Lys	Arg	Lys	Ser	Cys	Lys	Thr	Pro	Pro	Asp	Pro
545				550						555					560
Val	Asn	Gly	Met	Val	His	Val	Ile	Thr	Asp	Ile	Gln	Val	Gly	Ser	Arg
			565						570					575	
Ile	Asn	Tyr	Ser	Cys	Thr	Thr	Gly	His	Arg	Leu	Ile	Gly	His	Ser	Ser
		580						585					590		
Ala	Glu	Cys	Ile	Leu	Ser	Gly	Asn	Ala	Ala	His	Trp	Ser	Thr	Lys	Pro
	595					600							605		
Pro	Ile	Cys	Gln	Arg	Ile	Pro	Cys	Gly	Leu	Pro	Pro	Thr	Ile	Ala	Asn
	610					615						620			
Gly	Asp	Phe	Ile	Ser	Thr	Asn	Arg	Glu	Asn	Phe	His	Tyr	Gly	Ser	Val
625				630						635					640
Val	Thr	Tyr	Arg	Cys	Asn	Pro	Gly	Ser	Gly	Gly	Arg	Lys	Val	Phe	Glu
			645						650					655	
Leu	Val	Gly	Glu	Pro	Ser	Ile	Tyr	Cys	Thr	Ser	Asn	Asp	Asp	Gln	Val
		660						665					670		
Gly	Ile	Trp	Ser	Gly	Pro	Ala	Pro	Gln	Cys	Ile	Ile	Pro	Asn	Lys	Cys
	675					680						685			
Thr	Pro	Pro	Asn	Val	Glu	Asn	Gly	Ile	Leu	Val	Ser	Asp	Asn	Arg	Ser

690	695	700
Leu Phe Ser Leu Asn Glu Val Val Glu Phe Arg Cys Gln Pro Gly Phe		
705	710	715
Val Met Lys Gly Pro Arg Arg Val Lys Cys Gln Ala Leu Asn Lys Trp		
725	730	735
Glu Pro Glu Leu Pro Ser Cys Ser Arg Val Cys Gln Pro Pro Pro Asp		
740	745	750
Val Leu His Ala Glu Arg Thr Gln Arg Asp Lys Asp Asn Phe Ser Pro		
755	760	765
Gly Gln Glu Val Phe Tyr Ser Cys Glu Pro Gly Tyr Asp Leu Arg Gly		
770	775	780
Ala Ala Ser Met Arg Cys Thr Pro Gln Gly Asp Trp Ser Pro Ala Ala		
785	790	795
Pro Thr Cys Glu Val Lys Ser Cys Asp Asp Phe Met Gly Gln Leu Leu		
805	810	815
Asn Gly Arg Val Leu Phe Pro Val Asn Leu Gln Leu Gly Ala Lys Val		
820	825	830
Asp Phe Val Cys Asp Glu Gly Phe Gln Leu Lys Gly Ser Ser Ala Ser		
835	840	845
Tyr Cys Val Leu Ala Gly Met Glu Ser Leu Trp Asn Ser Ser Val Pro		
850	855	860
Val Cys Glu Gln Ile Phe Cys Pro Ser Pro Pro Val Ile Pro Asn Gly		
865	870	875
Arg His Thr Gly Lys Pro Leu Glu Val Phe Pro Phe Gly Lys Ala Val		
885	890	895
Asn Tyr Thr Cys Asp Pro His Pro Asp Arg Gly Thr Ser Phe Asp Leu		
900	905	910
Ile Gly Glu Ser Thr Ile Arg Cys Thr Ser Asp Pro Gln Gly Asn Gly		
915	920	925
Val Trp Ser Ser Pro Ala Pro Arg Cys Gly Ile Leu Gly His Cys Gln		
930	935	940
Ala Pro Asp His Phe Leu Phe Ala Lys Leu Lys Thr Gln Thr Asn Ala		
945	950	955
Ser Asp Phe Pro Ile Gly Thr Ser Leu Lys Tyr Glu Cys Arg Pro Glu		
965	970	975
Tyr Tyr Gly Arg Pro Phe Ser Ile Thr Cys Leu Asp Asn Leu Val Trp		
980	985	990
Ser Ser Pro Lys Asp Val Cys Lys Arg Lys Ser Cys Lys Thr Pro Pro		
995	1000	1005

Asp	Pro	Val	Asn	Gly	Met	Val	His	Val	Ile	Thr	Asp	Ile	Gln	Val
1010						1015					1020			
Gly	Ser	Arg	Ile	Asn	Tyr	Ser	Cys	Thr	Thr	Gly	His	Arg	Leu	Ile
1025						1030					1035			
Gly	His	Ser	Ser	Ala	Glu	Cys	Ile	Leu	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	His
1040						1045					1050			
Trp	Ser	Thr	Lys	Pro	Pro	Ile	Cys	Gln	Arg	Ile	Pro	Cys	Gly	Leu
1055						1060					1065			
Pro	Pro	Thr	Ile	Ala	Asn	Gly	Asp	Phe	Ile	Ser	Thr	Asn	Arg	Glu
1070						1075					1080			
Asn	Phe	His	Tyr	Gly	Ser	Val	Val	Thr	Tyr	Arg	Cys	Asn	Leu	Gly
1085						1090					1095			
Ser	Arg	Gly	Arg	Lys	Val	Phe	Glu	Leu	Val	Gly	Glu	Pro	Ser	Ile
1100						1105					1110			
Tyr	Cys	Thr	Ser	Asn	Asp	Asp	Gln	Val	Gly	Ile	Trp	Ser	Gly	Pro
1115						1120					1125			
Ala	Pro	Gln	Cys	Ile	Ile	Pro	Asn	Lys	Cys	Thr	Pro	Pro	Asn	Val
1130						1135					1140			
Glu	Asn	Gly	Ile	Leu	Val	Ser	Asp	Asn	Arg	Ser	Leu	Phe	Ser	Leu
1145						1150					1155			
Asn	Glu	Val	Val	Glu	Phe	Arg	Cys	Gln	Pro	Gly	Phe	Val	Met	Lys
1160						1165					1170			
Gly	Pro	Arg	Arg	Val	Lys	Cys	Gln	Ala	Leu	Asn	Lys	Trp	Glu	Pro
1175						1180					1185			
Glu	Leu	Pro	Ser	Cys	Ser	Arg	Val	Cys	Gln	Pro	Pro	Pro	Glu	Ile
1190						1195					1200			
Leu	His	Gly	Glu	His	Thr	Pro	Ser	His	Gln	Asp	Asn	Phe	Ser	Pro
1205						1210					1215			
Gly	Gln	Glu	Val	Phe	Tyr	Ser	Cys	Glu	Pro	Gly	Tyr	Asp	Leu	Arg
1220						1225					1230			
Gly	Ala	Ala	Ser	Leu	His	Cys	Thr	Pro	Gln	Gly	Asp	Trp	Ser	Pro
1235						1240					1245			
Glu	Ala	Pro	Arg	Cys	Ala	Val	Lys	Ser	Cys	Asp	Asp	Phe	Leu	Gly
1250						1255					1260			
Gln	Leu	Pro	His	Gly	Arg	Val	Leu	Phe	Pro	Leu	Asn	Leu	Gln	Leu
1265						1270					1275			
Gly	Ala	Lys	Val	Ser	Phe	Val	Cys	Asp	Glu	Gly	Phe	Arg	Leu	Lys
1280						1285					1290			
Gly	Ser	Ser	Val	Ser	His	Cys	Val	Leu	Val	Gly	Met	Arg	Ser	Leu

1295	1300	1305
Trp Asn Asn Ser Val Pro Val Cys Glu His Ile Phe Cys Pro Asn		
1310	1315	1320
Pro Pro Ala Ile Leu Asn Gly Arg His Thr Gly Thr Pro Ser Gly		
1325	1330	1335
Asp Ile Pro Tyr Gly Lys Glu Ile Ser Tyr Thr Cys Asp Pro His		
1340	1345	1350
Pro Asp Arg Gly Met Thr Phe Asn Leu Ile Gly Glu Ser Thr Ile		
1355	1360	1365
Arg Cys Thr Ser Asp Pro His Gly Asn Gly Val Trp Ser Ser Pro		
1370	1375	1380
Ala Pro Arg Cys Glu Leu Ser Val Arg Ser Gly Gly Gly Gly Ser		
1385	1390	1395
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu		
1400	1405	1410
Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu		
1415	1420	1425
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Leu Tyr Trp Met Gly		
1430	1435	1440
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser		
1445	1450	1455
Ile Ser Ser Ser Gly Gly Val Thr Pro Tyr Ala Asp Ser Val Lys		
1460	1465	1470
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
1475	1480	1485
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr		
1490	1495	1500
Cys Ala Lys Leu Gly Glu Leu Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln		
1505	1510	1515
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly		
1520	1525	1530
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser		
1535	1540	1545
Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr		
1550	1555	1560
Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln		
1565	1570	1575
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser		
1580	1585	1590

Asn Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
 1595 1600 1605
 Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
 1610 1615 1620
 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
 1625 1630 1635
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 1640 1645
 <210> 51
 <211> 1656
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 具有N端内源性信号肽的与5E2VR81scFv缀合的截短的可溶性补体受体1
 (sCR1 (1392) -GS16-5E2VR81scFvLH) 的氨基酸序列
 <400> 51
 Met Gly Ala Ser Ser Pro Arg Ser Pro Glu Pro Val Gly Pro Pro Ala
 1 5 10 15
 Pro Gly Leu Pro Phe Cys Cys Gly Gly Ser Leu Leu Ala Val Val Val
 20 25 30
 Leu Leu Ala Leu Pro Val Ala Trp Gly Gln Cys Asn Ala Pro Glu Trp
 35 40 45
 Leu Pro Phe Ala Arg Pro Thr Asn Leu Thr Asp Glu Phe Glu Phe Pro
 50 55 60
 Ile Gly Thr Tyr Leu Asn Tyr Glu Cys Arg Pro Gly Tyr Ser Gly Arg
 65 70 75 80
 Pro Phe Ser Ile Ile Cys Leu Lys Asn Ser Val Trp Thr Gly Ala Lys
 85 90 95
 Asp Arg Cys Arg Arg Lys Ser Cys Arg Asn Pro Pro Asp Pro Val Asn
 100 105 110
 Gly Met Val His Val Ile Lys Gly Ile Gln Phe Gly Ser Gln Ile Lys
 115 120 125
 Tyr Ser Cys Thr Lys Gly Tyr Arg Leu Ile Gly Ser Ser Ser Ala Thr
 130 135 140
 Cys Ile Ile Ser Gly Asp Thr Val Ile Trp Asp Asn Glu Thr Pro Ile
 145 150 155 160
 Cys Asp Arg Ile Pro Cys Gly Leu Pro Pro Thr Ile Thr Asn Gly Asp
 165 170 175
 Phe Ile Ser Thr Asn Arg Glu Asn Phe His Tyr Gly Ser Val Val Thr

	180		185		190
Tyr Arg Cys Asn Pro Gly Ser Gly Gly Arg Lys Val Phe Glu Leu Val					
195		200		205	
Gly Glu Pro Ser Ile Tyr Cys Thr Ser Asn Asp Asp Gln Val Gly Ile					
210		215		220	
Trp Ser Gly Pro Ala Pro Gln Cys Ile Ile Pro Asn Lys Cys Thr Pro					
225		230		235	240
Pro Asn Val Glu Asn Gly Ile Leu Val Ser Asp Asn Arg Ser Leu Phe					
	245		250		255
Ser Leu Asn Glu Val Val Glu Phe Arg Cys Gln Pro Gly Phe Val Met					
260		265		270	
Lys Gly Pro Arg Arg Val Lys Cys Gln Ala Leu Asn Lys Trp Glu Pro					
275		280		285	
Glu Leu Pro Ser Cys Ser Arg Val Cys Gln Pro Pro Pro Asp Val Leu					
290		295		300	
His Ala Glu Arg Thr Gln Arg Asp Lys Asp Asn Phe Ser Pro Gly Gln					
305		310		315	320
Glu Val Phe Tyr Ser Cys Glu Pro Gly Tyr Asp Leu Arg Gly Ala Ala					
	325		330		335
Ser Met Arg Cys Thr Pro Gln Gly Asp Trp Ser Pro Ala Ala Pro Thr					
340		345		350	
Cys Glu Val Lys Ser Cys Asp Asp Phe Met Gly Gln Leu Leu Asn Gly					
355		360		365	
Arg Val Leu Phe Pro Val Asn Leu Gln Leu Gly Ala Lys Val Asp Phe					
370		375		380	
Val Cys Asp Glu Gly Phe Gln Leu Lys Gly Ser Ser Ala Ser Tyr Cys					
385		390		395	400
Val Leu Ala Gly Met Glu Ser Leu Trp Asn Ser Ser Val Pro Val Cys					
	405		410		415
Glu Gln Ile Phe Cys Pro Ser Pro Pro Val Ile Pro Asn Gly Arg His					
420		425		430	
Thr Gly Lys Pro Leu Glu Val Phe Pro Phe Gly Lys Thr Val Asn Tyr					
435		440		445	
Thr Cys Asp Pro His Pro Asp Arg Gly Thr Ser Phe Asp Leu Ile Gly					
450		455		460	
Glu Ser Thr Ile Arg Cys Thr Ser Asp Pro Gln Gly Asn Gly Val Trp					
465		470		475	480
Ser Ser Pro Ala Pro Arg Cys Gly Ile Leu Gly His Cys Gln Ala Pro					
	485		490		495

Asp His Phe Leu Phe Ala Lys Leu Lys Thr Gln Thr Asn Ala Ser Asp		
500	505	510
Phe Pro Ile Gly Thr Ser Leu Lys Tyr Glu Cys Arg Pro Glu Tyr Tyr		
515	520	525
Gly Arg Pro Phe Ser Ile Thr Cys Leu Asp Asn Leu Val Trp Ser Ser		
530	535	540
Pro Lys Asp Val Cys Lys Arg Lys Ser Cys Lys Thr Pro Pro Asp Pro		
545	550	555
Val Asn Gly Met Val His Val Ile Thr Asp Ile Gln Val Gly Ser Arg		
565	570	575
Ile Asn Tyr Ser Cys Thr Thr Gly His Arg Leu Ile Gly His Ser Ser		
580	585	590
Ala Glu Cys Ile Leu Ser Gly Asn Ala Ala His Trp Ser Thr Lys Pro		
595	600	605
Pro Ile Cys Gln Arg Ile Pro Cys Gly Leu Pro Pro Thr Ile Ala Asn		
610	615	620
Gly Asp Phe Ile Ser Thr Asn Arg Glu Asn Phe His Tyr Gly Ser Val		
625	630	635
Val Thr Tyr Arg Cys Asn Pro Gly Ser Gly Gly Arg Lys Val Phe Glu		
645	650	655
Leu Val Gly Glu Pro Ser Ile Tyr Cys Thr Ser Asn Asp Asp Gln Val		
660	665	670
Gly Ile Trp Ser Gly Pro Ala Pro Gln Cys Ile Ile Pro Asn Lys Cys		
675	680	685
Thr Pro Pro Asn Val Glu Asn Gly Ile Leu Val Ser Asp Asn Arg Ser		
690	695	700
Leu Phe Ser Leu Asn Glu Val Val Glu Phe Arg Cys Gln Pro Gly Phe		
705	710	715
Val Met Lys Gly Pro Arg Arg Val Lys Cys Gln Ala Leu Asn Lys Trp		
725	730	735
Glu Pro Glu Leu Pro Ser Cys Ser Arg Val Cys Gln Pro Pro Pro Asp		
740	745	750
Val Leu His Ala Glu Arg Thr Gln Arg Asp Lys Asp Asn Phe Ser Pro		
755	760	765
Gly Gln Glu Val Phe Tyr Ser Cys Glu Pro Gly Tyr Asp Leu Arg Gly		
770	775	780
Ala Ala Ser Met Arg Cys Thr Pro Gln Gly Asp Trp Ser Pro Ala Ala		
785	790	795
Pro Thr Cys Glu Val Lys Ser Cys Asp Asp Phe Met Gly Gln Leu Leu		

	805	810	815
Asn Gly Arg Val Leu Phe Pro Val	Asn Leu Gln Leu Gly Ala Lys Val		
820	825	830	
Asp Phe Val Cys Asp Glu Gly Phe Gln Leu Lys Gly Ser Ser Ala Ser			
835	840	845	
Tyr Cys Val Leu Ala Gly Met Glu Ser Leu Trp Asn Ser Ser Val Pro			
850	855	860	
Val Cys Glu Gln Ile Phe Cys Pro Ser Pro Pro Val Ile Pro Asn Gly			
865	870	875	880
Arg His Thr Gly Lys Pro Leu Glu Val Phe Pro Phe Gly Lys Ala Val			
885	890	895	
Asn Tyr Thr Cys Asp Pro His Pro Asp Arg Gly Thr Ser Phe Asp Leu			
900	905	910	
Ile Gly Glu Ser Thr Ile Arg Cys Thr Ser Asp Pro Gln Gly Asn Gly			
915	920	925	
Val Trp Ser Ser Pro Ala Pro Arg Cys Gly Ile Leu Gly His Cys Gln			
930	935	940	
Ala Pro Asp His Phe Leu Phe Ala Lys Leu Lys Thr Gln Thr Asn Ala			
945	950	955	960
Ser Asp Phe Pro Ile Gly Thr Ser Leu Lys Tyr Glu Cys Arg Pro Glu			
965	970	975	
Tyr Tyr Gly Arg Pro Phe Ser Ile Thr Cys Leu Asp Asn Leu Val Trp			
980	985	990	
Ser Ser Pro Lys Asp Val Cys Lys Arg Lys Ser Cys Lys Thr Pro Pro			
995	1000	1005	
Asp Pro Val Asn Gly Met Val His Val Ile Thr Asp Ile Gln Val			
1010	1015	1020	
Gly Ser Arg Ile Asn Tyr Ser Cys Thr Thr Gly His Arg Leu Ile			
1025	1030	1035	
Gly His Ser Ser Ala Glu Cys Ile Leu Ser Gly Asn Thr Ala His			
1040	1045	1050	
Trp Ser Thr Lys Pro Pro Ile Cys Gln Arg Ile Pro Cys Gly Leu			
1055	1060	1065	
Pro Pro Thr Ile Ala Asn Gly Asp Phe Ile Ser Thr Asn Arg Glu			
1070	1075	1080	
Asn Phe His Tyr Gly Ser Val Val Thr Tyr Arg Cys Asn Leu Gly			
1085	1090	1095	
Ser Arg Gly Arg Lys Val Phe Glu Leu Val Gly Glu Pro Ser Ile			
1100	1105	1110	

Tyr Cys Thr Ser Asn Asp Asp Gln Val Gly Ile Trp Ser Gly Pro		
1115	1120	1125
Ala Pro Gln Cys Ile Ile Pro Asn Lys Cys Thr Pro Pro Asn Val		
1130	1135	1140
Glu Asn Gly Ile Leu Val Ser Asp Asn Arg Ser Leu Phe Ser Leu		
1145	1150	1155
Asn Glu Val Val Glu Phe Arg Cys Gln Pro Gly Phe Val Met Lys		
1160	1165	1170
Gly Pro Arg Arg Val Lys Cys Gln Ala Leu Asn Lys Trp Glu Pro		
1175	1180	1185
Glu Leu Pro Ser Cys Ser Arg Val Cys Gln Pro Pro Pro Glu Ile		
1190	1195	1200
Leu His Gly Glu His Thr Pro Ser His Gln Asp Asn Phe Ser Pro		
1205	1210	1215
Gly Gln Glu Val Phe Tyr Ser Cys Glu Pro Gly Tyr Asp Leu Arg		
1220	1225	1230
Gly Ala Ala Ser Leu His Cys Thr Pro Gln Gly Asp Trp Ser Pro		
1235	1240	1245
Glu Ala Pro Arg Cys Ala Val Lys Ser Cys Asp Asp Phe Leu Gly		
1250	1255	1260
Gln Leu Pro His Gly Arg Val Leu Phe Pro Leu Asn Leu Gln Leu		
1265	1270	1275
Gly Ala Lys Val Ser Phe Val Cys Asp Glu Gly Phe Arg Leu Lys		
1280	1285	1290
Gly Ser Ser Val Ser His Cys Val Leu Val Gly Met Arg Ser Leu		
1295	1300	1305
Trp Asn Asn Ser Val Pro Val Cys Glu His Ile Phe Cys Pro Asn		
1310	1315	1320
Pro Pro Ala Ile Leu Asn Gly Arg His Thr Gly Thr Pro Ser Gly		
1325	1330	1335
Asp Ile Pro Tyr Gly Lys Glu Ile Ser Tyr Thr Cys Asp Pro His		
1340	1345	1350
Pro Asp Arg Gly Met Thr Phe Asn Leu Ile Gly Glu Ser Thr Ile		
1355	1360	1365
Arg Cys Thr Ser Asp Pro His Gly Asn Gly Val Trp Ser Ser Pro		
1370	1375	1380
Ala Pro Arg Cys Glu Leu Ser Val Arg Ser Gly Gly Gly Gly Ser		
1385	1390	1395
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr		

1400	1405	1410
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr		
1415	1420	1425
Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp		
1430	1435	1440
Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala		
1445	1450	1455
Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser		
1460	1465	1470
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
1475	1480	1485
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro		
1490	1495	1500
Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly		
1505	1510	1515
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly		
1520	1525	1530
Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val		
1535	1540	1545
Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe		
1550	1555	1560
Thr Phe Ser Tyr Tyr Ala Met Trp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly		
1565	1570	1575
Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Leu Ile Asp Val Ser Gly Gly Val		
1580	1585	1590
Gln Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg		
1595	1600	1605
Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg		
1610	1615	1620
Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Pro Leu Ile Gly		
1625	1630	1635
Thr Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr		
1640	1645	1650
Val Ser Ser		
1655		
<210> 52		
<211> 1656		
<212> PRT		
<213> 人工序列		

<220>

<223> 具有N端内源性信号肽的与5E2VR81scFv缀合的截短的可溶性补体受体1 (sCR1 (1392)-GS16-5E2VR81scFvHL) 的氨基酸序列

<400> 52

```

Met Gly Ala Ser Ser Pro Arg Ser Pro Glu Pro Val Gly Pro Pro Ala
1           5           10          15
Pro Gly Leu Pro Phe Cys Cys Gly Gly Ser Leu Leu Ala Val Val Val
          20          25          30
Leu Leu Ala Leu Pro Val Ala Trp Gly Gln Cys Asn Ala Pro Glu Trp
          35          40          45
Leu Pro Phe Ala Arg Pro Thr Asn Leu Thr Asp Glu Phe Glu Phe Pro
          50          55          60
Ile Gly Thr Tyr Leu Asn Tyr Glu Cys Arg Pro Gly Tyr Ser Gly Arg
65          70          75          80
Pro Phe Ser Ile Ile Cys Leu Lys Asn Ser Val Trp Thr Gly Ala Lys
          85          90          95
Asp Arg Cys Arg Arg Lys Ser Cys Arg Asn Pro Pro Asp Pro Val Asn
          100         105         110
Gly Met Val His Val Ile Lys Gly Ile Gln Phe Gly Ser Gln Ile Lys
          115         120         125
Tyr Ser Cys Thr Lys Gly Tyr Arg Leu Ile Gly Ser Ser Ser Ala Thr
          130         135         140
Cys Ile Ile Ser Gly Asp Thr Val Ile Trp Asp Asn Glu Thr Pro Ile
145         150         155         160
Cys Asp Arg Ile Pro Cys Gly Leu Pro Pro Thr Ile Thr Asn Gly Asp
          165         170         175
Phe Ile Ser Thr Asn Arg Glu Asn Phe His Tyr Gly Ser Val Val Thr
          180         185         190
Tyr Arg Cys Asn Pro Gly Ser Gly Gly Arg Lys Val Phe Glu Leu Val
          195         200         205
Gly Glu Pro Ser Ile Tyr Cys Thr Ser Asn Asp Asp Gln Val Gly Ile
          210         215         220
Trp Ser Gly Pro Ala Pro Gln Cys Ile Ile Pro Asn Lys Cys Thr Pro
225         230         235         240
Pro Asn Val Glu Asn Gly Ile Leu Val Ser Asp Asn Arg Ser Leu Phe
          245         250         255
Ser Leu Asn Glu Val Val Glu Phe Arg Cys Gln Pro Gly Phe Val Met
          260         265         270
Lys Gly Pro Arg Arg Val Lys Cys Gln Ala Leu Asn Lys Trp Glu Pro

```

275	280	285
Glu Leu Pro Ser Cys Ser Arg Val Cys Gln Pro Pro Pro Asp Val Leu		
290	295	300
His Ala Glu Arg Thr Gln Arg Asp Lys Asp Asn Phe Ser Pro Gly Gln		
305	310	315
Glu Val Phe Tyr Ser Cys Glu Pro Gly Tyr Asp Leu Arg Gly Ala Ala		
325	330	335
Ser Met Arg Cys Thr Pro Gln Gly Asp Trp Ser Pro Ala Ala Pro Thr		
340	345	350
Cys Glu Val Lys Ser Cys Asp Asp Phe Met Gly Gln Leu Leu Asn Gly		
355	360	365
Arg Val Leu Phe Pro Val Asn Leu Gln Leu Gly Ala Lys Val Asp Phe		
370	375	380
Val Cys Asp Glu Gly Phe Gln Leu Lys Gly Ser Ser Ala Ser Tyr Cys		
385	390	395
Val Leu Ala Gly Met Glu Ser Leu Trp Asn Ser Ser Val Pro Val Cys		
405	410	415
Glu Gln Ile Phe Cys Pro Ser Pro Pro Val Ile Pro Asn Gly Arg His		
420	425	430
Thr Gly Lys Pro Leu Glu Val Phe Pro Phe Gly Lys Thr Val Asn Tyr		
435	440	445
Thr Cys Asp Pro His Pro Asp Arg Gly Thr Ser Phe Asp Leu Ile Gly		
450	455	460
Glu Ser Thr Ile Arg Cys Thr Ser Asp Pro Gln Gly Asn Gly Val Trp		
465	470	475
Ser Ser Pro Ala Pro Arg Cys Gly Ile Leu Gly His Cys Gln Ala Pro		
485	490	495
Asp His Phe Leu Phe Ala Lys Leu Lys Thr Gln Thr Asn Ala Ser Asp		
500	505	510
Phe Pro Ile Gly Thr Ser Leu Lys Tyr Glu Cys Arg Pro Glu Tyr Tyr		
515	520	525
Gly Arg Pro Phe Ser Ile Thr Cys Leu Asp Asn Leu Val Trp Ser Ser		
530	535	540
Pro Lys Asp Val Cys Lys Arg Lys Ser Cys Lys Thr Pro Pro Asp Pro		
545	550	555
Val Asn Gly Met Val His Val Ile Thr Asp Ile Gln Val Gly Ser Arg		
565	570	575
Ile Asn Tyr Ser Cys Thr Thr Gly His Arg Leu Ile Gly His Ser Ser		
580	585	590

Ala Glu Cys Ile Leu Ser Gly Asn Ala Ala His Trp Ser Thr Lys Pro		
595	600	605
Pro Ile Cys Gln Arg Ile Pro Cys Gly Leu Pro Pro Thr Ile Ala Asn		
610	615	620
Gly Asp Phe Ile Ser Thr Asn Arg Glu Asn Phe His Tyr Gly Ser Val		
625	630	635
Val Thr Tyr Arg Cys Asn Pro Gly Ser Gly Gly Arg Lys Val Phe Glu		
	645	650
Leu Val Gly Glu Pro Ser Ile Tyr Cys Thr Ser Asn Asp Asp Gln Val		
	660	665
Gly Ile Trp Ser Gly Pro Ala Pro Gln Cys Ile Ile Pro Asn Lys Cys		
	675	680
Thr Pro Pro Asn Val Glu Asn Gly Ile Leu Val Ser Asp Asn Arg Ser		
	690	695
Leu Phe Ser Leu Asn Glu Val Val Glu Phe Arg Cys Gln Pro Gly Phe		
705	710	715
Val Met Lys Gly Pro Arg Arg Val Lys Cys Gln Ala Leu Asn Lys Trp		
	725	730
Glu Pro Glu Leu Pro Ser Cys Ser Arg Val Cys Gln Pro Pro Pro Asp		
	740	745
Val Leu His Ala Glu Arg Thr Gln Arg Asp Lys Asp Asn Phe Ser Pro		
	755	760
Gly Gln Glu Val Phe Tyr Ser Cys Glu Pro Gly Tyr Asp Leu Arg Gly		
	770	775
Ala Ala Ser Met Arg Cys Thr Pro Gln Gly Asp Trp Ser Pro Ala Ala		
785	790	795
Pro Thr Cys Glu Val Lys Ser Cys Asp Asp Phe Met Gly Gln Leu Leu		
	805	810
Asn Gly Arg Val Leu Phe Pro Val Asn Leu Gln Leu Gly Ala Lys Val		
	820	825
Asp Phe Val Cys Asp Glu Gly Phe Gln Leu Lys Gly Ser Ser Ala Ser		
	835	840
Tyr Cys Val Leu Ala Gly Met Glu Ser Leu Trp Asn Ser Ser Val Pro		
	850	855
Val Cys Glu Gln Ile Phe Cys Pro Ser Pro Pro Val Ile Pro Asn Gly		
865	870	875
Arg His Thr Gly Lys Pro Leu Glu Val Phe Pro Phe Gly Lys Ala Val		
	885	890
Asn Tyr Thr Cys Asp Pro His Pro Asp Arg Gly Thr Ser Phe Asp Leu		

900	905	910
Ile Gly Glu Ser Thr Ile Arg Cys Thr Ser Asp Pro Gln Gly Asn Gly		
915	920	925
Val Trp Ser Ser Pro Ala Pro Arg Cys Gly Ile Leu Gly His Cys Gln		
930	935	940
Ala Pro Asp His Phe Leu Phe Ala Lys Leu Lys Thr Gln Thr Asn Ala		
945	950	955
Ser Asp Phe Pro Ile Gly Thr Ser Leu Lys Tyr Glu Cys Arg Pro Glu		
965	970	975
Tyr Tyr Gly Arg Pro Phe Ser Ile Thr Cys Leu Asp Asn Leu Val Trp		
980	985	990
Ser Ser Pro Lys Asp Val Cys Lys Arg Lys Ser Cys Lys Thr Pro Pro		
995	1000	1005
Asp Pro Val Asn Gly Met Val His Val Ile Thr Asp Ile Gln Val		
1010	1015	1020
Gly Ser Arg Ile Asn Tyr Ser Cys Thr Thr Gly His Arg Leu Ile		
1025	1030	1035
Gly His Ser Ser Ala Glu Cys Ile Leu Ser Gly Asn Thr Ala His		
1040	1045	1050
Trp Ser Thr Lys Pro Pro Ile Cys Gln Arg Ile Pro Cys Gly Leu		
1055	1060	1065
Pro Pro Thr Ile Ala Asn Gly Asp Phe Ile Ser Thr Asn Arg Glu		
1070	1075	1080
Asn Phe His Tyr Gly Ser Val Val Thr Tyr Arg Cys Asn Leu Gly		
1085	1090	1095
Ser Arg Gly Arg Lys Val Phe Glu Leu Val Gly Glu Pro Ser Ile		
1100	1105	1110
Tyr Cys Thr Ser Asn Asp Asp Gln Val Gly Ile Trp Ser Gly Pro		
1115	1120	1125
Ala Pro Gln Cys Ile Ile Pro Asn Lys Cys Thr Pro Pro Asn Val		
1130	1135	1140
Glu Asn Gly Ile Leu Val Ser Asp Asn Arg Ser Leu Phe Ser Leu		
1145	1150	1155
Asn Glu Val Val Glu Phe Arg Cys Gln Pro Gly Phe Val Met Lys		
1160	1165	1170
Gly Pro Arg Arg Val Lys Cys Gln Ala Leu Asn Lys Trp Glu Pro		
1175	1180	1185
Glu Leu Pro Ser Cys Ser Arg Val Cys Gln Pro Pro Pro Glu Ile		
1190	1195	1200

Leu His Gly Glu His Thr Pro Ser His Gln Asp Asn Phe Ser Pro		
1205	1210	1215
Gly Gln Glu Val Phe Tyr Ser Cys Glu Pro Gly Tyr Asp Leu Arg		
1220	1225	1230
Gly Ala Ala Ser Leu His Cys Thr Pro Gln Gly Asp Trp Ser Pro		
1235	1240	1245
Glu Ala Pro Arg Cys Ala Val Lys Ser Cys Asp Asp Phe Leu Gly		
1250	1255	1260
Gln Leu Pro His Gly Arg Val Leu Phe Pro Leu Asn Leu Gln Leu		
1265	1270	1275
Gly Ala Lys Val Ser Phe Val Cys Asp Glu Gly Phe Arg Leu Lys		
1280	1285	1290
Gly Ser Ser Val Ser His Cys Val Leu Val Gly Met Arg Ser Leu		
1295	1300	1305
Trp Asn Asn Ser Val Pro Val Cys Glu His Ile Phe Cys Pro Asn		
1310	1315	1320
Pro Pro Ala Ile Leu Asn Gly Arg His Thr Gly Thr Pro Ser Gly		
1325	1330	1335
Asp Ile Pro Tyr Gly Lys Glu Ile Ser Tyr Thr Cys Asp Pro His		
1340	1345	1350
Pro Asp Arg Gly Met Thr Phe Asn Leu Ile Gly Glu Ser Thr Ile		
1355	1360	1365
Arg Cys Thr Ser Asp Pro His Gly Asn Gly Val Trp Ser Ser Pro		
1370	1375	1380
Ala Pro Arg Cys Glu Leu Ser Val Arg Ser Gly Gly Gly Gly Ser		
1385	1390	1395
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu		
1400	1405	1410
Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu		
1415	1420	1425
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr Ala Met Trp		
1430	1435	1440
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Leu		
1445	1450	1455
Ile Asp Val Ser Gly Gly Val Gln Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys		
1460	1465	1470
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
1475	1480	1485
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr		

1490	1495	1500
Cys Ala Lys Pro Leu Ile	Gly Thr Arg Asp Ala	Phe Asp Ile Trp
1505	1510	1515
Gly Gln Gly Thr Met Val	Thr Val Ser Ser Gly	Gly Gly Gly Ser
1520	1525	1530
Gly Gly Gly Gly Ser Gly	Gly Gly Gly Ser Gly	Gly Gly Gly Ser
1535	1540	1545
Asp Ile Gln Met Thr Gln	Ser Pro Ser Ser Leu	Ser Ala Ser Val
1550	1555	1560
Gly Asp Arg Val Thr Ile	Thr Cys Arg Ala Ser	Gln Ser Ile Ser
1565	1570	1575
Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr	Gln Gln Lys Pro Gly	Lys Ala Pro Lys
1580	1585	1590
Leu Leu Ile Tyr Ala Ala	Ser Ser Leu Gln Ser	Gly Val Pro Ser
1595	1600	1605
Arg Phe Ser Gly Ser Gly	Ser Gly Thr Asp Phe	Thr Leu Thr Ile
1610	1615	1620
Ser Ser Leu Gln Pro Glu	Asp Phe Ala Thr Tyr	Tyr Cys Gln Gln
1625	1630	1635
Ser Tyr Ser Thr Pro Arg	Thr Phe Gly Gln Gly	Thr Lys Val Glu
1640	1645	1650
Ile Lys Arg		
1655		
<210>	53	
<211>	1648	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	具有N端内源性信号肽的与C1.2GscFv缀合的截短的可溶性补体受体1 (sCR1	
(1392) -GS16-C1.2GscFvLH) 的氨基酸序列		
<400>	53	
Met Gly Ala Ser Ser Pro Arg Ser Pro Glu Pro Val Gly Pro Pro Ala		
1	5	10 15
Pro Gly Leu Pro Phe Cys Cys Gly Gly Ser Leu Leu Ala Val Val Val		
20	25	30
Leu Leu Ala Leu Pro Val Ala Trp Gly Gln Cys Asn Ala Pro Glu Trp		
35	40	45
Leu Pro Phe Ala Arg Pro Thr Asn Leu Thr Asp Glu Phe Glu Phe Pro		
50	55	60

Ile Gly Thr Tyr Leu Asn Tyr Glu Cys Arg Pro Gly Tyr Ser Gly Arg			
65	70	75	80
Pro Phe Ser Ile Ile Cys Leu Lys Asn Ser Val Trp Thr Gly Ala Lys			
	85	90	95
Asp Arg Cys Arg Arg Lys Ser Cys Arg Asn Pro Pro Asp Pro Val Asn			
	100	105	110
Gly Met Val His Val Ile Lys Gly Ile Gln Phe Gly Ser Gln Ile Lys			
	115	120	125
Tyr Ser Cys Thr Lys Gly Tyr Arg Leu Ile Gly Ser Ser Ser Ala Thr			
	130	135	140
Cys Ile Ile Ser Gly Asp Thr Val Ile Trp Asp Asn Glu Thr Pro Ile			
145	150	155	160
Cys Asp Arg Ile Pro Cys Gly Leu Pro Pro Thr Ile Thr Asn Gly Asp			
	165	170	175
Phe Ile Ser Thr Asn Arg Glu Asn Phe His Tyr Gly Ser Val Val Thr			
	180	185	190
Tyr Arg Cys Asn Pro Gly Ser Gly Gly Arg Lys Val Phe Glu Leu Val			
	195	200	205
Gly Glu Pro Ser Ile Tyr Cys Thr Ser Asn Asp Asp Gln Val Gly Ile			
	210	215	220
Trp Ser Gly Pro Ala Pro Gln Cys Ile Ile Pro Asn Lys Cys Thr Pro			
225	230	235	240
Pro Asn Val Glu Asn Gly Ile Leu Val Ser Asp Asn Arg Ser Leu Phe			
	245	250	255
Ser Leu Asn Glu Val Val Glu Phe Arg Cys Gln Pro Gly Phe Val Met			
	260	265	270
Lys Gly Pro Arg Arg Val Lys Cys Gln Ala Leu Asn Lys Trp Glu Pro			
	275	280	285
Glu Leu Pro Ser Cys Ser Arg Val Cys Gln Pro Pro Pro Asp Val Leu			
	290	295	300
His Ala Glu Arg Thr Gln Arg Asp Lys Asp Asn Phe Ser Pro Gly Gln			
305	310	315	320
Glu Val Phe Tyr Ser Cys Glu Pro Gly Tyr Asp Leu Arg Gly Ala Ala			
	325	330	335
Ser Met Arg Cys Thr Pro Gln Gly Asp Trp Ser Pro Ala Ala Pro Thr			
	340	345	350
Cys Glu Val Lys Ser Cys Asp Asp Phe Met Gly Gln Leu Leu Asn Gly			
	355	360	365
Arg Val Leu Phe Pro Val Asn Leu Gln Leu Gly Ala Lys Val Asp Phe			

370	375	380
Val Cys Asp Glu Gly Phe Gln Leu Lys Gly Ser Ser Ala Ser Tyr Cys		
385	390	395
Val Leu Ala Gly Met Glu Ser Leu Trp Asn Ser Ser Val Pro Val Cys		400
405	410	415
Glu Gln Ile Phe Cys Pro Ser Pro Pro Val Ile Pro Asn Gly Arg His		
420	425	430
Thr Gly Lys Pro Leu Glu Val Phe Pro Phe Gly Lys Thr Val Asn Tyr		
435	440	445
Thr Cys Asp Pro His Pro Asp Arg Gly Thr Ser Phe Asp Leu Ile Gly		
450	455	460
Glu Ser Thr Ile Arg Cys Thr Ser Asp Pro Gln Gly Asn Gly Val Trp		
465	470	475
Ser Ser Pro Ala Pro Arg Cys Gly Ile Leu Gly His Cys Gln Ala Pro		
485	490	495
Asp His Phe Leu Phe Ala Lys Leu Lys Thr Gln Thr Asn Ala Ser Asp		
500	505	510
Phe Pro Ile Gly Thr Ser Leu Lys Tyr Glu Cys Arg Pro Glu Tyr Tyr		
515	520	525
Gly Arg Pro Phe Ser Ile Thr Cys Leu Asp Asn Leu Val Trp Ser Ser		
530	535	540
Pro Lys Asp Val Cys Lys Arg Lys Ser Cys Lys Thr Pro Pro Asp Pro		
545	550	555
Val Asn Gly Met Val His Val Ile Thr Asp Ile Gln Val Gly Ser Arg		
565	570	575
Ile Asn Tyr Ser Cys Thr Thr Gly His Arg Leu Ile Gly His Ser Ser		
580	585	590
Ala Glu Cys Ile Leu Ser Gly Asn Ala Ala His Trp Ser Thr Lys Pro		
595	600	605
Pro Ile Cys Gln Arg Ile Pro Cys Gly Leu Pro Pro Thr Ile Ala Asn		
610	615	620
Gly Asp Phe Ile Ser Thr Asn Arg Glu Asn Phe His Tyr Gly Ser Val		
625	630	635
Val Thr Tyr Arg Cys Asn Pro Gly Ser Gly Gly Arg Lys Val Phe Glu		
645	650	655
Leu Val Gly Glu Pro Ser Ile Tyr Cys Thr Ser Asn Asp Asp Gln Val		
660	665	670
Gly Ile Trp Ser Gly Pro Ala Pro Gln Cys Ile Ile Pro Asn Lys Cys		
675	680	685

Thr	Pro	Pro	Asn	Val	Glu	Asn	Gly	Ile	Leu	Val	Ser	Asp	Asn	Arg	Ser	690	695	700
Leu	Phe	Ser	Leu	Asn	Glu	Val	Val	Glu	Phe	Arg	Cys	Gln	Pro	Gly	Phe	705	710	715
Val	Met	Lys	Gly	Pro	Arg	Arg	Val	Lys	Cys	Gln	Ala	Leu	Asn	Lys	Trp	725	730	735
Glu	Pro	Glu	Leu	Pro	Ser	Cys	Ser	Arg	Val	Cys	Gln	Pro	Pro	Pro	Asp	740	745	750
Val	Leu	His	Ala	Glu	Arg	Thr	Gln	Arg	Asp	Lys	Asp	Asn	Phe	Ser	Pro	755	760	765
Gly	Gln	Glu	Val	Phe	Tyr	Ser	Cys	Glu	Pro	Gly	Tyr	Asp	Leu	Arg	Gly	770	775	780
Ala	Ala	Ser	Met	Arg	Cys	Thr	Pro	Gln	Gly	Asp	Trp	Ser	Pro	Ala	Ala	785	790	795
Pro	Thr	Cys	Glu	Val	Lys	Ser	Cys	Asp	Asp	Phe	Met	Gly	Gln	Leu	Leu	805	810	815
Asn	Gly	Arg	Val	Leu	Phe	Pro	Val	Asn	Leu	Gln	Leu	Gly	Ala	Lys	Val	820	825	830
Asp	Phe	Val	Cys	Asp	Glu	Gly	Phe	Gln	Leu	Lys	Gly	Ser	Ser	Ala	Ser	835	840	845
Tyr	Cys	Val	Leu	Ala	Gly	Met	Glu	Ser	Leu	Trp	Asn	Ser	Ser	Val	Pro	850	855	860
Val	Cys	Glu	Gln	Ile	Phe	Cys	Pro	Ser	Pro	Pro	Val	Ile	Pro	Asn	Gly	865	870	875
Arg	His	Thr	Gly	Lys	Pro	Leu	Glu	Val	Phe	Pro	Phe	Gly	Lys	Ala	Val	885	890	895
Asn	Tyr	Thr	Cys	Asp	Pro	His	Pro	Asp	Arg	Gly	Thr	Ser	Phe	Asp	Leu	900	905	910
Ile	Gly	Glu	Ser	Thr	Ile	Arg	Cys	Thr	Ser	Asp	Pro	Gln	Gly	Asn	Gly	915	920	925
Val	Trp	Ser	Ser	Pro	Ala	Pro	Arg	Cys	Gly	Ile	Leu	Gly	His	Cys	Gln	930	935	940
Ala	Pro	Asp	His	Phe	Leu	Phe	Ala	Lys	Leu	Lys	Thr	Gln	Thr	Asn	Ala	945	950	955
Ser	Asp	Phe	Pro	Ile	Gly	Thr	Ser	Leu	Lys	Tyr	Glu	Cys	Arg	Pro	Glu	965	970	975
Tyr	Tyr	Gly	Arg	Pro	Phe	Ser	Ile	Thr	Cys	Leu	Asp	Asn	Leu	Val	Trp	980	985	990
Ser	Ser	Pro	Lys	Asp	Val	Cys	Lys	Arg	Lys	Ser	Cys	Lys	Thr	Pro	Pro			

995	1000	1005
Asp Pro Val Asn Gly Met Val	His Val Ile Thr Asp	Ile Gln Val
1010	1015	1020
Gly Ser Arg Ile Asn Tyr Ser	Cys Thr Thr Gly His	Arg Leu Ile
1025	1030	1035
Gly His Ser Ser Ala Glu Cys	Ile Leu Ser Gly Asn	Thr Ala His
1040	1045	1050
Trp Ser Thr Lys Pro Pro Ile	Cys Gln Arg Ile Pro	Cys Gly Leu
1055	1060	1065
Pro Pro Thr Ile Ala Asn Gly	Asp Phe Ile Ser Thr	Asn Arg Glu
1070	1075	1080
Asn Phe His Tyr Gly Ser Val	Val Thr Tyr Arg Cys	Asn Leu Gly
1085	1090	1095
Ser Arg Gly Arg Lys Val Phe	Glu Leu Val Gly Glu	Pro Ser Ile
1100	1105	1110
Tyr Cys Thr Ser Asn Asp Asp	Gln Val Gly Ile Trp	Ser Gly Pro
1115	1120	1125
Ala Pro Gln Cys Ile Ile Pro	Asn Lys Cys Thr Pro	Pro Asn Val
1130	1135	1140
Glu Asn Gly Ile Leu Val Ser	Asp Asn Arg Ser Leu	Phe Ser Leu
1145	1150	1155
Asn Glu Val Val Glu Phe Arg	Cys Gln Pro Gly Phe	Val Met Lys
1160	1165	1170
Gly Pro Arg Arg Val Lys Cys	Gln Ala Leu Asn Lys	Trp Glu Pro
1175	1180	1185
Glu Leu Pro Ser Cys Ser Arg	Val Cys Gln Pro Pro	Pro Glu Ile
1190	1195	1200
Leu His Gly Glu His Thr Pro	Ser His Gln Asp Asn	Phe Ser Pro
1205	1210	1215
Gly Gln Glu Val Phe Tyr Ser	Cys Glu Pro Gly Tyr	Asp Leu Arg
1220	1225	1230
Gly Ala Ala Ser Leu His Cys	Thr Pro Gln Gly Asp	Trp Ser Pro
1235	1240	1245
Glu Ala Pro Arg Cys Ala Val	Lys Ser Cys Asp Asp	Phe Leu Gly
1250	1255	1260
Gln Leu Pro His Gly Arg Val	Leu Phe Pro Leu Asn	Leu Gln Leu
1265	1270	1275
Gly Ala Lys Val Ser Phe Val	Cys Asp Glu Gly Phe	Arg Leu Lys
1280	1285	1290

Gly Ser Ser Val Ser His Cys Val Leu Val Gly Met Arg Ser Leu		
1295	1300	1305
Trp Asn Asn Ser Val Pro Val Cys Glu His Ile Phe Cys Pro Asn		
1310	1315	1320
Pro Pro Ala Ile Leu Asn Gly Arg His Thr Gly Thr Pro Ser Gly		
1325	1330	1335
Asp Ile Pro Tyr Gly Lys Glu Ile Ser Tyr Thr Cys Asp Pro His		
1340	1345	1350
Pro Asp Arg Gly Met Thr Phe Asn Leu Ile Gly Glu Ser Thr Ile		
1355	1360	1365
Arg Cys Thr Ser Asp Pro His Gly Asn Gly Val Trp Ser Ser Pro		
1370	1375	1380
Ala Pro Arg Cys Glu Leu Ser Val Arg Ser Gly Gly Gly Gly Ser		
1385	1390	1395
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr		
1400	1405	1410
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr		
1415	1420	1425
Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp		
1430	1435	1440
Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr		
1445	1450	1455
Ala Ser Asn Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser		
1460	1465	1470
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
1475	1480	1485
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro		
1490	1495	1500
Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly		
1505	1510	1515
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln		
1520	1525	1530
Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu		
1535	1540	1545
Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Leu Tyr Trp		
1550	1555	1560
Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
1565	1570	1575
Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Val Thr Pro Tyr Ala Asp Ser		

1580	1585	1590
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr		
1595	1600	1605
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val		
1610	1615	1620
Tyr Tyr Cys Ala Lys Leu Gly Glu Leu Gly Trp Phe Asp Pro Trp		
1625	1630	1635
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
1640	1645	
<210> 54		
<211> 1648		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 具有N端内源性信号肽的与C1.2GscFv缀合的截短的可溶性补体受体1 (sCR1		
(1392)-GS16-C1.2GscFvHL)的氨基酸序列		
<400> 54		
Met Gly Ala Ser Ser Pro Arg Ser Pro Glu Pro Val Gly Pro Pro Ala		
1 5 10 15		
Pro Gly Leu Pro Phe Cys Cys Gly Gly Ser Leu Leu Ala Val Val Val		
20 25 30		
Leu Leu Ala Leu Pro Val Ala Trp Gly Gln Cys Asn Ala Pro Glu Trp		
35 40 45		
Leu Pro Phe Ala Arg Pro Thr Asn Leu Thr Asp Glu Phe Glu Phe Pro		
50 55 60		
Ile Gly Thr Tyr Leu Asn Tyr Glu Cys Arg Pro Gly Tyr Ser Gly Arg		
65 70 75 80		
Pro Phe Ser Ile Ile Cys Leu Lys Asn Ser Val Trp Thr Gly Ala Lys		
85 90 95		
Asp Arg Cys Arg Arg Lys Ser Cys Arg Asn Pro Pro Asp Pro Val Asn		
100 105 110		
Gly Met Val His Val Ile Lys Gly Ile Gln Phe Gly Ser Gln Ile Lys		
115 120 125		
Tyr Ser Cys Thr Lys Gly Tyr Arg Leu Ile Gly Ser Ser Ser Ala Thr		
130 135 140		
Cys Ile Ile Ser Gly Asp Thr Val Ile Trp Asp Asn Glu Thr Pro Ile		
145 150 155 160		
Cys Asp Arg Ile Pro Cys Gly Leu Pro Pro Thr Ile Thr Asn Gly Asp		
165 170 175		

Phe	Ile	Ser	Thr	Asn	Arg	Glu	Asn	Phe	His	Tyr	Gly	Ser	Val	Val	Thr
180				185				190							
Tyr	Arg	Cys	Asn	Pro	Gly	Ser	Gly	Gly	Arg	Lys	Val	Phe	Glu	Leu	Val
195				200				205							
Gly	Glu	Pro	Ser	Ile	Tyr	Cys	Thr	Ser	Asn	Asp	Asp	Gln	Val	Gly	Ile
210				215				220							
Trp	Ser	Gly	Pro	Ala	Pro	Gln	Cys	Ile	Ile	Pro	Asn	Lys	Cys	Thr	Pro
225				230				235				240			
Pro	Asn	Val	Glu	Asn	Gly	Ile	Leu	Val	Ser	Asp	Asn	Arg	Ser	Leu	Phe
245				250				255							
Ser	Leu	Asn	Glu	Val	Val	Glu	Phe	Arg	Cys	Gln	Pro	Gly	Phe	Val	Met
260				265				270							
Lys	Gly	Pro	Arg	Arg	Val	Lys	Cys	Gln	Ala	Leu	Asn	Lys	Trp	Glu	Pro
275				280				285							
Glu	Leu	Pro	Ser	Cys	Ser	Arg	Val	Cys	Gln	Pro	Pro	Pro	Asp	Val	Leu
290				295				300							
His	Ala	Glu	Arg	Thr	Gln	Arg	Asp	Lys	Asp	Asn	Phe	Ser	Pro	Gly	Gln
305				310				315				320			
Glu	Val	Phe	Tyr	Ser	Cys	Glu	Pro	Gly	Tyr	Asp	Leu	Arg	Gly	Ala	Ala
325				330				335							
Ser	Met	Arg	Cys	Thr	Pro	Gln	Gly	Asp	Trp	Ser	Pro	Ala	Ala	Pro	Thr
340				345				350							
Cys	Glu	Val	Lys	Ser	Cys	Asp	Asp	Phe	Met	Gly	Gln	Leu	Leu	Asn	Gly
355				360				365							
Arg	Val	Leu	Phe	Pro	Val	Asn	Leu	Gln	Leu	Gly	Ala	Lys	Val	Asp	Phe
370				375				380							
Val	Cys	Asp	Glu	Gly	Phe	Gln	Leu	Lys	Gly	Ser	Ser	Ala	Ser	Tyr	Cys
385				390				395				400			
Val	Leu	Ala	Gly	Met	Glu	Ser	Leu	Trp	Asn	Ser	Ser	Val	Pro	Val	Cys
405				410				415							
Glu	Gln	Ile	Phe	Cys	Pro	Ser	Pro	Pro	Val	Ile	Pro	Asn	Gly	Arg	His
420				425				430							
Thr	Gly	Lys	Pro	Leu	Glu	Val	Phe	Pro	Phe	Gly	Lys	Thr	Val	Asn	Tyr
435				440				445							
Thr	Cys	Asp	Pro	His	Pro	Asp	Arg	Gly	Thr	Ser	Phe	Asp	Leu	Ile	Gly
450				455				460							
Glu	Ser	Thr	Ile	Arg	Cys	Thr	Ser	Asp	Pro	Gln	Gly	Asn	Gly	Val	Trp
465				470				475				480			
Ser	Ser	Pro	Ala	Pro	Arg	Cys	Gly	Ile	Leu	Gly	His	Cys	Gln	Ala	Pro

				485					490					495			
Asp	His	Phe	Leu	Phe	Ala	Lys	Leu	Lys	Thr	Gln	Thr	Asn	Ala	Ser	Asp		
				500					505					510			
Phe	Pro	Ile	Gly	Thr	Ser	Leu	Lys	Tyr	Glu	Cys	Arg	Pro	Glu	Tyr	Tyr		
				515					520					525			
Gly	Arg	Pro	Phe	Ser	Ile	Thr	Cys	Leu	Asp	Asn	Leu	Val	Trp	Ser	Ser		
				530					535					540			
Pro	Lys	Asp	Val	Cys	Lys	Arg	Lys	Ser	Cys	Lys	Thr	Pro	Pro	Asp	Pro		
545						550					555				560		
Val	Asn	Gly	Met	Val	His	Val	Ile	Thr	Asp	Ile	Gln	Val	Gly	Ser	Arg		
				565					570					575			
Ile	Asn	Tyr	Ser	Cys	Thr	Thr	Gly	His	Arg	Leu	Ile	Gly	His	Ser	Ser		
				580					585					590			
Ala	Glu	Cys	Ile	Leu	Ser	Gly	Asn	Ala	Ala	His	Trp	Ser	Thr	Lys	Pro		
				595					600					605			
Pro	Ile	Cys	Gln	Arg	Ile	Pro	Cys	Gly	Leu	Pro	Pro	Thr	Ile	Ala	Asn		
				610					615					620			
Gly	Asp	Phe	Ile	Ser	Thr	Asn	Arg	Glu	Asn	Phe	His	Tyr	Gly	Ser	Val		
625						630					635				640		
Val	Thr	Tyr	Arg	Cys	Asn	Pro	Gly	Ser	Gly	Gly	Arg	Lys	Val	Phe	Glu		
				645							650				655		
Leu	Val	Gly	Glu	Pro	Ser	Ile	Tyr	Cys	Thr	Ser	Asn	Asp	Asp	Gln	Val		
				660					665					670			
Gly	Ile	Trp	Ser	Gly	Pro	Ala	Pro	Gln	Cys	Ile	Ile	Pro	Asn	Lys	Cys		
				675					680					685			
Thr	Pro	Pro	Asn	Val	Glu	Asn	Gly	Ile	Leu	Val	Ser	Asp	Asn	Arg	Ser		
				690					695					700			
Leu	Phe	Ser	Leu	Asn	Glu	Val	Val	Glu	Phe	Arg	Cys	Gln	Pro	Gly	Phe		
705						710					715				720		
Val	Met	Lys	Gly	Pro	Arg	Arg	Val	Lys	Cys	Gln	Ala	Leu	Asn	Lys	Trp		
				725							730				735		
Glu	Pro	Glu	Leu	Pro	Ser	Cys	Ser	Arg	Val	Cys	Gln	Pro	Pro	Pro	Asp		
				740					745					750			
Val	Leu	His	Ala	Glu	Arg	Thr	Gln	Arg	Asp	Lys	Asp	Asn	Phe	Ser	Pro		
				755					760					765			
Gly	Gln	Glu	Val	Phe	Tyr	Ser	Cys	Glu	Pro	Gly	Tyr	Asp	Leu	Arg	Gly		
				770					775					780			
Ala	Ala	Ser	Met	Arg	Cys	Thr	Pro	Gln	Gly	Asp	Trp	Ser	Pro	Ala	Ala		
785						790					795				800		

Pro Thr Cys Glu Val Lys Ser Cys Asp Asp Phe Met Gly Gln Leu Leu		
805	810	815
Asn Gly Arg Val Leu Phe Pro Val Asn Leu Gln Leu Gly Ala Lys Val		
820	825	830
Asp Phe Val Cys Asp Glu Gly Phe Gln Leu Lys Gly Ser Ser Ala Ser		
835	840	845
Tyr Cys Val Leu Ala Gly Met Glu Ser Leu Trp Asn Ser Ser Val Pro		
850	855	860
Val Cys Glu Gln Ile Phe Cys Pro Ser Pro Pro Val Ile Pro Asn Gly		
865	870	875
Arg His Thr Gly Lys Pro Leu Glu Val Phe Pro Phe Gly Lys Ala Val		
885	890	895
Asn Tyr Thr Cys Asp Pro His Pro Asp Arg Gly Thr Ser Phe Asp Leu		
900	905	910
Ile Gly Glu Ser Thr Ile Arg Cys Thr Ser Asp Pro Gln Gly Asn Gly		
915	920	925
Val Trp Ser Ser Pro Ala Pro Arg Cys Gly Ile Leu Gly His Cys Gln		
930	935	940
Ala Pro Asp His Phe Leu Phe Ala Lys Leu Lys Thr Gln Thr Asn Ala		
945	950	955
Ser Asp Phe Pro Ile Gly Thr Ser Leu Lys Tyr Glu Cys Arg Pro Glu		
965	970	975
Tyr Tyr Gly Arg Pro Phe Ser Ile Thr Cys Leu Asp Asn Leu Val Trp		
980	985	990
Ser Ser Pro Lys Asp Val Cys Lys Arg Lys Ser Cys Lys Thr Pro Pro		
995	1000	1005
Asp Pro Val Asn Gly Met Val His Val Ile Thr Asp Ile Gln Val		
1010	1015	1020
Gly Ser Arg Ile Asn Tyr Ser Cys Thr Thr Gly His Arg Leu Ile		
1025	1030	1035
Gly His Ser Ser Ala Glu Cys Ile Leu Ser Gly Asn Thr Ala His		
1040	1045	1050
Trp Ser Thr Lys Pro Pro Ile Cys Gln Arg Ile Pro Cys Gly Leu		
1055	1060	1065
Pro Pro Thr Ile Ala Asn Gly Asp Phe Ile Ser Thr Asn Arg Glu		
1070	1075	1080
Asn Phe His Tyr Gly Ser Val Val Thr Tyr Arg Cys Asn Leu Gly		
1085	1090	1095
Ser Arg Gly Arg Lys Val Phe Glu Leu Val Gly Glu Pro Ser Ile		

1100	1105	1110
Tyr Cys Thr Ser Asn Asp Asp Gln Val Gly Ile Trp Ser Gly Pro		
1115	1120	1125
Ala Pro Gln Cys Ile Ile Pro Asn Lys Cys Thr Pro Pro Asn Val		
1130	1135	1140
Glu Asn Gly Ile Leu Val Ser Asp Asn Arg Ser Leu Phe Ser Leu		
1145	1150	1155
Asn Glu Val Val Glu Phe Arg Cys Gln Pro Gly Phe Val Met Lys		
1160	1165	1170
Gly Pro Arg Arg Val Lys Cys Gln Ala Leu Asn Lys Trp Glu Pro		
1175	1180	1185
Glu Leu Pro Ser Cys Ser Arg Val Cys Gln Pro Pro Pro Glu Ile		
1190	1195	1200
Leu His Gly Glu His Thr Pro Ser His Gln Asp Asn Phe Ser Pro		
1205	1210	1215
Gly Gln Glu Val Phe Tyr Ser Cys Glu Pro Gly Tyr Asp Leu Arg		
1220	1225	1230
Gly Ala Ala Ser Leu His Cys Thr Pro Gln Gly Asp Trp Ser Pro		
1235	1240	1245
Glu Ala Pro Arg Cys Ala Val Lys Ser Cys Asp Asp Phe Leu Gly		
1250	1255	1260
Gln Leu Pro His Gly Arg Val Leu Phe Pro Leu Asn Leu Gln Leu		
1265	1270	1275
Gly Ala Lys Val Ser Phe Val Cys Asp Glu Gly Phe Arg Leu Lys		
1280	1285	1290
Gly Ser Ser Val Ser His Cys Val Leu Val Gly Met Arg Ser Leu		
1295	1300	1305
Trp Asn Asn Ser Val Pro Val Cys Glu His Ile Phe Cys Pro Asn		
1310	1315	1320
Pro Pro Ala Ile Leu Asn Gly Arg His Thr Gly Thr Pro Ser Gly		
1325	1330	1335
Asp Ile Pro Tyr Gly Lys Glu Ile Ser Tyr Thr Cys Asp Pro His		
1340	1345	1350
Pro Asp Arg Gly Met Thr Phe Asn Leu Ile Gly Glu Ser Thr Ile		
1355	1360	1365
Arg Cys Thr Ser Asp Pro His Gly Asn Gly Val Trp Ser Ser Pro		
1370	1375	1380
Ala Pro Arg Cys Glu Leu Ser Val Arg Ser Gly Gly Gly Gly Ser		
1385	1390	1395

Gly Gly	Gly Gly Ser Gly Gly	Gly Gly Ser Glu Val	Gln Leu Leu
1400	1405	1410	
Glu Ser	Gly Gly Gly Leu Val	Gln Pro Gly Gly Ser	Leu Arg Leu
1415	1420	1425	
Ser Cys	Ala Ala Ser Gly Phe	Thr Phe Ser Leu Tyr	Trp Met Gly
1430	1435	1440	
Trp Val	Arg Gln Ala Pro Gly	Lys Gly Leu Glu Trp	Val Ser Ser
1445	1450	1455	
Ile Ser	Ser Ser Gly Gly Val	Thr Pro Tyr Ala Asp	Ser Val Lys
1460	1465	1470	
Gly Arg	Phe Thr Ile Ser Arg	Asp Asn Ser Lys Asn	Thr Leu Tyr
1475	1480	1485	
Leu Gln	Met Asn Ser Leu Arg	Ala Glu Asp Thr Ala	Val Tyr Tyr
1490	1495	1500	
Cys Ala	Lys Leu Gly Glu Leu	Gly Trp Phe Asp Pro	Trp Gly Gln
1505	1510	1515	
Gly Thr	Leu Val Thr Val Ser	Ser Gly Gly Gly Gly	Ser Gly Gly
1520	1525	1530	
Gly Gly	Ser Gly Gly Gly Gly	Ser Asp Ile Gln Met	Thr Gln Ser
1535	1540	1545	
Pro Ser	Ser Leu Ser Ala Ser	Val Gly Asp Arg Val	Thr Ile Thr
1550	1555	1560	
Cys Arg	Ala Ser Gln Gly Ile	Ser Ser Tyr Leu Asn	Trp Tyr Gln
1565	1570	1575	
Gln Lys	Pro Gly Lys Ala Pro	Lys Leu Leu Ile Tyr	Tyr Ala Ser
1580	1585	1590	
Asn Leu	Gln Asn Gly Val Pro	Ser Arg Phe Ser Gly	Ser Gly Ser
1595	1600	1605	
Gly Thr	Asp Phe Thr Leu Thr	Ile Ser Ser Leu Gln	Pro Glu Asp
1610	1615	1620	
Phe Ala	Thr Tyr Tyr Cys Gln	Gln Ser Tyr Ser Thr	Pro Leu Thr
1625	1630	1635	
Phe Gly	Gly Gly Thr Lys Val	Glu Ile Lys	
1640	1645		
<210>	55		
<211>	16		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			

<223> GS16 肽接头

<400> 55

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 56

<211> 129

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3F7 VH的氨基酸序列

<400> 56

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Tyr
20 25 30

Ile Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Arg Pro Ser Gly Gly Thr Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Leu Pro Arg Ser Gly Tyr Leu Ile Ser Pro His Tyr Tyr
100 105 110

Tyr Tyr Ala Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser

<210> 57

<211> 110

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3F7 VL的氨基酸序列

<400> 57

Gln Ser Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Arg Asn
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Arg
 65 70 75 80
 Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser Leu
 85 90 95
 Arg Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 58

<211> 129

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3F7G VH的氨基酸序列

<400> 58

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Tyr
 20 25 30
 Ile Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Arg Pro Ser Gly Gly Thr Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ala Leu Pro Arg Ser Gly Tyr Leu Ile Ser Pro His Tyr Tyr
 100 105 110
 Tyr Tyr Ala Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 115 120 125

Ser

<210> 59

<211> 110

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 3F7G VL的氨基酸序列

<400> 59

Gln	Ser	Val	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Ala	Ser	Gly	Thr	Pro	Gly	Gln
1				5				10					15		
Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Arg	Asn
			20					25					30		
Tyr	Val	Tyr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu
			35				40					45			
Ile	Tyr	Ser	Asn	Asn	Gln	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser
			50			55					60				
Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile	Ser	Gly	Leu	Arg
65					70					75					80
Ser	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ala	Trp	Asp	Ala	Ser	Leu
				85				90						95	
Arg	Gly	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly		
			100					105					110		

<210> 60

<211> 150

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 亲和力成熟的3F7 VH的氨基酸序列

<400> 60

Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5				10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Lys	Tyr
			20					25					30		
Ile	Met	Gln	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
			35				40					45			
Ser	Gly	Ile	Asp	Ile	Pro	Thr	Lys	Gly	Thr	Val	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
			50			55				60					
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85					90					95		
Ala	Arg	Ala	Leu	Pro	Arg	Ser	Gly	Tyr	Leu	Ile	Ser	Pro	His	Tyr	Tyr
			100					105					110		
Tyr	Tyr	Ala	Leu	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser
			115					120					125		

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser
 130 135 140

Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 145 150

<210> 61

<211> 110

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 亲和力成熟3F7 VL的氨基酸序列

<400> 61

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Arg Asn
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
 65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser Leu
 85 90 95

Arg Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 62

<211> 1663

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 具有N端内源性信号肽的与3F7scFv缀合的截短的可溶性补体受体1 (sCR1
 (1392)-GS16-3F7scFvHL)的氨基酸序列

<400> 62

Met Gly Ala Ser Ser Pro Arg Ser Pro Glu Pro Val Gly Pro Pro Ala
 1 5 10 15

Pro Gly Leu Pro Phe Cys Cys Gly Gly Ser Leu Leu Ala Val Val Val
 20 25 30

Leu Leu Ala Leu Pro Val Ala Trp Gly Gln Cys Asn Ala Pro Glu Trp
 35 40 45

Leu	Pro	Phe	Ala	Arg	Pro	Thr	Asn	Leu	Thr	Asp	Glu	Phe	Glu	Phe	Pro
50							55				60				
Ile	Gly	Thr	Tyr	Leu	Asn	Tyr	Glu	Cys	Arg	Pro	Gly	Tyr	Ser	Gly	Arg
65					70					75					80
Pro	Phe	Ser	Ile	Ile	Cys	Leu	Lys	Asn	Ser	Val	Trp	Thr	Gly	Ala	Lys
				85					90					95	
Asp	Arg	Cys	Arg	Arg	Lys	Ser	Cys	Arg	Asn	Pro	Pro	Asp	Pro	Val	Asn
				100					105					110	
Gly	Met	Val	His	Val	Ile	Lys	Gly	Ile	Gln	Phe	Gly	Ser	Gln	Ile	Lys
				115					120					125	
Tyr	Ser	Cys	Thr	Lys	Gly	Tyr	Arg	Leu	Ile	Gly	Ser	Ser	Ser	Ala	Thr
								135						140	
Cys	Ile	Ile	Ser	Gly	Asp	Thr	Val	Ile	Trp	Asp	Asn	Glu	Thr	Pro	Ile
145															160
Cys	Asp	Arg	Ile	Pro	Cys	Gly	Leu	Pro	Pro	Thr	Ile	Thr	Asn	Gly	Asp
															175
Phe	Ile	Ser	Thr	Asn	Arg	Glu	Asn	Phe	His	Tyr	Gly	Ser	Val	Val	Thr
															190
Tyr	Arg	Cys	Asn	Pro	Gly	Ser	Gly	Gly	Arg	Lys	Val	Phe	Glu	Leu	Val
															205
Gly	Glu	Pro	Ser	Ile	Tyr	Cys	Thr	Ser	Asn	Asp	Asp	Gln	Val	Gly	Ile
															220
Trp	Ser	Gly	Pro	Ala	Pro	Gln	Cys	Ile	Ile	Pro	Asn	Lys	Cys	Thr	Pro
225															240
Pro	Asn	Val	Glu	Asn	Gly	Ile	Leu	Val	Ser	Asp	Asn	Arg	Ser	Leu	Phe
															255
Ser	Leu	Asn	Glu	Val	Val	Glu	Phe	Arg	Cys	Gln	Pro	Gly	Phe	Val	Met
															270
Lys	Gly	Pro	Arg	Arg	Val	Lys	Cys	Gln	Ala	Leu	Asn	Lys	Trp	Glu	Pro
															285
Glu	Leu	Pro	Ser	Cys	Ser	Arg	Val	Cys	Gln	Pro	Pro	Pro	Asp	Val	Leu
															300
His	Ala	Glu	Arg	Thr	Gln	Arg	Asp	Lys	Asp	Asn	Phe	Ser	Pro	Gly	Gln
305															320
Glu	Val	Phe	Tyr	Ser	Cys	Glu	Pro	Gly	Tyr	Asp	Leu	Arg	Gly	Ala	Ala
															335
Ser	Met	Arg	Cys	Thr	Pro	Gln	Gly	Asp	Trp	Ser	Pro	Ala	Ala	Pro	Thr
															350
Cys	Glu	Val	Lys	Ser	Cys	Asp	Asp	Phe	Met	Gly	Gln	Leu	Leu	Asn	Gly

355	360	365
Arg Val Leu Phe Pro Val Asn Leu Gln Leu Gly Ala Lys Val Asp Phe		
370	375	380
Val Cys Asp Glu Gly Phe Gln Leu Lys Gly Ser Ser Ala Ser Tyr Cys		
385	390	395
Val Leu Ala Gly Met Glu Ser Leu Trp Asn Ser Ser Val Pro Val Cys		
405	410	415
Glu Gln Ile Phe Cys Pro Ser Pro Pro Val Ile Pro Asn Gly Arg His		
420	425	430
Thr Gly Lys Pro Leu Glu Val Phe Pro Phe Gly Lys Thr Val Asn Tyr		
435	440	445
Thr Cys Asp Pro His Pro Asp Arg Gly Thr Ser Phe Asp Leu Ile Gly		
450	455	460
Glu Ser Thr Ile Arg Cys Thr Ser Asp Pro Gln Gly Asn Gly Val Trp		
465	470	475
Ser Ser Pro Ala Pro Arg Cys Gly Ile Leu Gly His Cys Gln Ala Pro		
485	490	495
Asp His Phe Leu Phe Ala Lys Leu Lys Thr Gln Thr Asn Ala Ser Asp		
500	505	510
Phe Pro Ile Gly Thr Ser Leu Lys Tyr Glu Cys Arg Pro Glu Tyr Tyr		
515	520	525
Gly Arg Pro Phe Ser Ile Thr Cys Leu Asp Asn Leu Val Trp Ser Ser		
530	535	540
Pro Lys Asp Val Cys Lys Arg Lys Ser Cys Lys Thr Pro Pro Asp Pro		
545	550	555
Val Asn Gly Met Val His Val Ile Thr Asp Ile Gln Val Gly Ser Arg		
565	570	575
Ile Asn Tyr Ser Cys Thr Thr Gly His Arg Leu Ile Gly His Ser Ser		
580	585	590
Ala Glu Cys Ile Leu Ser Gly Asn Ala Ala His Trp Ser Thr Lys Pro		
595	600	605
Pro Ile Cys Gln Arg Ile Pro Cys Gly Leu Pro Pro Thr Ile Ala Asn		
610	615	620
Gly Asp Phe Ile Ser Thr Asn Arg Glu Asn Phe His Tyr Gly Ser Val		
625	630	635
Val Thr Tyr Arg Cys Asn Pro Gly Ser Gly Gly Arg Lys Val Phe Glu		
645	650	655
Leu Val Gly Glu Pro Ser Ile Tyr Cys Thr Ser Asn Asp Asp Gln Val		
660	665	670

Gly Ile Trp Ser Gly Pro Ala Pro Gln Cys Ile Ile Pro Asn Lys Cys		
675	680	685
Thr Pro Pro Asn Val Glu Asn Gly Ile Leu Val Ser Asp Asn Arg Ser		
690	695	700
Leu Phe Ser Leu Asn Glu Val Val Glu Phe Arg Cys Gln Pro Gly Phe		
705	710	715
Val Met Lys Gly Pro Arg Arg Val Lys Cys Gln Ala Leu Asn Lys Trp		
725	730	735
Glu Pro Glu Leu Pro Ser Cys Ser Arg Val Cys Gln Pro Pro Pro Asp		
740	745	750
Val Leu His Ala Glu Arg Thr Gln Arg Asp Lys Asp Asn Phe Ser Pro		
755	760	765
Gly Gln Glu Val Phe Tyr Ser Cys Glu Pro Gly Tyr Asp Leu Arg Gly		
770	775	780
Ala Ala Ser Met Arg Cys Thr Pro Gln Gly Asp Trp Ser Pro Ala Ala		
785	790	795
Pro Thr Cys Glu Val Lys Ser Cys Asp Asp Phe Met Gly Gln Leu Leu		
805	810	815
Asn Gly Arg Val Leu Phe Pro Val Asn Leu Gln Leu Gly Ala Lys Val		
820	825	830
Asp Phe Val Cys Asp Glu Gly Phe Gln Leu Lys Gly Ser Ser Ala Ser		
835	840	845
Tyr Cys Val Leu Ala Gly Met Glu Ser Leu Trp Asn Ser Ser Val Pro		
850	855	860
Val Cys Glu Gln Ile Phe Cys Pro Ser Pro Pro Val Ile Pro Asn Gly		
865	870	875
Arg His Thr Gly Lys Pro Leu Glu Val Phe Pro Phe Gly Lys Ala Val		
885	890	895
Asn Tyr Thr Cys Asp Pro His Pro Asp Arg Gly Thr Ser Phe Asp Leu		
900	905	910
Ile Gly Glu Ser Thr Ile Arg Cys Thr Ser Asp Pro Gln Gly Asn Gly		
915	920	925
Val Trp Ser Ser Pro Ala Pro Arg Cys Gly Ile Leu Gly His Cys Gln		
930	935	940
Ala Pro Asp His Phe Leu Phe Ala Lys Leu Lys Thr Gln Thr Asn Ala		
945	950	955
Ser Asp Phe Pro Ile Gly Thr Ser Leu Lys Tyr Glu Cys Arg Pro Glu		
965	970	975
Tyr Tyr Gly Arg Pro Phe Ser Ile Thr Cys Leu Asp Asn Leu Val Trp		

980						985					990				
Ser	Ser	Pro	Lys	Asp	Val	Cys	Lys	Arg	Lys	Ser	Cys	Lys	Thr	Pro	Pro
995						1000					1005				
Asp	Pro	Val	Asn	Gly	Met	Val	His	Val	Ile	Thr	Asp	Ile	Gln	Val	
1010						1015					1020				
Gly	Ser	Arg	Ile	Asn	Tyr	Ser	Cys	Thr	Thr	Gly	His	Arg	Leu	Ile	
1025						1030					1035				
Gly	His	Ser	Ser	Ala	Glu	Cys	Ile	Leu	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	His	
1040						1045					1050				
Trp	Ser	Thr	Lys	Pro	Pro	Ile	Cys	Gln	Arg	Ile	Pro	Cys	Gly	Leu	
1055						1060					1065				
Pro	Pro	Thr	Ile	Ala	Asn	Gly	Asp	Phe	Ile	Ser	Thr	Asn	Arg	Glu	
1070						1075					1080				
Asn	Phe	His	Tyr	Gly	Ser	Val	Val	Thr	Tyr	Arg	Cys	Asn	Leu	Gly	
1085						1090					1095				
Ser	Arg	Gly	Arg	Lys	Val	Phe	Glu	Leu	Val	Gly	Glu	Pro	Ser	Ile	
1100						1105					1110				
Tyr	Cys	Thr	Ser	Asn	Asp	Asp	Gln	Val	Gly	Ile	Trp	Ser	Gly	Pro	
1115						1120					1125				
Ala	Pro	Gln	Cys	Ile	Ile	Pro	Asn	Lys	Cys	Thr	Pro	Pro	Asn	Val	
1130						1135					1140				
Glu	Asn	Gly	Ile	Leu	Val	Ser	Asp	Asn	Arg	Ser	Leu	Phe	Ser	Leu	
1145						1150					1155				
Asn	Glu	Val	Val	Glu	Phe	Arg	Cys	Gln	Pro	Gly	Phe	Val	Met	Lys	
1160						1165					1170				
Gly	Pro	Arg	Arg	Val	Lys	Cys	Gln	Ala	Leu	Asn	Lys	Trp	Glu	Pro	
1175						1180					1185				
Glu	Leu	Pro	Ser	Cys	Ser	Arg	Val	Cys	Gln	Pro	Pro	Pro	Glu	Ile	
1190						1195					1200				
Leu	His	Gly	Glu	His	Thr	Pro	Ser	His	Gln	Asp	Asn	Phe	Ser	Pro	
1205						1210					1215				
Gly	Gln	Glu	Val	Phe	Tyr	Ser	Cys	Glu	Pro	Gly	Tyr	Asp	Leu	Arg	
1220						1225					1230				
Gly	Ala	Ala	Ser	Leu	His	Cys	Thr	Pro	Gln	Gly	Asp	Trp	Ser	Pro	
1235						1240					1245				
Glu	Ala	Pro	Arg	Cys	Ala	Val	Lys	Ser	Cys	Asp	Asp	Phe	Leu	Gly	
1250						1255					1260				
Gln	Leu	Pro	His	Gly	Arg	Val	Leu	Phe	Pro	Leu	Asn	Leu	Gln	Leu	
1265						1270					1275				

Gly Ala	Lys Val Ser Phe Val	Cys Asp Glu Gly Phe	Arg Leu Lys
1280	1285	1290	
Gly Ser	Ser Val Ser His Cys	Val Leu Val Gly Met	Arg Ser Leu
1295	1300	1305	
Trp Asn	Asn Ser Val Pro Val	Cys Glu His Ile Phe	Cys Pro Asn
1310	1315	1320	
Pro Pro	Ala Ile Leu Asn Gly	Arg His Thr Gly Thr	Pro Ser Gly
1325	1330	1335	
Asp Ile	Pro Tyr Gly Lys Glu	Ile Ser Tyr Thr Cys	Asp Pro His
1340	1345	1350	
Pro Asp	Arg Gly Met Thr Phe	Asn Leu Ile Gly Glu	Ser Thr Ile
1355	1360	1365	
Arg Cys	Thr Ser Asp Pro His	Gly Asn Gly Val Trp	Ser Ser Pro
1370	1375	1380	
Ala Pro	Arg Cys Glu Leu Ser	Val Arg Ser Gly Gly	Gly Gly Ser
1385	1390	1395	
Gly Gly	Gly Gly Ser Gly Gly	Gly Gly Ser Glu Val	Gln Leu Leu
1400	1405	1410	
Glu Ser	Gly Gly Gly Leu Val	Gln Pro Gly Gly Ser	Leu Arg Leu
1415	1420	1425	
Ser Cys	Ala Ala Ser Gly Phe	Thr Phe Ser Lys Tyr	Ile Met Gln
1430	1435	1440	
Trp Val	Arg Gln Ala Pro Gly	Lys Gly Leu Glu Trp	Val Ser Gly
1445	1450	1455	
Ile Arg	Pro Ser Gly Gly Thr	Thr Val Tyr Ala Asp	Ser Val Lys
1460	1465	1470	
Gly Arg	Phe Thr Ile Ser Arg	Asp Asn Ser Lys Asn	Thr Leu Tyr
1475	1480	1485	
Leu Gln	Met Asn Ser Leu Arg	Ala Glu Asp Thr Ala	Val Tyr Tyr
1490	1495	1500	
Cys Ala	Arg Ala Leu Pro Arg	Ser Gly Tyr Leu Ile	Ser Pro His
1505	1510	1515	
Tyr Tyr	Tyr Tyr Ala Leu Asp	Val Trp Gly Gln Gly	Thr Thr Val
1520	1525	1530	
Thr Val	Ser Ser Gly Gly Gly	Gly Ser Gly Gly Gly	Gly Ser Gly
1535	1540	1545	
Gly Gly	Gly Gly Ser Gln Ser	Glu Leu Thr Gln Pro	Pro Ser Ala
1550	1555	1560	
Ser Gly	Thr Pro Gly Gln Arg	Val Thr Ile Ser Cys	Ser Gly Ser

Met	Gly	Ala	Ser	Ser	Pro	Arg	Ser	Pro	Glu	Pro	Val	Gly	Pro	Pro	Ala
1			5						10					15	
Pro	Gly	Leu	Pro	Phe	Cys	Cys	Gly	Gly	Ser	Leu	Leu	Ala	Val	Val	Val
			20					25					30		
Leu	Leu	Ala	Leu	Pro	Val	Ala	Trp	Gly	Gln	Cys	Asn	Ala	Pro	Glu	Trp
		35					40					45			
Leu	Pro	Phe	Ala	Arg	Pro	Thr	Asn	Leu	Thr	Asp	Glu	Phe	Glu	Phe	Pro
	50					55				60					
Ile	Gly	Thr	Tyr	Leu	Asn	Tyr	Glu	Cys	Arg	Pro	Gly	Tyr	Ser	Gly	Arg
65					70				75					80	
Pro	Phe	Ser	Ile	Ile	Cys	Leu	Lys	Asn	Ser	Val	Trp	Thr	Gly	Ala	Lys
			85					90					95		
Asp	Arg	Cys	Arg	Arg	Lys	Ser	Cys	Arg	Asn	Pro	Pro	Asp	Pro	Val	Asn
		100						105				110			
Gly	Met	Val	His	Val	Ile	Lys	Gly	Ile	Gln	Phe	Gly	Ser	Gln	Ile	Lys
		115					120				125				
Tyr	Ser	Cys	Thr	Lys	Gly	Tyr	Arg	Leu	Ile	Gly	Ser	Ser	Ser	Ala	Thr
	130					135				140					

Cys Ile Ile Ser Gly Asp Thr Val Ile Trp Asp Asn Glu Thr Pro Ile			
145	150	155	160
Cys Asp Arg Ile Pro Cys Gly Leu Pro Pro Thr Ile Thr Asn Gly Asp			
	165	170	175
Phe Ile Ser Thr Asn Arg Glu Asn Phe His Tyr Gly Ser Val Val Thr			
	180	185	190
Tyr Arg Cys Asn Pro Gly Ser Gly Gly Arg Lys Val Phe Glu Leu Val			
	195	200	205
Gly Glu Pro Ser Ile Tyr Cys Thr Ser Asn Asp Asp Gln Val Gly Ile			
	210	215	220
Trp Ser Gly Pro Ala Pro Gln Cys Ile Ile Pro Asn Lys Cys Thr Pro			
225	230	235	240
Pro Asn Val Glu Asn Gly Ile Leu Val Ser Asp Asn Arg Ser Leu Phe			
	245	250	255
Ser Leu Asn Glu Val Val Glu Phe Arg Cys Gln Pro Gly Phe Val Met			
	260	265	270
Lys Gly Pro Arg Arg Val Lys Cys Gln Ala Leu Asn Lys Trp Glu Pro			
	275	280	285
Glu Leu Pro Ser Cys Ser Arg Val Cys Gln Pro Pro Pro Asp Val Leu			
	290	295	300
His Ala Glu Arg Thr Gln Arg Asp Lys Asp Asn Phe Ser Pro Gly Gln			
305	310	315	320
Glu Val Phe Tyr Ser Cys Glu Pro Gly Tyr Asp Leu Arg Gly Ala Ala			
	325	330	335
Ser Met Arg Cys Thr Pro Gln Gly Asp Trp Ser Pro Ala Ala Pro Thr			
	340	345	350
Cys Glu Val Lys Ser Cys Asp Asp Phe Met Gly Gln Leu Leu Asn Gly			
	355	360	365
Arg Val Leu Phe Pro Val Asn Leu Gln Leu Gly Ala Lys Val Asp Phe			
	370	375	380
Val Cys Asp Glu Gly Phe Gln Leu Lys Gly Ser Ser Ala Ser Tyr Cys			
385	390	395	400
Val Leu Ala Gly Met Glu Ser Leu Trp Asn Ser Ser Val Pro Val Cys			
	405	410	415
Glu Gln Ile Phe Cys Pro Ser Pro Pro Val Ile Pro Asn Gly Arg His			
	420	425	430
Thr Gly Lys Pro Leu Glu Val Phe Pro Phe Gly Lys Thr Val Asn Tyr			
	435	440	445
Thr Cys Asp Pro His Pro Asp Arg Gly Thr Ser Phe Asp Leu Ile Gly			

450	455	460
Glu Ser Thr Ile Arg Cys Thr Ser Asp Pro Gln Gly Asn Gly Val Trp		
465	470	475
Ser Ser Pro Ala Pro Arg Cys Gly Ile Leu Gly His Cys Gln Ala Pro		
485	490	495
Asp His Phe Leu Phe Ala Lys Leu Lys Thr Gln Thr Asn Ala Ser Asp		
500	505	510
Phe Pro Ile Gly Thr Ser Leu Lys Tyr Glu Cys Arg Pro Glu Tyr Tyr		
515	520	525
Gly Arg Pro Phe Ser Ile Thr Cys Leu Asp Asn Leu Val Trp Ser Ser		
530	535	540
Pro Lys Asp Val Cys Lys Arg Lys Ser Cys Lys Thr Pro Pro Asp Pro		
545	550	555
Val Asn Gly Met Val His Val Ile Thr Asp Ile Gln Val Gly Ser Arg		
565	570	575
Ile Asn Tyr Ser Cys Thr Thr Gly His Arg Leu Ile Gly His Ser Ser		
580	585	590
Ala Glu Cys Ile Leu Ser Gly Asn Ala Ala His Trp Ser Thr Lys Pro		
595	600	605
Pro Ile Cys Gln Arg Ile Pro Cys Gly Leu Pro Pro Thr Ile Ala Asn		
610	615	620
Gly Asp Phe Ile Ser Thr Asn Arg Glu Asn Phe His Tyr Gly Ser Val		
625	630	635
Val Thr Tyr Arg Cys Asn Pro Gly Ser Gly Gly Arg Lys Val Phe Glu		
645	650	655
Leu Val Gly Glu Pro Ser Ile Tyr Cys Thr Ser Asn Asp Asp Gln Val		
660	665	670
Gly Ile Trp Ser Gly Pro Ala Pro Gln Cys Ile Ile Pro Asn Lys Cys		
675	680	685
Thr Pro Pro Asn Val Glu Asn Gly Ile Leu Val Ser Asp Asn Arg Ser		
690	695	700
Leu Phe Ser Leu Asn Glu Val Val Glu Phe Arg Cys Gln Pro Gly Phe		
705	710	715
Val Met Lys Gly Pro Arg Arg Val Lys Cys Gln Ala Leu Asn Lys Trp		
725	730	735
Glu Pro Glu Leu Pro Ser Cys Ser Arg Val Cys Gln Pro Pro Pro Asp		
740	745	750
Val Leu His Ala Glu Arg Thr Gln Arg Asp Lys Asp Asn Phe Ser Pro		
755	760	765

Gly Gln Glu Val Phe Tyr Ser Cys Glu Pro Gly Tyr Asp Leu Arg Gly		
770	775	780
Ala Ala Ser Met Arg Cys Thr Pro Gln Gly Asp Trp Ser Pro Ala Ala		
785	790	795 800
Pro Thr Cys Glu Val Lys Ser Cys Asp Asp Phe Met Gly Gln Leu Leu		
805	810	815
Asn Gly Arg Val Leu Phe Pro Val Asn Leu Gln Leu Gly Ala Lys Val		
820	825	830
Asp Phe Val Cys Asp Glu Gly Phe Gln Leu Lys Gly Ser Ser Ala Ser		
835	840	845
Tyr Cys Val Leu Ala Gly Met Glu Ser Leu Trp Asn Ser Ser Val Pro		
850	855	860
Val Cys Glu Gln Ile Phe Cys Pro Ser Pro Pro Val Ile Pro Asn Gly		
865	870	875 880
Arg His Thr Gly Lys Pro Leu Glu Val Phe Pro Phe Gly Lys Ala Val		
885	890	895
Asn Tyr Thr Cys Asp Pro His Pro Asp Arg Gly Thr Ser Phe Asp Leu		
900	905	910
Ile Gly Glu Ser Thr Ile Arg Cys Thr Ser Asp Pro Gln Gly Asn Gly		
915	920	925
Val Trp Ser Ser Pro Ala Pro Arg Cys Gly Ile Leu Gly His Cys Gln		
930	935	940
Ala Pro Asp His Phe Leu Phe Ala Lys Leu Lys Thr Gln Thr Asn Ala		
945	950	955 960
Ser Asp Phe Pro Ile Gly Thr Ser Leu Lys Tyr Glu Cys Arg Pro Glu		
965	970	975
Tyr Tyr Gly Arg Pro Phe Ser Ile Thr Cys Leu Asp Asn Leu Val Trp		
980	985	990
Ser Ser Pro Lys Asp Val Cys Lys Arg Lys Ser Cys Lys Thr Pro Pro		
995	1000	1005
Asp Pro Val Asn Gly Met Val His Val Ile Thr Asp Ile Gln Val		
1010	1015	1020
Gly Ser Arg Ile Asn Tyr Ser Cys Thr Thr Gly His Arg Leu Ile		
1025	1030	1035
Gly His Ser Ser Ala Glu Cys Ile Leu Ser Gly Asn Thr Ala His		
1040	1045	1050
Trp Ser Thr Lys Pro Pro Ile Cys Gln Arg Ile Pro Cys Gly Leu		
1055	1060	1065
Pro Pro Thr Ile Ala Asn Gly Asp Phe Ile Ser Thr Asn Arg Glu		

1070	1075	1080
Asn Phe His Tyr Gly Ser Val	Val Thr Tyr Arg Cys	Asn Leu Gly
1085	1090	1095
Ser Arg Gly Arg Lys Val Phe	Glu Leu Val Gly Glu	Pro Ser Ile
1100	1105	1110
Tyr Cys Thr Ser Asn Asp Asp	Gln Val Gly Ile Trp	Ser Gly Pro
1115	1120	1125
Ala Pro Gln Cys Ile Ile Pro	Asn Lys Cys Thr Pro	Pro Asn Val
1130	1135	1140
Glu Asn Gly Ile Leu Val Ser	Asp Asn Arg Ser Leu	Phe Ser Leu
1145	1150	1155
Asn Glu Val Val Glu Phe Arg	Cys Gln Pro Gly Phe	Val Met Lys
1160	1165	1170
Gly Pro Arg Arg Val Lys Cys	Gln Ala Leu Asn Lys	Trp Glu Pro
1175	1180	1185
Glu Leu Pro Ser Cys Ser Arg	Val Cys Gln Pro Pro	Pro Glu Ile
1190	1195	1200
Leu His Gly Glu His Thr Pro	Ser His Gln Asp Asn	Phe Ser Pro
1205	1210	1215
Gly Gln Glu Val Phe Tyr Ser	Cys Glu Pro Gly Tyr	Asp Leu Arg
1220	1225	1230
Gly Ala Ala Ser Leu His Cys	Thr Pro Gln Gly Asp	Trp Ser Pro
1235	1240	1245
Glu Ala Pro Arg Cys Ala Val	Lys Ser Cys Asp Asp	Phe Leu Gly
1250	1255	1260
Gln Leu Pro His Gly Arg Val	Leu Phe Pro Leu Asn	Leu Gln Leu
1265	1270	1275
Gly Ala Lys Val Ser Phe Val	Cys Asp Glu Gly Phe	Arg Leu Lys
1280	1285	1290
Gly Ser Ser Val Ser His Cys	Val Leu Val Gly Met	Arg Ser Leu
1295	1300	1305
Trp Asn Asn Ser Val Pro Val	Cys Glu His Ile Phe	Cys Pro Asn
1310	1315	1320
Pro Pro Ala Ile Leu Asn Gly	Arg His Thr Gly Thr	Pro Ser Gly
1325	1330	1335
Asp Ile Pro Tyr Gly Lys Glu	Ile Ser Tyr Thr Cys	Asp Pro His
1340	1345	1350
Pro Asp Arg Gly Met Thr Phe	Asn Leu Ile Gly Glu	Ser Thr Ile
1355	1360	1365

Arg Cys Thr Ser Asp Pro His	Gly Asn Gly Val Trp Ser Ser Pro
1370	1375 1380
Ala Pro Arg Cys Glu Leu Ser	Val Arg Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1385	1390 1395
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly	Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu
1400	1405 1410
Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val	Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
1415	1420 1425
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe	Thr Phe Ser Lys Tyr Ile Met Gln
1430	1435 1440
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly	Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly
1445	1450 1455
Ile Arg Pro Ser Gly Gly Thr	Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1460	1465 1470
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg	Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
1475	1480 1485
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg	Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
1490	1495 1500
Cys Ala Arg Ala Leu Pro Arg	Ser Gly Tyr Leu Ile Ser Pro His
1505	1510 1515
Tyr Tyr Tyr Tyr Ala Leu Asp	Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
1520	1525 1530
Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly	Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1535	1540 1545
Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser	Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala
1550	1555 1560
Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg	Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser
1565	1570 1575
Ser Ser Asn Ile Gly Arg Asn	Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu
1580	1585 1590
Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu	Leu Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg
1595	1600 1605
Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg	Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr
1610	1615 1620
Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser	Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala
1625	1630 1635
Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp	Asp Ala Ser Leu Arg Gly Val Phe
1640	1645 1650
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr	Val Leu Gly

1655 1660

<210> 64

<211> 1663

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 具有N端内源性信号肽的与3F7affscFv缀合的截短的可溶性补体受体1 (sCR1 (1392)-GS16-3F7affscFvHL) 的氨基酸序列

<400> 64

```

Met Gly Ala Ser Ser Pro Arg Ser Pro Glu Pro Val Gly Pro Pro Ala
1           5           10          15
Pro Gly Leu Pro Phe Cys Cys Gly Gly Ser Leu Leu Ala Val Val Val
          20          25          30
Leu Leu Ala Leu Pro Val Ala Trp Gly Gln Cys Asn Ala Pro Glu Trp
        35          40          45
Leu Pro Phe Ala Arg Pro Thr Asn Leu Thr Asp Glu Phe Glu Phe Pro
        50          55          60
Ile Gly Thr Tyr Leu Asn Tyr Glu Cys Arg Pro Gly Tyr Ser Gly Arg
65          70          75          80
Pro Phe Ser Ile Ile Cys Leu Lys Asn Ser Val Trp Thr Gly Ala Lys
          85          90          95
Asp Arg Cys Arg Arg Lys Ser Cys Arg Asn Pro Pro Asp Pro Val Asn
        100         105         110
Gly Met Val His Val Ile Lys Gly Ile Gln Phe Gly Ser Gln Ile Lys
        115         120         125
Tyr Ser Cys Thr Lys Gly Tyr Arg Leu Ile Gly Ser Ser Ser Ala Thr
        130         135         140
Cys Ile Ile Ser Gly Asp Thr Val Ile Trp Asp Asn Glu Thr Pro Ile
145         150         155         160
Cys Asp Arg Ile Pro Cys Gly Leu Pro Pro Thr Ile Thr Asn Gly Asp
          165         170         175
Phe Ile Ser Thr Asn Arg Glu Asn Phe His Tyr Gly Ser Val Val Thr
          180         185         190
Tyr Arg Cys Asn Pro Gly Ser Gly Gly Arg Lys Val Phe Glu Leu Val
          195         200         205
Gly Glu Pro Ser Ile Tyr Cys Thr Ser Asn Asp Asp Gln Val Gly Ile
        210         215         220
Trp Ser Gly Pro Ala Pro Gln Cys Ile Ile Pro Asn Lys Cys Thr Pro
225         230         235         240

```

Pro Asn Val Glu Asn Gly Ile Leu Val Ser Asp Asn Arg Ser Leu Phe		
245	250	255
Ser Leu Asn Glu Val Val Glu Phe Arg Cys Gln Pro Gly Phe Val Met		
260	265	270
Lys Gly Pro Arg Arg Val Lys Cys Gln Ala Leu Asn Lys Trp Glu Pro		
275	280	285
Glu Leu Pro Ser Cys Ser Arg Val Cys Gln Pro Pro Pro Asp Val Leu		
290	295	300
His Ala Glu Arg Thr Gln Arg Asp Lys Asp Asn Phe Ser Pro Gly Gln		
305	310	315
Glu Val Phe Tyr Ser Cys Glu Pro Gly Tyr Asp Leu Arg Gly Ala Ala		
325	330	335
Ser Met Arg Cys Thr Pro Gln Gly Asp Trp Ser Pro Ala Ala Pro Thr		
340	345	350
Cys Glu Val Lys Ser Cys Asp Asp Phe Met Gly Gln Leu Leu Asn Gly		
355	360	365
Arg Val Leu Phe Pro Val Asn Leu Gln Leu Gly Ala Lys Val Asp Phe		
370	375	380
Val Cys Asp Glu Gly Phe Gln Leu Lys Gly Ser Ser Ala Ser Tyr Cys		
385	390	395
Val Leu Ala Gly Met Glu Ser Leu Trp Asn Ser Ser Val Pro Val Cys		
405	410	415
Glu Gln Ile Phe Cys Pro Ser Pro Pro Val Ile Pro Asn Gly Arg His		
420	425	430
Thr Gly Lys Pro Leu Glu Val Phe Pro Phe Gly Lys Thr Val Asn Tyr		
435	440	445
Thr Cys Asp Pro His Pro Asp Arg Gly Thr Ser Phe Asp Leu Ile Gly		
450	455	460
Glu Ser Thr Ile Arg Cys Thr Ser Asp Pro Gln Gly Asn Gly Val Trp		
465	470	475
Ser Ser Pro Ala Pro Arg Cys Gly Ile Leu Gly His Cys Gln Ala Pro		
485	490	495
Asp His Phe Leu Phe Ala Lys Leu Lys Thr Gln Thr Asn Ala Ser Asp		
500	505	510
Phe Pro Ile Gly Thr Ser Leu Lys Tyr Glu Cys Arg Pro Glu Tyr Tyr		
515	520	525
Gly Arg Pro Phe Ser Ile Thr Cys Leu Asp Asn Leu Val Trp Ser Ser		
530	535	540
Pro Lys Asp Val Cys Lys Arg Lys Ser Cys Lys Thr Pro Pro Asp Pro		

545	550	555	560
Val Asn Gly Met	Val His Val Ile Thr Asp	Ile Gln Val Gly Ser	Arg
	565	570	575
Ile Asn Tyr Ser Cys Thr Thr Gly His Arg Leu Ile Gly His Ser Ser			
	580	585	590
Ala Glu Cys Ile Leu Ser Gly Asn Ala Ala His Trp Ser Thr Lys Pro			
	595	600	605
Pro Ile Cys Gln Arg Ile Pro Cys Gly Leu Pro Pro Thr Ile Ala Asn			
	610	615	620
Gly Asp Phe Ile Ser Thr Asn Arg Glu Asn Phe His Tyr Gly Ser Val			
625	630	635	640
Val Thr Tyr Arg Cys Asn Pro Gly Ser Gly Gly Arg Lys Val Phe Glu			
	645	650	655
Leu Val Gly Glu Pro Ser Ile Tyr Cys Thr Ser Asn Asp Asp Gln Val			
	660	665	670
Gly Ile Trp Ser Gly Pro Ala Pro Gln Cys Ile Ile Pro Asn Lys Cys			
	675	680	685
Thr Pro Pro Asn Val Glu Asn Gly Ile Leu Val Ser Asp Asn Arg Ser			
	690	695	700
Leu Phe Ser Leu Asn Glu Val Val Glu Phe Arg Cys Gln Pro Gly Phe			
705	710	715	720
Val Met Lys Gly Pro Arg Arg Val Lys Cys Gln Ala Leu Asn Lys Trp			
	725	730	735
Glu Pro Glu Leu Pro Ser Cys Ser Arg Val Cys Gln Pro Pro Pro Asp			
	740	745	750
Val Leu His Ala Glu Arg Thr Gln Arg Asp Lys Asp Asn Phe Ser Pro			
	755	760	765
Gly Gln Glu Val Phe Tyr Ser Cys Glu Pro Gly Tyr Asp Leu Arg Gly			
	770	775	780
Ala Ala Ser Met Arg Cys Thr Pro Gln Gly Asp Trp Ser Pro Ala Ala			
785	790	795	800
Pro Thr Cys Glu Val Lys Ser Cys Asp Asp Phe Met Gly Gln Leu Leu			
	805	810	815
Asn Gly Arg Val Leu Phe Pro Val Asn Leu Gln Leu Gly Ala Lys Val			
	820	825	830
Asp Phe Val Cys Asp Glu Gly Phe Gln Leu Lys Gly Ser Ser Ala Ser			
	835	840	845
Tyr Cys Val Leu Ala Gly Met Glu Ser Leu Trp Asn Ser Ser Val Pro			
	850	855	860

Val Cys Glu Gln Ile Phe Cys Pro Ser Pro Pro Val Ile Pro Asn Gly			
865	870	875	880
Arg His Thr Gly Lys Pro Leu Glu Val Phe Pro Phe Gly Lys Ala Val			
	885	890	895
Asn Tyr Thr Cys Asp Pro His Pro Asp Arg Gly Thr Ser Phe Asp Leu			
	900	905	910
Ile Gly Glu Ser Thr Ile Arg Cys Thr Ser Asp Pro Gln Gly Asn Gly			
	915	920	925
Val Trp Ser Ser Pro Ala Pro Arg Cys Gly Ile Leu Gly His Cys Gln			
	930	935	940
Ala Pro Asp His Phe Leu Phe Ala Lys Leu Lys Thr Gln Thr Asn Ala			
945	950	955	960
Ser Asp Phe Pro Ile Gly Thr Ser Leu Lys Tyr Glu Cys Arg Pro Glu			
	965	970	975
Tyr Tyr Gly Arg Pro Phe Ser Ile Thr Cys Leu Asp Asn Leu Val Trp			
	980	985	990
Ser Ser Pro Lys Asp Val Cys Lys Arg Lys Ser Cys Lys Thr Pro Pro			
	995	1000	1005
Asp Pro Val Asn Gly Met Val His Val Ile Thr Asp Ile Gln Val			
	1010	1015	1020
Gly Ser Arg Ile Asn Tyr Ser Cys Thr Thr Gly His Arg Leu Ile			
	1025	1030	1035
Gly His Ser Ser Ala Glu Cys Ile Leu Ser Gly Asn Thr Ala His			
	1040	1045	1050
Trp Ser Thr Lys Pro Pro Ile Cys Gln Arg Ile Pro Cys Gly Leu			
	1055	1060	1065
Pro Pro Thr Ile Ala Asn Gly Asp Phe Ile Ser Thr Asn Arg Glu			
	1070	1075	1080
Asn Phe His Tyr Gly Ser Val Val Thr Tyr Arg Cys Asn Leu Gly			
	1085	1090	1095
Ser Arg Gly Arg Lys Val Phe Glu Leu Val Gly Glu Pro Ser Ile			
	1100	1105	1110
Tyr Cys Thr Ser Asn Asp Asp Gln Val Gly Ile Trp Ser Gly Pro			
	1115	1120	1125
Ala Pro Gln Cys Ile Ile Pro Asn Lys Cys Thr Pro Pro Asn Val			
	1130	1135	1140
Glu Asn Gly Ile Leu Val Ser Asp Asn Arg Ser Leu Phe Ser Leu			
	1145	1150	1155
Asn Glu Val Val Glu Phe Arg Cys Gln Pro Gly Phe Val Met Lys			

1160	1165	1170
Gly Pro Arg Arg Val Lys Cys Gln Ala Leu Asn Lys Trp Glu Pro		
1175	1180	1185
Glu Leu Pro Ser Cys Ser Arg Val Cys Gln Pro Pro Pro Glu Ile		
1190	1195	1200
Leu His Gly Glu His Thr Pro Ser His Gln Asp Asn Phe Ser Pro		
1205	1210	1215
Gly Gln Glu Val Phe Tyr Ser Cys Glu Pro Gly Tyr Asp Leu Arg		
1220	1225	1230
Gly Ala Ala Ser Leu His Cys Thr Pro Gln Gly Asp Trp Ser Pro		
1235	1240	1245
Glu Ala Pro Arg Cys Ala Val Lys Ser Cys Asp Asp Phe Leu Gly		
1250	1255	1260
Gln Leu Pro His Gly Arg Val Leu Phe Pro Leu Asn Leu Gln Leu		
1265	1270	1275
Gly Ala Lys Val Ser Phe Val Cys Asp Glu Gly Phe Arg Leu Lys		
1280	1285	1290
Gly Ser Ser Val Ser His Cys Val Leu Val Gly Met Arg Ser Leu		
1295	1300	1305
Trp Asn Asn Ser Val Pro Val Cys Glu His Ile Phe Cys Pro Asn		
1310	1315	1320
Pro Pro Ala Ile Leu Asn Gly Arg His Thr Gly Thr Pro Ser Gly		
1325	1330	1335
Asp Ile Pro Tyr Gly Lys Glu Ile Ser Tyr Thr Cys Asp Pro His		
1340	1345	1350
Pro Asp Arg Gly Met Thr Phe Asn Leu Ile Gly Glu Ser Thr Ile		
1355	1360	1365
Arg Cys Thr Ser Asp Pro His Gly Asn Gly Val Trp Ser Ser Pro		
1370	1375	1380
Ala Pro Arg Cys Glu Leu Ser Val Arg Ser Gly Gly Gly Gly Ser		
1385	1390	1395
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu		
1400	1405	1410
Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu		
1415	1420	1425
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Tyr Ile Met Gln		
1430	1435	1440
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly		
1445	1450	1455

Ile Asp	Ile Pro Thr Lys Gly	Thr Val Tyr Ala Asp	Ser Val Lys
1460	1465	1470	
Gly Arg	Phe Thr Ile Ser Arg	Asp Asn Ser Lys Asn	Thr Leu Tyr
1475	1480	1485	
Leu Gln	Met Asn Ser Leu Arg	Ala Glu Asp Thr Ala	Val Tyr Tyr
1490	1495	1500	
Cys Ala	Arg Ala Leu Pro Arg	Ser Gly Tyr Leu Ile	Ser Pro His
1505	1510	1515	
Tyr Tyr	Tyr Tyr Ala Leu Asp	Val Trp Gly Gln Gly	Thr Thr Val
1520	1525	1530	
Thr Val	Ser Ser Gly Gly Gly	Gly Ser Gly Gly Gly	Gly Ser Gly
1535	1540	1545	
Gly Gly	Gly Gly Ser Gln Ser	Val Leu Thr Gln Pro	Pro Ser Ala
1550	1555	1560	
Ser Gly	Thr Pro Gly Gln Arg	Val Thr Ile Ser Cys	Ser Gly Ser
1565	1570	1575	
Ser Ser	Asn Ile Gly Arg Asn	Tyr Val Tyr Trp Tyr	Gln Gln Leu
1580	1585	1590	
Pro Gly	Thr Ala Pro Lys Leu	Leu Ile Tyr Ser Asn	Asn Gln Arg
1595	1600	1605	
Pro Ser	Gly Val Pro Asp Arg	Phe Ser Gly Ser Lys	Ser Gly Thr
1610	1615	1620	
Ser Ala	Ser Leu Ala Ile Ser	Gly Leu Arg Ser Glu	Asp Glu Ala
1625	1630	1635	
Asp Tyr	Tyr Cys Ala Ala Trp	Asp Ala Ser Leu Arg	Gly Val Phe
1640	1645	1650	
Gly Gly	Gly Thr Lys Leu Thr	Val Leu Gly	
1655	1660		
<210>	65		
<211>	615		
<212>	PRT		
<213>	人		
<400>	65		
Met Arg Ala Leu Leu Leu Leu Gly	Phe Leu Leu Val Ser Leu Glu Ser		
1	5	10	15
Thr Leu Ser Ile Pro Pro Trp Glu	Ala Pro Lys Glu His Lys Tyr Lys		
	20	25	30
Ala Glu Glu His Thr Val Val Leu Thr Val Thr Gly Glu Pro Cys His			
	35	40	45

Phe	Pro	Phe	Gln	Tyr	His	Arg	Gln	Leu	Tyr	His	Lys	Cys	Thr	His	Lys
50						55					60				
Gly	Arg	Pro	Gly	Pro	Gln	Pro	Trp	Cys	Ala	Thr	Thr	Pro	Asn	Phe	Asp
65					70					75					80
Gln	Asp	Gln	Arg	Trp	Gly	Tyr	Cys	Leu	Glu	Pro	Lys	Lys	Val	Lys	Asp
				85					90					95	
His	Cys	Ser	Lys	His	Ser	Pro	Cys	Gln	Lys	Gly	Gly	Thr	Cys	Val	Asn
			100					105					110		
Met	Pro	Ser	Gly	Pro	His	Cys	Leu	Cys	Pro	Gln	His	Leu	Thr	Gly	Asn
			115					120					125		
His	Cys	Gln	Lys	Glu	Lys	Cys	Phe	Glu	Pro	Gln	Leu	Leu	Arg	Phe	Phe
			130				135				140				
His	Lys	Asn	Glu	Ile	Trp	Tyr	Arg	Thr	Glu	Gln	Ala	Ala	Val	Ala	Arg
145					150					155					160
Cys	Gln	Cys	Lys	Gly	Pro	Asp	Ala	His	Cys	Gln	Arg	Leu	Ala	Ser	Gln
				165					170					175	
Ala	Cys	Arg	Thr	Asn	Pro	Cys	Leu	His	Gly	Gly	Arg	Cys	Leu	Glu	Val
			180					185					190		
Glu	Gly	His	Arg	Leu	Cys	His	Cys	Pro	Val	Gly	Tyr	Thr	Gly	Ala	Phe
			195					200					205		
Cys	Asp	Val	Asp	Thr	Lys	Ala	Ser	Cys	Tyr	Asp	Gly	Arg	Gly	Leu	Ser
210						215					220				
Tyr	Arg	Gly	Leu	Ala	Arg	Thr	Thr	Leu	Ser	Gly	Ala	Pro	Cys	Gln	Pro
225					230					235					240
Trp	Ala	Ser	Glu	Ala	Thr	Tyr	Arg	Asn	Val	Thr	Ala	Glu	Gln	Ala	Arg
				245					250					255	
Asn	Trp	Gly	Leu	Gly	Gly	His	Ala	Phe	Cys	Arg	Asn	Pro	Asp	Asn	Asp
			260					265					270		
Ile	Arg	Pro	Trp	Cys	Phe	Val	Leu	Asn	Arg	Asp	Arg	Leu	Ser	Trp	Glu
			275					280					285		
Tyr	Cys	Asp	Leu	Ala	Gln	Cys	Gln	Thr	Pro	Thr	Gln	Ala	Ala	Pro	Pro
			290				295				300				
Thr	Pro	Val	Ser	Pro	Arg	Leu	His	Val	Pro	Leu	Met	Pro	Ala	Gln	Pro
305					310					315					320
Ala	Pro	Pro	Lys	Pro	Gln	Pro	Thr	Thr	Arg	Thr	Pro	Pro	Gln	Ser	Gln
				325					330					335	
Thr	Pro	Gly	Ala	Leu	Pro	Ala	Lys	Arg	Glu	Gln	Pro	Pro	Ser	Leu	Thr
			340					345					350		
Arg	Asn	Gly	Pro	Leu	Ser	Cys	Gly	Gln	Arg	Leu	Arg	Lys	Ser	Leu	Ser

355	360	365
Ser Met Thr Arg Val Val Gly Gly Leu Val Ala Leu Arg Gly Ala His		
370	375	380
Pro Tyr Ile Ala Ala Leu Tyr Trp Gly His Ser Phe Cys Ala Gly Ser		
385	390	395
Leu Ile Ala Pro Cys Trp Val Leu Thr Ala Ala His Cys Leu Gln Asp		400
405	410	415
Arg Pro Ala Pro Glu Asp Leu Thr Val Val Leu Gly Gln Glu Arg Arg		
420	425	430
Asn His Ser Cys Glu Pro Cys Gln Thr Leu Ala Val Arg Ser Tyr Arg		
435	440	445
Leu His Glu Ala Phe Ser Pro Val Ser Tyr Gln His Asp Leu Ala Leu		
450	455	460
Leu Arg Leu Gln Glu Asp Ala Asp Gly Ser Cys Ala Leu Leu Ser Pro		
465	470	475
Tyr Val Gln Pro Val Cys Leu Pro Ser Gly Ala Ala Arg Pro Ser Glu		
485	490	495
Thr Thr Leu Cys Gln Val Ala Gly Trp Gly His Gln Phe Glu Gly Ala		
500	505	510
Glu Glu Tyr Ala Ser Phe Leu Gln Glu Ala Gln Val Pro Phe Leu Ser		
515	520	525
Leu Glu Arg Cys Ser Ala Pro Asp Val His Gly Ser Ser Ile Leu Pro		
530	535	540
Gly Met Leu Cys Ala Gly Phe Leu Glu Gly Gly Thr Asp Ala Cys Gln		
545	550	555
Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Glu Asp Gln Ala Ala Glu Arg		
565	570	575
Arg Leu Thr Leu Gln Gly Ile Ile Ser Trp Gly Ser Gly Cys Gly Asp		
580	585	590
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Asp Val Ala Tyr Tyr Leu Ala Trp		
595	600	605
Ile Arg Glu His Thr Val Ser		
610	615	

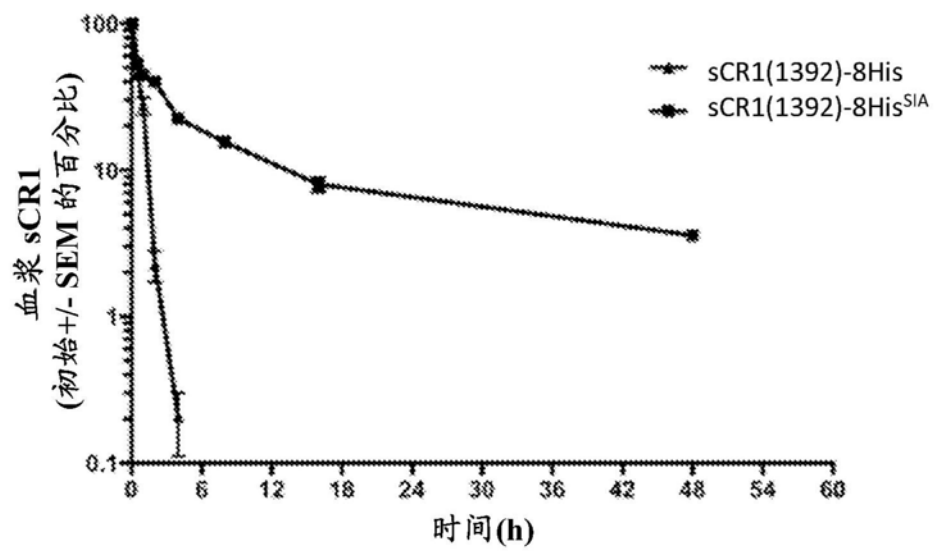


图1