



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 106459153 B
(45) 授权公告日 2021. 12. 21

(21) 申请号 201580016781.6
(22) 申请日 2015.01.30
(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106459153 A
(43) 申请公布日 2017.02.22
(30) 优先权数据
61/934619 2014.01.31 US
61/971009 2014.03.27 US
(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2016.09.27
(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2015/013776 2015.01.30
(87) PCT国际申请的公布数据
W02015/116933 EN 2015.08.06
(73) 专利权人 西托姆克斯治疗公司
地址 美国加利福尼亚州
(72) 发明人 S.J.穆尔 M.T.L.阮
D.R.霍斯特特 O.瓦西列瓦
(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公
司 72001
代理人 甘霖 黄希贵

(51) Int.Cl.
C07K 7/06 (2006.01)
C07K 7/08 (2006.01)
A61K 47/62 (2017.01)
A61K 47/64 (2017.01)
A61K 47/65 (2017.01)
C07K 16/00 (2006.01)
(56) 对比文件
W0 2013/163631 A2,2013.10.31
Kawato,Y.等.hypothetical protein
[Pseudomonas phage PPw-3],Accssion No.
YP_008873205.1.《Genbank database》.2013,
Song-Hua ke等.Optimal Subsite
Occupancy and Design of a Selective
Inhibitor of Urokinase.《The Journal of
Biological Chemistry》.1997,第272卷(第33期),
DONALDSON JOSHUA M等.Design and
development of masked therapeutic
antibodies to limit off-target effects:
application to anti-EGFR antibodies.
《Cancer Biology&Therapy》.2009,第8卷(第22
期),第2147-2152页.

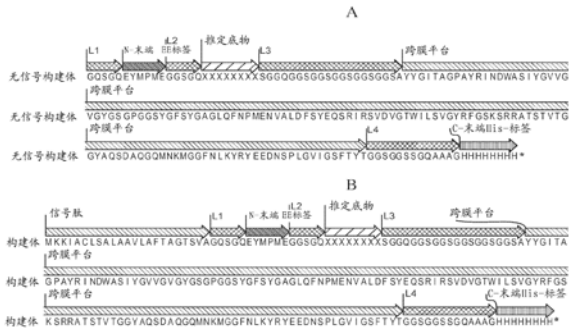
审查员 袁一方

权利要求书3页 说明书145页
序列表322页 附图5页

(54) 发明名称
蛋白裂解酶和U型纤溶酶原激活物的底物和其它可裂解部分及其使用方法

(57) 摘要
本发明一般地涉及包含可裂解部分的多肽,所述可裂解部分是选自蛋白裂解酶和U型纤溶酶原活化因子(uPA)的至少一种蛋白酶的底物,涉及可活化抗体和其它包含可裂解部分的更大的分子,所述可裂解部分是选自蛋白裂解酶和U型纤溶酶原活化因子的至少一种蛋白酶的底物,并且涉及在多种治疗、诊断和预防指征中制造和使用这些包含可裂解部分的多肽的方法,所述可裂解部分是选自蛋白裂解酶和U型纤溶酶原活化因

子的至少一种蛋白酶的底物。



106459153 B

1. 分离的多肽,其包含由SEQ ID NO: 365的氨基酸序列组成的可裂解部分CM,其中所述可裂解部分是选自蛋白裂解酶和U型纤溶酶原活化因子uPA蛋白酶中至少一种蛋白酶的底物,其中所述CM与uPA的 k_{cat}/K_m 大于 $1 \times 10^2 \text{ M}^{-1} \text{ sec}^{-1}$,并且

其中所述分离的多肽包含至少一个另外的部分M,其选自位于所述CM的氨基末端侧的部分 M_N 、位于所述CM的羧基末端侧的部分 M_C 及其组合。

2. 根据权利要求1的分离的多肽,其中所述CM与uPA的 k_{cat}/K_m 大于 $1 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ sec}^{-1}$ 。

3. 根据权利要求1的分离的多肽,其中所述CM与uPA的 k_{cat}/K_m 大于 $1 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ sec}^{-1}$ 。

4. 根据权利要求1的分离的多肽,其中所述CM与蛋白裂解酶-1的 k_{cat}/K_m 大于 $1 \times 10^2 \text{ M}^{-1} \text{ sec}^{-1}$ 。

5. 根据权利要求1的分离的多肽,其中CM与蛋白裂解酶-1的 k_{cat}/K_m 大于 $1 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ sec}^{-1}$ 。

6. 分离的多肽,其包含由选自SEQ ID NO:361和366-368的氨基酸序列组成的可裂解部分CM,

其中所述可裂解部分是选自蛋白裂解酶和U型纤溶酶原活化因子uPA蛋白酶中至少一种蛋白酶的底物,

其中肽展示平台中至少20%的CM能够在37°C下通过50 nM uPA、50 mM Tris-HCl、150 mM NaCl、0.05% Tween20、pH 7.4在1小时内裂解,和

其中所述分离的多肽包含至少一个另外的部分M,其选自位于所述CM的氨基末端侧的部分 M_N 、位于所述CM的羧基末端侧的部分 M_C 及其组合。

7. 分离的多肽,其包含由选自SEQ ID NO:361、367和368的氨基酸序列组成的可裂解部分CM,

其中所述可裂解部分是选自蛋白裂解酶和U型纤溶酶原活化因子uPA蛋白酶中至少一种蛋白酶的底物,

其中肽展示平台中至少20%的CM能够在37°C下通过50 nM 蛋白裂解酶-1、50 mM Tris-HCl、150 mM NaCl、0.05% Tween20、pH 7.4在1小时内裂解,和

其中所述分离的多肽包含至少一个另外的部分M,其选自位于所述CM的氨基末端侧的部分 M_N 、位于所述CM的羧基末端侧的部分 M_C 及其组合。

8. 根据权利要求1至7中任一项的分离的多肽,其中所述分离的多肽包含至少一个 M_N 和至少一个 M_C 。

9. 根据权利要求1至7中任一项的分离的多肽,其中 M_N 选自掩蔽部分、抗体、蛋白质、治疗剂、抗肿瘤剂、毒剂、药物、可检测部分、诊断剂以及亲和标签。

10. 根据权利要求1至7中任一项的分离的多肽,其中 M_C 选自掩蔽部分、抗体、蛋白质、治疗剂、抗肿瘤剂、毒剂、药物、可检测部分、诊断剂以及亲和标签。

11. 根据权利要求1至7中任一项的分离的多肽,其中所述多肽包含结合靶标的抗体或其抗原结合片段AB。

12. 根据权利要求1至7中任一项的分离的多肽,其中所述CM是与所述靶标共定位于组织中的蛋白酶的底物。

13. 根据权利要求11的分离的多肽,其中所述其抗原结合片段选自Fab片段、 $F(ab')_2$ 片段、scFv、scab、dAb、单域重链抗体和单域轻链抗体。

14. 根据权利要求11的分离的多肽,其中所述AB连接至所述CM。
15. 根据权利要求11的分离的多肽,其中所述AB直接连接至所述CM。
16. 根据权利要求11的分离的多肽,其中所述AB通过连接肽连接至所述CM。
17. 根据权利要求11的分离的多肽,其中所述分离的多肽包含掩蔽部分MM。
18. 根据权利要求17的分离的多肽,其中所述分离的多肽包含MM,其中所述MM具有选自以下的一个特征:
所述MM结合至所述AB的平衡解离常数大于所述AB结合至所述靶标的平衡解离常数;
所述MM结合至所述AB的平衡解离常数不超过所述AB结合至所述靶标的平衡解离常数;
或
所述MM结合至所述AB的平衡解离常数不超过所述AB结合至所述靶标的平衡解离常数,其中所述AB具有约100 nM或更低的平衡解离常数以结合至所述靶标。
19. 根据权利要求18的分离的多肽,其中所述MM是长度不超过40个氨基酸的多肽。
20. 根据权利要求18的分离的多肽,其中所述MM连接至所述CM,使得所述分离的多肽在未裂解的状态下包含如下从N-末端到C-末端的结构排列:MM-CM-AB 或 AB-CM-MM。
21. 根据权利要求20的分离的多肽,其中所述分离的多肽在所述MM和所述CM之间包含连接肽。
22. 根据权利要求20的分离的多肽,其中所述分离的多肽在所述CM和所述AB之间包含连接肽。
23. 根据权利要求20的分离的多肽,其中所述分离的多肽包含第一连接肽LP1和第二连接肽LP2,并且其中所述分离的多肽在未裂解的状态下具有如下从N-末端到C-末端的结构排列:MM-LP1-CM-LP2-AB 或 AB-LP2-CM-LP1-MM。
24. 根据权利要求23的分离的多肽,其中所述两个连接肽不必彼此相同。
25. 根据权利要求23的分离的多肽,其中LP1和LP2各自是长约1至20个氨基酸的肽。
26. 根据权利要求18的分离的多肽,其中所述MM的氨基酸序列不同于所述靶标的氨基酸序列。
27. 根据权利要求18的分离的多肽,其中在裂解状态下,所述MM不妨碍所述AB结合至所述靶标或不与之竞争。
28. 根据权利要求13的分离的多肽,其包含连接至所述AB的T细胞接合scFv。
29. 根据权利要求28的分离的多肽,其中所述T细胞接合scFv包含掩蔽部分。
30. 根据权利要求18的分离的多肽,其包含连接至所述AB的T细胞接合scFv。
31. 根据权利要求30的分离的多肽,其中所述T细胞接合scFv包含掩蔽部分。
32. 根据权利要求13至17中任一项的分离的多肽,其结合至试剂。
33. 根据权利要求32的分离的多肽,其中所述试剂为毒素或其片段。
34. 根据权利要求32的分离的多肽,其中所述试剂选自多拉斯他汀或其衍生物、auristatin或其衍生物、美登醇或其衍生物、多卡霉素或其衍生物以及刺孢霉素或其衍生物。
35. 根据权利要求32的分离的多肽,其中所述试剂为可检测的部分。
36. 根据权利要求32的分离的多肽,其中所述试剂通过接头结合至所述多肽。
37. 根据权利要求36的分离的多肽,其中所述接头为可裂解的接头。

38. 根据权利要求18至27中任一项的分离的多肽,其中所述AB结合至试剂。
39. 根据权利要求38的分离的多肽,其中所述试剂为毒素或其片段。
40. 根据权利要求38的分离的多肽,其中所述试剂选自多拉斯他汀、auristatin或其衍生物、美登醇或其衍生物、多卡霉素或其衍生物以及刺孢霉素或其衍生物。
41. 根据权利要求38的分离的多肽,其中所述试剂为auristatin E或其衍生物。
42. 根据权利要求38的分离的多肽,其中所述试剂为单甲基auristatin E。
43. 根据权利要求38的分离的多肽,其中所述试剂为单甲基auristatin D。
44. 根据权利要求38的分离的多肽,其中所述试剂为DM1或DM4。
45. 根据权利要求38的分离的多肽,其中所述试剂通过接头结合至所述AB。
46. 根据权利要求45的分离的多肽,其中所述接头为可裂解的接头。
47. 根据权利要求18至27中任一项的分离的多肽,其包含可检测的部分。
48. 根据权利要求47的分离的多肽,其中所述可检测的部分为诊断剂。
49. 根据权利要求1、6或7的分离的多肽,其中所述分离的多肽包含第一CM和第二CM。
50. 分离的核酸分子,其编码根据权利要求1至7中任一项的分离的多肽。
51. 载体,其包含根据权利要求50的分离的核酸分子。
52. 分离的核酸分子,其编码根据权利要求11的分离的多肽。
53. 载体,其包含根据权利要求52的分离的核酸分子。
54. 分离的核酸分子,其编码根据权利要求18的分离的多肽。
55. 载体,其包含根据权利要求54的分离的核酸分子。
56. 生产含有多肽的可裂解部分CM的方法,所述方法是通过在导致所述多肽表达的条件下培养细胞,其中所述细胞包含根据权利要求51、53或55中任一项的载体。
57. 生产含有多肽的可裂解部分CM的方法,所述方法包括:
在导致所述多肽表达的条件下培养包含核酸构建体的细胞,所述核酸构建体编码根据权利要求1至7中任一项的分离的多肽;以及
回收所述多肽。

蛋白裂解酶和U型纤溶酶原激活物的底物和其它可裂解部分 及其使用方法

[0001] 相关专利申请

[0002] 本申请要求享有于2014年1月31日提交的美国临时专利申请号61/934,619和于2014年3月27日提交的美国临时专利申请号61/971,009的权益,上述各文件的内容通过引用以其整体并入本文。

发明领域

[0003] 本发明整体涉及包含可裂解部分的多肽,所述可裂解部分是选自蛋白裂解酶和U型纤溶酶原激活物(uPA)的至少一种蛋白酶的底物,涉及可活化抗体和其它包含可裂解部分的更大的分子,所述可裂解部分是选自蛋白裂解酶和uPA的至少一种蛋白酶的底物,并且涉及在多种治疗、诊断和预防指征中制造和使用这些包含可裂解部分的多肽的方法,所述可裂解部分是选自蛋白裂解酶和uPA的至少一种蛋白酶的底物。

[0004] 发明背景

[0005] 蛋白酶是使氨基酸残基间的肽键断裂的酶。已知一些蛋白酶会根据蛋白质内特别的氨基酸序列的存在而断开特定的肽键。蛋白酶天然存在于所有生物体中并且涉及从简单的降解到高度调控的通路的多种生理反应。然而,许多病理状态与失控的蛋白酶表达和/或活性相关。因此,不恰当的蛋白酶解可以在癌症以及心血管疾病、炎症性疾病、神经退行性疾病、真核生物性疾病、细菌性疾病和病毒性疾病和寄生虫病的发展和进程中扮演重要角色。

[0006] 因此,存在鉴定新的蛋白酶底物以及在多种治疗、诊断和预防指征中使用这些底物的需求。

[0007] 发明概述

[0008] 本公开提供了包含可裂解部分(CM)的氨基酸序列,所述可裂解部分是选自蛋白裂解酶(在本文中也称为MT-SP1、蛋白裂解酶-1及类似的表示蛋白裂解酶的术语)和U型纤溶酶原激活物(在本文中也称为uPA、尿激酶、尿激酶型纤溶酶原激活物及类似的表示uPA的术语)的至少一种蛋白酶的底物。这些CM可用于多种治疗、诊断和预防指征中。

[0009] 在一些实施方案中,CM连接或以其它方式附接至抗体。例如,使用CM将一种或多种试剂连接至结合给定靶标的抗体或其抗原结合片段,使得当所述CM暴露于蛋白酶(即,蛋白裂解酶和/或uPA)时即被裂解,而所述试剂从所述抗体或抗原结合片段被释放。示例性靶标包括但不限于表1中所示的靶标。示例性抗体或其抗原结合片段包括但不限于表2中所示的靶标。在一些实施方案中,处于未裂解状态的抗体具有如下从N-末端到C-末端的结构排列:试剂-CM-(抗体或抗原结合片段)或(抗体或抗原结合片段)-CM-试剂。在一些实施方案中,抗体在抗体或抗原结合片段与CM之间包含连接肽。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段在CM与所结合的试剂之间包含连接肽。

[0010] 在一些实施方案中,抗体包含第一连接肽(LP1)和第二连接肽(LP2),其中处于未裂解状态的抗体具有如下从N-末端到C-末端的结构排列:试剂-LP1-CM-LP2-(抗体或抗原

结合片段)或(抗体或抗原结合片段)-LP2-CM-LP1-试剂。在一些实施方案中,这两个连接肽不需要彼此相同。

[0011] 在一些实施方案中,LP1或LP2中的至少一者包含选自 $(GS)_n$, $(GGS)_n$, $(GSGGS)_n$ (SEQ ID NO: 385)和 $(GGGS)_n$ (SEQ ID NO: 386)的氨基酸序列,其中 n 是 ≥ 1 的整数。

[0012] 在一些实施方案中,LP1或LP2中的至少一者包含选自GGSG (SEQ ID NO: 387)、GGSGG (SEQ ID NO: 388)、GSGSG (SEQ ID NO: 389)、GSGGG (SEQ ID NO: 390)、GGGSG (SEQ ID NO: 391)和GSSSG (SEQ ID NO: 392)的氨基酸序列。

[0013] 在一些实施方案中,LP1包含氨基酸序列GSSGSGSGSGSG (SEQ ID NO: 393)、GSSGSGSGSGG (SEQ ID NO: 394)、GSSGSGSGSGS (SEQ ID NO: 395)、GSSGSGSGSGSGGS (SEQ ID NO: 396)、GSSGSGSGSG (SEQ ID NO: 397)或GSSGSGSGSGS (SEQ ID NO: 398)。

[0014] 在一些实施方案中,LP2包含氨基酸序列GSS, GGS, GGS (SEQ ID NO: 399)、GSSGT (SEQ ID NO: 400)或GSSG (SEQ ID NO: 401)。

[0015] 在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段具有约100 nM或更低的平衡解离常数以结合至靶标。

[0016] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段特异性地结合靶标。在一些实施方案中,结合靶标的抗体或其免疫活性片段是单克隆抗体、结构域抗体、单链、Fab片段、F(ab')₂片段、scFv、scab、dAb、单结构域重链抗体或单结构域轻链抗体。在一些实施方案中,此类结合靶标的抗体或其免疫活性片段是小鼠、其它啮齿类动物、嵌合、人源化或全人源单克隆抗体。

[0017] 在一些实施方案中,蛋白酶(即,蛋白裂解酶和/或uPA)是与靶标共定位在组织中的,并且当抗体暴露于蛋白酶时,所述蛋白酶裂解该抗体中的CM。

[0018] 在一些实施方案中,CM是最长达15个氨基酸的多肽。

[0019] 在一些实施方案中,CM是至少蛋白裂解酶的底物。在一些实施方案中,CM是至少uPA的底物。在一些实施方案中,CM是至少蛋白裂解酶和uPA的底物。

[0020] 在一些实施方案中,CM是蛋白裂解酶和/或uPA的底物,并且能够抵抗至少一种其它蛋白酶的裂解。在一些实施方案中,CM是蛋白裂解酶和/或uPA的底物,并且能够抵抗至少纤溶酶的裂解。在一些实施方案中,CM是蛋白裂解酶和/或uPA的底物,并且能够抵抗至少组织纤溶酶原激活物(tPA)的裂解。

[0021] 在一些实施方案中,CM是蛋白裂解酶和/或uPA的底物,并且包含被蛋白裂解酶和/或uPA所识别的基序序列,前提条件是对于本公开的任何给定的基序序列而言:

[0022] (i) 所述CM不包含任何以下氨基酸序列:TGRGPSWV (SEQ ID NO: 402)、SARGPSRW (SEQ ID NO: 403)或TARGPSFK (SEQ ID NO: 404);并且所述CM不包含基于这些氨基酸序列的共有氨基酸序列如例如TARGPSW (SEQ ID NO: 405);

[0023] (ii) 所述CM不包含任何以下氨基酸序列:LSGRSDNH (SEQ ID NO: 406)、GGWHTGRN (SEQ ID NO: 407)、HTGRSGAL (SEQ ID NO: 408)或PLTGRSGG (SEQ ID NO: 409);并且所述CM不包含基于这些氨基酸序列的共有氨基酸序列如例如LTGRSGA (SEQ ID NO: 410);并且/或者

[0024] (iii) 所述CM不包含任何以下氨基酸序列:AARGPAIH (SEQ ID NO: 411)、RGPAFNPM (SEQ ID NO: 412)、SSRGPAYL (SEQ ID NO: 413)或RGPATPIM (SEQ ID NO:

414);并且所述CM不包含基于这些氨基酸序列的共有氨基酸序列如例如RGPA (SEQ ID NO: 415)。

[0025] 在一些实施方案中,基序序列是至少蛋白裂解酶的底物,并且包括下表8A-8J中所示的核心CM共有序列。在一些实施方案中,基序序列包括下表8A-8J中所示的核心CM共有序列的亚属(即,子集)。

表 8A. 蛋白裂解酶可裂解的核心 CM 共有序列 1

[0026]

核心 CM 共有 1	核心 CM 共有 1 的亚属
$X_1X_2X_3X_4X_5$ (SEQ ID NO: 1), 其中: X_1 为 A、G、H、K、L、N、P、R、S 或 V; X_2 为 A、H、L、M、P、Q、R、S 或 V; X_3 为 A、E、F、G、I、L、P、R、S、T 或 V; X_4 为 A、I、K、N、R、T 或 W; 而 X_5 为 A、G、I、L、M、Q、R、S 或 V	$X_1X_2X_3X_4X_5$ (SEQ ID NO: 2), 其中 X_1 为 A、G、P、R、S 或 V; X_2 为 A、L、M、P、S 或 V; X_3 为 G、L 或 P; X_4 为 R; 而 X_5 为 A、G、R、S 或 V
	$X_1X_2X_3X_4X_5$ (SEQ ID NO: 3), 其中 X_1 为 A、P、R、S 或 V; X_2 为 A、L、M、S 或 V; X_3 为 P; X_4 为 R; 而 X_5 为 A、G、S 或 V
	$X_1X_2X_3X_4X_5$ (SEQ ID NO: 4), 其中: X_1 为 A、P 或 R; X_2 为 A、S 或 V; X_3 为 P; X_4 为 R; 而 X_5 为 S 或 V
	$X_1X_2X_3X_4X_5$ (SEQ ID NO: 5), 其中: X_1 为 A、P 或 R; X_2 为 A 或 S; X_3 为 P; X_4 为 R; 而 X_5 为 S

表 8B. 蛋白裂解酶可裂解的核心 CM 共有序列 2

[0027]

核心 CM 共有 2	核心 CM 共有 2 的亚属
$X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$ (SEQ ID NO: 6), 其中: X_{10} 为 A、L、P、R、S、T 或 V; X_{11} 为 K 或 R; X_{12} 为 D 或 R; X_{13} 为 A、G、L、M、S、T、V 或 W; 而 X_{14} 为 F、G、M、P 或 V	$X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$ (SEQ ID NO: 7), 其中: X_{10} 为 A、R、S 或 T; X_{11} 为 K 或 R; X_{12} 为 D 或 R; X_{13} 为 L 或 V; 而 X_{14} 为 F 或 P
	$X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$ (SEQ ID NO: 8), 其中: X_{10} 为 A、S 或 T; X_{11} 为 K 或 R; X_{12} 为 R; X_{13} 为 L 或 V; 而 X_{14} 为 F 或 P
	$X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$ (SEQ ID NO: 9), 其中: X_{10} 为 S 或 T; X_{11} 为 R; X_{12} 为 R; X_{13} 为 L 或 V; 而 X_{14} 为 P

表 8C. 蛋白裂解酶可裂解的核心 CM 共有序列 3

[0028]

核心 CM 共有 3	核心 CM 共有 3 的亚属
X ₂₀ X ₂₁ X ₂₂ X ₂₃ X ₂₄ (SEQ ID NO: 10), 其中: X ₂₀ 为 E、G、P、R、S、V 或 W; X ₂₁ 为 A、G、L、M、P、S 或 V; X ₂₂ 为 A、I、L 或 R; X ₂₃ 为 A、G、I 或 P; 而 X ₂₄ 为 G 或 R	X ₂₀ X ₂₁ X ₂₂ X ₂₃ X ₂₄ (SEQ ID NO: 11), 其中: X ₂₀ 为 G、P、R、S 或 V; X ₂₁ 为 P 或 V; X ₂₂ 为 L 或 R; X ₂₃ 为 G; 而 X ₂₄ 为 G 或 R
	X ₂₀ X ₂₁ X ₂₂ X ₂₃ X ₂₄ (SEQ ID NO: 12), 其中: X ₂₀ 为 P 或 R; X ₂₁ 为 P; X ₂₂ 为 L; X ₂₃ 为 G; 而 X ₂₄ 为 R

表 8D. 蛋白裂解酶可裂解的核心 CM 共有序列 4

[0029]

核心 CM 共有 4	核心 CM 共有 4 的亚属
X ₂₆ X ₂₇ X ₂₈ X ₂₉ X ₃₀ (SEQ ID NO: 13), 其中: X ₂₆ 为 A、G、H、L、R 或 S; X ₂₇ 为 D、H、N、R、S、T 或 W; X ₂₈ 为 A、N、P、R、S、T 或 V; X ₂₉ 为 F、G、L、M、P、Q、R、S 或 Y; 而 X ₃₀ 为 I、G、L、P、S、V 或 W	X ₂₆ X ₂₇ X ₂₈ X ₂₉ X ₃₀ (SEQ ID NO: 14), 其中: X ₂₆ 为 A、G、H、L、R 或 S; X ₂₇ 为 D、H、R 或 T; X ₂₈ 为 A、P、R、S、T 或 V; X ₂₉ 为 F、G、L、M、P 或 S; 而 X ₃₀ 为 G、L、P、S、V 或 W
	X ₂₆ X ₂₇ X ₂₈ X ₂₉ X ₃₀ (SEQ ID NO: 15), 其中: X ₂₆ 为 G、L 或 S; X ₂₇ 为 R 或 T; X ₂₈ 为 A、P 或 S; X ₂₉ 为 F、G、M 或 S; 而 X ₃₀ 为 G、P、S、V 或 W
	X ₂₆ X ₂₇ X ₂₈ X ₂₉ X ₃₀ (SEQ ID NO: 16), 其中: X ₂₆ 为 G、L 或 S; X ₂₇ 为 R; X ₂₈ 为 A 或 S; X ₂₉ 为 G 或 M; 而 X ₃₀ 为 G、P、S 或 W
	X ₂₆ X ₂₇ X ₂₈ X ₂₉ X ₃₀ (SEQ ID NO: 17), 其中: X ₂₆ 为 L; X ₂₇ 为 R; X ₂₈ 为 A 或 S; X ₂₉ 为 G; 而 X ₃₀ 为 W

表 8E. 蛋白裂解酶可裂解的核心 CM 共有序列 5

[0030]

核心 CM 共有 5	核心 CM 共有 5 的亚属
X ₃₆ X ₃₇ X ₃₈ X ₃₉ X ₄₀ (SEQ ID NO: 18), 其中: X ₃₆ 为 G、K、L、S、V 或 W; X ₃₇ 为 G、I、P、Q、R 或 S; X ₃₈ 为 R; X ₃₉ 为 G、K、R、S 或 V; 而 X ₄₀ 为 A、C、G、L、M、P、S、V 或 Y	X ₃₆ X ₃₇ X ₃₈ X ₃₉ X ₄₀ (SEQ ID NO: 19), 其中: X ₃₆ 为 G、L、S、V 或 W; X ₃₇ 为 G、Q、R 或 S; X ₃₈ 为 R; X ₃₉ 为 G、S 或 V; 而 X ₄₀ 为 A、G、L、S 和 V
	X ₃₆ X ₃₇ X ₃₈ X ₃₉ X ₄₀ (SEQ ID NO: 20), 其中: X ₃₆ 为 V; X ₃₇ 为 S; X ₃₈ 为 R; X ₃₉ 为 S; 而 X ₄₀ 为 A 和 V

表 8F. 蛋白裂解酶可裂解的核心 CM 共有序列 6

[0031]

核心 CM 共有 6	核心 CM 共有 6 的亚属
X ₄₂ X ₄₃ X ₄₄ X ₄₅ X ₄₆ (SEQ ID NO: 21), 其中: X ₄₂ 为 A、E、G、I、L、M、R 或 S; X ₄₃ 为 A、G、K、L、N、R、S 或 V; X ₄₄ 为 F、H、L、R 或 Y; X ₄₅ 为 A、F、G、H、P 或 S; 而 X ₄₆ 为 F、G、M、N、P、R、S 或 V	X ₄₂ X ₄₃ X ₄₄ X ₄₅ X ₄₆ (SEQ ID NO: 22), 其中: X ₄₂ 为 A、E、G、L、M、R 或 S; X ₄₃ 为 G、K、L、N、R、S 或 V; X ₄₄ 为 R 或 Y; X ₄₅ 为 A、F、G、P 或 S; 而 X ₄₆ 为 F、G、M、P、R、S 或 V
	X ₄₂ X ₄₃ X ₄₄ X ₄₅ X ₄₆ (SEQ ID NO: 23), 其中: X ₄₂ 为 A、E、G、M 或 S; X ₄₃ 为 G、L、S 或 V; X ₄₄ 为 R 或 Y; X ₄₅ 为 A、G、P 或 S; 而 X ₄₆ 为 F、G、M、P、R、S 或 V
	X ₄₂ X ₄₃ X ₄₄ X ₄₅ X ₄₆ (SEQ ID NO: 24), 其中: X ₄₂ 为 A、G 或 S; X ₄₃ 为 L、S 或 V; X ₄₄ 为 R; X ₄₅ 为 A; 而 X ₄₆ 为 M 或 P
	X ₄₂ X ₄₃ X ₄₄ X ₄₅ X ₄₆ (SEQ ID NO: 25), 其中: X ₄₂ 为 A; X ₄₃ 为 L、S 或 V; X ₄₄ 为 R; X ₄₅ 为 A; 而 X ₄₆ 为 M 或 P

表 8G. 蛋白裂解酶可裂解的核心 CM 共有序列 7

核心 CM 共有 7	核心 CM 共有 7 的亚属
[0032] $X_{50}X_{51}X_{52}X_{53}X_{54}$ (SEQ ID NO: 26), 其中: X_{50} 为 A、E、K、L、P、S、T、V、W 或 Y; X_{51} 为 A、I、L、P、R、S、V 或 Y; X_{52} 为 E、G、H、L、P 或 V; X_{53} 为 G、K、L 或 R; 而 X_{54} 为 Q 或 R	$X_{50}X_{51}X_{52}X_{53}X_{54}$ (SEQ ID NO: 27), 其中: X_{50} 为 E、P、S、V 或 W; X_{51} 为 A、P、R、S、V 或 Y; X_{52} 为 E、G、H、L、P 或 V; X_{53} 为 G、K、L 或 R; 而 X_{54} 为 Q 或 R
	$X_{50}X_{51}X_{52}X_{53}X_{54}$ (SEQ ID NO: 28), 其中: X_{50} 为 P 或 V; X_{51} 为 A、P 或 R; X_{52} 为 E、G、P 或 V; X_{53} 为 G 或 R; 而 X_{54} 为 R
	$X_{50}X_{51}X_{52}X_{53}X_{54}$ (SEQ ID NO: 29), 其中: X_{50} 为 P 或 V; X_{51} 为 A 或 R; X_{52} 为 G 或 V; X_{53} 为 G 或 R; 而 X_{54} 为 R
	$X_{50}X_{51}X_{52}X_{53}X_{54}$ (SEQ ID NO: 30), 其中: X_{50} 为 P 或 V; X_{51} 为 A; X_{52} 为 G 或 V; X_{53} 为 R; 而 X_{54} 为 R

表 8H. 蛋白裂解酶可裂解的核心 CM 共有序列 8

核心 CM 共有 8	核心 CM 共有 8 的亚属
[0033] $X_{57}X_{58}X_{59}X_{60}X_{61}$ (SEQ ID NO: 31), 其中: X_{57} 为 A、G、I、K、P、S 或 T; X_{58} 为 R 或 T; X_{59} 为 H、M 或 S; X_{60} 为 F、M 或 R; 而 X_{61} 为 A、G、I、L、P、Q、R、S、V 或 W	$X_{57}X_{58}X_{59}X_{60}X_{61}$ (SEQ ID NO: 32), 其中: X_{57} 为 A、G、I、K、S 或 T; X_{58} 为 R; X_{59} 为 S; X_{60} 为 F、M 或 R; 而 X_{61} 为 A、I、L、R 或 W
	$X_{57}X_{58}X_{59}X_{60}X_{61}$ (SEQ ID NO: 33), 其中: X_{57} 为 G 或 K; X_{58} 为 R; X_{59} 为 S; X_{60} 为 M; 而 X_{61} 为 A、L、R 或 W
	$X_{57}X_{58}X_{59}X_{60}X_{61}$ (SEQ ID NO: 34), 其中: X_{57} 为 G; X_{58} 为 R; X_{59} 为 S; X_{60} 为 M; 而 X_{61} 为 A 或 L

表 8I. 蛋白裂解酶可裂解的核心 CM 共有序列 9

[0034]

核心 CM 共有 9	核心 CM 共有 9 的亚属
$X_{67}X_{68}X_{69}X_{70}X_{71}$ (SEQ ID NO: 35), 其中: X_{67} 为 I、L 或 S; X_{68} 为 A、G、K、P、R 或 V; X_{69} 为 L、R 或 S; X_{70} 为 A、K、M、P、R、S 或 T; 而 X_{71} 为 F、G、H、I、K、L、M、P、R、S 或 V	$X_{67}X_{68}X_{69}X_{70}X_{71}$ (SEQ ID NO: 36), 其中: X_{67} 为 I 或 L; X_{68} 为 A、G、P 或 V; X_{69} 为 R; X_{70} 为 A、M、P、R、S 或 T; 而 X_{71} 为 G、K、L、R、S 或 V
	$X_{67}X_{68}X_{69}X_{70}X_{71}$ (SEQ ID NO: 37), 其中: X_{67} 为 L; X_{68} 为 A、G、P 或 V; X_{69} 为 R; X_{70} 为 A、M、P、R 或 S; 而 X_{71} 为 G、K、L、S 或 V
	$X_{67}X_{68}X_{69}X_{70}X_{71}$ (SEQ ID NO: 38), 其中: X_{67} 为 L; X_{68} 为 A、G 或 P; X_{69} 为 R; X_{70} 为 A 或 S; 而 X_{71} 为 G 或 L
	$X_{67}X_{68}X_{69}X_{70}X_{71}$ (SEQ ID NO: 39), 其中: X_{67} 为 L; X_{68} 为 A 或 P; X_{69} 为 R; X_{70} 为 A; 而 X_{71} 为 G 或 L

表 8J. 蛋白裂解酶可裂解的核心 CM 共有序列 10

[0035]

核心 CM 共有 10	核心 CM 共有 10 的亚属
$X_{74}X_{75}X_{76}X_{77}X_{78}$ (SEQ ID NO: 40), 其中: X_{74} 为 E、L、Q、S、T 或 V; X_{75} 为 L、R 或 S; X_{76} 为 H、K 或 R; X_{77} 为 A、M、R 或 S; 而 X_{78} 为 G、L、M、R、S 或 W;	$X_{74}X_{75}X_{76}X_{77}X_{78}$ (SEQ ID NO: 41), 其中: X_{74} 为 E、L、T 或 V; X_{75} 为 R 或 S; X_{76} 为 K 或 R; X_{77} 为 M、R 或 S; 而 X_{78} 为 G、L、M、S 或 W
	$X_{74}X_{75}X_{76}X_{77}X_{78}$ (SEQ ID NO: 42), 其中: X_{74} 为 E、T 或 V; X_{75} 为 R 或 S; X_{76} 为 K 或 R; X_{77} 为 M 或 R; 而 X_{78} 为 G、L、M、S 或 W
	$X_{74}X_{75}X_{76}X_{77}X_{78}$ (SEQ ID NO: 43), 其中: X_{74} 为 E 或 V; X_{75} 为 S; X_{76} 为 K 或 R; X_{77} 为 R; 而 X_{78} 为 L、S 或 W
	$X_{74}X_{75}X_{76}X_{77}X_{78}$ (SEQ ID NO: 44), 其中: X_{74} 为 E; X_{75} 为 S; X_{76} 为 K 或 R; X_{77} 为 R; 而 X_{78} 为 L 或 W

[0036] 在一些实施方案中,基序序列是至少蛋白裂解酶的底物,并且包括基于表8A-8J中所示的核心CM共有序列之一的扩展共有序列。在一些实施方案中,所述扩展共有序列是下表9A-9J-3中所示的共有序列。

表 9A. 蛋白裂解酶可裂解的扩展核心 CM 共有序列 1

[0037]

扩展核心 CM 共有 1	扩展核心 CM 共有 1 的亚属
$X_1X_2X_3X_4X_5X_6$ (SEQ ID NO: 45), 其中: X_1 为 A、G、H、K、L、N、P、R、S 或 V; X_2 为 A、H、L、M、P、Q、R、S 或 V; X_3 为 A、E、F、G、I、L、P、R、S、T 或 V; X_4 为 A、I、K、N、R、T 或 W; X_5 为 A、G、I、L、M、Q、R、S 或 V; 而 X_6 为 F、G、H、L、M、R、S 或 W;	$X_1X_2X_3X_4X_5X_6$ (SEQ ID NO: 46), 其中: X_1 为 A、G、P、R、S 或 V; X_2 为 A、L、M、P、S 或 V; X_3 为 G、L 或 P; X_4 为 R; X_5 为 A、G、R、S 或 V; 而 X_6 为 F、G、H、L、M、S 或 W
	$X_1X_2X_3X_4X_5X_6$ (SEQ ID NO: 47), 其中: X_1 为 A、P、R、S 或 V; X_2 为 A、L、M、S 或 V; X_3 为 P; X_4 为 R; X_5 为 A、G、S 或 V; 而 X_6 为 F、G、H、M、S 或 W
	$X_1X_2X_3X_4X_5X_6$ (SEQ ID NO: 48), 其中: X_1 为 A、P 或 R; X_2 为 A、S 或 V; X_3 为 P; X_4 为 R; X_5 为 S 或 V; 而 X_6 为 F、G、H、M 或 S
	$X_1X_2X_3X_4X_5X_6$ (SEQ ID NO: 49), 其中: X_1 为 A、P 或 R; X_2 为 A 或 S; X_3 为 P; X_4 为 R; X_5 为 S; 而 X_6 为 F、G、H 或 S

表 9B-1. 蛋白裂解酶可裂解的扩展核心 CM 共有序列 2A

[0038]

扩展核心 CM 共有 2A	扩展核心 CM 共有 2A 的亚属
$X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$ (SEQ ID NO: 50), 其中: X_9 为 A、E、G、L、P、Q、S、T 或 V; X_{10} 为 A、L、P、R、S、T 或 V; X_{11} 为 K 或 R; X_{12} 为 D 或 R; X_{13} 为 A、G、L、M、S、T、V 或 W; 而 X_{14} 为 F、G、M、P 或 V	$X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$ (SEQ ID NO: 51), 其中: X_9 为 E、G、L、P、Q 或 S; X_{10} 为 A、R、S 或 T; X_{11} 为 K 或 R; X_{12} 为 D 或 R; X_{13} 为 L 或 V; 而 X_{14} 为 F 或 P
	$X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$ (SEQ ID NO: 52), 其中: X_9 为 E、L、P 或 Q; X_{10} 为 A、S 或 T; X_{11} 为 K 或 R; X_{12} 为 R; X_{13} 为 L 或 V; 而 X_{14} 为 F 或 P
	$X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$ (SEQ ID NO: 53), 其中: X_9 为 E、P 或 Q; X_{10} 为 S 或 T; X_{11} 为 R; X_{12} 为 R; X_{13} 为 L 或 V; 而 X_{14} 为 P

表 9B-2. 蛋白裂解酶可裂解的扩展核心 CM 共有序列 2B

扩展核心 CM 共有 2B	扩展核心 CM 共有 2B 的亚属
[0039] $X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}$ (SEQ ID NO: 54), 其中: X_{10} 为 A、L、P、R、S、T 或 V; X_{11} 为 K 或 R; X_{12} 为 D 或 R; X_{13} 为 A、G、L、M、S、T、V 或 W; X_{14} 为 F、G、M、P 或 V; 而 X_{15} 为 G、L、M、N、P、S、V 或 Y	$X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}$ (SEQ ID NO: 55), 其中: X_{10} 为 A、R、S 或 T; X_{11} 为 K 或 R; X_{12} 为 D 或 R; X_{13} 为 L 或 V; X_{14} 为 F 或 P; 而 X_{15} 为 G、L、S 或 V
	$X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}$ (SEQ ID NO: 56), 其中: X_{10} 为 A、S 或 T; X_{11} 为 K 或 R; X_{12} 为 R; X_{13} 为 L 或 V; X_{14} 为 F 或 P; 而 X_{15} 为 G、L、S 或 V
	$X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}$ (SEQ ID NO: 57), 其中: X_{10} 为 S 或 T; X_{11} 为 R; X_{12} 为 R; X_{13} 为 L 或 V; X_{14} 为 P; 而 X_{15} 为 L 或 V

表 9B-3. 蛋白裂解酶可裂解的扩展核心 CM 共有序列 2C

扩展核心 CM 共有 2C	扩展核心 CM 共有 2C 的亚属
[0040] $X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}$ (SEQ ID NO: 58), 其中: X_9 为 A、E、G、L、P、Q、S、T 或 V; X_{10} 为 A、L、P、R、S、T 或 V; X_{11} 为 K 或 R; X_{12} 为 D 或 R; X_{13} 为 A、G、L、M、S、T、V 或 W; X_{14} 为 F、G、M、P 或 V; 而 X_{15} 为 G、L、M、N、P、S、V 或 Y	$X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}$ (SEQ ID NO: 59), 其中: X_9 为 E、G、L、P、Q 或 S; X_{10} 为 A、R、S 或 T; X_{11} 为 K 或 R; X_{12} 为 D 或 R; X_{13} 为 L 或 V; X_{14} 为 F 或 P; 而 X_{15} 为 G、L、S 或 V
	$X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}$ (SEQ ID NO: 60), 其中: X_9 为 E、L、P 或 Q; X_{10} 为 A、S 或 T; X_{11} 为 K 或 R; X_{12} 为 R; X_{13} 为 L 或 V; X_{14} 为 F 或 P; 而 X_{15} 为 G、L、S 或 V
	$X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}$ (SEQ ID NO: 61), 其中: X_9 为 E、P 或 Q; X_{10} 为 S 或 T; X_{11} 为 R; X_{12} 为 R; X_{13} 为 L 或 V; X_{14} 为 P; 而 X_{15} 为 L 或 V

表 9C-1. 蛋白裂解酶可裂解的扩展核心 CM 共有序列 3A

扩展核心 CM 共有 3A	扩展核心 CM 共有 3A 的亚属
X ₁₉ X ₂₀ X ₂₁ X ₂₂ X ₂₃ X ₂₄ (SEQ ID NO: 62), 其中: X ₁₉ 为 D、G、K、S、T 或 V; X ₂₀ 为 E、G、P、R、S、V 或 W; X ₂₁ 为 A、G、L、M、P、S 或 V; X ₂₂ 为 A、I、L 或 R; X ₂₃ 为 A、G、I 或 P; 而 X ₂₄ 为 G 或 R	X ₁₉ X ₂₀ X ₂₁ X ₂₂ X ₂₃ X ₂₄ (SEQ ID NO: 63), 其中: X ₁₉ 为 G、K 或 S; X ₂₀ 为 G、P、R、S 或 V; X ₂₁ 为 P 或 V; X ₂₂ 为 L 或 R; X ₂₃ 为 G; 而 X ₂₄ 为 G 或 R
	X ₁₉ X ₂₀ X ₂₁ X ₂₂ X ₂₃ X ₂₄ (SEQ ID NO: 64), 其中: X ₁₉ 为 G 或 S; X ₂₀ 为 P 或 R; X ₂₁ 为 P; X ₂₂ 为 L; X ₂₃ 为 G; X ₂₄ 为 R

[0041]

表 9C-2. 蛋白裂解酶可裂解的扩展核心 CM 共有序列 3B

扩展核心 CM 共有 3B	扩展核心 CM 共有 3B 的亚属
X ₁₈ X ₁₉ X ₂₀ X ₂₁ X ₂₂ X ₂₃ X ₂₄ (SEQ ID NO: 65), 其中: X ₁₈ 为 C、G、I、L 或 S; X ₁₉ 为 D、G、K、S、T 或 V; X ₂₀ 为 E、G、P、R、S、V 或 W; X ₂₁ 为 A、G、L、M、P、S 或 V; X ₂₂ 为 A、I、L 或 R; X ₂₃ 为 A、G、I 或 P; 而 X ₂₄ 为 G 或 R	X ₁₈ X ₁₉ X ₂₀ X ₂₁ X ₂₂ X ₂₃ X ₂₄ (SEQ ID NO: 66), 其中: X ₁₈ 为 C、G 或 S; X ₁₉ 为 G、K 或 S; X ₂₀ 为 G、P、R、S 或 V; X ₂₁ 为 P 或 V; X ₂₂ 为 L 或 R; X ₂₃ 为 G; 而 X ₂₄ 为 G 或 R
	X ₁₈ X ₁₉ X ₂₀ X ₂₁ X ₂₂ X ₂₃ X ₂₄ (SEQ ID NO: 67), 其中: X ₁₈ 为 C、G 或 S; X ₁₉ 为 G 或 S; X ₂₀ 为 P 或 R; X ₂₁ 为 P; X ₂₂ 为 L; X ₂₃ 为 G; X ₂₄ 为 R

[0042]

表 9C-3. 蛋白裂解酶可裂解的扩展核心 CM 共有序列 3C

扩展核心 CM 共有 3C	扩展核心 CM 共有 3C 的亚属
$X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}X_{24}$ (SEQ ID NO: 68), 其中: X_{17} 为 G 或 S; X_{18} 为 C、G、I、L 或 S; X_{19} 为 D、G、K、S、T 或 V; X_{20} 为 E、G、P、R、S、V 或 W; X_{21} 为 A、G、L、M、P、S 或 V; X_{22} 为 A、I、L 或 R; X_{23} 为 A、G、I 或 P; 而 X_{24} 为 G 或 R	$X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}X_{24}$ (SEQ ID NO: 69), 其中: X_{17} 为 G 或 S; X_{18} 为 C、G 或 S; X_{19} 为 G、K 或 S; X_{20} 为 G、P、R、S 或 V; X_{21} 为 P 或 V; X_{22} 为 L 或 R; X_{23} 为 G; 而 X_{24} 为 G 或 R
	$X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}X_{24}$ (SEQ ID NO: 70), 其中: X_{17} 为 G 或 S; X_{18} 为 C、G 或 S; X_{19} 为 G 或 S; X_{20} 为 P 或 R; X_{21} 为 P; X_{22} 为 L; X_{23} 为 G; X_{24} 为 R

表 9D-1. 蛋白裂解酶可裂解的扩展核心 CM 共有序列 4A

扩展核心 CM 共有 4A	扩展核心 CM 共有 4A 的亚属
$X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}$ (SEQ ID NO: 71), 其中: X_{25} 为 G、M、R 或 S; X_{26} 为 A、G、H、L、R 或 S; X_{27} 为 D、H、N、R、S、T 或 W; X_{28} 为 A、N、P、R、S、T 或 V; X_{29} 为 F、G、L、M、P、Q、R、S 或 Y; 而 X_{30} 为 I、G、L、P、S、V 或 W	$X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}$ (SEQ ID NO: 72), 其中: X_{25} 为 G、M、R 或 S; X_{26} 为 A、G、H、L、R 或 S; X_{27} 为 D、H、R 或 T; X_{28} 为 A、P、R、S、T 或 V; X_{29} 为 F、G、L、M、P 或 S; 而 X_{30} 为 G、L、P、S、V 或 W
	$X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}$ (SEQ ID NO: 73), 其中: X_{25} 为 G、M、R 或 S; X_{26} 为 G、L 或 S; X_{27} 为 R 或 T; X_{28} 为 A、P 或 S; X_{29} 为 F、G、M 或 S; 而 X_{30} 为 G、P、S、V 或 W
	$X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}$ (SEQ ID NO: 74), 其中: X_{25} 为 G、M、R 或 S; X_{26} 为 G、L 或 S; X_{27} 为 R; X_{28} 为 A 或 S; X_{29} 为 G 或 M; 而 X_{30} 为 G、P、S 或 W
	$X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}$ (SEQ ID NO: 75), 其中: X_{25} 为 M; X_{26} 为 L; X_{27} 为 R; X_{28} 为 A 或 S; X_{29} 为 G; 而 X_{30} 为 W

表 9D-2. 蛋白裂解酶可裂解的扩展核心 CM 共有序列 4B

扩展核心 CM 共有 4B	扩展核心 CM 共有 4B 的亚属
$X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}$ (SEQ ID NO: 76), 其中: X_{25} 为 G、M、R 或 S; X_{26} 为 A、G、H、L、R 或 S; X_{27} 为 D、H、N、R、S、T 或 W; X_{28} 为 A、N、P、R、S、T 或 V; X_{29} 为 F、G、L、M、P、Q、R、S 或 Y; X_{30} 为 I、G、L、P、S、V 或 W; 而 X_{31} 为 G、P、R 或 S	$X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}$ (SEQ ID NO: 77), 其中: X_{25} 为 G、M、R 或 S; X_{26} 为 A、G、H、L、R 或 S; X_{27} 为 D、H、R 或 T; X_{28} 为 A、P、R、S、T 或 V; X_{29} 为 F、G、L、M、P 或 S; X_{30} 为 G、L、P、S、V 或 W; 而 X_{31} 为 G、P、R 或 S
	$X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}$ (SEQ ID NO: 78), 其中: X_{25} 为 G、M、R 或 S; X_{26} 为 G、L 或 S; X_{27} 为 R 或 T; X_{28} 为 A、P 或 S; X_{29} 为 F、G、M 或 S; X_{30} 为 G、P、S、V 或 W; 而 X_{31} 为 G、R 或 S
	$X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}$ (SEQ ID NO: 79), 其中: X_{25} 为 G、M、R 或 S; X_{26} 为 G、L 或 S; X_{27} 为 R; X_{28} 为 A 或 S; X_{29} 为 G 或 M; X_{30} 为 G、P、S 或 W; 而 X_{31} 为 G、R 或 S
	$X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}$ (SEQ ID NO: 80), 其中: X_{25} 为 M; X_{26} 为 L; X_{27} 为 R; X_{28} 为 A 或 S; X_{29} 为 G; X_{30} 为 W; 而 X_{31} 为 R

[0045]

表 9D-3. 蛋白裂解酶可裂解的扩展核心 CM 共有序列 4C

扩展核心 CM 共有 4C	扩展核心 CM 共有 4C 的亚属
$X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}X_{32}$ (SEQ ID NO: 81), 其中: X_{25} 为 G、M、R 或 S; X_{26} 为 A、G、H、L、R 或 S; X_{27} 为 D、H、N、R、S、T 或 W; X_{28} 为 A、N、P、R、S、T 或 V; X_{29} 为 F、G、L、M、P、Q、R、S 或 Y; X_{30} 为 I、G、L、P、S、V 或 W; X_{31} 为 G、P、R 或 S; 而 X_{32} 为 G、L、R、S 或 V	$X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}X_{32}$ (SEQ ID NO: 82), 其中: X_{25} 为 G、M、R 或 S; X_{26} 为 A、G、H、L、R 或 S; X_{27} 为 D、H、R 或 T; X_{28} 为 A、P、R、S、T 或 V; X_{29} 为 F、G、L、M、P 或 S; X_{30} 为 G、L、P、S、V 或 W; X_{31} 为 G、P、R 或 S; 而 X_{32} 为 G、L、R、S 或 V
	$X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}X_{32}$ (SEQ ID NO: 83), 其中: X_{25} 为 G、M、R 或 S; X_{26} 为 G、L 或 S; X_{27} 为 R 或 T; X_{28} 为 A、P 或 S; X_{29} 为 F、G、M 或 S; X_{30} 为 G、P、S、V 或 W; X_{31} 为 G、R 或 S; 而 X_{32} 为 G、L、S 或 V
	$X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}X_{32}$ (SEQ ID NO: 84), 其中: X_{25} 为 G、M、R 或 S; X_{26} 为 G、L 或 S; X_{27} 为 R; X_{28} 为 A 或 S; X_{29} 为 G 或 M; X_{30} 为 G、P、S 或 W; X_{31} 为 G、R 或 S; 而 X_{32} 为 G、L、S 或 V
	$X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}X_{32}$ (SEQ ID NO: 85), 其中: X_{25} 为 M; X_{26} 为 L; X_{27} 为 R; X_{28} 为 A 或 S; X_{29} 为 G; X_{30} 为 W; X_{31} 为 R; 而 X_{32} 为 G、L 或 S

表 9E-1. 蛋白裂解酶可裂解的扩展核心 CM 共有序列 5A

扩展核心 CM 共有 5A	扩展核心 CM 共有 5A 的亚属
$X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}$ (SEQ ID NO: 86), 其中: X_{35} 为 A、E、G、H、I、L、N、P、S 或 V; X_{36} 为 G、K、L、S、V 或 W; X_{37} 为 G、I、P、Q、R 或 S; X_{38} 为 R; X_{39} 为 G、K、R、S 或 V; 而 X_{40} 为 A、C、G、L、M、P、S、V 或 Y	$X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}$ (SEQ ID NO: 87), 其中: X_{35} 为 G、I、S 或 V; X_{36} 为 G、L、S、V 或 W; X_{37} 为 G、Q、R 或 S; X_{38} 为 R; X_{39} 为 G、S 或 V; 而 X_{40} 为 A、G、L、S 或 V
	$X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}$ (SEQ ID NO: 88), 其中: X_{35} 为 G、I、S 或 V; X_{36} 为 V; X_{37} 为 S; X_{38} 为 R; X_{39} 为 S; 而 X_{40} 为 A 或 V
	$X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}$ (SEQ ID NO: 89), 其中: X_{35} 为 I; X_{36} 为 V; X_{37} 为 S; X_{38} 为 R; X_{39} 为 S; 而 X_{40} 为 A 或 V

表 9E-2. 蛋白裂解酶可裂解的扩展核心 CM 共有序列 5B

扩展核心 CM 共有 5B	扩展核心 CM 共有 5B 的亚属
X ₃₄ X ₃₅ X ₃₆ X ₃₇ X ₃₈ X ₃₉ X ₄₀ (SEQ ID NO: 90), 其中: X ₃₄ 为 A、G、K、M、P、Q、S、V 或 Y; X ₃₅ 为 A、E、G、H、I、L、N、P、S 或 V; X ₃₆ 为 G、K、L、S、V 或 W; X ₃₇ 为 G、I、P、Q、R 或 S; X ₃₈ 为 R; X ₃₉ 为 G、K、R、S 或 V; 而 X ₄₀ 为 A、C、G、L、M、P、S、V 或 Y	X ₃₄ X ₃₅ X ₃₆ X ₃₇ X ₃₈ X ₃₉ X ₄₀ (SEQ ID NO: 91), 其中: X ₃₄ 为 A、G、K、S、V 或 Y; X ₃₅ 为 G、I、S 或 V; X ₃₆ 为 G、L、S、V 或 W; X ₃₇ 为 G、Q、R 或 S; X ₃₈ 为 R; X ₃₉ 为 G、S 或 V; 而 X ₄₀ 为 A、G、L、S 或 V
	X ₃₄ X ₃₅ X ₃₆ X ₃₇ X ₃₈ X ₃₉ X ₄₀ (SEQ ID NO: 92), 其中: X ₃₄ 为 G、S、V 或 Y; X ₃₅ 为 G、I、S 或 V; X ₃₆ 为 V; X ₃₇ 为 S; X ₃₈ 为 R; X ₃₉ 为 S; 而 X ₄₀ 为 A 或 V
	X ₃₄ X ₃₅ X ₃₆ X ₃₇ X ₃₈ X ₃₉ X ₄₀ (SEQ ID NO: 93), 其中: X ₃₄ 为 Y; X ₃₅ 为 I; X ₃₆ 为 V; X ₃₇ 为 S; X ₃₈ 为 R; X ₃₉ 为 S; 而 X ₄₀ 为 A 或 V

表 9E-3. 蛋白裂解酶可裂解的扩展核心 CM 共有序列 5C

扩展核心 CM 共有 5C	扩展核心 CM 共有 5C 的亚属
X ₃₃ X ₃₄ X ₃₅ X ₃₆ X ₃₇ X ₃₈ X ₃₉ X ₄₀ (SEQ ID NO: 94), 其中: X ₃₃ 为 G、K、P、Q、S 或 T; X ₃₄ 为 A、G、K、M、P、Q、S、V 或 Y; X ₃₅ 为 A、E、G、H、I、L、N、P、S 或 V; X ₃₆ 为 G、K、L、S、V 或 W; X ₃₇ 为 G、I、P、Q、R 或 S; X ₃₈ 为 R; X ₃₉ 为 G、K、R、S 或 V; 而 X ₄₀ 为 A、C、G、L、M、P、S、V 或 Y	X ₃₃ X ₃₄ X ₃₅ X ₃₆ X ₃₇ X ₃₈ X ₃₉ X ₄₀ (SEQ ID NO: 95), 其中: X ₃₃ 为 G、P、Q、S 或 T; X ₃₄ 为 A、G、K、S、V 或 Y; X ₃₅ 为 G、I、S 或 V; X ₃₆ 为 G、L、S、V 或 W; X ₃₇ 为 G、Q、R 或 S; X ₃₈ 为 R; X ₃₉ 为 G、S 或 V; 而 X ₄₀ 为 A、G、L、S 或 V
	X ₃₃ X ₃₄ X ₃₅ X ₃₆ X ₃₇ X ₃₈ X ₃₉ X ₄₀ (SEQ ID NO: 96), 其中: X ₃₃ 为 G、Q 或 S; X ₃₄ 为 G、S、V 或 Y; X ₃₅ 为 G、I、S 或 V; X ₃₆ 为 V; X ₃₇ 为 S; X ₃₈ 为 R; X ₃₉ 为 S; 而 X ₄₀ 为 A 或 V
	X ₃₃ X ₃₄ X ₃₅ X ₃₆ X ₃₇ X ₃₈ X ₃₉ X ₄₀ (SEQ ID NO: 97), 其中: X ₃₃ 为 G、Q 或 S; X ₃₄ 为 Y; X ₃₅ 为 I; X ₃₆ 为 V; X ₃₇ 为 S; X ₃₈ 为 R; X ₃₉ 为 S; 而 X ₄₀ 为 A 或 V

表 9F. 蛋白裂解酶可裂解的扩展核心 CM 共有序列 6

扩展核心 CM 共有 6	扩展核心 CM 共有 6 的亚属
$X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}X_{46}$ (SEQ ID NO: 98), 其中: X_{41} 为 G、K、P、R、S 或 T; X_{42} 为 A、E、G、I、L、M、R 或 S; X_{43} 为 A、G、K、L、N、R、S 或 V; X_{44} 为 F、H、L、R 或 Y; X_{45} 为 A、F、G、H、P 或 S; 而 X_{46} 为 F、G、M、N、P、R、S 或 V	$X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}X_{46}$ (SEQ ID NO: 99), 其中: X_{41} 为 G、K、R、S 或 T; X_{42} 为 A、E、G、L、M、R 或 S; X_{43} 为 G、K、L、N、R、S 或 V; X_{44} 为 R 或 Y; X_{45} 为 A、F、G、P 或 S; 而 X_{46} 为 F、G、M、P、R、S 或 V
	$X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}X_{46}$ (SEQ ID NO: 100), 其中: X_{41} 为 G、R、S 或 T; X_{42} 为 A、E、G、M 或 S; X_{43} 为 G、L、S 或 V; X_{44} 为 R 或 Y; X_{45} 为 A、G、P 或 S; 而 X_{46} 为 F、G、M、P、R、S 或 V
	$X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}X_{46}$ (SEQ ID NO: 101), 其中: X_{41} 为 G、R 或 S; X_{42} 为 A、G 或 S; X_{43} 为 L、S 或 V; X_{44} 为 R; X_{45} 为 A; 而 X_{46} 为 M 或 P
	$X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}X_{46}$ (SEQ ID NO: 102), 其中: X_{41} 为 G、R 或 S; X_{42} 为 A; X_{43} 为 L、S 或 V; X_{44} 为 R; X_{45} 为 A; 而 X_{46} 为 M 或 P

表 9G-1. 蛋白裂解酶可裂解的扩展核心 CM 共有序列 7A

扩展核心 CM 共有 7A	扩展核心 CM 共有 7A 的亚属
$X_{50}X_{51}X_{52}X_{53}X_{54}X_{55}$ (SEQ ID NO: 103), 其中: X_{50} 为 A、E、K、L、P、S、T、V、W 或 Y; X_{51} 为 A、I、L、P、R、S、V 或 Y; X_{52} 为 E、G、H、L、P 或 V; X_{53} 为 G、K、L 或 R; X_{54} 为 Q 或 R; 而 X_{55} 为 A、G、H、M、R 或 S	$X_{50}X_{51}X_{52}X_{53}X_{54}X_{55}$ (SEQ ID NO: 104), 其中: X_{50} 为 E、P、S、V 或 W; X_{51} 为 A、P、R、S、V 或 Y; X_{52} 为 E、G、H、L、P 或 V; X_{53} 为 G、K、L 或 R; X_{54} 为 Q 或 R; 而 X_{55} 为 A、G、H、M、R 或 S
	$X_{50}X_{51}X_{52}X_{53}X_{54}X_{55}$ (SEQ ID NO: 105), 其中: X_{50} 为 P 或 V; X_{51} 为 A、P 或 R; X_{52} 为 E、G、P 或 V; X_{53} 为 G 或 R; X_{54} 为 R; X_{55} 为 G、M 或 S
	$X_{50}X_{51}X_{52}X_{53}X_{54}X_{55}$ (SEQ ID NO: 106), 其中: X_{50} 为 P 或 V; X_{51} 为 A 或 R; X_{52} 为 G 或 V; X_{53} 为 G 或 R; X_{54} 为 R; 而 X_{55} 为 M 或 S
	$X_{50}X_{51}X_{52}X_{53}X_{54}X_{55}$ (SEQ ID NO: 107), 其中: X_{50} 为 P 或 V; X_{51} 为 A; X_{52} 为 G 或 V; X_{53} 为 R; X_{54} 为 R; 而 X_{55} 为 M 或 S

表 9G-2. 蛋白裂解酶可裂解的扩展核心 CM 共有序列 7B

[0052]

扩展核心 CM 共有 7B	扩展核心 CM 共有 7B 的亚属
$X_{49}X_{50}X_{51}X_{52}X_{53}X_{54}X_{55}$ (SEQ ID NO: 108), 其中: X_{49} 为 E、G、K、P、Q、S、T 或 V; X_{50} 为 A、E、K、L、P、S、T、V、W 或 Y; X_{51} 为 A、I、L、P、R、S、V 或 Y; X_{52} 为 E、G、H、L、P 或 V; X_{53} 为 G、K、L 或 R; X_{54} 为 Q 或 R; 而 X_{55} 为 A、G、H、M、R 或 S	$X_{49}X_{50}X_{51}X_{52}X_{53}X_{54}X_{55}$ (SEQ ID NO: 109), 其中: X_{49} 为 G、K、P、Q、S 或 V; X_{50} 为 E、P、S、V 或 W; X_{51} 为 A、P、R、S、V 或 Y; X_{52} 为 E、G、H、L、P 或 V; X_{53} 为 G、K、L 或 R; X_{54} 为 Q 或 R; 而 X_{55} 为 A、G、H、M、R 或 S
	$X_{49}X_{50}X_{51}X_{52}X_{53}X_{54}X_{55}$ (SEQ ID NO: 110), 其中: X_{49} 为 G、P、S 或 V; X_{50} 为 P 或 V; X_{51} 为 A、P 或 R; X_{52} 为 E、G、P 或 V; X_{53} 为 G 或 R; X_{54} 为 R; 而 X_{55} 为 G、M 或 S
	$X_{49}X_{50}X_{51}X_{52}X_{53}X_{54}X_{55}$ (SEQ ID NO: 111), 其中: X_{49} 为 G、P、S 或 V; X_{50} 为 P 或 V; X_{51} 为 A 或 R; X_{52} 为 G 或 V; X_{53} 为 G 或 R; X_{54} 为 R; 而 X_{55} 为 M 或 S
	$X_{49}X_{50}X_{51}X_{52}X_{53}X_{54}X_{55}$ (SEQ ID NO: 112), 其中: X_{49} 为 G、S 或 V; X_{50} 为 P 或 V; X_{51} 为 A; X_{52} 为 G 或 V; X_{53} 为 R; X_{54} 为 R; 而 X_{55} 为 M 或 S

表 9G-3. 蛋白裂解酶可裂解的扩展核心 CM 共有序列 7C

扩展核心 CM 共有 7C	扩展核心 CM 共有 7C 的亚属
$X_{49}X_{50}X_{51}X_{52}X_{53}X_{54}X_{55}X_{56}$ (SEQ ID NO: 113), 其中: X_{49} 为 E、G、K、P、Q、S、T 或 V; X_{50} 为 A、E、K、L、P、S、T、V、W 或 Y; X_{51} 为 A、I、L、P、R、S、V 或 Y; X_{52} 为 E、G、H、L、P 或 V; X_{53} 为 G、K、L 或 R; X_{54} 为 Q 或 R; X_{55} 为 A、G、H、M、R 或 S; 而 X_{56} 为 F、G、L、M、P、S 或 W	$X_{49}X_{50}X_{51}X_{52}X_{53}X_{54}X_{55}X_{56}$ (SEQ ID NO: 114), 其中: X_{49} 为 G、K、P、Q、S 或 V; X_{50} 为 E、P、S、V 或 W; X_{51} 为 A、P、R、S、V 或 Y; X_{52} 为 E、G、H、L、P 或 V; X_{53} 为 G、K、L 或 R; X_{54} 为 Q 或 R; X_{55} 为 A、G、H、M、R 或 S; 而 X_{56} 为 G、L、M、P、S 或 W
	$X_{49}X_{50}X_{51}X_{52}X_{53}X_{54}X_{55}X_{56}$ (SEQ ID NO: 115), 其中: X_{49} 为 G、P、S 或 V; X_{50} 为 P 或 V; X_{51} 为 A、P 或 R; X_{52} 为 E、G、P 或 V; X_{53} 为 G 或 R; X_{54} 为 R; X_{55} 为 G、M 或 S; 而 X_{56} 为 G、L、M、P、S 或 W
	$X_{49}X_{50}X_{51}X_{52}X_{53}X_{54}X_{55}X_{56}$ (SEQ ID NO: 116), 其中: X_{49} 为 G、P、S 或 V; X_{50} 为 P 或 V; X_{51} 为 A 或 R; X_{52} 为 G 或 V; X_{53} 为 G 或 R; X_{54} 为 R; X_{55} 为 M 或 S; 而 X_{56} 为 G、L、P、S 或 W
	$X_{49}X_{50}X_{51}X_{52}X_{53}X_{54}X_{55}X_{56}$ (SEQ ID NO: 117), 其中: X_{49} 为 G、S 或 V; X_{50} 为 P 或 V; X_{51} 为 A; X_{52} 为 G 或 V; X_{53} 为 R; X_{54} 为 R; X_{55} 为 M 或 S; 而 X_{56} 为 G、L 或 S

[0053]

表 9H-1. 蛋白裂解酶可裂解的扩展核心 CM 共有序列 8A

扩展核心 CM 共有 8A	扩展核心 CM 共有 8A 的亚属
[0054] $X_{57}X_{58}X_{59}X_{60}X_{61}X_{62}$ (SEQ ID NO: 118), 其中: X_{57} 为 A、G、I、K、P、S 或 T; X_{58} 为 R 或 T; X_{59} 为 H、M 或 S; X_{60} 为 F、M 或 R; X_{61} 为 A、G、I、L、P、Q、R、S、V 或 W; 而 X_{62} 为 A、G、L、M、P、Q、R、S、T、V 或 W	$X_{57}X_{58}X_{59}X_{60}X_{61}X_{62}$ (SEQ ID NO: 119), 其中: X_{57} 为 A、G、I、K、S 或 T; X_{58} 为 R; X_{59} 为 S; X_{60} 为 F、M 或 R; X_{61} 为 A、I、L、R 或 W; 而 X_{62} 为 G、L、M、P、Q、R、S 或 V
	$X_{57}X_{58}X_{59}X_{60}X_{61}X_{62}$ (SEQ ID NO: 120), 其中: X_{57} 为 G 或 K; X_{58} 为 R; X_{59} 为 S; X_{60} 为 M; X_{61} 为 A、L、R 或 W; 而 X_{62} 为 G、L、M、P、R 或 S
	$X_{57}X_{58}X_{59}X_{60}X_{61}X_{62}$ (SEQ ID NO: 121), 其中: X_{57} 为 G; X_{58} 为 R; X_{59} 为 S; X_{60} 为 M; X_{61} 为 A 或 L; 而 X_{62} 为 G、L、M、R 或 S
	$X_{57}X_{58}X_{59}X_{60}X_{61}X_{62}$ (SEQ ID NO: 122), 其中: X_{57} 为 G; X_{58} 为 R; X_{59} 为 S; X_{60} 为 M; X_{61} 为 A 或 L; 而 X_{62} 为 L 或 M

表 9H-2. 蛋白裂解酶可裂解的扩展核心 CM 共有序列 8B

扩展核心 CM 共有 8B	扩展核心 CM 共有 8B 的亚属
$X_{57}X_{58}X_{59}X_{60}X_{61}X_{62}X_{63}$ (SEQ ID NO: 123), 其中: X_{57} 为 A、G、I、K、P、S 或 T; X_{58} 为 R 或 T; X_{59} 为 H、M 或 S; X_{60} 为 F、M 或 R; X_{61} 为 A、G、I、L、P、Q、R、S、V 或 W; X_{62} 为 A、G、L、M、P、Q、R、S、T、V 或 W; 而 X_{63} 为 A、G、K、M、P、R、S、W 或 Y	$X_{57}X_{58}X_{59}X_{60}X_{61}X_{62}X_{63}$ (SEQ ID NO: 124), 其中: X_{57} 为 A、G、I、K、S 或 T; X_{58} 为 R; X_{59} 为 S; X_{60} 为 F、M 或 R; X_{61} 为 A、I、L、R 或 W; X_{62} 为 G、L、M、P、Q、R、S 或 V; 而 X_{63} 为 A、G、P、R、S、W 或 Y
	$X_{57}X_{58}X_{59}X_{60}X_{61}X_{62}X_{63}$ (SEQ ID NO: 125), 其中: X_{57} 为 G 或 K; X_{58} 为 R; X_{59} 为 S; X_{60} 为 M; X_{61} 为 A、L、R 或 W; X_{62} 为 G、L、M、P、R 或 S; 而 X_{63} 为 A、G、P、R、S 或 W
	$X_{57}X_{58}X_{59}X_{60}X_{61}X_{62}X_{63}$ (SEQ ID NO: 126), 其中: X_{57} 为 G; X_{58} 为 R; X_{59} 为 S; X_{60} 为 M; X_{61} 为 A 或 L; X_{62} 为 G、L、M、R 或 S; 而 X_{63} 为 A、G、P、R 或 S
	$X_{57}X_{58}X_{59}X_{60}X_{61}X_{62}X_{63}$ (SEQ ID NO: 127), 其中: X_{57} 为 G; X_{58} 为 R; X_{59} 为 S; X_{60} 为 M; X_{61} 为 A 或 L; X_{62} 为 L 或 M; 而 X_{63} 为 G、P 或 S

[0055]

表 9H-3. 蛋白裂解酶可裂解的扩展核心 CM 共有序列 8C

扩展核心 CM 共有 8C	扩展核心 CM 共有 8C 的亚属
$X_{37}X_{58}X_{59}X_{60}X_{61}X_{62}X_{63}X_{64}$ (SEQ ID NO: 128), 其中: X_{37} 为 A、G、I、K、P、S 或 T; X_{58} 为 R 或 T; X_{59} 为 H、M 或 S; X_{60} 为 F、M 或 R; X_{61} 为 A、G、I、L、P、Q、R、S、V 或 W; X_{62} 为 A、G、L、M、P、Q、R、S、T、V 或 W; X_{63} 为 A、G、K、M、P、R、S、W 或 Y; 而 X_{64} 为 F、G、I、L、P、Q、S 或 Y	$X_{57}X_{58}X_{59}X_{60}X_{61}X_{62}X_{63}X_{64}$ (SEQ ID NO: 129), 其中: X_{57} 为 A、G、I、K、S 或 T; X_{58} 为 R; X_{59} 为 S; X_{60} 为 F、M 或 R; X_{61} 为 A、I、L、R 或 W; X_{62} 为 G、L、M、P、Q、R、S 或 V; X_{63} 为 A、G、P、R、S、W 或 Y; 而 X_{64} 为 F、G、L、P 或 S
	$X_{57}X_{58}X_{59}X_{60}X_{61}X_{62}X_{63}X_{64}$ (SEQ ID NO: 130), 其中: X_{57} 为 G 或 K; X_{58} 为 R; X_{59} 为 S; X_{60} 为 M; X_{61} 为 A、L、R 或 W; X_{62} 为 G、L、M、P、R 或 S; X_{63} 为 A、G、P、R、S 或 W; 而 X_{64} 为 F、G、L、P 或 S
	$X_{57}X_{58}X_{59}X_{60}X_{61}X_{62}X_{63}X_{64}$ (SEQ ID NO: 131), 其中: X_{57} 为 G; X_{58} 为 R; X_{59} 为 S; X_{60} 为 M; X_{61} 为 A 或 L; X_{62} 为 G、L、M、R 或 S; X_{63} 为 A、G、P、R 或 S; 而 X_{64} 为 F、G、L、P 或 S
	$X_{57}X_{58}X_{59}X_{60}X_{61}X_{62}X_{63}X_{64}$ (SEQ ID NO: 132), 其中: X_{57} 为 G; X_{58} 为 R; X_{59} 为 S; X_{60} 为 M; X_{61} 为 A 或 L; X_{62} 为 L 或 M; X_{63} 为 G、P 或 S; 而 X_{64} 为 G、P 或 S

[0056]

表 9I-1. 蛋白裂解酶可裂解的扩展核心 CM 共有序列 9A

扩展核心 CM 共有 9A	扩展核心 CM 共有 9A 的亚属
$X_{67}X_{68}X_{69}X_{70}X_{71}X_{72}$ (SEQ ID NO: 133), 其中: X_{67} 为 I、L 或 S; X_{68} 为 A、G、K、P、R 或 V; X_{69} 为 L、R 或 S; X_{70} 为 A、K、M、P、R、S 或 T; X_{71} 为 F、G、H、I、K、L、M、P、R、S 或 V; 而 X_{72} 为 F、G、I、L、M、P、R、S、T、V、W 或 Y	$X_{67}X_{68}X_{69}X_{70}X_{71}X_{72}$ (SEQ ID NO: 134), 其中: X_{67} 为 I 或 L; X_{68} 为 A、G、P 或 V; X_{69} 为 R; X_{70} 为 A、M、P、R、S 或 T; X_{71} 为 G、K、L、R、S 或 V; 而 X_{72} 为 F、G、I、L、M、S 或 V
	$X_{67}X_{68}X_{69}X_{70}X_{71}X_{72}$ (SEQ ID NO: 135), 其中: X_{67} 为 L; X_{68} 为 A、G、P 或 V; X_{69} 为 R; X_{70} 为 A、M、P、R 或 S; X_{71} 为 G、K、L、S 或 V; 而 X_{72} 为 F、G、I、L、S 或 V
	$X_{67}X_{68}X_{69}X_{70}X_{71}X_{72}$ (SEQ ID NO: 136), 其中: X_{67} 为 L; X_{68} 为 A、G 或 P; X_{69} 为 R; X_{70} 为 A 或 S; X_{71} 为 G 或 L; 而 X_{72} 为 I 或 L
	$X_{67}X_{68}X_{69}X_{70}X_{71}X_{72}$ (SEQ ID NO: 137), 其中: X_{67} 为 L; X_{68} 为 A 或 P; X_{69} 为 R; X_{70} 为 A; X_{71} 为 G 或 L; 而 X_{72} 为 I 或 L

表 9I-2. 蛋白裂解酶可裂解的扩展核心 CM 共有序列 9B

扩展核心 CM 共有 9B	扩展核心 CM 共有 9B 的亚属
$X_{66}X_{67}X_{68}X_{69}X_{70}X_{71}X_{72}$ (SEQ ID NO: 138), 其中: X_{66} 为 G、K、P、Q、R、S 或 T; X_{67} 为 I、L 或 S; X_{68} 为 A、G、K、P、R 或 V; X_{69} 为 L、R 或 S; X_{70} 为 A、K、M、P、R、S 或 T; X_{71} 为 F、G、H、I、K、L、M、P、R、S 或 V; 而 X_{72} 为 F、G、I、L、M、P、R、S、T、V、W 或 Y	$X_{66}X_{67}X_{68}X_{69}X_{70}X_{71}X_{72}$ (SEQ ID NO: 139), 其中: X_{66} 为 G、P、R、S 或 T; X_{67} 为 I 或 L; X_{68} 为 A、G、P 或 V; X_{69} 为 R; X_{70} 为 A、M、P、R、S 或 T; X_{71} 为 G、K、L、R、S 或 V; 而 X_{72} 为 F、G、I、L、M、S 或 V
	$X_{66}X_{67}X_{68}X_{69}X_{70}X_{71}X_{72}$ (SEQ ID NO: 140), 其中: X_{66} 为 G、P、R 或 S; X_{67} 为 L; X_{68} 为 A、G、P 或 V; X_{69} 为 R; X_{70} 为 A、M、P、R 或 S; X_{71} 为 G、K、L、S 或 V; 而 X_{72} 为 F、G、I、L、S 或 V
	$X_{66}X_{67}X_{68}X_{69}X_{70}X_{71}X_{72}$ (SEQ ID NO: 141), 其中: X_{66} 为 P; X_{67} 为 L; X_{68} 为 A、G 或 P; X_{69} 为 R; X_{70} 为 A 或 S; X_{71} 为 G 或 L; 而 X_{72} 为 I 或 L
	$X_{66}X_{67}X_{68}X_{69}X_{70}X_{71}X_{72}$ (SEQ ID NO: 142), 其中: X_{66} 为 P; X_{67} 为 L; X_{68} 为 A 或 P; X_{69} 为 R; X_{70} 为 A; X_{71} 为 G 或 L; 而 X_{72} 为 I 或 L

表 9I-3. 蛋白裂解酶可裂解的扩展核心 CM 共有序列 9C

扩展核心 CM 共有 9C	扩展核心 CM 共有 9C 的亚属
$X_{65}X_{66}X_{67}X_{68}X_{69}X_{70}X_{71}X_{72}$ (SEQ ID NO: 143), 其中: X_{65} 为 A、G、I、K、P、R、S 或 V; X_{66} 为 G、K、P、Q、R、S 或 T; X_{67} 为 I、L 或 S; X_{68} 为 A、G、K、P、R 或 V; X_{69} 为 L、R 或 S; X_{70} 为 A、K、M、P、R、S 或 T; X_{71} 为 F、G、H、I、K、L、M、P、R、S 或 V; 而 X_{72} 为 F、G、I、L、M、P、R、S、T、V、W 或 Y	$X_{65}X_{66}X_{67}X_{68}X_{69}X_{70}X_{71}X_{72}$ (SEQ ID NO: 144), 其中: X_{65} 为 G、K、P、R、S 或 V; X_{66} 为 G、P、R、S 或 T; X_{67} 为 I 或 L; X_{68} 为 A、G、P 或 V; X_{69} 为 R; X_{70} 为 A、M、P、R、S 或 T; X_{71} 为 G、K、L、R、S 或 V; 而 X_{72} 为 F、G、I、L、M、S 或 V
	$X_{65}X_{66}X_{67}X_{68}X_{69}X_{70}X_{71}X_{72}$ (SEQ ID NO: 145), 其中: X_{65} 为 G、P、R 或 S; X_{66} 为 G、P、R 或 S; X_{67} 为 L; X_{68} 为 A、G、P 或 V; X_{69} 为 R; X_{70} 为 A、M、P、R 或 S; X_{71} 为 G、K、L、S 或 V; 而 X_{72} 为 F、G、I、L、S 或 V
	$X_{65}X_{66}X_{67}X_{68}X_{69}X_{70}X_{71}X_{72}$ (SEQ ID NO: 146), 其中: X_{65} 为 G、P、R 或 S; X_{66} 为 P; X_{67} 为 L; X_{68} 为 A、G 或 P; X_{69} 为 R; X_{70} 为 A 或 S; X_{71} 为 G 或 L; 而 X_{72} 为 I 或 L
	$X_{65}X_{66}X_{67}X_{68}X_{69}X_{70}X_{71}X_{72}$ (SEQ ID NO: 147), 其中: X_{65} 为 R; X_{66} 为 P; X_{67} 为 L; X_{68} 为 A 或 P; X_{69} 为 R; X_{70} 为 A; X_{71} 为 G 或 L; 而 X_{72} 为 I 或 L

[0059]

表 9J-1. 蛋白裂解酶可裂解的扩展核心 CM 共有序列 10A

[0060]

扩展核心 CM 共有 10A	扩展核心 CM 共有 10A 的亚属
$X_{73}X_{74}X_{75}X_{76}X_{77}X_{78}X_{79}$ (SEQ ID NO: 148), 其中: X_{73} 为 G、H、N、P、R、S、T 或 V; X_{74} 为 E、L、Q、S、T 或 V; X_{75} 为 L、R 或 S; X_{76} 为 H、K 或 R; X_{77} 为 A、M、R 或 S; X_{78} 为 G、L、M、R、S 或 W; 而 X_{79} 为 A、G、I、M、N、P、S、V 或 Y	$X_{73}X_{74}X_{75}X_{76}X_{77}X_{78}X_{79}$ (SEQ ID NO: 149), 其中: X_{73} 为 G、N、P、S、T 或 V; X_{74} 为 E、L、T 或 V; X_{75} 为 R 或 S; X_{76} 为 K 或 R; X_{77} 为 M、R 或 S; X_{78} 为 G、L、M、S 或 W; 而 X_{79} 为 A、G、I、M、P、S 或 V
	$X_{73}X_{74}X_{75}X_{76}X_{77}X_{78}X_{79}$ (SEQ ID NO: 150), 其中: X_{73} 为 G、N、P、S 或 V; X_{74} 为 E、T 或 V; X_{75} 为 R 或 S; X_{76} 为 K 或 R; X_{77} 为 M 或 R; X_{78} 为 G、L、M、S 或 W; 而 X_{79} 为 A、G、I、M、P、S 或 V
	$X_{73}X_{74}X_{75}X_{76}X_{77}X_{78}X_{79}$ (SEQ ID NO: 151), 其中: X_{73} 为 G、P、S 或 V; X_{74} 为 E 或 V; X_{75} 为 S; X_{76} 为 K 或 R; X_{77} 为 R; X_{78} 为 L、S 或 W; 而 X_{79} 为 G、I、M、P、S 或 V
	$X_{73}X_{74}X_{75}X_{76}X_{77}X_{78}X_{79}$ (SEQ ID NO: 152), 其中: X_{73} 为 G、P 或 S; X_{74} 为 E; X_{75} 为 S; X_{76} 为 K 或 R; X_{77} 为 R; X_{78} 为 L 或 W; 而 X_{79} 为 M

表 9J-2. 蛋白裂解酶可裂解的扩展核心 CM 共有序列 10B

扩展核心 CM 共有 10B	扩展核心 CM 共有 10B 的亚属
$X_{74}X_{75}X_{76}X_{77}X_{78}X_{79}X_{80}$ (SEQ ID NO: 153), 其中: X_{74} 为 E、L、Q、S、T 或 V; X_{75} 为 L、R 或 S; X_{76} 为 H、K 或 R; X_{77} 为 A、M、R 或 S; X_{78} 为 G、L、M、R、S 或 W; X_{79} 为 A、G、I、M、N、P、S、V 或 Y; 而 X_{80} 为 G、I、L、N、P、S、V 或 W	$X_{74}X_{75}X_{76}X_{77}X_{78}X_{79}X_{80}$ (SEQ ID NO: 154), 其中: X_{74} 为 E、L、T 或 V; X_{75} 为 R 或 S; X_{76} 为 K 或 R; X_{77} 为 M、R 或 S; X_{78} 为 G、L、M、S 或 W; X_{79} 为 A、G、I、M、P、S 或 V; 而 X_{80} 为 G、I、L、N、P、S 或 V
	$X_{74}X_{75}X_{76}X_{77}X_{78}X_{79}X_{80}$ (SEQ ID NO: 155), 其中: X_{74} 为 E、T 或 V; X_{75} 为 R 或 S; X_{76} 为 K 或 R; X_{77} 为 M 或 R; X_{78} 为 G、L、M、S 或 W; X_{79} 为 A、G、I、M、P、S 或 V; 而 X_{80} 为 G、I、L、N、P、S 或 V
	$X_{74}X_{75}X_{76}X_{77}X_{78}X_{79}X_{80}$ (SEQ ID NO: 156), 其中: X_{74} 为 E 或 V; X_{75} 为 S; X_{76} 为 K 或 R; X_{77} 为 R; X_{78} 为 L、S 或 W; X_{79} 为 G、I、M、P、S 或 V; 而 X_{80} 为 G、L、N、P、S 或 V
	$X_{74}X_{75}X_{76}X_{77}X_{78}X_{79}X_{80}$ (SEQ ID NO: 157), 其中: X_{74} 为 E; X_{75} 为 S; X_{76} 为 K 或 R; X_{77} 为 R; X_{78} 为 L 或 W; X_{79} 为 M; 而 X_{80} 为 G、P 或 S

[0061]

表 9J-3. 蛋白裂解酶可裂解的扩展核心 CM 共有序列 10C

扩展核心 CM 共有 10C	扩展核心 CM 共有 10C 的亚属
[0062] $X_{73}X_{74}X_{75}X_{76}X_{77}X_{78}X_{79}X_{80}$ (SEQ ID NO: 158), 其中: X_{73} 为 G、H、N、P、R、S、T 或 V; X_{74} 为 E、L、Q、S、T 或 V; X_{75} 为 L、R 或 S; X_{76} 为 H、K 或 R; X_{77} 为 A、M、R 或 S; X_{78} 为 G、L、M、R、S 或 W; X_{79} 为 A、G、I、M、N、P、S、V 或 Y; 而 X_{80} 为 G、I、L、N、P、S、V 或 W	$X_{73}X_{74}X_{75}X_{76}X_{77}X_{78}X_{79}X_{80}$ (SEQ ID NO: 159), 其中: X_{73} 为 G、N、P、S、T 或 V; X_{74} 为 E、L、T 或 V; X_{75} 为 R 或 S; X_{76} 为 K 或 R; X_{77} 为 M、R 或 S; X_{78} 为 G、L、M、S 或 W; X_{79} 为 A、G、I、M、P、S 或 V; 而 X_{80} 为 G、I、L、N、P、S 或 V
	$X_{73}X_{74}X_{75}X_{76}X_{77}X_{78}X_{79}X_{80}$ (SEQ ID NO: 160), 其中: X_{73} 为 G、N、P、S 或 V; X_{74} 为 E、T 或 V; X_{75} 为 R 或 S; X_{76} 为 K 或 R; X_{77} 为 M 或 R; X_{78} 为 G、L、M、S 或 W; X_{79} 为 A、G、I、M、P、S 或 V; 而 X_{80} 为 G、I、L、N、P、S 或 V
	$X_{73}X_{74}X_{75}X_{76}X_{77}X_{78}X_{79}X_{80}$ (SEQ ID NO: 161), 其中: X_{73} 为 G、P、S 或 V; X_{74} 为 E 或 V; X_{75} 为 S; X_{76} 为 K 或 R; X_{77} 为 R; X_{78} 为 L、S 或 W; X_{79} 为 G、I、M、P、S 或 V; 而 X_{80} 为 G、L、N、P、S 或 V
	$X_{73}X_{74}X_{75}X_{76}X_{77}X_{78}X_{79}X_{80}$ (SEQ ID NO: 162), 其中: X_{73} 为 G、P 或 S; X_{74} 为 E; X_{75} 为 S; X_{76} 为 K 或 R; X_{77} 为 R; X_{78} 为 L 或 W; X_{79} 为 M; 而 X_{80} 为 G、P 或 S

[0063] 在一些实施方案中,CM包括核心CM共有1序列,所述序列包含氨基酸序列AAPRS (SEQ ID NO: 163)。在一些实施方案中,CM包括扩展核心CM共有1序列,所述序列包含氨基酸序列AAPRSF (SEQ ID NO: 164)。

[0064] 在一些实施方案中,CM包括核心CM共有2序列,所述序列包含氨基酸序列SRRVP (SEQ ID NO: 165)。在一些实施方案中,CM包括扩展核心CM共有2序列,所述序列包含选自QSRRVP (SEQ ID NO: 166)、QTRRV (SEQ ID NO: 167)、SRRVPL (SEQ ID NO: 168)、SRRVPV (SEQ ID NO: 169)、QSRRVPL (SEQ ID NO: 170)、QSRRVPV (SEQ ID NO: 171)、QTRRVPL (SEQ ID NO: 172)和QTRRVVPV (SEQ ID NO: 173)的氨基酸序列。

[0065] 在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列QSRRVP (SEQ ID NO: 166)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列QTRRV (SEQ ID NO: 167)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列SRRVPL (SEQ ID NO: 168)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列SRRVPV (SEQ ID NO: 169)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列QSRRVPL (SEQ ID NO: 170)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列QSRRVPV (SEQ ID NO: 171)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列QTRRVPL (SEQ ID NO: 172)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列QTRRVVPV (SEQ ID NO:

173)。

[0066] 在一些实施方案中,CM包括核心CM共有3序列,所述序列包含氨基酸序列PPLGR (SEQ ID NO: 174)。在一些实施方案中,CM包括扩展核心CM共有3序列,所述序列包含选自GPPLGR (SEQ ID NO: 175)、SPPLGR (SEQ ID NO: 176)、CGPPLGR (SEQ ID NO: 177)、CSPPLGR (SEQ ID NO: 178)、GGPPLGR (SEQ ID NO: 179)、GSPPLGR (SEQ ID NO: 180)、SGPPLGR (SEQ ID NO: 181)、SSPPLGR (SEQ ID NO: 182)、GCGPPLGR (SEQ ID NO: 183)、GCSPPPLGR (SEQ ID NO: 184)、GGGPPLGR (SEQ ID NO: 185)、GGSPPLGR (SEQ ID NO: 186)、GSGPPLGR (SEQ ID NO: 187)、GSSPPLGR (SEQ ID NO: 188)、SCGPPLGR (SEQ ID NO: 189)、SCSPPLGR (SEQ ID NO: 190)、SGGPPLGR (SEQ ID NO: 191)、SGSPPLGR (SEQ ID NO: 192)、SSGPPLGR (SEQ ID NO: 193)和SSSPPLGR (SEQ ID NO: 194)的氨基酸序列。

[0067] 在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GPPLGR (SEQ ID NO: 175)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列SPPLGR (SEQ ID NO: 176)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列CGPPLGR (SEQ ID NO: 177)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列CSPPLGR (SEQ ID NO: 178)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GGPPLGR (SEQ ID NO: 179)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GSPPLGR (SEQ ID NO: 180)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列SGPPLGR (SEQ ID NO: 181)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列SSPPLGR (SEQ ID NO: 182)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GCGPPLGR (SEQ ID NO: 183)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GCSPPPLGR (SEQ ID NO: 184)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GGGPPLGR (SEQ ID NO: 185)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GGSPPLGR (SEQ ID NO: 186)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GSGPPLGR (SEQ ID NO: 187)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GSSPPLGR (SEQ ID NO: 188)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列SCGPPLGR (SEQ ID NO: 189)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列SCSPPLGR (SEQ ID NO: 190)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列SGGPPLGR (SEQ ID NO: 191)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列SGSPPLGR (SEQ ID NO: 192)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列SSGPPLGR (SEQ ID NO: 193)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列SSSPPLGR (SEQ ID NO: 194)。

[0068] 在一些实施方案中,CM包括核心CM共有4序列,所述序列包含氨基酸序列LRSGW (SEQ ID NO: 195)。在一些实施方案中,CM包括扩展核心CM共有4序列,所述序列包含选自MLRSGW (SEQ ID NO: 196)、MLRSGWR (SEQ ID NO: 197)、MLRSGWRG (SEQ ID NO: 198)、MLRSGWRL (SEQ ID NO: 199)和MLRSGWRS (SEQ ID NO: 200)的氨基酸序列。

[0069] 在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列MLRSGW (SEQ ID NO: 196)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列MLRSGWR (SEQ ID NO: 197)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列MLRSGWRG (SEQ ID NO: 198)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列MLRSGWRL (SEQ ID NO: 199)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列MLRSGWRS (SEQ ID NO: 200)。

[0070] 在一些实施方案中,CM包括核心CM共有5序列,所述序列包含氨基酸序列VSRSA (SEQ ID NO: 201)。在一些实施方案中,CM包括扩展核心CM共有5序列,所述序列包含选自IVSRSA (SEQ ID NO: 202)、YIVSRSA (SEQ ID NO: 203)和QYIVSRSA (SEQ ID NO: 204)的氨基酸序列。

[0071] 在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列IVSRSA (SEQ ID NO: 202)。在一些实施方

案中,CM包含氨基酸序列YIVSRSA (SEQ ID NO: 203)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列QYIVSRSA (SEQ ID NO: 204)。

[0072] 在一些实施方案中,CM包括核心CM共有6序列,所述序列包含氨基酸序列ALRAP (SEQ ID NO: 205)。在一些实施方案中,CM包括扩展核心CM共有6序列,所述序列包含氨基酸序列RALRAP (SEQ ID NO: 206)。

[0073] 在一些实施方案中,CM包括核心CM共有7序列,所述序列包含氨基酸序列PAGRR (SEQ ID NO: 207)。在一些实施方案中,CM包括扩展核心CM共有7序列,所述序列包含选自PAGRRS (SEQ ID NO: 208)、PAGRRSL (SEQ ID NO: 209)、VPAGRRS (SEQ ID NO: 210)和VPAGRRSL (SEQ ID NO: 211)的氨基酸序列。

[0074] 在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列PAGRRS (SEQ ID NO: 208)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列PAGRRSL (SEQ ID NO: 209)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列VPAGRRS (SEQ ID NO: 210)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列VPAGRRSL (SEQ ID NO: 211)。

[0075] 在一些实施方案中,CM包括核心CM共有8序列,所述序列包含氨基酸序列GRSML (SEQ ID NO: 212)。在一些实施方案中,CM包括扩展核心CM共有8序列,所述序列包含选自GRSMLL (SEQ ID NO: 213)、GRSMLM (SEQ ID NO: 214)、GRSMLLG (SEQ ID NO: 215)、GRSMLLP (SEQ ID NO: 216)、GRSMLLS (SEQ ID NO: 217)、GRSMLMG (SEQ ID NO: 218)、GRSMLMP (SEQ ID NO: 219)、GRSMLMS (SEQ ID NO: 220)、GRSMLLGG (SEQ ID NO: 221)、GRSMLLPG (SEQ ID NO: 222)、GRSMLLSG (SEQ ID NO: 223)、GRSMLMGG (SEQ ID NO: 224)、GRSMLMPG (SEQ ID NO: 225)、GRSMLMSG (SEQ ID NO: 226)、GRSMLLGP (SEQ ID NO: 227)、GRSMLLPP (SEQ ID NO: 228)、GRSMLLSP (SEQ ID NO: 229)、GRSMLMGP (SEQ ID NO: 230)、GRSMLMPP (SEQ ID NO: 231)、GRSMLMSP (SEQ ID NO: 232)、GRSMLLGS (SEQ ID NO: 233)、GRSMLLPS (SEQ ID NO: 234)、GRSMLLSS (SEQ ID NO: 235)、GRSMLMGS (SEQ ID NO: 236)、GRSMLMPS (SEQ ID NO: 237)和GRSMLMSS (SEQ ID NO: 238)的氨基酸序列。

[0076] 在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLL (SEQ ID NO: 213)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLM (SEQ ID NO: 214)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLLG (SEQ ID NO: 215)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLLP (SEQ ID NO: 216)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLLS (SEQ ID NO: 217)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLMG (SEQ ID NO: 218)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLMP (SEQ ID NO: 219)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLMS (SEQ ID NO: 220)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLLGG (SEQ ID NO: 221)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLLPG (SEQ ID NO: 222)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLLSG (SEQ ID NO: 223)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLMGG (SEQ ID NO: 224)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLMPG (SEQ ID NO: 225)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLMSG (SEQ ID NO: 226)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLLGP (SEQ ID NO: 227)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLLPP (SEQ ID NO: 228)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLLSP (SEQ ID NO: 229)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLMGP (SEQ ID NO: 230)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLMPP (SEQ ID NO: 231)。在一些实施方案中,CM包含氨

基酸序列GRSMLMSP (SEQ ID NO: 232)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLLGS (SEQ ID NO: 233)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLLPS (SEQ ID NO: 234)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLLSS (SEQ ID NO: 235)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLMGS (SEQ ID NO: 236)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLMPS (SEQ ID NO: 237)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLMSS (SEQ ID NO: 238)。

[0077] 在一些实施方案中,CM包括核心CM共有9序列,所述序列包含氨基酸序列LARAG (SEQ ID NO: 239)。在一些实施方案中,CM包括扩展核心CM共有9序列,所述序列包含选自LARAGI (SEQ ID NO: 240)、LARAGL (SEQ ID NO: 241)、PLARAGI (SEQ ID NO: 242)、PLARAGL (SEQ ID NO: 243)、RPLARAGI (SEQ ID NO: 244)和RPLARAGL (SEQ ID NO: 245)的氨基酸序列。

[0078] 在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列LARAGI (SEQ ID NO: 240)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列LARAGL (SEQ ID NO: 241)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列PLARAGI (SEQ ID NO: 242)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列PLARAGL (SEQ ID NO: 243)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RPLARAGI (SEQ ID NO: 244)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RPLARAGL (SEQ ID NO: 245)。

[0079] 在一些实施方案中,CM包括核心CM共有10序列,所述序列包含氨基酸序列ESRRW (SEQ ID NO: 246)。在一些实施方案中,CM包括扩展核心CM共有10序列,所述序列包含选自ESRRWM (SEQ ID NO: 247)、ESRRWMP (SEQ ID NO: 248)和PESRRWMP (SEQ ID NO: 249)的氨基酸序列。

[0080] 在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列ESRRWM (SEQ ID NO: 247)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列ESRRWMP (SEQ ID NO: 248)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列PESRRWMP (SEQ ID NO: 249)。

[0081] 在一些实施方案中,CM包含选自ILPRSPAF (SEQ ID NO: 250)、VAGRSMRP (SEQ ID NO: 251)、VVPEGRRS (SEQ ID NO: 252)、QGRAITFI (SEQ ID NO: 253)、VLSKQMSF (SEQ ID NO: 254)、LKGRSYYY (SEQ ID NO: 255)、KRMPVQFL (SEQ ID NO: 256)、PQHRIVSF (SEQ ID NO: 257)、YKKFVGSL (SEQ ID NO: 258)、HMMQYARH (SEQ ID NO: 259)、IPFSWSRF (SEQ ID NO: 260)、LSQARWRK (SEQ ID NO: 261)、DISHWRRS (SEQ ID NO: 262)、RKTQVHWW (SEQ ID NO: 263)、RFYRNQFF (SEQ ID NO: 264)、RSLVFAPI (SEQ ID NO: 265)、RSPSRLKC (SEQ ID NO: 266)和RKMPNITV (SEQ ID NO: 267)的氨基酸序列。

[0082] 在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列ILPRSPAF (SEQ ID NO: 250)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列VAGRSMRP (SEQ ID NO: 251)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列VVPEGRRS (SEQ ID NO: 252)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列QGRAITFI (SEQ ID NO: 253)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列VLSKQMSF (SEQ ID NO: 254)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列LKGRSYYY (SEQ ID NO: 255)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列KRMPVQFL (SEQ ID NO: 256)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列PQHRIVSF (SEQ ID NO: 257)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列YKKFVGSL (SEQ ID NO: 258)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列HMMQYARH (SEQ ID NO: 259)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列IPFSWSRF (SEQ ID NO: 260)。在一些实施方案中,CM包含氨

基酸序列LSQARWRK (SEQ ID NO: 261)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列DISHWRRS (SEQ ID NO: 262)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RKTQVQHHW (SEQ ID NO: 263)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RFYRNQFF (SEQ ID NO: 264)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RSLVFAP (SEQ ID NO: 265)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RSPSLK (SEQ ID NO: 266)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RKMPNITV (SEQ ID NO: 267)。

[0083] 在一些实施方案中,CM包含基序序列,所述基序序列是至少uPA和/或蛋白裂解酶的底物并且包括下表10A-10J中所示的核心CM共有序列。在一些实施方案中,基序序列包括下表10A-10D中所示的核心CM共有序列的亚属(即,子集)。

表 10A. uPA 和/或蛋白裂解酶可裂解的核心 CM 共有序列 11

核心 CM 共有 11	核心 CM 共有 11 的亚属
$X_{87}X_{88}X_{89}X_{90}X_{91}X_{92}X_{93}X_{94}$ (SEQ ID NO: 268), 其中: X_{87} 为 D、I、L、R、S 或 V; X_{88} 为 C、G、H、I、K、N、R、S、T 或 Y; X_{89} 为 D、G 或 S; X_{90} 为 R; X_{91} 为 F 或 S; X_{92} 为 A、D、G、H、I、L、T 或 V; X_{93} 为 H、I、N、R、S 或 T; 而 X_{94} 为 H、L、M、R、V 或 Y	$X_{87}X_{88}X_{89}X_{90}X_{91}X_{92}X_{93}X_{94}$ (SEQ ID NO: 269), 其中: X_{87} 为 D、L、S 或 V; X_{88} 为 C、G、N、R、S 或 T; X_{89} 为 D、G 或 S; X_{90} 为 R; X_{91} 为 F 或 S; X_{92} 为 A、G、I、L、T 或 V; X_{93} 为 H、I、N 或 S; 而 X_{94} 为 H、M、R 或 Y
	$X_{87}X_{88}X_{89}X_{90}X_{91}X_{92}X_{93}X_{94}$ (SEQ ID NO: 270), 其中: X_{87} 为 L 或 V; X_{88} 为 G、H、K、N、S 或 T; X_{89} 为 G; X_{90} 为 R; X_{91} 为 S; X_{92} 为 A 或 D; X_{93} 为 N 或 R; 而 X_{94} 为 H 或 Y
	$X_{87}X_{88}X_{89}X_{90}X_{91}X_{92}X_{93}X_{94}$ (SEQ ID NO: 271), 其中: X_{87} 为 L 或 V; X_{88} 为 G、H、N 或 S; X_{89} 为 G; X_{90} 为 R; X_{91} 为 S; X_{92} 为 A 或 D; X_{93} 为 N; 而 X_{94} 为 H
	$X_{87}X_{88}X_{89}X_{90}X_{91}X_{92}X_{93}X_{94}$ (SEQ ID NO: 272), 其中: X_{87} 为 L 或 V; X_{88} 为 S; X_{89} 为 G; X_{90} 为 R; X_{91} 为 S; X_{92} 为 A 或 D; X_{93} 为 N; 而 X_{94} 为 H
	$X_{87}X_{88}X_{89}X_{90}X_{91}X_{92}X_{93}X_{94}$ (SEQ ID NO: 273), 其中: X_{87} 为 L 或 V; X_{88} 为 G 或 S; X_{89} 为 G; X_{90} 为 R; X_{91} 为 S; X_{92} 为 A; X_{93} 为 N; 而 X_{94} 为 H

[0084]

表 10B. uPA 和/或蛋白裂解酶可裂解的核心 CM 共有序列 12

核心 CM 共有 12	核心 CM 共有 12 的亚属
$X_{99}X_{100}X_{101}X_{102}X_{103}X_{104}X_{105}X_{106}$ (SEQ ID NO: 274), 其中: X_{99} 为 D、I、L、R、S 或 V; X_{100} 为 C、G、H、I、K、N、R、S、T 或 Y; X_{101} 为 D、G 或 S; X_{102} 为 R; X_{103} 为 F 或 S; X_{104} 为 A、D、G、H、I、L、T 或 V; X_{105} 为 H、I、N、R、S 或 T; 而 X_{106} 为 H、L、M、R、V 或 Y	$X_{99}X_{100}X_{101}X_{102}X_{103}X_{104}X_{105}X_{106}$ (SEQ ID NO: 275), 其中: X_{99} 为 L; X_{100} 为 N、S 或 T; X_{101} 为 G; X_{102} 为 R; X_{103} 为 S; X_{104} 为 A、D 或 H; X_{105} 为 N 或 R; 而 X_{106} 为 H、L、V 或 Y
	$X_{99}X_{100}X_{101}X_{102}X_{103}X_{104}X_{105}X_{106}$ (SEQ ID NO: 276), 其中: X_{99} 为 L 或 V; X_{100} 为 G、H、K、N、S 或 T; X_{101} 为 G; X_{102} 为 R; X_{103} 为 S; X_{104} 为 A 或 D; X_{105} 为 N 或 R; 而 X_{106} 为 H 或 Y
	$X_{99}X_{100}X_{101}X_{102}X_{103}X_{104}X_{105}X_{106}$ (SEQ ID NO: 277), 其中: X_{99} 为 L 或 V; X_{100} 为 G、H、N 或 S; X_{101} 为 G; X_{102} 为 R; X_{103} 为 S; X_{104} 为 A 或 D; X_{105} 为 N; 而 X_{106} 为 H
	$X_{99}X_{100}X_{101}X_{102}X_{103}X_{104}X_{105}X_{106}$ (SEQ ID NO: 278), 其中: X_{99} 为 L 或 V; X_{100} 为 S; X_{101} 为 G; X_{102} 为 R; X_{103} 为 S; X_{104} 为 A 或 D; X_{105} 为 N; 而 X_{106} 为 H
	$X_{99}X_{100}X_{101}X_{102}X_{103}X_{104}X_{105}X_{106}$ (SEQ ID NO: 279), 其中: X_{99} 为 L; X_{100} 为 N 或 S; X_{101} 为 G; X_{102} 为 R; X_{103} 为 S; X_{104} 为 A 或 D; X_{105} 为 N 或 R; 而 X_{106} 为 H

[0085]

表 10C. uPA 和/或蛋白裂解酶可裂解的核心 CM 共有序列 13

核心 CM 共有 13	核心 CM 共有 13 的亚属
$X_{111}X_{112}X_{113}X_{114}X_{115}X_{116}X_{117}X_{118}$ (SEQ ID NO: 280), 其中: X_{111} 为 C、G、H、L、P、R、S、T 或 V; X_{112} 为 I、L、M、N、S、T、V 或 Y; X_{113} 为 A、D、E、G、K、R 或 V; X_{114} 为 A、C、G、H、L、R、S、T 或 V; X_{115} 为 C、F、P、S、T、V 或 Y; X_{116} 为 A、D、E、G、H、N、T、V 或 Y; X_{117} 为 D、E、H、K、N、Q、R、S、T; 而 X_{118} 为 H、L、N、R、S、V 或 Y	$X_{111}X_{112}X_{113}X_{114}X_{115}X_{116}X_{117}X_{118}$ (SEQ ID NO: 281), 其中: X_{111} 为 C 或 R; X_{112} 为 I、S 或 Y; X_{113} 为 G 或 R; X_{114} 为 R 或 S; X_{115} 为 F、P 或 S; X_{116} 为 D、G 或 H; X_{117} 为 H 或 N; 而 X_{118} 为 H
	$X_{111}X_{112}X_{113}X_{114}X_{115}X_{116}X_{117}X_{118}$ (SEQ ID NO: 282), 其中: X_{111} 为 R; X_{112} 为 I; X_{113} 为 G; X_{114} 为 R; X_{115} 为 S; X_{116} 为 D 或 H; X_{117} 为 N; 而 X_{118} 为 H

表 10D. uPA 和/或蛋白裂解酶可裂解的核心 CM 共有序列 14

核心 CM 共有 14	核心 CM 共有 14 的亚属
$X_{123}X_{124}X_{125}X_{126}X_{127}X_{128}X_{129}X_{130}$ (SEQ ID NO: 283), 其中: X_{123} 为 L、R、T 或 V; X_{124} 为 E、G、I、N、R 或 S; X_{125} 为 G; X_{126} 为 R; X_{127} 为 P 或 S; X_{128} 为 A、G 或 Y; X_{129} 为 E、K、N 或 Y; 而 X_{130} 为 P、Q 或 S	$X_{123}X_{124}X_{125}X_{126}X_{127}X_{128}X_{129}X_{130}$ (SEQ ID NO: 284), 其中: X_{123} 为 L 或 T; X_{124} 为 E、R 或 S; X_{125} 为 G; X_{126} 为 R; X_{127} 为 P 或 S; X_{128} 为 A、G 或 Y; X_{129} 为 E 或 N; 而 X_{130} 为 P、Q 或 S
	$X_{123}X_{124}X_{125}X_{126}X_{127}X_{128}X_{129}X_{130}$ (SEQ ID NO: 285), 其中: X_{123} 为 L、T 或 V; X_{124} 为 R 或 S; X_{125} 为 G; X_{126} 为 R; X_{127} 为 S; X_{128} 为 A 或 G; X_{129} 为 K、N 或 Y; 而 X_{130} 为 P
	$X_{123}X_{124}X_{125}X_{126}X_{127}X_{128}X_{129}X_{130}$ (SEQ ID NO: 286), 其中: X_{123} 为 L 或 T; X_{124} 为 S; X_{125} 为 G; X_{126} 为 R; X_{127} 为 S; X_{128} 为 A 或 G; X_{129} 为 N; 而 X_{130} 为 P

[0088] 在一些实施方案中,基序序列是至少uPA和/或蛋白裂解酶的底物,并且包括基于表10A-10D中所示的核心CM共有序列之一的扩展共有序列。在一些实施方案中,所述扩展共

有序列是下表11A-11D中所示的共有序列。

表 11A. uPA 和/或蛋白裂解酶可裂解的扩展核心 CM 共有序列 11

扩展核心 CM 共有 11	扩展核心 CM 共有 11 的亚属
$X_{85}X_{86}X_{87}X_{88}X_{89}X_{90}X_{91}X_{92}X_{93}X_{94}X_{95}X_{96}$ (SEQ ID NO: 287), 其中: X_{85} 为 A、D、G、K、L、N、R、S、T 或 V; X_{86} 为 A、G、K、M、P、Q、R、S 或 T; X_{87} 为 D、I、L、R、S 或 V; X_{88} 为 C、G、H、I、K、N、R、S、T 或 Y; X_{89} 为 D、G 或 S; X_{90} 为 R; X_{91} 为 F 或 S; X_{92} 为 A、D、G、H、I、L、T 或 V; X_{93} 为 H、I、N、R、S 或 T; X_{94} 为 H、L、M、R、V 或 Y; X_{95} 为 E、G、K、N、Q、R 或 V; 而 X_{96} 为 A、G、K、L、Q、R 或 S	$X_{85}X_{86}X_{87}X_{88}X_{89}X_{90}X_{91}X_{92}X_{93}X_{94}X_{95}X_{96}$ (SEQ ID NO: 288), 其中: X_{85} 为 A、D、G、K、N、S 或 V; X_{86} 为 A、G、K、M、R、S 或 T; X_{87} 为 D、L、S 或 V; X_{88} 为 C、G、N、R、S 或 T; X_{89} 为 D、G 或 S; X_{90} 为 R; X_{91} 为 F 或 S; X_{92} 为 A、G、I、L、T 或 V; X_{93} 为 H、I、N 或 S; X_{94} 为 H、M、R 或 Y; X_{95} 为 E、G、K 或 R; 而 X_{96} 为 K、R 或 S
	$X_{85}X_{86}X_{87}X_{88}X_{89}X_{90}X_{91}X_{92}X_{93}X_{94}X_{95}X_{96}$ (SEQ ID NO: 289), 其中: X_{85} 为 A、D、G、N、R 或 T; X_{86} 为 G、K、P、R、S 或 T; X_{87} 为 L 或 V; X_{88} 为 G、H、K、N、S 或 T; X_{89} 为 G; X_{90} 为 R; X_{91} 为 S; X_{92} 为 A 或 D; X_{93} 为 N 或 R; X_{94} 为 H 或 Y; X_{95} 为 E、K、N、Q 或 R; 而 X_{96} 为 A、K 或 R
	$X_{85}X_{86}X_{87}X_{88}X_{89}X_{90}X_{91}X_{92}X_{93}X_{94}X_{95}X_{96}$ (SEQ ID NO: 290), 其中: X_{85} 为 A、D、G 或 R; X_{86} 为 K、P、R 或 T; X_{87} 为 L 或 V; X_{88} 为 G、H、N 或 S; X_{89} 为 G; X_{90} 为 R; X_{91} 为 S; X_{92} 为 A 或 D; X_{93} 为 N; X_{94} 为 H; X_{95} 为 K、N 或 R; 而 X_{96} 为 A、K 或 R

[0089]

[0090]

扩展核心 CM 共有 11	扩展核心 CM 共有 11 的亚属
	$X_{85}X_{86}X_{87}X_{88}X_{89}X_{90}X_{91}X_{92}X_{93}X_{94}X_{95}X_{96}$ (SEQ ID NO: 291), 其中: X_{85} 为 A 或 D; X_{86} 为 K、P 或 R; X_{87} 为 L 或 V; X_{88} 为 S; X_{89} 为 G; X_{90} 为 R; X_{91} 为 S; X_{92} 为 A 或 D; X_{93} 为 N; X_{94} 为 H; X_{95} 为 K 或 R; 而 X_{96} 为 K 或 R
	$X_{85}X_{86}X_{87}X_{88}X_{89}X_{90}X_{91}X_{92}X_{93}X_{94}X_{95}X_{96}$ (SEQ ID NO: 292), 其中: X_{85} 为 D、G 或 N; X_{86} 为 K、R 或 S; X_{87} 为 L 或 V; X_{88} 为 G 或 S; X_{89} 为 G; X_{90} 为 R; X_{91} 为 S; X_{92} 为 A; X_{93} 为 N; X_{94} 为 H; X_{95} 为 K; 而 X_{96} 为 K

表 11B. uPA 和/或蛋白裂解酶可裂解的扩展核心 CM 共有序列 12

[0091]

扩展核心 CM 共有 12	扩展核心 CM 共有 12 的亚属
$X_{97}X_{98}X_{99}X_{100}X_{101}X_{102}X_{103}X_{104}X_{105}X_{106}X_{107}X_{108}$ (SEQ ID NO: 293), 其中: X_{97} 为 A、D、G、K、L、N、R、S、T 或 V; X_{98} 为 A、G、K、M、P、Q、R、S 或 T; X_{99} 为 D、I、L、R、S 或 V; X_{100} 为 C、G、H、I、K、N、R、S、T 或 Y; X_{101} 为 D、G 或 S; X_{102} 为 R; X_{103} 为 F 或 S;	$X_{97}X_{98}X_{99}X_{100}X_{101}X_{102}X_{103}X_{104}X_{105}X_{106}X_{107}X_{108}$ (SEQ ID NO: 294), 其中: X_{97} 为 D、G、K 或 R; X_{98} 为 G、P 或 R; X_{99} 为 L; X_{100} 为 N、S 或 T; X_{101} 为 G; X_{102} 为 R; X_{103} 为 S; X_{104} 为 A、D 或 H; X_{105} 为 N 或 R; X_{106} 为 H、L、V 或 Y; X_{107} 为 E、G、K、N、Q 或 R; 而 X_{108} 为 A、G、K、L、Q 或 R
	$X_{97}X_{98}X_{99}X_{100}X_{101}X_{102}X_{103}X_{104}X_{105}X_{106}X_{107}X_{108}$ (SEQ ID NO: 295), 其中: X_{97} 为 A、D、G、N、R 或 T; X_{98} 为 G、K、P、R、S 或 T; X_{99} 为 L 或 V; X_{100} 为 G、H、K、N、S 或 T; X_{101} 为 G; X_{102} 为 R; X_{103} 为 S; X_{104} 为 A 或 D; X_{105} 为 N 或 R; X_{106} 为 H 或 Y; X_{107} 为 E、K、N、Q 或 R; 而 X_{108} 为 A、K 或 R

[0092]

扩展核心 CM 共有 12	扩展核心 CM 共有 12 的亚属
X_{101} 为 A、D、G、H、I、L、T 或 V; X_{105} 为 H、I、N、R、S 或 T; X_{106} 为 H、L、M、R、V 或 Y; X_{107} 为 E、G、K、N、Q、R 或 V; 而 X_{108} 为 A、G、K、L、Q、R 或 S	$X_{97}X_{98}X_{99}X_{100}X_{101}X_{102}X_{103}X_{104}X_{105}X_{106} X_{107}X_{108}$ (SEQ ID NO: 296), 其中: X_{97} 为 A、D、G 或 R; X_{98} 为 K、P、R 或 T; X_{99} 为 L 或 V; X_{100} 为 G、H、N 或 S; X_{101} 为 G; X_{102} 为 R; X_{103} 为 S; X_{104} 为 A 或 D; X_{105} 为 N; X_{106} 为 H; X_{107} 为 K、N 或 R; 而 X_{108} 为 A、K 或 R
	$X_{97}X_{98}X_{99}X_{100}X_{101}X_{102}X_{103}X_{104}X_{105}X_{106} X_{107}X_{108}$ (SEQ ID NO: 297), 其中: X_{97} 为 A 或 D; X_{98} 为 K、P 或 R; X_{99} 为 L 或 V; X_{100} 为 S; X_{101} 为 G; X_{102} 为 R; X_{103} 为 S; X_{104} 为 A 或 D; X_{105} 为 N; X_{106} 为 H; X_{107} 为 K 或 R; 而 X_{108} 为 K 或 R
	$X_{97}X_{98}X_{99}X_{100}X_{101}X_{102}X_{103}X_{104}X_{105}X_{106} X_{107}X_{108}$ (SEQ ID NO: 298), 其中: X_{97} 为 G 或 R; X_{98} 为 P; X_{99} 为 L; X_{100} 为 N 或 S; X_{101} 为 G; X_{102} 为 R; X_{103} 为 S; X_{104} 为 A 或 D; X_{105} 为 N 或 R; X_{106} 为 H; X_{107} 为 K、Q 或 R; 而 X_{108} 为 A、K 或 R

表 11C. uPA 和/或蛋白裂解酶可裂解的扩展核心 CM 共有序列 13

扩展核心 CM 共有 13	扩展核心 CM 共有 13 的亚属
$X_{109}X_{110}X_{111}X_{112}X_{113}X_{114}X_{115}X_{116}X_{117}X_{118}X_{119}X_{120}$ (SEQ ID NO: 299), 其中: X_{109} 为 A、D、G、H、I、K、N、R、S、T 或 Y; X_{110} 为 D、G、H、L、N、Q、R 或 Y; X_{111} 为 C、G、H、L、P、R、S、T 或 V; X_{112} 为 I、L、M、N、S、T、V 或 Y; X_{113} 为 A、D、E、G、K、R 或 V; X_{114} 为 A、C、G、H、L、R、S、T 或 V; X_{115} 为 C、F、P、S、T、V 或 Y; X_{116} 为 A、D、E、G、H、N、T、V 或 Y; X_{117} 为 D、E、H、K、N、Q、R、S、T; X_{118} 为 H、L、N、R、S、V 或 Y; X_{119} 为 E、G、K、L、N、Q、R、S、V 或 W; 而 X_{120} 为 A、E、G、K、L、N、P、Q、R 或 W	$X_{109}X_{110}X_{111}X_{112}X_{113}X_{114}X_{115}X_{116}X_{117}X_{118}X_{119}X_{120}$ (SEQ ID NO: 300), 其中: X_{109} 为 N; X_{110} 为 H 或 R; X_{111} 为 C 或 R; X_{112} 为 I、S 或 Y; X_{113} 为 G 或 R; X_{114} 为 R 或 S; X_{115} 为 F、P 或 S; X_{116} 为 D、G 或 H; X_{117} 为 H 或 N; X_{118} 为 H; X_{119} 为 E、K、R 或 V; 而 X_{120} 为 A、G、Q、R 或 W $X_{109}X_{110}X_{111}X_{112}X_{113}X_{114}X_{115}X_{116}X_{117}X_{118}X_{119}X_{120}$ (SEQ ID NO: 301), 其中: X_{109} 为 N; X_{110} 为 H; X_{111} 为 R; X_{112} 为 I; X_{113} 为 G; X_{114} 为 R; X_{115} 为 S; X_{116} 为 D 或 H; X_{117} 为 N; X_{118} 为 H; X_{119} 为 R; 而 X_{120} 为 G 或 R

[0093]

表 11D. uPA 和/或蛋白裂解酶可裂解的扩展核心 CM 共有序列 14

扩展核心 CM 共有 14	扩展核心 CM 共有 14 的亚属
[0094] X ₁₂₁ X ₁₂₂ X ₁₂₃ X ₁₂₄ X ₁₂₅ X ₁₂₆ X ₁₂₇ X ₁₂₈ X ₁₂₉ X ₁₃₀ X ₁₃₁ X ₁₃₂ (SEQ ID NO: 302), 其中: X ₁₂₁ 为 A、D、G、M、N、P、R 或 T; X ₁₂₂ 为 A、H、K、P、R 或 S; X ₁₂₃ 为 L、R、T 或 V; X ₁₂₄ 为 E、G、I、N、R 或 S; X ₁₂₅ 为 G; X ₁₂₆ 为 R; X ₁₂₇ 为 P 或 S; X ₁₂₈ 为 A、G 或 Y; X ₁₂₉ 为 E、K、N 或 Y; X ₁₃₀ 为 P、Q 或 S; X ₁₃₁ 为 E、K 或 R; 而 X ₁₃₂ 为 D、E、G、H 或 R	X ₁₂₁ X ₁₂₂ X ₁₂₃ X ₁₂₄ X ₁₂₅ X ₁₂₆ X ₁₂₇ X ₁₂₈ X ₁₂₉ X ₁₃₀ X ₁₃₁ X ₁₃₂ (SEQ ID NO: 303), 其中: X ₁₂₁ 为 M、N、P、R 或 T; X ₁₂₂ 为 A、P 或 S; X ₁₂₃ 为 L 或 T; X ₁₂₄ 为 E、R 或 S; X ₁₂₅ 为 G; X ₁₂₆ 为 R; X ₁₂₇ 为 P 或 S; X ₁₂₈ 为 A、G 或 Y; X ₁₂₉ 为 E 或 N; X ₁₃₀ 为 P、Q 或 S; X ₁₃₁ 为 E、K、R; 而 X ₁₃₂ 为 E、G 或 R
	X ₁₂₁ X ₁₂₂ X ₁₂₃ X ₁₂₄ X ₁₂₅ X ₁₂₆ X ₁₂₇ X ₁₂₈ X ₁₂₉ X ₁₃₀ X ₁₃₁ X ₁₃₂ (SEQ ID NO: 304), 其中: X ₁₂₁ 为 G、N 或 T; X ₁₂₂ 为 A、P 或 S; X ₁₂₃ 为 L、T 或 V; X ₁₂₄ 为 R 或 S; X ₁₂₅ 为 G; X ₁₂₆ 为 R; X ₁₂₇ 为 S; X ₁₂₈ 为 A 或 G; X ₁₂₉ 为 K、N 或 Y; X ₁₃₀ 为 P; X ₁₃₁ 为 K 或 R; 而 X ₁₃₂ 为 D、G 或 H
	X ₁₂₁ X ₁₂₂ X ₁₂₃ X ₁₂₄ X ₁₂₅ X ₁₂₆ X ₁₂₇ X ₁₂₈ X ₁₂₉ X ₁₃₀ X ₁₃₁ X ₁₃₂ (SEQ ID NO: 305), 其中: X ₁₂₁ 为 T; X ₁₂₂ 为 P 或 S; X ₁₂₃ 为 L 或 T; X ₁₂₄ 为 S; X ₁₂₅ 为 G; X ₁₂₆ 为 R; X ₁₂₇ 为 S; X ₁₂₈ 为 A 或 G; X ₁₂₉ 为 N; X ₁₃₀ 为 P; X ₁₃₁ 为 K 或 R; 而 X ₁₃₂ 为 G 或 H
	X ₁₂₁ X ₁₂₂ X ₁₂₃ X ₁₂₄ X ₁₂₅ X ₁₂₆ X ₁₂₇ X ₁₂₈ X ₁₂₉ X ₁₃₀ X ₁₃₁ X ₁₃₂ (SEQ ID NO: 306), 其中: X ₁₂₁ 为 T; X ₁₂₂ 为 S; X ₁₂₃ 为 L 或 T; X ₁₂₄ 为 S; X ₁₂₅ 为 G; X ₁₂₆ 为 R; X ₁₂₇ 为 S; X ₁₂₈ 为 A 或 G; X ₁₂₉ 为 N; X ₁₃₀ 为 P; X ₁₃₁ 为 R; 而 X ₁₃₂ 为 G

[0095] 在一些实施方案中,CM包括核心CM共有11序列,所述序列包含氨基酸序列LSGRSANH (SEQ ID NO: 307)或LSGRSGNH (SEQ ID NO: 308)。在一些实施方案中,CM包括扩展核心CM共有11序列,所述序列包含氨基酸序列DRLSGRSANHKK (SEQ ID NO: 309)、DRLSGRSDNHKK (SEQ ID NO: 310)或NTLSGRSGNHGS (SEQ ID NO: 311)。

[0096] 在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列LSGRSANH (SEQ ID NO: 307)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列LSGRSGNH (SEQ ID NO: 308)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列DRLSGRSANHKK (SEQ ID NO: 309)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列DRLSGRSDNHKK (SEQ ID NO: 310)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列NTLSGRSGNHGS (SEQ ID NO: 311)。

[0097] 在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列LSGRSANH (SEQ ID NO: 307)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列LNGRSDNH (SEQ ID NO: 313)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列LTGRSDRH (SEQ ID NO: 314)。在一些实施方案中,CM包括核心CM共有12序列,所述

序列包含氨基酸序列LSGRSANH (SEQ ID NO: 307)、LNGRSDNH (SEQ ID NO: 313) 和 LTGRSDRH (SEQ ID NO: 314)。在一些实施方案中,CM包括扩展核心CM共有12序列,所述序列包含选自DRLSGRSANHKK (SEQ ID NO: 309)、DRLSGRSDNHKK (SEQ ID NO: 310)、GPLNGRSDNHKA (SEQ ID NO: 320)、GPLNGRSDNHKK (SEQ ID NO: 321)、GPLNGRSDNHKR (SEQ ID NO: 322)、GPLNGRSDNHQA (SEQ ID NO: 323)、GPLNGRSDNHQK (SEQ ID NO: 324)、GPLNGRSDNHQR (SEQ ID NO: 325)、GPLNGRSDNHRA (SEQ ID NO: 326)、GPLNGRSDNHRK (SEQ ID NO: 327)、GPLNGRSDNHRR (SEQ ID NO: 328)、RPLNGRSDNHKA (SEQ ID NO: 329)、RPLNGRSDNHKK (SEQ ID NO: 330)、RPLNGRSDNHKR (SEQ ID NO: 331)、RPLNGRSDNHQA (SEQ ID NO: 332)、RPLNGRSDNHQK (SEQ ID NO: 333)、RPLNGRSDNHQR (SEQ ID NO: 334)、RPLNGRSDNHRA (SEQ ID NO: 335)、RPLNGRSDNHRK (SEQ ID NO: 336)、RPLNGRSDNHRR (SEQ ID NO: 337)、GPLSGRSDNHKA (SEQ ID NO: 338)、GPLSGRSDNHKK (SEQ ID NO: 339)、GPLSGRSDNHKR (SEQ ID NO: 340)、GPLSGRSDNHQA (SEQ ID NO: 341)、GPLSGRSDNHQK (SEQ ID NO: 342)、GPLSGRSDNHQR (SEQ ID NO: 343)、GPLSGRSDNHRA (SEQ ID NO: 344)、GPLSGRSDNHRK (SEQ ID NO: 345)、GPLSGRSDNHRR (SEQ ID NO: 346)、RPLSGRSDNHKA (SEQ ID NO: 347)、RPLSGRSDNHKK (SEQ ID NO: 348)、RPLSGRSDNHKR (SEQ ID NO: 349)、RPLSGRSDNHQA (SEQ ID NO: 350)、RPLSGRSDNHQK (SEQ ID NO: 351)、RPLSGRSDNHQR (SEQ ID NO: 352)、RPLSGRSDNHRA (SEQ ID NO: 353)、RPLSGRSDNHRK (SEQ ID NO: 354)、RPLSGRSDNHRR (SEQ ID NO: 355) 和 KGLTGRSDRHQA (SEQ ID NO: 356) 的氨基酸序列。

[0098] 在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列DRLSGRSANHKK (SEQ ID NO: 309)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列DRLSGRSDNHKK (SEQ ID NO: 310)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GPLNGRSDNHKA (SEQ ID NO: 320)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GPLNGRSDNHKK (SEQ ID NO: 321)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GPLNGRSDNHKR (SEQ ID NO: 322)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GPLNGRSDNHQA (SEQ ID NO: 323)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GPLNGRSDNHQK (SEQ ID NO: 324)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GPLNGRSDNHQR (SEQ ID NO: 325)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GPLNGRSDNHRA (SEQ ID NO: 326)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GPLNGRSDNHRK (SEQ ID NO: 327)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GPLNGRSDNHRR (SEQ ID NO: 328)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RPLNGRSDNHKA (SEQ ID NO: 329)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RPLNGRSDNHKK (SEQ ID NO: 330)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RPLNGRSDNHKR (SEQ ID NO: 331)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RPLNGRSDNHQA (SEQ ID NO: 332)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RPLNGRSDNHQK (SEQ ID NO: 333)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RPLNGRSDNHQR (SEQ ID NO: 334)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RPLNGRSDNHRA (SEQ ID NO: 335)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RPLNGRSDNHRK (SEQ ID NO: 336)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RPLNGRSDNHRR (SEQ ID NO: 337)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GPLSGRSDNHKA (SEQ ID NO: 338)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GPLSGRSDNHKK (SEQ ID NO: 339)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GPLSGRSDNHKR (SEQ ID NO: 340)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GPLSGRSDNHQA (SEQ ID NO: 341)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GPLSGRSDNHQK (SEQ ID NO: 342)。在一些实

施方案中,CM包含氨基酸序列GPLSGRSDNHQR (SEQ ID NO: 343)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GPLSGRSDNHRA (SEQ ID NO: 344)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GPLSGRSDNHRK (SEQ ID NO: 345)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GPLSGRSDNHRR (SEQ ID NO: 346)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RPLSGRSDNHKA (SEQ ID NO: 347)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RPLSGRSDNHKK (SEQ ID NO: 348)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RPLSGRSDNHKR (SEQ ID NO: 349)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RPLSGRSDNHQA (SEQ ID NO: 350)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RPLSGRSDNHQK (SEQ ID NO: 351)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RPLSGRSDNHQR (SEQ ID NO: 352)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RPLSGRSDNHRA (SEQ ID NO: 353)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RPLSGRSDNHRK (SEQ ID NO: 354)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RPLSGRSDNHRR (SEQ ID NO: 355)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列KGLTGRSDRHQA (SEQ ID NO: 356)。

[0099] 在一些实施方案中,CM包括核心CM共有13序列,所述序列包含氨基酸序列RIGRSDNH (SEQ ID NO: 357)或RLGRSDNN (SEQ ID NO: 358)。在一些实施方案中,CM包括扩展核心CM共有13序列,所述序列包含氨基酸序列NHRIGRSDNHRR (SEQ ID NO: 359)或TLRLGRSDNNKN (SEQ ID NO: 360)。

[0100] 在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RIGRSDNH (SEQ ID NO: 357)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RLGRSDNN (SEQ ID NO: 358)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列NHRIGRSDNHRR (SEQ ID NO: 359)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列TLRLGRSDNNKN (SEQ ID NO: 360)。

[0101] 在一些实施方案中,CM包括扩展核心CM共有14序列,所述序列包含选自TSGRSANP (SEQ ID NO: 361)、TSGRSGNP (SEQ ID NO: 362)、LSGRSANP (SEQ ID NO: 363)和LSGRSGNP (SEQ ID NO: 364)的氨基酸序列。在一些实施方案中,CM包括扩展核心CM共有14序列,所述序列包含选自TSTSGRSANPRG (SEQ ID NO: 365)、TSTSGRSGNPRG (SEQ ID NO: 366)、TSLSGRSANPRG (SEQ ID NO: 367)和TSLSGRSGNPRG (SEQ ID NO: 368)的氨基酸序列。

[0102] 在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列TSGRSANP (SEQ ID NO: 361)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列TSGRSGNP (SEQ ID NO: 362)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列LSGRSANP (SEQ ID NO: 363)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列LSGRSGNP (SEQ ID NO: 364)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列TSTSGRSANPRG (SEQ ID NO: 365)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列TSTSGRSGNPRG (SEQ ID NO: 366)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列TSLSGRSANPRG (SEQ ID NO: 367)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列TSLSGRSGNPRG (SEQ ID NO: 368)。

[0103] 在一些实施方案中,CM包含选自LSGRSENH (SEQ ID NO: 369)、SIARSDNL (SEQ ID NO: 370)、LSGRSVTQ (SEQ ID NO: 371)、LSGRSGNH (SEQ ID NO: 308)、LTGRSDRH (SEQ ID NO: 314)、LYGRSENN (SEQ ID NO: 374)、RLGRSDNN (SEQ ID NO: 375)、TSGRSANP (SEQ ID NO: 376)、NTLSGRSENHSG (SEQ ID NO: 377)、PPSIARSDNLAN (SEQ ID NO: 378)、TGLSGRSVTQTS (SEQ ID NO: 379)、NTLSGRSGNHGS (SEQ ID NO: 311)、KGLTGRSDRHQA (SEQ ID NO: 381)、KNLYGRSENNGN (SEQ ID NO: 382)、TLRLGRSDNNKN (SEQ ID NO: 383)和

TSTSGRSANPRG (SEQ ID NO: 384)的氨基酸序列。

[0104] 在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列LSGRSENH (SEQ ID NO: 369)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列SIARSDNL (SEQ ID NO: 370)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列LSGRSVTQ (SEQ ID NO: 371)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列LSGRSGNH (SEQ ID NO: 308)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列LTGRSDRH (SEQ ID NO: 314)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列LYGRSENN (SEQ ID NO: 374)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RLGRSDNN (SEQ ID NO: 375)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列TSGRSANP (SEQ ID NO: 376)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列NTLSGRSENHSG (SEQ ID NO: 377)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列PPSIARSDNLAN (SEQ ID NO: 378)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列TGLSGRSVTQTS (SEQ ID NO: 379)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列NTLSGRSGNHGS (SEQ ID NO: 311)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列KGLTGRSDRHQA (SEQ ID NO: 381)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列KNLYGRSENNGN (SEQ ID NO: 382)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列TLRLGRSDNNKN (SEQ ID NO: 383)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列TSTSGRSANPRG (SEQ ID NO: 384)。

[0105] 在一些实施方案中,CM是至少两种蛋白酶的底物。在一些实施方案中,至少一种蛋白酶是蛋白裂解酶或uPA,并且至少一种蛋白酶选自表7中所示的那些。

表 7: 示例性蛋白酶和/或酶

[0106]

ADAMS、ADAMTS, 例如 ADAM8 ADAM9 ADAM10	半胱氨酸蛋白酶, 例如 Cruzipain 豆蔻蛋白 (Legumain) 泛素特异性蛋白酶-2 (Otubain-2)	丝氨酸蛋白酶, 例如 活化蛋白 C 组织蛋白酶 A 组织蛋白酶 G
ADAM12 ADAM15 ADAM17/TACE	KLK, 例如 KLK4	类糜蛋白酶 凝血因子蛋白酶 (例如, FVIIa, FIXa, FXa、 FXIa、 FXIIa)
ADAMDEC1 ADAMTS1 ADAMTS4 ADAMTS5	KLK5 KLK6 KLK7 KLK8	弹性蛋白酶 颗粒酶 B 胍基苯并分解酶 (Guanidinobenzoatase)
	KLK10	HtrA1
天冬氨酸蛋白酶, 例如 BACE 肾素	KLK11 KLK13 KLK14	人中性粒细胞弹性蛋白酶 乳铁蛋白 Marapsin
天冬氨酸组织蛋白酶, 例如 组织蛋白酶 D 组织蛋白酶 E	金属蛋白酶, 例如 安眠蛋白 (Mepirin) 脑啡肽酶 PSMA BMP-1	NS3/4A PACE4 纤溶酶 PSA tPA 凝血酶 类胰蛋白酶 uPA
半胱天冬酶, 例如 半胱天冬酶 1 半胱天冬酶 2 半胱天冬酶 3 半胱天冬酶 4 半胱天冬酶 5 半胱天冬酶 6 半胱天冬酶 7 半胱天冬酶 8 半胱天冬酶 9 半胱天冬酶 10 半胱天冬酶 14	MMP, 例如 MMP1 MMP2 MMP3 MMP7 MMP8 MMP9 MMP10 MMP11 MMP12 MMP13 MMP14 MMP15 MMP16 MMP17 MMP19 MMP20 MMP23 MMP24 MMP26 MMP27	II 型穿膜 丝氨酸蛋白酶 (TTSP), 例如 DESC1 DPP-4 FAP 丝氨酸穿膜蛋白酶 蛋白裂解酶-2 MT-SP1/蛋白裂解酶 TMPRSS2 TMPRSS3 TMPRSS4
半胱氨酸组织蛋白酶, 例如 组织蛋白酶 B 组织蛋白酶 C 组织蛋白酶 K 组织蛋白酶 L 组织蛋白酶 S 组织蛋白酶 V/L2 组织蛋白酶 X/Z/P		

[0107] 在一些实施方案中, 抗体被附接到至少第一CM和第二CM上。在一些实施方案中, 所述第一CM和所述第二CM各自为长度不超过15个氨基酸的多肽。在一些实施方案中, 处于未裂解状态的抗体中的第一CM和第二CM具有如下从N-末端到C-末端的结构排列: 试剂-CM1-CM2- (抗体或抗原结合片段)、(抗体或抗原结合片段)-CM2-CM1-试剂、试剂-CM2-CM1- (抗体或抗原结合片段) 或 (抗体或抗原结合片段)-CM1-CM2-试剂。在一些实施方案中, 抗体在试剂与CM1之间包含连接肽。在一些实施方案中, 抗体在CM1与CM2之间包含连接肽。在一些实施方案中, 抗体在CM2与抗体或抗原结合片段之间包含连接肽。在一些实施方案中, 抗体在试剂与CM1之间以及CM2与抗体或抗原结合片段之间包含连接肽。在一些实施方案中, 抗体在试剂与CM1之间以及CM1与CM2之间包含连接肽。在一些实施方案中, 抗体在CM1与CM2之间以及CM2与抗体或抗原结合片段之间包含连接肽。在一些实施方案中, 抗体在试剂与CM1之

间、CM1与CM2之间以及CM2与抗体或抗原结合片段之间包含连接肽。

[0108] 在一些实施方案中,抗体包含至少第一CM和第二CM,所述第一CM包含选自蛋白裂解酶和uPA的至少一种蛋白酶的底物,所述第二CM包含底物序列。所述第二CM(CM2)的示例性底物包括但不限于可被表7中所列的下列酶或蛋白酶中的一种或多种所裂解的底物。

[0109] 在一些实施方案中,CM2经过选择以与特定的蛋白酶一起使用。在一些实施方案中,CM2是选自以下的至少一种蛋白酶的底物:基质金属蛋白酶(MMP)、中性粒细胞弹性蛋白酶、uPA(也称为U型纤溶酶原激活物)、豆荚蛋白、蛋白裂解酶、凝血酶、半胱氨酸蛋白酶(如组织蛋白酶)、ADAM17、BMP-1、HtrA1和TMPRSS(如TMPRSS3或TMPRSS4)。

[0110] 在一些实施方案中,CM2是中性粒细胞弹性蛋白酶的底物。在一些实施方案中,CM2是uPA的底物。在一些实施方案中,CM2是豆荚蛋白的底物。在一些实施方案中,CM2是蛋白裂解酶的底物。在一些实施方案中,CM2是凝血酶的底物。在一些实施方案中,CM2是半胱氨酸蛋白酶的底物。在一些实施方案中,CM2是组织蛋白酶的底物。在一些实施方案中,CM2是ADAM17的底物。在一些实施方案中,CM2是BMP-1的底物。在一些实施方案中,CM2是HtrA1的底物。在一些实施方案中,CM2是TMPRSS的底物。在一些实施方案中,CM2是TMPRSS3的底物。在一些实施方案中,CM2是TMPRSS4的底物。

[0111] 例如,合适的CM2被至少一种蛋白酶所裂解,并且包含序列TGRGPSWV (SEQ ID NO: 402)、SARGPSRW (SEQ ID NO: 403)、TARGPSFK (SEQ ID NO: 404)、TARGPSW (SEQ ID NO: 405)、LSGRSDNH (SEQ ID NO: 406)、GGWHTGRN (SEQ ID NO: 407)、HTGRSGAL (SEQ ID NO: 408)、PLTGRSGG (SEQ ID NO: 409)、AARGPAIH (SEQ ID NO: 411)、RGPAFNPM (SEQ ID NO: 412)、SSRGPAYL (SEQ ID NO: 413)、RGPATPIM (SEQ ID NO: 414)、RGPA (SEQ ID NO: 415)、GGQPSGMWGW (SEQ ID NO: 416)、FPRPLGITGL (SEQ ID NO: 417)、VHMPGLFLGP (SEQ ID NO: 418)、SPLTGRSG (SEQ ID NO: 419)、SAGFSLPA (SEQ ID NO: 126)、LAPLGLQRR (SEQ ID NO: 420)、SGGPLGVR (SEQ ID NO: 421)、PLGL (SEQ ID NO: 422)、GPRSFGL (SEQ ID NO: 423)和/或GPRSFG (SEQ ID NO: 424)。

[0112] 在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列TGRGPSWV (SEQ ID NO: 402)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列SARGPSRW (SEQ ID NO: 403)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列TARGPSFK (SEQ ID NO: 404)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列TARGPSW (SEQ ID NO: 405)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列LSGRSDNH (SEQ ID NO: 406)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列GGWHTGRN (SEQ ID NO: 407)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列HTGRSGAL (SEQ ID NO: 408)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列PLTGRSGG (SEQ ID NO: 409)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列AARGPAIH (SEQ ID NO: 411)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列RGPAFNPM (SEQ ID NO: 412)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列SSRGPAYL (SEQ ID NO: 413)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列RGPATPIM (SEQ ID NO: 414)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列RGPA (SEQ ID NO: 415)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列GGQPSGMWGW (SEQ ID NO: 416)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列FPRPLGITGL (SEQ ID NO: 417)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列VHMPGLFLGP (SEQ ID NO: 418)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列SPLTGRSG (SEQ ID NO: 419)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列LAPLGLQRR (SEQ ID NO: 420)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列SGGPLGVR (SEQ ID

NO: 421)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列PLGL (SEQ ID NO: 422)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列GPRSFGL (SEQ ID NO: 423)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列GPRSFG (SEQ ID NO: 424)。

[0113] 在一些实施方案中,CM2是至少一种MMP的底物。在一些实施方案中,CM2是表7中所列的至少一种MMP的底物。在一些实施方案中,CM2是MMP9的底物。在一些实施方案中,CM2是MMP14的底物。在一些实施方案中,CM2是两种或更多种MMP的底物。在一些实施方案中,CM2是至少MMP9或MMP14的底物。在一些实施方案中,CM2是两种或更多种MMP的底物。在一些实施方案中,CM2是至少MMP9和MMP14的底物。

[0114] 在一些实施方案中,CM2是MMP的底物,并且包含序列ISSGLLSS (SEQ ID NO: 425)、QNQALRMA (SEQ ID NO: 426)、AQNLLGMV (SEQ ID NO: 427)、STFPFGMF (SEQ ID NO: 428)、PVGYTSSL (SEQ ID NO: 429)、DWLYWPGI (SEQ ID NO: 430)、MIAPVAYR (SEQ ID NO: 431)、RPSPMWAY (SEQ ID NO: 432)、WATPRPMR (SEQ ID NO: 433)、FRLLDWQW (SEQ ID NO: 434)、LKAAPRWA (SEQ ID NO: 435)、GPSHLVLT (SEQ ID NO: 436)、LPGGLSPW (SEQ ID NO: 437)、MGLFSEAG (SEQ ID NO: 438)、SPLPLRVP (SEQ ID NO: 439)、RMHLRSLG (SEQ ID NO: 440)、LAAPLGLL (SEQ ID NO: 441)、AVGLLAPP (SEQ ID NO: 442)、LLAPSHRA (SEQ ID NO: 443)、PAGLWLDP (SEQ ID NO: 444)和/或ISSGLSS (SEQ ID NO: 445)。

[0115] 在一些实施方案中,第一裂解剂和第二裂解剂是相同的蛋白酶,而第一CM和第二CM是所述酶的不同底物。在一些实施方案中,第一裂解剂和第二裂解剂是不同的蛋白酶。在一些实施方案中,第一裂解剂和第二裂解剂共定位在靶组织中。在一些实施方案中,第一CM和第二CM被在靶组织中的至少一种裂解剂所裂解。

[0116] 在一些实施方案中,CM包含蛋白酶裂解位点的非主侧,即,CM包含至少P1和P2氨基酸,而在一些实施方案中,包含P1、P2和P3氨基酸,而在一些实施方案中,包含P1、P2、P3和P4氨基酸。在一些实施方案中,CM包含蛋白酶裂解位点的非主侧和主侧。在一些实施方案中,CM包含蛋白酶裂解位点的非主侧但缺少至少部分主侧。在一些实施方案中,CM包含蛋白酶裂解位点的非主侧但缺少主侧。此类CM可以直接或通过接头连接到抗体或本文中所公开的其它分子(如但不限于检测部分)上。

[0117] 在一些实施方案中,结合至抗体或抗原结合片段的试剂是治疗剂。在一些实施方案中,所述试剂是抗肿瘤剂。在一些实施方案中,所述试剂是毒素或其片段。如本文所用,毒素片段是保持有毒活性的片段。在一些实施方案中,所述试剂通过可裂解的接头结合至AB。在一些实施方案中,所述试剂通过接头结合至AB,所述接头包含本文所述的至少一种可裂解的底物序列。在一些实施方案中,所述试剂通过不可裂解的接头结合至AB。在一些实施方案中,所述试剂是微管抑制剂。在一些实施方案中,所述试剂是核酸损伤剂,如DNA烷化剂或DNA嵌入剂或其它DNA损伤剂。在一些实施方案中,所述试剂选自表3中所列的试剂。在一些实施方案中,所述试剂是多拉司他汀(dolastatin)。在一些实施方案中,所述试剂是auristatin或其衍生物。在一些实施方案中,所述试剂是auristatin E或其衍生物。在一些实施方案中,所述试剂是单甲基auristatin E(MMAE)。在一些实施方案中,所述试剂是单甲基auristatin D(MMAD)。在一些实施方案中,所述试剂是美登醇(maytansinoid)或美登醇衍生物。在一些实施方案中,所述试剂是DM1或DM4。在一些实施方案中,所述试剂是多卡霉素或其衍生物。在一些实施方案中,所述试剂是卡奇霉素或其衍生物。在一些实施方案中,

所述试剂是吡咯并苯并二氮杂卓(pyrrolobenzodiazepine)。

[0118] 在一些实施方案中,所述试剂是抗炎剂。

[0119] 在一些实施方案中,抗体也包含可检测的部分。在一些实施方案中,所述可检测的部分是诊断剂。

[0120] 在一些实施方案中,结合的抗体和/或结合的可活化抗体包含可检测的标记物。在一些实施方案中,所述可检测的标记物包括显像剂、对比剂、酶、荧光标记物、发色团、染料、一种或多种金属离子、或基于配体的标记物。在一些实施方案中,所述显像剂包含放射性同位素。在一些实施方案中,所述放射性同位素是铟或镓。在一些实施方案中,所述对比剂包含碘、钆或铁的氧化物。在一些实施方案中,所述酶包括辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶或 β -半乳糖苷酶。在一些实施方案中,所述荧光标记物包括黄色荧光蛋白(YFP)、青色荧光蛋白(CFP)、绿色荧光蛋白(GFP)、经修饰的红色荧光蛋白(mRFP)、红色荧光蛋白tdimer2(RFP tdimer2)、HCRED或铈衍生物。在一些实施方案中,发光标记物包括N-甲基acrydium衍生物。在一些实施方案中,所述标记物包括Alexa Fluor[®] 标记物,如Alex Fluor[®] 680或Alexa Fluor[®] 750。在一些实施方案中,所述基于配体的标记物包括生物素、亲和素、链霉亲和素或一种或多种半抗原。

[0121] 在一些实施方案中,抗体天然含有一个或多个二硫键。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段可经工程改造以包含一个或多个二硫键。

[0122] 在一些实施方案中,抗体和/或结合的抗体是单特异性的。在一些实施方案中,抗体和/或结合的抗体是多特异性的,例如,作为非限制性实例,双特异性的或三功能性的。在一些实施方案中,抗体和/或结合的抗体被配制前双特异性T细胞衔接器(pro-BITE)分子的一部分。在一些实施方案中,抗体和/或结合的抗体被配制前嵌合抗原受体(pro-CAR)修饰的T细胞或其它经工程改造的受体的一部分。

[0123] 在一些实施方案中,可活化抗体和/或结合的可活化抗体是单特异性的。在一些实施方案中,可活化抗体和/或结合的可活化抗体是多特异性的,在本文中称为多特异性可活化抗体和/或结合的多特异性可活化抗体。如本文所用,术语如“可活化抗体”及其所用语法变型,除非另有说明,否则旨在涵盖但不限于本公开的实施方案,其中所述可活化抗体是多特异性可活化抗体。如本文所用,术语如“结合的可活化抗体”及其所用语法变型,除非另有说明,否则旨在涵盖但不限于本公开的实施方案,其中所述结合的可活化抗体是结合的多特异性可活化抗体。在一些实施方案中,所述多特异性可活化抗体和/或结合的多特异性可活化抗体是双特异性的或三功能性的。

[0124] 在一些实施方案中,将本文所述的结合的抗体与一种或多种另外的试剂或另外试剂的组合结合使用。合适的另外的试剂包括用于预期应用(如例如,癌症)的现有的药物和/或手术疗法。例如,结合的抗体可与另外的化学治疗剂或抗肿瘤剂结合使用。

[0125] 本公开的蛋白裂解酶和/或uPA底物也可用于可活化抗体。本文所述的可活化抗体在活化状态下结合给定靶标,并且包括:(i) 特异性结合该靶标的抗体或其抗原结合片段(AB);(ii) 抑制该AB在未裂解状态下与所述靶标结合的掩蔽部分(MM);以及(c) 与所述AB偶联的可裂解部分(CM),其中所述CM是多肽,其用作选自蛋白裂解酶和/或uPA的至少一种蛋白酶的底物。

[0126] 在一些实施方案中,处于未裂解状态的可活化抗体具有如下从N-末端到C-末端的

结构排列:MM-CM-AB 或 AB-CM-MM。

[0127] 在一些实施方案中,可活化抗体在MM与CM之间包含连接肽。

[0128] 在一些实施方案中,可活化抗体在CM与AB之间包含连接肽。

[0129] 在一些实施方案中,可活化抗体包含第一连接肽(LP1)和第二连接肽(LP2),其中处于未裂解状态的可活化抗体具有如下从N-末端到C-末端的结构排列:MM-LP1-CM-LP2-AB 或 AB-LP2-CM-LP1-MM。

[0130] 在一些实施方案中,这两个连接肽不需要彼此相同。

[0131] 在一些实施方案中,LP1或LP2中的至少一者包含选自(GS)_n, (GGS)_n, (GSGGS)_n (SEQ ID NO: 385)和(GGGG)_n (SEQ ID NO: 386)的氨基酸序列,其中n是≥1的整数。

[0132] 在一些实施方案中,LP1或LP2中的至少一者包含选自GGSG (SEQ ID NO: 387)、GGSGG (SEQ ID NO: 388)、GSGSG (SEQ ID NO: 389)、GSGGG (SEQ ID NO: 390)、GGGSG (SEQ ID NO: 391)和GSSSG (SEQ ID NO: 392)的氨基酸序列。

[0133] 在一些实施方案中,LP1包含氨基酸序列GSSGGSGGSGGSG (SEQ ID NO: 393)、GSSGGSGGSGG (SEQ ID NO: 394)、GSSGGSGGSGGS (SEQ ID NO: 395)、GSSGGSGGSGGSGGS (SEQ ID NO: 396)、GSSGGSGGSG (SEQ ID NO: 397)或GSSGGSGGSGS (SEQ ID NO: 398)。

[0134] 在一些实施方案中,LP2包含氨基酸序列GSS, GGS, GGG (SEQ ID NO: 399)、GSSGT (SEQ ID NO: 400)或GSSG (SEQ ID NO: 401)。

[0135] 在一些实施方案中,AB具有约100 nM或更低的平衡解离常数以结合至靶标。

[0136] 在一些实施方案中,可活化抗体包括特异性地结合靶标的抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,结合靶标的抗体或其免疫活性片段是单克隆抗体、结构域抗体、单链、Fab片段、F(ab')₂片段、scFv、scab、dAb、单结构域重链抗体或单结构域轻链抗体。在一些实施方案中,此类结合靶标的抗体或其免疫活性片段是小鼠、其它啮齿类动物、嵌合、人源化或全人源单克隆抗体。

[0137] 在一些实施方案中,MM结合至AB的平衡解离常数大于AB对靶标的平衡解离常数。

[0138] 在一些实施方案中,MM结合至AB的平衡解离常数不超过AB对靶标的平衡解离常数。

[0139] 在一些实施方案中,在裂解状态下,MM不妨碍AB结合至靶标或不与AB竞争对靶标的结合。

[0140] 在一些实施方案中,MM是长约2至40个氨基酸的多肽。例如,MM是最长达约40个氨基酸的多肽。

[0141] 在一些实施方案中,MM多肽序列不同于AB的任何天然结合伴侣的多肽序列。在一些实施方案中,MM多肽序列与AB的任何天然结合伴侣的同一性不超过50%。在一些实施方案中,MM多肽序列与AB的任何天然结合伴侣的同一性不超过40%、30%、25%、20%、15%或10%。

[0142] 在一些实施方案中,MM与AB的偶联降低了AB结合其靶标的能力,使得当AB偶联至MM时对所述靶标的解离常数(K_d)大于当AB未偶联至MM时对所述靶标的K_d至少两倍。

[0143] 在一些实施方案中,MM与AB的偶联降低了AB结合其靶标的能力,使得当AB偶联至MM时对所述靶标的解离常数(K_d)大于当AB未偶联至MM时对所述靶标的K_d至少三倍。

[0144] 在一些实施方案中,MM与AB的偶联降低了AB结合其靶标的能力,使得当AB偶联至MM时对所述靶标的解离常数(K_d)大于当AB未偶联至MM时对所述靶标的K_d至少五倍。

[0145] 在一些实施方案中,MM与AB的偶联降低了AB结合其靶标的能力,使得当AB偶联至MM时对所述靶标的解离常数(K_d)大于当AB未偶联至MM时对所述靶标的 K_d 至少10倍。

[0146] 在一些实施方案中,MM与AB的偶联降低了AB结合其靶标的能力,使得当AB偶联至MM时对所述靶标的解离常数(K_d)大于当AB未偶联至MM时对所述靶标的 K_d 至少20倍。

[0147] 在一些实施方案中,MM与AB的偶联降低了AB结合靶标的能力,使得当AB偶联至MM时对所述靶标的解离常数(K_d)大于当AB未偶联至MM时对所述靶标的 K_d 至少40倍。

[0148] 在一些实施方案中,MM与AB的偶联降低了AB结合靶标的能力,使得当AB偶联至MM时对所述靶标的解离常数(K_d)大于当AB未偶联至MM时对所述靶标的 K_d 至少100倍。

[0149] 在一些实施方案中,MM与AB的偶联降低了AB结合靶标的能力,使得当AB偶联至MM时对所述靶标的解离常数(K_d)大于当AB未偶联至MM时对所述靶标的 K_d 至少1000倍。

[0150] 在一些实施方案中,MM与AB的偶联降低了AB结合靶标的能力,使得当AB偶联至MM时对所述靶标的解离常数(K_d)大于当AB未偶联至MM时对所述靶标的 K_d 至少10,000倍。

[0151] 在一些实施方案中,蛋白酶(即,蛋白裂解酶和/或uPA)是与靶标共定位在组织中的,并且当可活化抗体暴露于蛋白酶时,所述蛋白酶裂解该可活化抗体中的CM。

[0152] 在一些实施方案中,在存在靶标的情况下,当使用靶标位移测定法(如例如,在PCT公布号WO 2009/025846和WO 2010/081173中所述的测定法)体外测定时,相比当CM被裂解时,当CM未被裂解时,MM使AB结合所述靶标的能力降低至少90%。

[0153] 在一些实施方案中,CM位于可活化抗体中,使得在未裂解状态下,可活化抗体与靶标结合的发生减少,其平衡解离常数大于未修饰的AB与靶标结合的平衡解离常数至少两倍,而在裂解状态下(即,当可活化抗体处于裂解状态下时),AB结合靶标。

[0154] 在一些实施方案中,CM位于可活化抗体中,使得在未裂解状态下,可活化抗体与靶标结合的发生减少,其平衡解离常数大于未修饰的AB与靶标结合的平衡解离常数至少五倍,而在裂解状态下(即,当可活化抗体处于裂解状态下时),AB结合靶标。

[0155] 在一些实施方案中,CM位于可活化抗体中,使得在未裂解状态下,可活化抗体与靶标结合的发生减少,其平衡解离常数大于未修饰的AB与靶标结合的平衡解离常数至少十倍,而在裂解状态下(即,当可活化抗体处于裂解状态下时),AB结合靶标。

[0156] 在一些实施方案中,CM位于可活化抗体中,使得在未裂解状态下,可活化抗体与靶标结合的发生减少,其平衡解离常数大于未修饰的AB与靶标结合的平衡解离常数至少20倍,而在裂解状态下(即,当可活化抗体处于裂解状态下时),AB结合靶标。

[0157] 在一些实施方案中,CM位于可活化抗体中,使得在未裂解状态下,可活化抗体与靶标结合的发生减少,其平衡解离常数大于未修饰的AB与靶标结合的平衡解离常数至少40倍,而在裂解状态下,AB结合靶标。

[0158] 在一些实施方案中,CM位于可活化抗体中,使得在未裂解状态下,可活化抗体与靶标结合的发生减少,其平衡解离常数大于未修饰的AB与靶标结合的平衡解离常数至少50倍,而在裂解状态下,AB结合靶标。

[0159] 在一些实施方案中,CM位于可活化抗体中,使得在未裂解状态下,可活化抗体与靶标结合的发生减少,其平衡解离常数大于未修饰的AB与靶标结合的平衡解离常数至少100倍,而在裂解状态下,AB结合靶标。

[0160] 在一些实施方案中,CM位于可活化抗体中,使得在未裂解状态下,可活化抗体与靶

标结合的发生减少,其平衡解离常数大于未修饰的AB与靶标结合的平衡解离常数至少200倍,而在裂解状态下,AB结合靶标。

[0161] 在一些实施方案中,CM是最长达15个氨基酸的多肽。

[0162] 在一些实施方案中,CM是至少蛋白裂解酶的底物。在一些实施方案中,CM是至少uPA的底物。在一些实施方案中,CM是至少蛋白裂解酶和uPA的底物。

[0163] 在一些实施方案中,CM是蛋白裂解酶和/或uPA的底物,并且能够抵抗至少一种其它蛋白酶的裂解。在一些实施方案中,CM是蛋白裂解酶和/或uPA的底物,并且能够抵抗至少纤溶酶的裂解。在一些实施方案中,CM是蛋白裂解酶和/或uPA的底物,并且能够抵抗至少组织纤溶酶原激活物(tPA)的裂解。

[0164] 在一些实施方案中,CM是蛋白裂解酶和/或uPA的底物,并且包含被蛋白裂解酶和/或uPA所识别的基序序列,前提条件是针对本公开的任何给定的基序序列而言:

[0165] (i) 所述CM不包含任何以下氨基酸序列:TGRGPSWV (SEQ ID NO: 402)、SARGPSRW (SEQ ID NO: 403)或TARGPSFK (SEQ ID NO: 404);并且所述CM不包含基于这些氨基酸序列如例如TARGPSW (SEQ ID NO: 405)的共有氨基酸序列;

[0166] (ii) 所述CM不包含任何以下氨基酸序列:LSGRSDNH (SEQ ID NO: 406)、GGWHTGRN (SEQ ID NO: 407)、HTGRSGAL (SEQ ID NO: 408)或PLTGRSGG (SEQ ID NO: 409);并且所述CM不包含基于这些氨基酸序列如例如LTGRSGA (SEQ ID NO: 410)的共有氨基酸序列;并且/或者

[0167] (iii) 所述CM不包含任何以下氨基酸序列:AARGPAIH (SEQ ID NO: 411)、RGPAFNPM (SEQ ID NO: 412)、SSRGPAYL (SEQ ID NO: 413)或RGPATPIM (SEQ ID NO: 414);并且所述CM不包含基于这些氨基酸序列如例如RGPA (SEQ ID NO: 415)的共有氨基酸序列。

[0168] 在一些实施方案中,基序序列包括表8A-8J中所示的核心CM共有序列。在一些实施方案中,基序序列包括表8A-8J中所示的核心CM共有序列的亚属(即,子集)。

[0169] 在一些实施方案中,基序序列包括基于表8A-8J中所示的核心CM共有序列之一的扩展共有序列。在一些实施方案中,所述扩展共有序列是表9A-9J-3中所示的共有序列。

[0170] 在一些实施方案中,CM包括核心CM共有1序列,所述序列包含氨基酸序列AAPRS (SEQ ID NO: 163)。在一些实施方案中,CM包括扩展核心CM共有1序列,所述序列包含氨基酸序列AAPRSF (SEQ ID NO: 164)。

[0171] 在一些实施方案中,CM包括核心CM共有2序列,所述序列包含氨基酸序列SRRVP (SEQ ID NO: 165)。在一些实施方案中,CM包括扩展核心CM共有2序列,所述序列包含选自QSRRVP (SEQ ID NO: 166)、QTRRV (SEQ ID NO: 167)、SRRVPL (SEQ ID NO: 168)、SRRVPV (SEQ ID NO: 169)、QSRRVPL (SEQ ID NO: 170)、QSRRVPV (SEQ ID NO: 171)、QTRRVPL (SEQ ID NO: 172)和QTRRVPV (SEQ ID NO: 173)的氨基酸序列。

[0172] 在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列QSRRVP (SEQ ID NO: 166)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列QTRRV (SEQ ID NO: 167)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列SRRVPL (SEQ ID NO: 168)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列SRRVPV (SEQ ID NO: 169)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列QSRRVPL (SEQ ID NO: 170)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列QSRRVPV (SEQ ID NO: 171)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列

QTRRVPL (SEQ ID NO: 172)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列QTRRVPV (SEQ ID NO: 173)。

[0173] 在一些实施方案中,CM包括核心CM共有3序列,所述序列包含氨基酸序列PPLGR (SEQ ID NO: 174)。在一些实施方案中,CM包括扩展核心CM共有3序列,所述序列包含选自GPPLGR (SEQ ID NO: 175)、SPPLGR (SEQ ID NO: 176)、CGPPLGR (SEQ ID NO: 177)、CSPPLGR (SEQ ID NO: 178)、GGPPLGR (SEQ ID NO: 179)、GSPPLGR (SEQ ID NO: 180)、SGPPLGR (SEQ ID NO: 181)、SSPPLGR (SEQ ID NO: 182)、GCGPPLGR (SEQ ID NO: 183)、GCSPPPLGR (SEQ ID NO: 184)、GGGPPLGR (SEQ ID NO: 185)、GGSPPLGR (SEQ ID NO: 186)、GSGPPLGR (SEQ ID NO: 187)、GSSPPLGR (SEQ ID NO: 188)、SCGPPLGR (SEQ ID NO: 189)、SCSPPLGR (SEQ ID NO: 190)、SGGPPLGR (SEQ ID NO: 191)、SGSPPLGR (SEQ ID NO: 192)、SSGPPLGR (SEQ ID NO: 193)和SSSPPLGR (SEQ ID NO: 194)的氨基酸序列。

[0174] 在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GPPLGR (SEQ ID NO: 175)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列SPPLGR (SEQ ID NO: 176)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列CGPPLGR (SEQ ID NO: 177)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列CSPPLGR (SEQ ID NO: 178)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GGPPLGR (SEQ ID NO: 179)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GSPPLGR (SEQ ID NO: 180)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列SGPPLGR (SEQ ID NO: 181)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列SSPPLGR (SEQ ID NO: 182)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GCGPPLGR (SEQ ID NO: 183)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GCSPPPLGR (SEQ ID NO: 184)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GGGPPLGR (SEQ ID NO: 185)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GGSPPLGR (SEQ ID NO: 186)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GSGPPLGR (SEQ ID NO: 187)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GSSPPLGR (SEQ ID NO: 188)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列SCGPPLGR (SEQ ID NO: 189)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列SCSPPLGR (SEQ ID NO: 190)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列SGGPPLGR (SEQ ID NO: 191)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列SGSPPLGR (SEQ ID NO: 192)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列SSGPPLGR (SEQ ID NO: 193)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列SSSPPLGR (SEQ ID NO: 194)。

[0175] 在一些实施方案中,CM包括核心CM共有4序列,所述序列包含氨基酸序列LRSGW (SEQ ID NO: 195)。在一些实施方案中,CM包括扩展核心CM共有4序列,所述序列包含选自MLRSGW (SEQ ID NO: 196)、MLRSGWR (SEQ ID NO: 197)、MLRSGWRG (SEQ ID NO: 198)、MLRSGWRL (SEQ ID NO: 199)和MLRSGWRS (SEQ ID NO: 200)的氨基酸序列。

[0176] 在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列MLRSGW (SEQ ID NO: 196)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列MLRSGWR (SEQ ID NO: 197)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列MLRSGWRG (SEQ ID NO: 198)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列MLRSGWRL (SEQ ID NO: 199)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列MLRSGWRS (SEQ ID NO: 200)。

[0177] 在一些实施方案中,CM包括核心CM共有5序列,所述序列包含氨基酸序列VSRSA (SEQ ID NO: 201)。在一些实施方案中,CM包括扩展核心CM共有5序列,所述序列包含选自IVSRSA (SEQ ID NO: 202)、YIVSRSA (SEQ ID NO: 203)和QYIVSRSA (SEQ ID NO: 204)的氨基酸序列。

[0178] 在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列IVSRSA (SEQ ID NO: 202)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列YIVSRSA (SEQ ID NO: 203)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列QYIVSRSA (SEQ ID NO: 204)。

[0179] 在一些实施方案中,CM包括核心CM共有6序列,所述序列包含氨基酸序列ALRAP (SEQ ID NO: 205)。在一些实施方案中,CM包括扩展核心CM共有6序列,所述序列包含氨基酸序列RALRAP (SEQ ID NO: 206)。

[0180] 在一些实施方案中,CM包括核心CM共有7序列,所述序列包含氨基酸序列PAGRR (SEQ ID NO: 207)。在一些实施方案中,CM包括扩展核心CM共有7序列,所述序列包含选自PAGRRS (SEQ ID NO: 208)、PAGRRSL (SEQ ID NO: 209)、VPAGRRS (SEQ ID NO: 210)和VPAGRRSL (SEQ ID NO: 211)的氨基酸序列。

[0181] 在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列PAGRRS (SEQ ID NO: 208)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列PAGRRSL (SEQ ID NO: 209)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列VPAGRRS (SEQ ID NO: 210)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列VPAGRRSL (SEQ ID NO: 211)。

[0182] 在一些实施方案中,CM包括核心CM共有8序列,所述序列包含氨基酸序列GRSML (SEQ ID NO: 212)。在一些实施方案中,CM包括扩展核心CM共有8序列,所述序列包含选自GRSMLL (SEQ ID NO: 213)、GRSMLM (SEQ ID NO: 214)、GRSMLLG (SEQ ID NO: 215)、GRSMLLP (SEQ ID NO: 216)、GRSMLLS (SEQ ID NO: 217)、GRSMLMG (SEQ ID NO: 218)、GRSMLMP (SEQ ID NO: 219)、GRSMLMS (SEQ ID NO: 220)、GRSMLLGG (SEQ ID NO: 221)、GRSMLLPG (SEQ ID NO: 222)、GRSMLLSG (SEQ ID NO: 223)、GRSMLMGG (SEQ ID NO: 224)、GRSMLMPG (SEQ ID NO: 225)、GRSMLMSG (SEQ ID NO: 226)、GRSMLLGP (SEQ ID NO: 227)、GRSMLLPP (SEQ ID NO: 228)、GRSMLLSP (SEQ ID NO: 229)、GRSMLMGP (SEQ ID NO: 230)、GRSMLMPP (SEQ ID NO: 231)、GRSMLMSP (SEQ ID NO: 232)、GRSMLLGS (SEQ ID NO: 233)、GRSMLLPS (SEQ ID NO: 234)、GRSMLLSS (SEQ ID NO: 235)、GRSMLMGS (SEQ ID NO: 236)、GRSMLMPS (SEQ ID NO: 237)和GRSMLMSS (SEQ ID NO: 238)的氨基酸序列。

[0183] 在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLL (SEQ ID NO: 213)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLM (SEQ ID NO: 214)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLLG (SEQ ID NO: 215)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLLP (SEQ ID NO: 216)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLLS (SEQ ID NO: 217)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLMG (SEQ ID NO: 218)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLMP (SEQ ID NO: 219)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLMS (SEQ ID NO: 220)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLLGG (SEQ ID NO: 221)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLLPG (SEQ ID NO: 222)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLLSG (SEQ ID NO: 223)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLMGG (SEQ ID NO: 224)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLMPG (SEQ ID NO: 225)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLMSG (SEQ ID NO: 226)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLLGP (SEQ ID NO: 227)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLLPP (SEQ ID NO: 228)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLLSP (SEQ ID NO: 229)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLMGP (SEQ ID NO: 230)。在一些实

施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLMPP (SEQ ID NO: 231)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLMSP (SEQ ID NO: 232)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLLGS (SEQ ID NO: 233)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLLPS (SEQ ID NO: 234)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLLSS (SEQ ID NO: 235)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLMGS (SEQ ID NO: 236)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLMPS (SEQ ID NO: 237)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GRSMLMSS (SEQ ID NO: 238)。

[0184] 在一些实施方案中,CM包括核心CM共有9序列,所述序列包含氨基酸序列LARAG (SEQ ID NO: 239)。在一些实施方案中,CM包括扩展核心CM共有9序列,所述序列包含选自LARAGI (SEQ ID NO: 240)、LARAGL (SEQ ID NO: 241)、PLARAGI (SEQ ID NO: 242)、PLARAGL (SEQ ID NO: 243)、RPLARAGI (SEQ ID NO: 244)和RPLARAGL (SEQ ID NO: 245)的氨基酸序列。

[0185] 在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列LARAGI (SEQ ID NO: 240)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列LARAGL (SEQ ID NO: 241)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列PLARAGI (SEQ ID NO: 242)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列PLARAGL (SEQ ID NO: 243)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RPLARAGI (SEQ ID NO: 244)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RPLARAGL (SEQ ID NO: 245)。

[0186] 在一些实施方案中,CM包括核心CM共有10序列,所述序列包含氨基酸序列ESRRW (SEQ ID NO: 246)。在一些实施方案中,CM包括扩展核心CM共有10序列,所述序列包含选自ESRRWM (SEQ ID NO: 247)、ESRRWMP (SEQ ID NO: 248)和PESRRWMP (SEQ ID NO: 249)的氨基酸序列。

[0187] 在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列ESRRWM (SEQ ID NO: 247)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列ESRRWMP (SEQ ID NO: 248)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列PESRRWMP (SEQ ID NO: 249)。

[0188] 在一些实施方案中,CM包含选自ILPRSPAF (SEQ ID NO: 250)、VAGRSMRP (SEQ ID NO: 251)、VVPEGRRS (SEQ ID NO: 252)、QGRAITFI (SEQ ID NO: 253)、VLSKQMSF (SEQ ID NO: 254)、LKGRSYYY (SEQ ID NO: 255)、KRMPVQFL (SEQ ID NO: 256)、PQHRIVSF (SEQ ID NO: 257)、YKKFVGSL (SEQ ID NO: 258)、HMMQYARH (SEQ ID NO: 259)、IPFSWSRF (SEQ ID NO: 260)、LSQARWRK (SEQ ID NO: 261)、DISHWRRS (SEQ ID NO: 262)、RKTQVHWW (SEQ ID NO: 263)、RFYRNQFF (SEQ ID NO: 264)、RSLVFAP (SEQ ID NO: 265)、RSPSRLKC (SEQ ID NO: 266)和RKMPNITV (SEQ ID NO: 267)的氨基酸序列。

[0189] 在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列ILPRSPAF (SEQ ID NO: 250)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列VAGRSMRP (SEQ ID NO: 251)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列VVPEGRRS (SEQ ID NO: 252)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列QGRAITFI (SEQ ID NO: 253)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列VLSKQMSF (SEQ ID NO: 254)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列LKGRSYYY (SEQ ID NO: 255)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列KRMPVQFL (SEQ ID NO: 256)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列PQHRIVSF (SEQ ID NO: 257)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列YKKFVGSL (SEQ ID NO: 258)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列HMMQYARH (SEQ ID NO: 259)。在一些实

施方案中,CM包含氨基酸序列IPFSWSRF (SEQ ID NO: 260)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列LSQARWRK (SEQ ID NO: 261)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列DISHWRRS (SEQ ID NO: 262)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RKTQVHWW (SEQ ID NO: 263)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RFYRNQFF (SEQ ID NO: 264)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RSLVFAPL (SEQ ID NO: 265)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RSPSRLLK (SEQ ID NO: 266)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RKMPNITV (SEQ ID NO: 267)。

[0190] 在一些实施方案中,基序序列包括表10A-10D中所示的核心CM共有序列。在一些实施方案中,基序序列包括表10A-10D中所示的核心CM共有序列的亚属(即,子集)。

[0191] 在一些实施方案中,基序序列包括基于表10A-10D中所示的核心CM共有序列之一的扩展共有序列。在一些实施方案中,所述扩展共有序列是表11A-11D中所示的共有序列。

[0192] 在一些实施方案中,CM包括核心CM共有11序列,所述序列包含氨基酸序列LSGRSANH (SEQ ID NO: 307)或LSGRSGNH (SEQ ID NO: 308)。在一些实施方案中,CM包括扩展核心CM共有11序列,所述序列包含氨基酸序列DRLSGRSANHKK (SEQ ID NO: 309)、DRLSGRSDNHKK (SEQ ID NO: 310)或NTLSGRSGNHGS (SEQ ID NO: 311)。

[0193] 在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列LSGRSANH (SEQ ID NO: 307)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列LSGRSGNH (SEQ ID NO: 308)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列DRLSGRSANHKK (SEQ ID NO: 309)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列DRLSGRSDNHKK (SEQ ID NO: 310)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列NTLSGRSGNHGS (SEQ ID NO: 311)。

[0194] 在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列LSGRSANH (SEQ ID NO: 307)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列LNGRSDNH (SEQ ID NO: 313)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列LTGRSDRH (SEQ ID NO: 314)。在一些实施方案中,CM包括核心CM共有12序列,所述序列包含氨基酸序列LSGRSANH (SEQ ID NO: 307)、LNGRSDNH (SEQ ID NO: 313)和LTGRSDRH (SEQ ID NO: 314)。在一些实施方案中,CM包括扩展核心CM共有12序列,所述序列包含选自DRLSGRSANHKK (SEQ ID NO: 309)、DRLSGRSDNHKK (SEQ ID NO: 310)、GPLNGRSDNHKA (SEQ ID NO: 320)、GPLNGRSDNHKK (SEQ ID NO: 321)、GPLNGRSDNHKR (SEQ ID NO: 322)、GPLNGRSDNHQA (SEQ ID NO: 323)、GPLNGRSDNHQK (SEQ ID NO: 324)、GPLNGRSDNHQR (SEQ ID NO: 325)、GPLNGRSDNHRA (SEQ ID NO: 326)、GPLNGRSDNHRK (SEQ ID NO: 327)、GPLNGRSDNHRR (SEQ ID NO: 328)、RPLNGRSDNHKA (SEQ ID NO: 329)、RPLNGRSDNHKK (SEQ ID NO: 330)、RPLNGRSDNHKR (SEQ ID NO: 331)、RPLNGRSDNHQA (SEQ ID NO: 332)、RPLNGRSDNHQK (SEQ ID NO: 333)、RPLNGRSDNHQR (SEQ ID NO: 334)、RPLNGRSDNHRA (SEQ ID NO: 335)、RPLNGRSDNHRK (SEQ ID NO: 336)、RPLNGRSDNHRR (SEQ ID NO: 337)、GPLSGRSDNHKA (SEQ ID NO: 338)、GPLSGRSDNHKK (SEQ ID NO: 339)、GPLSGRSDNHKR (SEQ ID NO: 340)、GPLSGRSDNHQA (SEQ ID NO: 341)、GPLSGRSDNHQK (SEQ ID NO: 342)、GPLSGRSDNHQR (SEQ ID NO: 343)、GPLSGRSDNHRA (SEQ ID NO: 344)、GPLSGRSDNHRK (SEQ ID NO: 345)、GPLSGRSDNHRR (SEQ ID NO: 346)、RPLSGRSDNHKA (SEQ ID NO: 347)、RPLSGRSDNHKK (SEQ ID NO: 348)、RPLSGRSDNHKR (SEQ ID NO: 349)、RPLSGRSDNHQA (SEQ ID NO: 350)、RPLSGRSDNHQK (SEQ ID NO: 351)、RPLSGRSDNHQR (SEQ

ID NO: 352)、RPLSGRSDNHRA (SEQ ID NO: 353)、RPLSGRSDNHRK (SEQ ID NO: 354)、RPLSGRSDNHRR (SEQ ID NO: 355)和KGLTGRSDRHQA (SEQ ID NO: 356)的氨基酸序列。

[0195] 在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列DRLSGRSANHHK (SEQ ID NO: 309)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列DRLSGRSDNHKK (SEQ ID NO: 310)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GPLNGRSDNHKA (SEQ ID NO: 320)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GPLNGRSDNHKK (SEQ ID NO: 321)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GPLNGRSDNHRK (SEQ ID NO: 322)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GPLNGRSDNHQA (SEQ ID NO: 323)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GPLNGRSDNHQK (SEQ ID NO: 324)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GPLNGRSDNHQR (SEQ ID NO: 325)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GPLNGRSDNHRA (SEQ ID NO: 326)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GPLNGRSDNHRK (SEQ ID NO: 327)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GPLNGRSDNHRR (SEQ ID NO: 328)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RPLNGRSDNHKA (SEQ ID NO: 329)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RPLNGRSDNHKK (SEQ ID NO: 330)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RPLNGRSDNHRK (SEQ ID NO: 331)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RPLNGRSDNHQA (SEQ ID NO: 332)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RPLNGRSDNHQK (SEQ ID NO: 333)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RPLNGRSDNHQR (SEQ ID NO: 334)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RPLNGRSDNHRA (SEQ ID NO: 335)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RPLNGRSDNHRK (SEQ ID NO: 336)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RPLNGRSDNHRR (SEQ ID NO: 337)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GPLSGRSDNHKA (SEQ ID NO: 338)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GPLSGRSDNHKK (SEQ ID NO: 339)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GPLSGRSDNHRK (SEQ ID NO: 340)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GPLSGRSDNHQA (SEQ ID NO: 341)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GPLSGRSDNHQK (SEQ ID NO: 342)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GPLSGRSDNHQR (SEQ ID NO: 343)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GPLSGRSDNHRA (SEQ ID NO: 344)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GPLSGRSDNHRK (SEQ ID NO: 345)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列GPLSGRSDNHRR (SEQ ID NO: 346)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RPLSGRSDNHKA (SEQ ID NO: 347)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RPLSGRSDNHKK (SEQ ID NO: 348)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RPLSGRSDNHRK (SEQ ID NO: 349)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RPLSGRSDNHQA (SEQ ID NO: 350)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RPLSGRSDNHQK (SEQ ID NO: 351)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RPLSGRSDNHQR (SEQ ID NO: 352)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RPLSGRSDNHRA (SEQ ID NO: 353)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RPLSGRSDNHRK (SEQ ID NO: 354)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RPLSGRSDNHRR (SEQ ID NO: 355)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列KGLTGRSDRHQA (SEQ ID NO: 356)。

[0196] 在一些实施方案中,CM包括核心CM共有13序列,所述序列包含氨基酸序列RIGRSDNH (SEQ ID NO: 357)或RLGRSDNN (SEQ ID NO: 358)。在一些实施方案中,CM包括扩展核心CM共有13序列,所述序列包含氨基酸序列NHRIGRSDNHRR (SEQ ID NO: 359)或TLRLGRSDNNKN (SEQ ID NO: 360)。

[0197] 在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RIGRSDNH (SEQ ID NO: 357)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RLGRSDNN (SEQ ID NO: 358)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列NHRIGRSDNHRR (SEQ ID NO: 359)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列TLRLGRSDNNKN (SEQ ID NO: 360)。

[0198] 在一些实施方案中,CM包括扩展核心CM共有14序列,所述序列包含选自TSGRSANP (SEQ ID NO: 361)、TSGRSGNP (SEQ ID NO: 362)、LSGRSANP (SEQ ID NO: 363)和LSGRSGNP (SEQ ID NO: 364)的氨基酸序列。在一些实施方案中,CM包括扩展核心CM共有14序列,所述序列包含选自TSTSGRSANPRG (SEQ ID NO: 365)、TSTSGRSGNPRG (SEQ ID NO: 366)、TSLSGRSANPRG (SEQ ID NO: 367)和TSLSGRSGNPRG (SEQ ID NO: 368)的氨基酸序列。

[0199] 在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列TSGRSANP (SEQ ID NO: 361)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列TSGRSGNP (SEQ ID NO: 362)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列LSGRSANP (SEQ ID NO: 363)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列LSGRSGNP (SEQ ID NO: 364)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列TSTSGRSANPRG (SEQ ID NO: 365)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列TSTSGRSGNPRG (SEQ ID NO: 366)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列TSLSGRSANPRG (SEQ ID NO: 367)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列TSLSGRSGNPRG (SEQ ID NO: 368)。

[0200] 在一些实施方案中,CM包含选自LSGRSENH (SEQ ID NO: 369)、SIARSDNL (SEQ ID NO: 370)、LSGRSVTQ (SEQ ID NO: 371)、LSGRSGNH (SEQ ID NO: 308)、LTGRSDRH (SEQ ID NO: 314)、LYGRSENN (SEQ ID NO: 374)、RLGRSDNN (SEQ ID NO: 375)、TSGRSANP (SEQ ID NO: 376)、NTLSGRSENHSG (SEQ ID NO: 377)、PPSIARSDNLAN (SEQ ID NO: 378)、TGLSGRSVTQTS (SEQ ID NO: 379)、NTLSGRSGNHGS (SEQ ID NO: 311)、KGLTGRSDRHQA (SEQ ID NO: 381)、KNLYGRSENNGN (SEQ ID NO: 382)、TLRLGRSDNNKN (SEQ ID NO: 383)和TSTSGRSANPRG (SEQ ID NO: 384)的氨基酸序列。

[0201] 在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列LSGRSENH (SEQ ID NO: 369)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列SIARSDNL (SEQ ID NO: 370)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列LSGRSVTQ (SEQ ID NO: 371)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列LSGRSGNH (SEQ ID NO: 308)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列LTGRSDRH (SEQ ID NO: 314)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列LYGRSENN (SEQ ID NO: 374)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列RLGRSDNN (SEQ ID NO: 375)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列TSGRSANP (SEQ ID NO: 376)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列NTLSGRSENHSG (SEQ ID NO: 377)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列PPSIARSDNLAN (SEQ ID NO: 378)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列TGLSGRSVTQTS (SEQ ID NO: 379)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列NTLSGRSGNHGS (SEQ ID NO: 311)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列KGLTGRSDRHQA (SEQ ID NO: 381)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列KNLYGRSENNGN (SEQ ID NO: 382)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列TLRLGRSDNNKN (SEQ ID NO: 383)。在一些实施方案中,CM包含氨基酸序列TSTSGRSANPRG (SEQ ID NO: 384)。

[0202] 在一些实施方案中,CM是至少两种蛋白酶的底物。在一些实施方案中,至少一种蛋

白酶选自蛋白裂解酶和uPA,并且至少一种蛋白酶选自表7中所示的那些。

[0203] 在一些实施方案中,可活化抗体包含至少第一CM和第二CM。在一些实施方案中,所述第一CM和所述第二CM各自为长度不超过15个氨基酸的多肽。在一些实施方案中,可活化抗体中的第一CM和第二CM在未裂解状态下具有如下从N-末端到C-末端的结构排列:MM-CM1-CM2-AB、AB-CM2-CM1-MM、MM-CM2-CM1-AB 或 AB-CM1-CM2-MM。在一些实施方案中,可活化抗体在MM与CM1之间包含连接肽。在一些实施方案中,可活化抗体在CM1与CM2之间包含连接肽。在一些实施方案中,可活化抗体在CM2与AB之间包含连接肽。在一些实施方案中,可活化抗体在MM与CM1之间以及CM2与AB之间包含连接肽。在一些实施方案中,可活化抗体在MM与CM1之间以及CM1与CM2之间包含连接肽。在一些实施方案中,可活化抗体在CM1与CM2之间以及CM2与AB之间包含连接肽。在一些实施方案中,抗体在MM与CM1之间、CM1与CM2之间以及CM2与AB之间包含连接肽。

[0204] 在一些实施方案中,CM2经过选择以与特定的蛋白酶一起使用。在一些实施方案中,CM2是选自以下的至少一种蛋白酶的底物:基质金属蛋白酶(MMP)、中性粒细胞弹性蛋白酶、uPA、豆类蛋白、蛋白裂解酶、凝血酶、半胱氨酸蛋白酶(如组织蛋白酶)、ADAM17、BMP-1、HtrA1和TMPRSS(如TMPRSS3或TMPRSS4)。

[0205] 在一些实施方案中,CM2是中性粒细胞弹性蛋白酶的底物。在一些实施方案中,CM2是uPA的底物。在一些实施方案中,CM2是豆类蛋白的底物。在一些实施方案中,CM2是蛋白裂解酶的底物。在一些实施方案中,CM2是凝血酶的底物。在一些实施方案中,CM2是半胱氨酸蛋白酶的底物。在一些实施方案中,CM2是组织蛋白酶的底物。在一些实施方案中,CM2是ADAM17的底物。在一些实施方案中,CM2是BMP-1的底物。在一些实施方案中,CM2是HtrA1的底物。在一些实施方案中,CM2是TMPRSS的底物。在一些实施方案中,CM2是TMPRSS3的底物。在一些实施方案中,CM2是TMPRSS4的底物。

[0206] 例如,合适的CM2被至少一种蛋白酶所裂解,并且包含序列TGRGPSWV (SEQ ID NO: 402)、SARGPSRW (SEQ ID NO: 403)、TARGPSFK (SEQ ID NO: 404)、TARGPSW (SEQ ID NO: 405)、LSGRSDNH (SEQ ID NO: 406)、GGWHTGRN (SEQ ID NO: 407)、HTGRSGAL (SEQ ID NO: 408)、PLTGRSGG (SEQ ID NO: 409)、AARGPAIH (SEQ ID NO: 411)、RGPAFNPM (SEQ ID NO: 412)、SSRGPAYL (SEQ ID NO: 413)、RGPATPIM (SEQ ID NO: 414)、RGPA (SEQ ID NO: 415)、GGQPSGMWGW (SEQ ID NO: 416)、FPRPLGITGL (SEQ ID NO: 417)、VHMPGLGLP (SEQ ID NO: 418)、SPLTGRSG (SEQ ID NO: 419)、SAGFSLPA (SEQ ID NO: 126)、LAPLGLQRR (SEQ ID NO: 420)、SGGPLGVR (SEQ ID NO: 421)、PLGL (SEQ ID NO: 422)、GPRSFGL (SEQ ID NO: 423)和/或GPRSFG (SEQ ID NO: 424)。

[0207] 在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列TGRGPSWV (SEQ ID NO: 402)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列SARGPSRW (SEQ ID NO: 403)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列TARGPSFK (SEQ ID NO: 404)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列TARGPSW (SEQ ID NO: 405)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列LSGRSDNH (SEQ ID NO: 406)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列GGWHTGRN (SEQ ID NO: 407)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列HTGRSGAL (SEQ ID NO: 408)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列PLTGRSGG (SEQ ID NO: 409)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列AARGPAIH (SEQ ID NO: 411)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列RGPAFNPM (SEQ ID NO: 412)。在一些实

施方案中,CM2包含氨基酸序列SSRGPAYL (SEQ ID NO: 413)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列RGPATPIM (SEQ ID NO: 414)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列RGPA (SEQ ID NO: 415)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列GGQPSGMWGW (SEQ ID NO: 416)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列FPRPLGITGL (SEQ ID NO: 417)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列VHMPGLGLP (SEQ ID NO: 418)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列SPLTGRSG (SEQ ID NO: 419)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列LAPLGLQRR (SEQ ID NO: 420)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列SGGPLGVR (SEQ ID NO: 421)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列PLGL (SEQ ID NO: 422)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列GPRSFGL (SEQ ID NO: 423)。在一些实施方案中,CM2包含氨基酸序列GPRSFG (SEQ ID NO: 424)。

[0208] 在一些实施方案中,CM2是至少一种MMP的底物。在一些实施方案中,CM2是表7中所列的至少一种MMP的底物。在一些实施方案中,CM2是MMP9的底物。在一些实施方案中,CM2是MMP14的底物。在一些实施方案中,CM2是两种或更多种MMP的底物。在一些实施方案中,CM2是至少MMP9或MMP14的底物。在一些实施方案中,CM2是两种或更多种MMP的底物。在一些实施方案中,CM2是至少MMP9和MMP14的底物。

[0209] 在一些实施方案中,CM2是MMP的底物,并且包含序列ISSGLLSS (SEQ ID NO: 425)、QNQALRMA (SEQ ID NO: 426)、AQNLLGMV (SEQ ID NO: 427)、STFPFGMF (SEQ ID NO: 428)、PVGYTSSL (SEQ ID NO: 429)、DWLYWPGI (SEQ ID NO: 430)、MIAPVAYR (SEQ ID NO: 431)、RPSPMWAY (SEQ ID NO: 432)、WATPRPMR (SEQ ID NO: 433)、FRLLDWQW (SEQ ID NO: 434)、LKAAPRWA (SEQ ID NO: 435)、GPSHLVLT (SEQ ID NO: 436)、LPGGLSPW (SEQ ID NO: 437)、MGLFSEAG (SEQ ID NO: 438)、SPLPLRVP (SEQ ID NO: 439)、RMHLRSLG (SEQ ID NO: 440)、LAAPLGLL (SEQ ID NO: 441)、AVGLLAPP (SEQ ID NO: 442)、LLAPSHRA (SEQ ID NO: 443)、PAGLWLDP (SEQ ID NO: 444)和/或ISSGLSS (SEQ ID NO: 445)。

[0210] 在一些实施方案中,第一裂解剂和第二裂解剂是选自蛋白裂解酶和uPA的蛋白酶,而第一CM和第二CM是该酶的不同底物。在一些实施方案中,第一裂解剂和第二裂解剂是不同的蛋白酶,其中至少一种蛋白酶选自蛋白裂解酶和uPA。在一些实施方案中,第一裂解剂和第二裂解剂共定位在靶组织中。在一些实施方案中,第一CM和第二CM在靶组织中被选自蛋白裂解酶和uPA的至少一种裂解剂所裂解。

[0211] 在一些实施方案中,可活化抗体暴露于选自蛋白裂解酶和uPA的蛋白酶并被其所裂解,使得在活化或裂解状态下,在蛋白酶将CM裂解后,该活化的抗体包含轻链氨基酸序列,所述轻链氨基酸序列包含LP2和/或CM序列的至少一部分。

[0212] 在一些实施方案中,CM包含蛋白酶裂解位点的非主侧,即,CM包含至少P1和P2氨基酸,而在一些实施方案中,包含P1、P2和P3氨基酸,而在一些实施方案中,包含P1、P2、P3和P4氨基酸。在一些实施方案中,CM包含蛋白酶裂解位点的非主侧和主侧。在一些实施方案中,CM包含蛋白酶裂解位点的非主侧但缺少至少部分主侧。在一些实施方案中,CM包含蛋白酶裂解位点的非主侧但缺少主侧。此类CM可以直接或通过接头连接到抗体或本文中所公开的其它分子(如但不限于检测部分)上。

[0213] 在一些实施方案中,可活化抗体也包含结合至AB的试剂。在一些实施方案中,所述试剂是治疗剂。在一些实施方案中,所述试剂是抗肿瘤剂。在一些实施方案中,所述试剂是

毒素或其片段。在一些实施方案中,所述试剂通过接头结合至AB。在一些实施方案中,所述接头是可裂解的接头。在一些实施方案中,所述试剂是微管抑制剂。在一些实施方案中,所述试剂是核酸损伤剂,如DNA烷化剂或DNA嵌入剂或其它DNA损伤剂。在一些实施方案中,所述接头是可裂解的接头。在一些实施方案中,所述试剂通过接头结合至AB,所述接头包含至少一种MMP可裂解的底物序列。在一些实施方案中,所述试剂选自表3中所列的试剂。在一些实施方案中,所述试剂是多拉司他汀。在一些实施方案中,所述试剂是auristatin或其衍生物。在一些实施方案中,所述试剂是auristatin E或其衍生物。在一些实施方案中,所述试剂是单甲基auristatin E(MMAE)。在一些实施方案中,所述试剂是单甲基auristatin D(MMAD)。在一些实施方案中,所述试剂是美登醇或美登醇衍生物。在一些实施方案中,所述试剂是DM1或DM4。在一些实施方案中,所述试剂是多卡霉素或其衍生物。在一些实施方案中,所述试剂是卡奇霉素或其衍生物。在一些实施方案中,所述试剂是吡咯并苯并二氮杂卓(pyrrolobenzodiazepine)。

[0214] 在一些实施方案中,所述试剂是抗炎剂。

[0215] 在一些实施方案中,可活化抗体也包含可检测的部分。在一些实施方案中,所述可检测的部分是诊断剂。

[0216] 在一些实施方案中,结合的抗体包含可检测的标记物。在一些实施方案中,所述可检测的标记物包括显像剂、对比剂、酶、荧光标记物、发色团、染料、一种或多种金属离子、或基于配体的标记物。在一些实施方案中,所述显像剂包含放射性同位素。在一些实施方案中,所述放射性同位素是铟或镓。在一些实施方案中,所述对比剂包含碘、钆或铁的氧化物。在一些实施方案中,所述酶包括辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶或 β -半乳糖苷酶。在一些实施方案中,所述荧光标记物包括黄色荧光蛋白(YFP)、青色荧光蛋白(CFP)、绿色荧光蛋白(GFP)、经修饰的红色荧光蛋白(mRFP)、红色荧光蛋白tdimer2(RFP tdimer2)、HCRED或钬衍生物。在一些实施方案中,发光标记物包括N-甲基丙烯酸酯衍生物。在一些实施方案中,所述标记物包括Alexa Fluor[®] 标记物,如Alex Fluor[®] 680或Alexa Fluor[®] 750。在一些实施方案中,所述基于配体的标记物包括生物素、亲和素、链霉亲和素或一种或多种半抗原。

[0217] 在一些实施方案中,可活化抗体也包含信号肽。在一些实施方案中,所述信号肽通过间隔区结合至可活化抗体。在一些实施方案中,所述间隔区在不存在信号肽的情况下结合至可活化抗体。在一些实施方案中,所述间隔区直接接合到可活化抗体的MM上。在一些实施方案中,所述间隔区以“间隔区-MM-CM-AB”的从N-末端到C-末端的结构排列直接接合到可活化抗体的MM上。直接接合到可活化抗体的MM的N-末端的间隔区的实例是QGQSGQ (SEQ ID NO: 446)。在一些实施方案中,所述间隔区包含至少氨基酸序列QGQSGQ (SEQ ID NO: 446)。

[0218] 在一些实施方案中,可活化抗体的AB天然含有一个或多个二硫键。在一些实施方案中,AB可经工程改造以包含一个或多个二硫键。

[0219] 在一些实施方案中,可活化抗体的血清半衰期长于对应抗体;例如,可活化抗体的pK长于对应抗体。在一些实施方案中,可活化抗体的血清半衰期与对应抗体类似。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期为至少15天。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期为至少12天。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期为至少11天。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可

活化抗体的血清半衰期为至少10天。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期为至少9天。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期为至少8天。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期为至少7天。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期为至少6天。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期为至少5天。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期为至少4天。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期为至少3天。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期为至少2天。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期为至少24小时。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期为至少20小时。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期为至少18小时。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期为至少16小时。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期为至少14小时。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期为至少12小时。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期为至少10小时。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期为至少8小时。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期为至少6小时。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期为至少4小时。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期为至少3小时。

[0220] 在一些实施方案中,可活化抗体和/或结合的可活化抗体是单特异性的。在一些实施方案中,可活化抗体和/或结合的可活化抗体是多特异性的,例如,作为非限制性实例,双特异性的或三功能性的。在一些实施方案中,可活化抗体和/或结合的可活化抗体被配制成前双特异性T细胞衔接器(BITE)分子的一部分。在一些实施方案中,可活化抗体和/或结合的可活化抗体被配制成前嵌合抗原受体(CAR)修饰的T细胞或其它经工程改造的受体的一部分。

[0221] 本公开也提供了包含可活化抗体的组合物和方法,所述可活化抗体包含特异性地结合给定靶标的抗体或抗体片段(AB),其中所述AB与掩蔽部分(MM)偶联,所述偶联降低所述AB结合其靶标的能力。在一些实施方案中,可活化抗体还包含可裂解部分(CM),所述CM是选自蛋白裂解酶和uPA的至少一种蛋白酶的底物。本文提供的组合物和方法使得一种或多种试剂能够附接至AB中的一个或多个半胱氨酸残基,而不会损害可活化抗体的活性(例如,掩蔽、活化或结合活性)。在一些实施方案中,本文提供的组合物和方法使得一种或多种试剂能够附接至AB中的一个或多个半胱氨酸残基,而不会还原或以其它方式干扰MM内的一个或多个二硫键。本文提供的组合物和方法生成结合至一种或多种试剂(例如,各种治疗、诊断和/或预防剂中的任意者)的可活化抗体,例如,在一些实施方案中,不会有任何所述试剂结合至所述可活化抗体的MM。本文提供的组合物和方法生成结合的可活化抗体,其中在未裂解的状态下,所述MM保持有效且高效地掩蔽所述可活化抗体的AB的能力。本文提供的组合物和方法生成结合的可活化抗体,其中在存在可以裂解CM的蛋白酶(即,蛋白裂解酶和/或uPA)的情况下,所述可活化抗体仍然是活化的(即,裂解的)。

[0222] 可活化抗体具有至少一个试剂结合点,但在本文提供的方法和组合物中,并非所有可能的结合点均可用于结合试剂。在一些实施方案中,所述一个或多个结合点是二硫键

中所涉及的硫原子。在一些实施方案中,所述一个或多个结合点是链间二硫键中所涉及的硫原子。在一些实施方案中,所述一个或多个结合点是链间硫化物键中所涉及的硫原子,而非链内二硫键中所涉及的硫原子。在一些实施方案中,所述一个或多个结合点是半胱氨酸或其它含有硫原子的氨基酸残基的硫原子。此类残基可天然存在于抗体结构中或可通过定点诱变、化学转化或非天然氨基酸的错误掺入而被掺入到抗体中。

[0223] 也提供了制备在AB中具有一个或多个链间二硫键以及在MM中具有一个或多个链内二硫键的可活化抗体的结合物的方法,并且提供了可与游离巯基反应的药物。所述方法一般包括:用还原剂(如例如,TCEP)部分还原可活化抗体中的链间二硫键;以及使可与游离巯基反应的药物结合至所述被部分还原的可活化抗体。如本文所用,术语部分还原指代这样的情况:其中可活化抗体与还原剂接触,而且并非所有二硫键,例如,并非所有可能的结合位点均被还原。在一些实施方案中,所有可能的结合位点中的小于99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%、15%、10%或小于5%被还原。

[0224] 在一些实施方案中,提供了还原和将试剂(例如,药物)结合至可活化抗体的方法,所述方法导致所述试剂在定位上的选择性。所述方法一般包括:用还原剂部分还原所述可活化抗体,使得所述可活化抗体的掩蔽部分或其它非AB部分不被还原,并且使所述试剂结合至所述AB中的链间巯基。选择结合位点以允许所需的试剂定位,从而允许在所需位点上发生结合。所述还原剂是,例如,TCEP。还原反应的条件(如,例如,还原剂与可活化抗体的比率、温育时长、温育期间的温度、还原反应溶液的pH等)是通过识别出生成结合的可活化抗体的条件而确定的,其中在未裂解的状态下,MM保持有效且高效地掩蔽所述可活化抗体的AB的能力。还原剂与可活化抗体的比率将会根据所述可活化抗体而变化。在一些实施方案中,还原剂与可活化抗体的比率将是在约20:1至1:1、约10:1至1:1、约9:1至1:1、约8:1至1:1、约7:1至1:1、约6:1至1:1、约5:1至1:1、约4:1至1:1、约3:1至1:1、约2:1至1:1、约20:1至1:1.5、约10:1至1:1.5、约9:1至1:1.5、约8:1至1:1.5、约7:1至1:1.5、约6:1至1:1.5、约5:1至1:1.5、约4:1至1:1.5、约3:1至1:1.5、约2:1至1:1.5、约1.5:1至1:1.5或约1:1至1:1.5的范围内。在一些实施方案中,所述比率是在约5:1至1:1的范围内。在一些实施方案中,所述比率是在约5:1至1.5:1的范围内。在一些实施方案中,所述比率是在约4:1至1:1的范围内。在一些实施方案中,所述比率是在约4:1至1.5:1的范围内。在一些实施方案中,所述比率是在约8:1至约1:1的范围内。在一些实施方案中,所述比率是在约2.5:1至1:1的范围内。

[0225] 在一些实施方案中,提供了还原可活化抗体的AB中的链间二硫键并使试剂(例如,含有巯基的试剂如药物)结合至所得链间巯基以选择性地将试剂定位在所述AB上的方法。所述方法一般包括:用还原剂部分还原所述AB以形成至少两个链间巯基而不形成所述可活化抗体中所有可能的链间巯基;并且使所述试剂结合至所述被部分还原的AB的所述链间巯基。例如,使所述可活化抗体的AB在约37℃以所需的还原剂:可活化抗体的比率部分还原约1小时。在一些实施方案中,还原剂与可活化抗体的比率将是在约20:1至1:1、约10:1至1:1、约9:1至1:1、约8:1至1:1、约7:1至1:1、约6:1至1:1、约5:1至1:1、约4:1至1:1、约3:1至1:1、约2:1至1:1、约20:1至1:1.5、约10:1至1:1.5、约9:1至1:1.5、约8:1至1:1.5、约7:1至1:1.5、约6:1至1:1.5、约5:1至1:1.5、约4:1至1:1.5、约3:1至1:1.5、约2:1至1:1.5、约1.5:1至1:1.5或约1:1至1:1.5的范围内。在一些实施方案中,所述比率是在约5:1至1:1的范围

内。在一些实施方案中,所述比率是在约5:1至1.5:1的范围内。在一些实施方案中,所述比率是在约4:1至1:1的范围内。在一些实施方案中,所述比率是在约4:1至1.5:1的范围内。在一些实施方案中,所述比率是在约8:1至约1:1的范围内。在一些实施方案中,所述比率是在约2.5:1至1:1的范围内。

[0226] 所述含有巯基的试剂可以是,例如,半胱氨酸或N-乙酰半胱氨酸。所述还原剂可以是,例如,TCEP。在一些实施方案中,所述被还原的可活化抗体可以在结合前使用例如,柱层析、透析或渗滤进行纯化。在一些实施方案中,所述被还原的抗体在部分还原后及结合前不进行纯化。

[0227] 本公开也提供了被部分还原的可活化抗体,其中所述可活化抗体中的至少一个链间二硫键已经被还原剂还原而没有干扰到所述可活化抗体中的任何链内二硫键,其中所述可活化抗体包含特异性地结合至靶标的抗体或其抗原结合片段(AB)、抑制处于未裂解状态下的所述可活化抗体的AB与靶标结合的掩蔽部分(MM)以及与所述AB偶联的可裂解部分(CM),其中所述CM是多肽,其用作选自蛋白裂解酶和uPA的至少一种蛋白酶的底物。在一些实施方案中,MM通过CM与AB偶联。在一些实施方案中,所述可活化抗体的一个或多个链内二硫键不受所述还原剂干扰。在一些实施方案中,所述可活化抗体内MM的一个或多个链内二硫键不受所述还原剂干扰。在一些实施方案中,处于未裂解状态的可活化抗体具有如下从N-末端到C-末端的结构排列:MM-CM-AB 或 AB-CM-MM。在一些实施方案中,还原剂是TCEP。

[0228] 本公开也提供了结合的可活化抗体,其包括连接至单甲基auristatin D(MMAD)有效负载的可活化抗体,其中所述可活化抗体包含特异性地结合至靶标的抗体或其抗原结合片段(AB)、抑制处于未裂解状态下的所述可活化抗体的AB与靶标结合的掩蔽部分(MM)以及与所述AB偶联的可裂解部分(CM),并且所述CM是多肽,其用作至少一种MMP蛋白酶的底物。

[0229] 在一些实施方案中,MMAD结合的可活化抗体可以使用将试剂附接至AB的若干种方法中的任意者进行结合:(a) 附接至AB的糖基部分;或(b) 附接至AB的巯基;或(c) 附接至AB的氨基;或(d) 附接至AB的羧基。

[0230] 在一些实施方案中,MMAD有效负载通过接头结合至AB。在一些实施方案中,MMAD有效负载通过接头结合至AB中的半胱氨酸。在一些实施方案中,MMAD有效负载通过接头结合至AB中的赖氨酸。在一些实施方案中,MMAD有效负载通过接头结合至AB的另一种残基,如本文所公开的那些残基。在一些实施方案中,所述接头是含有巯基的接头。在一些实施方案中,所述接头是可裂解的接头。在一些实施方案中,所述接头是不可裂解的接头。在一些实施方案中,所述接头选自表5和6中所示的接头。在一些实施方案中,可活化抗体与MMAD有效负载通过马来酰亚胺己酰-缬氨酸-瓜氨酸接头连接。在一些实施方案中,可活化抗体与MMAD有效负载通过马来酰亚胺PEG-缬氨酸-瓜氨酸接头连接。在一些实施方案中,可活化抗体与MMAD有效负载通过马来酰亚胺己酰-缬氨酸-瓜氨酸-对-氨基苄氧羰基接头连接。在一些实施方案中,可活化抗体与MMAD有效负载通过马来酰亚胺PEG-缬氨酸-瓜氨酸-对-氨基苄氧羰基接头连接。在一些实施方案中,使用本文所公开的部分还原及结合技术将MMAD有效负载结合至AB。

[0231] 本公开也提供了包含一种或多种本文提供的蛋白裂解酶可裂解的底物序列和/或本文提供的uPA可裂解的底物序列的多肽及其它更大的分子。作为非限制性实例,本文提供的蛋白裂解酶可裂解的底物序列和/或本文提供的uPA可裂解的底物序列可用于前药组合

物及其使用方法。这些本文提供的蛋白裂解酶可裂解的底物序列和/或本文提供的uPA可裂解的底物序列也可用于探针和其它检测剂及其使用方法。例如,本文提供的蛋白裂解酶可裂解的底物序列和/或本文提供的uPA可裂解的底物序列可与荧光及其它猝灭剂结合使用以生产检测剂,如显像剂和/或其它诊断剂。本领域普通技术人员将认识到,本文提供的蛋白裂解酶可裂解的底物序列和/或本文提供的uPA可裂解的底物序列可用于本领域的任何将会使用可被蛋白裂解酶和/或uPA所裂解的底物的组合物和/或方法。

[0232] 在一些实施方案中,本公开的蛋白裂解酶和/或uPA的底物被用于更大的分子中,例如,包含至少一个另外的部分(M)的分离的多肽,所述M选自:(i) 至少一个位于CM的氨基(N)末端侧的部分(M_N),即,在所述更大的分子内,相比CM,处于更靠近该更大的分子的N-末端的位置;(ii) 至少一个位于CM的羧基(C)末端侧的部分(M_C),即,在所述更大的分子内,相比CM,处于更靠近该更大的分子的C-末端的位置;及(iii) 其组合。在一些实施方案中,所述更大的分子包含至少一个 M_N 和至少一个 M_C 。

[0233] 作为非限制性实例,用于本公开的更大的分子中的合适的 M_N 包括下列中的至少一种:掩蔽部分、抗体、蛋白质、治疗剂、抗肿瘤剂、毒剂、药物、可检测部分、诊断剂、亲和标签及其组合。

[0234] 作为非限制性实例,用于本公开的更大的分子中的合适的 M_C 包括下列中的至少一种:掩蔽部分、抗体、蛋白质、治疗剂、抗肿瘤剂、毒剂、药物、可检测部分、诊断剂、亲和标签及其组合。

[0235] 本公开也提供了编码本公开的含有CM的分子(例如,本文所述的含有CM的多肽如,例如,含有CM的探针、抗体和/或可活化抗体)的分离的核酸分子以及包含这些分离的核酸序列的载体。本公开提供了生产含有CM的多肽的方法,其通过在导致该含有CM的多肽表达的条件下培养细胞而实现,其中所述细胞包含此类载体。本公开提供了生产抗体和/或可活化抗体的方法,其通过在导致该抗体和/或可活化抗体表达的条件下培养细胞而实现,其中所述细胞包含此类载体。

[0236] 本公开提供了制造本公开的结合给定靶标的含有CM的多肽的方法,其通过以下实现:(a) 在导致所述多肽表达的条件下,培养包含编码所述含有CM的多肽的核酸构建体的细胞,(i) 其中所述多肽包含可裂解部分(CM),并且(ii) 其中所述CM是多肽,其用作选自蛋白裂解酶和uPA的至少一种蛋白酶的底物;以及(b) 回收所述多肽。这些方法也可以包括另外的步骤:(c) 使所述回收的多肽与一种或多种另外的试剂结合。

[0237] 本公开提供了制造本公开的结合给定靶标的结合的抗体的方法,其通过以下实现:(a) 在导致所述抗体表达的条件下,培养包含编码所述抗体的核酸构建体的细胞,(i) 其中所述抗体包含可裂解部分(CM),并且(ii) 其中所述CM是多肽,其用作选自蛋白裂解酶和uPA的至少一种蛋白酶的底物;(b) 回收所述抗体;以及(c) 使所述回收的抗体与一种或多种另外的试剂结合。

[0238] 本公开也提供了制造本公开的在活化状态下结合给定靶标的可活化抗体的方法,其通过以下实现:(a) 在导致所述可活化抗体表达的条件下,培养包含编码所述可活化抗体的核酸构建体的细胞,其中所述可活化抗体包含掩蔽部分(MM)、可裂解部分(CM)和特异性地结合所述靶标的抗体或其抗原结合片段(AB),(i) 其中所述CM是多肽,其用作选自蛋白裂解酶和uPA的蛋白酶的底物;并且(ii) 其中所述CM位于所述可活化抗体中,使得在未

裂解的状态下,所述MM阻挠所述AB与所述靶标的特异性结合,而在裂解状态下,所述MM不阻挠所述AB与所述靶标的特异性结合或不同所述AB竞争与所述靶标的结合;以及(b) 回收所述可活化抗体。

[0239] 本公开也提供了生产含有CM的非多肽分子的方法,所述分子包括(作为非限制性实例)前药、非肽探针等。这些含有CM的非多肽分子可以使用各种本领域公认的技术(包括标准化学合成和/或偶联方法)中的任意者而制备。

[0240] 本公开提供了阻止、延迟个体中靶标相关疾病的进展,治疗、缓解其症状,或以其它方式进行改善的方法,其通过向有此需求的个体施用治疗有效量的本文所述的结合的抗体、可活化抗体和/或结合的可活化抗体而实现。

[0241] 本公开提供了阻止、延迟个体中炎症和/或炎症性病症的进展,治疗、缓解其症状,或以其它方式进行改善的方法,其通过向有此需求的个体施用治疗有效量的本文所述的结合的抗体、可活化抗体和/或结合的可活化抗体而实现。本公开也提供了阻止、延迟个体中癌症的进展,治疗、缓解其症状,或以其它方式进行改善的方法,其通过向有此需求的个体施用治疗有效量的本文所述的结合的抗体、可活化抗体和/或结合的可活化抗体而实现。本公开也提供了阻止、延迟个体中自身免疫性疾病的进展,治疗、缓解其症状,或以其它方式进行改善的方法,其通过向有此需求的个体施用治疗有效量的本文所述的结合的抗体、可活化抗体和/或结合的可活化抗体而实现。

[0242] 在这些方法和用途的任意实施方案中所用的结合的抗体、可活化抗体和/或结合的可活化抗体可以在疾病的任何阶段施用。例如,此类结合的抗体、可活化抗体和/或结合的可活化抗体可以向处于任何阶段(从早期到转移期)的癌症患者施用。术语个体和患者在本文中可互换使用。

[0243] 在一些实施方案中,所述个体是哺乳动物,如人、非人灵长类、伴侣动物(例如,猫、狗、马)、家畜、役畜或动物园的动物。在一些实施方案中,所述个体是人。在一些实施方案中,所述个体是伴侣动物。在一些实施方案中,所述个体是在兽医照顾下的动物。

[0244] 向患有或易患与异常的靶标表达和/或活性相关的疾病或病症的个体施用结合的抗体、可活化抗体和/或结合的可活化抗体及其治疗制剂。使用本领域已知的各种方法中的任意者识别出患有或易患与异常的靶标表达和/或活性相关的疾病或病症的个体。例如,使用各种临床和/或实验室测试(如物理检查以及血液、尿液和/或粪便分析)中的任意者识别出患有癌症或其它肿瘤性疾病的个体以评价健康状况。例如,使用各种临床和/或实验室测试(如物理检查和/或体液分析,例如血液、尿液和/或粪便分析)中的任意者识别出患有炎症和/或炎症性疾病的个体以评价健康状况。

[0245] 如果实现了各种实验室或临床目标中的任意者,则向患有与异常的靶标表达和/或活性相关的疾病或病症的患者施用结合的抗体、可活化抗体和/或结合的可活化抗体被认为是成功的。例如,如果与疾病或病症相关的一种或多种症状得到缓解、减轻、抑制或不再进展至更深的阶段(即,恶化),则向患有与异常的靶标表达和/或活性相关的疾病或病症的患者施用结合的抗体、可活化抗体和/或结合的可活化抗体被认为是成功的。如果疾病或病症进入缓解期或不再进展至更深的阶段(即,恶化),则向患有与异常的靶标表达和/或活性相关的疾病或病症的患者施用结合的抗体、可活化抗体和/或结合的可活化抗体被认为是成功的。

[0246] 在一些实施方案中,在与一种或多种另外的试剂(如,例如,抗炎剂、免疫抑制剂和/或化学治疗剂)的联合治疗期间和/或之后施用结合的抗体、可活化抗体和/或结合的可活化抗体。在一些实施方案中,将结合的抗体、可活化抗体和/或结合的可活化抗体与所述一种或多种另外的试剂同时施用。例如,可以将结合的抗体、可活化抗体和/或结合的可活化抗体与所述另外的试剂配制在单个组合物中或作为两种或更多种单独的组合物施用。在一些实施方案中,将结合的抗体、可活化抗体和/或结合的可活化抗体与所述另外的试剂依序施用,或将抗体和/或结合的抗体与所述另外的试剂在治疗方案中的不同时间施用。例如,在施用另外的试剂之前施用抗体和/或结合的抗体,在施用另外的试剂之后施用抗体和/或结合的抗体,或以交替的方式施用抗体和/或结合的抗体与另外的试剂。如本文所述,以单个剂量或以多个剂量施用抗体和/或结合的抗体与另外的试剂。

[0247] 在一些实施方案中,在与一种或多种另外的试剂(如,作为非限制性实例,抗炎剂、免疫抑制剂、化学治疗剂(如烷化剂、抗代谢药物、抗微管剂、拓扑异构酶抑制剂、细胞毒性抗生素和/或任何其它核酸损伤剂))的联合治疗期间和/或之后施用结合的抗体、可活化抗体和/或结合的可活化抗体。在一些实施方案中,所述另外的试剂是紫杉烷,如紫杉醇(例如,Abraxane®)。在一些实施方案中,所述另外的试剂是抗代谢药物,如吉西他滨。在一些实施方案中,所述另外的试剂是烷化剂,如铂基化学疗法(如卡铂或顺铂)。在一些实施方案中,所述另外的试剂是靶向药物,如激酶抑制剂(例如,索拉非尼或埃罗替尼)。在一些实施方案中,所述另外的试剂是靶向药物,如另一种抗体(例如,单克隆抗体(例如,贝伐单抗)、双特异性抗体或多特异性抗体)。在一些实施方案中,所述另外的试剂是蛋白酶体抑制剂,如硼替佐米或卡非佐米。在一些实施方案中,所述另外的试剂是免疫调节剂,如lenolidomide或IL-2。在一些实施方案中,所述另外的试剂是辐射。在一些实施方案中,所述另外的试剂是被本领域技术人员视为标准治疗的试剂。在一些实施方案中,所述另外的试剂是本领域技术人员熟知的化学治疗剂。

[0248] 在一些实施方案中,所述另外的试剂是抗体、另一种结合的抗体、另一种可活化抗体和/或另一种结合的可活化抗体。在一些实施方案中,所述另外的试剂是与所述第一结合的抗体、可活化抗体和/或结合的可活化抗体针对相同靶标的抗体、另一种结合的抗体、另一种可活化抗体和/或另一种结合的可活化抗体。在一些实施方案中,所述另外的试剂是针对与所述第一结合的抗体、可活化抗体和/或结合的可活化抗体的靶标不同的靶标的抗体、另一种结合的抗体、另一种可活化抗体和/或另一种结合的可活化抗体。

[0249] 在一些实施方案中,将结合的抗体、可活化抗体和/或结合的可活化抗体与所述一种或多种另外的试剂同时施用。例如,可以将结合的抗体、可活化抗体和/或结合的可活化抗体与所述一种或多种另外的试剂配制在单个组合物中或作为两种或更多种单独的组合物施用。在一些实施方案中,将结合的抗体、可活化抗体和/或结合的可活化抗体与所述另外的试剂依序施用,或将抗体和/或结合的抗体与所述另外的试剂在治疗方案中的不同时间施用。例如,在施用另外的试剂之前施用抗体和/或结合的抗体,在施用另外的试剂之后施用抗体和/或结合的抗体,或以交替的方式施用抗体和/或结合的抗体与另外的试剂。如本文所述,抗体和/或结合的抗体与另外的试剂是在单个剂量或在多个剂量中。

[0250] 在一些实施方案中,CM连接或以其它方式附接到包含特异性地结合与掩蔽部分(MM)偶联的给定靶标的抗体或其抗原结合片段的可活化抗体,使得所述MM与所述AB的偶联

降低了所述抗体或其抗原结合片段结合所述靶标的能力。在一些实施方案中,MM通过CM偶联。示例性靶标包括但不限于表1中所示的靶标。示例性AB包括但不限于表2中所示的靶标。本文提供的可活化抗体在循环中是稳定的,在预期的治疗和/或诊断位点被活化,但在正常的,例如,健康组织或其它未靶向治疗和/或诊断的组织中不被活化,并且,当被活化时,表现出至少与对应的、未修饰的抗体相当的对所述靶标的结合。

[0251] 本公开也提供了用于在各种诊断和/或预防指征中使用结合的抗体、可活化抗体和/或结合的可活化抗体的方法和试剂盒。

[0252] 在一些实施方案中,本公开提供了用于检测个体或样品中裂解剂和目标靶标存在与否的方法和试剂盒,其通过以下实现:(i) 使个体或样品与可活化抗体接触,其中所述可活化抗体包含掩蔽部分(MM)、可被所述裂解剂所裂解的可裂解部分(CM)和特异性地结合所述目标靶标的抗原结合域或其片段(AB),其中所述可活化抗体在未裂解的、非活化的状态下包含如下从N-末端到C-末端的结构排列:MM-CM-AB 或 AB-CM-MM;(a) 其中所述MM是抑制所述AB与所述靶标结合的肽,并且其中所述MM不具有所述AB的天然存在的结合伴侣的氨基酸序列也并非所述AB的天然结合伴侣的修饰形式;并且(b) 其中在未裂解的、非活化的状态下,所述MM阻挠所述AB与所述靶标的特异性结合,而在裂解的、活化的状态下,所述MM不阻挠所述AB与所述靶标的特异性结合或不同所述AB竞争与所述靶标的结合;以及(ii) 测量所述个体或样品中活化的可活化抗体的水平,其中所述个体或样品中可检测水平的活化的可活化抗体表明所述个体或样品中存在所述裂解剂和所述靶标,而其中所述个体或样品中无可检测水平的活化的可活化抗体表明所述个体或样品中不存在所述裂解剂、所述靶标或所述裂解剂和所述靶标二者。

[0253] 在一些实施方案中,可活化抗体是治疗剂所结合的可活化抗体。在一些实施方案中,可活化抗体不与试剂结合。在一些实施方案中,可活化抗体包含可检测的标记物。在一些实施方案中,所述可检测的标记物位于AB上。在一些实施方案中,测量个体或样品中可活化抗体的水平是使用特异性地结合所述可活化抗体的二级试剂完成的,其中所述试剂包含可检测的标记物。在一些实施方案中,所述二级试剂是包含可检测的标记物的抗体。

[0254] 在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,可活化抗体包含可检测的标记物。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,所述可检测的标记物包括显像剂、对比剂、酶、荧光标记物、发色团、染料、一种或多种金属离子、或基于配体的标记物。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,所述显像剂包含放射性同位素。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,所述放射性同位素是铟或镓。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,所述对比剂包含碘、钆或铁的氧化物。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,所述酶包括辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶或 β -半乳糖苷酶。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,所述荧光标记物包括黄色荧光蛋白(YFP)、青色荧光蛋白(CFP)、绿色荧光蛋白(GFP)、经修饰的红色荧光蛋白(mRFP)、红色荧光蛋白tdimer2(RFP tdimer2)、HCRED或钬衍生物。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,发光标记物包括N-甲基丙烯酸酯衍生物。在这些方法的一些实施方案中,所述标记物包括Alexa Fluor[®] 标记物,如Alexa Fluor[®] 680或Alexa Fluor[®] 750。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,所述基于配体的标记物包括生物素、亲和素、链霉亲和素或一种或多种半抗原。

[0255] 在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,所述个体是哺乳动物。在这些方法的一

些实施方案中,所述个体是人。在一些实施方案中,所述个体是非人哺乳动物,如非人灵长类、伴侣动物(例如,猫、狗、马)、家畜、役畜或动物园的动物。在一些实施方案中,所述个体是啮齿类动物。

[0256] 在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,所述方法是体内方法。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,所述方法是原位方法。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,所述方法是离体方法。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,所述方法是体外方法。

[0257] 本公开也提供了检测个体或样品中裂解剂存在与否的方法,其通过以下实现:(i) 使个体或生物样品与包含可裂解部分(CM)和可检测的标记物的探针接触,所述标记物在所述CM裂解后被释放或活化;以及(ii) 测量所述个体或生物样品中可检测的标记物的水平。当此类释放或活化增加对所述标记物的检测(例如,激发了可检测的信号)时,所述个体或生物样品中可检测水平的所述可检测的标记物表明所述个体或生物样品中存在所述裂解剂,而其中所述个体或生物样品中降低的可检测水平的所述可检测的标记物表明所述个体或生物样品中不存在所述裂解剂或不存在足够的可检测水平的所述裂解剂,以致在所述个体或生物样品中无法检测到所述CM的蛋白酶裂解。当此类释放或活化减少对所述标记物的检测时,所述个体或生物样品中可检测水平的所述可检测的标记物表明所述个体或生物样品中不存在所述裂解剂和/或不存在足够的可检测水平的所述裂解剂,以致在所述个体或生物样品中无法检测到所述CM的蛋白酶裂解,而其中所述个体或生物样品中降低的可检测水平的所述可检测的标记物表明所述个体或生物样品中存在所述裂解剂。

[0258] 在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,所述包含CM的探针包含可检测的标记物。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,所述可检测的标记物包括显像剂、对比剂、酶、荧光标记物、发色团、染料、一种或多种金属离子、或基于配体的标记物。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,所述显像剂包含放射性同位素。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,所述放射性同位素是铟或镅。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,所述对比剂包含碘、钆或铁的氧化物。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,所述酶包括辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶或 β -半乳糖苷酶。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,所述荧光标记物包括黄色荧光蛋白(YFP)、青色荧光蛋白(CFP)、绿色荧光蛋白(GFP)、经修饰的红色荧光蛋白(mRFP)、红色荧光蛋白tdimer2(RFP tdimer2)、HCRED或铈衍生物。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,发光标记物包括N-甲基丙烯酸酯衍生物。在这些方法的一些实施方案中,所述标记物包括Alexa Fluor® 标记物,如Alex Fluor® 680或Alexa Fluor® 750。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,所述基于配体的标记物包括生物素、亲和素、链霉亲和素或一种或多种半抗原。

[0259] 在这些方法的一些实施方案中,所述方法是体内方法。在这些方法的一些实施方案中,所述方法是原位方法。在这些方法的一些实施方案中,所述方法是离体方法。在这些方法的一些实施方案中,所述方法是体外方法。

[0260] 在所述方法和试剂盒的一些实施方案中,所述方法用于识别或以其它方式细分适于用本公开的可活化抗体治疗的患者群体,然后通过向有此需求的个体施用该可活化抗体和/或结合的可活化抗体进行治疗。例如,将对于所述靶标和选自蛋白裂解酶和uPA的至少一种蛋白酶(所述蛋白酶裂解在这些方法中所测试的可活化抗体的可裂解部分(CM)中的底物)均测试呈阳性的患者识别为适于用此类包含此类CM的可活化抗体进行治疗的候选者,

并随后向所述患者施用治疗有效量的所述经测试的可活化抗体和/或结合的可活化抗体。同样,可将对于所述靶标和/或所述蛋白酶(即,蛋白裂解酶和/或uPA,其裂解在使用这些方法所测试的可活化抗体的CM中的底物)测试呈阴性的患者识别为适于另一种治疗形式的候选者。在一些实施方案中,此类患者可以用其它可活化抗体进行测试直到识别出适于治疗的可活化抗体(例如,包含CM的可活化抗体,所述CM在疾病部位被所述患者裂解)。在一些实施方案中,随后向所述患者施用治疗有效量的该患者经测试呈阳性的可活化抗体和/或结合的(可活化抗体)。

[0261] 本公开也提供了包含一种或多种本文提供的蛋白裂解酶可裂解的底物序列和/或本文提供的uPA可裂解的底物序列的多肽及其它更大的分子。作为非限制性实例,本文提供的蛋白裂解酶可裂解的底物序列和/或本文提供的uPA可裂解的底物序列可用于前药组合物及其使用方法。在一些实施方案中,所述多肽包括与药物(如小分子)接合的CM。药物的实例是本领域熟知的。这些本文提供的蛋白裂解酶可裂解的底物序列和/或本文提供的uPA可裂解的底物序列也可用于探针和其它检测剂及其使用方法。例如,本文提供的蛋白裂解酶可裂解的底物序列和/或本文提供的uPA可裂解的底物序列可与荧光及其它猝灭剂结合使用以生产检测剂,如显像剂和/或其它诊断剂。本领域普通技术人员将认识到,本文提供的蛋白裂解酶可裂解的底物序列和/或本文提供的uPA可裂解的底物序列可用于本领域的任何将会使用可被蛋白裂解酶和/或uPA所裂解的底物的组合物和/或方法。

[0262] 在一些实施方案中,本公开的蛋白裂解酶和/或uPA的底物被用于更大的分子中,例如,包含至少一个另外的部分(M)的分离的多肽,所述M选自:(i) 至少一个位于CM的氨基(N)末端侧的部分(M_N),即,在所述更大的分子内,相比CM,处于更靠近该更大的分子的N-末端的位置;(ii) 至少一个位于CM的羧基(C)末端侧的部分(M_C),即,在所述更大的分子内,相比CM,处于更靠近该更大的分子的C-末端的位置;及(iii) 其组合。在一些实施方案中,所述更大的分子包含至少一个 M_N 和至少一个 M_C 。

[0263] 作为非限制性实例,用于本公开的更大的分子中的合适的 M_N 包括下列中的至少一种:掩蔽部分、抗体、蛋白质、治疗剂、抗肿瘤剂、毒剂、药物、可检测部分、诊断剂、亲和标签及其组合。

[0264] 作为非限制性实例,用于本公开的更大的分子中的合适的 M_C 包括下列中的至少一种:掩蔽部分、抗体、蛋白质、治疗剂、抗肿瘤剂、毒剂、药物、可检测部分、诊断剂、亲和标签及其组合。

[0265] 根据本公开的药物组合物可以包含本公开的抗体以及载体。这些药物组合物可以被包括在试剂盒(如,例如,诊断试剂盒)中。

附图说明

[0266] 图1是描述集合SMP30被蛋白裂解酶-1裂解的一系列图。

[0267] 图2是描述集合SMP17被蛋白裂解酶-1裂解并抵抗tPA裂解的一系列图。

[0268] 图3是描述底物序列VAGRSMRP (SEQ ID NO: 251)被蛋白裂解酶-1裂解的一系列图。

[0269] 图4A和4B是本文提供的工作实例中所用的肽展示平台的一系列示意图。图4A是本公开中被称为“展示平台 CYTX-DP-XXXXXXXX”或“CYTX-DP-XXXXXXXX” (SEQ ID NO: 694)的

展示平台的序列的示意图。图4B是本文中被称作“展示平台 SP-CYTX-DP-XXXXXXXX”或“SP-CYTX-DP-XXXXXXXX” (SEQ ID NO: 695) 的展示平台的序列的示意图, 其中SP-CYTX-DP-XXXXXXXX是具有信号肽的CYTX-DP-XXXXXXXX平台。

[0270] 发明详述

[0271] 本公开提供了包含可裂解部分(CM)的氨基酸序列, 所述CM是选自蛋白裂解酶和U型纤溶酶原激活物(uPA)的至少一种蛋白酶的底物。这些CM可用于多种治疗、诊断和预防指征中。

[0272] 本公开提供了包含这些蛋白裂解酶可裂解底物和/或uPA可裂解底物中的一种或多种的抗体。例如, 当使抗体结合至一种或多种另外的试剂以产生结合的抗体时, 这些蛋白裂解酶可裂解底物和/或uPA可裂解底物是有用的。这些蛋白裂解酶可裂解底物和/或uPA可裂解底物可用于可活化抗体构建体中。

[0273] 结合的抗体包含特异性地结合靶标的抗体或其抗原结合片段, 而可活化抗体包含特异性地结合靶标的抗体或其抗原结合片段(AB)。抗体或其抗原结合片段的靶标的示例性类别包括但不限于细胞表面受体和分泌的结合蛋白(例如, 生长因子)、可溶性酶、结构蛋白(例如, 胶原蛋白、纤连蛋白)等。在一些实施方案中, 结合的抗体和/或可活化抗体具有结合细胞外靶标(通常是细胞外蛋白质靶标)的抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中, 结合的抗体和/或可活化抗体被设计用于细胞摄取并且在细胞内部是可切换的。

[0274] 作为非限制性实例, 所述抗体或抗原结合片段和/或所述可活化抗体的AB是表1中所列任何靶标的结合伴侣。(下表看对应英文)

表 1: 示例性靶标

1-92-LFA-3	CD52	DL44	HVEM	LIF-R	STEAP1
α -4 整联蛋白	CD56	DLK1	透明质酸酶	Lewis X	STEAP2
α -V 整联蛋白	CD64	DLL4	ICOS	LIGHT	TAG-72
α 4 β 1 整联蛋白	CD70	DPP-4	IFN α	LRP4	TAPA1
α 4 β 7 整联蛋白	CD71	DSG1	IFN β	LRRC26	TGF β
AGR2	CD74	EGFR	IFN γ	MCSP	TIGIT
抗-Lewis-Y		EGFRviii	IgE	间皮素	TIM-3
爱帕琳肽 J 受体	CD80	内皮素 B 受体 (ETBR)	IgE 受体 (Fc ϵ RI)	MRP4	TLR2
APRIL	CD81	ENPP3	IGF	MUC1	TLR4
B7-H4	CD86	EpCAM	IGF1R	粘蛋白-16 (MUC16, CA-125)	TLR6
BAFF	CD95	EPHA2	IL1B	Na/K ATP 酶	TLR7
BTLA	CD117	EPHB2	IL1R	中性粒细胞弹性蛋白酶	TLR8
C5 补体	CD125	ERBB3	IL2	NGF	TLR9
C-242	CD132 (IL-2RG)	RSV 的 F 蛋白	IL11	呆蛋白	TMEM31
CA9	CD133	FAP	IL12	Notch 受体	TNF α
CA19-9 (Lewis a)	CD137	FGF-2	IL12p40	Notch 1	TNFR
碳酸酐酶 9	CD138	FGF8	IL-12R、IL-12R β 1	Notch 2	TNFRS12A
CD2	CD166	FGFR1	IL13	Notch 3	TRAIL-R1
CD3	CD172A	FGFR2	IL13R	Notch 4	TRAIL-R2
CD6	CD248	FGFR3	IL15	NOV	转铁蛋白
CD9	CDH6	FGFR4	IL17	OSM-R	转铁蛋白受体
CD11a	CEACAM5 (CEA)	叶酸受体	IL18	OX-40	TRK-A
CD19	CEACAM6 (NCA-90)	GAL3ST1	IL21	PAR2	TRK-B

[0275]

[0276]

CD20	CLAUDIN-3	G-CSF	IL23	PDGF-AA	uPAR
CD22	CLAUDIN-4	G-CSFR	IL23R	PDGF-BB	VAP1
CD24	cMet	GD2	IL27/IL27R (wsx1)	PDGFR α	VCAM-1
CD25	胶原蛋白	GITR	IL29	PDGFR β	VEGF
CD27	表皮生长因子相关肽 (Cripto)	GLUT1	IL-31R	PD-1	VEGF-A
CD28	CSFR	GLUT4	IL31/IL31R	PD-L1	VEGF-B
CD30	CSFR-1	GM-CSF	IL2R	PD-L2	VEGF-C
CD33	CTLA-4	GM-CSFR	IL4	磷脂酰丝氨酸	VEGF-D
CD38	CTGF	GP IIb/IIIa 受体	IL4R	PIGF	VEGFR1
CD40	CXCL10	Gp130	IL6、IL6R	PSCA	VEGFR2
CD40L	CXCL13	GPIIB/IIIA	胰岛素受体	PSMA	VEGFR3
CD41	CXCR1	GPNMB	Jagged 配体	RAAG12	VISTA
CD44	CXCR2	GRP78	Jagged 1	RAGE	WISP-1
CD44v6		HER2/neu	Jagged 2	SLC44A4	WISP-2
CD47	CXCR4	HGF	LAG-3	鞘氨醇 1 磷酸	WISP-3
CD51	CYR61	hGH			

[0277] 作为非限制性实例,所述抗体或抗原结合片段和/或所述可活化抗体的AB是或源自表2中所列的抗体。

表 2: Ab 的示例性来源

抗体商品名 (抗体名称)	靶标
Avastin™ (贝伐单抗)	VEGF
Lucentis™ (兰尼单抗)	VEGF
Erbix™ (西妥昔单抗)	EGFR
Vectibix™ (帕尼单抗)	EGFR
Remicade™ (英夫利昔单抗)	TNF α
Humira™ (阿达木单抗)	TNF α
Tysabri™ (那他珠单抗)	Integrin α 4
Simlect™ (巴利昔单抗)	IL2R
Soliris™ (艾库组单抗)	补体C5
Raptiva™ (依法利珠单抗)	CD11a
Bexxar™ (托西莫单抗)	CD20
Zevalin™ (替伊莫单抗)	CD20
Rituxan™ (利妥昔单抗)	CD20
Ocrelizumab	CD20
Arzerra™ (奥法木单抗)	CD20
阿托珠单抗	CD20
Zenapax™ (达利珠单抗)	CD25
Adcetris™ (布妥昔单抗)	CD30
Myelotarg™ (吉妥珠单抗)	CD33
Mylotarg™ (吉妥珠单抗奥唑米星)	CD33
Campath™ (阿仑单抗)	CD52
ReoPro™ (阿昔单抗)	糖蛋白受体IIb/IIIa
Xolair™ (奥马珠单抗)	IgE
Herceptin™ (曲妥单抗)	Her2
Kadcyla™ (曲妥单抗 emtansine)	Her2
Synagis™ (帕利珠单抗)	RSV的F蛋白
(普利姆玛)	CTLA-4
(西木单抗)	CTLA-4
Hu5c8	CD40L
(帕妥珠单抗)	Her2-neu
(ertumaxomab)	CD3/Her2-neu
Orencia™ (阿巴西普)	CTLA-4
(他尼珠单抗)	NGF
(巴维昔单抗)	磷脂酰丝氨酸
(扎鲁单抗)	EGFR
(mapatumumab)	EGFR
(马妥珠单抗)	EGFR
(尼妥珠单抗)	EGFR
ICR62	EGFR

[0278]

[0279]	mAb 528	EGFR
	CH806	EGFR
	MDX-447	EGFR/CD64
	(依决洛单抗)	EpCAM
	RAV12	RAAG12
	huJ591	PSMA
	Enbrel™ (依那西普)	TNF-R
	Amevive™ (阿法赛特)	1-92-LFA-3
	Antril™、Kineret™ (ankinra)	IL-1Ra
	GC1008	TGF β
		Notch, 例如, Notch 1
		Jagged 1 或 Jagged 2
	(阿德木单抗)	EpCAM
	(figitumumab)	IGF1R
	(塔西单抗)	IL-6 受体
	Stelara™ (优斯它单抗)	IL-12/IL-23
	Prolia™ (狄诺塞麦)	RANKL

[0280] 示例性的本公开的结合的抗体和/或可活化抗体包括,例如,结合白介素6受体(IL-6R)并包含重链和轻链的抗体,所述重链和轻链是或来源于本文中被成为“Av1”抗体的抗体,其结合白介素6受体(IL-6R)。Av1重链和Av1轻链的氨基酸序列分别示于以下SEQ ID NO: 54和SEQ ID NO: 55中。

[0281] Av1抗体重链氨基酸序列:

[0282] QVQLQESGPGLVLRPSQTLSTCTVSGYSITSDHAWSWVRQPPGRGLEWIGYISYSGITTYN
PSLKSRVTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSLARTTAMDYWGQGS LVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 447)

[0283] Av1抗体轻链氨基酸序列:

[0284] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSR
FSGSGSGTDFTFTISSLPEDIATYYCQQGNTLPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVVCLLNMFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSK
ADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 448)

[0285] 示例性的本公开的结合的抗体和/或可活化抗体包括,例如,结合白介素6受体(IL-6R)并包含重链和轻链的抗体,所述重链和轻链是或来源于Av1和掩蔽部分。示例性的本公开的结合的抗体和/或可活化抗体包含衔接至AV1轻链的N-末端的氨基酸序列。这些N-末端氨基酸序列包括,例如,YGSCSWNYVHIFMDC (SEQ ID NO: 449)、QGDFDIPFPAHWVPIT (SEQ ID NO: 450)、MGVPAGCVWNYAHIFMDC (SEQ ID NO: 451)、QQQSGQYGSCSWNYVHIFMDC

(SEQ ID NO: 452)、QQQSGQGDFDIPFPAHWVPIT (SEQ ID NO: 453) 或 QQQSGQMGPAGCVWNYAHIFMDC (SEQ ID NO: 454)。也应当认识到,此类氨基酸序列可以被附接至AV1重链的N-末端或AV1重链或轻链的C-末端。

[0286] 示例性的本公开的可活化抗体包括,例如,结合表皮生长因子(EGFR)并包含重链和轻链的抗体,所述重链和轻链是或来源于选自以下的抗体:本文中被称作“c225v5”抗体的抗体、本文中被称作“c225v4”抗体的抗体和本文中被称作“c225v6”抗体的抗体,其中的每一者均结合EGFR。c225v5抗体、c225v4抗体和c225v6抗体共享相同的轻链序列,其在本文中被称作“c225轻链”。下面示出了c225v5重链、c225v4抗体、c225v6抗体和c225轻链的氨基酸序列。

[0287] C225v5抗体重链氨基酸序列:

QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSSGNTDYNT
PFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYDYEFAYWGQGLTVTVSAAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
[0288] FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* (SEQ ID NO: 455)

[0289] C225v4抗体重链氨基酸序列:

QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSSGNTDYNT
PFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQNDTAIYYCARALTYDYEFAYWGQGLTVTVSAAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
[0290] FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* (SEQ ID NO: 456)

[0291] C225v6抗体重链氨基酸序列:

QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSSGNTDYNT
PFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYDYEFAYWGQGLTVTVSAAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
[0292] FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* (SEQ ID NO: 457)

[0293] C225抗体轻链氨基酸序列:

[0294] QILLTQSPVILSVSPGERVVSFSCRASQSIGTNIHWYQORTNGSPRLLIKYASESISGIPSR
FSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSK
ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC* (SEQ ID NO: 458)

[0295] 示例性的本公开的可活化抗体包括,例如,结合EGFR的抗体,其包含重链和轻链,所述重链和轻链是或来源于c225v5抗体,并且其包含掩蔽部分、第一连接肽、可裂解部分和第二连接肽。在一些实施方案中,所述重链和/或所述轻链包含信号肽。不含信号肽的c225v5的重链和轻链氨基酸序列示于以上SEQ ID NO: 455(不含信号肽的重链)和SEQ ID NO: 458(不含信号肽的轻链)中。在一些实施方案中,可活化的抗-EGFR抗体包含在以下所示的氨基酸序列的组合:SEQ ID NO: 455、SEQ ID NO: 458和/或以下所示的核酸和氨基酸序列:

[0296] 含信号肽的C225v5抗体重链核酸序列:

[0297] ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCAATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTCACGAATTTCGC
AGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCAGAGCCTGAGCATTAC
CTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGCAATTGGGTGCGCCAGAGCCCG
GGCAAAGGCCTGGAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGCGGCGGCAACACCGATTATAACACCC
CGTTTACCAGCCGCTGAGCATTAAACAAAGATAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTTAAAAT
GAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCGCGATTTATTATTGCGCGCGCGCTGACCTATTAT
GATTATGAATTTGCGTATTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCA
AGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC
CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAATCAGGC
[0298] GCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCC
TCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGT
GAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
ACTCACACATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCT
TCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGT
GGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG
GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCA
GCGTCTCACCCTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTC
CAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA
[0299] GAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCC
TGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGG
GCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTC
CTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCT
CCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGG
TAAATGA (SEQ ID NO: 684)

[0300] 由下划线标示的:信号肽

[0301] 含信号肽的C225v5抗体重链氨基酸序列:

MYRMQLLSCIALSLALVTNSQVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSP
GKGLEWLGVWSSGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTY
DIEFAYWGQGLTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
[0302] ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK
THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFF
LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* (SEQ ID NO: 685)

[0303] 由下划线标示的:信号肽

[0304] 含信号肽的3954-2787-c225轻链核酸序列:

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACCTTGTCACGAATTCGC
AAGGCCAGTCTGGCCAGTGCATCTCACCTCGTGGTTGTCCGGACGGCCCATACGTCATGTA
CGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGATCCGGTACCTCCACCTCCGGCCGTTC
GCGAACCCGCGTGGTGGCAGTAGCGGTACCCAGATCTTGCTGACCCAGAGCCCGGTGATTC
TGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCAGAGCATTGGCAC
CAACATTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCTGCTGATTAAATATGCG
AGCGAAAGCATTAGCGGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTA
[0305] CCCTGAGCATTAAACAGCGTGGAAGCGAAGATATTGCGGATTATTATTGCCAGCAGAACAA
CAACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAAAGTGAAGTGAACGTACGGTGGCTGCA
CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTG
TGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGC
CCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTAC
AGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT
GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTG
TTAG (SEQ ID NO: 686)

[0306] 由下划线标示的:信号肽

[0307] 含信号肽的3954-2787-c225轻链氨基酸序列:

MYRMQLLSCIALSLALVTNSQQSGQCISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGSGTSTSGRS
ANPRGGSSGTQILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQRTNGSPRLLIKYA
[0308] SESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAA
PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY
SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC* (SEQ ID NO: 687)

[0309] 由下划线标示的:信号肽

[0310] 3954-2787-c225轻链核酸序列(不含信号肽):

- [0311] CAAGGCCAGTCTGGCCAGTGCATCTCACCTCGTGGTTGTCCGGACGGCCCATACGTCATGT
ACGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGATCCGGTACCTCCACCTCCGGCCGTTT
CGCGAACCCGCGTGGTGGCAGTAGCGGTACCCAGATCTTGCTGACCCAGAGCCCGGTGATT
CTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGGAGCCAGAGCATTTGGCA
CCAACATTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCTGCTGATTAAATATGC
GAGCGAAAGCATTAGCGGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTT
ACCCTGAGCATTAACAGCGTGGAAAGCGAAGATATTGCGGATTATTATTGCCAGCAGAACA
ACAACCTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAAACTGGAACGTACGGTGGCTGC
ACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACGTGCTCTGTT
GTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACG
[0312] CCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA
CAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCC
TGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGT
GTTAG (SEQ ID NO: 688)
- [0313] 3954-2787-c225轻链氨基酸序列(不含信号肽):
- QQQSGQCISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGSGSGTSTSGRSANPRGGSSGTQILLTQSPVI
LSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQORTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDF
[0314] TLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC* (SEQ ID NO: 689)
- [0315] 示例性的本公开的结合的抗体和/或可活化抗体包括,例如,结合Jagged靶标(例
如,Jagged-1、Jagged-2和/或Jagged-1与Jagged-2两者)的抗体,并且其包含可变重链区和
可变轻链区的组合,所述可变重链区和可变轻链区是或来源于以下所示的可变重链和可变
轻链。
- [0316] 可变轻链氨基酸序列Lc4
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
[0317] FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (SEQ ID
NO: 459)
- [0318] 可变重链氨基酸序列Hc4
EVQLLESGLGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA
[0319] DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO: 460)
- [0320] 可变轻链氨基酸序列Lc5
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
[0321] FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (SEQ ID
NO: 461)

- [0322] 可变重链氨基酸序列Hc5
EVQLLES GGG L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S S Y A M S W V R Q A P G K G L E W V S S I E Q M G W Q T Y Y A
- [0323] D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A K S P P Y H G Q F D Y W G Q G T L V T V S S
(SEQ ID NO: 462)
- [0324] 可变轻链氨基酸序列Lc7
D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q S I S S Y L N W Y Q Q K P G K A P K L L I Y A A S S L Q S G V P S R
- [0325] F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q S V V A P L T F G Q G T K V E I K R (SEQ ID
NO: 463)
- [0326] 可变重链氨基酸序列Hc7
EVQLLES GGG L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S S Y A M S W V R Q A P G K G L E W V S S I E Q M G W Q T Y Y A
- [0327] D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A K S P P F F G Q F D Y W G Q G T L V T V S S
(SEQ ID NO: 464)
- [0328] 可变轻链氨基酸序列Lc8
D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q S I S S Y L N W Y Q Q K P G K A P K L L I Y A A S S L Q S G V P S R
- [0329] F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q S V V A P L T F G Q G T K V E I K R (SEQ ID
NO: 465)
- [0330] 可变重链氨基酸序列Hc8
EVQLLES GGG L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S S Y A M S W V R Q A P G K G L E W V S S I E Q M G W Q T Y Y A
- [0331] D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A K H I G R T N P F D Y W G Q G T L V T V S S
(SEQ ID NO: 466)
- [0332] 可变轻链氨基酸序列Lc13
D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q S I S S Y L N W Y Q Q K P G K A P K L L I Y A A S S L Q S G V P S R
- [0333] F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q S V V A P L T F G Q G T K V E I K R (SEQ ID
NO: 467)
- [0334] 可变重链氨基酸序列Hc13
EVQLLES GGG L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S S Y A M S W V R Q A P G K G L E W V S S I E Q M G W Q T E Y A
- [0335] D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A K S A A F D Y W G Q G T L V T V S S (SEQ
ID NO: 468)
- [0336] 可变轻链氨基酸序列Lc16
D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q S I S S Y L N W Y Q Q K P G K A P K L L I Y A A S S L Q S G V P S R
- [0337] F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q S V V A P L T F G Q G T K V E I K R (SEQ ID
NO: 469)
- [0338] 可变重链氨基酸序列Hc16
EVQLLES GGG L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S S Y A M S W V R Q A P G K G L E W V S S I E Q M G W Q T Y Y A
- [0339] D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A K S P P Y Y G Q F D Y W G Q G T L V T V S S
(SEQ ID NO: 470)

- [0340] 可变轻链氨基酸序列Lc19
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
- [0341] FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 471)
- [0342] 可变重链氨基酸序列Hc19
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA
- [0343] DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFFGQFDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 472)
- [0344] 可变轻链氨基酸序列Lc21
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
- [0345] FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 473)
- [0346] 可变重链氨基酸序列Hc21
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA
- [0347] DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 474)
- [0348] 可变轻链氨基酸序列Lc24
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
- [0349] FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 475)
- [0350] 可变重链氨基酸序列Hc24
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEEMGWQTLYA
- [0351] DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAAFDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 476)
- [0352] 可变轻链氨基酸序列Lc26
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
- [0353] FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 477)
- [0354] 可变重链氨基酸序列Hc26
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA
- [0355] DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 478)
- [0356] 可变轻链氨基酸序列Lc27
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
- [0357] FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 479)

- [0358] 可变重链氨基酸序列Hc27
EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQM GWQTYYA
- [0359] DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPPFY GQFDYWGQGLTVTVSS
(SEQ ID NO: 480)
- [0360] 可变轻链氨基酸序列Lc28
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
- [0361] FSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (SEQ ID
NO: 481)
- [0362] 可变重链氨基酸序列Hc28
EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQM GWQTYYA
- [0363] DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFFGQFDYWGQGLTVTVSS
(SEQ ID NO: 482)
- [0364] 可变轻链氨基酸序列Lc30
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
- [0365] FSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (SEQ ID
NO: 483)
- [0366] 可变重链氨基酸序列Hc30
EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEEM GWQTLYA
- [0367] DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYAKSAAAFDYWGQGLTVTVSS (SEQ
ID NO: 484)
- [0368] 可变轻链氨基酸序列Lc31
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
- [0369] FSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (SEQ ID
NO: 485)
- [0370] 可变重链氨基酸序列Hc31
EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQM GWQTYYA
- [0371] DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGLTVTVSS
(SEQ ID NO: 486)
- [0372] 可变轻链氨基酸序列Lc32
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
- [0373] FSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (SEQ ID
NO: 487)
- [0374] 可变重链氨基酸序列Hc32
EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDPEGWQTYYA
- [0375] DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAAFDYWGQGLTVTVSS (SEQ
ID NO: 488)

- [0376] 可变轻链氨基酸序列Lc37
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
- [0377] FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 489)
- [0378] 可变重链氨基酸序列Hc37
EVQLLESAGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA
- [0379] DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPPHNGQFDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 490)
- [0380] 可变轻链氨基酸序列Lc39
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
- [0381] FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 491)
- [0382] 可变重链氨基酸序列Hc39
EVQLLESAGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTEYA
- [0383] DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAAFDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 492)
- [0384] 可变轻链氨基酸序列Lc40
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
- [0385] FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 493)
- [0386] 重链氨基酸序列Hc40
EVQLLESAGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA
- [0387] DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFFGQFDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 494)
- [0388] 可变轻链氨基酸序列Lc47
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
- [0389] FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 495)
- [0390] 可变重链氨基酸序列Hc47
EVQLLESAGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDEMGWQTEYA
- [0391] DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAAFDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 496)
- [0392] 可变4B2轻链
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
- [0393] FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQTLDAPPQFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 497)

- [0394] 可变4B2重链
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA
- [0395] DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGLTVTVSS
(SEQ ID NO: 498)
- [0396] 可变4D11轻链
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
- [0397] FSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQT VVAPPLFGQGTKVEIKR (SEQ ID
NO: 499)
- [0398] 可变4D11重链
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDPEGRQTYYA
- [0399] DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGLTVTVSS
(SEQ ID NO: 500)
- [0400] 可变4E7轻链
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
- [0401] FSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQSLVAPLTFGQGTKVEIKR (SEQ ID
NO: 501)
- [0402] 可变4E7重链
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEEMGWQTKYA
- [0403] DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAAFDYWGQGLTVTVSS (SEQ
ID NO: 502)
- [0404] 可变4E11轻链
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
- [0405] FSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQALDAPLMFGQGTKVEIKR (SEQ ID
NO: 503)
- [0406] 可变4E11重链
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEPMGQLTEYA
- [0407] DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGLTVTVSS
(SEQ ID NO: 504)
- [0408] 可变6B7轻链
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
- [0409] FSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQALVAPLTFGQGTKVEIKR (SEQ ID
NO: 505)
- [0410] 可变6B7重链
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDEMGWQTYYA
- [0411] DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAAFDYWGQGLTVTVSS (SEQ
ID NO: 506)

- [0412] 可变6F8轻链
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
- [0413] FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQALVAPLTFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 507)
- [0414] 可变6F8重链
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDEMGWQTYYA
- [0415] DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAAFDYWGQGT LVT VSS (SEQ ID NO: 508)
- [0416] 示例性的本公开的结合的抗体和/或可活化抗体包括,例如,结合Jagged靶标(例如,Jagged-1、Jagged-2和/或Jagged-1与Jagged-2两者)的抗体,并且其包含重链区和轻链区的组合,所述重链区和轻链区是或来源于以下所示的重链和轻链。
- [0417] 4D11轻链序列:
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQT VVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD
- [0418] EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSK
ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 509)
- [0419] 4D11重链序列:
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDPEGRQTYYA
DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGT LVT VSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
- [0420] LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLT VLVHQLDNLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 510)
- [0421] 4D11v2重链序列
EVHLLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDPEGRQTYYA
DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGT LVT VSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
- [0422] LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLT VLVHQLDNLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 511)
- [0423] 4D11v2轻链序列

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTITSSLPEDFATYYCQQTIVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD
[0424] EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLLXK
ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 512)

[0425] 本文提供的可活化抗体含有至少抗体或其抗体片段(在整个公开中统称为AB),其特异性地结合靶标(例如,人靶标),其中所述AB由掩蔽部分(MM)修饰。

[0426] 在一些实施方案中,所述掩蔽部分经过选择以与特定的抗体或抗体片段一起使用。例如,与结合EGFR的抗体一起使用的合适的掩蔽部分包括含有序列CISPRG (SEQ ID NO: 513)的MM。作为非限制性实例,MM可包含序列如CISPRGC (SEQ ID NO: 690)、CISPRGCG (SEQ ID NO: 514)、CISPRGCPDGPVYMY (SEQ ID NO: 515)、CISPRGCPDGPVYM (SEQ ID NO: 516)、CISPRGCEPGTYVPT (SEQ ID NO: 517)和CISPRGCPGQIWHPP (SEQ ID NO: 518)。其它合适的掩蔽部分包括在PCT公布号W0 2010/081173中所公开的任何EGFR特异的掩蔽,如,作为非限制性实例,GSCHLIPINMGAPSC (SEQ ID NO: 519)、CISPRGCGSSASQSGQGSCHLIPINMGAPSC (SEQ ID NO: 520)、CNHHYFYTCGCISPRGCPG (SEQ ID NO: 521)、ADHVFWSYGCISPRGCPG (SEQ ID NO: 522)、CHHVYWGHCISPRGCPG (SEQ ID NO: 523)、CPHFTTTSCGCISPRGCPG (SEQ ID NO: 524)、CNHHYHYCGCISPRGCPG (SEQ ID NO: 525)、CPHVSFGSCGCISPRGCPG (SEQ ID NO: 526)、CPYYTLSYCGCISPRGCPG (SEQ ID NO: 527)、CNHVYFGTCGCISPRGCPG (SEQ ID NO: 528)、CNHFTLTTCGCISPRGCPG (SEQ ID NO: 529)、CHHFTLTTCGCISPRGCPG (SEQ ID NO: 530)、YNPCATPMCCISPRGCPG (SEQ ID NO: 531)、CNHHYFYTCGCISPRGCG (SEQ ID NO: 532)、CNHHYHYCGCISPRGCG (SEQ ID NO: 533)、CNHVYFGTCGCISPRGCG (SEQ ID NO: 534)、CHHVYWGHCISPRGCG (SEQ ID NO: 535)、CPHFTTTSCGCISPRGCG (SEQ ID NO: 536)、CNHFTLTTCGCISPRGCG (SEQ ID NO: 537)、CHHFTLTTCGCISPRGCG (SEQ ID NO: 538)、CPYYTLSYCGCISPRGCG (SEQ ID NO: 539)、CPHVSFGSCGCISPRGCG (SEQ ID NO: 540)、ADHVFWSYGCISPRGCG (SEQ ID NO: 541)、YNPCATPMCCISPRGCG (SEQ ID NO: 542)、CHHVYWGHCISPRGCG (SEQ ID NO: 543)、C(N/P)H(H/V/F)(Y/T)(F/W/T/L)(Y/G/T/S)(T/S/Y/H)CGCISPRGCG (SEQ ID NO: 544)、CISPRGCGQPIPSVK (SEQ ID NO: 545)、CISPRGCTQPYHVS (SEQ ID NO: 546)和/或CISPRGCAVSGGLGS (SEQ ID NO: 547)。

[0427] 与结合Jagged靶标(例如,Jagged 1和/或Jagged 2)的抗体一起使用的合适的掩蔽部分包括,作为非限制性实例,含有序列如QQQSGQCNIWLVGDCRGWQG (SEQ ID NO: 691)、QQQSGGQQQWCNIWINGGDCRGWNG (SEQ ID NO: 548)、PWCMQRQDFLRCPQP (SEQ ID NO: 549)、QLGLPAYMCTFECLR (SEQ ID NO: 550)、CNLWVSGGDCGGLQG (SEQ ID NO: 551)、SCSLWTSGSCLPHSP (SEQ ID NO: 552)、YCLQLPHYMQAMCGR (SEQ ID NO: 553)、CFLYSCTDVS YWNNT (SEQ ID NO: 554)、PWCMQRQDYLRCPPQ (SEQ ID NO: 555)、CNLWISGGDCRGLAG (SEQ ID NO: 556)、CNLWVSGGDCRGVQG (SEQ ID NO: 557)、CNLWVSGGDCRGLRG (SEQ ID NO: 558)、CNLWISGGDCRGLPG (SEQ ID NO: 559)、CNLWVSGGDCRDAPW (SEQ ID NO: 560)、CNLWVSGGDCRDLLG (SEQ ID NO: 561)、CNLWVSGGDCRGLQG (SEQ ID NO: 562)、CNLWLHGGDCRGWQG (SEQ ID NO: 563)、

CNIWLVGGDCRGWQG (SEQ ID NO: 564)、CTTWFCGGDCGVMRG (SEQ ID NO: 565)、CNIWGPSVDCGALLG (SEQ ID NO: 566)、CNIWVNGGDCRSFEG (SEQ ID NO: 567)、YCLNLPRYMQDMCWA (SEQ ID NO: 568)、YCLALPHYMQADCAR (SEQ ID NO: 569)、CFLYSCGDVSYWGS (SEQ ID NO: 570)、CYLYSCTDSAFWNNR (SEQ ID NO: 571)、CYLYSCNDVSYWSNT (SEQ ID NO: 572)、CFLYSCTDVSYW (SEQ ID NO: 573)、CFLYSCTDVAYWNSA (SEQ ID NO: 574)、CFLYSCTDVSYWGD (SEQ ID NO: 575)、CFLYSCTDVSYWGNS (SEQ ID NO: 576)、CFLYSCTDVAYWNNT (SEQ ID NO: 577)、CFLYSCGDVSYWGNPGLS (SEQ ID NO: 578)、CFLYSCTDVAYWSGL (SEQ ID NO: 579)、CYLYSCTDGSYWNST (SEQ ID NO: 580)、CFLYSCSDVSYWGNI (SEQ ID NO: 581)、CFLYSCTDVAYW (SEQ ID NO: 582)、CFLYSCTDVSYWGST (SEQ ID NO: 583)、CFLYSCTDVAYWGD (SEQ ID NO: 584)、GCNIWLNGGDCRGWVDPLQG (SEQ ID NO: 585)、GCNIWLVGGDCRGWIGDTNG (SEQ ID NO: 586)、GCNIWLVGGDCRGWIEDSNG (SEQ ID NO: 587)、GCNIWANGGDCRGWIDNIDG (SEQ ID NO: 588)、GCNIWLVGGDCRGWLGEAVG (SEQ ID NO: 589)、GCNIWLVGGDCRGWLEEAVG (SEQ ID NO: 590)、GGPALCNIWLNGGDCRGWSG (SEQ ID NO: 591)、GAPVFCNIWLNGGDCRGWMG (SEQ ID NO: 592)、GQQQWCNIWINGGDCRGWNG (SEQ ID NO: 593)、GKSEFCNIWLNGGDCRGWIG (SEQ ID NO: 594)、GTPGGCNIWANGGDCRGWEG (SEQ ID NO: 595)、GASQYCNLWINGGDCRGWRG (SEQ ID NO: 596)、GCNIWLVGGDCRPWVEGG (SEQ ID NO: 597)、GCNIWAVGGDCRPFVDGG (SEQ ID NO: 598)、GCNIWLNGGDCRAWVDTG (SEQ ID NO: 599)、GCNIWIVGGDCRPFINDG (SEQ ID NO: 600)、GCNIWLNGGDCRPVVFVG (SEQ ID NO: 601)、GCNIWLSGGDCRMFMNEG (SEQ ID NO: 602)、GCNIWVNGGDCRSFVYSG (SEQ ID NO: 603)、GCNIWLNGGDCRGWEASG (SEQ ID NO: 604)、GCNIWAHGGDCRGFIEPG (SEQ ID NO: 605)、GCNIWLNGGDCRTFVASG (SEQ ID NO: 606)、GCNIWAHGGDCRGFIEPG (SEQ ID NO: 607)、GFLENCNIWLNGGDCRTG (SEQ ID NO: 608)、GIYENCNIWLNGGDCRMG (SEQ ID NO: 609)和/或GIPDNCNIWINGGDCRYG (SEQ ID NO: 610)的掩蔽部分。

[0428] 与结合白介素6靶标(例如,白介素6受体(IL-6R))的抗体一起使用的合适的掩蔽部分包括,作为非限制性实例,含有序列如QQQSGQYGSCSWNYVHIFMDC (SEQ ID NO: 611)、QQQSGQGDFDIPFAHWVPIT (SEQ ID NO: 612)、QQQSGQMGVPAGCVWNYAHIFMDC (SEQ ID NO: 613)、YRSCNWNYSIFLDC (SEQ ID NO: 614)、PGAFDIPFAHWVPNT (SEQ ID NO: 615)、ESSCVWNYVHIYMD (SEQ ID NO: 616)、YPGCKWNYDRIFLDC (SEQ ID NO: 617)、YRTCSWNYVGIFLDC (SEQ ID NO: 618)、YGSCSWNYVHIFMDC (SEQ ID NO: 619)、YGSCSWNYVHIFLDC (SEQ ID NO: 620)、YGSCNWNYSIFLDC (SEQ ID NO: 621)、YTSCNWNYSIFMDC (SEQ ID NO: 622)、YPGCKWNYDRIFLDC (SEQ ID NO: 623)、WRSCNWNYSIFLDC (SEQ ID NO: 624)、WSNCHWNYVHIFLDC (SEQ ID NO: 625)、DRSCTWNYVRISYDC (SEQ ID NO: 626)、SGSCKWDYVHIFLDC (SEQ ID NO: 627)、SRSCIWNYSIFLDC (SEQ ID NO: 628)、SMSCYWQYERIFLDC (SEQ ID NO: 629)、YRSCNWNYSIFLDC (SEQ ID NO: 630)、SGSCKWDYVHIFLDC (SEQ ID NO: 631)、YKSCHWDYVHIFLDC (SEQ ID NO: 632)、YGSCNWNYSIFMEC (SEQ ID NO: 633)、FSSCNWNYSIFLDC (SEQ ID NO: 634)、WRSCNWNYSIFLDC (SEQ ID NO: 635)、YGSCQWNYVHIFLDC (SEQ ID NO: 636)、YRSCNWNYSIFLDC (SEQ ID NO: 637)、

NMSCHWDYVHIFLDC (SEQ ID NO: 638)、FGPCTWNYARISWDC (SEQ ID NO: 639)、XXsCXWXYvhIfXdC (SEQ ID NO: 640)、MGVPAGCVWNYAHIFMDC (SEQ ID NO: 641)、RDTGGQCRWDYVHIFMDC (SEQ ID NO: 642)、AGVPAGCTWNYVHIFMEC (SEQ ID NO: 643)、VGVPNGCVWNYAHIFMEC (SEQ ID NO: 644)、DGGPAGCSWNYVHIFMEC (SEQ ID NO: 645)、AVGPAGCWWNYVHIFMEC (SEQ ID NO: 646)、CTWNYVHIFMDCGEGEGP (SEQ ID NO: 647)、GGVPEGCTWNYAHIFMEC (SEQ ID NO: 648)、AEVPAGCWWNYVHIFMEC (SEQ ID NO: 649)、AGVPAGCTWNYVHIFMEC (SEQ ID NO: 650)、SGASGGCKWNYVHIFMDC (SEQ ID NO: 651)、TPGCRWNYVHIFMECEAL (SEQ ID NO: 652)、VGVPNGCVWNYAHIFMEC (SEQ ID NO: 653)、PGAFDIPFPAHWVPNT (SEQ ID NO: 654)、RGACDIPFPAHWIPNT (SEQ ID NO: 655)、QGDFDIPFPAHWVPIT (SEQ ID NO: 656)、XGafDIPFPAHWvPnT (SEQ ID NO: 657)、RGDGNDSIPFPAHWVPRT (SEQ ID NO: 658)、SGVGRDRDIPFPAHWVPRT (SEQ ID NO: 659)、WAGGNDCDIPFPAHWIPNT (SEQ ID NO: 660)、WGDGMDVDIPFPAHWVPVT (SEQ ID NO: 661)、AGSGNDSIPFPAHWVPRT (SEQ ID NO: 662)、ESRSGYADIPFPAHWVPRT (SEQ ID NO: 663)和/或RECGRCGDIPFPAHWVPRT (SEQ ID NO: 664)的掩蔽部分。

[0429] 相比未经MM修饰的AB的特异性结合或亲本AB与靶标的特异性结合,当AB经MM修饰并存在靶标的情况下,AB与其靶标的特异性结合减少或被抑制。

[0430] 经MM修饰的AB对靶标的 K_d 比未经MM修饰的AB或亲本AB对靶标的 K_d 大至少5、10、25、50、100、250、500、1,000、2,500、5,000、10,000、50,000、100,000、500,000、1,000,000、5,000,000、10,000,000、50,000,000或更多、或5-10、10-100、10-1,000、10-10,000、10-100,000、10-1,000,000、10-10,000,000、100-1,000、100-10,000、100-100,000、100-1,000,000、100-10,000,000、1,000-10,000、1,000-100,000、1,000-1,000,000、1000-10,000、10,000-100,000、10,000-1,000,000、10,000-10,000,000、100,000-1,000,000或100,000-10,000,000倍。相反地,经MM修饰的AB对靶标的结合亲和力比未经MM修饰的AB或亲本AB对靶标的结合亲和力低至少2、3、4、5、10、25、50、100、250、500、1,000、2,500、5,000、10,000、50,000、100,000、500,000、1,000,000、5,000,000、10,000,000、50,000,000或更多、或5-10、10-100、10-1,000、10-10,000、10-100,000、10-1,000,000、10-10,000,000、100-1,000、100-10,000、100-100,000、100-1,000,000、100-10,000,000、1,000-10,000、1,000-100,000、1,000-1,000,000、1000-10,000、10,000-100,000、10,000-1,000,000、10,000-10,000,000或100,000-10,000,000倍。

[0431] MM对AB的解离常数(K_d)一般大于AB对靶标的 K_d 。MM对AB的 K_d 可以比AB对靶标的 K_d 大至少5、10、25、50、100、250、500、1,000、2,500、5,000、10,000、100,000、1,000,000或甚至10,000,000倍。相反地,MM对AB的结合亲和力一般低于AB对靶标的结合亲和力。MM对AB的结合亲和力可以比AB对靶标的结合亲和力低至少5、10、25、50、100、250、500、1,000、2,500、5,000、10,000、100,000、1,000,000或甚至10,000,000倍。

[0432] 相比未经MM修饰的AB的特异性结合或亲本AB与靶标的特异性结合,当AB经MM修饰并存在靶标的情况下,AB与其靶标的特异性结合减少或被抑制。在体内或在体外测定法中测量时,当相比未经MM修饰的AB或亲本AB与靶标的结合时,当经MM修饰时AB结合靶标的能力可以被降低至少50%、60%、70%、80%、90%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%和甚至100%,持续至少2、4、6、8、12、28、24、30、36、48、60、72、84或96小时,或5、10、15、30、45、60、

90、120、150或180天,或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月或更久。

[0433] MM抑制AB与靶标的结合。MM结合AB的抗原结合域并抑制AB与靶标的结合。MM可以空间抑制AB与靶标的结合。MM可以变构抑制AB与其靶标的结合。在这些实施方案中,在体内或在体外测定法中测量时,相比未经MM修饰的AB、亲本AB或未与MM偶联的AB与靶标的结合,当AB经MM修饰或与MM偶联并且存在靶标的情况下,不存在或基本上不存在AB与靶标的结合,或存在不超过0.001%、0.01%、0.1%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%或50%的AB与靶标的结合,持续至少2、4、6、8、12、28、24、30、36、48、60、72、84或96小时,或5、10、15、30、45、60、90、120、150或180天,或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月或更久。

[0434] 当AB与MM偶联或经MM修饰,MM‘掩蔽’或减少或以其它方式抑制AB与靶标的特异性结合。当AB与MM偶联或经MM修饰,此类偶联或修饰可以引起结构变化而降低或抑制AB特异性地结合其靶标的能力。

[0435] 与MM偶联或经MM修饰的AB可以由下式表示(按从氨基(N)末端区到羧基(C)末端区的次序):

(MM)-(AB)
(AB)-(MM)
[0436] (MM)-L-(AB)
(AB)-L-(MM)

[0437] 其中MM是掩蔽部分,AB是抗体或其抗体片段,而L是接头。在许多实施方案中,可能期望在组成中插入一个或多个接头(例如,柔性接头)以便提供柔韧性。

[0438] 在某些实施方案中,MM不是AB的天然结合伴侣。在一些实施方案中,MM与AB的任何天然结合伴侣没有或基本上没有同源性。在一些实施方案中,MM与AB的任何天然结合伴侣的相似度不超过5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%或80%。在一些实施方案中,MM与AB的任何天然结合伴侣的同一性不超过5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%或80%。在一些实施方案中,MM与AB的任何天然结合伴侣的同一性不超过25%。在一些实施方案中,MM与AB的任何天然结合伴侣的同一性不超过50%。在一些实施方案中,MM与AB的任何天然结合伴侣的同一性不超过20%。在一些实施方案中,MM与AB的任何天然结合伴侣的同一性不超过10%。

[0439] 在一些实施方案中,可活化抗体包含经MM修饰的AB并且也包含一个或多个可裂解部分(CM)。此类可活化抗体对AB的靶标展示出可活化的/可切换的结合。可活化抗体一般包含经掩蔽部分(MM)修饰或与之偶联的抗体或抗体片段(AB)和可修饰或可裂解部分(CM)。在一些实施方案中,CM含有充当选自蛋白裂解酶和uPA的至少一种蛋白酶的底物的氨基酸序列。

[0440] 可活化抗体的部件经过排列使得MM和CM被布置为:在裂解(或相对活跃的)状态并存在靶标的情况下,AB结合靶标,而在未裂解(或相对不活跃的)状态并存在靶标的情况下,AB与其靶标的特异性结合减少或被抑制。由于AB特异性地结合其靶标的能力被MM所抑制或掩蔽,可以减少AB与其靶标的特异性结合。

[0441] 经MM和CM修饰的AB对靶标的 K_d 比未经MM和CM修饰的AB或亲本AB对靶标的 K_d 大至少

5、10、25、50、100、250、500、1,000、2,500、5,000、10,000、50,000、100,000、500,000、1,000,000、5,000,000、10,000,000、50,000,000或更多、或5-10、10-100、10-1,000、10-10,000、10-100,000、10-1,000,000、10-10,000,000、100-1,000、100-10,000、100-100,000、100-1,000,000、100-10,000,000、1,000-10,000、1,000-100,000、1,000-1,000,000、1000-10,000,000、10,000-100,000、10,000-1,000,000、10,000-10,000,000、100,000-1,000,000或100,000-10,000,000倍。相反地,经MM和CM修饰的AB对靶标的结合亲和力比未经MM和CM修饰的AB或亲本AB对靶标的结合亲和力低至少5、10、25、50、100、250、500、1,000、2,500、5,000、10,000、50,000、100,000、500,000、1,000,000、5,000,000、10,000,000、50,000,000或更多、或5-10、10-100、10-1,000、10-10,000、10-100,000、10-1,000,000、10-10,000,000、100-1,000、100-10,000、100-100,000、100-1,000,000、100-10,000,000、1,000-10,000、1,000-100,000、1000-10,000,000、10,000-100,000、10,000-1,000,000、10,000-10,000,000或100,000-10,000,000倍。

[0442] 相比未经MM和CM修饰的AB或亲本AB与靶标的特异性结合,当AB经MM和CM修饰并存在靶标但不存在修饰剂(例如选自蛋白裂解酶和uPA的至少一种蛋白酶)的情况下,AB与其靶标的特异性结合减少或被抑制。在体内或在体外测定法中测量时,当相比亲本AB或未经MM和CM修饰的AB与其靶标的结合时,当经MM和CM修饰时AB结合靶标的能力可以被降低至少50%、60%、70%、80%、90%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%和甚至100%,持续至少2、4、6、8、12、28、24、30、36、48、60、72、84或96小时,或5、10、15、30、45、60、90、120、150或180天,或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月或更久。

[0443] 如本文所用,术语裂解状态指代在CM被选自蛋白裂解酶和uPA的至少一种蛋白酶修饰之后可活化抗体的状态。术语未裂解状态,如本文所用,指代CM未被选自蛋白裂解酶和uPA的蛋白酶裂解时可活化抗体的状态。如上所述,术语“可活化抗体”在本文中既用于指代处于其未裂解(天然)状态的可活化抗体,也用于指代处于其裂解状态的可活化抗体。对于普通技术人员将显而易见的是,在一些实施方案中,裂解的可活化抗体可能由于CM被蛋白酶裂解所导致的至少MM的释放而缺少MM(例如,当MM并非通过共价键(例如,半胱氨酸残基之间的二硫键)与可活化抗体相接合时)。

[0444] 所谓可活化或可切换指的是:当可活化抗体处于被抑制、被掩蔽或未裂解的状态(即,第一构象)时,其具有第一靶标结合水平,而处于未被抑制、未被掩蔽和/或裂解状态(即,第二构象)时,其具有第二靶标结合水平,其中所述第二靶标结合水平大于所述第一结合水平。通常,在存在能够裂解CM的裂解剂(即,选自蛋白裂解酶和uPA的蛋白酶)的情况下,靶标对可活化抗体的AB的可及性要大于不存在此类裂解剂的情况。因此,当可活化抗体处于未裂解的状态时,AB对靶标的结合被抑制并且可以被掩蔽(即,第一构象下AB无法结合靶标),而处于裂解的状态时,AB对靶标的结合不被抑制或不被掩蔽。

[0445] 可活化抗体的CM和AB经选择使得AB代表针对给定靶标的结合部分,而CM代表选自蛋白裂解酶和uPA的蛋白酶的底物。在一些实施方案中,蛋白酶与靶标共定位于个体中的治疗部位或诊断部位。如本文所用,共定位指代位于相同部位或相对邻近。在一些实施方案中,蛋白酶裂解CM得到活化的抗体,其结合位于裂解位点附近的靶标。本文公开的可活化抗体有着特定用途,其中例如,能够裂解CM中的位点的蛋白酶(即,选自蛋白裂解酶和uPA的蛋白酶)以相比非治疗部位的组织(例如在健康组织中)中相对更高的水平存在于治疗部位或

诊断部位的含有靶标的组织中。在一些实施方案中,本公开的CM也被一种或多种其它蛋白酶裂解。在一些实施方案中,正是所述一种或多种其它蛋白酶与靶标共定位并且负责CM的体内裂解。

[0446] 在一些实施方案中,可活化抗体提供了减小的、可能以其它方式由AB在非治疗部位的结合(如果AB对靶标的结合没有被掩蔽或以其它方式抑制)引起的毒性和/或不良副作用。

[0447] 通常,可活化抗体可以通过以下方式设计:选择目标AB并构建该可活化抗体的其余部分使得,当在构象上受限时,MM提供了对AB的掩蔽或AB与其靶标结合的减少。可以考虑到结构设计标准以提供此功能特征。

[0448] 提供了具有可切换表型的可活化抗体,所述可活化抗体具有在抑制对未抑制构象下靶标结合的所需动态范围。动态范围一般指代(a)参数在第一组条件下的最大检测水平与(b)该参数在第二组条件下的最小检测值的比率。例如,在可活化抗体的背景中,动态范围指代(a)在存在能够裂解可活化抗体的CM的、选自蛋白裂解酶和uPA的至少一种蛋白酶的情况下与可活化抗体结合的靶蛋白的最大检测水平与(b)在不存在所述蛋白酶的情况下与可活化抗体结合的靶蛋白的最小检测水平的比率。可活化抗体的动态范围可以被计算成可活化抗体裂解剂(例如,酶)处理的平衡解离常数与所述可活化抗体裂解剂处理的平衡解离常数的比率。可活化抗体的动态范围越大,该可活化抗体的可切换表型就越好。具有相对更高的动态范围值(例如,大于1)的可活化抗体具有更理想的切换表型,使得可活化抗体对靶蛋白的结合更大程度出现(例如,主要出现)在存在能够裂解该可活化抗体的CM的裂解剂(例如,酶)的情况下(相比不存在裂解剂的情况)。

[0449] 可活化抗体可以多种结构构形提供。下面提供了可活化抗体的例式。特别设想了AB、MM和CM这样的N-至C-末端顺序可能在可活化抗体内被颠倒。也特别设想了CM和MM可在氨基酸序列上有重叠,例如,使得CM被包含在MM内。

[0450] 例如,可活化抗体可以由下式表示(按从氨基(N)末端区到羧基(C)末端区的次序):

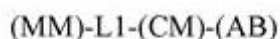
[0451] (MM)-(CM)-(AB)
(AB)-(CM)-(MM)

[0452] 其中MM是掩蔽部分,CM是可裂解部分,而AB是抗体或其片段。应当指出的是,虽然MM和CM被表示为上式中的不同组分,但是在本文公开的所有示例性实施方案(包括式)中,设想了MM与CM的氨基酸序列可以重叠,例如,使得CM被完全或部分包含在MM内。另外,上式提供了可位于所述可活化抗体部件的N-末端或C-末端的额外的氨基酸序列。

[0453] 在某些实施方案中,MM不是AB的天然结合伴侣。在一些实施方案中,MM与AB的任何天然结合伴侣没有或基本上没有同源性。在一些实施方案中,MM与AB的任何天然结合伴侣的相似度不超过5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%或80%。在一些实施方案中,MM与AB的任何天然结合伴侣的同一性不超过5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%或80%。在一些实施方案中,MM与AB的任何天然结合伴侣的同一性不超过50%。在一些实施方案中,MM与AB的任何天然结合伴侣的同一性不超过25%。在一些实施方案中,MM与AB的任何天然结合伴侣的同一性不超过20%。在一些实施方案中,MM与AB的任何天然结合伴侣的同一性不超过10%。

[0454] 在许多实施方案中,可能期望在可活化抗体构建体中插入一个或多个接头(例如,柔性接头)以便在MM-CM接合部和CM-AB接合部或两者中的一处或多处提供柔韧性。例如,AB、MM和/或CM可能没有足够数量的残基(例如,Gly、Ser、Asp、Asn,特别是Gly和Ser,尤其是Gly)以提供所需的柔韧性。因此,此类可活化抗体构建体的可切换表型可得益于一个或多个氨基酸的引入以提供柔性接头。另外,如下所述,当可活化抗体作为构象受限的构建体提供时,可以可操作地插入柔性接头以促进未裂解的可活化抗体中环状结构的形成和保持。

[0455] 例如,在某些实施方案中,可活化抗体包含下列式之一(其中下式代表N-到C-末端或C-到N-末端方向的氨基酸序列):



[0456] $(MM)-(CM)-L2-(AB)$



[0457] 其中MM、CM和AB的定义如上;其中L1和L2各自独立地且任选地存在或不存在,它们是相同或不同的包含至少1个柔性氨基酸(例如,Gly)的柔性接头。另外,上式提供了可位于所述可活化抗体元件的N-末端或C-末端的额外的氨基酸序列。实例包括但不限于靶向部分(例如,存在于靶标组织中的细胞的受体的配体)和血清半衰期延长部分(例如,结合血清蛋白质(如免疫球蛋白(例如,IgG)或血清白蛋白(例如,人血清白蛋白(HAS)))的多肽)。

[0458] CM被选自蛋白裂解酶和uPA的至少一种蛋白酶以约 $0.001-1500 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{S}^{-1}$ 或至少0.001、0.005、0.01、0.05、0.1、0.5、1、2.5、5、7.5、10、15、20、25、50、75、100、125、150、200、250、500、750、1000、1250或 $1500 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{S}^{-1}$ 的速率特异性地裂解。在一些实施方案中,CM以约 $100,000 \text{ M}^{-1}\text{S}^{-1}$ 的速率被特异性地裂解。在一些实施方案中,CM以约 1×10^2 至约 $1 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{S}^{-1}$ (即,约 1×10^2 至约 $1 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{S}^{-1}$)的速率被特异性地裂解。

[0459] 为了酶的特异性裂解,使该酶与CM接触。当包含与MM和CM偶联的AB的可活化抗体在存在靶标和足够的酶活性时,CM可被裂解。足够的酶活性可指代酶与CM接触并引起裂解的能力。可以容易地设想,由于其它细胞因素或酶的蛋白修饰,酶可能在CM附近但不能裂解。

[0460] 适用于本文所述的组成的接头一般是这样的接头,其为经修饰的AB或可活化抗体提供柔韧性以促进对AB与靶标结合的抑制。此类接头一般被称为柔性接头。可以容易地选择合适的接头并且其可以具有任何合适的不同长度,如1个氨基酸(例如,Gly)至20个氨基酸、2个氨基酸至15个氨基酸、3个氨基酸至12个氨基酸,包括4个氨基酸至10个氨基酸、5个氨基酸至9个氨基酸、6个氨基酸至8个氨基酸或7个氨基酸至8个氨基酸,并且可以长度为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个氨基酸。

[0461] 示例性柔性接头包括甘氨酸聚合物(G)_n、甘氨酸-丝氨酸聚合物(包括,例如,(GS)_n、(GSGGS)_n(SEQ ID NO: 385)和(GGGS)_n(SEQ ID NO: 386),其中n是≥1的整数)、甘氨酸-丙氨酸聚合物、丙氨酸-丝氨酸聚合物以及本领域已知的其它柔性接头。甘氨酸和甘氨酸-丝氨酸聚合物是相对非结构化的,并且因此可能能够充当组分间的中性固定剂。甘氨酸甚至比丙氨酸享有明显更多的 ϕ - ψ 空间,并且受到的限制比具有更长侧链的残基少得多(参见Scheraga, Rev. Computational Chem.11173-142 (1992))。示例性柔性接头包括但不限于:Gly-Gly-Ser-Gly (SEQ ID NO: 387)、Gly-Gly-Ser-Gly-Gly (SEQ ID NO: 388)、

Gly-Ser-Gly-Ser-Gly (SEQ ID NO: 389)、Gly-Ser-Gly-Gly-Gly (SEQ ID NO: 390)、Gly-Gly-Gly-Ser-Gly (SEQ ID NO: 391)、Gly-Ser-Ser-Ser-Gly (SEQ ID NO: 392)等。普通技术人员将认识到,可活化抗体的设计可以包含全部或部分为柔性的接头,使得所述接头可以包括柔性接头以及赋予不太柔性的结构的一个或多个部分以提供所需的可活化抗体结构。

[0462] 在一些实施方案中,本文所述的可活化抗体也包含结合至所述可活化抗体的试剂。在一些实施方案中,所述结合的试剂是治疗剂,如抗炎剂和/或抗肿瘤剂。在此类实施方案中,所述试剂结合至可活化抗体的糖基部分,例如,在一些实施方案中,其中所述糖基部分位于所述可活化抗体中抗体或其抗原结合片段的抗原结合区之外。在一些实施方案中,所述试剂结合至可活化抗体中抗体或抗原结合片段的巯基。

[0463] 在一些实施方案中,所述试剂是细胞毒性剂如毒素(例如,源自细菌、真菌、植物或动物的酶活性毒素或其片段)或放射性同位素(即,放射性连接物)。

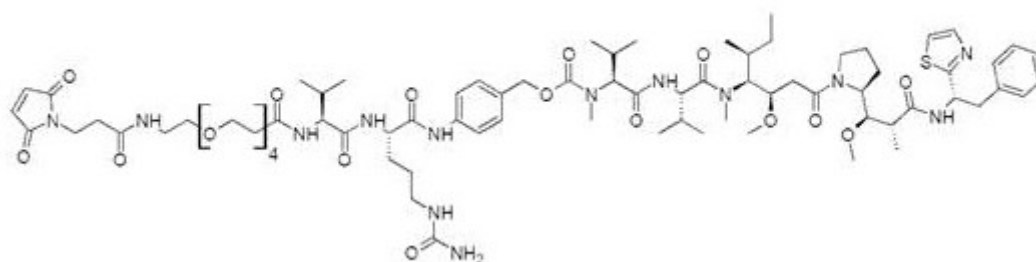
[0464] 在一些实施方案中,所述试剂是可检测的部分如,例如,标记物或其它标记。例如,所述试剂是或包括经放射性标记的氨基酸、可以通过经标记的亲合素(例如,含有可以通过光学或量热方法检测到的荧光标记或酶活性的链霉亲和素)检测到的一个或多个生物素基部分、一种或多种放射性同位素或放射性核素、一种或多种荧光标记物、一种或多种酶标记物和/或一种或多种化学发光剂。在一些实施方案中,可检测的部分通过间隔区分子衔接。

[0465] 本公开也涉及包含结合至细胞毒性剂的抗体的免疫连接物,所述细胞毒性剂如毒素(例如,源自细菌、真菌、植物或动物的酶活性毒素或其片段)或放射性同位素(即,放射性连接物)。合适的细胞毒性剂包括,例如,多拉司他汀及其衍生物(例如,auristatin E、AFP、MMAF、MMAE、MMAD、DMAF、DMAE)。例如,所述试剂是单甲基auristatin E (MMAE) 或单甲基auristatin D (MMAD)。在一些实施方案中,所述试剂选自表3中所列的试剂。在一些实施方案中,所述试剂是多拉司他汀。在一些实施方案中,所述试剂是auristatin或其衍生物。在一些实施方案中,所述试剂是auristatin E或其衍生物。在一些实施方案中,所述试剂是单甲基auristatin E (MMAE)。在一些实施方案中,所述试剂是单甲基auristatin D (MMAD)。在一些实施方案中,所述试剂是美登醇或美登醇衍生物。在一些实施方案中,所述试剂是DM1或DM4。在一些实施方案中,所述试剂是多卡霉素或其衍生物。在一些实施方案中,所述试剂是卡奇霉素或其衍生物。在一些实施方案中,所述试剂是吡咯并苯并二氮杂卓(pyrrrolobenzodiazepine)。

[0466] 在一些实施方案中,使用马来酰亚胺己酰-缬氨酸-瓜氨酸接头或马来酰亚胺PEG-缬氨酸-瓜氨酸接头将所述试剂连接至AB。在一些实施方案中,使用马来酰亚胺己酰-缬氨酸-瓜氨酸接头将所述试剂连接至AB。在一些实施方案中,使用马来酰亚胺PEG-缬氨酸-瓜氨酸接头将所述试剂连接至AB。在一些实施方案中,所述试剂是使用马来酰亚胺PEG-缬氨酸-瓜氨酸-对-氨基苄氧羰基接头连接至AB的单甲基auristatin D (MMAD),并且此接头负载构建体在本文中被称为“vc-MMAD”。在一些实施方案中,所述试剂是使用马来酰亚胺PEG-缬氨酸-瓜氨酸-对-氨基苄氧羰基接头连接至AB的单甲基auristatin E (MMAE),并且此接头负载构建体在本文中被称为“vc-MMAE”。vc-MMAD和vc-MMAE的结构如下所示:

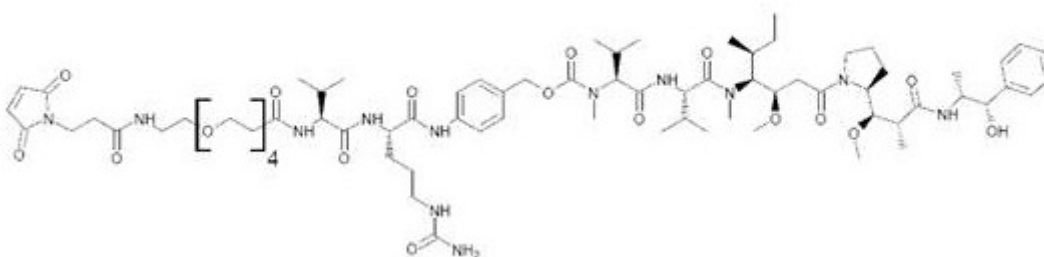
vc-MMAD:

[0467]



vc-MMAE:

[0468]



[0469] 可以使用的酶活性毒素及其片段包括：白喉A链、白喉毒素的非结合活性片段、外毒素A链（来自铜绿假单胞菌（*Pseudomonas aeruginosa*））、蓖麻毒素A链、相思子毒素A链、蒴莲根毒素A链、 α -帚曲霉素、油桐蛋白质、香石竹毒蛋白、美洲商陆蛋白质（PAPI、PAPII和PAP-S）、苦瓜抑制剂、泻果素、巴豆毒素、肥皂草抑制剂、白树毒素、迈托毒素（mitogellin）、局限曲霉素、酚霉素、依诺霉素和单端孢霉烯（tricothecene）。多种放射性核素可用于生产放射性结合的抗体。实例包括： ^{212}Bi 、 ^{131}I 、 ^{131}In 、 ^{90}Y 和 ^{186}Re 。

[0470] 抗体与细胞毒性剂的结合物是使用如下多种双功能蛋白偶联剂制成的：N-羟基琥珀酰亚胺-3-(2-吡啶二巯基)丙酸酯（SPDP）、亚氨基硫烷（IT）、亚氨酸酯的双功能衍生物（如，盐酸二己二亚酰胺化物）、活性酯（如辛二酸二琥珀酰亚胺酯）、醛类（如戊二醛）、双叠氮化合物（如双（对-叠氮苯甲酰基）己二胺）、双重氮衍生物（如双（对-二重氮苯甲酰基）-乙二胺）、二异氰酸酯（如甲苯2,6-二异氰酸酯）以及双活性氟化合物（如1,5-二氟-2,4-二硝基苯）。例如，蓖麻蛋白免疫毒素可以如Vitetta 等人，*Science* 238: 1098 (1987)中所述制备。碳-14-标记的1-异硫氰酸苄基-3-甲基二乙烯三胺五乙酸（MX-DTPA）是用于放射性核苷酸与抗体的结合的示例性螯合剂。（参见W094/11026）。

[0471] 表3列出了一些可在本文所述公开中采用的示例性药剂，但绝非穷举的列表。

表 3: 用于结合的示例性药剂

细胞毒性剂

阿里他汀 (Auristatin)
 阿里他汀 E
 单甲基阿里他汀 D (MMAD)
 单甲基阿里他汀 E (MMAE)
 去甲基阿里他汀 E (DMAE)
 阿里他汀 F
 单甲基阿里他汀 F (MMAF)
 去甲基阿里他汀 F (DMAF)
 阿里他汀衍生物, 例如, 其酰胺
 阿里他汀酰胺
 阿里他汀喹啉
 多拉斯他汀
 多拉斯他汀衍生物
 多拉斯他汀 16 DmJ
 多拉斯他汀 16 Dpv
 美登醇, 例如 DM-1、DM-4
 美登醇衍生物
 多卡霉素
 多卡霉素衍生物
 α -鹅膏蕈肽
 蒽环类
 多柔比星

柔红霉素
 苔藓虫素
 喜树碱
 喜树碱衍生物
 7-取代的喜树碱
 10, 11-二氟亚甲二氧基喜树碱
 考布他汀
 脱溴海兔毒素
 Kahalalide-F
 圆皮海绵内酯
 海鞘素

抗病毒剂

阿昔洛韦
 阿糖腺苷
 金刚烷胺

涡轮他汀 (Turbostatin)
 苯他汀 (Phenstatin)
 羟基苯他汀
 海绵抑制素 5
 海绵抑制素 7
 Halistatin 1
 Halistatin 2
 Halistatin 3
 经修饰的苔藓虫素
 Halocomstatins
 吡咯并苯咪唑 (PBI)
 Cibrostatin6
 Doxaliform
 蒽环类似物

西马多汀类似物 (CemCH₂-SH)
 假单胞菌毒素 A (PE38) 变体
 假单胞菌毒素 A (ZZ-PE38) 变体
 ZJ-101
 OSW-1
 06-苄基鸟嘌呤的 4-硝基苄氧羰基衍生物
 拓扑异构酶抑制剂
 哈密特林
 三尖杉碱
 高三尖杉酯碱
 吡咯并苯并二氮杂卓二聚体 (PBD)
 官能化的吡咯并苯并二氮杂卓
 刺孢霉素
 鬼臼毒素
 紫杉烷
 长春花生物碱

可结合的检测试剂

荧光素及其衍生物
 荧光素异硫氰酸酯 (FITC)

放射性药物

¹²⁵I

[0472]

[0473]	<u>抗真菌剂</u>	^{131}I
	制霉菌素	^{89}Zr
		^{111}In
	<u>另外的抗肿瘤剂</u>	^{123}I
	阿霉素	^{131}I
	柔红霉素	^{99}mTc
	博来霉素	^{201}Tl
	马法兰	^{133}Xe
	长春花碱	^{11}C
	长春新碱	^{62}Cu
	氟尿嘧啶	^{18}F
	甲氨蝶呤	^{68}Ga
	塞替派	^{13}N
	比生群	^{15}O
	米托蒽醌	^{38}K
	硫鸟嘌呤	^{82}Rb
	甲基苄肼	^{99}mTc (锝)
	阿糖胞苷	
	<u>抗细菌剂</u>	<u>重金属</u>
	氨基糖苷类	钡
	链霉素	金
	新霉素	铂
	卡那霉素	<u>抗支原体剂</u>
	阿米卡星	泰乐菌素
	庆大霉素	大观霉素
	妥布霉素	
	链霉素 B	
	大观霉素	
	氨苄青霉素	
	磺胺	
	多粘菌素	
	氯霉素	

[0474] 本领域普通技术人员将认识到,大量各种可能的部分可以被偶联至本公开所得的抗体。(参见,例如,“Conjugate Vaccines”, Contributions to Microbiology and Immunology, J. M. Cruse 和 R. E. Lewis, Jr (编撰), Carger Press, New York, (1989),其全部内容以引用方式并入本文)。

[0475] 偶联可通过将使两个分子结合的任何化学反应来完成,只要所述抗体和所述另一个部分保持其各自的活性。此连接可包括许多化学机理,例如共价结合、亲和结合、嵌入、配位结合以及络合。然而,在一些实施方案中,所述结合是共价结合。共价结合可以通过现有侧链的直接缩合或通过外部桥联分子的掺入而实现。许多二价或多价连接剂可用于将蛋白质分子(如本公开的抗体)偶联至其它分子。例如,代表性的偶联剂可包括有机化合物如硫

酯、碳二亚胺、琥珀酰亚胺酯、二异氰酸酯、戊二醛、重氮苯和六亚甲基二胺。此列表并非旨在穷举本领域已知的各种类别的偶联剂,而是对更常用的偶联剂的示例。(参见Killen 和Lindstrom, Jour.Immun.133:1335-2549 (1984); Jansen 等人, Immunological Reviews 62:185-216 (1982); 以及 Vitetta 等人, Science 238:1098 (1987))。

[0476] 在一些实施方案中,除了本文提供的组合物和方法,结合的可活化抗体也可以经修饰从而通过插入到或以其它方式包含在所述可活化抗体序列中的经修饰的氨基酸序列进行位点特异性结合。这些经修饰的氨基酸序列被设计成允许结合试剂在结合的可活化抗体内的受控定位和/或剂量。例如,可活化抗体可以经工程改造以在轻链和重链上的位置处包含半胱氨酸置换,其提供反应性巯基并且不会负面影响蛋白质折叠和装配,也不会改变抗原结合。在一些实施方案中,可活化抗体可以经工程改造以在所述可活化抗体内包含或以其它方式引入一个或多个非天然氨基酸残基以提供合适的结合位点。在一些实施方案中,可活化抗体可以经工程改造以在所述可活化抗体序列内包含或以其它方式引入可酶活化的肽序列。

[0477] 合适的接头在文献中有述。(参见,例如,Ramakrishnan, S. 等人, Cancer Res.44:201-208 (1984) 描述了MBS(M-马来酰亚胺苯甲基-N-羟基琥珀酰亚胺酯)的用途)。还可参见,美国专利号5,030,719,描述了通过寡肽接头与抗体偶联的卤代乙酰基酰肼衍生物的用途。在一些实施方案中,合适的接头包括:(i) EDC (1-乙基-3-(3-二甲基氨基-丙基)碳二亚胺盐酸酯);(ii) SMPT (4-琥珀酰亚胺氧羰基- α -甲基- α -(2-吡啶基-二硫代)-甲苯 (Pierce Chem.Co., 目录号21558G));(iii) SPDP (琥珀酰亚胺-6 [3-(2-吡啶基二硫代)丙酰氨基]己酸酯 (Pierce Chem.Co., 目录号21651G));(iv) 磺基-LC-SPDP (磺基琥珀酰亚胺 6 [3-(2-吡啶基二硫代)-丙酰氨基]己酸酯 (Pierce Chem.Co. 目录号2165-G);和(v) 与EDC结合的磺基-NHS (N-羟基磺基-琥珀酰亚胺: Pierce Chem.Co., 目录号24510)。另外的接头包括但不限于SMCC、磺基-SMCC、SPDB或磺基-SPDB。

[0478] 上述接头含有具有不同属性的组分,因而导致具有不同物理-化学性质的连接物。例如,烷基羧酸的磺基-NHS酯比芳族羧酸的磺基-NHS酯更稳定。含有接头的NHS酯比磺基-NHS酯更不可溶。另外,接头SMPT含有空间位阻的二硫键,并且可以形成具有更高稳定性的结合物。二硫键一般较其它键合更不稳定,因为二硫键被体外裂解,导致可用的结合物更少。磺基-NHS,具体地讲,可以增强碳二亚胺偶联的稳定性。碳二亚胺偶联(如EDC)在与磺基-NHS结合使用时形成比单独的碳二亚胺偶联反应更抗水解的酯。

[0479] 在一些实施方案中,所述接头是可裂解的。在一些实施方案中,所述接头是不可裂解的。在一些实施方案中,存在两种或更多种接头。所述两种或更多种接头都是相同的,即可裂解的或不可裂解的,或所述两种或更多种接头是不同的,即,至少一种是可裂解的并且至少一种是不可裂解的。

[0480] 本公开利用若干种方法以将试剂附接至AB:(a) 附接至AB的糖基部分;或(b) 附接至AB的巯基;或(c) 附接至AB的氨基;或(d) 附接至AB的羧基。根据本公开,AB可通过具有至少两个反应基团(一个与AB反应而一个与试剂反应)的中间接头被共价地附接至试剂。可以选择所述接头(其可包含任何相容的有机化合物)使得与AB(或试剂)的反应不会不利地影响AB的反应性和选择性。此外,接头与试剂的附接不会破坏所述试剂的活性。适合与氧化的抗体或氧化的抗体片段反应的接头包括含有胺的那些,所述胺选自伯胺、仲胺、胍、酰

肼、羟胺、苯肼、氨基脒和氨基硫脒。此类反应性官能团可作为接头结构的一部分存在,或可通过对不含此类基团的接头的合适的化学修饰而引入。

[0481] 根据本公开,适于附接至还原的AB的接头包括具有某些能够与还原的抗体或片段的巯基反应的反应性基团的那些。此类反应性基团包括但不限于:反应性卤代烷基(包括,例如,卤乙酰基)、对-汞苯甲酸基团和能够发生米迦勒型加成反应的基团(包括,例如,马来酰亚胺和在Mitra 和 Lawton, 1979, J. Amer.Chem.Soc.101: 3097-3110中所述类型的基团)。

[0482] 根据本公开,既不适于附接至氧化的Ab也不适于附接至还原的Ab的接头包括具有某些能够与Ab中未修饰的赖氨酸残基的伯氨基反应的官能团的那些。此类反应性基团包括但不限于:NHS的羧酸酯或碳酸酯、磺基-NHS的羧酸酯或碳酸酯、4-硝基苯基羧酸酯或碳酸酯、五氟苯基羧酸酯或碳酸酯、酰基咪唑、异氰酸酯和异硫氰酸酯。

[0483] 根据本公开,既不适于附接至氧化的Ab也不适于附接至还原的Ab的接头包括具有某些能够与Ab中天冬氨酸或谷氨酸残基的羧酸基团反应的官能团的那些,其已经由合适的试剂所活化。合适的活化试剂包括EDC(含或不含加成的NHS或磺基-NHS)以及用于酰胺形成的其它脱水剂。在这些实例中,合适接头中的官能团将包括伯胺和仲胺、肼、羟胺和酰肼。

[0484] 试剂可在接头附接至AB之前或之后被附接至所述接头。在某些应用中,可能期望首先产生AB-接头中间体,其中所述接头没有与试剂相连。根据具体的应用,可能随后将特定的试剂共价地附接至所述接头。在一些实施方案中,将AB首先附接至MM、CM以及与之相连的接头,并随后附接至用于结合目的的接头。

[0485] 分支接头:在特定的实施方案中,使用了具有多个试剂附接位点的分支接头。对于多位点接头而言,与AB的单个共价附接将导致能够在多个位点结合试剂的AB-接头中间体。所述位点可以是醛基或巯基或试剂可以附接的任何化学位点。

[0486] 在一些实施方案中,更高的特定活性(或更高的试剂对AB的比率)可以通过将单位点接头附接在AB上的多个位点而实现。此多个位点可以通过两种方法中的任一种而被引入到AB中。第一种,可以在相同的AB中生成多个醛基和/或巯基。第二种,可以将具有多个用于与接头后续附接的功能位点的“分支接头”附接至所述AB的醛基或巯基。所述分支接头或多位点接头的功能位点可以是醛基或巯基,或可以是可附接接头的任何化学位点。仍更高的特定活性可通过结合这两种方法而获得,即,将多位点接头附接至AB上的若干个位点。

[0487] 可裂解接头:易被补体系统的酶(如但不限于U型纤溶酶原激活物、组织纤溶酶原激活物、胰蛋白酶、纤溶酶或具有蛋白水解活性的另一种酶)裂解的肽接头可用于本公开的一个实施方案中。根据本公开的一种方法,试剂通过易被补体裂解的接头附接。抗体选自可以活化补体的类别。因而,抗体-试剂结合物活化补体级联并在靶位点释放试剂。根据本公开的另一方法,试剂通过易被具有蛋白水解活性的酶(如U型纤溶酶原激活物、组织纤溶酶原激活物、纤溶酶或胰蛋白酶)裂解的接头附接。这些可裂解接头可用于结合的可活化抗体中,所述结合的可活化抗体包含细胞外毒素,例如,作为非限制性实例,表3中所示的任何细胞外毒素。

[0488] 表4中提供了可裂解接头序列的非限制性实例。

表 4: 用于结合的示例性接头序列

可裂解序列的类型	氨基酸序列
<u>纤溶酶可裂解序列</u>	
尿激酶原	PRFKIIGG (SEQ ID NO: 665)
	PRFRIIGG (SEQ ID NO: 666)
TGF β	SSRHRRALD (SEQ ID NO: 667)
纤溶酶原	RKSSIIRMRDVVL (SEQ ID NO: 668)
葡激酶	SSSFDKGYKKGDDA (SEQ ID NO: 669)
	SSSFDKGYKRGDDA (SEQ ID NO: 670)
<u>Xa 因子可裂解序列</u>	
	IEGR (SEQ ID NO: 671)
	IDGR (SEQ ID NO: 672)
	GGSIDGR (SEQ ID NO: 673)
<u>MMP 可裂解序列</u>	
明胶酶 A	PLGLWA (SEQ ID NO: 674)
<u>胶原酶可裂解序列</u>	
[0489] 小牛皮肤胶原蛋白 ($\alpha 1(I)$ 链)	GPQGIAGQ (SEQ ID NO: 675)
小牛皮肤胶原蛋白 ($\alpha 2(I)$ 链)	GPQGLLGA (SEQ ID NO: 676)
牛软骨胶原蛋白 ($\alpha 1(II)$ 链)	GIAGQ (SEQ ID NO: 677)
人肝胶原蛋白 ($\alpha 1(III)$ 链)	GPLGIAGI (SEQ ID NO: 678)
人 α_2M	GPEGLRVG (SEQ ID NO: 679)
人 PZP	YGAGLGVV (SEQ ID NO: 680)
	AGLGVVER (SEQ ID NO: 681)
	AGLGISST (SEQ ID NO: 682)
大鼠 α_1M	EPQALAMS (SEQ ID NO: 683)
	QALAMSAI (SEQ ID NO: 312)
大鼠 α_2M	AAYHLVSQ (SEQ ID NO: 315)
	MDAFLESS (SEQ ID NO: 316)
大鼠 $\alpha_1I_3(2J)$	ESLPVVAV (SEQ ID NO: 317)
大鼠 $\alpha_1I_3(27J)$	SAPAVESE (SEQ ID NO: 318)
人成纤维细胞胶原酶	DVAQFVLT (SEQ ID NO: 319)
<u>(自溶裂解)</u>	VAQFVLTE (SEQ ID NO: 372)
	AQFVLTEG (SEQ ID NO: 373)
	PVQPIGPQ (SEQ ID NO: 380)

[0490] 另外,试剂可以通过二硫键(例如,半胱氨酸分子上的二硫键)衔接至AB。由于许多肿瘤天然释放高水平的谷胱甘肽(一种还原剂),所以这可以在递送部位还原所述二硫键并随之释放所述试剂。在一些实施方案中,将修饰CM的还原剂也将修饰所述结合的可活化抗体的接头。

[0491] 间隔区和可裂解元件: 在一些实施方案中,可能有必要以优化试剂与可活化抗体的AB之间的间距的方式来构建接头。这可以通过使用具有如下通用结构的接头来完成:

[0492] $W - (CH_2)_n - Q$

[0493] 其中

[0494] W是 --NH--CH₂-- 或 --CH₂--;

[0495] Q是氨基酸、肽;且

[0496] n是0到20的整数。

[0497] 在一些实施方案中,接头可包含间隔区元件和可裂解元件。所述间隔区元件起到将所述可裂解部件远离AB的核心定位的作用,使得所述可裂解部件对于负责裂解的酶更具可及性。上述分支接头中的某些可充当间隔区部件。

[0498] 贯穿本讨论,应当理解,接头与试剂(或间隔区部件与可裂解部件、或可裂解部件与试剂)的附接不需要是特定的附接或反应模式。提供具有合适的稳定性和生物相容性的产物的任何反应都是可接受的。

[0499] **血清补体与接头选择:**根据本公开的一种方法,当需要释放试剂时,使用的AB是可以活化补体的抗体类型。所得结合物同时保持了结合抗原和活化补体级联的能力。因此,根据本公开的此实施方案,试剂与可裂解接头或可裂解部件的一端接合,而所述接头基团的另一端被附接至AB上的特定位点。例如,如果所述试剂具有羟基或氨基,则其可分别通过酯键或酰胺键被附接至肽、氨基酸或其它经适当挑选的接头的羧基末端。例如,此类试剂可通过碳二亚胺反应被附接至接头肽。如果所述试剂含有将干扰与接头附接的官能团,则可以在附接前将这些干扰官能团阻断并且一旦制得结合产物或中间产物就解除阻断。然后直接或在进一步修饰之后将所述接头的相反末端或氨基末端用于结合能够活化补体的AB。

[0500] 接头(或接头的间隔区部件)可以具有任何所需长度,其一端可以共价地附接至可活化抗体的AB上的特定位点。所述接头或间隔区部件的另一端可被附接至氨基酸或肽接头。

[0501] 因此,当这些结合物在存在补体的情况下结合抗原时,将试剂附接至接头的酰胺键或酯键将被裂解,导致所述试剂以其活性形式释放。当向个体施用,这些结合物将在靶位点完成试剂的递送和释放,并且对于如表3中所提供的但不限于那些的药剂、抗生素、代谢药物、抗增殖剂等的体内递送尤其有效。

[0502] **用于无补体活化时释放的接头:**在靶向递送的又一个应用中,无补体活化时试剂的释放是期望的,因为补体级联的活化将最终溶解靶细胞。因此,当试剂的递送和释放应当在不杀死靶细胞的情况下完成时,此方法是有用的。这就是当需要将细胞介质(如激素、酶、皮质类固醇、神经递质、基因或酶)递送至靶细胞时的目标。可通过稍微易被血清蛋白酶裂解的接头将试剂附接至不能活化补体的AB来制备这些结合物。当向个体施用此结合物时,抗原-抗体复合物将迅速形成,而试剂的裂解将缓慢发生,因而导致化合物在靶位点释放。

[0503] **生物化学交联剂:**在一些实施方案中,可使用某些生物化学交联剂使可活化抗体与一种或多种治疗剂结合。交联试剂形成分子桥将两个不同分子的官能团连接在一起。为了以逐步的方式连接两种不同的蛋白质,可以使用异型双功能交联剂以消除不需要的均聚物形成。

[0504] 可由溶酶体蛋白酶裂解的肽接头也是有用的,例如,Val-Cit、Val-Ala或其它二肽。另外,可使用可在溶酶体的低pH环境中被裂解的酸不稳定的接头,例如:双唾液酸酯。其它的合适的接头包括组织蛋白酶不稳定的底物,特别是那些在酸性pH下表现出最佳功能的。

[0505] 表5中引用了示例性异型双功能交联剂。

表 5: 示例性异型双功能交联剂

异型双功能交联剂			
接头	对... 起反应	优点和应用	交联后的 间隔区臂长 (埃)
SMPT	伯胺 巯基	更好的稳定性	11.2 Å
SPDP	伯胺 巯基	疏醇化 可裂解的交联	6.8 Å
LC-SPDP	伯胺 巯基	伸展的间隔区臂	15.6 Å
磺基-LC-SPDP	伯胺 巯基	伸展的间隔区臂 可溶于水	15.6 Å
SMCC	伯胺 巯基	稳定的马来酰亚胺反应基团 酶-抗体结合 半抗原-载体蛋白结合	11.6 Å
[0506] 磺基-SMCC	伯胺 巯基	稳定的马来酰亚胺反应基团 可溶于水 酶-抗体结合	11.6 Å
MBS	伯胺 巯基	酶-抗体结合 半抗原-载体蛋白结合	9.9 Å
磺基-MBS	伯胺 巯基	可溶于水	9.9 Å
SIAB	伯胺 巯基	酶-抗体结合	10.6 Å
磺基-SIAB	伯胺 巯基	可溶于水	10.6 Å
SMPB	伯胺 巯基	伸展的间隔区臂 酶-抗体结合	14.5 Å
磺基-SMPB	伯胺 巯基	伸展的间隔区臂 可溶于水	14.5 Å
EDE/磺基-NHS	伯胺 羧基	半抗原-载体结合	0
ABH	糖基 非选择性	与糖基反应	11.9 Å

[0507] 不可裂解的接头或直接附接: 在本公开的一些实施方案中, 结合物可以经设计使得试剂被递送至靶标但不释放。这可以通过将试剂直接或经由不可裂解的接头附接至AB而完成。

[0508] 这些不可裂解的接头可包含可经过修饰以包含官能团的氨基酸、肽、D-氨基酸或其它有机化合物, 所述官能团可以随后被用于通过本文所述的方法与AB附接。此类有机接头的通式可以是

[0509] $W - (CH_2)_n - Q$

[0510] 其中

[0511] W是 $--NH--CH_2--$ 或 $--CH_2--$;

[0512] Q是氨基酸、肽; 而

[0513] n是0到20的整数。

[0514] **不可裂解的结合物**：在一些实施方案中，化合物可以附接至不活化补体的AB。当使用不能活化补体的AB时，可使用易被活化的补体裂解的接头或使用不易被活化的补体裂解的接头来完成此附接。

[0515] 本文所公开的抗体也可以被配制成免疫脂质体。通过本领域已知的方法制备含有所述抗体的脂质体，如在Epstein 等人，Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 82: 3688 (1985)；Hwang 等人，Proc.Natl Acad.Sci.USA, 77: 4030 (1980)；以及美国专利号4,485,045和4,544,545中所述。在美国专利号5,013,556中公开了具有提高的循环时间的脂质体。

[0516] 特别有用的脂质体可以用包含磷脂酰胆碱、胆固醇和衍生自PEG的磷脂酰乙醇胺(PEG-PE)的脂质组合物通过逆相蒸发法生成。将脂质体通过具有限定孔径的过滤器挤出以得到具有所需直径的脂质体。本公开的抗体的Fab' 片段可以通过二硫交换反应与脂质体结合，如在Martin 等人，J. Biol.Chem., 257: 286-288 (1982)中所述。

[0517] **定义**：

[0518] 除非另有定义，否则所使用的与本公开有关的科学和技术术语应当具有本领域普通技术人员所通常理解的含义。术语“一个(种)”实体指代一个(种)或多个(种)所述实体。例如，化合物指代一种或多种化合物。因此，术语“一个(种)”、“一个(种)或多个(种)”和“至少一个(种)”可以互换使用。另外，除非上下文另有要求，否则单数术语应当包括复数，而复数术语应当包括单数。通常，所使用的与本文所述的细胞和组织培养、分子生物学以及蛋白质和寡核苷酸或多核苷酸化学及杂交有关的命名和技术是本领域熟知并常用的那些。标准技术被用于重组DNA、寡核苷酸合成以及组织培养和转化(例如，电穿孔、脂质转染)。酶促反应和纯化技术根据制造商说明书或如本领域通常所完成地或如本文所述进行。上述技术和程序通常根据本领域熟知的常规方法以及如在整个本说明书中所引用并讨论的各种普通和更专门的参考文献中所述进行。参见，例如，Sambrook 等人Molecular Cloning: A Laboratory Manual (第2版，Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989))。所使用的与本文所述的分析化学、合成有机化学以及药物和制药化学有关的命名和实验室程序以及技术是本领域熟知并常用的那些。标准技术被用于化学合成、化学分析、药物制备、配制和递送以及患者治疗。

[0519] 如根据本公开所用，下列术语，除非另外指明，否则应当理解为具有下列含义：

[0520] 如本文所用，术语“抗体”指代免疫球蛋白分子和免疫球蛋白(Ig)分子的免疫活性部分，即，含有特异性地结合抗原(与之免疫反应)的抗原结合位点的分子。所谓“特异性地结合”或“与...免疫反应”或“免疫特异性地结合”指的是抗体与所需抗原的一个或多个抗原决定簇反应并且不与其它多肽反应或以低得多的亲和力($K_d > 10^{-6}$)结合。抗体包括但不限于：多克隆的、单克隆的、嵌合的、结构域抗体、单链、Fab和F(ab')₂片段、scFv以及Fab表达文库。

[0521] 已知基本的抗体结构单元包含四聚体。每个四聚体都是由两个相同的多肽链对构成，每对均具有一条“轻”链(约25 kDa)和一条“重”链(约50-70 kDa)。每条链的氨基末端部分均包含可变区(约100至110或更多个氨基酸)，其主要负责抗原识别。每条链的羧基末端部分定义了主要负责效应功能的恒定区。一般来讲，得自人的抗体分子涉及IgG、IgM、IgA、IgE和IgD中的任何一类，其由于分子中重链的性质而彼此不同。某些类别还具有亚类，如

IgG₁、IgG₂及其它。此外,在人类中,轻链可以是κ链或λ链。

[0522] 术语“单克隆抗体”(mAb)或“单克隆抗体组合物”,如本文所用,指代仅含有一种分子种类的由独特的轻链基因产物和独特的重链基因产物组成的抗体分子的抗体分子群体。具体地讲,单克隆抗体的互补决定区(CDR)在该群体的所有分子中是相同的。MAb含有能够与特定的抗原表位免疫反应的抗原结合位点,其特征在于对该表位独特的结合亲和力。

[0523] 术语“抗原结合位点”或“结合部分”指代免疫球蛋白分子的一部分,该部分参与抗原结合。抗原结合位点是由重(“H”)链和轻(“L”)链的N-末端可变(“V”)区的氨基酸残基形成的。重链和轻链的V区内的三个高度分化的伸长(被称为“高变区”)被插入到更保守的侧面相接的伸长(被称为“框架区”或“FR”)之间。因此,术语“FR”指代天然位于免疫球蛋白的高变区之间并与之相邻的氨基酸序列。在抗体分子中,轻链的三个高变区和重链的三个高变区在三维空间中彼此相对地设置以形成抗原结合表面。抗原结合表面与结合态抗原的三维表面互补,而重链和轻链各自的三个高变区被称为“互补决定区”或“CDR”。对每个结构域的氨基酸的指定是根据Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md.(1987 和 1991))或Chothia & Lesk J. Mol.Biol.196:901-917 (1987)、Chothia 等人Nature 342:878-883 (1989)的定义。

[0524] 如本文所用,术语“表位”包括能够特异性地结合免疫球蛋白、scFv或T细胞受体的任何蛋白决定簇。术语“表位”包括能够特异性地结合免疫球蛋白或T细胞受体的任何蛋白决定簇。表位决定簇通常由分子(如氨基酸或糖基侧链)的化学活性表面组合组成,并具有特定的三维结构特性以及特定的电荷特性。例如,可针对多肽的N-末端或C-末端肽产生抗体。当解离常数 $\leq 1 \mu\text{M}$;在一些实施方案中, $\leq 100 \text{ nM}$ 而在一些实施方案中, $\leq 10 \text{ nM}$ 时,抗体被认为是特异性地结合抗原。

[0525] 如本文所用,术语“特异性结合”、“免疫结合”和“免疫结合特性”指代在免疫球蛋白分子与该免疫球蛋白具有特异性的抗原之间发生的非共价相互作用类型。免疫结合相互作用的强度或亲和力可以该相互作用的解离常数(K_d)表示,其中更小的 K_d 代表更大的亲和力。选定多肽的免疫结合特性可以使用本领域熟知的方法进行定量。一种此类方法需要测量抗原结合位点/抗原复合物形成和解离的速率,其中那些速率取决于复合物伴侣的浓度、相互作用的亲和力以及在两个方向上均同等地影响速率的几何参数。因此,“结合速率常数”(K_{on})和“解离速率常数”(K_{off})均可以通过计算浓度以及结合和解离的实际速率来确定。(参见 Nature 361:186-87 (1993))。 K_{off}/K_{on} 的比率使得所有与亲和力无关的参数被消除,而得到解离常数 K_d 。(参见,一般来讲,Davies 等人(1990) Annual Rev Biochem 59:439-473)。如通过测定法(如放射性配体结合测定法或本领域技术人员已知的类似测定法)所测量,当平衡结合常数(K_d)为 $\leq 1 \mu\text{M}$,在一些实施方案中,为 $\leq 100 \text{ nM}$,在一些实施方案中,为 $\leq 10 \text{ nM}$,而在一些实施方案中,为 $\leq 100 \text{ pM}$ 至约 1 pM 时,本公开的抗体被认为是特异性地结合靶标。

[0526] 术语“分离的多核苷酸”,如本文所用,应当意指源自基因组、cDNA或合成或其组合的多核苷酸,其中由于其来源,“分离的多核苷酸”(1) 与多核苷酸的全部或一部分不相关,其中所述“分离的多核苷酸”是天然存在的,(2) 可操作地连接至其不会天然连接的多核苷酸,或(3) 不作为更大序列的一部分而天然存在。根据本公开的多核苷酸包括编码本文所示的重链免疫球蛋白分子的核酸分子以及编码本文所示的轻链免疫球蛋白分子的核酸分

子。

[0527] 本文所用的术语“分离的蛋白质”意指源自cDNA、重组RNA或合成或其某种组合的蛋白质,其中由于其来源或衍生来源,“分离的蛋白质”(1) 与天然存在的蛋白质不相关,(2) 不含来自相同来源的其它蛋白质,例如,不含小鼠蛋白质,(3) 由来自不同物种的细胞表达,或(4) 是非天然存在的。

[0528] 术语“多肽”在本文中被用作指代天然蛋白质、片段或多肽序列类似物的通用术语。因此,天然蛋白质片段及类似物多肽均为多肽属下的种。根据本公开的多肽包括本文所示的重链免疫球蛋白分子和本文所示的轻链免疫球蛋白分子以及由包含重链免疫球蛋白分子与轻链免疫球蛋白分子(如κ轻链免疫球蛋白分子)的组合所形成(反之亦然)的抗体分子及其片段和类似物。

[0529] 如本文所用的术语“天然存在的”在应用于物体时指代物体可见于自然界中的事实。例如,这样的多肽或多核苷酸序列是天然存在的:其存在于生物体(包括病毒)中、可以从天然来源中分离并且尚未在实验室中或以其它方式经过有意的人工修饰。

[0530] 如本文所用的术语“可操作地连接”指代所述组件的位置关系允许其以其预期的方式发挥作用。“可操作地连接”至编码序列的对照序列以这样的方式连接:该方式使得在与所述对照序列相容的条件下实现所述编码序列的表达。

[0531] 如本文所用的术语“对照序列”指代影响其所连接的编码序列的表达和加工所必要的多核苷酸序列。此类对照序列的性质根据宿主生物体而不同,在原核生物中,此类对照序列通常包含启动子、核糖体结合位点和转录终止序列,在真核生物中,通常,此类对照序列包含启动子和转录终止序列。术语“对照序列”旨在包含,至少,表达和加工所必需的所有组分,并且也可以包含另外的有利组分,例如,前导序列和融合伴侣序列。如本文所用的术语“多核苷酸”意指长度至少为10个碱基的核苷酸,可以是核糖核苷酸或脱氧核糖核苷酸,或任一种类型核苷酸的经修饰的形式。该术语包括DNA的单链和双链形式。

[0532] 本文所用的术语寡核苷酸包括通过天然和非天然寡核苷酸键合而连接到一起的天然的和经修饰的核苷酸。寡核苷酸是多核苷酸的子集,其通常包括长度为200个碱基或以下的多核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸的长度为10至60个碱基,而在一些实施方案中,长度为12、13、14、15、16、17、18、19或20至40个碱基。寡核苷酸一般是单链的,例如,用作探针,但寡核苷酸也可以是双链的,例如,用于构建基因突变体。本公开的寡核苷酸是有义或反义寡核苷酸。

[0533] 本文所用的术语“天然核苷酸”包括脱氧核糖核苷酸和核糖核苷酸。本文所用的术语“经修饰的核苷酸”包括具有经修饰或被取代的糖基等的核苷酸。本文所用的术语“寡核苷酸键合”包括寡核苷酸键合如硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯、硒代磷酸酯、二硒代磷酸酯、苯胺硫代磷酸酯(phosphoroanilothioate)、苯胺磷酸酯(phosphoraniladate)、氨基磷酸酯等。参见,例如,LaPlanche 等人Nucl.Acids Res.14:9081 (1986); Stec 等人J. Am. Chem.Soc.106:6077 (1984), Stein 等人Nucl.Acids Res.16:3209 (1988), Zon 等人Anti Cancer Drug Design 6:539 (1991); Zon 等人Oligonucleotides and Analogues: A Practical Approach, 第87-108页(F. Eckstein, 编撰, Oxford University Press, Oxford England (1991)); Stec 等人美国专利号5,151,510; Uhlmann 和 Peyman Chemical Reviews 90:543 (1990)。如果需要,寡核苷酸可以包含用于检测的标记物。

[0534] 如本文所用,二十种常规氨基酸及其缩写遵循常规用法。参见 Immunology - A Synthesis (第2版, E.S.Golub 和 D.R.Green, 编撰, Sinauer Associates, Sunderland, Mass. (1991))。所述二十种常规氨基酸的立体异构体(例如,D-氨基酸)、非天然氨基酸(如 α -, α -二取代的氨基酸)、N-烷基氨基酸、乳酸以及其它非常规氨基酸也可用作本公开的多肽的合适组分。非常规氨基酸的实例包括:4-羟基脯氨酸、 γ -羧基谷氨酸、 ϵ -N,N,N-三甲基赖氨酸、 ϵ -N-乙酰赖氨酸、O-磷酸丝氨酸、N-乙酰丝氨酸、N-甲酰甲硫氨酸、3-甲基组氨酸、5-羟基赖氨酸、 σ -N-甲基精氨酸以及其它类似的氨基酸和亚氨基酸(例如,4-羟基脯氨酸)。在本文所用的多肽标注中,根据标准用法和惯例,左手方向是氨基末端方向,而右手方向是羧基末端方向。

[0535] 类似地,除非另外指明,否则单链多核苷酸序列的左手端为5'端,双链多核苷酸序列的左手方向为5'方向。新生RNA转录物的5'到3'加成方向被称为转录方向,DNA链上与RNA具有相同序列并且位于RNA转录物5'端的5'侧的序列区被称为“上游序列”,DNA链上与RNA具有相同序列并且位于RNA转录物3'端的3'侧的序列区被称为“下游序列”。

[0536] 当应用于多肽时,术语“本质同一性”意指两个肽序列,当最佳比对(如通过使用默认间隙权重的GAP或BESTFIT程序)时,具有至少80%的序列同一性,在一些实施方案中,至少90%的序列同一性,在一些实施方案中,至少95%的序列同一性,并且在一些实施方案中,至少99%的序列同一性。

[0537] 在一些实施方案中,不相同的残基位置由于保守氨基酸置换而不同。

[0538] 如本文所述,抗体或免疫球蛋白分子氨基酸序列中的细微变化被认为由本公开所涵盖,前提条件是所述氨基酸序列中的变化保持了至少75%,在一些实施方案中,至少80%、90%、95%,并且在一些实施方案中,99%。具体地讲,设想了保守氨基酸替换。保守替换是在其侧链上相关的氨基酸的家族内发生的那些。基因编码的氨基酸通常被划分为以下家族:(1) 酸性氨基酸是天冬氨酸、谷氨酸;(2) 碱性氨基酸是赖氨酸、精氨酸、组氨酸;(3) 非极性氨基酸是丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、甲硫氨酸、色氨酸;和(4) 不带电的极性氨基酸是甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、半胱氨酸、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸。亲水性氨基酸包括精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、组氨酸、赖氨酸、丝氨酸和苏氨酸。疏水性氨基酸包括丙氨酸、半胱氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、色氨酸、酪氨酸和缬氨酸。其它氨基酸家族包括:(i) 丝氨酸和苏氨酸,属脂肪族羟基家族;(ii) 天冬酰胺和谷氨酰胺,属含酰胺的家族;(iii) 丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸,属脂肪族家族;和(iv) 苯丙氨酸、色氨酸和酪氨酸,属芳香族家族。例如,有理由认为,单独的用异亮氨酸或缬氨酸替换亮氨酸、用谷氨酸替换天冬氨酸、用丝氨酸替换苏氨酸,或用结构相关的氨基酸进行氨基酸的相似替换将不会对所得分子的结合或特性有重大影响,尤其是如果所述替换不涉及框架位点内的氨基酸。可以通过测定所述多肽衍生物的特定活性而容易地确定氨基酸改变是否导致功能性肽。本文详细描述了测定方法。抗体或免疫球蛋白分子的片段或类似物可以由本领域普通技术人员容易地制备。合适的片段或类似物的氨基和羧基末端靠近功能域的边界。可以通过比较核苷酸和/或氨基酸序列数据与公共或专有的序列数据库识别出结构和功能域。在一些实施方案中,使用了计算机化的比较方法以识别序列基序或预测存在于其它具有已知结构和/或功能的蛋白质中的蛋白质构象结构域。识别折叠成已知三维结构的蛋白质序列的方法是已知的。Bowie 等人Science 253:164

(1991)。因此,上述实例证明,本领域技术人员可以识别出可用于限定根据本公开的结构和功能域的序列基序和结构构象。

[0539] 合适的氨基酸置换是:(1) 降低蛋白水解易感性;(2) 降低氧化易感性;(3) 改变用于形成蛋白质复合物的结合亲和力;(4) 改变结合亲和力;以及(5) 赋予或改变此类类似物的其它物理化学或功能特性的那些。类似物可包括除天然肽序列以外的序列的各种突变蛋白。例如,单个或多个氨基酸置换(例如,保守氨基酸置换)可在天然序列中实现(例如,在多肽的形成分子间接触的域之外的部分中)。保守氨基酸置换不应当实质性改变亲本序列的结构特性(例如,替换氨基酸不应当倾向于打破亲本序列中存在的螺旋,或破坏表征该亲本序列的其它类型的二级结构)。本领域公认的多肽二级和三级结构的实例在 *Proteins, Structures and Molecular Principles* (Creighton, 编撰, W. H. Freeman and Company, New York (1984)); *Introduction to Protein Structure* (C. Branden 和 J. Tooze, 编撰, Garland Publishing, New York, N.Y. (1991)); 以及 Thornton 等人 *Nature* 354:105 (1991) 中有述。

[0540] 如本文所用的术语“多肽片段”指代这样的多肽,其具有氨基末端和/或羧基末端缺失和/或一个或多个内部缺失,但其中剩余的氨基酸序列与自例如全长cDNA序列推导出的天然序列中的对应位置相同。片段通常长度为至少5、6、8或10个氨基酸,在一些实施方案中,长度为至少14个氨基酸,在一些实施方案中,长度为至少20个氨基酸,通常长度为至少50个氨基酸,并且在一些实施方案中,长度为至少70个氨基酸。如本文所用的术语“类似物”指代由具有至少25个氨基酸的节段构成的多肽,所述节段与推定的氨基酸序列的一部分具有本质同一性并且在合适的结合条件下与靶标特异性结合。通常,多肽类似物相对于天然序列包含保守氨基酸置换(或添加或缺失)。类似物通常长度为至少20个氨基酸,在一些实施方案中,长度为至少50个氨基酸或更长,并且经常可以与全长天然多肽一样长。

[0541] 术语“试剂”在本文中用于表示化学化合物、化学化合物的混合物、生物大分子或由生物材料制成的提取物。

[0542] 如本文所用,术语“标记”或“经标记的”指代掺入可检测的标记,例如,通过掺入经放射性标记的氨基酸或将附接至生物素部分的多肽,所述多肽可以通过经标记的亲合素(例如,含有可以通过光学或量热方法检测到的荧光标记或酶活性的链霉亲和素)被检测到。在某些情况下,标记物或标记也可以是治疗性的。标记多肽和糖蛋白的各种方法是本领域已知的并且可以被使用。用于多肽的标记物的实例包括但不限于下列物质:放射性同位素或放射性核素(例如, ^3H 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{35}S 、 ^{90}Y 、 ^{99}Tc 、 ^{111}In 、 ^{125}I 、 ^{131}I)、荧光标记物(例如,FITC、若丹明、镧系元素荧光粉)、酶标记物(例如,辣根过氧化物酶、对-半乳糖苷酶、荧光素酶、碱性磷酸酶)、化学发光标记、生物素基团、由第二报告基因识别的预定的多肽表位(例如,亮氨酸拉链对序列、第二抗体结合位点、金属结合域、表位标签)。在一些实施方案中,标记物通过各种长度的间隔区臂附接以减少潜在的空间位阻。如本文所用的术语“药剂或药物”指代当正确地施用给患者时能够引发所需的治疗效果的化学化合物或组合物。

[0543] 本文中的其它化学术语根据本领域的常规用法使用,如 *The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (Parker, S., 编撰, McGraw-Hill, San Francisco (1985)) 所示例。

[0544] 如本文所用,“基本纯净”意指目标物质是存在的主要物质(即,按摩尔算,其比组

合物中的任何其它单个物质都更富集),并且在一些实施方案中,基本纯净的级分是这样的组合物,其中所述目标物质占有所有存在的大分子物质的至少约50%(按摩尔算)。

[0545] 通常,基本纯净的组合物将占存在于该组合物中的所有大分子物质的超过约80%,在一些实施方案中,超过约85%、90%、95%和99%。在一些实施方案中,目标物质被纯化至基本同质(通过常规检测方法无法检测到污染物质),其中所述组合物主要由单一大分子物质组成。

[0546] 术语患者包括人和兽医主体。

[0547] 本公开的可活化抗体特异性地结合给定靶标,例如,人类靶蛋白质。本公开也包括了与本文所述的可活化抗体结合相同表位的可活化抗体。

[0548] 本领域技术人员将认识到,无需过多实验即有可能确定,单克隆抗体(例如,小鼠单克隆或人源化抗体)是否与本文所述的方法所用的单克隆抗体具有相同的特异性(通过确定前者是否阻止后者结合靶标)。如果所述接受测试的单克隆抗体与本公开的单克隆抗体竞争,如本公开的单克隆抗体的结合的降低所示,则这两种单克隆抗体结合相同或密切相关的表位。用于确定单克隆抗体是否具有本公开的单克隆抗体的特异性的替代方法是:将本公开的单克隆抗体与靶标预温育,并随后加入接受测试的单克隆抗体以确定所述接受测试的单克隆抗体结合靶标的能力是否被抑制。如果此时所述接受测试的单克隆抗体被抑制,则其极有可能与本公开的单克隆抗体具有相同或功能上等同的表位特异性。

[0549] 多特异性可活化抗体

[0550] 本公开也提供了多特异性可活化抗体。本文提供的多特异性可活化抗体是识别两种或更多种不同抗原或表位的多特异性抗体,并且其包含至少一个掩蔽部分(MM),所述MM连接至所述多特异性抗体的至少一个抗原或表位结合域,使得所述MM的偶联降低了所述抗原或表位结合域结合其靶标的能力。在一些实施方案中,MM通过可裂解部分(CM)与所述多特异性抗体的抗原或表位结合域偶联,所述CM用作选自uPA和蛋白裂解酶的至少一种蛋白酶的底物。本文提供的可活化多特异性抗体在循环中是稳定的,在预期的治疗和/或诊断位点被活化,但在正常的,即,健康组织中不被活化,并且,当被活化时,表现出至少与对应的、未修饰的多特异性抗体相当的对靶标的结合。

[0551] 在一些实施方案中,所述多特异性可活化抗体被设计成接合免疫效应细胞,在本文中也称为接合免疫效应细胞的多特异性可活化抗体。在一些实施方案中,所述多特异性可活化抗体被设计成接合白细胞,在本文中也称为接合白细胞的多特异性可活化抗体。在一些实施方案中,所述多特异性可活化抗体被设计成接合T细胞,在本文中也称为接合T细胞的多特异性可活化抗体。在一些实施方案中,所述多特异性可活化抗体接合白细胞上(如T细胞上、自然杀伤(NK)细胞上、骨髓单核细胞上、巨噬细胞上和/或另一种免疫效应细胞上)的表面抗原。在一些实施方案中,所述免疫效应细胞是白细胞。在一些实施方案中,所述免疫效应细胞是T细胞。在一些实施方案中,所述免疫效应细胞是NK细胞。在一些实施方案中,所述免疫效应细胞是单核细胞,如骨髓单核细胞。在一些实施方案中,所述多特异性可活化抗体被设计成结合不止一个靶标和/或不止一个表位或以其它方式与之相互作用,在本文中也称为多抗原靶向可活化抗体。如本文所用,术语“靶标”和“抗原”可互换使用。

[0552] 在一些实施方案中,本公开的接合免疫效应细胞的多特异性可活化抗体包括靶向

抗体或其抗原结合片段和接合免疫效应细胞的抗体或其抗原结合部分,其中所述靶向抗体或其抗原结合片段和/或所述接合免疫效应细胞的抗体或其抗原结合部分中的至少一种被掩蔽。在一些实施方案中,所述接合免疫效应细胞的抗体或其抗原结合片段包括第一抗体或其抗原结合片段(AB1),其结合第一、接合免疫效应细胞的靶标,其中所述AB1被附接到掩蔽部分(MM1),使得所述MM1的偶联降低了所述AB1结合所述第一靶标的能力。在一些实施方案中,所述靶向抗体或其抗原结合片段包括第二抗体或其片段,其包括结合第二靶标的第二抗体或其抗原结合片段(AB2),其中所述AB2被附接到掩蔽部分(MM2),使得所述MM2的偶联降低了所述AB2结合所述第二靶标的能力。在一些实施方案中,所述接合免疫效应细胞的抗体或其抗原结合片段包括第一抗体或其抗原结合片段(AB1),其结合第一、接合免疫效应细胞的靶标,其中所述AB1被附接到掩蔽部分(MM1),使得所述MM1的偶联降低了所述AB1结合所述第一靶标的能力,而所述靶向抗体或其抗原结合片段包括第二抗体或其片段,其包括结合第二靶标的第二抗体或其抗原结合片段(AB2),其中所述AB2被附接到掩蔽部分(MM2),使得所述MM2的偶联降低了所述AB2结合所述第二靶标的能力。在一些实施方案中,接合非免疫效应细胞的抗体是癌症靶向抗体。在一些实施方案中,非免疫细胞效应抗体是IgG。在一些实施方案中,所述接合免疫效应细胞的抗体是scFv。在一些实施方案中,所述靶向抗体(例如,非免疫细胞效应抗体)是IgG,而所述接合免疫效应细胞的抗体是scFv。在一些实施方案中,所述免疫效应细胞是白细胞。在一些实施方案中,所述免疫效应细胞是T细胞。在一些实施方案中,所述免疫效应细胞是NK细胞。在一些实施方案中,所述免疫效应细胞是骨髓单核细胞。

[0553] 在一些实施方案中,本公开的接合T细胞的多特异性可活化抗体包括靶向抗体或其抗原结合片段和接合T细胞的抗体或其抗原结合部分,其中所述靶向抗体或其抗原结合片段和/或所述接合T细胞的抗体或其抗原结合部分中的至少一种被掩蔽。在一些实施方案中,所述接合T细胞的抗体或其抗原结合片段包括第一抗体或其抗原结合片段(AB1),其结合第一、接合T细胞的靶标,其中所述AB1被附接到掩蔽部分(MM1),使得所述MM1的偶联降低了所述AB1结合所述第一靶标的能力。在一些实施方案中,所述靶向抗体或其抗原结合片段包括第二抗体或其片段,其包括结合第二靶标的第二抗体或其抗原结合片段(AB2),其中所述AB2被附接到掩蔽部分(MM2),使得所述MM2的偶联降低了所述AB2结合所述第二靶标的能力。在一些实施方案中,所述接合T细胞的抗体或其抗原结合片段包括第一抗体或其抗原结合片段(AB1),其结合第一、接合T细胞的靶标,其中所述AB1被附接到掩蔽部分(MM1),使得所述MM1的偶联降低了所述AB1结合所述第一靶标的能力,而所述靶向抗体或其抗原结合片段包括第二抗体或其片段,其包括结合第二靶标的第二抗体或其抗原结合片段(AB2),其中所述AB2被附接到掩蔽部分(MM2),使得所述MM2的偶联降低了所述AB2结合所述第二靶标的能力。

[0554] 在一些实施方案中,所述接合T细胞的多特异性可活化抗体包括癌症靶向抗体或其抗原结合片段和接合T细胞的抗体或其抗原结合部分,其中所述癌症靶向抗体或其抗原结合片段和/或所述接合T细胞的抗体或其抗原结合部分中的至少一种被掩蔽。在一些实施方案中,所述接合T细胞的抗体或其抗原结合片段包括第一抗体或其抗原结合片段(AB1),其结合第一、接合T细胞的靶标,其中所述AB1被附接到掩蔽部分(MM1),使得所述MM1的偶联降低了所述AB1结合所述第一靶标的能力。在一些实施方案中,所述癌症靶向抗体或其抗原

结合片段包括第二抗体或其片段,其包括结合第二、癌症相关的靶标的第二抗体或其抗原结合片段(AB2),其中所述AB2被附接到掩蔽部分(MM2),使得所述MM2的偶联降低了所述AB2结合所述第二、癌症相关的靶标的能力。在一些实施方案中,所述接合T细胞的抗体或其抗原结合片段包括第一抗体或其抗原结合片段(AB1),其结合第一、接合T细胞的靶标,其中所述AB1被附接到掩蔽部分(MM1),使得所述MM1的偶联降低了所述AB1结合所述第一靶标的能力,而所述癌症靶向抗体或其抗原结合片段包括第二抗体或其片段,其包括结合第二、癌症相关的靶标的第二抗体或其抗原结合片段(AB2),其中所述AB2被附接到掩蔽部分(MM2),使得所述MM2的偶联降低了所述AB2结合所述第二、癌症相关的靶标的能力。

[0555] 在一些实施方案中,所述接合T细胞的多特异性可活化抗体包括癌症靶向IgG抗体或其抗原结合片段和接合T细胞的scFv,其中所述癌症靶向IgG抗体或其抗原结合片段和/或所述接合T细胞的抗体或其抗原结合部分中的至少一种被掩蔽。在一些实施方案中,所述接合T细胞的抗体或其抗原结合片段包括第一抗体或其抗原结合片段(AB1),其结合第一、接合T细胞的靶标,其中所述AB1被附接到掩蔽部分(MM1),使得所述MM1的偶联降低了所述AB1结合所述第一靶标的能力。在一些实施方案中,所述癌症靶向IgG抗体或其抗原结合片段包括第二抗体或其片段,其包括结合第二、癌症相关的靶标的第二抗体或其抗原结合片段(AB2),其中所述AB2被附接到掩蔽部分(MM2),使得所述MM2的偶联降低了所述AB2结合所述第二、癌症相关的靶标的能力。在一些实施方案中,所述接合T细胞的抗体或其抗原结合片段包括第一抗体或其抗原结合片段(AB1),其结合第一、接合T细胞的靶标,其中所述AB1被附接到掩蔽部分(MM1),使得所述MM1的偶联降低了所述AB1结合所述第一靶标的能力,而所述癌症靶向IgG抗体或其抗原结合片段包括第二抗体或其片段,其包括结合第二、癌症相关的靶标的第二抗体或其抗原结合片段(AB2),其中所述AB2被附接到掩蔽部分(MM2),使得所述MM2的偶联降低了所述AB2结合所述第二、癌症相关的靶标的能力。

[0556] 在接合免疫效应细胞的多特异性可活化抗体的一些实施方案中,一种抗原通常是存在于肿瘤细胞或与疾病相关的其它细胞类型表面的抗原,如但不限于表1中所列的任何靶标,如但不限于:EGFR、erbB2、EpCAM、Jagged、PD-L1、B7H3或CD71(转铁蛋白受体),而另一种抗原通常是存在于T细胞、自然杀伤(NK)细胞、骨髓单核细胞、巨噬细胞和/或其它免疫效应细胞表面的刺激性或抑制性受体,如但不限于B7-H4、BTLA、CD3、CD4、CD8、CD16a、CD25、CD27、CD28、CD32、CD56、CD137、CTLA-4、GITR、HVEM、ICOS、LAG3、NKG2D、OX40、PD-1、TIGIT、TIM3或VISTA。在一些实施方案中,所述抗原是存在于T细胞或NK细胞表面的刺激性受体;此类刺激性受体的实例包括但不限于CD3、CD27、CD28、CD137(也被称为4-1BB)、GITR、HVEM、ICOS、NKG2D和OX40。在一些实施方案中,所述抗原是存在于T细胞表面的抑制性受体;此类抑制性受体的实例包括但不限于BTLA、CTLA-4、LAG3、PD-1、TIGIT、TIM3和NK表达的KIR。赋予所述T细胞表面抗原特异性的抗体结构域也可由结合T细胞受体、NK细胞受体、巨噬细胞受体和/或其它免疫效应细胞受体的配体或配体结构域所取代,如但不限于B7-1、B7-2、B7H3、PD-L1、PD-L2或TNFSF9。

[0557] 本公开的一个实施方案是可在癌症微环境中活化的多特异性可活化抗体并且其包括针对肿瘤靶标的抗体(例如IgG或scFv)和针对在活化的T细胞或NK细胞表面表达的共刺激性受体的激动剂抗体(例如IgG或scFv),其中所述癌症靶向抗体和/或激动剂抗体中的至少一种被掩蔽。共刺激性受体的实例包括但不限于CD27、CD137、GITR、HVEM、NKG2D和

OX40。在本实施方案中,所述多特异性可活化抗体,一旦被肿瘤相关的蛋白酶活化,将以肿瘤依赖的方式有效地交联并活化T细胞或NK细胞表达的共刺激性受体以提高T细胞活性,所述T细胞通过其内源性T细胞抗原或NK活化受体而响应于任何肿瘤抗原。这些T细胞或NK细胞共刺激性受体的活化依赖性质将使所述活化的多特异性可活化抗体的活性集中到肿瘤特异性T细胞,而不会无视其抗原特异性而活化所有T细胞。在一个实施方案中,至少所述多特异性可活化抗体的共刺激性受体抗体被掩蔽以防止可能存在于组织中的自身反应性T细胞的活化,所述组织也表达由所述多特异性可活化抗体中肿瘤靶向抗体所识别的抗原,但其活性受限于缺少共受体的接合。

[0558] 本公开的一个实施方案是可在由T细胞过度刺激所表征的疾病(如但不限于自身免疫疾病或炎性疾病)微环境中活化的多特异性可活化抗体。此类多特异性可活化抗体包括针对靶标的抗体(例如IgG或scFv),所述靶标包括在自身免疫或炎性疾病中由T细胞所靶向的组织中表达的表面抗原)和针对在T细胞或NK细胞表面表达的抑制性受体的抗体(例如IgG或scFv),其中所述疾病组织靶向抗体和/或T细胞抑制性受体抗体中的至少一种被掩蔽。抑制性受体的实例包括但不限于BTLA、CTLA-4、LAG3、PD-1、TIGIT、TIM3和NK表达的KIR。在自身免疫疾病中由T细胞所靶向的组织抗原的实例包括但不限于在多发性硬化中的骨髓或神经细胞上表达的表面抗原或在1型糖尿病中的胰岛细胞上表达的表面抗原。在本实施方案中,所述多特异性可活化抗体,当位于受到自身免疫攻击或炎症被激发的组织中时,而共接合T细胞或NK细胞抑制性受体以抑制自身反应性T细胞的活性,所述自身反应性T细胞通过其内源性TCR或活化受体而响应于任何疾病组织靶向抗原。在一个实施方案中,至少一种或多种抗体被掩蔽以防止抑制T细胞在也可表达所述靶抗原的非疾病组织中的响应。

[0559] 在一些实施方案中,接合T细胞的多特异性可活化抗体包括抗-CD3 ϵ (CD3 ϵ ,在本文中也称为CD3e和CD3) scFv和靶向抗体或其抗原结合片段,其中所述抗-CD3 ϵ scFv和/或所述靶向抗体或其抗原结合部分中的至少一种被掩蔽。在一些实施方案中,所述CD3 ϵ scFv包括结合CD3 ϵ 的第一抗体或其抗原结合片段(AB1),其中所述AB1被附接到掩蔽部分(MM1),使得所述MM1的偶联降低了所述AB1结合CD3 ϵ 的能力。在一些实施方案中,所述靶向抗体或其抗原结合片段包括第二抗体或其片段,其包括结合第二靶标的第二抗体或其抗原结合片段(AB2),其中所述AB2被附接到掩蔽部分(MM2),使得所述MM2的偶联降低了所述AB2结合所述第二靶标的能力。在一些实施方案中,所述CD3 ϵ scFv包括结合CD3 ϵ 的第一抗体或其抗原结合片段(AB1),其中所述AB1被附接到掩蔽部分(MM1),使得所述MM1的偶联降低了所述AB1结合CD3 ϵ 的能力,而所述靶向抗体或其抗原结合片段包括第二抗体或其片段,其包括结合第二靶标的第二抗体或其抗原结合片段(AB2),其中所述AB2被附接到掩蔽部分(MM2),使得所述MM2的偶联降低了所述AB2结合所述第二靶标的能力。

[0560] 在一些实施方案中,接合T细胞的多特异性可活化抗体包括抗-CD3 ϵ scFv和癌症靶向抗体或其抗原结合片段,其中所述抗-CD3 ϵ scFv和/或所述癌症靶向抗体或其抗原结合部分中的至少一种被掩蔽。在一些实施方案中,所述CD3 ϵ scFv包括结合CD3 ϵ 的第一抗体或其抗原结合片段(AB1),其中所述AB1被附接到掩蔽部分(MM1),使得所述MM1的偶联降低了所述AB1结合CD3 ϵ 的能力。在一些实施方案中,所述癌症靶向抗体或其抗原结合片段包括第二抗体或其片段,其包括结合第二、癌症相关的靶标的第二抗体或其抗原结合片段(AB2),其中所述AB2被附接到掩蔽部分(MM2),使得所述MM2的偶联降低了所述AB2结合所述第二、癌

症相关的靶标的能力。在一些实施方案中,所述CD3 ϵ scFv包括结合CD3 ϵ 的第一抗体或其抗原结合片段(AB1),其中所述AB1被附接到掩蔽部分(MM1),使得所述MM1的偶联降低了所述AB1结合CD3 ϵ 的能力,而所述癌症靶向抗体或其抗原结合片段包括第二抗体或其片段,其包括结合第二、癌症相关的靶标的第二抗体或其抗原结合片段(AB2),其中所述AB2被附接到掩蔽部分(MM2),使得所述MM2的偶联降低了所述AB2结合所述第二、癌症相关的靶标的能力。

[0561] 在一些实施方案中,接合T细胞的多特异性可活化抗体包括抗-CD3 ϵ scFv和癌症靶向IgG抗体或其抗原结合片段,其中所述抗-CD3 ϵ scFv和/或所述癌症靶向IgG抗体或其抗原结合部分中的至少一种被掩蔽。在一些实施方案中,所述CD3 ϵ scFv包括结合CD3 ϵ 的第一抗体或其抗原结合片段(AB1),其中所述AB1被附接到掩蔽部分(MM1),使得所述MM1的偶联降低了所述AB1结合CD3 ϵ 的能力。在一些实施方案中,所述癌症靶向IgG抗体或其抗原结合片段包括第二抗体或其片段,其包括结合第二、癌症相关的靶标的第二抗体或其抗原结合片段(AB2),其中所述AB2被附接到掩蔽部分(MM2),使得所述MM2的偶联降低了所述AB2结合所述第二、癌症相关的靶标的能力。在一些实施方案中,所述CD3 ϵ scFv包括结合CD3 ϵ 的第一抗体或其抗原结合片段(AB1),其中所述AB1被附接到掩蔽部分(MM1),使得所述MM1的偶联降低了所述AB1结合CD3 ϵ 的能力,而所述癌症靶向抗体IgG或其抗原结合片段包括第二抗体或其片段,其包括结合第二、癌症相关的靶标的第二抗体或其抗原结合片段(AB2),其中所述AB2被附接到掩蔽部分(MM2),使得所述MM2的偶联降低了所述AB2结合所述第二、癌症相关的靶标的能力。

[0562] 在一些实施方案中,所述接合T细胞的多特异性可活化抗体包括源自OKT3的抗CD3 ϵ (CD3 ϵ)scFv,其中所述靶向抗体或其抗原结合片段和/或所述OKT3 scFv或源自OKT3的scFv中的至少一种被掩蔽。在一些实施方案中,所述OKT3 scFv或源自OKT3的scFv包括结合CD3 ϵ 的第一抗体或其抗原结合片段(AB1),其中所述AB1被附接到掩蔽部分(MM1),使得所述MM1的偶联降低了所述AB1结合CD3 ϵ 的能力。在一些实施方案中,所述靶向抗体或其抗原结合片段包括第二抗体或其片段,其包括结合第二靶标的第二抗体或其抗原结合片段(AB2),其中所述AB2被附接到掩蔽部分(MM2),使得所述MM2的偶联降低了所述AB2结合所述第二靶标的能力。在一些实施方案中,所述OKT3 scFv或源自OKT3的scFv包括结合CD3 ϵ 的第一抗体或其抗原结合片段(AB1),其中所述AB1被附接到掩蔽部分(MM1),使得所述MM1的偶联降低了所述AB1结合CD3 ϵ 的能力,而所述靶向抗体或其抗原结合片段包括第二抗体或其片段,其包括结合第二靶标的第二抗体或其抗原结合片段(AB2),其中所述AB2被附接到掩蔽部分(MM2),使得所述MM2的偶联降低了所述AB2结合所述第二靶标的能力。

[0563] 在一些实施方案中,接合T细胞的多特异性可活化抗体包括OKT3 scFv或源自OKT3的scFv和癌症靶向抗体或其抗原结合片段,其中所述OKT3 scFv或源自OKT3的scFv和/或所述癌症靶向抗体或其抗原结合部分中的至少一种被掩蔽。在一些实施方案中,所述OKT3 scFv或源自OKT3的scFv包括结合CD3 ϵ 的第一抗体或其抗原结合片段(AB1),其中所述AB1被附接到掩蔽部分(MM1),使得所述MM1的偶联降低了所述AB1结合CD3 ϵ 的能力。在一些实施方案中,所述癌症靶向抗体或其抗原结合片段包括第二抗体或其片段,其包括结合第二、癌症相关的靶标的第二抗体或其抗原结合片段(AB2),其中所述AB2被附接到掩蔽部分(MM2),使得所述MM2的偶联降低了所述AB2结合所述第二、癌症相关的靶标的能力。在一些实施方案

中,所述OKT3 scFv或源自OKT3的scFv包括结合CD3 ϵ 的第一抗体或其抗原结合片段(AB1),其中所述AB1被附接到掩蔽部分(MM1),使得所述MM1的偶联降低了所述AB1结合CD3 ϵ 的能力,而所述癌症靶向抗体或其抗原结合片段包括第二抗体或其片段,其包括结合第二、癌症相关的靶标的第二抗体或其抗原结合片段(AB2),其中所述AB2被附接到掩蔽部分(MM2),使得所述MM2的偶联降低了所述AB2结合所述第二、癌症相关的靶标的能力。

[0564] 在一些实施方案中,接合T细胞的多特异性可活化抗体包括OKT3 scFv或源自OKT3的scFv和癌症靶向IgG抗体或其抗原结合片段,其中所述OKT3 scFv或源自OKT3的scFv和/或所述癌症靶向IgG抗体或其抗原结合部分中的至少一种被掩蔽。在一些实施方案中,所述OKT3 scFv或源自OKT3的scFv包括结合CD3 ϵ 的第一抗体或其抗原结合片段(AB1),其中所述AB1被附接到掩蔽部分(MM1),使得所述MM1的偶联降低了所述AB1结合CD3 ϵ 的能力。在一些实施方案中,所述癌症靶向IgG抗体或其抗原结合片段包括第二抗体或其片段,其包括结合第二、癌症相关的靶标的第二抗体或其抗原结合片段(AB2),其中所述AB2被附接到掩蔽部分(MM2),使得所述MM2的偶联降低了所述AB2结合所述第二、癌症相关的靶标的能力。在一些实施方案中,所述OKT3 scFv或源自OKT3的scFv包括结合CD3 ϵ 的第一抗体或其抗原结合片段(AB1),其中所述AB1被附接到掩蔽部分(MM1),使得所述MM1的偶联降低了所述AB1结合CD3 ϵ 的能力,而所述癌症靶向抗体IgG或其抗原结合片段包括第二抗体或其片段,其包括结合第二、癌症相关的靶标的第二抗体或其抗原结合片段(AB2),其中所述AB2被附接到掩蔽部分(MM2),使得所述MM2的偶联降低了所述AB2结合所述第二、癌症相关的靶标的能力。

[0565] 在一些实施方案中,所述接合T细胞的多特异性可活化抗体包括抗-CTLA-4 scFv,其中所述靶向抗体或其抗原结合片段和/或所述抗-CTLA-4 scFv中的至少一种被掩蔽。在一些实施方案中,所述抗-CTLA-4 scFv包括结合CTLA-4的第一抗体或其抗原结合片段(AB1),其中所述AB1被附接到掩蔽部分(MM1),使得所述MM1的偶联降低了所述AB1结合CTLA-4的能力。在一些实施方案中,所述靶向抗体或其抗原结合片段包括第二抗体或其片段,其包括结合第二靶标的第二抗体或其抗原结合片段(AB2),其中所述AB2被附接到掩蔽部分(MM2),使得所述MM2的偶联降低了所述AB2结合所述第二靶标的能力。在一些实施方案中,所述抗-CTLA-4 scFv包括结合CTLA-4的第一抗体或其抗原结合片段(AB1),其中所述AB1被附接到掩蔽部分(MM1),使得所述MM1的偶联降低了所述AB1结合CTLA-4的能力,而所述靶向抗体或其抗原结合片段包括第二抗体或其片段,其包括结合第二靶标的第二抗体或其抗原结合片段(AB2),其中所述AB2被附接到掩蔽部分(MM2),使得所述MM2的偶联降低了所述AB2结合所述第二靶标的能力。

[0566] 在一些实施方案中,接合T细胞的多特异性可活化抗体包括抗-CTLA-4 scFv和靶向IgG抗体或其抗原结合片段,其中所述抗-CTLA-4 scFv和/或所述靶向IgG抗体或其抗原结合部分中的至少一种被掩蔽。在一些实施方案中,所述抗-CTLA-4 scFv包括结合CTLA-4的第一抗体或其抗原结合片段(AB1),其中所述AB1被附接到掩蔽部分(MM1),使得所述MM1的偶联降低了所述AB1结合CTLA-4的能力。在一些实施方案中,所述靶向IgG抗体或其抗原结合片段包括第二抗体或其片段,其包括结合第二靶标的第二抗体或其抗原结合片段(AB2),其中所述AB2被附接到掩蔽部分(MM2),使得所述MM2的偶联降低了所述AB2结合所述第二靶标的能力。在一些实施方案中,所述抗-CTLA-4 scFv包括结合CTLA-4的第一抗体或其抗原结合片段(AB1),其中所述AB1被附接到掩蔽部分(MM1),使得所述MM1的偶联降低了

所述AB1结合CTLA-4的能力,而所述靶向抗体IgG或其抗原结合片段包括第二抗体或其片段,其包括结合第二靶标的第二抗体或其抗原结合片段(AB2),其中所述AB2被附接到掩蔽部分(MM2),使得所述MM2的偶联降低了所述AB2结合所述第二靶标的能力。

[0567] 在一些实施方案中,所述多抗原靶向抗体和/或多抗原靶向可活化抗体至少包括结合第一靶标和/或第一表位的第一抗体或其抗原结合片段和/或结合第二靶标和第二表位的第二抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述多抗原靶向抗体和/或多抗原靶向可活化抗体结合两种或更多种不同的靶标。在一些实施方案中,所述多抗原靶向抗体和/或多抗原靶向可活化抗体结合相同靶标上的两种或更多种不同的表位。在一些实施方案中,所述多抗原靶向抗体和/或多抗原靶向可活化抗体结合两种或更多种不同的靶标与相同靶标上的两种或更多种不同的表位的组合。

[0568] 在一些实施方案中,包含IgG的多特异性可活化抗体的所述IgG可变结构域被掩蔽。在一些实施方案中,包含scFv的多特异性可活化抗体的所述scFv结构域被掩蔽。在一些实施方案中,多特异性可活化抗体同时具有IgG可变结构域和scFv结构域,其中所述IgG可变结构域中的至少一个与掩蔽部分偶联。在一些实施方案中,多特异性可活化抗体同时具有IgG可变结构域和scFv结构域,其中所述scFv结构域中的至少一个与掩蔽部分偶联。在一些实施方案中,多特异性可活化抗体同时具有IgG可变结构域和scFv结构域,其中所述IgG可变结构域中的至少一个与掩蔽部分偶联并且所述scFv结构域中的至少一个与掩蔽部分偶联。在一些实施方案中,多特异性可活化抗体同时具有IgG可变结构域和scFv结构域,其中所述IgG可变结构域和所述scFv结构域各自与其自己的掩蔽部分偶联。在一些实施方案中,多特异性可活化抗体的一个抗体结构域对靶抗原具有特异性而另一个抗体结构域对T细胞表面抗原具有特异性。在一些实施方案中,多特异性可活化抗体的一个抗体结构域对靶抗原具有特异性而另一个抗体结构域对另一个靶抗原具有特异性。在一些实施方案中,多特异性可活化抗体的一个抗体结构域对靶抗原的一个表位具有特异性而另一个抗体结构域对所述靶抗原的另一个表位具有特异性。

[0569] 在多特异性可活化抗体中,scFv可以被融合至IgG可活化抗体的重链的羧基末端、至IgG可活化抗体的轻链的羧基末端、或至IgG可活化抗体的重链和轻链二者的羧基末端。在多特异性可活化抗体中,scFv可以被融合至IgG可活化抗体的重链的氨基末端、至IgG可活化抗体的轻链的氨基末端、或至IgG可活化抗体的重链和轻链二者的氨基末端。在多特异性可活化抗体中,scFv可以被融合至IgG可活化抗体的一个或多个羧基末端与一个或多个氨基末端的任意组合。在一些实施方案中,连接至可裂解部分(CM)的掩蔽部分(MM)被附接至IgG的抗原结合域并将之掩蔽。在一些实施方案中,连接至可裂解部分(CM)的掩蔽部分(MM)被附接至至少一个scFv的抗原结合域并将之掩蔽。在一些实施方案中,连接至可裂解部分(CM)的掩蔽部分(MM)被附接至IgG的抗原结合域并将之掩蔽,并且连接至可裂解部分(CM)的掩蔽部分(MM)被附接至至少一个scFv的抗原结合域并将之掩蔽。

[0570] 本公开提供了多特异性可活化抗体结构的实例,其包括但不限于以下: $(VL-CL)_2$: $(VH-CH1-CH2-CH3-L4-VH*-L3-VL*-L2-CM-L1-MM)_2$ 、 $(VL-CL)_2$: $(VH-CH1-CH2-CH3-L4-VL*-L3-VH*-L2-CM-L1-MM)_2$ 、 $(MM-L1-CM-L2-VL-CL)_2$: $(VH-CH1-CH2-CH3-L4-VH*-L3-VL*)_2$ 、 $(MM-L1-CM-L2-VL-CL)_2$: $(VH-CH1-CH2-CH3-L4-VL*-L3-VH*)_2$ 、 $(VL-CL)_2$: $(MM-L1-CM-L2-VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)_2$ 、 $(VL-CL)_2$: $(MM-L1-CM-L2-VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)_2$ 、

(MM-L1-CM-L2-VL-CL)₂: (VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)₂、(MM-L1-CM-L2-VL-CL)₂: (VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)₂、(VL-CL-L4-VH*-L3-VL*-L2-CM-L1-MM)₂: (VH-CH1-CH2-CH3)₂、(VL-CL-L4-VL*-L3-VH*-L2-CM-L1-MM)₂: (VH-CH1-CH2-CH3)₂、(MM-L1-CM-L2-VL*-L3-VH*-L4-VL-CL)₂: (VH-CH1-CH2-CH3)₂、(MM-L1-CM-L2-VH*-L3-VL*-L4-VL-CL)₂: (VH-CH1-CH2-CH3)₂、(VL-CL-L4-VH*-L3-VL*-L2-CM-L1-MM)₂: (MM-L1-CM-L2-VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)₂、(VL-CL-L4-VH*-L3-VL*-L2-CM-L1-MM)₂: (MM-L1-CM-L2-VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)₂、(VL-CL-L4-VL*-L3-VH*-L2-CM-L1-MM)₂: (MM-L1-CM-L2-VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)₂、(VL-CL-L4-VL*-L3-VH*-L2-CM-L1-MM)₂: (MM-L1-CM-L2-VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)₂、(VL-CL-L4-VH*-L3-VL*)₂: (MM-L1-CM-L2-VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)₂、(VL-CL-L4-VH*-L3-VL*)₂: (MM-L1-CM-L2-VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)₂、(VL-CL-L4-VL*-L3-VH*)₂: (MM-L1-CM-L2-VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)₂、(VL-CL-L4-VL*-L3-VH*)₂: (MM-L1-CM-L2-VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)₂、(VL-CL-L4-VH*-L3-VL*-L2-CM-L1-MM)₂: (VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)₂、(VL-CL-L4-VH*-L3-VL*-L2-CM-L1-MM)₂: (VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)₂、(VL-CL-L4-VL*-L3-VH*-L2-CM-L1-MM)₂: (VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)₂或(VL-CL-L4-VL*-L3-VH*-L2-CM-L1-MM)₂: (VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)₂,其中:VL和VH代表IgG中包含的、具有第一特异性的轻可变结构域和重可变结构域;VL*和VH*代表scFv中包含的、具有第二特异性的可变结构域;L1是连接掩蔽部分(MM)和可裂解部分(CM)的接头肽;L2是连接可裂解部分(CM)和抗体的接头肽;L3是连接scFv的可变结构域的接头肽;L4是连接具有第一特异性的抗体和具有第二特异性的抗体的接头肽;CL是轻链恒定结构域;而CH1、CH2、CH3是重链恒定结构域。所述第一和第二特异性可针对任何抗原或表位。

[0571] 在接合T细胞的多特异性可活化抗体的一些实施方案中,一种抗原通常是存在于肿瘤细胞或与疾病相关的其它细胞类型表面的抗原,如但不限于表1中所列的任何靶标,如但不限于:EGFR、erbB2、EpCAM、Jagged、PD-L1、B7H3或CD71(转铁蛋白受体),而另一种抗原通常是存在于T细胞、自然杀伤(NK)细胞、骨髓单核细胞、巨噬细胞和/或其它免疫效应细胞表面的刺激性(在本文中也称为活化)或抑制性受体,如但不限于B7-H4、BTLA、CD3、CD4、CD8、CD16a、CD25、CD27、CD28、CD32、CD56、CD137(也被称为TNFRSF9)、CTLA-4、GITR、HVEM、ICOS、LAG3、NKG2D、OX40、PD-1、TIGIT、TIM3或VISTA。赋予所述T细胞表面抗原特异性的抗体结构域也可由结合T细胞受体、NK细胞受体、巨噬细胞受体和/或其它免疫效应细胞受体的配体或配体结构域所取代,如但不限于B7-1、B7-2、B7H3、PD-L1、PD-L2或TNFSF9。在多抗原靶向可活化抗体的一些实施方案中,一种抗原选自表1中所列的靶标,并且另一种抗原选自表1中所列的靶标。

[0572] 在一些实施方案中,所述靶向抗体是抗-EGFR抗体。在一些实施方案中,所述靶向抗体是C225v5,其用于特异性地结合EGFR。在一些实施方案中,所述靶向抗体是C225,其用于特异性地结合EGFR。在一些实施方案中,所述靶向抗体是C225v4,其用于特异性地结合EGFR。在一些实施方案中,所述靶向抗体是C225v6,其用于特异性地结合EGFR。在一些实施方案中,所述靶向抗体是抗-Jagged抗体。在一些实施方案中,所述靶向抗体是4D11,其用于特异性地结合人和小鼠的Jagged 1与Jagged 2。在一些实施方案中,所述靶向抗体是4D11v2,其用于特异性地结合人和小鼠的Jagged 1与Jagged 2。

[0573] 在一些实施方案中,所述靶向抗体可以是可活化抗体的形式。在一些实施方案中,scFv可以是前scFv的形式(参见,例如,W02009/025846、W02010/081173)。

[0574] 在一些实施方案中,scFv用于特异性地结合CD3 ϵ ,并且其是或来源于结合CD3 ϵ 的抗体或其片段,例如,CH2527、FN18、H2C、OKT3、2C11、UCHT1或V9。在一些实施方案中,scFv用于特异性地结合CTLA-4(在本文中也称为CTLA和CTLA4)。

[0575] 在一些实施方案中,所述抗-CTLA-4 scFv包含氨基酸序列:

```
GGGSGGGSGSGGGSGGGSGGGEIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ  
QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTF  
[0576] GGGTKVEIKRSGGSTITSYNVYYTKLSSSGTQVQLVQTGGGVVQPGRSLRLSCAASGSTFS  
SYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT  
AVYYCATNSLYWYFDLWGRGTLVTVSSAS (SEQ ID NO: 692)
```

[0577] 在一些实施方案中,所述抗-CTLA-4 scFv包含与SEQ ID NO: 692的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或以上同一性的氨基酸序列。

[0578] 在一些实施方案中,所述抗-CD3 ϵ scFv包含氨基酸序列:

```
GGGSGGGSGSGGGSGGGSGGGGQVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVK  
QRPQGQLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTDDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARY  
[0579] YDDHYCLDYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGSGGGGSQIVLTQSPAISASPGKEKVTMTCSAS  
SSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYC  
QQWSSNPFTFGSGTKLEINR (SEQ ID NO: 693)
```

[0580] 在一些实施方案中,所述抗-CD3 ϵ scFv包含与SEQ ID NO: 693的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或以上同一性的氨基酸序列。

[0581] 在一些实施方案中,scFv用于特异性地结合一种或多种T细胞、一种或多种NK细胞和/或一种或多种巨噬细胞。在一些实施方案中,scFv用于特异性地结合选自B7-H4、BTLA、CD3、CD4、CD8、CD16a、CD25、CD27、CD28、CD32、CD56、CD137、CTLA-4、GITR、HVEM、ICOS、LAG3、NKG2D、OX40、PD-1、TIGIT、TIM3或VISTA的靶标。

[0582] 在一些实施方案中,多特异性可活化抗体也包含结合至AB的试剂。在一些实施方案中,所述试剂是治疗剂。在一些实施方案中,所述试剂是抗肿瘤剂。在一些实施方案中,所述试剂是毒素或其片段。在一些实施方案中,所述试剂通过接头结合至所述多特异性可活化抗体。在一些实施方案中,所述试剂通过可裂解的接头结合至AB。在一些实施方案中,所述试剂通过接头结合至AB,所述接头包含至少一种uPA可裂解的底物序列或至少一种蛋白裂解酶可裂解的底物序列。在一些实施方案中,所述接头是不可裂解的接头。在一些实施方案中,所述试剂是微管抑制剂。在一些实施方案中,所述试剂是核酸损伤剂,如DNA烷化剂或DNA嵌入剂或其它DNA损伤剂。在一些实施方案中,所述接头是可裂解的接头。在一些实施方案中,所述试剂选自表4中所列的试剂。在一些实施方案中,所述试剂是多拉司他汀。在一些实施方案中,所述试剂是auristatin或其衍生物。在一些实施方案中,所述试剂是auristatin E或其衍生物。在一些实施方案中,所述试剂是单甲基auristatin E(MMAE)。在一些实施方案中,所述试剂是单甲基auristatin D(MMAD)。在一些实施方案中,所述试剂是美登醇或美登醇衍生物。在一些实施方案中,所述试剂是DM1或DM4。在一些实施方案中,所

述试剂是多卡霉素或其衍生物。在一些实施方案中,所述试剂是卡奇霉素或其衍生物。在一些实施方案中,所述试剂是吡咯并苯并二氮杂卓(pyrrolobenzodiazepine)。

[0583] 在一些实施方案中,多特异性可活化抗体也包含可检测的部分。在一些实施方案中,所述可检测的部分是诊断剂。

[0584] 在一些实施方案中,多特异性可活化抗体天然含有一个或多个二硫键。在一些实施方案中,多特异性可活化抗体可经工程改造以包含一个或多个二硫键。

[0585] 本公开也提供了编码本文所述的多特异性可活化抗体的分离的核酸分子,以及包含这些分离的核酸序列的载体。本公开提供了生产多特异性可活化抗体的方法,其通过在导致该可活化抗体表达的条件下培养细胞而实现,其中所述细胞包含此类核酸分子。在一些实施方案中,所述细胞包含此类载体。

[0586] 本公开也提供了生产本公开的多特异性可活化抗体的方法,其通过以下实现:(a)在导致所述多特异性可活化抗体表达的条件下培养包含编码所述多特异性可活化抗体的核酸构建体的细胞,并且(b)回收所述多特异性可活化抗体。

[0587] 本公开也提供了多特异性可活化抗体和/或多特异性可活化抗体组合物,其包括至少:特异性地结合第一靶标或第一表位的第一抗体或其抗原结合片段(AB1)和结合第二靶标或第二表位的第二抗体或其抗原结合片段(AB2),其中至少AB1与掩蔽部分(MM1)偶联或以其它方式附接其上,使得所述MM1的偶联降低了AB1结合其靶标的能力。在一些实施方案中,MM1通过第一可裂解部分(CM1)序列与AB1偶联,所述CM1序列包含蛋白酶(例如,与AB1的靶标共定位于个体中治疗部位或诊断部位的蛋白酶)的底物。本文提供的多特异性可活化多特异性抗体在循环中是稳定的,在预期的治疗和/或诊断位点被活化,但在正常的,即,健康组织中不被活化,并且,当被活化时,表现出至少与对应的、未修饰的多特异性抗体相当的对AB1的靶标的结合。

[0588] 在一些实施方案中,所述多特异性可活化抗体在MM1与CM1之间包含连接肽。

[0589] 在一些实施方案中,所述多特异性可活化抗体在CM1与AB1之间包含连接肽。

[0590] 在一些实施方案中,可活化抗体包含第一连接肽(LP1)和第二连接肽(LP2),并且处于未裂解状态的多特异性可活化抗体的至少一部分具有如下从N-末端到C-末端的结构排列:MM1-LP1-CM1-LP2-AB1 或 AB1-LP2-CM1-LP1-MM1。在一些实施方案中,这两个连接肽不需要彼此相同。

[0591] 在一些实施方案中,LP1或LP2中的至少一者包含选自 $(GS)_n$, $(GGS)_n$, $(GSGGS)_n$ (SEQ ID NO: 385)和 $(GGGS)_n$ (SEQ ID NO: 386)的氨基酸序列,其中 n 是 ≥ 1 的整数。在一些实施方案中,LP1或LP2中的至少一者包含选自GGSG (SEQ ID NO: 387)、GGSGG (SEQ ID NO: 388)、GSGSG (SEQ ID NO: 389)、GSGGG (SEQ ID NO: 390)、GGGSG (SEQ ID NO: 391)和GSSSG (SEQ ID NO: 392)的氨基酸序列。

[0592] 在一些实施方案中,所述多特异性可活化抗体包括至少:特异性结合第一靶标或第一表位的第一抗体或其抗原结合片段(AB1)和特异性结合第二靶标或第二表位的第二抗体或其抗原结合片段(AB2)。在一些实施方案中,所述多特异性可活化抗体中的每个AB均独立地选自单克隆抗体、结构域抗体、单链、Fab片段、 $F(ab')_2$ 片段、scFv、scab、dAb、单结构域重链抗体和单结构域轻链抗体。在一些实施方案中,所述多特异性可活化抗体中的每个AB均是啮齿类(例如小鼠或大鼠)的、嵌合的、人源化的或全人源的单克隆抗体。

[0593] 在一些实施方案中,所述多特异性可活化抗体中的每个AB均具有约100 nM或更低的平衡解离常数以结合至其对应的靶标或表位。

[0594] 在一些实施方案中,MM1结合至其对应的AB的平衡解离常数大于AB对其对应的靶标或表位的平衡解离常数。

[0595] 在一些实施方案中,MM1结合至其对应的AB的平衡解离常数不超过AB对其对应的靶标或表位的平衡解离常数。

[0596] 在一些实施方案中,当所述多特异性可活化抗体处于裂解状态时,MM1不妨碍其对应的AB结合至对应的靶标或表位或不与之竞争。

[0597] 在一些实施方案中,MM1是长约2至40个氨基酸的多肽。在一些实施方案中,所述多特异性可活化抗体中的每个MM均是长度不超过40个氨基酸的多肽。

[0598] 在一些实施方案中,MM1具有不同于对应的AB的靶标的多肽序列。

[0599] 在一些实施方案中,MM1的多肽序列与对应的AB的任何天然结合伴侣的同一性不超过50%。在一些实施方案中,MM1的多肽序列与对应的AB的任何天然结合伴侣的同一性不超过25%。在一些实施方案中,MM1的多肽序列与对应的AB的任何天然结合伴侣的同一性不超过10%。

[0600] 在一些实施方案中,MM1的偶联降低了对应的AB结合其靶标或表位的能力,使得当AB偶联至MM1时对其对应的靶标或表位的解离常数(K_d)大于当AB未偶联至MM1时对其对应的靶标或表位的 K_d 至少20倍。

[0601] 在一些实施方案中,MM1的偶联降低了对应的AB结合其靶标或表位的能力,使得当AB偶联至MM1时对其对应的靶标或表位的解离常数(K_d)大于当AB未偶联至MM1时对其对应的靶标或表位的 K_d 至少40倍。

[0602] 在一些实施方案中,MM1的偶联降低了对应的AB结合其靶标或表位的能力,使得当AB偶联至MM1时对其对应的靶标或表位的解离常数(K_d)大于当AB未偶联至MM1时对其对应的靶标或表位的 K_d 至少100倍。

[0603] 在一些实施方案中,MM1的偶联降低了对应的AB结合其靶标或表位的能力,使得当AB偶联至MM1时对其对应的靶标或表位的解离常数(K_d)大于当AB未偶联至MM1时对其对应的靶标或表位的 K_d 至少1000倍。

[0604] 在一些实施方案中,MM1的偶联降低了对应的AB结合其靶标或表位的能力,使得当AB偶联至MM时对其对应的靶标或表位的解离常数(K_d)大于当AB未偶联至MM时对其对应的靶标或表位的 K_d 至少10,000倍。

[0605] 在一些实施方案中,MM1是选自本文所公开的MM的氨基酸序列。

[0606] 在一些实施方案中,多特异性可活化抗体包含至少:第二掩蔽部分(MM2),当所述多特异性可活化抗体处于未裂解状态时,所述MM2抑制AB2与其靶标的结合,以及与AB2偶联的第二可裂解部分(CM2),其中所述CM2是用作第二蛋白酶的底物的多肽。在一些实施方案中,CM2是长度不超过15个氨基酸的多肽。在一些实施方案中,所述第二蛋白酶与所述第二靶标或表位共定位于组织中,并且其中当所述多特异性可活化抗体暴露于所述第二蛋白酶时,所述第二蛋白酶裂解所述多特异性可活化抗体中的CM2。在一些实施方案中,所述第一蛋白酶和所述第二蛋白酶与所述第一靶标或表位和所述第二靶标或表位共定位于组织中。在一些实施方案中,所述第一蛋白酶和所述第二蛋白酶是相同的蛋白酶。在一些实施方案

中,CM1和CM2是相同蛋白酶的不同的底物。在一些实施方案中,所述蛋白酶选自表7中所示的那些。在一些实施方案中,所述第一蛋白酶和所述第二蛋白酶是不同的蛋白酶。在一些实施方案中,所述第一蛋白酶和所述第二蛋白酶是选自表7中所示的那些的不同的蛋白酶。

[0607] 在一些实施方案中,所述多特异性可活化抗体中的每个MM(例如,MM1和至少MM2)结合至其对应的AB的平衡解离常数均大于AB对其对应的靶标或表位的平衡解离常数。

[0608] 在一些实施方案中,所述多特异性可活化抗体中的每个MM结合至其对应的AB的平衡解离常数均不超过AB对其对应的靶标或表位的平衡解离常数。

[0609] 在一些实施方案中,当所述多特异性可活化抗体处于裂解状态时,所述多特异性可活化抗体中的每个MM均不妨碍其对应的AB结合至对应的靶标或表位或不与之竞争。

[0610] 在一些实施方案中,所述多特异性可活化抗体中的每个MM均是长约2至40个氨基酸的多肽。在一些实施方案中,所述多特异性可活化抗体中的每个MM均是长度不超过40个氨基酸的多肽。

[0611] 在一些实施方案中,所述多特异性可活化抗体中的每个MM均具有不同于对应的AB的靶标的多肽序列。

[0612] 在一些实施方案中,所述多特异性可活化抗体中的每个MM的多肽序列与对应的AB的任何天然结合伴侣的同一性均不超过50%。在一些实施方案中,所述多特异性可活化抗体中的每个MM的多肽序列与对应的AB的任何天然结合伴侣的同一性均不超过25%。在一些实施方案中,所述多特异性可活化抗体中的每个MM的多肽序列与对应的AB的任何天然结合伴侣的同一性均不超过10%。

[0613] 在一些实施方案中,每个MM的偶联均降低了对应的AB结合其靶标或表位的能力,使得当AB偶联至MM时对其对应的靶标或表位的解离常数(K_d)大于当AB未偶联至MM时对其对应的靶标或表位的 K_d 至少20倍。

[0614] 在一些实施方案中,每个MM的偶联均降低了对应的AB结合其靶标或表位的能力,使得当AB偶联至MM时对其对应的靶标或表位的解离常数(K_d)大于当AB未偶联至MM时对其对应的靶标或表位的 K_d 至少40倍。

[0615] 在一些实施方案中,每个MM的偶联均降低了对应的AB结合其靶标或表位的能力,使得当AB偶联至MM时对其对应的靶标或表位的解离常数(K_d)大于当AB未偶联至MM时对其对应的靶标或表位的 K_d 至少100倍。

[0616] 在一些实施方案中,每个MM的偶联均降低了对应的AB结合其靶标或表位的能力,使得当AB偶联至MM时对其对应的靶标或表位的解离常数(K_d)大于当AB未偶联至MM时对其对应的靶标或表位的 K_d 至少1000倍。

[0617] 在一些实施方案中,每个MM的偶联均降低了对应的AB结合其靶标或表位的能力,使得当AB偶联至MM时对其对应的靶标或表位的解离常数(K_d)大于当AB未偶联至MM时对其对应的靶标或表位的 K_d 至少10,000倍。

[0618] 在一些实施方案中,每个MM均是选自本文所公开的MM的氨基酸序列。

[0619] 在一些实施方案中,CM1和/或CM2中的至少一者被选自uPA和蛋白裂解酶的至少一种蛋白酶所裂解。在一些实施方案中,CM1和/或CM2中的至少一者包含选自以下的氨基酸序列:表8A-8J中所示的核心CM共有序列、表8A-8J中所示的核心CM共有序列的亚属、基于表8A-8J中所示的核心CM共有序列之一的扩展的共有序列。在一些实施方案中,所述扩展的共

有序列是：表9A-9J-3中所示的共有序列、表10A-10D中所示的核心CM共有序列、表10A-10D中所示的核心CM共有序列的亚属以及表11A-11D中所示的共有序列。

[0620] 在一些实施方案中，CM1和/或CM2中的至少一者包含选自SEQ ID NO: 163-267的氨基酸序列。

[0621] 在一些实施方案中，裂解所述第一可裂解部分(CM1)序列的蛋白酶与所述多特异性可活化抗体中的AB1的靶标共定位在组织中，并且当所述多特异性可活化抗体暴露于所述蛋白酶时，所述蛋白酶裂解所述多特异性可活化抗体中的CM1。

[0622] 在一些实施方案中，所述多特异性可活化抗体包含不止一个可裂解部分序列，并且裂解至少一个可裂解部分序列的蛋白酶与所述多特异性可活化抗体中的至少一个AB区的靶标共定位在组织中，并且当所述多特异性可活化抗体暴露于所述蛋白酶时，所述蛋白酶裂解所述多特异性可活化抗体中的CM。

[0623] 在一些实施方案中，每个CM(例如，CM1和至少CM2)均位于多特异性可活化抗体中，使得在未裂解状态下，多特异性可活化抗体与AB区之一的靶标结合的发生减少，其平衡解离常数大于未修饰的AB与其靶标结合的平衡解离常数至少两倍，而在裂解状态下，所述AB结合其靶标。

[0624] 在一些实施方案中，每个CM(例如，CM1和至少CM2)均位于多特异性可活化抗体中，使得在未裂解状态下，多特异性可活化抗体与AB区之一的靶标结合的发生减少，其平衡解离常数大于未修饰的AB与其靶标结合的平衡解离常数至少三倍，而在裂解状态下，所述AB结合其靶标。

[0625] 在一些实施方案中，每个CM(例如，CM1和至少CM2)均位于多特异性可活化抗体中，使得在未裂解状态下，多特异性可活化抗体与AB区之一的靶标结合的发生减少，其平衡解离常数大于未修饰的AB与其靶标结合的平衡解离常数至少四倍，而在裂解状态下，所述AB结合其靶标。

[0626] 在一些实施方案中，每个CM(例如，CM1和至少CM2)均位于多特异性可活化抗体中，使得在未裂解状态下，多特异性可活化抗体与AB区之一的靶标结合的发生减少，其平衡解离常数大于未修饰的AB与其靶标结合的平衡解离常数至少五倍，而在裂解状态下，所述AB结合其靶标。

[0627] 在一些实施方案中，每个CM(例如，CM1和至少CM2)均位于多特异性可活化抗体中，使得在未裂解状态下，多特异性可活化抗体与AB区之一的靶标结合的发生减少，其平衡解离常数大于未修饰的AB与其靶标结合的平衡解离常数至少十倍，而在裂解状态下，所述AB结合其靶标。

[0628] 在一些实施方案中，每个CM(例如，CM1和至少CM2)均位于多特异性可活化抗体中，使得在未裂解状态下，多特异性可活化抗体与AB区之一的靶标结合的发生减少，其平衡解离常数大于未修饰的AB与其靶标结合的平衡解离常数至少20倍，而在裂解状态下，所述AB结合其靶标。

[0629] 在一些实施方案中，每个CM均位于多特异性可活化抗体中，使得在未裂解状态下，多特异性可活化抗体与AB区之一的靶标结合的发生减少，其平衡解离常数大于未修饰的AB与其靶标结合的平衡解离常数至少40倍，而在裂解状态下，所述AB结合其靶标。

[0630] 在一些实施方案中，每个CM均位于多特异性可活化抗体中，使得在未裂解状态下，

多特异性可活化抗体与AB区之一的靶标结合的发生减少,其平衡解离常数大于未修饰的AB与其靶标结合的平衡解离常数至少50倍,而在裂解状态下,所述AB结合其靶标。

[0631] 在一些实施方案中,每个CM均位于多特异性可活化抗体中,使得在未裂解状态下,多特异性可活化抗体与AB区之一的靶标结合的发生减少,其平衡解离常数大于未修饰的AB与其靶标结合的平衡解离常数至少100倍,而在裂解状态下,所述AB结合其靶标。

[0632] 在一些实施方案中,每个CM均位于多特异性可活化抗体中,使得在未裂解状态下,多特异性可活化抗体与AB区之一的靶标结合的发生减少,其平衡解离常数大于未修饰的AB与其靶标结合的平衡解离常数至少200倍,而在裂解状态下,所述AB结合其靶标。

[0633] 在一些实施方案中,所述多特异性可活化抗体中的每个CM均是最多长15个氨基酸的多肽。

[0634] 在一些实施方案中,所述多特异性可活化抗体中的至少一个CM包含选自SEQ ID NO: 163-267的氨基酸序列,而另一个CM包含氨基酸序列LSGRSDNH (SEQ ID NO: 406)。在一些实施方案中,至少一个CM包含氨基酸序列LSGRSDNH (SEQ ID NO: 406)。在一些实施方案中,选择至少一个可裂解部分以与特定的蛋白酶(例如已知与所述多特异性可活化抗体的至少一个靶标共定位的蛋白酶)一起使用。例如,适用于本公开的多特异性可活化抗体的可裂解部分被至少一种蛋白酶(如尿激酶、豆荚蛋白和/或蛋白裂解酶(在本文中也称为MT-SP1或MTSP1))所裂解。在一些实施方案中,合适的可裂解部分包含选自SEQ ID NO: 163-267的至少一种氨基酸序列。

[0635] 在一些实施方案中,一个CM是选自uPA和蛋白裂解酶的至少一种蛋白酶的底物,而所述多特异性可活化抗体中的另一个CM是选自表7中所示的那些的蛋白酶的底物。在一些实施方案中,所述蛋白酶选自uPA、豆荚蛋白、蛋白裂解酶、ADAM17、BMP-1、TMPRSS3、TMPRSS4、中性粒细胞弹性蛋白酶、MMP-7、MMP-9、MMP-12、MMP-13和MMP-14。在一些实施方案中,所述蛋白酶是组织蛋白酶如但不限于组织蛋白酶S。在一些实施方案中,所述多特异性可活化抗体中的每个CM均是选自uPA(尿激酶型纤溶酶原激活物)、豆荚蛋白和蛋白裂解酶的蛋白酶的底物。在一些实施方案中,所述蛋白酶包括uPA。在一些实施方案中,所述蛋白酶包括豆荚蛋白。在一些实施方案中,所述蛋白酶包括蛋白裂解酶。

[0636] 在一些实施方案中,所述多特异性可活化抗体中的至少一个CM是至少两种蛋白酶的底物。在一些实施方案中,所述多特异性可活化抗体中的至少一个CM是至少两种蛋白酶的底物,其中所述蛋白酶之一选自uPA和蛋白裂解酶,而另一种蛋白酶选自表7中所示的那些。在一些实施方案中,所述多特异性可活化抗体中的至少一个CM是选自uPA、豆荚蛋白和蛋白裂解酶的至少两种蛋白酶的底物。

[0637] 在一些实施方案中,多特异性可活化抗体包含至少第一CM(CM1)和第二CM(CM2)。在一些实施方案中,CM1和CM2是将MM与AB接合的单个可裂解接头的一部分。在一些实施方案中,CM1是将MM1与AB1接合的可裂解接头的一部分,而CM2是将MM2与AB2接合的单独的可裂解接头的一部分。在一些实施方案中,多特异性可活化抗体包含两个以上的CM。在一些实施方案中,此类多特异性可活化抗体包含两个以上的CM和两个以上的MM。在一些实施方案中,CM1和CM2各自是长度不超过15个氨基酸的多肽。在一些实施方案中,所述第一CM和所述第二CM中的至少一个是用作选自表7中所示的那些的蛋白酶的底物的多肽。在一些实施方案中,所述第一CM和所述第二CM中的至少一个是用作选自uPA、豆荚蛋白和蛋白裂解酶的蛋

白酶的底物的多肽。在一些实施方案中,所述第一CM在靶组织中被选自uPA、豆荚蛋白和蛋白裂解酶的第一裂解剂所裂解,而所述第二CM在靶组织中被第二裂解剂所裂解。在一些实施方案中,另一种蛋白酶选自表7中所示的那些。在一些实施方案中,所述第一裂解剂和所述第二裂解剂是选自表7中所列的那些的相同的蛋白酶,而所述第一CM和所述第二CM是该酶的不同底物。在一些实施方案中,所述第一裂解剂和所述第二裂解剂是选自uPA、豆荚蛋白和蛋白裂解酶的相同的蛋白酶,而所述第一CM和所述第二CM是该酶的不同底物。在一些实施方案中,所述第一裂解剂和所述第二裂解剂是选自表7中所列的那些的相同的蛋白酶,而所述第一CM和所述第二CM是相同的底物。在一些实施方案中,第一裂解剂和第二裂解剂是不同的蛋白酶。在一些实施方案中,所述第一裂解剂和所述第二裂解剂是选自表7中所示的那些不同的蛋白酶。在一些实施方案中,第一裂解剂和第二裂解剂共定位在靶组织中。在一些实施方案中,第一CM和第二CM在靶组织中被至少一种裂解剂所裂解。

[0638] 在一些实施方案中,多特异性可活化抗体暴露于蛋白酶并被其所裂解,使得在活化或裂解状态下,在所述蛋白酶将CM裂解后,该活化的多特异性可活化抗体包含轻链氨基酸序列,所述轻链氨基酸序列包含LP2和/或CM序列的至少一部分。

[0639] 本公开也提供了包含多特异性可活化抗体的组合物和方法,所述多特异性可活化抗体包含至少:特异性地结合靶标的第一抗体或抗体片段(AB1)和第二抗体或抗体片段(AB2),其中至少所述多特异性可活化抗体中的第一AB与掩蔽部分(MM1)偶联,所述偶联降低了AB1结合其靶标的能力。在一些实施方案中,每个AB均与MM偶联而降低了其对应的AB结合各自靶标的能力。例如,在双特异性可活化抗体的实施方案中,AB1与第一掩蔽部分(MM1)偶联而降低了AB1结合其靶标的能力,而AB2与第二掩蔽部分(MM2)偶联而降低了AB2结合其靶标的能力。在一些实施方案中,多特异性可活化抗体包含两个以上的AB区;在此类实施方案中,对于所述多特异性可活化抗体中的每个AB而言,AB1与第一掩蔽部分(MM1)偶联而降低了AB1结合其靶标的能力,AB2与第二掩蔽部分(MM2)偶联而降低了AB2结合其靶标的能力,AB3与第三掩蔽部分(MM3)偶联而降低了AB3结合其靶标的能力,以此类推。

[0640] 在一些实施方案中,所述多特异性可活化抗体还包含至少一个可裂解部分(CM),所述CM是蛋白酶的底物,其中所述CM将MM连接至AB。例如,在一些实施方案中,所述多特异性可活化抗体包含至少:特异性地结合靶标的第一抗体或抗体片段(AB1)和第二抗体或抗体片段(AB2),其中至少所述多特异性可活化抗体中的第一AB与掩蔽部分(MM1)通过第一裂解部分(CM1)偶联,所述偶联降低了AB1结合其靶标的能力。在一些双特异性可活化抗体的实施方案中,AB1与MM1通过CM1偶联,而AB2与第二掩蔽部分(MM2)通过第二可裂解部分(CM2)偶联,所述偶联降低了AB2结合其靶标的能力。在一些实施方案中,多特异性可活化抗体包含两个以上的AB区;在这些实施方案中的一些中,对于所述多特异性可活化抗体中的每个AB而言,AB1与MM1通过CM1偶联,AB2与MM2通过CM2偶联,而AB3与第三掩蔽部分(MM3)通过第三可裂解部分(CM3)偶联而降低了AB3结合其靶标的能力,以此类推。

[0641] 具有非结合空间位阻部分或非结合空间位阻部分的结合伴侣的可活化抗体

[0642] 本公开也提供了包含非结合空间位阻部分(NB)或非结合空间位阻部分的结合伴侣(BP)的可活化抗体,其中所述BP募集或以其它方式吸引所述NB至所述可活化抗体。本文提供的可活化抗体包括,例如,包含非结合空间位阻部分(NB)、可裂解接头(CL)和结合靶标的抗体或抗体片段(AB)的可活化抗体;包含非结合空间位阻部分的结合伴侣(BP)、CL和AB

的可活化抗体；以及包含已募集了NB的BP、CL和结合靶标的AB的可活化抗体。这样的可活化抗体在本文中被称为“含NB的可活化抗体”：其中NB共价连接至CL和所述可活化抗体的AB，或通过与BP的相互作用而相连，所述BP共价连接至CL和所述可活化抗体的AB。所谓可活化或可切换指的是：当所述可活化抗体处于被抑制、被掩蔽或未裂解的状态（即，第一构象）时，所述可活化抗体具有第一靶标结合水平，而当所述可活化抗体处于未被抑制、未被掩蔽和/或裂解状态（即，第二构象）时，其具有第二靶标结合水平，其中所述第二靶标结合水平大于所述第一靶标结合水平。可活化抗体组合物相比常规的抗体治疗可具有提高的生物利用度和更有利的生物分布。

[0643] 在一些实施方案中，可活化抗体提供了减小的、可能以其它方式由AB在非治疗位点和/或非诊断位点的结合（如果AB对此类位点的结合没有被掩蔽或以其它方式抑制）引起的毒性和/或不良副作用。

[0644] 在一个实施方案中，所述可活化抗体包含非结合空间位阻部分（NB）、可裂解接头（CL）和特异性地结合靶标的抗体或抗体部分（AB），其中NB是不会特异性地结合AB的多肽；CL是包含酶的底物（S）的多肽；CL的布置方式使得在未裂解状态下，NB妨碍AB与靶标结合，而在裂解状态下，NB不妨碍AB与靶标结合；并且NB不抑制CL被所述酶裂解。如本文所用并由始至终，术语多肽指代包含至少两个氨基酸残基的任何多肽，包括更大的多肽、全长蛋白质及其片段，而术语多肽不限于单链多肽并且可包括多单元（例如，多链）多肽。在多肽具有更短长度（例如，总共小于50个氨基酸）的情况下，术语肽和多肽在本文中可互换使用，而在多肽具有更长长度（例如，50个氨基酸或以上）的情况下，术语多肽和蛋白质在本文中可互换使用。

[0645] 在一个实施方案中，所述可活化抗体包含非结合空间位阻部分（NB）、可裂解接头（CL）和特异性地结合靶标的抗体或抗体部分（AB），其中：(i) NB包含不会特异性地结合AB的多肽；(ii) CL是包含酶（例如，选自蛋白裂解酶和uPA的蛋白酶）的底物（S）的、最多长50个氨基酸的多肽；(iii) CL的布置方式使得在未裂解状态下，NB妨碍AB与靶标结合，而在裂解状态下，NB不妨碍AB与靶标结合；并且(iv) NB不抑制CL被所述酶裂解。例如，CL最多长15个氨基酸、最多长20个氨基酸、最多长25个氨基酸、最多长30个氨基酸、最多长35个氨基酸、最多长40个氨基酸、最多长45个氨基酸、最多长50个氨基酸、长度在10-50个氨基酸的范围内、长度在15-50个氨基酸的范围内、长度在20-50个氨基酸的范围内、长度在25-50个氨基酸的范围内、长度在30-50个氨基酸的范围内、长度在35-50个氨基酸的范围内、长度在40-50个氨基酸的范围内、长度在45-50个氨基酸的范围内、长度在10-40个氨基酸的范围内、长度在15-40个氨基酸的范围内、长度在20-40个氨基酸的范围内、长度在25-40个氨基酸的范围内、长度在30-40个氨基酸的范围内、长度在35-40个氨基酸的范围内、长度在10-30个氨基酸的范围内、长度在15-30个氨基酸的范围内、长度在20-30个氨基酸的范围内、长度在25-30个氨基酸的范围内、长度在10-20个氨基酸的范围内或长度在10-15个氨基酸的范围内。

[0646] 在一个实施方案中，所述可活化抗体包含非结合空间位阻部分（NB）、可裂解接头（CL）和特异性地结合靶标的抗体或抗体部分（AB），其中：(i) NB包含不会特异性地结合AB的多肽；(ii) CL是包含酶（例如，选自蛋白裂解酶和uPA的蛋白酶）的底物（S）的多肽；(iii) CL的布置方式使得在未裂解状态下，NB妨碍AB与靶标结合，而在裂解状态下，NB不妨碍AB与

靶标结合；(iv) NB不抑制CL被所述酶裂解；并且(v) 所述可活化抗体在未裂解状态下具有如下从N-末端到C-末端的结构排列：NB-CL-AB 或 AB-CL-NB。

[0647] 在一个实施方案中，所述可活化抗体包含非结合空间位阻部分(NB)、可裂解接头(CL)和特异性地结合靶标的抗体或抗体片段(AB)，其中：(i) NB包含不会特异性地结合AB的多肽；(ii) CL是包含酶(例如，选自蛋白裂解酶和uPA的蛋白酶)的底物(S)的多肽；(iii) CL的布置方式使得在未裂解状态下，NB妨碍AB与靶标结合，而在裂解状态下，NB不妨碍AB与靶标结合，并且其中在未裂解的可活化抗体中的NB使AB结合靶标的能力相比裂解的AB结合靶标的能力降低了至少50%，例如，至少60%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少100%；并且(iv) NB不抑制CL被所述酶裂解。AB结合靶标能力的降低，例如，使用本文所述的测定法或体外靶位移测定法如例如在PCT公布号W02009/025846和W02010/081173中所述的测定法来测定。

[0648] 在一个实施方案中，所述可活化抗体包含非结合空间位阻部分的结合伴侣(BP)、可裂解接头(CL)和特异性地结合靶标的抗体或抗体部分(AB)，其中BP是在暴露于NB时与之结合的多肽；NB不会特异性地结合AB；CL是包含酶(例如，选自蛋白裂解酶和uPA的蛋白酶)的底物(S)的多肽；CL的布置方式使得在未裂解状态下在存在NB的情况下，NB妨碍AB与靶标结合，而在裂解状态下，NB不妨碍AB与靶标结合并且BP不妨碍AB与靶标结合；并且NB和BP不抑制CL被所述酶裂解。在本实施方案的一些实例中，所述可活化抗体的BP任选地与NB结合。在一个实施方案中，NB由所述可活化抗体的BP体内募集。

[0649] 在这些可活化抗体的实施方案中任一者的一些实例中，所述可活化抗体被配制成组合物。在这些实施方案中的一些中，所述组合物也包含NB，其中所述NB与所述包含BP、CL和AB的可活化抗体共配制。在本实施方案的一些实例中，BP选自白蛋白结合肽、纤维蛋白原结合肽、纤连蛋白结合肽、血红蛋白结合肽、转铁蛋白结合肽、免疫球蛋白结构域结合肽以及其它血清蛋白质结合肽。

[0650] 在这些可活化抗体的实施方案中任一者的一些实例中，NB是可溶性球状蛋白质。在这些可活化抗体的实施方案中任一者的一些实例中，NB是在血液中循环的蛋白质。在这些可活化抗体的实施方案中任一者的一些实例中，NB选自白蛋白、纤维蛋白原、纤连蛋白、血红蛋白、转铁蛋白、免疫球蛋白结构域以及其它血清蛋白质。

[0651] 在这些可活化抗体的实施方案中任一者的一些实例中，CL是包含选自蛋白裂解酶和uPA的蛋白酶的底物(S)的多肽。在这些可活化抗体的实施方案中任一者的一些实例中，蛋白酶与靶标共定位在组织中，并且当所述可活化抗体暴露于所述蛋白酶时，所述蛋白酶裂解所述可活化抗体中的CM。在这些可活化抗体的实施方案中任一者的一些实例中，CL是最长达50个氨基酸的多肽。在这些可活化抗体的实施方案中任一者的一些实例中，CL是包含底物(S)的多肽，其最多长15个氨基酸，例如，长3个氨基酸、长4个氨基酸、长5个氨基酸、长6个氨基酸、长7个氨基酸、长8个氨基酸、长9个氨基酸、长10个氨基酸、长11个氨基酸、长12个氨基酸、长13个氨基酸、长14个氨基酸或长15个氨基酸。

[0652] 在这些可活化抗体的实施方案中任一者的一些实例中，所述可活化抗体在未裂解状态下具有如下从N-末端到C-末端的结构排列：NB-CL-AB、AB-CL-NB、BP-CL-AB 或 AB-CL-BP。在可活化抗体包含BP并且可活化抗体在存在对应的NB的情况下的实施方案中，所述可活化抗体在未裂解状态下具有如下从N-末端到C-末端的结构排列：NB:BP-CM-AB 或 AB-

CM-BP:NB,其中“:”代表NB和BP之间的相互作用(例如,结合)。

[0653] 在这些可活化抗体的实施方案中任一者的一些实例中,所述可活化抗体包含抗体或其抗原结合片段,其特异性地结合给定靶标并且其是单克隆抗体、结构域抗体、单链、Fab片段、F(ab')₂片段、scFv、scab、dAb、单结构域重链抗体或单结构域轻链抗体。在一些实施方案中,此类结合靶标的抗体或其免疫活性片段是小鼠、其它啮齿类动物、嵌合、人源化或全人源单克隆抗体。

[0654] 在这些可活化抗体的实施方案中任一者的一些实例中,所述可活化抗体包含可变重链区和可变轻链区的组合,所述可变重链区包含本文提供的氨基酸序列,而所述可变轻链区包含本文提供的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述可活化抗体包含可变重链区和可变轻链区的组合,所述可变重链区包含与本文提供的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或以上同一性的氨基酸序列,而所述可变轻链区包含与本文提供的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或以上同一性的氨基酸序列。

[0655] 在这些可活化抗体的实施方案中任一者的一些实例中,所述可活化抗体也包含结合至AB的试剂。在一些实施方案中,所述试剂是治疗剂。在一些实施方案中,所述试剂是抗肿瘤剂。在一些实施方案中,所述试剂是毒素或其片段。在一些实施方案中,所述试剂通过接头结合至AB。在一些实施方案中,所述接头是可裂解的接头。在一些实施方案中,所述试剂通过不可裂解的接头结合至AB。在一些实施方案中,所述试剂选自表3中所列的试剂。在一些实施方案中,所述试剂是微管抑制剂。在一些实施方案中,所述试剂是核酸损伤剂,如DNA烷化剂或DNA嵌入剂或其它DNA损伤剂。在一些实施方案中,所述试剂是多拉司他汀。在一些实施方案中,所述试剂是auristatin或其衍生物。在一些实施方案中,所述试剂是auristatin E或其衍生物。在一些实施方案中,所述试剂是单甲基auristatin E(MMAE)。在一些实施方案中,所述试剂是单甲基auristatin D(MMAD)。在一些实施方案中,所述试剂是美登醇或美登醇衍生物。在一些实施方案中,所述试剂是DM1或DM4。在一些实施方案中,所述试剂是多卡霉素或其衍生物。在一些实施方案中,所述试剂是卡奇霉素或其衍生物。在一些实施方案中,所述试剂是吡咯并苯并二氮杂卓(pyrrolobenzodiazepine)。

[0656] 在这些可活化抗体的实施方案中任一者的一些实例中,所述可活化抗体也包含可检测的部分。在一些实施方案中,所述可检测的部分是诊断剂。

[0657] 在这些可活化抗体的实施方案中任一者的一些实例中,所述可活化抗体也包含间隔区。在这些可活化抗体的实施方案中任一者的一些实例中,所述可活化抗体也包含信号肽。在一些实施方案中,所述信号肽通过间隔区结合至可活化抗体。在这些可活化抗体的实施方案中任一者的一些实例中,所述间隔区直接接合到所述可活化抗体的MM上。

[0658] 在一些实施方案中,可活化抗体的血清半衰期长于对应抗体;例如,可活化抗体的pK长于对应抗体。在一些实施方案中,可活化抗体的血清半衰期与对应抗体类似。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期为至少15天。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期为至少12天。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期为至少11天。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期为至少10天。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期为至少9天。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期

为至少8天。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期为至少7天。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期为至少6天。在这些可活化抗体的实施方案中任一者的一些实例中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期为至少5天。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期为至少4天。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期为至少3天。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期为至少2天。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期为至少24小时。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期为至少20小时。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期为至少18小时。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期为至少16小时。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期为至少14小时。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期为至少12小时。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期为至少10小时。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期为至少8小时。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期为至少6小时。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期为至少4小时。在一些实施方案中,当施用于生物体时,可活化抗体的血清半衰期为至少3小时。

[0659] 本公开也提供了编码这些可活化抗体中任一者的分离的核酸分子,以及包含这些分离的核酸序列的载体。本公开提供了生产可活化抗体的方法,其通过在导致该可活化抗体表达的条件下培养细胞而实现,其中所述细胞包含此类核酸序列。在一些实施方案中,所述细胞包含此类载体。

[0660] 含NB的可活化抗体对靶标的解离常数(K_d)大于当AB未与NB或NB:BP相连时对靶标的 K_d 。含NB的可活化抗体对靶标的解离常数(K_d)大于亲本AB对靶标的 K_d 。例如,含NB的可活化抗体对靶标的 K_d 比当AB未与NB或NB:BP相连时对靶标的 K_d 或亲本AB对靶标的 K_d 大至少5、10、25、50、100、250、500、1,000、2,500、5,000、10,000、50,000、100,000、500,000、1,000,000、5,000,000、10,000,000、50,000,000或更多、或5-10、10-100、10-1,000、10-10,000、10-100,000、10-1,000,000、10-10,000,000、100-1,000、100-10,000、100-100,000、100-1,000,000、100-10,000,000、1,000-10,000、1,000-100,000、1,000-1,000,000、1000-10,000,000、10,000-100,000、10,000-1,000,000、10,000-10,000,000、100,000-1,000,000或100,000-10,000,000倍。相反地,含NB的可活化抗体对靶标的结合亲和力低于当AB未与NB或NB:BP相连时对靶标的结合亲和力或低于亲本AB对靶标的结合亲和力。例如,含NB的可活化抗体对靶标的结合亲和力比当AB未与NB或NB:BP相连时对靶标的结合亲和力或亲本AB对靶标的结合亲和力低至少5、10、25、50、100、250、500、1,000、2,500、5,000、10,000、50,000、100,000、500,000、1,000,000、5,000,000、10,000,000、50,000,000或更多、或5-10、10-100、10-1,000、10-10,000、10-100,000、10-1,000,000、10-10,000,000、100-1,000、100-10,000、100-100,000、100-1,000,000、100-10,000,000、1,000-10,000、1,000-100,000、1,000-1,000,000、1000-10,000,000、10,000-100,000、10,000-1,000,000、10,000-10,000,000、100,000-1,000,000或100,000-10,000,000倍。

[0661] 相比当AB未与NB或NB:BP相连时的特异性结合,当含NB的可活化抗体在存在靶标的情况下,AB与靶标的特异性结合减少或被抑制。相比亲本AB与靶标的特异性结合,当含NB

的可活化抗体在存在靶标的情况下,AB与靶标的特异性结合减少或被抑制。当体外和/或体内测量时,当相比未与NB或NB:BP相连的AB或亲本AB与靶标的结合时,含NB的可活化抗体结合靶标的能力被降低,例如,至少50%、60%、70%、80%、90%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或甚至100%,持续至少2、4、6、8、12、28、24、30、36、48、60、72、84或96小时,或5、10、15、30、45、60、90、120、150或180天,或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月或更久。

[0662] 相比当AB未与NB或NB:BP相连时的特异性结合,当含NB的可活化抗体在存在靶标但不存在修饰剂(例如蛋白酶或其它酶)的情况下,AB与靶标的特异性结合减少或被抑制。相比亲本AB与靶标的特异性结合,当含NB的可活化抗体在存在靶标但不存在修饰剂(例如蛋白酶、其它酶、还原剂或光)的情况下,AB与靶标的特异性结合减少或被抑制。当体外和/或体内测量时,当相比未与NB或NB:BP相连的AB或亲本AB与靶标的结合时,含NB的可活化抗体结合靶标的能力被降低,例如,至少50%、60%、70%、80%、90%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或甚至100%,持续至少2、4、6、8、12、28、24、30、36、48、60、72、84或96小时,或5、10、15、30、45、60、90、120、150或180天,或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月或更久。

[0663] 在这些可活化抗体的实施方案中任一者的一些实例中,所述可活化抗体包含结合至AB的试剂以产生可活化抗体结合物。在所述可活化抗体结合物的一些实施方案中,所述试剂是治疗剂。在一些实施方案中,所述试剂是诊断剂。在一些实施方案中,所述试剂是可检测的标记。在所述可活化抗体结合物的一些实施方案中,所述试剂是抗肿瘤剂。在所述可活化抗体结合物的一些实施方案中,所述试剂是毒素或其片段。在所述可活化抗体结合物的一些实施方案中,所述试剂通过接头结合至AB。在所述可活化抗体结合物的一些实施方案中,所述接头是可裂解接头。在一些实施方案中,所述试剂通过不可裂解的接头结合至AB。在一些实施方案中,所述试剂是微管抑制剂。在一些实施方案中,所述试剂是核酸损伤剂,如DNA烷化剂或DNA嵌入剂或其它DNA损伤剂。在一些实施方案中,所述试剂选自表3中所列的试剂。在一些实施方案中,所述试剂是多拉司他汀。在一些实施方案中,所述试剂是auristatin或其衍生物。在一些实施方案中,所述试剂是auristatin E或其衍生物。在一些实施方案中,所述试剂是单甲基auristatin E(MMAE)。在一些实施方案中,所述试剂是单甲基auristatin D(MMAD)。在一些实施方案中,所述试剂是美登醇或美登醇衍生物。在一些实施方案中,所述试剂是DM1或DM4。在一些实施方案中,所述试剂是多卡霉素或其衍生物。在一些实施方案中,所述试剂是卡奇霉素或其衍生物。在一些实施方案中,所述试剂是吡咯并苯并二氮杂卓(pyrrolobenzodiazepine)。

[0664] 在这些可活化抗体的实施方案中任一者的一些实例中,所述可活化抗体是双靶标结合可活化抗体。此类双靶标结合可活化抗体含有可结合相同或不同靶标的两个Ab。在特定的实施方案中,双靶向可活化抗体含有双特异性抗体或抗体片段。

[0665] 双靶标结合可活化抗体被设计成具有可被裂解剂(例如,选自蛋白裂解酶和uPA的蛋白酶)裂解的CL,所述CL与能够结合所述可活化抗体的AB的靶标之一或两者共定位于靶组织中。具有不止一个针对相同或不同靶标的AB的双靶标结合可活化抗体可以被设计成具有不止一个CL,其中第一CL在第一靶组织中被裂解剂所裂解,而其中第二CL在第二靶组织中被裂解剂所裂解,同时一个或多个靶标结合至所述可活化抗体的AB。在一个实施方案中,所述第一和第二靶组织在空间上是分开的,例如,处在生物体的不同部位。在一个实施方案中,所述第一和第二靶组织是在时间上分开的相同的组织,例如处在两个不同时间点的相

同组织,例如所述第一时间点是当所述组织为早期肿瘤时,而所述第二时间点是当所述组织为晚期肿瘤时。

[0666] 本公开也提供了编码本文所述的可活化抗体的核酸分子。本公开也提供了包含这些核酸的载体。本文所述的可活化抗体是通过在导致所述可活化抗体表达的条件下培养细胞来生产的,其中所述细胞包含这些核酸分子或载体。

[0667] 本公开也提供了生产可活化抗体的方法。在一个实施方案中,所述方法包括步骤:
(a) 在导致所述可活化抗体表达的条件下培养包含编码所述可活化抗体的核酸构建体的细胞,其中所述可活化抗体包含:(i) 非结合空间位阻部分(NB);(ii) 可裂解接头(CL);和(iii) 特异性地结合靶标的抗体或其抗原结合片段(AB),其中:(1) NB包含不会特异性地结合AB的多肽;(2) CL是包含酶(例如,选自蛋白裂解酶和uPA的蛋白酶)的底物(S)的多肽;(3) CL的布置方式使得在未裂解状态下,NB妨碍AB与靶标结合,而在裂解状态下,NB不妨碍AB与靶标结合;并且(4) NB不抑制CL被所述酶裂解;以及(b) 回收所述可活化抗体。

[0668] 在一些实施方案中,所述方法包括步骤:(a) 在导致所述可活化抗体表达的条件下培养包含编码所述可活化抗体的核酸构建体的细胞,其中所述可活化抗体包含:(i) 非结合空间位阻部分(NB)的结合伴侣(BP);(ii) 可裂解接头(CL);和(iii) 特异性地结合靶标的抗体或其抗原结合片段(AB),其中:(1) NB包含不会特异性地结合AB的多肽;(2) CL是包含酶(例如,选自蛋白裂解酶和uPA的蛋白酶)的底物(S)的多肽;(3) CL的布置方式使得在未裂解状态下在存在NB的情况下,NB妨碍AB与靶标结合,而在裂解状态下,NB不妨碍AB与靶标结合并且BP不妨碍AB与靶标结合;并且(4) NB和BP不抑制CL被所述酶裂解;以及(b) 回收所述可活化抗体。在本实施方案的一些实例中,所述可活化抗体的BP与NB结合。

[0669] 含CM的分子(包括结合的抗体和可活化抗体)的用途

[0670] 应当理解,根据本公开的治疗实体的施用将与掺入制剂中的合适的载体、赋形剂以及其它试剂一起施用,以提供改善的传递、递送、耐受性等。大量的合适的制剂可见于药物化学家众所周知的药典中:Remington's Pharmaceutical Sciences (第15版, Mack Publishing Company, Easton, PA (1975)),特别是其中由Blaug、Seymour编写的第87章。这些制剂包括,例如,粉末剂、糊剂、软膏、胶状物、蜡状物、油、脂质、含有囊泡的脂质(阳离子或阴离子)(如Lipofectin™)、DNA结合物、无水吸收糊剂、水包油和油包水乳液、碳蜡(具有各种分子量的聚乙二醇)乳液、半固体凝胶和含有碳蜡的半固体混合物。上述混合物中的任一种都可能适用于根据本公开的治疗和疗法,前提条件是所述制剂中的活性成分不被所述制剂失活并且所述制剂与施用途在生理上相容且耐受。也参见 Baldrick P. "Pharmaceutical excipient development: the need for preclinical guidance." Regul.Toxicol Pharmacol.32(2):210-8 (2000), Wang W. "Lyophilization and development of solid protein pharmaceuticals." Int. J. Pharm.203(1-2):1-60 (2000), Charman WN "Lipids, lipophilic drugs, and oral drug delivery-some emerging concepts." J Pharm Sci.89(8):967-78 (2000), Powell 等人"Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA J Pharm Sci Technol.52:238-311 (1998)以及其中的引用文献,以得到药物化学家所熟知的与制剂、赋形剂和载体有关的信息。

[0671] 包含含有CM的分子(如作为非限制性实例,结合的抗体、可活化抗体和/或结合的

可活化抗体)的本公开的治疗制剂被用于预防、治疗或以其它方式改善与异常的靶标表达和/或活性相关的疾病或病症。例如,包含含有CM的分子(例如,结合的抗体、可活化抗体和/或结合的可活化抗体)的本公开的治疗制剂被用于治疗或以其它方式改善炎症、炎性疾病、自身免疫疾病和/或癌症或其它肿瘤状况。在一些实施方案中,所述癌症是其中表达所述靶标的实体瘤或血液系统恶性肿瘤。在一些实施方案中,所述癌症是其中表达所述靶标的实体瘤。在一些实施方案中,所述癌症是其中表达所述靶标的血液系统恶性肿瘤。在一些实施方案中,所述靶标在实质(例如,在癌症中,器官或组织上经常执行该器官或组织的功能的那一部分)上表达。在一些实施方案中,所述靶标在细胞、组织或器官上表达。在一些实施方案中,所述靶标在基质(即,细胞、组织或器官的连接支承框架)上表达。在一些实施方案中,所述靶标在成骨细胞上表达。在一些实施方案中,所述靶标在内皮细胞(脉管系统)上表达。在一些实施方案中,所述靶标在癌症干细胞上表达。在一些实施方案中,所述可活化抗体所结合的试剂是微管抑制剂。在一些实施方案中,所述可活化抗体所结合的试剂是核酸损伤剂。

[0672] 预防、改善或治疗的有效性可以联合用于诊断或治疗与靶标表达和/或活性(如,例如,异常的靶标表达和/或活性)相关的疾病或病症的任何已知方法来确定。延长个体的生存期或以其它方式延缓个体中与靶标表达和/或活性(如,例如,异常的靶标表达和/或活性)相关的疾病或病症的进展表明所述结合的抗体、可活化抗体和/或结合的可活化抗体赋予了临床益处。

[0673] 含有CM的分子(例如,结合的抗体、可活化抗体和/或结合的可活化抗体)可以药物组合物的形式施用。制备此类药物组合物所涉及的原理和考虑因素以及对组分选择的指导在,例如,Remington : The Science And Practice Of Pharmacy 第19版 (Alfonso R. Gennaro, 等人,编辑) Mack Pub.Co., Easton, Pa.: 1995; Drug Absorption Enhancement: Concepts, Possibilities, Limitations, And Trends, Harwood Academic Publishers, Langhorne, Pa., 1994; 和 Peptide And Protein Drug Delivery (Advances In Parenteral Sciences, 第4卷), 1991, M. Dekker, New York 中提供。

[0674] 在其中使用了抗体片段的一些实施方案中,选择特异性地结合靶蛋白的结合域的最小片段。例如,可以基于抗体的可变区序列设计肽分子以保持结合靶蛋白序列的能力。此类肽可以化学合成和/或通过重组DNA技术生产。(参见,例如,Marasco 等人, Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 90: 7889-7893 (1993))。所述制剂也可以含有对于治疗中的特定指征所必需的不止一种活性组分,例如,在一些实施方案中,不会不利地影响彼此的、具有互补活性的那些。在一些实施方案中,或另外,所述组合物可包含增强其功能的试剂,如,例如,细胞毒性剂、细胞因子、化学治疗剂或生长抑制剂。以对预期目的有效的量合适地提供此类分子的组合。

[0675] 也可以在胶体药物递送系统(例如,脂质体、白蛋白微球、微乳剂、纳米颗粒和纳米胶囊)中或在粗乳剂中,将活性成分(例如,通过凝聚技术或通过界面聚合)分别包埋在制备好的微胶囊(例如,羟甲基纤维素或明胶微胶囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊)中。

[0676] 将用于体内施用的制剂必须经过灭菌。这可以通过灭菌过滤膜的过滤容易地完成。

[0677] 可以制备持续释放的制备物。持续释放制备物的合适的实例包括含有抗体的固体疏水性聚合物的半透基质,所述基质是成形制品,例如,薄膜或微胶囊。持续释放基质的实例包括聚酯、水凝胶(例如,聚(2-甲基丙烯酸羟乙酯)或聚(乙烯醇))、聚交酯(美国专利号3,773,919)、L-谷氨酸和 γ 乙基-L-谷氨酸的共聚物、不可降解的乙烯-醋酸乙烯、可降解的乳酸-乙醇酸共聚物如LUPRON DEPOTTM(由乳酸-乙醇酸共聚物和醋酸亮丙瑞林构成的可注射的微球)以及聚-D-(-)-3-羟基丁酸。虽然聚合物如乙烯-醋酸乙烯和乳酸-乙醇酸允许分子释放100天以上,但某些水凝胶在更短的时间段内释放蛋白质。

[0678] 在一些实施方案中,含有CM的分子(例如结合的抗体、可活化抗体和/或结合的可活化抗体)包含可检测的标记物。使用了完整的抗体或其片段(例如,Fab、scFv或F(ab)₂)。术语“经标记的”,就探针或抗体而言,旨在涵盖通过将可检测的物质偶联(即,物理连接)至探针或抗体而对所述探针或抗体直接标记,以及通过与另一种直接标记的试剂的反应性而对所述探针或抗体间接标记。间接标记的实例包括使用荧光标记的第二抗体检测第一抗体和用生物素对DNA探针进行端部标记使得其可以用荧光标记的链霉亲和素检测到。术语“生物样品”旨在包括分离自个体的组织、细胞和生物流体,以及存在于个体内的组织、细胞和流体。因此,在术语“生物样品”的用法中包括血液和血液的级分或组分(包括血清、血浆)或淋巴。即,本公开的检测方法可用于体外以及体内检测生物样品中的被分析物的mRNA、蛋白质或基因组DNA。例如,用于检测被分析物mRNA的体外技术包括Northern杂交和原位杂交。用于检测被分析物蛋白质的体外技术包括酶联免疫吸附测定(ELISA)、Western印迹、免疫沉淀、免疫化学染色和免疫荧光。用于检测被分析物基因组DNA的体外技术包括Southern杂交。用于进行免疫测定法的程序在,例如,“ELISA: Theory and Practice: Methods in Molecular Biology”,第42卷,J. R. Crowther(编撰)Human Press, Totowa, NJ, 1995; “Immunoassay”, E. Diamandis 和 T. Christopoulos, Academic Press, Inc., San Diego, CA, 1996; 以及 “Practice and Theory of Enzyme Immunoassays”, P. Tijssen, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1985中有述。此外,用于检测被分析物蛋白质的体内技术包括向个体内引入经标记的抗-被分析物蛋白质的抗体。例如,所述抗体可以用放射活性标记进行标记,该标记在个体内的存在和位置可以通过标准成像技术检测到。

[0679] 本公开的结合的抗体、可活化抗体和/或结合的可活化抗体也可用于各种诊断和预防制剂。在一个实施方案中,向具有发生一种或多种上述疾病的风险的患者施用结合的抗体、可活化抗体和/或结合的可活化抗体。患者或器官对一种或多种上述疾病的易感倾向可以使用基因型、血清学或生物化学标记来确定。

[0680] 在本公开的一些实施方案中,向诊断出具有与一种或多种上述疾病相关的临床指征的人类个体施用结合的抗体、可活化抗体和/或结合的可活化抗体。一经诊断,即施用结合的抗体、可活化抗体和/或结合的可活化抗体以减轻或逆转所述临床指征的影响。

[0681] 本公开的结合的抗体、可活化抗体和/或结合的可活化抗体也可用于检测患者样品中的靶标并相应地可用作诊断剂。例如,本公开的抗体和/或可活化抗体及其结合的形式被用于体外测定法(例如,ELISA)中,以检测患者样品中的靶标水平。

[0682] 在一个实施方案中,本公开的结合的抗体、可活化抗体和/或结合的可活化抗体被固定在固体支持物(例如,微量滴定板的孔)上。经固定的结合的抗体、可活化抗体和/或结

合的可活化抗体充当可存在于测试样品中的任何靶标的捕获抗体。在使经固定的抗体与患者样品接触之前,冲洗所述固体支持物并用阻断剂(如乳蛋白或白蛋白)处理以防止被分析物的非特异性吸附。

[0683] 随后,用疑似含有抗原的测试样品或用含有标准量的抗原的溶液处理小孔。此类样品是,例如,来自疑似具有被视为病理学诊断的循环抗原水平的个体的血清样品。在冲洗掉测试样品或标准物之后,用经过可检测地标记的第二抗体处理所述固体支持物。所述经标记的第二抗体充当检测抗体。测量可检测的标记物的水平,并通过与从标准样品得出的标准曲线进行比较而确定所述测试样品中靶抗原的浓度。

[0684] 应当理解,基于使用本公开的抗体及其结合的形式在体外诊断测定中所获得的结果,有可能根据所述靶抗原的表达水平而对个体中的疾病进行分期。对于给定的疾病,血液样品采自被诊断为处于所述疾病的进展中的各个阶段和/或处于所述疾病的治疗中的各个点的个体。使用为各个进展或治疗阶段提供统计上显著的结果的一组样品,指定了可视为各个阶段的特征的抗体浓度范围。

[0685] 结合的抗体、可活化抗体和/或结合的可活化抗体也可以用于诊断和/或成像方法中。在一些实施方案中,此类方法是体外方法。在一些实施方案中,此类方法是体内方法。在一些实施方案中,此类方法是原位方法。在一些实施方案中,此类方法是离体方法。例如,具有可酶促裂解的CM的可活化抗体可以用于检测能够裂解所述CM的酶的存在与否。此类可活化抗体可用于诊断中,所述诊断可包括:通过所测量的活化的抗体(即,由可活化抗体的裂解所产生的抗体)在给定宿主生物体的给定细胞或组织中的积聚,体内检测(例如,定性的或定量的)酶活性(或者,在一些实施方案中,具有升高的还原电势(如可以还原二硫键)的环境)。此类活化的抗体的积聚表明,所述组织不仅表达酶活性(或根据CM的性质升高的还原电势),所述组织还表达该活化的抗体所结合的靶标。

[0686] 例如,可以将CM选为选自蛋白裂解酶和uPA的至少一种蛋白酶的底物,所述蛋白酶存在于肿瘤部位、病毒或细菌感染部位、生物限制部位(例如,如在脓肿中、在器官中等)等。AB可以是结合靶抗原的。使用如本文所公开的方法或(适当时)本领域技术人员熟悉的方法,可检测的标记物(例如,荧光标记物或放射性标记物或放射性示踪剂)可以结合抗体和/或可活化抗体的AB或其它区。在以上筛选方法的上下文中讨论了合适的可检测的标记物并且下面提供了另外的具体的实例。使用特异于疾病状态的蛋白质或肽的AB,连同选自蛋白裂解酶和uPA的至少一种蛋白酶(其活性在目标疾病组织中升高),可活化抗体将表现出对疾病组织相对于对下述组织升高的结合率,在所述组织中:CM特异的酶不具有可检测的水平或处于低于疾病组织中的水平或无活性(例如,处于酶原形式或与抑制剂复合)。由于小的蛋白质和肽被肾过滤系统迅速地从血液中清除,并且因为所述特异于CM的酶不具有可检测的水平(或在非疾病组织中处于更低的水平或具有无活性的构象),活化的抗体在疾病组织中的积聚相对于非疾病组织有所提高。

[0687] 在另一个实例中,可活化抗体可用于检测样品中裂解剂的存在与否。例如,当可活化抗体含有易被酶裂解的CM时,所述可活化抗体可用于检测(定性地或定量地)样品中酶的存在。在另一个实例中,当可活化抗体含有易被还原剂裂解的CM时,所述可活化抗体可用于检测(定性地或定量地)样品中还原条件的存在。为了有利于这些方法中的分析,所述可活化抗体可以被可检测地标记,并且可以被结合至载体(例如,固体支持物,如载玻片或微

珠)。所述可检测的标记物可以位于可活化抗体的一部分上,该部分在裂解后不被释放,例如,所述可检测的标记物可以是猝灭的荧光标记物或直到发生裂解才可检测到的其它标记物。所述测定法可以通过如下进行,例如,使被固定的、经可检测地标记的可活化抗体与疑似含有酶和/或还原剂的样品接触足以发生裂解的时间,然后洗涤以移除多余的样品和污染物。然后通过在与样品接触前,可活化抗体的可检测信号的变化(例如,由于可活化抗体被样品中的裂解剂所裂解,可检测信号的存在和/或增强),来评估样品中裂解剂(例如,酶或还原剂)的存在与否。

[0688] 也可采用此类检测方法以提供对能够结合(裂解的)可活化抗体的AB的靶标存在与否的检测。因此,可采用所述测定法以评估裂解剂的存在与否以及目标靶标的存在与否。裂解剂的存在与否可以如上所述通过可活化抗体的可检测标记物的存在和/或增加来检测,而靶标的存在与否可以通过例如使用经可检测地标记的抗-靶标抗体检测靶标-AB复合物来检测。

[0689] 可活化抗体也可用于原位成像以验证可活化抗体的活化(例如,通过蛋白酶裂解以及与特定靶标的结合)。原位成像是使能够在生物样品(如细胞培养物或组织切片)中定位蛋白水解活性和靶标的技术。使用此技术,有可能根据可检测标记物(例如,荧光标记物)的存在来确认与给定靶标的结合以及蛋白水解活性。

[0690] 这些技术可用于任何冷冻细胞或来源于疾病部位的组织(例如,肿瘤组织)或健康组织。这些技术也可用于新鲜细胞或组织样品。

[0691] 在这些技术中,用可检测标记物标记可活化抗体。所述可检测标记物可以是荧光染料(例如,荧光团、荧光素异硫氰酸酯(FITC)、若丹明异硫氰酸酯(TRITC)、Alexa Fluor® 标记物)、近红外(NIR)染料(例如,Qdot® 纳米晶体)、胶体金属、半抗原、放射性标记、生物素和扩增试剂(如链霉亲和素)或酶(例如,辣根过氧化物酶或碱性磷酸酶)。

[0692] 在已经与经标记的可活化抗体温育的样品中检测到标记物表明,所述样品含有靶标并且含有选自蛋白裂解酶和uPA的、特异于所述可活化抗体的CM的蛋白酶。在一些实施方案中,选自蛋白裂解酶和uPA的蛋白酶的存在可以使用广谱蛋白酶抑制剂(如本文所述的那些)和/或通过使用特异于所述蛋白酶的试剂(例如,抗体如A11,其特异于蛋白酶蛋白裂解酶并且抑制蛋白裂解酶的蛋白水解活性)来确认;参见,例如,国际公布号W02010/129609,公布于2010年11月11日。使用广谱蛋白酶抑制剂(如本文所述的那些)和/或通过使用更有选择性的抑制剂的相同方法可以用于识别选自蛋白裂解酶和uPA的、特异于可活化抗体的CM的蛋白酶。在一些实施方案中,靶标的存在可以使用特异于所述靶标的试剂(例如,另一种抗体或可与未标记的靶标竞争的可检测标记物)来确认。在一些实施方案中,可以使用未标记的可活化抗体,通过经标记的第二抗体或更复杂的检测系统来检测。

[0693] 类似的技术也可用于体内成像,其中在个体(例如,哺乳动物,包括人)中检测到荧光信号表明,疾病部位含有靶标并且含有选自蛋白裂解酶和uPA的、特异于可活化抗体的CM的蛋白酶。

[0694] 这些技术也可用在试剂盒中和/或可用作试剂以基于可活化抗体中的蛋白酶特异性CM在各种细胞、组织和生物体中检测、识别或表征蛋白酶活性。

[0695] 本公开提供了在各种诊断和/或预防指征中使用抗体和/或可活化抗体的方法。例如,本公开提供了检测个体或样品中裂解剂和目标靶标存在与否的方法,其通过以下实现:

(i) 使个体或样品与可活化抗体接触,其中所述可活化抗体包含掩蔽部分(MM)、可被所述裂解剂(例如,选自蛋白裂解酶和uPA的蛋白酶)所裂解的可裂解部分(CM)和特异性地结合所述目标靶标的抗原结合域或其片段(AB),其中所述可活化抗体在未裂解的、非活化的状态下包含如下从N-末端到C-末端的结构排列:MM-CM-AB 或 AB-CM-MM;(a) 其中所述MM是抑制所述AB与所述靶标结合的肽,并且其中所述MM不具有所述AB的天然结合伴侣的氨基酸序列也并非所述AB的天然结合伴侣的修饰形式;并且(b) 其中在未裂解的、非活化的状态下,所述MM阻挠所述AB与所述靶标的特异性结合,而在裂解的、活化的状态下,所述MM不阻挠所述AB与所述靶标的特异性结合或不同所述AB竞争与所述靶标的结合;以及(ii) 测量所述个体或样品中活化的可活化抗体的水平,其中所述个体或样品中可检测水平的活化的可活化抗体表明所述个体或样品中存在所述裂解剂和所述靶标,而其中所述个体或样品中无可检测水平的活化的可活化抗体表明所述个体或样品中不存在和/或不存在足够的所述裂解剂、所述靶标或所述裂解剂和所述靶标二者。在一些实施方案中,可活化抗体是治疗剂所结合的可活化抗体。在一些实施方案中,可活化抗体不与试剂结合。在一些实施方案中,可活化抗体包含可检测的标记物。在一些实施方案中,所述可检测的标记物位于AB上。在一些实施方案中,测量个体或样品中可活化抗体的水平是使用特异性地结合所述可活化抗体的二级试剂完成的,其中所述试剂包含可检测的标记物。在一些实施方案中,所述二级试剂是包含可检测的标记物的抗体。

[0696] 本公开也提供了检测个体或样品中裂解剂存在与否的方法,其通过以下实现:(i) 在存在目标靶标(例如,所述靶标)的情况下使个体或样品与可活化抗体接触,其中所述可活化抗体包含掩蔽部分(MM)、可被所述裂解剂(例如,选自蛋白裂解酶和uPA的蛋白酶)所裂解的可裂解部分(CM)和特异性地结合所述目标靶标的抗原结合域或其片段(AB),其中所述可活化抗体在未裂解的、非活化的状态下包含如下从N-末端到C-末端的结构排列:MM-CM-AB 或 AB-CM-MM;(a) 其中所述MM是抑制所述AB与所述靶标结合的肽,并且其中所述MM不具有所述AB的天然结合伴侣的氨基酸序列也并非所述AB的天然结合伴侣的修饰形式;并且(b) 其中在未裂解的、非活化的状态下,所述MM阻挠所述AB与所述靶标的特异性结合,而在裂解的、活化的状态下,所述MM不阻挠所述AB与所述靶标的特异性结合或不同所述AB竞争与所述靶标的结合;以及(ii) 测量所述个体或样品中活化的可活化抗体的水平,其中所述个体或样品中可检测水平的活化的可活化抗体表明所述个体或样品中存在所述裂解剂和所述靶标,而其中所述个体或样品中无可检测水平的活化的可活化抗体表明所述个体或样品中不存在和/或不存在足够的所述裂解剂。在一些实施方案中,可活化抗体是治疗剂所结合的可活化抗体。在一些实施方案中,可活化抗体不与试剂结合。在一些实施方案中,可活化抗体包含可检测的标记物。在一些实施方案中,所述可检测的标记物位于AB上。在一些实施方案中,测量个体或样品中可活化抗体的水平是使用特异性地结合所述可活化抗体的二级试剂完成的,其中所述试剂包含可检测的标记物。在一些实施方案中,所述二级试剂是包含可检测的标记物的抗体。

[0697] 本公开也提供了在检测个体或样品中裂解剂和靶标存在与否的方法中使用的试剂盒,其中所述试剂盒包括至少可活化抗体,所述可活化抗体包含掩蔽部分(MM)、可被所述裂解剂(例如,选自蛋白裂解酶和uPA的蛋白酶)所裂解的可裂解部分(CM)和特异性地结合所述目标靶标的抗原结合域或其片段(AB),其中所述可活化抗体在未裂解的、非活化的状

态下包含如下从N-末端到C-末端的结构排列:MM-CM-AB 或 AB-CM-MM;(a) 其中所述MM是抑制所述AB与所述靶标结合的肽,并且其中所述MM不具有所述AB的天然结合伴侣的氨基酸序列也并非所述AB的天然结合伴侣的修饰形式;并且(b) 其中在未裂解的、非活化的状态下,所述MM阻挠所述AB与所述靶标的特异性结合,而在裂解的、活化的状态下,所述MM不阻挠所述AB与所述靶标的特异性结合或不同所述AB竞争与所述靶标的结合;以及(ii) 测量所述个体或样品中活化的可活化抗体的水平,其中所述个体或样品中可检测水平的活化的可活化抗体表明所述个体或样品中存在所述裂解剂和所述靶标,而其中所述个体或样品中无可检测水平的活化的可活化抗体表明所述个体或样品中不存在和/或不存在足够的所述裂解剂。在一些实施方案中,可活化抗体是治疗剂所结合的可活化抗体。在一些实施方案中,可活化抗体不与试剂结合。在一些实施方案中,可活化抗体包含可检测的标记物。在一些实施方案中,所述可检测的标记物位于AB上。在一些实施方案中,测量个体或样品中可活化抗体的水平是使用特异性地结合所述可活化抗体的二级试剂完成的,其中所述试剂包含可检测的标记物。在一些实施方案中,所述二级试剂是包含可检测的标记物的抗体。

[0698] 本公开也提供了检测个体或样品中裂解剂存在与否的方法,其通过以下实现:(i) 使个体或样品与可活化抗体接触,其中所述可活化抗体包含掩蔽部分(MM)、可被所述裂解剂(例如,选自蛋白裂解酶和uPA的蛋白酶)所裂解的可裂解部分(CM)、特异性地结合靶标的抗原结合域(AB)和可检测标记物,其中所述可活化抗体在未裂解的、非活化的状态下包含如下从N-末端到C-末端的结构排列:MM-CM-AB 或 AB-CM-MM;其中所述MM是抑制所述AB与所述靶标结合的肽,并且其中所述MM不具有所述AB的天然结合伴侣的氨基酸序列也并非所述AB的天然结合伴侣的修饰形式;其中在未裂解的、非活化的状态下,所述MM阻挠所述AB与所述靶标的特异性结合,而在裂解的、活化的状态下,所述MM不阻挠所述AB与所述靶标的特异性结合或不同所述AB竞争与所述靶标的结合;并且其中所述可检测标记物位于所述可活化抗体在所述CM被裂解后而释放的那一部分上;以及(ii) 测量所述个体或样品中可检测标记物的水平,其中所述个体或样品中可检测的水平所述可检测标记物表明所述个体或样品中不存在和/或不存在足够的所述裂解剂,而其中所述个体或样品中无可检测水平的所述可检测标记物表明所述个体或样品中存在所述裂解剂。在一些实施方案中,可活化抗体是治疗剂所结合的可活化抗体。在一些实施方案中,可活化抗体不与试剂结合。在一些实施方案中,可活化抗体包含可检测的标记物。在一些实施方案中,所述可检测的标记物位于AB上。在一些实施方案中,测量个体或样品中可活化抗体的水平是使用特异性地结合所述可活化抗体的二级试剂完成的,其中所述试剂包含可检测的标记物。在一些实施方案中,所述二级试剂是包含可检测的标记物的抗体。

[0699] 本公开也提供了在检测个体或样品中裂解剂和靶标存在与否的方法中使用的试剂盒,其中所述试剂盒包括至少:本文所述的用于接触个体或生物样品的可活化抗体和/或结合的可活化抗体(例如,治疗剂所结合的可活化抗体)以及用于检测所述个体或生物样品中活化的可活化抗体和/或结合的可活化抗体的水平的装置,其中所述个体或生物样品中可检测的水平活化的可活化抗体表明所述个体或生物样品中存在所述裂解剂和所述靶标,而其中所述个体或生物样品中无可检测水平的活化的可活化抗体表明所述个体或生物样品中不存在和/或不存在足够的所述裂解剂、所述靶标或所述裂解剂和所述靶标二者,使得在所述个体或生物样品中无法检测到所述可活化抗体的靶标结合和/或蛋白酶裂解。

[0700] 本公开也提供了检测个体或样品中裂解剂存在与否的方法,其通过以下实现:(i) 在存在靶标的情况下使个体或生物样品与可活化抗体接触;以及(ii) 测量所述个体或生物样品中活化的可活化抗体的水平,其中所述个体或生物样品中可检测的水平的活化的可活化抗体表明所述个体或生物样品中存在所述裂解剂,而其中所述个体或生物样品中无可检测水平的活化的可活化抗体表明所述个体或生物样品中不存在和/或不存在足够的可检测水平的所述裂解剂,使得在所述个体或生物样品中无法检测到所述可活化抗体的蛋白酶裂解。此类可活化抗体包含掩蔽部分(MM)、可被所述裂解剂(例如,选自蛋白裂解酶和uPA的蛋白酶)所裂解的可裂解部分(CM)和特异性地结合所述靶标的抗原结合域或其片段(AB),其中所述可活化抗体在未裂解的(即,非活化的)状态下包含如下从N-末端到C-末端的结构排列:MM-CM-AB 或 AB-CM-MM;(a) 其中所述MM是抑制所述AB与所述靶标结合的肽,并且其中所述MM不具有所述AB的天然结合伴侣的氨基酸序列;并且(b) 其中在未裂解的状态下,所述可活化抗体的MM阻挠所述AB与所述靶标的特异性结合,而其中在裂解的(即,活化的)状态下,所述可活化抗体的MM不阻挠所述AB与所述靶标的特异性结合或不同所述AB竞争与所述靶标的结合。在一些实施方案中,可活化抗体是治疗剂所结合的可活化抗体。在一些实施方案中,可活化抗体不与试剂结合。在一些实施方案中,可检测的标记物被附接到掩蔽部分。在一些实施方案中,可检测的标记物被附接到可裂解部分上蛋白酶裂解位点的N-末端侧。在一些实施方案中,AB的单个抗原结合位点被掩蔽。在其中本公开的抗体具有至少两个抗原结合位点的一些实施方案中,至少一个抗原结合位点被掩蔽并且至少一个抗原结合位点不被掩蔽。在一些实施方案中,所有抗原结合位点均被掩蔽。在一些实施方案中,所述测量步骤包括使用包含可检测标记物的第二试剂。

[0701] 本公开也提供了在检测个体或样品中裂解剂和靶标存在与否的方法中使用的试剂盒,其中所述试剂盒包括至少:本文所述的可活化抗体和/或结合的可活化抗体(其用于在存在所述靶标的情况下使个体或生物样品与可活化抗体接触),以及测量所述个体或生物样品中活化的可活化抗体的水平,其中所述个体或生物样品中可检测的水平的活化的可活化抗体表明所述个体或生物样品中存在所述裂解剂,而其中所述个体或生物样品中无可检测水平的活化的可活化抗体表明所述个体或生物样品中不存在和/或不存在足够的可检测水平的所述裂解剂,使得在所述个体或生物样品中无法检测到所述可活化抗体的蛋白酶裂解。此类可活化抗体包含掩蔽部分(MM)、可被所述裂解剂(例如,选自蛋白裂解酶和uPA的蛋白酶)所裂解的可裂解部分(CM)和特异性地结合所述靶标的抗原结合域或其片段(AB),其中所述可活化抗体在未裂解的(即,非活化的)状态下包含如下从N-末端到C-末端的结构排列:MM-CM-AB 或 AB-CM-MM;(a) 其中所述MM是抑制所述AB与所述靶标结合的肽,并且其中所述MM不具有所述AB的天然结合伴侣的氨基酸序列;并且(b) 其中在未裂解的状态下,所述可活化抗体的MM阻挠所述AB与所述靶标的特异性结合,而其中在裂解的(即,活化的)状态下,所述可活化抗体的MM不阻挠所述AB与所述靶标的特异性结合或不同所述AB竞争与所述靶标的结合。在一些实施方案中,可活化抗体是治疗剂所结合的可活化抗体。在一些实施方案中,可活化抗体不与试剂结合。在一些实施方案中,可检测的标记物被附接到掩蔽部分。在一些实施方案中,可检测的标记物被附接到可裂解部分上蛋白酶裂解位点的N-末端侧。在一些实施方案中,AB的单个抗原结合位点被掩蔽。在其中本公开的抗体具有至少两个抗原结合位点的一些实施方案中,至少一个抗原结合位点被掩蔽并且至少一个抗原结合位

点不被掩蔽。在一些实施方案中,所有抗原结合位点均被掩蔽。在一些实施方案中,所述测量步骤包括使用包含可检测标记物的第二试剂。

[0702] 本公开也提供了在检测个体或样品中裂解剂存在与否的方法中使用的试剂盒,其中所述试剂盒包括至少:本文所述的用于接触个体或生物样品的可活化抗体和/或结合的可活化抗体以及用于检测所述个体或生物样品中活化的可活化抗体和/或结合的可活化抗体的水平的装置,其中所述可活化抗体包含可检测标记物,其位于所述可活化抗体在所述CM被裂解后而释放的那一部分上,其中所述个体或生物样品中可检测的水平的活化的可活化抗体表明所述个体或生物样品中不存在或不存在足够的所述裂解剂,使得在所述个体或生物样品中无法检测到所述可活化抗体的靶标结合和/或蛋白酶裂解,而其中所述个体或生物样品中无可检测水平的活化的可活化抗体表明所述个体或生物样品中存在可检测水平的所述裂解剂。

[0703] 本公开提供了检测个体或样品中裂解剂和靶标存在与否的方法,其通过以下实现:(i) 使个体或生物样品与可活化抗体接触,其中所述可活化抗体包含可检测标记物,其位于所述可活化抗体在所述CM被裂解后而释放的那一部分上;以及(ii) 测量所述个体或生物样品中活化的可活化抗体的水平,其中所述个体或生物样品中可检测的水平的活化的可活化抗体表明所述个体或生物样品中不存在或不存在足够的所述裂解剂、所述靶标或所述裂解剂和所述靶标二者,使得在所述个体或生物样品中无法检测到所述可活化抗体的靶标结合和/或蛋白酶裂解,而其中所述个体或生物样品中降低的可检测水平的活化的可活化抗体表明所述个体或生物样品中存在所述裂解剂和所述靶标。降低的可检测标记物的水平是,例如,降低约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%和/或约100%。此类可活化抗体包含掩蔽部分(MM)、可被所述裂解剂所裂解的可裂解部分(CM)和特异性地结合所述靶标的抗原结合域或其片段(AB),其中所述可活化抗体在未裂解的(即,非活化的)状态下包含如下从N-末端到C-末端的结构排列:MM-CM-AB 或 AB-CM-MM;(a) 其中所述MM是抑制所述AB与所述靶标结合的肽,并且其中所述MM不具有所述AB的天然结合伴侣的氨基酸序列;并且(b) 其中在未裂解的状态下,所述可活化抗体的MM阻挠所述AB与所述靶标的特异性结合,而其中在裂解的(即,活化的)状态下,所述可活化抗体的MM不阻挠所述AB与所述靶标的特异性结合或不同所述AB竞争与所述靶标的结合。在一些实施方案中,可活化抗体是治疗剂所结合的可活化抗体。在一些实施方案中,可活化抗体不与试剂结合。在一些实施方案中,可活化抗体包含可检测的标记物。在一些实施方案中,所述可检测的标记物位于AB上。在一些实施方案中,测量个体或样品中可活化抗体的水平是使用特异性地结合所述可活化抗体的二级试剂完成的,其中所述试剂包含可检测的标记物。在一些实施方案中,所述二级试剂是包含可检测的标记物的抗体。

[0704] 本公开也提供了在检测个体或样品中裂解剂和靶标存在与否的方法中使用的试剂盒,其中所述试剂盒包括至少:本文所述的用于接触个体或生物样品的可活化抗体和/或结合的可活化抗体以及用于检测所述个体或生物样品中活化的可活化抗体和/或结合的可活化抗体的水平的装置,其中所述个体或生物样品中可检测的水平的活化的可活化抗体表明所述个体或生物样品中不存在或不存在足够的所述裂解剂、所述靶标或所述裂解剂和所述靶标二者,使得在所述个体或生物样品中无法检测到所述可活化抗体的靶标结合和/或

蛋白酶裂解,而其中所述个体或生物样品中降低的可检测水平的活化的可活化抗体表明所述个体或生物样品中存在所述裂解剂和所述靶标。降低的可检测标记物的水平是,例如,降低约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%和/或约100%。

[0705] 本公开也提供了检测个体或样品中裂解剂存在与否的方法,其通过以下实现:(i) 使个体或生物样品与可活化抗体接触,其中所述可活化抗体包含可检测标记物,其位于所述可活化抗体在所述CM被裂解后而释放的那一部分上;以及(ii) 测量所述个体或生物样品中可检测标记物的水平,其中所述个体或生物样品中可检测的水平的所述可检测标记物表明所述个体或生物样品中不存在或不存在足够的所述裂解剂,使得在所述个体或生物样品中无法检测到所述可活化抗体的蛋白酶裂解,而其中所述个体或生物样品中降低的可检测水平的所述可检测标记物表明所述个体或生物样品中存在所述裂解剂。降低的可检测标记物的水平是,例如,降低约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%和/或约100%。此类可活化抗体包含掩蔽部分(MM)、可被所述裂解剂所裂解的可裂解部分(CM)和特异性地结合所述靶标的抗原结合域或其片段(AB),其中所述可活化抗体在未裂解的(即,非活化的)状态下包含如下从N-末端到C-末端的结构排列:MM-CM-AB 或 AB-CM-MM;(a) 其中所述MM是抑制所述AB与所述靶标结合的肽,并且其中所述MM不具有所述AB的天然结合伴侣的氨基酸序列;并且(b) 其中在未裂解的状态下,所述可活化抗体的MM阻挠所述AB与所述靶标的特异性结合,而其中在裂解的(即,活化的)状态下,所述可活化抗体的MM不阻挠所述AB与所述靶标的特异性结合或不同所述AB竞争与所述靶标的结合。在一些实施方案中,可活化抗体是治疗剂所结合的可活化抗体。在一些实施方案中,可活化抗体不与试剂结合。在一些实施方案中,可活化抗体包含可检测的标记物。在一些实施方案中,所述可检测的标记物位于AB上。在一些实施方案中,测量个体或样品中可活化抗体的水平是使用特异性地结合所述可活化抗体的二级试剂完成的,其中所述试剂包含可检测的标记物。在一些实施方案中,所述二级试剂是包含可检测的标记物的抗体。

[0706] 本公开也提供了在检测个体或样品中目标裂解剂存在与否的方法中使用的试剂盒,其中所述试剂盒包括至少:本文所述的用于接触个体或生物样品的可活化抗体和/或结合的可活化抗体以及用于检测所述个体或生物样品中活化的可活化抗体和/或结合的可活化抗体的水平的装置,其中所述可活化抗体包含可检测标记物,其位于所述可活化抗体在所述CM被裂解后而释放的那一部分上,其中所述个体或生物样品中可检测的水平的所述可检测标记物表明所述个体或生物样品中不存在或不存在足够的所述裂解剂、所述靶标或所述裂解剂和所述靶标二者,使得在所述个体或生物样品中无法检测到所述可活化抗体的靶标结合和/或蛋白酶裂解,而其中所述个体或生物样品中降低的可检测水平的所述可检测标记物表明所述个体或生物样品中存在所述裂解剂和所述靶标。降低的可检测标记物的水平是,例如,降低约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%和/或约100%。

[0707] 在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,可活化抗体包含可检测的标记物。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,所述可检测的标记物包括显像剂、对比剂、酶、荧光标记物、发色团、染料、一种或多种金属离子、或基于配体的标记物。在这些方法和试剂盒的一

些实施方案中,所述显像剂包含放射性同位素。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,所述放射性同位素是铟或镓。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,所述对比剂包含碘、钆或铁的氧化物。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,所述酶包括辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶或 β -半乳糖苷酶。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,所述荧光标记物包括黄色荧光蛋白(YFP)、青色荧光蛋白(CFP)、绿色荧光蛋白(GFP)、经修饰的红色荧光蛋白(mRFP)、红色荧光蛋白tdimer2(RFP tdimer2)、HCRED或钬衍生物。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,发光标记物包括N-甲基丙烯酸酯衍生物。在这些方法的一些实施方案中,所述标记物包括Alexa Fluor[®] 标记物,如Alex Fluor[®] 680或Alexa Fluor[®] 750。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,所述基于配体的标记物包括生物素、亲和素、链霉亲和素或一种或多种半抗原。

[0708] 在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,所述个体是哺乳动物。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,所述个体是人。在一些实施方案中,所述个体是非人哺乳动物,如非人灵长类、伴侣动物(例如,猫、狗、马)、家畜、役畜或动物园的动物。在一些实施方案中,所述个体是啮齿类动物。

[0709] 在这些方法的一些实施方案中,所述方法是体内方法。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,所述方法是原位方法。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,所述方法是离体方法。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,所述方法是体外方法。

[0710] 在一些实施方案中,原位成像和/或体内成像可用于识别待治疗患者的方法中。例如,在原位成像中,使用可活化抗体筛选患者样品以识别出那些在适当位置(例如,在肿瘤部位)具有适当的蛋白酶和靶标的患者。

[0711] 在一些实施方案中,使用原位成像以识别出或以其它方式细分适合用本公开的可活化抗体治疗的患者群体。例如,对靶标(例如,所述靶标)和蛋白酶(其裂解接受测试的可活化抗体的可裂解部分(CM)中的底物)(例如,在疾病部位积聚活化的抗体)均测试呈阳性的患者被识别为适合用此类包含此类CM的可活化抗体治疗的候选者。同样,可将对于靶标(例如,所述靶标)和/或蛋白酶(其裂解在使用这些方法所测试的可活化抗体的CM中的底物)测试呈阴性的患者识别为适于另一种治疗形式的候选者。在一些实施方案中,此类对第一可活化抗体测试呈阴性的患者可以用包含不同CM的其它可活化抗体进行测试直到识别出适于治疗的可活化抗体(例如,包含CM的可活化抗体,所述CM在疾病部位被所述患者裂解)。在一些实施方案中,随后向所述患者施用治疗有效量的该患者经测试呈阳性的结合的可活化抗体。

[0712] 在一些实施方案中,使用体内成像以识别出或以其它方式细分适合用本公开的可活化抗体治疗的患者群体。例如,对靶标(例如,所述靶标)和蛋白酶(其裂解接受测试的可活化抗体的可裂解部分(CM)中的底物)(例如,在疾病部位积聚活化的抗体)均测试呈阳性的患者被识别为适合用此类包含此类CM的可活化抗体治疗的候选者。同样,可将测试呈阴性的患者识别为适于另一种治疗形式的候选者。在一些实施方案中,此类对第一可活化抗体测试呈阴性的患者可以用包含不同CM的其它可活化抗体进行测试直到识别出适于治疗的可活化抗体(例如,包含CM的可活化抗体,所述CM在疾病部位被所述患者裂解)。在一些实施方案中,随后向所述患者施用治疗有效量的该患者经测试呈阳性的结合的可活化抗体。

[0713] 在所述方法和试剂盒的一些实施方案中,所述方法或试剂盒用于识别出或以其它

方式细分适合用本公开的可活化抗体治疗的患者群体。例如,对靶标(例如,所述靶标)和蛋白酶(其裂解在这些方法中所测试的可活化抗体的可裂解部分(CM)中的底物)均测试呈阳性的患者被识别为适合用此类包含此类CM的可活化抗体治疗的候选者。同样,可将对于靶标(例如,所述靶标)和蛋白酶(其裂解在使用这些方法所测试的可活化抗体的CM中的底物)均测试呈阴性的患者识别为适于另一种治疗形式的候选者。在一些实施方案中,此类患者可以用其它可活化抗体进行测试直到识别出适于治疗的可活化抗体(例如,包含CM的可活化抗体,所述CM在疾病部位被所述患者裂解)。在一些实施方案中,对靶标(例如,所述靶标)测试呈阴性的患者被识别为适合用此类包含此类CM的可活化抗体治疗的候选者。在一些实施方案中,对靶标(例如,所述靶标)测试呈阴性的患者被识别为不是适合用此类包含此类CM的可活化抗体治疗的候选者。在一些实施方案中,此类患者可以用其它可活化抗体进行测试直到识别出适于治疗的可活化抗体(例如,包含CM的可活化抗体,所述CM在疾病部位被所述患者裂解)。在一些实施方案中,可活化抗体是治疗剂所结合的可活化抗体。在一些实施方案中,可活化抗体不与试剂结合。在一些实施方案中,可活化抗体包含可检测的标记物。在一些实施方案中,所述可检测的标记物位于AB上。在一些实施方案中,测量个体或样品中可活化抗体的水平是使用特异性地结合所述可活化抗体的二级试剂完成的,其中所述试剂包含可检测的标记物。在一些实施方案中,所述二级试剂是包含可检测的标记物的抗体。

[0714] 在一些实施方案中,使用方法或试剂盒识别或以其它方式细分适于用本公开的抗-靶标的可活化抗体和/或结合的可活化抗体(例如,治疗剂所结合的可活化抗体)治疗的患者群体,然后通过向有此需求的个体施用该可活化抗体和/或结合的可活化抗体进行治疗。例如,将对于靶标(例如,所述靶标)和蛋白酶(其裂解在这些方法中所测试的可活化抗体和/或结合的可活化抗体的可裂解部分(CM)中的底物)均测试呈阳性的患者识别为适于用此类包含此类CM的抗体和/或结合的可活化抗体进行治疗的候选者,并随后向所述患者施用治疗有效量的所述经测试的可活化抗体和/或结合的可活化抗体。同样,可将对于靶标(例如,所述靶标)和/或蛋白酶(其裂解在使用这些方法所测试的可活化抗体的CM中的底物)测试呈阴性的患者识别为适于另一种治疗形式的候选者。在一些实施方案中,此类患者可以用其它抗体和/或结合的可活化抗体进行测试直到识别出适于治疗的抗体和/或结合的可活化抗体(例如,包含CM的可活化抗体和/或结合的可活化抗体,所述CM在疾病部位被所述患者裂解)。在一些实施方案中,随后向所述患者施用治疗有效量的该患者经测试呈阳性的可活化抗体和/或结合的(可活化抗体)。

[0715] 在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,MM是长约4至40个氨基酸的肽。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,可活化抗体包含接头肽,其中所述接头肽位于MM和CM之间。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,可活化抗体包含接头肽,其中所述接头肽位于AB和CM之间。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,可活化抗体包含第一接头肽(L1)和第二接头肽(L2),其中所述第一接头肽位于MM和CM之间,而所述第二接头肽位于AB和CM之间。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,L1和L2均是长约1至20个氨基酸的肽,而其中L1和L2不必是相同的接头。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,L1和L2之一包含或二者均包含甘氨酸-丝氨酸聚合物。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,L1和L2中的至少一者包含选自(GS)_n, (GSGGS)_n (SEQ ID NO: 385)和(GGGS)_n (SEQ ID NO: 386)的氨基酸序

列,其中 n 是 ≥ 1 的整数。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,L1和L2中的至少一者包含具有式 (GGS) n 的氨基酸序列,其中 n 是 ≥ 1 的整数。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,L1和L2中的至少一者包含选自Gly-Gly-Ser-Gly (SEQ ID NO: 387)、Gly-Gly-Ser-Gly-Gly (SEQ ID NO: 388)、Gly-Ser-Gly-Ser-Gly (SEQ ID NO: 389)、Gly-Ser-Gly-Gly-Gly (SEQ ID NO: 390)、Gly-Gly-Gly-Ser-Gly (SEQ ID NO: 391)和Gly-Ser-Ser-Ser-Gly (SEQ ID NO: 392)的氨基酸序列。

[0716] 在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,AB包含选自本文提供的交叉反应抗体序列的抗体或抗体片段序列。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,AB包含Fab片段、scFv或单链抗体(scAb)。

[0717] 在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,裂解剂是与靶标共定位于个体或样品中的蛋白酶,而CM是用作所述蛋白酶的底物的多肽,其中当可活化抗体暴露于所述蛋白酶时,所述蛋白酶裂解所述可活化抗体中的CM。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,CM是最长达15个氨基酸的多肽。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,CM偶联至AB的N-末端。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,CM偶联至AB的C-末端。在这些方法和试剂盒的一些实施方案中,CM偶联至AB的VL链的N-末端。

[0718] 本公开的可活化抗体和/或结合的可活化抗体可用于诊断和预防制剂中。在一个实施方案中,向具有发展一种或多种上述炎症、炎性病症、癌症或其他病症的风险的患者施用可活化抗体。

[0719] 患者或器官对一种或多种上述病症的易感倾向可以使用基因型、血清学或生物化学标记来确定。

[0720] 在本公开的一些实施方案中,向诊断出具有与一种或多种上述疾病相关的临床指征的人类个体施用可活化抗体和/或结合的可活化抗体。一经诊断,即施用可活化抗体和/或结合的可活化抗体以减轻或逆转所述临床指征的影响。

[0721] 本公开的可活化抗体和/或结合的可活化抗体也可用于检测患者样品中的靶标并相应地可用作诊断剂。例如,本公开的可活化抗体和/或结合的可活化抗体被用于体外测定法(例如,ELISA)中,以检测患者样品中的靶标水平。

[0722] 在一个实施方案中,本公开的可活化抗体被固定在固体支持物(例如,微量滴定板的孔)上。经固定的可活化抗体充当可存在于测试样品中的任何靶标的捕获抗体。在使经固定的抗体与患者样品接触之前,冲洗所述固体支持物并用阻断剂(如乳蛋白或白蛋白)处理以防止被分析物的非特异性吸附。

[0723] 随后,用疑似含有抗原的测试样品或用含有标准量的抗原的溶液处理孔。此类样品是,例如,来自疑似具有被视为病理学诊断的循环抗原水平的个体的血清样品。在冲洗掉测试样品或标准品之后,用经过可检测地标记的第二抗体处理所述固体支持物。所述经标记的第二抗体充当检测抗体。测量可检测的标记物的水平,并通过与从标准样品得出的标准曲线进行比较而确定所述测试样品中靶抗原的浓度。

[0724] 应当理解,基于使用本公开的抗体在体外诊断测定中所获得的结果,有可能根据所述靶抗原的表达水平而对个体中的疾病进行分期。对于给定的疾病,血液样品采自被诊断为处于所述疾病的进展中的各个阶段和/或处于所述疾病的治疗中的各个点的个体。使用为各个进展或治疗阶段提供统计上显著的结果的一组样品,指定了可视为各个阶段的特

征的抗体浓度范围。

[0725] 可活化抗体和/或结合的可活化抗体也可以用于诊断和/或成像方法中。在一些实施方案中,此类方法是体外方法。在一些实施方案中,此类方法是体内方法。在一些实施方案中,此类方法是原位方法。在一些实施方案中,此类方法是离体方法。例如,具有可酶促裂解的CM的可活化抗体可以用于检测能够裂解所述CM的酶的存在与否。此类可活化抗体可用于诊断中,所述诊断可包括:通过所测量的活化的抗体(即,由可活化抗体的裂解所产生的抗体)在给定宿主生物体的给定细胞或组织中的积聚,体内检测(例如,定性的或定量的)酶活性(或者,在一些实施方案中,具有升高的还原电势(如可以还原二硫键)的环境)。此类活化的抗体的积聚表明,所述组织不仅表达酶活性(或根据CM的性质升高的还原电势),所述组织还表达该活化的抗体所结合的靶标。

[0726] 例如,可以将CM选为蛋白酶的蛋白酶底物,所述蛋白酶存在于肿瘤部位、病毒或细菌感染部位、生物限制部位(例如,如在脓肿中、在器官中等)等。AB可以是结合靶抗原的。使用本领域技术人员熟悉的方法,可检测的标记物(例如,荧光标记物或放射性标记物或放射性示踪剂)可以结合可活化抗体的AB或其它区。在以上筛选方法的上下文中讨论了合适的可检测的标记物并且下面提供了另外的具体的实例。使用特异于疾病状态的蛋白质或肽的AB,连同蛋白酶(其活性在目标疾病组织中升高),可活化抗体将表现出对疾病组织相对于对下述组织升高的结合率,在所述组织中:CM特异的酶不具有可检测的水平或处于低于疾病组织中的水平或无活性(例如,处于酶原形式或与抑制剂复合)。由于小的蛋白质和肽被肾过滤系统迅速地从血液中清除,并且因为所述特异于CM的酶不具有可检测的水平(或在非疾病组织中处于更低的水平或具有无活性的构象),活化的抗体在疾病组织中的积聚相对于非疾病组织有所提高。

[0727] 在另一个实例中,可活化抗体可用于检测样品中裂解剂的存在与否。例如,当可活化抗体含有易被酶裂解的CM时,所述可活化抗体可用于检测(定性地或定量地)样品中酶的存在。在另一个实例中,当可活化抗体含有易被还原剂裂解的CM时,所述可活化抗体可用于检测(定性地或定量地)样品中还原条件的存在。为了有利于这些方法中的分析,所述可活化抗体可以被可检测地标记,并且可以被结合至载体(例如,固体支持物,如载玻片或微珠)。所述可检测的标记物可以位于可活化抗体的一部分上,该部分在裂解后不被释放,例如,所述可检测的标记物可以是猝灭的荧光标记物或直到发生裂解才可检测到的其它标记物。所述测定法可以通过如下进行,例如,使被固定的、经可检测地标记的可活化抗体与疑似含有酶和/或还原剂的样品接触足以发生裂解的时间,然后洗涤以移除多余的样品和污染物。然后通过在与样品接触前,可活化抗体的可检测信号的变化(例如,由于可活化抗体被样品中的裂解剂所裂解,可检测信号的存在和/或增强),来评估样品中裂解剂(例如,酶或还原剂)的存在与否。

[0728] 也可采用此类检测方法以提供对能够结合(裂解的)可活化抗体的AB的靶标存在与否的检测。因此,可采用所述测定法以评估裂解剂的存在与否以及目标靶标的存在与否。裂解剂的存在与否可以如上所述通过可活化抗体的可检测标记物的存在和/或增加来检测,而靶标的存在与否可以通过例如使用经可检测地标记的抗-靶标抗体检测靶标-AB复合物来检测。

[0729] 可活化抗体也可用于原位成像以验证可活化抗体的活化(例如,通过蛋白酶裂解

以及与特定靶标的结合)。原位成像是使能够在生物样品(如细胞培养物或组织切片)中定位蛋白水解活性和靶标的技术。使用此技术,有可能根据可检测标记物(例如,荧光标记物)的存在来确认与给定靶标的结合以及蛋白水解活性。

[0730] 这些技术可用于任何冷冻细胞或来源于疾病部位的组织(例如,肿瘤组织)或健康组织。这些技术也可用于新鲜细胞或组织样品。

[0731] 在这些技术中,用可检测标记物标记可活化抗体。所述可检测标记物可以是荧光染料(例如,荧光素异硫氰酸酯(FITC)、若丹明异硫氰酸酯(TRITC))、近红外(NIR)染料(例如,Qdot® 纳米晶体)、胶体金属、半抗原、放射性标记、生物素和扩增试剂(如链霉亲和素)或酶(例如,辣根过氧化物酶或碱性磷酸酶)。

[0732] 在已经与经标记的可活化抗体温育的样品中检测到标记物表明,所述样品含有靶标并且含有特异于所述可活化抗体的CM的蛋白酶。在一些实施方案中,所述蛋白酶的存在可以使用广谱蛋白酶抑制剂(如本文所述的那些)和/或通过使用特异于所述蛋白酶的试剂(例如,抗体如A11,其特异于蛋白酶蛋白裂解酶并且抑制蛋白裂解酶的蛋白水解活性)来确认;参见,例如,国际公布号W02010/129609,公布于2010年11月11日。使用广谱蛋白酶抑制剂(如本文所述的那些)和/或通过使用更有选择性的抑制剂的相同方法可以用于识别特异于可活化抗体的CM的蛋白酶或一类蛋白酶。在一些实施方案中,靶标的存在可以使用特异于所述靶标的试剂(例如,另一种抗体或可与未标记的靶标竞争的可检测标记物)来确认。在一些实施方案中,可以使用未标记的可活化抗体,通过经标记的第二抗体或更复杂的检测系统来检测。

[0733] 类似的技术也可用于体内成像,其中在个体(例如,哺乳动物,包括人)中检测到荧光信号表明,疾病部位含有靶标并且含有特异于可活化抗体的CM的蛋白酶。

[0734] 这些技术也可用在试剂盒中和/或可用作试剂以基于可活化抗体中的蛋白酶特异性CM在各种细胞、组织和生物体中检测、识别或表征蛋白酶活性。

[0735] 在一些实施方案中,原位成像和/或体内成像可用于识别待治疗患者的方法中。例如,在原位成像中,使用可活化抗体筛选患者样品以识别出那些在适当位置(例如,在肿瘤部位)具有适当的蛋白酶和靶标的患者。

[0736] 在一些实施方案中,使用原位成像以识别出或以其它方式细分适合用本公开的可活化抗体治疗的患者群体。例如,对靶标和蛋白酶(其裂解接受测试的可活化抗体的可裂解部分(CM)中的底物)(例如,在疾病部位积聚活化的抗体)均测试呈阳性的患者被识别为适合用此类包含此类CM的可活化抗体治疗的候选者。同样,对于靶标和/或蛋白酶(其裂解在使用这些方法所测试的可活化抗体的CM中的底物)测试呈阴性的患者被识别为适于另一种治疗形式(即,不适于用接受测试的可活化抗体治疗)的候选者。在一些实施方案中,此类对第一可活化抗体测试呈阴性的患者可以用包含不同CM的其它可活化抗体进行测试直到识别出适于治疗的可活化抗体(例如,包含CM的可活化抗体,所述CM在疾病部位被所述患者裂解)。

[0737] 在一些实施方案中,使用体内成像以识别出或以其它方式细分适合用本公开的可活化抗体治疗的患者群体。例如,对靶标和蛋白酶(其裂解接受测试的可活化抗体的可裂解部分(CM)中的底物)(例如,在疾病部位积聚活化的抗体)均测试呈阳性的患者被识别为适合用此类包含此类CM的可活化抗体治疗的候选者。同样,测试呈阴性的患者被识别为适于

另一种治疗形式(即,不适于用接受测试的可活化抗体治疗)的候选者。在一些实施方案中,此类对第一可活化抗体测试呈阴性的患者可以用包含不同CM的其它可活化抗体进行测试直到识别出适于治疗的可活化抗体(例如,包含CM的可活化抗体,所述CM在疾病部位被所述患者裂解)。

[0738] 药物组合物

[0739] 可以将本公开的结合的抗体、可活化抗体和/或结合的可活化抗体(在本文中也被称为“活性化合物”)及其衍生物、片段、类似物和同系物掺入到适于施用的药物组合物中。此类组合物通常包含所述结合的抗体、可活化抗体和/或结合的可活化抗体以及药学上可接受的载体。如本文所用,术语“药学上可接受的载体”旨在包括任何及所有与药物施用相容的溶剂、分散介质、包衣、抗细菌和抗真菌剂、等渗和吸收延迟剂等。合适的载体在最新版的Remington's Pharmaceutical Sciences(本领域的标准参考书)中有述,其通过引用并并入本文中。此类载体或稀释剂的合适的实例包括但不限于:水、生理盐水、林格氏(ringer's)溶液、葡萄糖溶液和5%人血清白蛋白。也可使用脂质体和非水性媒介物(如固定油)。对药物活性物质使用此类介质和试剂是本领域熟知的。除非该常规介质或试剂与所述活性化合物不相容,否则设想了其在组合物中的使用。也可以将补充性活性化合物掺入到所述组合物中。

[0740] 本公开的药物组合物被配制成与其预期的施用途径相容。施用途径的实例包括肠胃外施用,例如,静脉内、皮内、皮下、口服(例如,吸入)、透皮(即,局部)、经粘膜以及直肠施用。用于肠胃外、皮内或皮下应用的溶液或悬浮液可包含下列组分:无菌稀释剂(如注射用水)、生理盐水溶液、固定油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它合成溶剂;抗细菌剂(如苯醇或对羟基苯甲酸甲酯);抗氧化剂(如抗坏血酸或亚硫酸氢钠);螯合剂(如乙二胺四乙酸(EDTA));缓冲液(如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐);以及用于调节张力的试剂(如氯化钠或右旋糖)。可以用酸或碱(如盐酸或氢氧化钠)来调节pH。肠胃外制备物可以被包封在由玻璃或塑料制成的安瓿、一次性注射器或多剂量小瓶中。

[0741] 适于注射使用的药物组合物包含无菌水溶液(当可溶于水时)或用于无菌注射溶液或分散剂的临时制备的分散剂和无菌粉末。对于静脉内施用,合适的载体包括生理盐水、抑菌水、Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, N.J.) 或磷酸盐缓冲生理盐水(PBS)。在所有情况下,组合物必须是无菌的并且应当是具有容易的可注射性的程度的流体。其在生产和储存条件下必须是稳定的,并且必须在抗微生物(如细菌和真菌)的污染作用下保存。载体可以是含有,例如,水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇以及液态聚乙二醇等)的溶剂或分散介质及其合适的混合物。可以例如通过使用包衣(如卵磷脂)、通过在分散的情况下保持所需的粒径以及通过使用表面活性剂来保持适当的流动性。可以通过各种抗细菌和抗真菌剂(例如,对羟基苯甲酸酯、氯代丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞等)实现对微生物作用的预防。在一些实施方案中,将需要在组合物中包含等渗剂(例如,糖、多元醇(如甘露醇、山梨醇)、氯化钠)。可以通过在组合物中包含延迟吸收的试剂(例如,单硬脂酸铝和明胶)带来注射组合物的延长吸收。

[0742] 无菌注射溶液可以通过如下制备:将适当的溶剂中的所需量的活性化合物与以上列举的成分之一或其组合相结合,按照需要,后接过滤灭菌。通常,通过将活性化合物掺入到无菌媒介物中来制备分散剂,所述无菌媒介物含有基础分散介质和所需的来自以上列举

的那些的其它成分。就用于制备无菌注射溶液的无菌粉末而言,制备方法是真空干燥和冷冻干燥,所述方法从其先前无菌过滤的溶液中得到活性成分的粉末加上任何另外的所需成分。

[0743] 口服组合物通常包含惰性稀释剂或可食用载体。它们可以被包封在明胶胶囊中或压缩到片剂中。出于口服治疗的目的,活性化合物可以与赋形剂结合并以片剂、锭剂或胶囊的形式使用。口服组合物也可以使用流体载体制备以用作漱口水,其中所述流体载体中的化合物经口服应用并且来回鼓动并吐出或咽下。可以含有药学上相容的粘合剂和/或辅料作为组合物的一部分。片剂、丸剂、胶囊、锭剂等可含有任何下列成分或具有类似性质的化合物:粘结剂(如微晶纤维素、黄蓍胶或明胶);赋形剂(如淀粉或乳糖);崩解剂(如藻酸、Primogel或玉米淀粉);润滑剂(如硬脂酸镁或Sterote);助流剂(如胶体二氧化硅);甜味剂(如蔗糖或糖精);或调味剂(如胡椒薄荷、水杨酸甲酯或橙香精)。

[0744] 对于通过吸入施用,将化合物以气溶胶喷雾的形式从加压容器或含有合适推进剂(例如,气体如二氧化碳)的分配器或喷雾器递送。

[0745] 也可以通过经粘膜或透皮的方式进行全身施用。对于经粘膜或透皮施用,在制剂中使用适合于待渗透的屏障的渗透剂。此类渗透剂是本领域公知的,并且包括,例如,对于经粘膜施用,去垢剂、胆汁盐和夫西地酸衍生物。经粘膜施用可以通过使用鼻喷剂或栓剂实现。对于透皮施用,将活性化合物配制到本领域公知的软膏、油膏、凝胶或霜剂中。

[0746] 所述化合物也可以栓剂(例如,用常规栓剂基料如可可油和其它甘油酯)或保持灌肠剂的形式制备用于直肠递送。

[0747] 在一个实施方案中,将活性化合物与载体一起制备,所述载体将保护所述化合物免于从身体快速消除,如受控释放制剂,包括植入物和微胶囊化递送系统。可以使用可生物降解的、生物相容的聚合物,如乙烯-醋酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。制备此类制剂的方法对于本领域技术人员将是显而易见的。这些材料也可以从Alza Corporation和Nova Pharmaceuticals, Inc.商购获得。脂质体悬浮液(包含具有针对病毒抗原的单克隆抗体的靶向感染细胞的脂质体)也可以用作药学上可接受的载体。这些可以根据本领域技术人员已知的方法制备,例如,如美国专利号4,522,811中所述。

[0748] 以剂量单位形式配制口服或肠胃外组合物对于剂量的易施用性和均一性尤为有利。如本文所用的剂量单位形式指代物理上分立的单位,其适合用作针对治疗个体的一体化剂型;每个单位含有经过计算的预定数量的活性化合物以结合所需药物载体产生所需的治疗效果。本公开的剂量单位形式的规格受限于并直接取决于活性化合物的独特性质和所要达到的特定治疗效果以及在复合此类活性化合物用于个体治疗上本领域固有的限制。

[0749] 可以将药物组合物与施用说明书一起包括在容器、包裹或分配器中。

[0750] 将在以下实施例中进一步描述本发明,其不会限制权利要求书中所述的本发明的范围。

实施例

[0751] 实施例1材料和方法

[0752] 试剂和菌株:不加修饰地使用与链霉亲和素结合的藻红蛋白(SA-PE)(Invitrogen, Life Technologies)。不加修饰地使用人蛋白裂解酶-1(Research &

Diagnostics Systems, Inc.)。不加修饰地使用人纤溶酶(Haematologic Technologies Inc.)。不加修饰地使用人tPA(Molecular Innovations)。不加修饰地使用融合至Mona(单核细胞接头)的SH3结构域的YPet。使用了TBST(50 mM Tris-HCl、150 mM NaCl、0.05% Tween20, pH 7.4)。使用了E. coli MC1061(Casadaban 等人, JMB 138(2):179-207 (1980))。所有的细菌生长均在37℃、剧烈摇动下于补充有34μg/mL 氯四环素(除非指定了另一种抗生素)的Luria-Bertani肉汤(LB)中进行。

[0753] 底物裂解和支架稳定性分析:通过将过夜培养物稀释到新鲜培养液(1:50)中进行继代培养并生长1.5-2小时,以用于筛选和克隆分析。然后将各个继代培养物用0.04%的阿拉伯糖诱导并在37℃摇动温育1小时。将细胞在冰上温育15-30分钟以停止进一步生长。收获细胞等分试样并用PBS(pH 7.4)洗涤。通过离心得到细胞团块,移除上清液,并将细胞重悬浮于含有酶的反应缓冲液中;将该反应混合物在37℃静置温育。将细胞移除并在PBS中稀释10倍以停止反应,通过离心得到团块,并重悬浮于含有SA-PE(20μg/mL)或YPet-MONA(50 nM)的PBS中。在冰上温育(30分钟)后,用PBS洗涤细胞并使用FACS Aria™ 细胞分选器分析。

[0754] 将培养物诱导1小时,用于蛋白酶裂解测定。用于蛋白裂解酶-1的反应缓冲液是TBST。在与200 pM-200 nM 蛋白裂解酶-1反应1小时后,进行蛋白裂解酶-1水解的测定。在各个反应条件下测量与底物位点侧接的区的背景水解(使用于2013年8月9日提交的并于2014年2月13日作为W0 2014/026136公布的PCT专利申请PCT/US13/54378中所述的平台eCLiPS3.0-NSUB_SP)以确保水解发生在指定的底物区内。

[0755] 使用了平台eCLiPS3.0-NSUB_SP用于人纤溶酶稳定性测定;将培养物诱导1小时。用于纤溶酶的反应缓冲液是补充有100mM NaCl、0.01% Tween20和1 mM EDTA的50mM Tris-HCl(pH 7.5)。在与纤溶酶反应1小时后,进行纤溶酶水解测定。

[0756] 使用了平台eCLiPS3.0-NSUB_SP用于人tPA稳定性测定;将培养物诱导1小时。用于tPA的反应缓冲液是TBST。在与tPA反应1小时后,进行tPA水解测定。

[0757] 氨基和羧基末端标记条件:与链霉亲和素结合的藻红蛋白(SAPE)被用于标记CPX的N-末端上的链霉亲和素结合亲和配体。融合至Mona的SH3结构域的荧光蛋白YPet被用于标记CPX的C-末端上的MONA结合亲和配体。将细胞与SAPE(20μg/mL)或YPet-MONA(50nM)在4℃温育30分钟,以在没有蛋白酶反应的情况下最佳标记细胞。

[0758] 动力学数据分析:直接测量细胞表面显示的肽底物的转化程度;使用流式细胞术以测量克隆细胞群体在经过蛋白酶处理后的平均荧光的变化。具体地讲,对于每个样品,转化是通过流式细胞术、使用以下关联分析测定的:

$$[0759] \quad \text{Conversion} = \frac{FL_- - FL_+}{FL_- - FL_0} \quad [1]$$

[0760] 其中(FL_-)是在没有酶的情况下温育后的荧光, (FL_+)是在有酶的情况下温育后的荧光,而(FL_0)是未标记的细胞的荧光。鉴于所使用的预期底物浓度显著低于靶蛋白酶底物的预期 K_M , Michaelis-Menton模型简化为:

$$[0761] \quad \frac{d[S]}{dt} \approx -\frac{k_{cat}}{k_M} [S][E] \quad [2]$$

[0762] 使得底物转化被表示为:

$$[0763] \quad \text{Conversion} = 1 - \exp\left(-\frac{k_{\text{cat}}}{k_M} \cdot [E] \cdot t\right) \quad [3]$$

[0764] 其中[S]是底物浓度,[E]是酶浓度,而t是时间。为了确定二阶速率常数(k_{cat}/K_M),将公式[3]简化为:

$$[0765] \quad \frac{k_{\text{cat}}}{K_M} = -\ln(1 - \text{product conversion})/(\text{time} * [\text{protease}])。$$

[0766] 序列数据分析-元基序:使底物接受Ion Torrent™ 测序(参见,例如, Rothenberg, JM, Nature 475, 348-352)。原始Ion Torrent读数通过不变向量序列修剪以仅获得可变肽插入序列。翻译插入序列,并将具有终止密码子的序列排除在进一步分析之外。通过在观察到的全部活肽读数中的观察到的次数得到各序列的频率。通过比较各序列在选择后观察到的频率与各序列在选择前的频率获得序列的富集。通过提取所有可能的二聚体、三聚体、四聚体和非连续的1n2聚体、2n1聚体、2n2聚体和2nn2聚体(其中第一个数字代表第一组不变位置,第二个数字代表第二组不变位置,而之间的n的数目代表在所述两个不变位置之间的可变位置的数量)进行基序分析。在选择前和选择后文库中的全部归一化序列基础上确立各基序的频率,以确立各基序富集的显著性。为了生成元基序,比对了含有各基序的所有序列,并且创建了位置权重矩阵(PWM)以代表基序载体中各位置的氨基酸倾向。使用最小互信息量(MMIC)评分函数,在所有基序基础上进行Profile-profile比对和评分,以为每个profile-profile比对记录评分。比对高于具有独特形成的PWM的不正确记录的背景的记录作为显著的而被提取;然后添加单独的PWM以创建平均元基序。

[0767] 序列数据分析-指向的家族:使用Ion Torrent™ 测序对最终底物集合进行测序。从这些数据中识别并分离出单独的序列,并且在CLC main lab(CLC Main Workbench 6.6.2,可在线获得)中进行序列比对。将比对文件导入Jalview(参见,例如,Waterhouse, A.M., 等人, 2009, Bioinformatics 9, 1189-1191),并使用BLOSUM62算法生成平均距离树状图(S Henikoff S 等人, 1992, Proc Natl Acad Sci U S A. 89, 10915-10919)。限制组序列包括最靠近目标序列的簇中的成员。延伸组序列包括限制组序列再加上那些共享最密切的共同祖先(当适用时)的分支。

[0768] 实施例2在平台支架中选择和表征底物集合

[0769] 在全细胞上使用多拷贝底物显示使得能够选择被蛋白裂解酶-1所裂解的底物群体。如在2010年2月23日授权的美国专利号7,666,817 B中所述,使用重组人蛋白裂解酶-1进行选择。在各个反应条件下测量与底物位点侧接的区的背景水解(使用平台eCLiPS3.0-NSUB_SP)以确保水解发生在指定的底物区内。针对蛋白裂解酶-1、纤溶酶和tPA测试最终集合。所述集合被蛋白裂解酶-1裂解但不被tPA或纤溶酶裂解。图1示出了集合SMP30在TBST中被蛋白裂解酶-1裂解,图2示出了集合SMP17被50nM的蛋白裂解酶-1裂解而抵抗tPA,均在TBST中。使用类似技术,筛选单独的文库以选择既被蛋白裂解酶-1裂解又被U型纤溶酶原激活物裂解但不被tPA或纤溶酶裂解的底物。

[0770] 实施例3在平台支架中表征底物裂解动力学

[0771] 在全细胞上使用多拷贝底物显示使得能够简单而直接地定量表征裂解动力学。因此,使用流式细胞术在底物转化的基础上对各个分离的克隆进行分级排序,并且通过DNA测

序识别克隆。这样,可以在若干个不同的蛋白酶浓度上确定各个克隆的转化程度并且拟合至Michaelis-Menton模型(动力学数据分析部分)。针对各底物对蛋白裂解酶-1,测定观察到的二阶速率常数($k_{\text{cat}}/K_{\text{M}}$)。在各个反应条件下测量与底物位点侧接的区的背景水解(使用平台eCLiPS3.0-NSUB_SP)以确保水解发生在指定的底物区内。例如,图3示出了包含氨基酸序列VAGRSMRP的底物在TBST中被蛋白裂解酶-1裂解。

[0772] 实施例4可活化抗体中的体外底物活性

[0773] 本实施例证明了本公开的底物在其被结合到可活化抗体中时的体外活性。

[0774] 将在这些研究中识别出的若干底物插入到具有3954掩蔽物和西妥昔单抗C225v5变体(其在PCT公布号W0 2013/163631中有述)的前体中,该文献全文引入本文以供参考。

[0775] 如下确定了所得可活化抗体中的底物被蛋白裂解酶-1或uPA裂解的能力。所有的蛋白酶消化均在50 mM Tris-HCl、150 mM NaCl、0.05% Tween-20 (pH=7.4)中进行。将不同浓度的经活性位点滴定的uPA或蛋白裂解酶与固定浓度的可活化抗体混合以保持底物对蛋白酶的比率为至少50。将样品在37℃温育最多至20小时。为了停止反应,将5μl的消化物加入到7μl的含有20 mM 2-巯基乙醇的HT蛋白质表达样品缓冲液(Caliper LifeSciences)中,在95℃保持10分钟。在加热变性后,加入32μl的ddH₂O并在LabChip GXII上按照制造商的说明分析样品。LabChip GXII软件用于对轻链峰面积进行定量。通过将轻链峰面积代入以下公式中计算产物转化:裂解的LC/(裂解的LC + 未裂解的LC),LC = 轻链。使用以下公式确定 $k_{\text{cat}}/K_{\text{M}}$ 值:

$$[0776] \quad \frac{k_{\text{cat}}}{K_{\text{M}}} = -\ln(1 - C)/(t * p)$$

[0777] 其中C是产物转化,t是时间(s),而p是蛋白酶浓度(M),假定底物浓度低于 K_{M} 并超过蛋白酶浓度。

[0778] 所得的包含选定被uPA和蛋白裂解酶裂解的底物的可活化抗体具有的 $k_{\text{cat}}/K_{\text{M}}$ 值,对于uPA而言,在约400至5,000 $\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ 的范围,而对于蛋白裂解酶而言,在约3,000至100,000 $\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ 的范围(测试了7种底物)。所得的包含选定被蛋白裂解酶裂解的底物的可活化抗体具有的 $k_{\text{cat}}/K_{\text{M}}$ 值,对于蛋白裂解酶而言,在约6,500至100,000 $\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ 的范围(测试了5种底物)。

[0779] 实施例5可活化抗体的体内底物稳定性

[0780] 本实施例证明了本公开的底物在其被结合到可活化抗体中并注射入小鼠中时的体内稳定性。

[0781] 使用标准NHS酯化学,用AlexaFluor 680或DyLight 680对包含本公开的若干种底物的可活化抗体(如上所述产生)进行标记。将未反应的染料通过用Zeba离心脱盐柱(40 kDa MWC0, ThermoFisher)纯化移除。使用由蛋白质序列计算得到的消光系数和考虑了染料吸光度的校正因子通过 A_{280} 测定蛋白质浓度。

[0782] 在第0天,三只裸小鼠(Cr1:NU-Foxn1nu)以10 mg/kg或12.5 mg/kg接收了单个IP剂量的各可活化抗体。在第4天(在给药后约96小时),通过CO₂窒息对小鼠实施安乐死,并立即以血浆-EDTA的形式收集血液并保存在-80℃。

[0783] 制备血浆样品用于毛细管电泳,如 $k_{\text{cat}}/K_{\text{M}}$ 部分中所述。简而言之,将5μl的血浆加

入到7μl含2-巯基乙醇的蛋白质表达样品缓冲液中。循环稳定性的定量与产物转化的定量相同。

[0784] 在所收集的血浆样品中,14种包含选定被uPA或被蛋白裂解酶裂解的本公开的底物的可活化抗体中有13种表现出低于20%的裂解。

[0785] 实施例6材料和方法

[0786] 试剂和菌株:不加修饰地使用人uPA(目录号1310-SE,Research & Diagnostics Systems, Inc.)。不加修饰地使用人蛋白裂解酶-1(目录号3946-SE,Research & Diagnostics Systems, Inc.)。不加修饰地使用人tPA(目录号HTPA-TC,Molecular Innovations)。不加修饰地使用人纤溶酶(目录号HCPM-0140,Haematologic Technologies Inc.)。抗-EE单克隆抗体(Covance, Princeton, NJ)经Alexa 647(Life Sciences)标记并不加其它修饰地使用(命名为EE647)。将源自E.coli MC1061或MC1061的菌株(DH10β)用于所有实验(Casadaban 等人, JMB 138(2):179-207 (1980))。所有的细菌生长均在37℃、剧烈摇动下于补充有34μg/mL 氯四环素(cm)(除非指定了另一种抗生素)的Luria-Bertani肉汤(LB)中进行。

[0787] 显示平台:实施方案中的各自经工程改造而含有长8至12个氨基酸的底物的显示平台,其生产和使用如公布于2014年2月13日的国际公布号WO 2014/026136中所述,其内容以引用的方式全文并入本文。成熟的(即,不含信号肽)CYTX-DP-XXXXXXXX显示平台的氨基酸序列(SEQ ID NO: 694)示于图4A中。XXXXXXXX指示各底物所插入的位置。也包含其信号肽的CYTX-DP-XXXXXXXX显示平台(即,SP-CYTX-DP-XXXXXXXX显示平台)的氨基酸序列(SEQ ID NO: 695)示于图4B中。

[0788] CYTX-DP-XXXXXXXX显示平台:

[0789] GQSGQEYMPMEGGSGQXXXXXXXXXSGGQGGSGGSGGSGGSAYYGITAGPAYRINDWAS
IYGVVGVGYGSGPGGSYGFSYGAGLQFNPMENVALDFSIEQSRIRSVDVGTWILSVGYRFG
SKSRRATSTVTGGYAQSDAQGMNKMGGFNLKYRYEEDNSPLGVIGSFYTYTGGSGGSSGQA
AAGHHHHHHHH (SEQ ID NO: 694)

[0790] SP-CYTX-DP-XXXXXXXX显示平台:

[0791] MKKIACLSALAAVLAF TAGTSVAGQSGQEYMPMEGGSGQXXXXXXXXXSGGQGGSGGSGGSG
GSGGSAYYGITAGPAYRINDWAS IYGVVGVGYGSGPGGSYGFSYGAGLQFNPMENVALDFS
IEQSRIRSVDVGTWILSVGYRFGSKSRRATSTVTGGYAQSDAQGMNKMGGFNLKYRYEED
NSPLGVIGSFYTYTGGSGGSSGQAAAGHHHHHHHH (SEQ ID NO: 695)

[0792] 底物裂解和裂解动力学分析:通过将过夜培养物稀释到新鲜培养液(1:40)中进行继代培养并生长1.5-2小时,以用于克隆分析。然后将继代培养物用0.04%的阿拉伯糖诱导并在37℃摇动温育40分钟至1小时。然后将细胞在冰上温育15分钟至1小时以停止进一步生长。收获细胞等分试样并用反应缓冲液洗涤。通过离心得到细胞团块,移除上清液,并将细胞重悬浮于含有酶的反应缓冲液中;将该反应混合物在37℃摇动温育。将细胞移除并在PBS中稀释10倍以停止反应,通过离心得到团块,并重悬浮于含有抗-EE647(20微克每毫升(在本文中也称为ug/ml或μg/mL))的PBS中。在冰上温育(最多1小时)后,用PBS洗涤细胞并使用Accuri C6 细胞分选器分析。

[0793] 将培养物诱导40分钟至1小时,用于uPA蛋白酶裂解测定。用于uPA的反应缓冲液是50 mM Tris-HCl、150 mM NaCl、0.05% Tween20 (pH 7.4) (TBST)。在用2 nM-50 nM uPA裂解1小时后,进行uPA水解的测定。在各个反应条件下测量与底物位点侧接的区的背景水解(使用例如,CYTX-DP-NSUB显示平台,其中所述“底物”是不可裂解的接头GGGSGGGS (SEQ ID NO: 696)以确保水解发生在指定的底物区内。

[0794] 将培养物诱导40分钟至1小时,用于蛋白裂解酶-1蛋白酶裂解测定。用于蛋白裂解酶-1的反应缓冲液是50 mM Tris-HCl、150 mM NaCl、0.05% Tween20 (pH 7.4) (TBST)。在用2 nM-50 nM 蛋白裂解酶-1裂解1小时后,进行蛋白裂解酶-1水解的测定。在各个反应条件下测量与底物位点侧接的区的背景水解(使用例如,CYTX-DP-NSUB)以确保水解发生在指定的底物区内。

[0795] 将培养物诱导40分钟至1小时,用于人纤溶酶裂解测定。用于纤溶酶的反应缓冲液是补充有100 mM NaCl、0.01% Tween20和1 mM EDTA的50mM Tris-HCl (pH 7.5)。在用20 - 500 pM 纤溶酶裂解1小时后,进行纤溶酶水解测定。在各个反应条件下测量与底物位点侧接的区的背景水解(使用例如,CYTX-DP-NSUB)以确保水解发生在指定的底物区内。将培养物诱导40分钟至1小时,用于tPA蛋白酶裂解测定。用于tPA的反应缓冲液是50 mM Tris-HCl、150 mM NaCl、0.05% Tween20 (pH 7.4) (TBST)。在用2 nM-50 nM tPA裂解1小时后,进行tPA水解的测定。在各个反应条件下测量与底物位点侧接的区的背景水解(使用例如,CYTX-DP-NSUB)以确保水解发生在指定的底物区内。

[0796] 氨基和羧基末端标记条件:与Alexa-647结合的抗-EE抗体(EE647)被用于标记CYTX-DP-XXXXXXXX显示平台的N-末端上的EE结合亲和配体。与Alexa-647结合的抗-His抗体(His647)被用于标记CYTX-DP-XXXXXXXX显示平台的C-末端上的8His结合亲和配体。将细胞与EE647 (1μg/mL)或His647 (2μg/mL)在4℃温育1小时,以在没有蛋白酶反应的情况下最佳标记细胞。对于下述实施例,使用1小时温育。

[0797] 动力学数据分析:直接测量细胞表面显示的肽底物的转化程度:使用流式细胞术以测量克隆细胞群体在经过蛋白酶处理后的平均荧光的变化。具体地讲,对于每个样品,转化是通过流式细胞术、使用以下关联分析测定的:

$$[0798] \quad \text{Conversion}_{\text{CLIPS}} = \frac{FL_{-} - FL_{+}}{FL_{-} - FL_0} \quad [1]$$

[0799] 其中(FL₋)是在没有酶的情况下温育后的荧光,(FL₊)是在有酶的情况下温育后的荧光,而(FL₀)是未标记的细胞的荧光。鉴于所使用的预期底物浓度显著低于靶蛋白酶底物的预期K_M,Michaelis-Menten模型简化为:

$$[0800] \quad \frac{d[S]}{dt} \approx -\frac{k_{\text{cat}}}{k_M} [S][E] \quad [2]$$

[0801] 使得底物转化被表示为:

$$[0802] \quad \text{Conversion}_{\text{MM}} = 1 - \exp\left(-\frac{k_{\text{cat}}}{k_M} [E] \cdot t\right) \quad [3]$$

[0803] 其中[S]是底物浓度,[E]是酶浓度,而t是时间。将各底物的时间依赖性转化拟合至公式[3],以确定二阶速率常数(k_{cat}/K_M)。

[0804] 实施例7在CYTX-DP显示平台中表征底物的可裂解性

[0805] 本实施例证明了实施方案中的底物被蛋白裂解酶和/或uPA裂解但不被纤溶酶和/或tPA裂解的能力。

[0806] 在全细胞上使用多拷贝底物显示使得能够简单而直接地定量表征裂解动力学。通过DNA测序识别出编码底物的克隆并亚克隆到CYTX-DP-XXXXXXX显示平台中,使得所表达的显示平台在原本XXXXXXX的位置含有所述底物(通常为8或12个氨基酸)。评估各个底物显示克隆(总共148个独立的含有底物的显示平台)被蛋白裂解酶和/或uPA(靶蛋白酶,即,用于选择底物的蛋白酶)以及纤溶酶和/或tPA(脱靶蛋白酶)裂解;通过流式细胞术确定转换。选出了51种既被蛋白裂解酶裂解又被uPA裂解的底物(即,蛋白裂解酶和uPA选择性底物)。来自集合的28种蛋白裂解酶和uPA选择性底物选自与包含氨基酸序列SEQ ID NO: 308、314和361的底物相同的集合以及选自包含氨基酸序列369-371、374-379和381-384的底物。23种蛋白裂解酶和uPA选择性共有底物选自包含氨基酸序列SEQ ID NO: 307-311、313-314和320-368的底物。选出了97种被蛋白裂解酶裂解的底物(即,蛋白裂解酶选择性底物)。来自集合的52种蛋白裂解酶选择性底物选自表8A至8J中和表9A至9J-3中的底物以及选自包含氨基酸序列SEQ ID NO: 250-267的底物。45种蛋白裂解酶选择性共有底物选自包含氨基酸序列SEQ ID NO: 163-249的底物。

[0807] 这样,可以确定各个克隆的裂解程度并集合数据以确定被靶蛋白酶裂解而不被脱靶蛋白酶裂解的克隆的百分比。在各个反应条件下测量与底物位点侧接的区的背景水解(使用例如,CYTX-DP-NSUB显示平台)以确保水解发生在指定的底物区内。结果在表12中给出。

表 12: 底物可裂解性的汇总统计

发现尝试	底物组	>20% 裂解, 使用 50nM 蛋白裂解酶-1 或 50 nM uPA	>20% 裂解, 使用 50nM uPA	>20% 裂解, 使用 50nM 蛋白裂解酶-1	<20% 裂解, 使用 500pM 纤溶酶 或 50nM tPA	<20% 裂解, 使用 500pM 纤溶酶	<20% 裂解, 使用 50nM tPA
蛋白裂解酶和 uPA 选择性底物	经测试的全部蛋白裂解酶和 uPA 选择性底物	100% (51/51)	78% (40/51)	75% (38/51)	76% (39/51)	76% (39/51)	96% (49/51)
	来自池的底物	100% (28/28)	64% (18/28)	89% (25/28)	89% (25/28)	89% (25/28)	93% (26/28)
	共有底物	100% (23/23)	96% (22/23)	57% (13/23)	61% (14/23)	61% (14/23)	100% (23/23)
蛋白裂解酶选择性底物	全部蛋白裂解酶选择性底物	86% (83/97)	41% (40/97)	67% (65/97)	70% (68/97)	82% (80/97)	85% (82/97)
	来自池的底物	81% (42/52)	35% (18/52)	62% (32/52)	81% (42/52)	94% (49/52)	87% (45/52)
	共有底物	91% (41/45)	49% (22/45)	73% (33/45)	58 (26/45)	69% (31/45)	82% (37/45)
合并的选定被蛋白裂解酶和/或 uPA 裂解的底物	总计	91% (134/148)	54% (80/148)	70% (103/148)	72% (107/148)	80% (119/148)	89% (131/148)

[0808]

[0809] 表12描述了在CYTX-DP平台中所测试的蛋白裂解酶和uPA选择性底物或蛋白裂解酶选择性底物在下列情况下的百分比：(a) 当与50 nM 人uPA(目录号1310-SE, Research & Diagnostics Systems, Inc.) (不加修饰地使用)在50 mM Tris-HCl、150 mM NaCl、0.05% Tween20(pH 7.4) (TBST)中于37°C 温育1小时后,表现出大于20%的裂解(>20% 裂解,使用50 nM uPA);(b) 当与50 nM 人蛋白裂解酶-1(目录号3946-SE, Research & Diagnostics Systems, Inc.) (不加修饰地使用)在50 mM Tris-HCl、150 mM NaCl、0.05% Tween20(pH 7.4) (TBST)中于37°C 温育1小时后,表现出大于20%的裂解(>20% 裂解,使用50 nM 蛋白裂解酶-1);(c) 当与500 pM 人纤溶酶(目录号HCPM-0140, Haematologic Technologies, Inc.) (不加修饰地使用)在补充有100 mM NaCl、0.01% Tween20和1 mM EDTA的50 mM Tris-HCl(pH 7.5)中于37°C 温育1小时后,表现出小于20%的裂解(<20% 裂解,使用500 pM 纤溶酶);以及(d) 当与50 nM 人tPA(目录号HTPA-TC, Molecular Innovations) (不加修饰地使用)在50 mM Tris-HCl、150 mM NaCl、0.05% Tween20(pH 7.4) (TBST)中于37°C 温育1小时后,表现出小于20%的裂解(<20% 裂解,使用50 nM tPA)。

[0810] 实施例8在CYTX-DP显示平台中表征底物裂解动力学

[0811] 本实施例证明了实施方案中的各种底物的裂解动力学。

[0812] 在全细胞上使用多拷贝底物显示使得能够简单而直接地定量表征裂解动力学。如本文所述,通过DNA测序识别出克隆并亚克隆到CYTX-DP-XXXXXXX显示平台中。评估了90个单独的底物显示克隆的裂解,并且选择了一个子集以通过该克隆的靶蛋白酶评估裂解动力学。可以在若干个不同的蛋白酶浓度上确定各个克隆的转化程度并且拟合至本文所述的Michaelis-Menten模型。在各个反应条件下测量与底物位点侧接的区的背景水解(使用例如,CYTX-DP-NSUB)以确保水解发生在指定的底物区内。结果在表13和表14中给出。

表 13: uPA 底物动力学的汇总统计

发现尝试	uPA kcat/Km > 1x10E2	uPA kcat/Km > 1x10E3	uPA kcat/Km > 1x10E4
	100% (18/18)	100% (18/18)	50% (9/18)
	100% (16/16)	100% (16/16)	6% (1/16)
	100% (34/34)	100% (34/34)	29% (10/34)

[0813]

表 14: 蛋白裂解酶-1 底物动力学的汇总统计

发现尝试	蛋白裂解酶-1 kcat/Km > 1x10E2	蛋白裂解酶-1 kcat/Km > 1x10E3	蛋白裂解酶-1 kcat/Km > 1x10E4
	100% (25/25)	100% (25/25)	16% (4/25)
	100% (31/31)	100% (31/31)	3% (1/31)
	100% (56/56)	100% (56/56)	9% (5/56)

[0814]

[0815] 实施例9包含可被蛋白裂解酶和/或uPA裂解的底物的可活化抗体的体内功效和原位活化

[0816] 本实施例证明了包含实施方案中的、可被蛋白裂解酶和/或uPA裂解的底物的可活化抗体在体内是有效的。本实施例也证明了此类可活化抗体在原位成像测定法中是可活化的,如在2014年7月10日公布的国际公布号W0 2014/107559中所述,其内容以引用的方式全文并入本文。

[0817] 在第0天,向携带H292异种移植肿瘤(肺癌)的小鼠以10 mg/kg施用了三种各自包含实施方案中的不同底物(其可被蛋白裂解酶和/或uPA裂解)的可活化抗体。全部三种可活化抗体均也包含掩蔽部分和抗-EGFR抗体C225v5抗体,所述掩蔽部分包含氨基酸序列CISPRGCPDGPYVMY (SEQ ID NO: 515),且所述抗-EGFR抗体C225v5抗体包含轻链(SEQ ID NO: 458)和重链(SEQ ID NO: 455)。所述可活化抗体的轻链的构型是:掩蔽部分-底物-C225v5的轻链。

[0818] 在第4天(在给药后约96小时),对小鼠进行眶后放血。立即以血浆-EDTA的形式收集血液并保存在-80℃。使用磁珠,通过抗-人IgG免疫沉淀,从血浆中纯化所述三种可活化抗体。为了通过毛细管电泳进行分析,将5μl的洗脱的IgG加入到7μl的含有20 mM 2-巯基乙醇的蛋白质表达样品缓冲液(Caliper LifeSciences)中,在95℃保持10分钟。在加热变性后,加入32μl的ddH₂O并在LabChip GXII上按照制造商的说明分析样品。LabChip GXII软件用于对轻链峰面积进行定量。通过将轻链峰面积代入以下公式中计算产物转化:裂解的LC/(裂解的LC + 未裂解的LC),LC = 轻链峰面积。在第4天,所述三种可活化抗体显示出范围在13%至30%之间的平均%活化值。平均%活化的计算如下:((测试组的产物转化总和)*100%)/(测试组中动物的数目)。

[0819] 所述三种可活化抗体显示出范围在32%至59%之间的肿瘤生长抑制,如平均%Δ抑制所测。平均%Δ抑制的计算如下:(平均(C)-平均(C0))-(平均(T)-平均(T0))/(平均(C)-平均(C0))*100%,其中T是当前测试组值,T0是当前测试组初始值,C是对照组值,而C0是对照组初始值。在本研究中,EGFR抗体西妥昔单抗显示出96%的抑制。

[0820] 使所述相同的三种可活化抗体接受对小鼠异种移植肿瘤组织的原位成像测定,使用在W0 2014/107559的实施例中所述的条件,如上。所述三种可活化抗体被活化,表明底物被裂解并且所释放的抗体结合至所述肿瘤组织上的EGFR。染色信号涵盖了西妥昔单抗的IHC信号强度的15%至85%。

[0821] 其它实施方案

[0822] 虽然已经结合其详细说明描述了本发明,但是上述说明旨在阐明而并非限制本发明的范围,本发明的范围由所附权利要求书的范围限定。其它的方面、优点和修改形式均在以下范围内。

[0001]		序列表
[0002]	<110>	CytomX Therapeutics, Inc.
[0003]		Moore, Stephen James
[0004]		Nguyen, Margaret Thy Luu
[0005]		Hostetter, Daniel R.
[0006]		Vasiljeva, Olga
[0007]	<120>	蛋白裂解酶和U型纤溶酶原激活物的底物和其它可裂解部分及其使用方法
[0008]	<130>	CYTM-034/001W0 322001-2180
[0009]	<140>	PCT/US2015/013776
[0010]	<141>	2015-01-30
[0011]	<150>	US 61/934,619
[0012]	<151>	2014-01-31
[0013]	<150>	US 61/971,009
[0014]	<151>	2014-03-27
[0015]	<160>	696
[0016]	<170>	PatentIn 版本 3.5
[0017]	<210>	1
[0018]	<211>	5
[0019]	<212>	PRT
[0020]	<213>	人工序列
[0021]	<220>	
[0022]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有序列 1
[0023]	<220>	
[0024]	<221>	misc_feature
[0025]	<222>	(1) .. (1)
[0026]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Gly, His, Lys, Leu, Asn, Pro, Arg, Ser 或 Val
[0027]	<220>	
[0028]	<221>	misc_feature
[0029]	<222>	(2) .. (2)
[0030]	<223>	Xaa 可以是 Ala, His, Leu, Met, Pro, Gln, Arg, Ser 或 Val
[0031]	<220>	
[0032]	<221>	misc_feature
[0033]	<222>	(3) .. (3)
[0034]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Glu, Phe, Gly, Ile, Leu, Pro, Arg, Ser, Thr 或 Val
[0035]	<220>	
[0036]	<221>	misc_feature
[0037]	<222>	(4) .. (4)
[0038]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Ile, Lys, Asn, Arg, Thr 或 Trp
[0039]	<220>	
[0040]	<221>	misc_feature
[0041]	<222>	(5) .. (5)

[0042] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, Ile, Leu, Met, Gln, Arg, Ser 或 Val
[0043] <400> 1
[0044] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[0045] 1 5
[0046] <210> 2
[0047] <211> 5
[0048] <212> PRT
[0049] <213> 人工序列
[0050] <220>
[0051] <223> 蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有1的核心亚属
[0052] <220>
[0053] <221> misc_feature
[0054] <222> (1) .. (1)
[0055] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, Pro, Arg, Ser 或 Val
[0056] <220>
[0057] <221> misc_feature
[0058] <222> (2) .. (2)
[0059] <223> Xaa 可以是 Ala, Leu, Met, Pro, Ser 或 Val
[0060] <220>
[0061] <221> misc_feature
[0062] <222> (3) .. (3)
[0063] <223> Xaa 可以是 Gly, Leu 或 Pro
[0064] <220>
[0065] <221> misc_feature
[0066] <222> (4) .. (4)
[0067] <223> Xaa 可以是 Arg
[0068] <220>
[0069] <221> misc_feature
[0070] <222> (5) .. (5)
[0071] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, Arg, Ser 或 Val
[0072] <400> 2
[0073] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[0074] 1 5
[0075] <210> 3
[0076] <211> 5
[0077] <212> PRT
[0078] <213> 人工序列
[0079] <220>
[0080] <223> 蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有1的核心亚属
[0081] <220>
[0082] <221> misc_feature
[0083] <222> (1) .. (1)

[0084] <223> Xaa 可以是 Ala, Pro, Arg, Ser 或 Val
[0085] <220>
[0086] <221> misc_feature
[0087] <222> (2) .. (2)
[0088] <223> Xaa 可以是 Ala, Leu, Met, Ser 或 Val
[0089] <220>
[0090] <221> misc_feature
[0091] <222> (3) .. (3)
[0092] <223> Xaa 可以是 Pro
[0093] <220>
[0094] <221> misc_feature
[0095] <222> (4) .. (4)
[0096] <223> Xaa 可以是 Arg
[0097] <220>
[0098] <221> misc_feature
[0099] <222> (5) .. (5)
[0100] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, Ser 或 Val
[0101] <400> 3
[0102] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[0103] 1 5
[0104] <210> 4
[0105] <211> 5
[0106] <212> PRT
[0107] <213> 人工序列
[0108] <220>
[0109] <223> 蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有1的核心亚属
[0110] <220>
[0111] <221> misc_feature
[0112] <222> (1) .. (1)
[0113] <223> Xaa 可以是 Ala, Pro 或 Arg
[0114] <220>
[0115] <221> misc_feature
[0116] <222> (2) .. (2)
[0117] <223> Xaa 可以是 Ala, Ser 或 Val
[0118] <220>
[0119] <221> misc_feature
[0120] <222> (3) .. (3)
[0121] <223> Xaa 可以是 Pro
[0122] <220>
[0123] <221> misc_feature
[0124] <222> (4) .. (4)
[0125] <223> Xaa 可以是 Arg

[0126] <220>
[0127] <221> misc_feature
[0128] <222> (5) .. (5)
[0129] <223> Xaa 可以是 Ser 或 Val
[0130] <400> 4
[0131] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[0132] 1 5
[0133] <210> 5
[0134] <211> 5
[0135] <212> PRT
[0136] <213> 人工序列
[0137] <220>
[0138] <223> 蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有1的核心亚属
[0139] <220>
[0140] <221> misc_feature
[0141] <222> (1) .. (1)
[0142] <223> Xaa 可以是 Ala, Pro 或 Arg
[0143] <220>
[0144] <221> misc_feature
[0145] <222> (2) .. (2)
[0146] <223> Xaa 可以是 Ala 或 Ser
[0147] <220>
[0148] <221> misc_feature
[0149] <222> (3) .. (3)
[0150] <223> Xaa 可以是 Pro
[0151] <220>
[0152] <221> misc_feature
[0153] <222> (4) .. (4)
[0154] <223> Xaa 可以是 Arg
[0155] <220>
[0156] <221> misc_feature
[0157] <222> (5) .. (5)
[0158] <223> Xaa 可以是 Ser
[0159] <400> 5
[0160] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[0161] 1 5
[0162] <210> 6
[0163] <211> 5
[0164] <212> PRT
[0165] <213> 人工序列
[0166] <220>
[0167] <223> 蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有序列 2

[0168] <220>
[0169] <221> misc_feature
[0170] <222> (1) .. (1)
[0171] <223> Xaa 可以是 Ala, Leu, Pro, Arg, Ser, Thr 或 Val
[0172] <220>
[0173] <221> misc_feature
[0174] <222> (2) .. (2)
[0175] <223> Xaa 可以是 Lys 或 Arg
[0176] <220>
[0177] <221> misc_feature
[0178] <222> (3) .. (3)
[0179] <223> Xaa 可以是 Asp 或 Arg
[0180] <220>
[0181] <221> misc_feature
[0182] <222> (4) .. (4)
[0183] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, Leu, Met, Ser, Thr, Val 或 Trp
[0184] <220>
[0185] <221> misc_feature
[0186] <222> (5) .. (5)
[0187] <223> Xaa 可以是 Phe, Gly, Met, Pro 或 Val
[0188] <400> 6
[0189] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[0190] 1 5
[0191] <210> 7
[0192] <211> 5
[0193] <212> PRT
[0194] <213> 人工序列
[0195] <220>
[0196] <223> 蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有2的亚属
[0197] <220>
[0198] <221> misc_feature
[0199] <222> (1) .. (1)
[0200] <223> Xaa 可以是 Ala, Arg, Ser 或 Thr
[0201] <220>
[0202] <221> misc_feature
[0203] <222> (2) .. (2)
[0204] <223> Xaa 可以是 Lys 或 Arg
[0205] <220>
[0206] <221> misc_feature
[0207] <222> (3) .. (3)
[0208] <223> Xaa 可以是 Asp 或 Arg
[0209] <220>

[0210] <221> misc_feature
[0211] <222> (4) .. (4)
[0212] <223> Xaa 可以是 Leu 或 Val
[0213] <220>
[0214] <221> misc_feature
[0215] <222> (5) .. (5)
[0216] <223> Xaa 可以是 Phe 或 Pro
[0217] <400> 7
[0218] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[0219] 1 5
[0220] <210> 8
[0221] <211> 5
[0222] <212> PRT
[0223] <213> 人工序列
[0224] <220>
[0225] <223> 蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有2的亚属
[0226] <220>
[0227] <221> misc_feature
[0228] <222> (1) .. (1)
[0229] <223> Xaa 可以是 Ala, Ser 或 Thr
[0230] <220>
[0231] <221> misc_feature
[0232] <222> (2) .. (2)
[0233] <223> Xaa 可以是 Lys 或 Arg
[0234] <220>
[0235] <221> misc_feature
[0236] <222> (3) .. (3)
[0237] <223> Xaa 可以是 Arg
[0238] <220>
[0239] <221> misc_feature
[0240] <222> (4) .. (4)
[0241] <223> Xaa 可以是 Leu 或 Val
[0242] <220>
[0243] <221> misc_feature
[0244] <222> (5) .. (5)
[0245] <223> Xaa 可以是 Phe 或 Pro
[0246] <400> 8
[0247] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[0248] 1 5
[0249] <210> 9
[0250] <211> 5
[0251] <212> PRT

[0252] <213> 人工序列
[0253] <220>
[0254] <223> 蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有2的亚属
[0255] <220>
[0256] <221> misc_feature
[0257] <222> (1) .. (1)
[0258] <223> Xaa 可以是 Ser 或 Thr
[0259] <220>
[0260] <221> misc_feature
[0261] <222> (2) .. (2)
[0262] <223> Xaa 可以是 Arg
[0263] <220>
[0264] <221> misc_feature
[0265] <222> (3) .. (3)
[0266] <223> Xaa 可以是 Arg
[0267] <220>
[0268] <221> misc_feature
[0269] <222> (4) .. (4)
[0270] <223> Xaa 可以是 Leu 或 Val
[0271] <220>
[0272] <221> misc_feature
[0273] <222> (5) .. (5)
[0274] <223> Xaa 可以是 Pro
[0275] <400> 9
[0276] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[0277] 1 5
[0278] <210> 10
[0279] <211> 5
[0280] <212> PRT
[0281] <213> 人工序列
[0282] <220>
[0283] <223> 蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有序列 3
[0284] <220>
[0285] <221> misc_feature
[0286] <222> (1) .. (1)
[0287] <223> Xaa 可以是 Glu, Gly, Pro, Arg, Ser, Val 或 Trp
[0288] <220>
[0289] <221> misc_feature
[0290] <222> (2) .. (2)
[0291] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, Leu, Met, Pro, Ser 或 Val
[0292] <220>
[0293] <221> misc_feature

[0294] <222> (3) .. (3)
[0295] <223> Xaa 可以是 Ala, Ile, Leu 或 Arg
[0296] <220>
[0297] <221> misc_feature
[0298] <222> (4) .. (4)
[0299] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, Ile 或 Pro
[0300] <220>
[0301] <221> misc_feature
[0302] <222> (5) .. (5)
[0303] <223> Xaa 可以是 Gly 或 Arg
[0304] <400> 10
[0305] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[0306] 1 5
[0307] <210> 11
[0308] <211> 5
[0309] <212> PRT
[0310] <213> 人工序列
[0311] <220>
[0312] <223> 蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有3的亚属
[0313] <220>
[0314] <221> misc_feature
[0315] <222> (1) .. (1)
[0316] <223> Xaa 可以是 Gly, Pro, Arg, Ser 或 Val
[0317] <220>
[0318] <221> misc_feature
[0319] <222> (2) .. (2)
[0320] <223> Xaa 可以是 Pro 或 Val
[0321] <220>
[0322] <221> misc_feature
[0323] <222> (3) .. (3)
[0324] <223> Xaa 可以是 Leu 或 Arg
[0325] <220>
[0326] <221> misc_feature
[0327] <222> (4) .. (4)
[0328] <223> Xaa 可以是 Gly
[0329] <220>
[0330] <221> misc_feature
[0331] <222> (5) .. (5)
[0332] <223> Xaa 可以是 Gly 或 Arg
[0333] <400> 11
[0334] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[0335] 1 5

[0336] <210> 12
[0337] <211> 5
[0338] <212> PRT
[0339] <213> 人工序列
[0340] <220>
[0341] <223> 蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有3的亚属
[0342] <220>
[0343] <221> misc_feature
[0344] <222> (1) .. (1)
[0345] <223> Xaa 可以是 Pro 或 Arg
[0346] <220>
[0347] <221> misc_feature
[0348] <222> (2) .. (2)
[0349] <223> Xaa 可以是 Pro
[0350] <220>
[0351] <221> misc_feature
[0352] <222> (3) .. (3)
[0353] <223> Xaa 可以是 Leu
[0354] <220>
[0355] <221> misc_feature
[0356] <222> (4) .. (4)
[0357] <223> Xaa 可以是 Gly
[0358] <220>
[0359] <221> misc_feature
[0360] <222> (5) .. (5)
[0361] <223> Xaa 可以是 Arg
[0362] <400> 12
[0363] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[0364] 1 5
[0365] <210> 13
[0366] <211> 5
[0367] <212> PRT
[0368] <213> 人工序列
[0369] <220>
[0370] <223> 蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有序列 4
[0371] <220>
[0372] <221> misc_feature
[0373] <222> (1) .. (1)
[0374] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, His, Leu, Arg 或 Ser
[0375] <220>
[0376] <221> misc_feature
[0377] <222> (2) .. (2)

[0378] <223> Xaa 可以是 Asp, His, Asn, Arg, Ser, Thr 或 Trp
[0379] <220>
[0380] <221> misc_feature
[0381] <222> (3) .. (3)
[0382] <223> Xaa 可以是 Ala, Asn, Pro, Arg, Ser, Thr 或 Val
[0383] <220>
[0384] <221> misc_feature
[0385] <222> (4) .. (4)
[0386] <223> Xaa 可以是 Phe, Gly, Leu, Met, Pro, Gln, Arg, Ser 或 Tyr
[0387] <220>
[0388] <221> misc_feature
[0389] <222> (5) .. (5)
[0390] <223> Xaa 可以是 Ile, Gly, Leu, Pro, Ser, Val 或 Trp
[0391] <400> 13
[0392] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[0393] 1 5
[0394] <210> 14
[0395] <211> 5
[0396] <212> PRT
[0397] <213> 人工序列
[0398] <220>
[0399] <223> 蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有4的亚属
[0400] <220>
[0401] <221> misc_feature
[0402] <222> (1) .. (1)
[0403] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, His, Leu, Arg 或 Ser
[0404] <220>
[0405] <221> misc_feature
[0406] <222> (2) .. (2)
[0407] <223> Xaa 可以是 Asp, His, Arg 或 Thr
[0408] <220>
[0409] <221> misc_feature
[0410] <222> (3) .. (3)
[0411] <223> Xaa 可以是 Ala, Pro, Arg, Ser, Thr 或 Val
[0412] <220>
[0413] <221> misc_feature
[0414] <222> (4) .. (4)
[0415] <223> Xaa 可以是 Phe, Gly, Leu, Met, Pro 或 Ser
[0416] <220>
[0417] <221> misc_feature
[0418] <222> (5) .. (5)
[0419] <223> Xaa 可以是 Gly, Leu, Pro, Ser, Val 或 Trp

[0420] <400> 14
[0421] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[0422] 1 5
[0423] <210> 15
[0424] <211> 5
[0425] <212> PRT
[0426] <213> 人工序列
[0427] <220>
[0428] <223> 蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有4的亚属
[0429] <220>
[0430] <221> misc_feature
[0431] <222> (1) .. (1)
[0432] <223> Xaa 可以是 Gly, Leu 或 Ser
[0433] <220>
[0434] <221> misc_feature
[0435] <222> (2) .. (2)
[0436] <223> Xaa 可以是 Arg 或 Thr
[0437] <220>
[0438] <221> misc_feature
[0439] <222> (3) .. (3)
[0440] <223> Xaa 可以是 Ala, Pro 或 Ser
[0441] <220>
[0442] <221> misc_feature
[0443] <222> (4) .. (4)
[0444] <223> Xaa 可以是 Phe, Gly, Met 或 Ser
[0445] <220>
[0446] <221> misc_feature
[0447] <222> (5) .. (5)
[0448] <223> Xaa 可以是 Gly, Pro, Ser, Val 或 Trp
[0449] <400> 15
[0450] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[0451] 1 5
[0452] <210> 16
[0453] <211> 5
[0454] <212> PRT
[0455] <213> 人工序列
[0456] <220>
[0457] <223> 蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有4的亚属
[0458] <220>
[0459] <221> misc_feature
[0460] <222> (1) .. (1)
[0461] <223> Xaa 可以是 Gly, Leu 或 Ser

[0462] <220>
[0463] <221> misc_feature
[0464] <222> (2) .. (2)
[0465] <223> Xaa 可以是 Arg
[0466] <220>
[0467] <221> misc_feature
[0468] <222> (3) .. (3)
[0469] <223> Xaa 可以是 Ala 或 Ser
[0470] <220>
[0471] <221> misc_feature
[0472] <222> (4) .. (4)
[0473] <223> Xaa 可以是 Gly 或 Met
[0474] <220>
[0475] <221> misc_feature
[0476] <222> (5) .. (5)
[0477] <223> Xaa 可以是 Gly, Pro, Ser 或 Trp
[0478] <400> 16
[0479] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[0480] 1 5
[0481] <210> 17
[0482] <211> 5
[0483] <212> PRT
[0484] <213> 人工序列
[0485] <220>
[0486] <223> 蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有4的亚属
[0487] <220>
[0488] <221> misc_feature
[0489] <222> (1) .. (1)
[0490] <223> Xaa 可以是 Leu
[0491] <220>
[0492] <221> misc_feature
[0493] <222> (2) .. (2)
[0494] <223> Xaa 可以是 Arg
[0495] <220>
[0496] <221> misc_feature
[0497] <222> (3) .. (3)
[0498] <223> Xaa 可以是 Ala 或 Ser
[0499] <220>
[0500] <221> misc_feature
[0501] <222> (4) .. (4)
[0502] <223> Xaa 可以是 Gly
[0503] <220>

[0504] <221> misc_feature
[0505] <222> (5) .. (5)
[0506] <223> Xaa 可以是 Trp
[0507] <400> 17
[0508] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[0509] 1 5
[0510] <210> 18
[0511] <211> 5
[0512] <212> PRT
[0513] <213> 人工序列
[0514] <220>
[0515] <223> 蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有序列 5
[0516] <220>
[0517] <221> misc_feature
[0518] <222> (1) .. (1)
[0519] <223> Xaa 可以是 Gly, Lys, Leu, Ser, Val 或 Trp
[0520] <220>
[0521] <221> misc_feature
[0522] <222> (2) .. (2)
[0523] <223> Xaa 可以是 Gly, Ile, Pro, Gln, Arg 或 Ser
[0524] <220>
[0525] <221> misc_feature
[0526] <222> (3) .. (3)
[0527] <223> Xaa 可以是 Arg
[0528] <220>
[0529] <221> misc_feature
[0530] <222> (4) .. (4)
[0531] <223> Xaa 可以是 Gly, Lys, Arg, Ser 或 Val
[0532] <220>
[0533] <221> misc_feature
[0534] <222> (5) .. (5)
[0535] <223> Xaa 可以是 Ala, Cys, Gly, Leu, Met, Pro, Ser, Val 或 Tyr
[0536] <400> 18
[0537] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[0538] 1 5
[0539] <210> 19
[0540] <211> 5
[0541] <212> PRT
[0542] <213> 人工序列
[0543] <220>
[0544] <223> 蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有5的亚属
[0545] <220>

[0546] <221> misc_feature
[0547] <222> (1) .. (1)
[0548] <223> Xaa 可以是 Gly, Leu, Ser, Val 或 Trp
[0549] <220>
[0550] <221> misc_feature
[0551] <222> (2) .. (2)
[0552] <223> Xaa 可以是 Gly, Gln, Arg 或 Ser
[0553] <220>
[0554] <221> misc_feature
[0555] <222> (3) .. (3)
[0556] <223> Xaa 可以是 Arg
[0557] <220>
[0558] <221> misc_feature
[0559] <222> (4) .. (4)
[0560] <223> Xaa 可以是 Gly, Ser 或 Val
[0561] <220>
[0562] <221> misc_feature
[0563] <222> (5) .. (5)
[0564] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, Leu, Ser, Val
[0565] <400> 19
[0566] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[0567] 1 5
[0568] <210> 20
[0569] <211> 5
[0570] <212> PRT
[0571] <213> 人工序列
[0572] <220>
[0573] <223> 蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有5的亚属
[0574] <220>
[0575] <221> misc_feature
[0576] <222> (1) .. (1)
[0577] <223> Xaa 可以是 Val
[0578] <220>
[0579] <221> misc_feature
[0580] <222> (2) .. (2)
[0581] <223> Xaa 可以是 Ser
[0582] <220>
[0583] <221> misc_feature
[0584] <222> (3) .. (3)
[0585] <223> Xaa 可以是 Arg
[0586] <220>
[0587] <221> misc_feature

[0588] <222> (4) .. (4)
[0589] <223> Xaa 可以是 Ser
[0590] <220>
[0591] <221> misc_feature
[0592] <222> (5) .. (5)
[0593] <223> Xaa 可以是 Ala Val
[0594] <400> 20
[0595] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[0596] 1 5
[0597] <210> 21
[0598] <211> 5
[0599] <212> PRT
[0600] <213> 人工序列
[0601] <220>
[0602] <223> 蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有序列 6
[0603] <220>
[0604] <221> misc_feature
[0605] <222> (1) .. (1)
[0606] <223> Xaa 可以是 Ala, Glu, Gly, Ile, Leu, Met, Arg 或 Ser
[0607] <220>
[0608] <221> misc_feature
[0609] <222> (2) .. (2)
[0610] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, Lys, Leu, Asn, Arg, Ser 或 Val
[0611] <220>
[0612] <221> misc_feature
[0613] <222> (3) .. (3)
[0614] <223> Xaa 可以是 Phe, His, Leu, Arg 或 Tyr
[0615] <220>
[0616] <221> misc_feature
[0617] <222> (4) .. (4)
[0618] <223> Xaa 可以是 Ala, Phe, Gly, His, Pro 或 Ser
[0619] <220>
[0620] <221> misc_feature
[0621] <222> (5) .. (5)
[0622] <223> Xaa 可以是 Phe, Gly, Met, Asn, Pro, Arg, Ser 或 Val
[0623] <400> 21
[0624] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[0625] 1 5
[0626] <210> 22
[0627] <211> 5
[0628] <212> PRT
[0629] <213> 人工序列

[0630] <220>
[0631] <223> 蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有6的亚属
[0632] <220>
[0633] <221> misc_feature
[0634] <222> (1) .. (1)
[0635] <223> Xaa 可以是 Ala, Glu, Gly, Leu, Met, Arg 或 Ser
[0636] <220>
[0637] <221> misc_feature
[0638] <222> (2) .. (2)
[0639] <223> Xaa 可以是 Gly, Lys, Leu, Asn, Arg, Ser 或 Val
[0640] <220>
[0641] <221> misc_feature
[0642] <222> (3) .. (3)
[0643] <223> Xaa 可以是 Arg 或 Tyr
[0644] <220>
[0645] <221> misc_feature
[0646] <222> (4) .. (4)
[0647] <223> Xaa 可以是 Ala, Phe, Gly, Pro 或 Ser
[0648] <220>
[0649] <221> misc_feature
[0650] <222> (5) .. (5)
[0651] <223> Xaa 可以是 Phe, Gly, Met, Pro, Arg, Ser 或 Val
[0652] <400> 22
[0653] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[0654] 1 5
[0655] <210> 23
[0656] <211> 5
[0657] <212> PRT
[0658] <213> 人工序列
[0659] <220>
[0660] <223> 蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有6的亚属
[0661] <220>
[0662] <221> misc_feature
[0663] <222> (1) .. (1)
[0664] <223> Xaa 可以是 Ala, Glu, Gly, Met 或 Ser
[0665] <220>
[0666] <221> misc_feature
[0667] <222> (2) .. (2)
[0668] <223> Xaa 可以是 Gly, Leu, Ser 或 Val
[0669] <220>
[0670] <221> misc_feature
[0671] <222> (3) .. (3)

[0672] <223> Xaa 可以是 Arg 或 Tyr
[0673] <220>
[0674] <221> misc_feature
[0675] <222> (4) .. (4)
[0676] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, Pro 或 Ser
[0677] <220>
[0678] <221> misc_feature
[0679] <222> (5) .. (5)
[0680] <223> Xaa 可以是 Phe, Gly, Met, Pro, Arg, Ser 或 Val
[0681] <400> 23
[0682] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[0683] 1 5
[0684] <210> 24
[0685] <211> 5
[0686] <212> PRT
[0687] <213> 人工序列
[0688] <220>
[0689] <223> 蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有6的亚属
[0690] <220>
[0691] <221> misc_feature
[0692] <222> (1) .. (1)
[0693] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly 或 Ser
[0694] <220>
[0695] <221> misc_feature
[0696] <222> (2) .. (2)
[0697] <223> Xaa 可以是 Leu, Ser 或 Val
[0698] <220>
[0699] <221> misc_feature
[0700] <222> (3) .. (3)
[0701] <223> Xaa 可以是 Arg
[0702] <220>
[0703] <221> misc_feature
[0704] <222> (4) .. (4)
[0705] <223> Xaa 可以是 Ala
[0706] <220>
[0707] <221> misc_feature
[0708] <222> (5) .. (5)
[0709] <223> Xaa 可以是 Met 或 Pro
[0710] <400> 24
[0711] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[0712] 1 5
[0713] <210> 25

[0714] <211> 5
 [0715] <212> PRT
 [0716] <213> 人工序列
 [0717] <220>
 [0718] <223> 蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有6的亚属
 [0719] <220>
 [0720] <221> misc_feature
 [0721] <222> (1) .. (1)
 [0722] <223> Xaa 可以是 Ala
 [0723] <220>
 [0724] <221> misc_feature
 [0725] <222> (2) .. (2)
 [0726] <223> Xaa 可以是 Leu, Ser 或 Val
 [0727] <220>
 [0728] <221> misc_feature
 [0729] <222> (3) .. (3)
 [0730] <223> Xaa 可以是 Arg
 [0731] <220>
 [0732] <221> misc_feature
 [0733] <222> (4) .. (4)
 [0734] <223> Xaa 可以是 Ala
 [0735] <220>
 [0736] <221> misc_feature
 [0737] <222> (5) .. (5)
 [0738] <223> Xaa 可以是 Met 或 Pro
 [0739] <400> 25
 [0740] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 [0741] 1 5
 [0742] <210> 26
 [0743] <211> 5
 [0744] <212> PRT
 [0745] <213> 人工序列
 [0746] <220>
 [0747] <223> 蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有序列 7
 [0748] <220>
 [0749] <221> misc_feature
 [0750] <222> (1) .. (1)
 [0751] <223> Xaa 可以是 Ala, Glu, Lys, Leu, Pro, Ser, Thr, Val, Trp 或 Tyr
 [0752] <220>
 [0753] <221> misc_feature
 [0754] <222> (2) .. (2)
 [0755] <223> Xaa 可以是 Ala, Ile, Leu, Pro, Arg, Ser, Val 或 Tyr

[0756] <220>
[0757] <221> misc_feature
[0758] <222> (3) .. (3)
[0759] <223> Xaa 可以是 Glu, Gly, His, Leu, Pro 或 Val
[0760] <220>
[0761] <221> misc_feature
[0762] <222> (4) .. (4)
[0763] <223> Xaa 可以是 Gly, Lys, Leu 或 Arg
[0764] <220>
[0765] <221> misc_feature
[0766] <222> (5) .. (5)
[0767] <223> Xaa 可以是 Gln 或 Arg
[0768] <400> 26
[0769] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[0770] 1 5
[0771] <210> 27
[0772] <211> 5
[0773] <212> PRT
[0774] <213> 人工序列
[0775] <220>
[0776] <223> 蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有7的亚属
[0777] <220>
[0778] <221> misc_feature
[0779] <222> (1) .. (1)
[0780] <223> Xaa 可以是 Glu, Pro, Ser, Val 或 Trp
[0781] <220>
[0782] <221> misc_feature
[0783] <222> (2) .. (2)
[0784] <223> Xaa 可以是 Ala, Pro, Arg, Ser, Val 或 Tyr
[0785] <220>
[0786] <221> misc_feature
[0787] <222> (3) .. (3)
[0788] <223> Xaa 可以是 Glu, Gly, His, Leu, Pro 或 Val
[0789] <220>
[0790] <221> misc_feature
[0791] <222> (4) .. (4)
[0792] <223> Xaa 可以是 Gly, Lys, Leu 或 Arg
[0793] <220>
[0794] <221> misc_feature
[0795] <222> (5) .. (5)
[0796] <223> Xaa 可以是 Gln 或 Arg
[0797] <400> 27

[0798] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[0799] 1 5
[0800] <210> 28
[0801] <211> 5
[0802] <212> PRT
[0803] <213> 人工序列
[0804] <220>
[0805] <223> 蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有7的亚属
[0806] <220>
[0807] <221> misc_feature
[0808] <222> (1) .. (1)
[0809] <223> Xaa 可以是 Pro 或 Val
[0810] <220>
[0811] <221> misc_feature
[0812] <222> (2) .. (2)
[0813] <223> Xaa 可以是 Ala, Pro 或 Arg
[0814] <220>
[0815] <221> misc_feature
[0816] <222> (3) .. (3)
[0817] <223> Xaa 可以是 Glu, Gly, Pro 或 Val
[0818] <220>
[0819] <221> misc_feature
[0820] <222> (4) .. (4)
[0821] <223> Xaa 可以是 Gly 或 Arg
[0822] <220>
[0823] <221> misc_feature
[0824] <222> (5) .. (5)
[0825] <223> Xaa 可以是 Arg
[0826] <400> 28
[0827] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[0828] 1 5
[0829] <210> 29
[0830] <211> 5
[0831] <212> PRT
[0832] <213> 人工序列
[0833] <220>
[0834] <223> 蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有7的亚属
[0835] <220>
[0836] <221> misc_feature
[0837] <222> (1) .. (1)
[0838] <223> Xaa 可以是 Pro 或 Val
[0839] <220>

[0840] <221> misc_feature
[0841] <222> (2) .. (2)
[0842] <223> Xaa 可以是 Ala 或 Arg
[0843] <220>
[0844] <221> misc_feature
[0845] <222> (3) .. (3)
[0846] <223> Xaa 可以是 Gly 或 Val
[0847] <220>
[0848] <221> misc_feature
[0849] <222> (4) .. (4)
[0850] <223> Xaa 可以是 Gly 或 Arg
[0851] <220>
[0852] <221> misc_feature
[0853] <222> (5) .. (5)
[0854] <223> Xaa 可以是 Arg
[0855] <400> 29
[0856] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[0857] 1 5
[0858] <210> 30
[0859] <211> 5
[0860] <212> PRT
[0861] <213> 人工序列
[0862] <220>
[0863] <223> 蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有7的亚属
[0864] <220>
[0865] <221> misc_feature
[0866] <222> (1) .. (1)
[0867] <223> Xaa 可以是 Pro 或 Val
[0868] <220>
[0869] <221> misc_feature
[0870] <222> (2) .. (2)
[0871] <223> Xaa 可以是 Ala
[0872] <220>
[0873] <221> misc_feature
[0874] <222> (3) .. (3)
[0875] <223> Xaa 可以是 Gly 或 Val
[0876] <220>
[0877] <221> misc_feature
[0878] <222> (4) .. (4)
[0879] <223> Xaa 可以是 Arg
[0880] <220>
[0881] <221> misc_feature

[0882]	<222>	(5) .. (5)
[0883]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[0884]	<400>	30
[0885]		Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[0886]	1	5
[0887]	<210>	31
[0888]	<211>	5
[0889]	<212>	PRT
[0890]	<213>	人工序列
[0891]	<220>	
[0892]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有序列 8
[0893]	<220>	
[0894]	<221>	misc_feature
[0895]	<222>	(1) .. (1)
[0896]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Gly, Ile, Lys, Pro, Ser 或 Thr
[0897]	<220>	
[0898]	<221>	misc_feature
[0899]	<222>	(2) .. (2)
[0900]	<223>	Xaa 可以是 Arg 或 Thr
[0901]	<220>	
[0902]	<221>	misc_feature
[0903]	<222>	(3) .. (3)
[0904]	<223>	Xaa 可以是 His, Met 或 Ser
[0905]	<220>	
[0906]	<221>	misc_feature
[0907]	<222>	(4) .. (4)
[0908]	<223>	Xaa 可以是 Phe, Met 或 Arg
[0909]	<220>	
[0910]	<221>	misc_feature
[0911]	<222>	(5) .. (5)
[0912]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Gly, Ile, Leu, Pro, Gln, Arg, Ser, Val 或 Trp
[0913]	<400>	31
[0914]		Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[0915]	1	5
[0916]	<210>	32
[0917]	<211>	5
[0918]	<212>	PRT
[0919]	<213>	人工序列
[0920]	<220>	
[0921]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有8的亚属
[0922]	<220>	
[0923]	<221>	misc_feature

[0924] <222> (1) .. (1)
[0925] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, Ile, Lys, Ser 或 Thr
[0926] <220>
[0927] <221> misc_feature
[0928] <222> (2) .. (2)
[0929] <223> Xaa 可以是 Arg
[0930] <220>
[0931] <221> misc_feature
[0932] <222> (3) .. (3)
[0933] <223> Xaa 可以是 Ser
[0934] <220>
[0935] <221> misc_feature
[0936] <222> (4) .. (4)
[0937] <223> Xaa 可以是 Phe, Met 或 Arg
[0938] <220>
[0939] <221> misc_feature
[0940] <222> (5) .. (5)
[0941] <223> Xaa 可以是 Ala, Ile, Leu, Arg 或 Trp
[0942] <400> 32
[0943] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[0944] 1 5
[0945] <210> 33
[0946] <211> 5
[0947] <212> PRT
[0948] <213> 人工序列
[0949] <220>
[0950] <223> 蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有8的亚属
[0951] <220>
[0952] <221> misc_feature
[0953] <222> (1) .. (1)
[0954] <223> Xaa 可以是 Gly 或 Lys
[0955] <220>
[0956] <221> misc_feature
[0957] <222> (2) .. (2)
[0958] <223> Xaa 可以是 Arg
[0959] <220>
[0960] <221> misc_feature
[0961] <222> (3) .. (3)
[0962] <223> Xaa 可以是 Ser
[0963] <220>
[0964] <221> misc_feature
[0965] <222> (4) .. (4)

[0966]	<223>	Xaa 可以是 Met
[0967]	<220>	
[0968]	<221>	misc_feature
[0969]	<222>	(5) .. (5)
[0970]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Leu, Arg 或 Trp
[0971]	<400>	33
[0972]		Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[0973]	1	5
[0974]	<210>	34
[0975]	<211>	5
[0976]	<212>	PRT
[0977]	<213>	人工序列
[0978]	<220>	
[0979]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有8的亚属
[0980]	<220>	
[0981]	<221>	misc_feature
[0982]	<222>	(1) .. (1)
[0983]	<223>	Xaa 可以是 Gly
[0984]	<220>	
[0985]	<221>	misc_feature
[0986]	<222>	(2) .. (2)
[0987]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[0988]	<220>	
[0989]	<221>	misc_feature
[0990]	<222>	(3) .. (3)
[0991]	<223>	Xaa 可以是 Ser
[0992]	<220>	
[0993]	<221>	misc_feature
[0994]	<222>	(4) .. (4)
[0995]	<223>	Xaa 可以是 Met
[0996]	<220>	
[0997]	<221>	misc_feature
[0998]	<222>	(5) .. (5)
[0999]	<223>	Xaa 可以是 Ala 或 Leu
[1000]	<400>	34
[1001]		Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[1002]	1	5
[1003]	<210>	35
[1004]	<211>	5
[1005]	<212>	PRT
[1006]	<213>	人工序列
[1007]	<220>	

[1008]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有序列 9
[1009]	<220>	
[1010]	<221>	misc_feature
[1011]	<222>	(1) .. (1)
[1012]	<223>	Xaa 可以是 Ile, Leu 或 Ser
[1013]	<220>	
[1014]	<221>	misc_feature
[1015]	<222>	(2) .. (2)
[1016]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Gly, Lys, Pro, Arg 或 Val
[1017]	<220>	
[1018]	<221>	misc_feature
[1019]	<222>	(3) .. (3)
[1020]	<223>	Xaa 可以是 Leu, Arg 或 Ser
[1021]	<220>	
[1022]	<221>	misc_feature
[1023]	<222>	(4) .. (4)
[1024]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Lys, Met, Pro, Arg, Ser 或 Thr
[1025]	<220>	
[1026]	<221>	misc_feature
[1027]	<222>	(5) .. (5)
[1028]	<223>	Xaa 可以是 Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Pro, Arg, Ser 或 Val
[1029]	<400>	35
[1030]		Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[1031]	1	5
[1032]	<210>	36
[1033]	<211>	5
[1034]	<212>	PRT
[1035]	<213>	人工序列
[1036]	<220>	
[1037]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有9的亚属
[1038]	<220>	
[1039]	<221>	misc_feature
[1040]	<222>	(1) .. (1)
[1041]	<223>	Xaa 可以是 Ile 或 Leu
[1042]	<220>	
[1043]	<221>	misc_feature
[1044]	<222>	(2) .. (2)
[1045]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Gly, Pro 或 Val
[1046]	<220>	
[1047]	<221>	misc_feature
[1048]	<222>	(3) .. (3)
[1049]	<223>	Xaa 可以是 Arg

[1050] <220>
[1051] <221> misc_feature
[1052] <222> (4) .. (4)
[1053] <223> Xaa 可以是 Ala, Met, Pro, Arg, Ser 或 Thr
[1054] <220>
[1055] <221> misc_feature
[1056] <222> (5) .. (5)
[1057] <223> Xaa 可以是 Gly, Lys, Leu, Arg, Ser 或 Val
[1058] <400> 36
[1059] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[1060] 1 5
[1061] <210> 37
[1062] <211> 5
[1063] <212> PRT
[1064] <213> 人工序列
[1065] <220>
[1066] <223> 蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有9的亚属
[1067] <220>
[1068] <221> misc_feature
[1069] <222> (1) .. (1)
[1070] <223> Xaa 可以是 Leu
[1071] <220>
[1072] <221> misc_feature
[1073] <222> (2) .. (2)
[1074] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, Pro 或 Val
[1075] <220>
[1076] <221> misc_feature
[1077] <222> (3) .. (3)
[1078] <223> Xaa 可以是 Arg
[1079] <220>
[1080] <221> misc_feature
[1081] <222> (4) .. (4)
[1082] <223> Xaa 可以是 Ala, Met, Pro, Arg 或 Ser
[1083] <220>
[1084] <221> misc_feature
[1085] <222> (5) .. (5)
[1086] <223> Xaa 可以是 Gly, Lys, Leu, Ser 或 Val
[1087] <400> 37
[1088] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[1089] 1 5
[1090] <210> 38
[1091] <211> 5

[1092]	<212>	PRT
[1093]	<213>	人工序列
[1094]	<220>	
[1095]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有9的亚属
[1096]	<220>	
[1097]	<221>	misc_feature
[1098]	<222>	(1) .. (1)
[1099]	<223>	Xaa 可以是 Leu
[1100]	<220>	
[1101]	<221>	misc_feature
[1102]	<222>	(2) .. (2)
[1103]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Gly 或 Pro
[1104]	<220>	
[1105]	<221>	misc_feature
[1106]	<222>	(3) .. (3)
[1107]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[1108]	<220>	
[1109]	<221>	misc_feature
[1110]	<222>	(4) .. (4)
[1111]	<223>	Xaa 可以是 Ala 或 Ser
[1112]	<220>	
[1113]	<221>	misc_feature
[1114]	<222>	(5) .. (5)
[1115]	<223>	Xaa 可以是 Gly 或 Leu
[1116]	<400>	38
[1117]		Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[1118]	1	5
[1119]	<210>	39
[1120]	<211>	5
[1121]	<212>	PRT
[1122]	<213>	人工序列
[1123]	<220>	
[1124]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有9的亚属
[1125]	<220>	
[1126]	<221>	misc_feature
[1127]	<222>	(1) .. (1)
[1128]	<223>	Xaa 可以是 Leu
[1129]	<220>	
[1130]	<221>	misc_feature
[1131]	<222>	(2) .. (2)
[1132]	<223>	Xaa 可以是 Ala 或 Pro
[1133]	<220>	

[1134]	<221>	misc_feature
[1135]	<222>	(3) .. (3)
[1136]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[1137]	<220>	
[1138]	<221>	misc_feature
[1139]	<222>	(4) .. (4)
[1140]	<223>	Xaa 可以是 Ala
[1141]	<220>	
[1142]	<221>	misc_feature
[1143]	<222>	(5) .. (5)
[1144]	<223>	Xaa 可以是 Gly 或 Leu
[1145]	<400>	39
[1146]		Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[1147]	1	5
[1148]	<210>	40
[1149]	<211>	5
[1150]	<212>	PRT
[1151]	<213>	人工序列
[1152]	<220>	
[1153]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有序列 10
[1154]	<220>	
[1155]	<221>	misc_feature
[1156]	<222>	(1) .. (1)
[1157]	<223>	Xaa 可以是 Glu, Leu, Gln, Ser, Thr 或 Val
[1158]	<220>	
[1159]	<221>	misc_feature
[1160]	<222>	(2) .. (2)
[1161]	<223>	Xaa 可以是 Leu, Arg 或 Ser
[1162]	<220>	
[1163]	<221>	misc_feature
[1164]	<222>	(3) .. (3)
[1165]	<223>	Xaa 可以是 His, Lys 或 Arg
[1166]	<220>	
[1167]	<221>	misc_feature
[1168]	<222>	(4) .. (4)
[1169]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Met, Arg 或 Ser
[1170]	<220>	
[1171]	<221>	misc_feature
[1172]	<222>	(5) .. (5)
[1173]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Leu, Met, Arg, Ser 或 Trp
[1174]	<400>	40
[1175]		Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

[1176]	1	5
[1177]	<210>	41
[1178]	<211>	5
[1179]	<212>	PRT
[1180]	<213>	人工序列
[1181]	<220>	
[1182]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有10的亚属
[1183]	<220>	
[1184]	<221>	misc_feature
[1185]	<222>	(1) .. (1)
[1186]	<223>	Xaa 可以是 Glu, Leu, Thr 或 Val
[1187]	<220>	
[1188]	<221>	misc_feature
[1189]	<222>	(2) .. (2)
[1190]	<223>	Xaa 可以是 Arg 或 Ser
[1191]	<220>	
[1192]	<221>	misc_feature
[1193]	<222>	(3) .. (3)
[1194]	<223>	Xaa 可以是 Lys 或 Arg
[1195]	<220>	
[1196]	<221>	misc_feature
[1197]	<222>	(4) .. (4)
[1198]	<223>	Xaa 可以是 Met, Arg 或 Ser
[1199]	<220>	
[1200]	<221>	misc_feature
[1201]	<222>	(5) .. (5)
[1202]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Leu, Met, Ser 或 Trp
[1203]	<400>	41
[1204]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	
[1205]	1	5
[1206]	<210>	42
[1207]	<211>	5
[1208]	<212>	PRT
[1209]	<213>	人工序列
[1210]	<220>	
[1211]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有10的亚属
[1212]	<220>	
[1213]	<221>	misc_feature
[1214]	<222>	(1) .. (1)
[1215]	<223>	Xaa 可以是 Glu, Thr 或 Val
[1216]	<220>	
[1217]	<221>	misc_feature

[1218] <222> (2) .. (2)
[1219] <223> Xaa 可以是 Arg 或 Ser
[1220] <220>
[1221] <221> misc_feature
[1222] <222> (3) .. (3)
[1223] <223> Xaa 可以是 Lys 或 Arg
[1224] <220>
[1225] <221> misc_feature
[1226] <222> (4) .. (4)
[1227] <223> Xaa 可以是 Met 或 Arg
[1228] <220>
[1229] <221> misc_feature
[1230] <222> (5) .. (5)
[1231] <223> Xaa 可以是 Gly, Leu, Met, Ser 或 Trp
[1232] <400> 42
[1233] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[1234] 1 5
[1235] <210> 43
[1236] <211> 5
[1237] <212> PRT
[1238] <213> 人工序列
[1239] <220>
[1240] <223> 蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有10的亚属
[1241] <220>
[1242] <221> misc_feature
[1243] <222> (1) .. (1)
[1244] <223> Xaa 可以是 Glu 或 Val
[1245] <220>
[1246] <221> misc_feature
[1247] <222> (2) .. (2)
[1248] <223> Xaa 可以是 Ser
[1249] <220>
[1250] <221> misc_feature
[1251] <222> (3) .. (3)
[1252] <223> Xaa 可以是 Lys 或 Arg
[1253] <220>
[1254] <221> misc_feature
[1255] <222> (4) .. (4)
[1256] <223> Xaa 可以是 Arg
[1257] <220>
[1258] <221> misc_feature
[1259] <222> (5) .. (5)

- [1260] <223> Xaa 可以是 Leu, Ser 或 Trp
- [1261] <400> 43
- [1262] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
- [1263] 1 5
- [1264] <210> 44
- [1265] <211> 5
- [1266] <212> PRT
- [1267] <213> 人工序列
- [1268] <220>
- [1269] <223> 蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有10的亚属
- [1270] <220>
- [1271] <221> misc_feature
- [1272] <222> (1) .. (1)
- [1273] <223> Xaa 可以是 Glu
- [1274] <220>
- [1275] <221> misc_feature
- [1276] <222> (2) .. (2)
- [1277] <223> Xaa 可以是 Ser
- [1278] <220>
- [1279] <221> misc_feature
- [1280] <222> (3) .. (3)
- [1281] <223> Xaa 可以是 Lys 或 Arg
- [1282] <220>
- [1283] <221> misc_feature
- [1284] <222> (4) .. (4)
- [1285] <223> Xaa 可以是 Arg
- [1286] <220>
- [1287] <221> misc_feature
- [1288] <222> (5) .. (5)
- [1289] <223> Xaa 可以是 Leu 或 Trp
- [1290] <400> 44
- [1291] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
- [1292] 1 5
- [1293] <210> 45
- [1294] <211> 6
- [1295] <212> PRT
- [1296] <213> 人工序列
- [1297] <220>
- [1298] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有序列 1
- [1299] <220>
- [1300] <221> misc_feature
- [1301] <222> (1) .. (1)

- [1302] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, His, Lys, Leu, Asn, Pro, Arg, Ser 或 Val
- [1303] <220>
- [1304] <221> misc_feature
- [1305] <222> (2) .. (2)
- [1306] <223> Xaa 可以是 Ala, His, Leu, Met, Pro, Gln, Arg, Ser 或 Val
- [1307] <220>
- [1308] <221> misc_feature
- [1309] <222> (3) .. (3)
- [1310] <223> Xaa 可以是 Ala, Glu, Phe, Gly, Ile, Leu, Pro, Arg, Ser, Thr 或 Val
- [1311] <220>
- [1312] <221> misc_feature
- [1313] <222> (4) .. (4)
- [1314] <223> Xaa 可以是 Ala, Ile, Lys, Asn, Arg, Thr 或 Trp
- [1315] <220>
- [1316] <221> misc_feature
- [1317] <222> (5) .. (5)
- [1318] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, Ile, Leu, Met, Gln, Arg, Ser 或 Val
- [1319] <220>
- [1320] <221> misc_feature
- [1321] <222> (6) .. (6)
- [1322] <223> Xaa 可以是 Phe, Gly, His, Leu, Met, Arg, Ser 或 Trp
- [1323] <400> 45
- [1324] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
- [1325] 1 5
- [1326] <210> 46
- [1327] <211> 6
- [1328] <212> PRT
- [1329] <213> 人工序列
- [1330] <220>
- [1331] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有1的亚属
- [1332] <220>
- [1333] <221> misc_feature
- [1334] <222> (1) .. (1)
- [1335] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, Pro, Arg, Ser 或 Val
- [1336] <220>
- [1337] <221> misc_feature
- [1338] <222> (2) .. (2)
- [1339] <223> Xaa 可以是 Ala, Leu, Met, Pro, Ser 或 Val
- [1340] <220>
- [1341] <221> misc_feature
- [1342] <222> (3) .. (3)
- [1343] <223> Xaa 可以是 Gly, Leu 或 Pro

[1344] <220>
[1345] <221> misc_feature
[1346] <222> (4) .. (4)
[1347] <223> Xaa 可以是 Arg
[1348] <220>
[1349] <221> misc_feature
[1350] <222> (5) .. (5)
[1351] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, Arg, Ser 或 Val
[1352] <220>
[1353] <221> misc_feature
[1354] <222> (6) .. (6)
[1355] <223> Xaa 可以是 Phe, Gly, His, Leu, Met, Ser 或 Trp
[1356] <400> 46
[1357] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[1358] 1 5
[1359] <210> 47
[1360] <211> 6
[1361] <212> PRT
[1362] <213> 人工序列
[1363] <220>
[1364] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有1的亚属
[1365] <220>
[1366] <221> misc_feature
[1367] <222> (1) .. (1)
[1368] <223> Xaa 可以是 Ala, Pro, Arg, Ser 或 Val
[1369] <220>
[1370] <221> misc_feature
[1371] <222> (2) .. (2)
[1372] <223> Xaa 可以是 Ala, Leu, Met, Ser 或 Val
[1373] <220>
[1374] <221> misc_feature
[1375] <222> (3) .. (3)
[1376] <223> Xaa 可以是 Pro
[1377] <220>
[1378] <221> misc_feature
[1379] <222> (4) .. (4)
[1380] <223> Xaa 可以是 Arg
[1381] <220>
[1382] <221> misc_feature
[1383] <222> (5) .. (5)
[1384] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, Ser 或 Val
[1385] <220>

[1386] <221> misc_feature
[1387] <222> (6) .. (6)
[1388] <223> Xaa 可以是 Phe, Gly, His, Met, Ser 或 Trp
[1389] <400> 47
[1390] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[1391] 1 5
[1392] <210> 48
[1393] <211> 6
[1394] <212> PRT
[1395] <213> 人工序列
[1396] <220>
[1397] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有1的亚属
[1398] <220>
[1399] <221> misc_feature
[1400] <222> (1) .. (1)
[1401] <223> Xaa 可以是 Ala, Pro 或 Arg
[1402] <220>
[1403] <221> misc_feature
[1404] <222> (2) .. (2)
[1405] <223> Xaa 可以是 Ala, Ser 或 Val
[1406] <220>
[1407] <221> misc_feature
[1408] <222> (3) .. (3)
[1409] <223> Xaa 可以是 Pro
[1410] <220>
[1411] <221> misc_feature
[1412] <222> (4) .. (4)
[1413] <223> Xaa 可以是 Arg
[1414] <220>
[1415] <221> misc_feature
[1416] <222> (5) .. (5)
[1417] <223> Xaa 可以是 Ser 或 Val
[1418] <220>
[1419] <221> misc_feature
[1420] <222> (6) .. (6)
[1421] <223> Xaa 可以是 Phe, Gly, His, Met 或 Ser
[1422] <400> 48
[1423] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[1424] 1 5
[1425] <210> 49
[1426] <211> 6
[1427] <212> PRT

[1428]	<213>	人工序列
[1429]	<220>	
[1430]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有1的亚属
[1431]	<220>	
[1432]	<221>	misc_feature
[1433]	<222>	(1) .. (1)
[1434]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Pro 或 Arg
[1435]	<220>	
[1436]	<221>	misc_feature
[1437]	<222>	(2) .. (2)
[1438]	<223>	Xaa 可以是 Ala 或 Ser
[1439]	<220>	
[1440]	<221>	misc_feature
[1441]	<222>	(3) .. (3)
[1442]	<223>	Xaa 可以是 Pro
[1443]	<220>	
[1444]	<221>	misc_feature
[1445]	<222>	(4) .. (4)
[1446]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[1447]	<220>	
[1448]	<221>	misc_feature
[1449]	<222>	(5) .. (5)
[1450]	<223>	Xaa 可以是 Ser
[1451]	<220>	
[1452]	<221>	misc_feature
[1453]	<222>	(6) .. (6)
[1454]	<223>	Xaa 可以是 Phe, Gly, His 或 Ser
[1455]	<400>	49
[1456]		Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[1457]	1	5
[1458]	<210>	50
[1459]	<211>	6
[1460]	<212>	PRT
[1461]	<213>	人工序列
[1462]	<220>	
[1463]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有序列 2A
[1464]	<220>	
[1465]	<221>	misc_feature
[1466]	<222>	(1) .. (1)
[1467]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Glu, Gly, Leu, Pro, Gln, Ser, Thr 或 Val
[1468]	<220>	
[1469]	<221>	misc_feature

[1470]	<222>	(2) .. (2)
[1471]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Leu, Pro, Arg, Ser, Thr 或 Val
[1472]	<220>	
[1473]	<221>	misc_feature
[1474]	<222>	(3) .. (3)
[1475]	<223>	Xaa 可以是 Lys 或 Arg
[1476]	<220>	
[1477]	<221>	misc_feature
[1478]	<222>	(4) .. (4)
[1479]	<223>	Xaa 可以是 Asp 或 Arg
[1480]	<220>	
[1481]	<221>	misc_feature
[1482]	<222>	(5) .. (5)
[1483]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Gly, Leu, Met, Ser, Thr, Val 或 Trp
[1484]	<220>	
[1485]	<221>	misc_feature
[1486]	<222>	(6) .. (6)
[1487]	<223>	Xaa 可以是 Phe, Gly, Met, Pro 或 Val
[1488]	<400>	50
[1489]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	
[1490]	1	5
[1491]	<210>	51
[1492]	<211>	6
[1493]	<212>	PRT
[1494]	<213>	人工序列
[1495]	<220>	
[1496]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有2A的亚属
[1497]	<220>	
[1498]	<221>	misc_feature
[1499]	<222>	(1) .. (1)
[1500]	<223>	Xaa 可以是 Glu, Gly, Leu, Pro, Gln 或 Ser
[1501]	<220>	
[1502]	<221>	misc_feature
[1503]	<222>	(2) .. (2)
[1504]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Arg, Ser 或 Thr
[1505]	<220>	
[1506]	<221>	misc_feature
[1507]	<222>	(3) .. (3)
[1508]	<223>	Xaa 可以是 Lys 或 Arg
[1509]	<220>	
[1510]	<221>	misc_feature
[1511]	<222>	(4) .. (4)

[1512] <223> Xaa 可以是 Asp 或 Arg
[1513] <220>
[1514] <221> misc_feature
[1515] <222> (5) .. (5)
[1516] <223> Xaa 可以是 Leu 或 Val
[1517] <220>
[1518] <221> misc_feature
[1519] <222> (6) .. (6)
[1520] <223> Xaa 可以是 Phe 或 Pro
[1521] <400> 51
[1522] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[1523] 1 5
[1524] <210> 52
[1525] <211> 6
[1526] <212> PRT
[1527] <213> 人工序列
[1528] <220>
[1529] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有2A的亚属
[1530] <220>
[1531] <221> misc_feature
[1532] <222> (1) .. (1)
[1533] <223> Xaa 可以是 Glu, Leu, Pro 或 Gln
[1534] <220>
[1535] <221> misc_feature
[1536] <222> (2) .. (2)
[1537] <223> Xaa 可以是 Ala, Ser 或 Thr
[1538] <220>
[1539] <221> misc_feature
[1540] <222> (3) .. (3)
[1541] <223> Xaa 可以是 Lys 或 Arg
[1542] <220>
[1543] <221> misc_feature
[1544] <222> (4) .. (4)
[1545] <223> Xaa 可以是 Arg
[1546] <220>
[1547] <221> misc_feature
[1548] <222> (5) .. (5)
[1549] <223> Xaa 可以是 Leu 或 Val
[1550] <220>
[1551] <221> misc_feature
[1552] <222> (6) .. (6)
[1553] <223> Xaa 可以是 Phe 或 Pro

- [1554] <400> 52
[1555] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[1556] 1 5
[1557] <210> 53
[1558] <211> 6
[1559] <212> PRT
[1560] <213> 人工序列
[1561] <220>
[1562] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有2A的亚属
[1563] <220>
[1564] <221> misc_feature
[1565] <222> (1) .. (1)
[1566] <223> Xaa 可以是 Glu, Pro 或 Gln
[1567] <220>
[1568] <221> misc_feature
[1569] <222> (2) .. (2)
[1570] <223> Xaa 可以是 Ser 或 Thr
[1571] <220>
[1572] <221> misc_feature
[1573] <222> (3) .. (3)
[1574] <223> Xaa 可以是 Arg
[1575] <220>
[1576] <221> misc_feature
[1577] <222> (4) .. (4)
[1578] <223> Xaa 可以是 Arg
[1579] <220>
[1580] <221> misc_feature
[1581] <222> (5) .. (5)
[1582] <223> Xaa 可以是 Leu 或 Val
[1583] <220>
[1584] <221> misc_feature
[1585] <222> (6) .. (6)
[1586] <223> Xaa 可以是 Pro
[1587] <400> 53
[1588] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[1589] 1 5
[1590] <210> 54
[1591] <211> 6
[1592] <212> PRT
[1593] <213> 人工序列
[1594] <220>
[1595] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有序列 2B

[1596]	<220>	
[1597]	<221>	misc_feature
[1598]	<222>	(1) .. (1)
[1599]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Leu, Pro, Arg, Ser, Thr 或 Val
[1600]	<220>	
[1601]	<221>	misc_feature
[1602]	<222>	(2) .. (2)
[1603]	<223>	Xaa 可以是 Lys 或 Arg
[1604]	<220>	
[1605]	<221>	misc_feature
[1606]	<222>	(3) .. (3)
[1607]	<223>	Xaa 可以是 Asp 或 Arg
[1608]	<220>	
[1609]	<221>	misc_feature
[1610]	<222>	(4) .. (4)
[1611]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Gly, Leu, Met, Ser, Thr, Val 或 Trp
[1612]	<220>	
[1613]	<221>	misc_feature
[1614]	<222>	(5) .. (5)
[1615]	<223>	Xaa 可以是 Phe, Gly, Met, Pro 或 Val
[1616]	<220>	
[1617]	<221>	misc_feature
[1618]	<222>	(6) .. (6)
[1619]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Leu, Met, Asn, Pro, Ser, Val 或 Tyr
[1620]	<400>	54
[1621]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	
[1622]	1	5
[1623]	<210>	55
[1624]	<211>	6
[1625]	<212>	PRT
[1626]	<213>	人工序列
[1627]	<220>	
[1628]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有2B的亚属
[1629]	<220>	
[1630]	<221>	misc_feature
[1631]	<222>	(1) .. (1)
[1632]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Arg, Ser 或 Thr
[1633]	<220>	
[1634]	<221>	misc_feature
[1635]	<222>	(2) .. (2)
[1636]	<223>	Xaa 可以是 Lys 或 Arg
[1637]	<220>	

[1638] <221> misc_feature
[1639] <222> (3) .. (3)
[1640] <223> Xaa 可以是 Asp 或 Arg
[1641] <220>
[1642] <221> misc_feature
[1643] <222> (4) .. (4)
[1644] <223> Xaa 可以是 Leu 或 Val
[1645] <220>
[1646] <221> misc_feature
[1647] <222> (5) .. (5)
[1648] <223> Xaa 可以是 Phe 或 Pro
[1649] <220>
[1650] <221> misc_feature
[1651] <222> (6) .. (6)
[1652] <223> Xaa 可以是 Gly, Leu, Ser 或 Val
[1653] <400> 55
[1654] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[1655] 1 5
[1656] <210> 56
[1657] <211> 6
[1658] <212> PRT
[1659] <213> 人工序列
[1660] <220>
[1661] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有2B的亚属
[1662] <220>
[1663] <221> misc_feature
[1664] <222> (1) .. (1)
[1665] <223> Xaa 可以是 Ala, Ser 或 Thr
[1666] <220>
[1667] <221> misc_feature
[1668] <222> (2) .. (2)
[1669] <223> Xaa 可以是 Lys 或 Arg
[1670] <220>
[1671] <221> misc_feature
[1672] <222> (3) .. (3)
[1673] <223> Xaa 可以是 Arg
[1674] <220>
[1675] <221> misc_feature
[1676] <222> (4) .. (4)
[1677] <223> Xaa 可以是 Leu 或 Val
[1678] <220>
[1679] <221> misc_feature

[1680]	<222>	(5) .. (5)
[1681]	<223>	Xaa 可以是 Phe 或 Pro
[1682]	<220>	
[1683]	<221>	misc_feature
[1684]	<222>	(6) .. (6)
[1685]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Leu, Ser 或 Val
[1686]	<400>	56
[1687]		Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[1688]	1	5
[1689]	<210>	57
[1690]	<211>	6
[1691]	<212>	PRT
[1692]	<213>	人工序列
[1693]	<220>	
[1694]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有2B的亚属
[1695]	<220>	
[1696]	<221>	misc_feature
[1697]	<222>	(1) .. (1)
[1698]	<223>	Xaa 可以是 Ser 或 Thr
[1699]	<220>	
[1700]	<221>	misc_feature
[1701]	<222>	(2) .. (2)
[1702]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[1703]	<220>	
[1704]	<221>	misc_feature
[1705]	<222>	(3) .. (3)
[1706]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[1707]	<220>	
[1708]	<221>	misc_feature
[1709]	<222>	(4) .. (4)
[1710]	<223>	Xaa 可以是 Leu 或 Val
[1711]	<220>	
[1712]	<221>	misc_feature
[1713]	<222>	(5) .. (5)
[1714]	<223>	Xaa 可以是 Pro
[1715]	<220>	
[1716]	<221>	misc_feature
[1717]	<222>	(6) .. (6)
[1718]	<223>	Xaa 可以是 Leu 或 Val
[1719]	<400>	57
[1720]		Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[1721]	1	5

[1722]	<210>	58
[1723]	<211>	7
[1724]	<212>	PRT
[1725]	<213>	人工序列
[1726]	<220>	
[1727]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有序列 2C
[1728]	<220>	
[1729]	<221>	misc_feature
[1730]	<222>	(1) .. (1)
[1731]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Glu, Gly, Leu, Pro, Gln, Ser, Thr 或 Val
[1732]	<220>	
[1733]	<221>	misc_feature
[1734]	<222>	(2) .. (2)
[1735]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Leu, Pro, Arg, Ser, Thr 或 Val
[1736]	<220>	
[1737]	<221>	misc_feature
[1738]	<222>	(3) .. (3)
[1739]	<223>	Xaa 可以是 Lys 或 Arg
[1740]	<220>	
[1741]	<221>	misc_feature
[1742]	<222>	(4) .. (4)
[1743]	<223>	Xaa 可以是 Asp 或 Arg
[1744]	<220>	
[1745]	<221>	misc_feature
[1746]	<222>	(5) .. (5)
[1747]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Gly, Leu, Met, Ser, Thr, Val 或 Trp
[1748]	<220>	
[1749]	<221>	misc_feature
[1750]	<222>	(6) .. (6)
[1751]	<223>	Xaa 可以是 Phe, Gly, Met, Pro 或 Val
[1752]	<220>	
[1753]	<221>	misc_feature
[1754]	<222>	(7) .. (7)
[1755]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Leu, Met, Asn, Pro, Ser, Val 或 Tyr
[1756]	<400>	58
[1757]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	
[1758]	1	5
[1759]	<210>	59
[1760]	<211>	7
[1761]	<212>	PRT
[1762]	<213>	人工序列
[1763]	<220>	

- [1764] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有2C的亚属
- [1765] <220>
- [1766] <221> misc_feature
- [1767] <222> (1) .. (1)
- [1768] <223> Xaa 可以是 Glu, Gly, Leu, Pro, Gln 或 Ser
- [1769] <220>
- [1770] <221> misc_feature
- [1771] <222> (2) .. (2)
- [1772] <223> Xaa 可以是 Ala, Arg, Ser 或 Thr
- [1773] <220>
- [1774] <221> misc_feature
- [1775] <222> (3) .. (3)
- [1776] <223> Xaa 可以是 Lys 或 Arg
- [1777] <220>
- [1778] <221> misc_feature
- [1779] <222> (4) .. (4)
- [1780] <223> Xaa 可以是 Asp 或 Arg
- [1781] <220>
- [1782] <221> misc_feature
- [1783] <222> (5) .. (5)
- [1784] <223> Xaa 可以是 Leu 或 Val
- [1785] <220>
- [1786] <221> misc_feature
- [1787] <222> (6) .. (6)
- [1788] <223> Xaa 可以是 Phe 或 Pro
- [1789] <220>
- [1790] <221> misc_feature
- [1791] <222> (7) .. (7)
- [1792] <223> Xaa 可以是 Gly, Leu, Ser 或 Val
- [1793] <400> 59
- [1794] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
- [1795] 1 5
- [1796] <210> 60
- [1797] <211> 7
- [1798] <212> PRT
- [1799] <213> 人工序列
- [1800] <220>
- [1801] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有2C的亚属
- [1802] <220>
- [1803] <221> misc_feature
- [1804] <222> (1) .. (1)
- [1805] <223> Xaa 可以是 Glu, Leu, Pro 或 Gln

[1806]	<220>	
[1807]	<221>	misc_feature
[1808]	<222>	(2) .. (2)
[1809]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Ser 或 Thr
[1810]	<220>	
[1811]	<221>	misc_feature
[1812]	<222>	(3) .. (3)
[1813]	<223>	Xaa 可以是 Lys 或 Arg
[1814]	<220>	
[1815]	<221>	misc_feature
[1816]	<222>	(4) .. (4)
[1817]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[1818]	<220>	
[1819]	<221>	misc_feature
[1820]	<222>	(5) .. (5)
[1821]	<223>	Xaa 可以是 Leu 或 Val
[1822]	<220>	
[1823]	<221>	misc_feature
[1824]	<222>	(6) .. (6)
[1825]	<223>	Xaa 可以是 Phe 或 Pro
[1826]	<220>	
[1827]	<221>	misc_feature
[1828]	<222>	(7) .. (7)
[1829]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Leu, Ser 或 Val
[1830]	<400>	60
[1831]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	
[1832]	1	5
[1833]	<210>	61
[1834]	<211>	7
[1835]	<212>	PRT
[1836]	<213>	人工序列
[1837]	<220>	
[1838]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有2C的亚属
[1839]	<220>	
[1840]	<221>	misc_feature
[1841]	<222>	(1) .. (1)
[1842]	<223>	Xaa 可以是 Glu, Pro 或 Gln
[1843]	<220>	
[1844]	<221>	misc_feature
[1845]	<222>	(2) .. (2)
[1846]	<223>	Xaa 可以是 Ser 或 Thr
[1847]	<220>	

[1848]	<221>	misc_feature
[1849]	<222>	(3) .. (3)
[1850]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[1851]	<220>	
[1852]	<221>	misc_feature
[1853]	<222>	(4) .. (4)
[1854]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[1855]	<220>	
[1856]	<221>	misc_feature
[1857]	<222>	(5) .. (5)
[1858]	<223>	Xaa 可以是 Leu 或 Val
[1859]	<220>	
[1860]	<221>	misc_feature
[1861]	<222>	(6) .. (6)
[1862]	<223>	Xaa 可以是 Pro
[1863]	<220>	
[1864]	<221>	misc_feature
[1865]	<222>	(7) .. (7)
[1866]	<223>	Xaa 可以是 Leu 或 Val
[1867]	<400>	61
[1868]		Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[1869]	1	5
[1870]	<210>	62
[1871]	<211>	6
[1872]	<212>	PRT
[1873]	<213>	人工序列
[1874]	<220>	
[1875]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有序列 3A
[1876]	<220>	
[1877]	<221>	misc_feature
[1878]	<222>	(1) .. (1)
[1879]	<223>	Xaa 可以是 Asp, Gly, Lys, Ser, Thr 或 Val
[1880]	<220>	
[1881]	<221>	misc_feature
[1882]	<222>	(2) .. (2)
[1883]	<223>	Xaa 可以是 Glu, Gly, Pro, Arg, Ser, Val 或 Trp
[1884]	<220>	
[1885]	<221>	misc_feature
[1886]	<222>	(3) .. (3)
[1887]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Gly, Leu, Met, Pro, Ser 或 Val
[1888]	<220>	
[1889]	<221>	misc_feature

[1890]	<222>	(4) .. (4)
[1891]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Ile, Leu 或 Arg
[1892]	<220>	
[1893]	<221>	misc_feature
[1894]	<222>	(5) .. (5)
[1895]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Gly, Ile 或 Pro
[1896]	<220>	
[1897]	<221>	misc_feature
[1898]	<222>	(6) .. (6)
[1899]	<223>	Xaa 可以是 Gly 或 Arg
[1900]	<400>	62
[1901]		Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[1902]	1	5
[1903]	<210>	63
[1904]	<211>	6
[1905]	<212>	PRT
[1906]	<213>	人工序列
[1907]	<220>	
[1908]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有3A的亚属
[1909]	<220>	
[1910]	<221>	misc_feature
[1911]	<222>	(1) .. (1)
[1912]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Lys 或 Ser
[1913]	<220>	
[1914]	<221>	misc_feature
[1915]	<222>	(2) .. (2)
[1916]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Pro, Arg, Ser 或 Val
[1917]	<220>	
[1918]	<221>	misc_feature
[1919]	<222>	(3) .. (3)
[1920]	<223>	Xaa 可以是 Pro 或 Val
[1921]	<220>	
[1922]	<221>	misc_feature
[1923]	<222>	(4) .. (4)
[1924]	<223>	Xaa 可以是 Leu 或 Arg
[1925]	<220>	
[1926]	<221>	misc_feature
[1927]	<222>	(5) .. (5)
[1928]	<223>	Xaa 可以是 Gly
[1929]	<220>	
[1930]	<221>	misc_feature
[1931]	<222>	(6) .. (6)

- [1932] <223> Xaa 可以是 Gly 或 Arg
[1933] <400> 63
[1934] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[1935] 1 5
[1936] <210> 64
[1937] <211> 6
[1938] <212> PRT
[1939] <213> 人工序列
[1940] <220>
[1941] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有3A的亚属
[1942] <220>
[1943] <221> misc_feature
[1944] <222> (1) .. (1)
[1945] <223> Xaa 可以是 Gly 或 Ser
[1946] <220>
[1947] <221> misc_feature
[1948] <222> (2) .. (2)
[1949] <223> Xaa 可以是 Pro 或 Arg
[1950] <220>
[1951] <221> misc_feature
[1952] <222> (3) .. (3)
[1953] <223> Xaa 可以是 Pro
[1954] <220>
[1955] <221> misc_feature
[1956] <222> (4) .. (4)
[1957] <223> Xaa 可以是 Leu
[1958] <220>
[1959] <221> misc_feature
[1960] <222> (5) .. (5)
[1961] <223> Xaa 可以是 Gly
[1962] <220>
[1963] <221> misc_feature
[1964] <222> (6) .. (6)
[1965] <223> Xaa 可以是 Arg
[1966] <400> 64
[1967] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[1968] 1 5
[1969] <210> 65
[1970] <211> 7
[1971] <212> PRT
[1972] <213> 人工序列
[1973] <220>

- [1974] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有序列 3B
- [1975] <220>
- [1976] <221> misc_feature
- [1977] <222> (1) .. (1)
- [1978] <223> Xaa 可以是 Cys, Gly, Ile, Leu 或 Ser
- [1979] <220>
- [1980] <221> misc_feature
- [1981] <222> (2) .. (2)
- [1982] <223> Xaa 可以是 Asp, Gly, Lys, Ser, Thr 或 Val
- [1983] <220>
- [1984] <221> misc_feature
- [1985] <222> (3) .. (3)
- [1986] <223> Xaa 可以是 Glu, Gly, Pro, Arg, Ser, Val 或 Trp
- [1987] <220>
- [1988] <221> misc_feature
- [1989] <222> (4) .. (4)
- [1990] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, Leu, Met, Pro, Ser 或 Val
- [1991] <220>
- [1992] <221> misc_feature
- [1993] <222> (5) .. (5)
- [1994] <223> Xaa 可以是 Ala, Ile, Leu 或 Arg
- [1995] <220>
- [1996] <221> misc_feature
- [1997] <222> (6) .. (6)
- [1998] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, Ile 或 Pro
- [1999] <220>
- [2000] <221> misc_feature
- [2001] <222> (7) .. (7)
- [2002] <223> Xaa 可以是 Gly 或 Arg
- [2003] <400> 65
- [2004] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
- [2005] 1 5
- [2006] <210> 66
- [2007] <211> 7
- [2008] <212> PRT
- [2009] <213> 人工序列
- [2010] <220>
- [2011] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有3B的亚属
- [2012] <220>
- [2013] <221> misc_feature
- [2014] <222> (1) .. (1)
- [2015] <223> Xaa 可以是 Cys, Gly 或 Ser

[2016]	<220>	
[2017]	<221>	misc_feature
[2018]	<222>	(2) .. (2)
[2019]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Lys 或 Ser
[2020]	<220>	
[2021]	<221>	misc_feature
[2022]	<222>	(3) .. (3)
[2023]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Pro, Arg, Ser 或 Val
[2024]	<220>	
[2025]	<221>	misc_feature
[2026]	<222>	(4) .. (4)
[2027]	<223>	Xaa 可以是 Pro 或 Val
[2028]	<220>	
[2029]	<221>	misc_feature
[2030]	<222>	(5) .. (5)
[2031]	<223>	Xaa 可以是 Leu 或 Arg
[2032]	<220>	
[2033]	<221>	misc_feature
[2034]	<222>	(6) .. (6)
[2035]	<223>	Xaa 可以是 Gly
[2036]	<220>	
[2037]	<221>	misc_feature
[2038]	<222>	(7) .. (7)
[2039]	<223>	Xaa 可以是 Gly 或 Arg
[2040]	<400>	66
[2041]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	
[2042]	1	5
[2043]	<210>	67
[2044]	<211>	7
[2045]	<212>	PRT
[2046]	<213>	人工序列
[2047]	<220>	
[2048]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有3B的亚属
[2049]	<220>	
[2050]	<221>	misc_feature
[2051]	<222>	(1) .. (1)
[2052]	<223>	Xaa 可以是 Cys, Gly 或 Ser
[2053]	<220>	
[2054]	<221>	misc_feature
[2055]	<222>	(2) .. (2)
[2056]	<223>	Xaa 可以是 Gly 或 Ser
[2057]	<220>	

[2058]	<221>	misc_feature
[2059]	<222>	(3) .. (3)
[2060]	<223>	Xaa 可以是 Pro 或 Arg
[2061]	<220>	
[2062]	<221>	misc_feature
[2063]	<222>	(4) .. (4)
[2064]	<223>	Xaa 可以是 Pro
[2065]	<220>	
[2066]	<221>	misc_feature
[2067]	<222>	(5) .. (5)
[2068]	<223>	Xaa 可以是 Leu
[2069]	<220>	
[2070]	<221>	misc_feature
[2071]	<222>	(6) .. (6)
[2072]	<223>	Xaa 可以是 Gly
[2073]	<220>	
[2074]	<221>	misc_feature
[2075]	<222>	(7) .. (7)
[2076]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[2077]	<400>	67
[2078]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	
[2079]	1	5
[2080]	<210>	68
[2081]	<211>	8
[2082]	<212>	PRT
[2083]	<213>	人工序列
[2084]	<220>	
[2085]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有序列 3C
[2086]	<220>	
[2087]	<221>	misc_feature
[2088]	<222>	(1) .. (1)
[2089]	<223>	Xaa 可以是 Gly 或 Ser
[2090]	<220>	
[2091]	<221>	misc_feature
[2092]	<222>	(2) .. (2)
[2093]	<223>	Xaa 可以是 Cys, Gly, Ile, Leu 或 Ser
[2094]	<220>	
[2095]	<221>	misc_feature
[2096]	<222>	(3) .. (3)
[2097]	<223>	Xaa 可以是 Asp, Gly, Lys, Ser, Thr 或 Val
[2098]	<220>	
[2099]	<221>	misc_feature

[2100]	<222>	(4) .. (4)
[2101]	<223>	Xaa 可以是 Glu, Gly, Pro, Arg, Ser, Val 或 Trp
[2102]	<220>	
[2103]	<221>	misc_feature
[2104]	<222>	(5) .. (5)
[2105]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Gly, Leu, Met, Pro, Ser 或 Val
[2106]	<220>	
[2107]	<221>	misc_feature
[2108]	<222>	(6) .. (6)
[2109]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Ile, Leu 或 Arg
[2110]	<220>	
[2111]	<221>	misc_feature
[2112]	<222>	(7) .. (7)
[2113]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Gly, Ile 或 Pro
[2114]	<220>	
[2115]	<221>	misc_feature
[2116]	<222>	(8) .. (8)
[2117]	<223>	Xaa 可以是 Gly 或 Arg
[2118]	<400>	68
[2119]		Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[2120]	1	5
[2121]	<210>	69
[2122]	<211>	8
[2123]	<212>	PRT
[2124]	<213>	人工序列
[2125]	<220>	
[2126]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有3C的亚属
[2127]	<220>	
[2128]	<221>	misc_feature
[2129]	<222>	(1) .. (1)
[2130]	<223>	Xaa 可以是 Gly 或 Ser
[2131]	<220>	
[2132]	<221>	misc_feature
[2133]	<222>	(2) .. (2)
[2134]	<223>	Xaa 可以是 Cys, Gly 或 Ser
[2135]	<220>	
[2136]	<221>	misc_feature
[2137]	<222>	(3) .. (3)
[2138]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Lys 或 Ser
[2139]	<220>	
[2140]	<221>	misc_feature
[2141]	<222>	(4) .. (4)

- [2142] <223> Xaa 可以是 Gly, Pro, Arg, Ser 或 Val
[2143] <220>
[2144] <221> misc_feature
[2145] <222> (5) .. (5)
[2146] <223> Xaa 可以是 Pro 或 Val
[2147] <220>
[2148] <221> misc_feature
[2149] <222> (6) .. (6)
[2150] <223> Xaa 可以是 Leu 或 Arg
[2151] <220>
[2152] <221> misc_feature
[2153] <222> (7) .. (7)
[2154] <223> Xaa 可以是 Gly
[2155] <220>
[2156] <221> misc_feature
[2157] <222> (8) .. (8)
[2158] <223> Xaa 可以是 Gly 或 Arg
[2159] <400> 69
[2160] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[2161] 1 5
[2162] <210> 70
[2163] <211> 8
[2164] <212> PRT
[2165] <213> 人工序列
[2166] <220>
[2167] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有3C的亚属
[2168] <220>
[2169] <221> misc_feature
[2170] <222> (1) .. (1)
[2171] <223> Xaa 可以是 Gly 或 Ser
[2172] <220>
[2173] <221> misc_feature
[2174] <222> (2) .. (2)
[2175] <223> Xaa 可以是 Cys, Gly 或 Ser
[2176] <220>
[2177] <221> misc_feature
[2178] <222> (3) .. (3)
[2179] <223> Xaa 可以是 Gly 或 Ser
[2180] <220>
[2181] <221> misc_feature
[2182] <222> (4) .. (4)
[2183] <223> Xaa 可以是 Pro 或 Arg

[2184] <220>
[2185] <221> misc_feature
[2186] <222> (5) .. (5)
[2187] <223> Xaa 可以是 Pro
[2188] <220>
[2189] <221> misc_feature
[2190] <222> (6) .. (6)
[2191] <223> Xaa 可以是 Leu
[2192] <220>
[2193] <221> misc_feature
[2194] <222> (7) .. (7)
[2195] <223> Xaa 可以是 Gly
[2196] <220>
[2197] <221> misc_feature
[2198] <222> (8) .. (8)
[2199] <223> Xaa 可以是 Arg
[2200] <400> 70
[2201] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[2202] 1 5
[2203] <210> 71
[2204] <211> 6
[2205] <212> PRT
[2206] <213> 人工序列
[2207] <220>
[2208] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有序列 4A
[2209] <220>
[2210] <221> misc_feature
[2211] <222> (1) .. (1)
[2212] <223> Xaa 可以是 Gly, Met, Arg 或 Ser
[2213] <220>
[2214] <221> misc_feature
[2215] <222> (2) .. (2)
[2216] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, His, Leu, Arg 或 Ser
[2217] <220>
[2218] <221> misc_feature
[2219] <222> (3) .. (3)
[2220] <223> Xaa 可以是 Asp, His, Asn, Arg, Ser, Thr 或 Trp
[2221] <220>
[2222] <221> misc_feature
[2223] <222> (4) .. (4)
[2224] <223> Xaa 可以是 Ala, Asn, Pro, Arg, Ser, Thr 或 Val
[2225] <220>

[2226] <221> misc_feature
[2227] <222> (5) .. (5)
[2228] <223> Xaa 可以是 Phe, Gly, Leu, Met, Pro, Gln, Arg, Ser 或 Tyr
[2229] <220>
[2230] <221> misc_feature
[2231] <222> (6) .. (6)
[2232] <223> Xaa 可以是 Ile, Gly, Leu, Pro, Ser, Val 或 Trp
[2233] <400> 71
[2234] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[2235] 1 5
[2236] <210> 72
[2237] <211> 6
[2238] <212> PRT
[2239] <213> 人工序列
[2240] <220>
[2241] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有4A的亚属
[2242] <220>
[2243] <221> misc_feature
[2244] <222> (1) .. (1)
[2245] <223> Xaa 可以是 Gly, Met, Arg 或 Ser
[2246] <220>
[2247] <221> misc_feature
[2248] <222> (2) .. (2)
[2249] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, His, Leu, Arg 或 Ser
[2250] <220>
[2251] <221> misc_feature
[2252] <222> (3) .. (3)
[2253] <223> Xaa 可以是 Asp, His, Arg 或 Thr
[2254] <220>
[2255] <221> misc_feature
[2256] <222> (4) .. (4)
[2257] <223> Xaa 可以是 Ala, Pro, Arg, Ser, Thr 或 Val
[2258] <220>
[2259] <221> misc_feature
[2260] <222> (5) .. (5)
[2261] <223> Xaa 可以是 Phe, Gly, Leu, Met, Pro 或 Ser
[2262] <220>
[2263] <221> misc_feature
[2264] <222> (6) .. (6)
[2265] <223> Xaa 可以是 Gly, Leu, Pro, Ser, Val 或 Trp
[2266] <400> 72
[2267] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

[2268]	1	5
[2269]	<210>	73
[2270]	<211>	6
[2271]	<212>	PRT
[2272]	<213>	人工序列
[2273]	<220>	
[2274]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有4A的亚属
[2275]	<220>	
[2276]	<221>	misc_feature
[2277]	<222>	(1) .. (1)
[2278]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Met, Arg 或 Ser
[2279]	<220>	
[2280]	<221>	misc_feature
[2281]	<222>	(2) .. (2)
[2282]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Leu 或 Ser
[2283]	<220>	
[2284]	<221>	misc_feature
[2285]	<222>	(3) .. (3)
[2286]	<223>	Xaa 可以是 Arg 或 Thr
[2287]	<220>	
[2288]	<221>	misc_feature
[2289]	<222>	(4) .. (4)
[2290]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Pro 或 Ser
[2291]	<220>	
[2292]	<221>	misc_feature
[2293]	<222>	(5) .. (5)
[2294]	<223>	Xaa 可以是 Phe, Gly, Met 或 Ser
[2295]	<220>	
[2296]	<221>	misc_feature
[2297]	<222>	(6) .. (6)
[2298]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Pro, Ser, Val 或 Trp
[2299]	<400>	73
[2300]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	
[2301]	1	5
[2302]	<210>	74
[2303]	<211>	6
[2304]	<212>	PRT
[2305]	<213>	人工序列
[2306]	<220>	
[2307]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有4A的亚属
[2308]	<220>	
[2309]	<221>	misc_feature

[2310]	<222>	(1) .. (1)
[2311]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Met, Arg 或 Ser
[2312]	<220>	
[2313]	<221>	misc_feature
[2314]	<222>	(2) .. (2)
[2315]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Leu 或 Ser
[2316]	<220>	
[2317]	<221>	misc_feature
[2318]	<222>	(3) .. (3)
[2319]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[2320]	<220>	
[2321]	<221>	misc_feature
[2322]	<222>	(4) .. (4)
[2323]	<223>	Xaa 可以是 Ala 或 Ser
[2324]	<220>	
[2325]	<221>	misc_feature
[2326]	<222>	(5) .. (5)
[2327]	<223>	Xaa 可以是 Gly 或 Met
[2328]	<220>	
[2329]	<221>	misc_feature
[2330]	<222>	(6) .. (6)
[2331]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Pro, Ser 或 Trp
[2332]	<400>	74
[2333]		Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[2334]	1	5
[2335]	<210>	75
[2336]	<211>	6
[2337]	<212>	PRT
[2338]	<213>	人工序列
[2339]	<220>	
[2340]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有4A的亚属
[2341]	<220>	
[2342]	<221>	misc_feature
[2343]	<222>	(1) .. (1)
[2344]	<223>	Xaa 可以是 Met
[2345]	<220>	
[2346]	<221>	misc_feature
[2347]	<222>	(2) .. (2)
[2348]	<223>	Xaa 可以是 Leu
[2349]	<220>	
[2350]	<221>	misc_feature
[2351]	<222>	(3) .. (3)

- [2352] <223> Xaa 可以是 Arg
[2353] <220>
[2354] <221> misc_feature
[2355] <222> (4) .. (4)
[2356] <223> Xaa 可以是 Ala 或 Ser
[2357] <220>
[2358] <221> misc_feature
[2359] <222> (5) .. (5)
[2360] <223> Xaa 可以是 Gly
[2361] <220>
[2362] <221> misc_feature
[2363] <222> (6) .. (6)
[2364] <223> Xaa 可以是 Trp
[2365] <400> 75
[2366] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[2367] 1 5
[2368] <210> 76
[2369] <211> 7
[2370] <212> PRT
[2371] <213> 人工序列
[2372] <220>
[2373] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有序列 4B
[2374] <220>
[2375] <221> misc_feature
[2376] <222> (1) .. (1)
[2377] <223> Xaa 可以是 Gly, Met, Arg 或 Ser
[2378] <220>
[2379] <221> misc_feature
[2380] <222> (2) .. (2)
[2381] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, His, Leu, Arg 或 Ser
[2382] <220>
[2383] <221> misc_feature
[2384] <222> (3) .. (3)
[2385] <223> Xaa 可以是 Asp, His, Asn, Arg, Ser, Thr 或 Trp
[2386] <220>
[2387] <221> misc_feature
[2388] <222> (4) .. (4)
[2389] <223> Xaa 可以是 Ala, Asn, Pro, Arg, Ser, Thr 或 Val
[2390] <220>
[2391] <221> misc_feature
[2392] <222> (5) .. (5)
[2393] <223> Xaa 可以是 Phe, Gly, Leu, Met, Pro, Gln, Arg, Ser 或 Tyr

[2394] <220>
[2395] <221> misc_feature
[2396] <222> (6) .. (6)
[2397] <223> Xaa 可以是 Ile, Gly, Leu, Pro, Ser, Val 或 Trp
[2398] <220>
[2399] <221> misc_feature
[2400] <222> (7) .. (7)
[2401] <223> Xaa 可以是 Gly, Pro, Arg 或 Ser
[2402] <400> 76
[2403] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[2404] 1 5
[2405] <210> 77
[2406] <211> 7
[2407] <212> PRT
[2408] <213> 人工序列
[2409] <220>
[2410] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有4B的亚属
[2411] <220>
[2412] <221> misc_feature
[2413] <222> (1) .. (1)
[2414] <223> Xaa 可以是 Gly, Met, Arg 或 Ser
[2415] <220>
[2416] <221> misc_feature
[2417] <222> (2) .. (2)
[2418] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, His, Leu, Arg 或 Ser
[2419] <220>
[2420] <221> misc_feature
[2421] <222> (3) .. (3)
[2422] <223> Xaa 可以是 Asp, His, Arg 或 Thr
[2423] <220>
[2424] <221> misc_feature
[2425] <222> (4) .. (4)
[2426] <223> Xaa 可以是 Ala, Pro, Arg, Ser, Thr 或 Val
[2427] <220>
[2428] <221> misc_feature
[2429] <222> (5) .. (5)
[2430] <223> Xaa 可以是 Phe, Gly, Leu, Met, Pro 或 Ser
[2431] <220>
[2432] <221> misc_feature
[2433] <222> (6) .. (6)
[2434] <223> Xaa 可以是 Gly, Leu, Pro, Ser, Val 或 Trp
[2435] <220>

[2436]	<221>	misc_feature
[2437]	<222>	(7) .. (7)
[2438]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Pro, Arg 或 Ser
[2439]	<400>	77
[2440]		Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[2441]	1	5
[2442]	<210>	78
[2443]	<211>	7
[2444]	<212>	PRT
[2445]	<213>	人工序列
[2446]	<220>	
[2447]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有4B的亚属
[2448]	<220>	
[2449]	<221>	misc_feature
[2450]	<222>	(1) .. (1)
[2451]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Met, Arg 或 Ser
[2452]	<220>	
[2453]	<221>	misc_feature
[2454]	<222>	(2) .. (2)
[2455]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Leu 或 Ser
[2456]	<220>	
[2457]	<221>	misc_feature
[2458]	<222>	(3) .. (3)
[2459]	<223>	Xaa 可以是 Arg 或 Thr
[2460]	<220>	
[2461]	<221>	misc_feature
[2462]	<222>	(4) .. (4)
[2463]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Pro 或 Ser
[2464]	<220>	
[2465]	<221>	misc_feature
[2466]	<222>	(5) .. (5)
[2467]	<223>	Xaa 可以是 Phe, Gly, Met 或 Ser
[2468]	<220>	
[2469]	<221>	misc_feature
[2470]	<222>	(6) .. (6)
[2471]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Pro, Ser, Val 或 Trp
[2472]	<220>	
[2473]	<221>	misc_feature
[2474]	<222>	(7) .. (7)
[2475]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Arg 或 Ser
[2476]	<400>	78
[2477]		Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

[2478]	1	5
[2479]	<210>	79
[2480]	<211>	7
[2481]	<212>	PRT
[2482]	<213>	人工序列
[2483]	<220>	
[2484]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有4B的亚属
[2485]	<220>	
[2486]	<221>	misc_feature
[2487]	<222>	(1) .. (1)
[2488]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Met, Arg 或 Ser
[2489]	<220>	
[2490]	<221>	misc_feature
[2491]	<222>	(2) .. (2)
[2492]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Leu 或 Ser
[2493]	<220>	
[2494]	<221>	misc_feature
[2495]	<222>	(3) .. (3)
[2496]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[2497]	<220>	
[2498]	<221>	misc_feature
[2499]	<222>	(4) .. (4)
[2500]	<223>	Xaa 可以是 Ala 或 Ser
[2501]	<220>	
[2502]	<221>	misc_feature
[2503]	<222>	(5) .. (5)
[2504]	<223>	Xaa 可以是 Gly 或 Met
[2505]	<220>	
[2506]	<221>	misc_feature
[2507]	<222>	(6) .. (6)
[2508]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Pro, Ser 或 Trp
[2509]	<220>	
[2510]	<221>	misc_feature
[2511]	<222>	(7) .. (7)
[2512]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Arg 或 Ser
[2513]	<400>	79
[2514]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	
[2515]	1	5
[2516]	<210>	80
[2517]	<211>	7
[2518]	<212>	PRT
[2519]	<213>	人工序列

[2520]	<220>	
[2521]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有4B的亚属
[2522]	<220>	
[2523]	<221>	misc_feature
[2524]	<222>	(1) .. (1)
[2525]	<223>	Xaa 可以是 Met
[2526]	<220>	
[2527]	<221>	misc_feature
[2528]	<222>	(2) .. (2)
[2529]	<223>	Xaa 可以是 Leu
[2530]	<220>	
[2531]	<221>	misc_feature
[2532]	<222>	(3) .. (3)
[2533]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[2534]	<220>	
[2535]	<221>	misc_feature
[2536]	<222>	(4) .. (4)
[2537]	<223>	Xaa 可以是 Ala 或 Ser
[2538]	<220>	
[2539]	<221>	misc_feature
[2540]	<222>	(5) .. (5)
[2541]	<223>	Xaa 可以是 Gly
[2542]	<220>	
[2543]	<221>	misc_feature
[2544]	<222>	(6) .. (6)
[2545]	<223>	Xaa 可以是 Trp
[2546]	<220>	
[2547]	<221>	misc_feature
[2548]	<222>	(7) .. (7)
[2549]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[2550]	<400>	80
[2551]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	
[2552]	1	5
[2553]	<210>	81
[2554]	<211>	8
[2555]	<212>	PRT
[2556]	<213>	人工序列
[2557]	<220>	
[2558]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有序列 4C
[2559]	<220>	
[2560]	<221>	misc_feature
[2561]	<222>	(1) .. (1)

- [2562] <223> Xaa 可以是 Gly, Met, Arg 或 Ser
- [2563] <220>
- [2564] <221> misc_feature
- [2565] <222> (2) .. (2)
- [2566] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, His, Leu, Arg 或 Ser
- [2567] <220>
- [2568] <221> misc_feature
- [2569] <222> (3) .. (3)
- [2570] <223> Xaa 可以是 Asp, His, Asn, Arg, Ser, Thr 或 Trp
- [2571] <220>
- [2572] <221> misc_feature
- [2573] <222> (4) .. (4)
- [2574] <223> Xaa 可以是 Ala, Asn, Pro, Arg, Ser, Thr 或 Val
- [2575] <220>
- [2576] <221> misc_feature
- [2577] <222> (5) .. (5)
- [2578] <223> Xaa 可以是 Phe, Gly, Leu, Met, Pro, Gln, Arg, Ser 或 Tyr
- [2579] <220>
- [2580] <221> misc_feature
- [2581] <222> (6) .. (6)
- [2582] <223> Xaa 可以是 Ile, Gly, Leu, Pro, Ser, Val 或 Trp
- [2583] <220>
- [2584] <221> misc_feature
- [2585] <222> (7) .. (7)
- [2586] <223> Xaa 可以是 Gly, Pro, Arg 或 Ser
- [2587] <220>
- [2588] <221> misc_feature
- [2589] <222> (8) .. (8)
- [2590] <223> Xaa 可以是 Gly, Leu, Arg, Ser 或 Val
- [2591] <400> 81
- [2592] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
- [2593] 1 5
- [2594] <210> 82
- [2595] <211> 8
- [2596] <212> PRT
- [2597] <213> 人工序列
- [2598] <220>
- [2599] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有4C的亚属
- [2600] <220>
- [2601] <221> misc_feature
- [2602] <222> (1) .. (1)
- [2603] <223> Xaa 可以是 Gly, Met, Arg 或 Ser

[2604]	<220>
[2605]	<221> misc_feature
[2606]	<222> (2) .. (2)
[2607]	<223> Xaa 可以是 Ala, Gly, His, Leu, Arg 或 Ser
[2608]	<220>
[2609]	<221> misc_feature
[2610]	<222> (3) .. (3)
[2611]	<223> Xaa 可以是 Asp, His, Arg 或 Thr
[2612]	<220>
[2613]	<221> misc_feature
[2614]	<222> (4) .. (4)
[2615]	<223> Xaa 可以是 Ala, Pro, Arg, Ser, Thr 或 Val
[2616]	<220>
[2617]	<221> misc_feature
[2618]	<222> (5) .. (5)
[2619]	<223> Xaa 可以是 Phe, Gly, Leu, Met, Pro 或 Ser
[2620]	<220>
[2621]	<221> misc_feature
[2622]	<222> (6) .. (6)
[2623]	<223> Xaa 可以是 Gly, Leu, Pro, Ser, Val 或 Trp
[2624]	<220>
[2625]	<221> misc_feature
[2626]	<222> (7) .. (7)
[2627]	<223> Xaa 可以是 Gly, Pro, Arg 或 Ser
[2628]	<220>
[2629]	<221> misc_feature
[2630]	<222> (8) .. (8)
[2631]	<223> Xaa 可以是 Gly, Leu, Arg, Ser 或 Val
[2632]	<400> 82
[2633]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[2634]	1 5
[2635]	<210> 83
[2636]	<211> 8
[2637]	<212> PRT
[2638]	<213> 人工序列
[2639]	<220>
[2640]	<223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有40的亚属
[2641]	<220>
[2642]	<221> misc_feature
[2643]	<222> (1) .. (1)
[2644]	<223> Xaa 可以是 Gly, Met, Arg 或 Ser
[2645]	<220>

[2646]	<221>	misc_feature
[2647]	<222>	(2) .. (2)
[2648]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Leu 或 Ser
[2649]	<220>	
[2650]	<221>	misc_feature
[2651]	<222>	(3) .. (3)
[2652]	<223>	Xaa 可以是 Arg 或 Thr
[2653]	<220>	
[2654]	<221>	misc_feature
[2655]	<222>	(4) .. (4)
[2656]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Pro 或 Ser
[2657]	<220>	
[2658]	<221>	misc_feature
[2659]	<222>	(5) .. (5)
[2660]	<223>	Xaa 可以是 Phe, Gly, Met 或 Ser
[2661]	<220>	
[2662]	<221>	misc_feature
[2663]	<222>	(6) .. (6)
[2664]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Pro, Ser, Val 或 Trp
[2665]	<220>	
[2666]	<221>	misc_feature
[2667]	<222>	(7) .. (7)
[2668]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Arg 或 Ser
[2669]	<220>	
[2670]	<221>	misc_feature
[2671]	<222>	(8) .. (8)
[2672]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Leu, Ser 或 Val
[2673]	<400>	83
[2674]		Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[2675]	1	5
[2676]	<210>	84
[2677]	<211>	8
[2678]	<212>	PRT
[2679]	<213>	人工序列
[2680]	<220>	
[2681]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有40的亚属
[2682]	<220>	
[2683]	<221>	misc_feature
[2684]	<222>	(1) .. (1)
[2685]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Met, Arg 或 Ser
[2686]	<220>	
[2687]	<221>	misc_feature

[2688]	<222>	(2) .. (2)
[2689]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Leu 或 Ser
[2690]	<220>	
[2691]	<221>	misc_feature
[2692]	<222>	(3) .. (3)
[2693]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[2694]	<220>	
[2695]	<221>	misc_feature
[2696]	<222>	(4) .. (4)
[2697]	<223>	Xaa 可以是 Ala 或 Ser
[2698]	<220>	
[2699]	<221>	misc_feature
[2700]	<222>	(5) .. (5)
[2701]	<223>	Xaa 可以是 Gly 或 Met
[2702]	<220>	
[2703]	<221>	misc_feature
[2704]	<222>	(6) .. (6)
[2705]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Pro, Ser 或 Trp
[2706]	<220>	
[2707]	<221>	misc_feature
[2708]	<222>	(7) .. (7)
[2709]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Arg 或 Ser
[2710]	<220>	
[2711]	<221>	misc_feature
[2712]	<222>	(8) .. (8)
[2713]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Leu, Ser 或 Val
[2714]	<400>	84
[2715]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	
[2716]	1	5
[2717]	<210>	85
[2718]	<211>	8
[2719]	<212>	PRT
[2720]	<213>	人工序列
[2721]	<220>	
[2722]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有4C的亚属
[2723]	<220>	
[2724]	<221>	misc_feature
[2725]	<222>	(1) .. (1)
[2726]	<223>	Xaa 可以是 Met
[2727]	<220>	
[2728]	<221>	misc_feature
[2729]	<222>	(2) .. (2)

[2730] <223> Xaa 可以是 Leu
[2731] <220>
[2732] <221> misc_feature
[2733] <222> (3) .. (3)
[2734] <223> Xaa 可以是 Arg
[2735] <220>
[2736] <221> misc_feature
[2737] <222> (4) .. (4)
[2738] <223> Xaa 可以是 Ala 或 Ser
[2739] <220>
[2740] <221> misc_feature
[2741] <222> (5) .. (5)
[2742] <223> Xaa 可以是 Gly
[2743] <220>
[2744] <221> misc_feature
[2745] <222> (6) .. (6)
[2746] <223> Xaa 可以是 Trp
[2747] <220>
[2748] <221> misc_feature
[2749] <222> (7) .. (7)
[2750] <223> Xaa 可以是 Arg
[2751] <220>
[2752] <221> misc_feature
[2753] <222> (8) .. (8)
[2754] <223> Xaa 可以是 Gly, Leu 或 Ser
[2755] <400> 85
[2756] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[2757] 1 5
[2758] <210> 86
[2759] <211> 6
[2760] <212> PRT
[2761] <213> 人工序列
[2762] <220>
[2763] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有序列 5A
[2764] <220>
[2765] <221> misc_feature
[2766] <222> (1) .. (1)
[2767] <223> Xaa 可以是 Ala, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Asn, Pro, Ser 或 Val
[2768] <220>
[2769] <221> misc_feature
[2770] <222> (2) .. (2)
[2771] <223> Xaa 可以是 Gly, Lys, Leu, Ser, Val 或 Trp

[2772] <220>
[2773] <221> misc_feature
[2774] <222> (3) .. (3)
[2775] <223> Xaa 可以是 Gly, Ile, Pro, Gln, Arg 或 Ser
[2776] <220>
[2777] <221> misc_feature
[2778] <222> (4) .. (4)
[2779] <223> Xaa 可以是 Arg
[2780] <220>
[2781] <221> misc_feature
[2782] <222> (5) .. (5)
[2783] <223> Xaa 可以是 Gly, Lys, Arg, Ser 或 Val
[2784] <220>
[2785] <221> misc_feature
[2786] <222> (6) .. (6)
[2787] <223> Xaa 可以是 Ala, Cys, Gly, Leu, Met, Pro, Ser, Val 或 Tyr
[2788] <400> 86
[2789] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[2790] 1 5
[2791] <210> 87
[2792] <211> 6
[2793] <212> PRT
[2794] <213> 人工序列
[2795] <220>
[2796] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有5A的亚属
[2797] <220>
[2798] <221> misc_feature
[2799] <222> (1) .. (1)
[2800] <223> Xaa 可以是 Gly, Ile, Ser 或 Val
[2801] <220>
[2802] <221> misc_feature
[2803] <222> (2) .. (2)
[2804] <223> Xaa 可以是 Gly, Leu, Ser, Val 或 Trp
[2805] <220>
[2806] <221> misc_feature
[2807] <222> (3) .. (3)
[2808] <223> Xaa 可以是 Gly, Gln, Arg 或 Ser
[2809] <220>
[2810] <221> misc_feature
[2811] <222> (4) .. (4)
[2812] <223> Xaa 可以是 Arg
[2813] <220>

[2814]	<221>	misc_feature
[2815]	<222>	(5) .. (5)
[2816]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Ser 或 Val
[2817]	<220>	
[2818]	<221>	misc_feature
[2819]	<222>	(6) .. (6)
[2820]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Gly, Leu, Ser 或 Val
[2821]	<400>	87
[2822]		Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[2823]	1	5
[2824]	<210>	88
[2825]	<211>	6
[2826]	<212>	PRT
[2827]	<213>	人工序列
[2828]	<220>	
[2829]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有5A的亚属
[2830]	<220>	
[2831]	<221>	misc_feature
[2832]	<222>	(1) .. (1)
[2833]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Ile, Ser 或 Val
[2834]	<220>	
[2835]	<221>	misc_feature
[2836]	<222>	(2) .. (2)
[2837]	<223>	Xaa 可以是 Val
[2838]	<220>	
[2839]	<221>	misc_feature
[2840]	<222>	(3) .. (3)
[2841]	<223>	Xaa 可以是 Ser
[2842]	<220>	
[2843]	<221>	misc_feature
[2844]	<222>	(4) .. (4)
[2845]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[2846]	<220>	
[2847]	<221>	misc_feature
[2848]	<222>	(5) .. (5)
[2849]	<223>	Xaa 可以是 Ser
[2850]	<220>	
[2851]	<221>	misc_feature
[2852]	<222>	(6) .. (6)
[2853]	<223>	Xaa 可以是 Ala 或 Val
[2854]	<400>	88
[2855]		Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

[2856]	1	5
[2857]	<210>	89
[2858]	<211>	6
[2859]	<212>	PRT
[2860]	<213>	人工序列
[2861]	<220>	
[2862]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有5A的亚属
[2863]	<220>	
[2864]	<221>	misc_feature
[2865]	<222>	(1) .. (1)
[2866]	<223>	Xaa 可以是 Ile
[2867]	<220>	
[2868]	<221>	misc_feature
[2869]	<222>	(2) .. (2)
[2870]	<223>	Xaa 可以是 Val
[2871]	<220>	
[2872]	<221>	misc_feature
[2873]	<222>	(3) .. (3)
[2874]	<223>	Xaa 可以是 Ser
[2875]	<220>	
[2876]	<221>	misc_feature
[2877]	<222>	(4) .. (4)
[2878]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[2879]	<220>	
[2880]	<221>	misc_feature
[2881]	<222>	(5) .. (5)
[2882]	<223>	Xaa 可以是 Ser
[2883]	<220>	
[2884]	<221>	misc_feature
[2885]	<222>	(6) .. (6)
[2886]	<223>	Xaa 可以是 Ala 或 Val
[2887]	<400>	89
[2888]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	
[2889]	1	5
[2890]	<210>	90
[2891]	<211>	7
[2892]	<212>	PRT
[2893]	<213>	人工序列
[2894]	<220>	
[2895]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有序列 5B
[2896]	<220>	
[2897]	<221>	misc_feature

[2898]	<222>	(1) .. (1)
[2899]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Gly, Lys, Met, Pro, Gln, Ser, Val 或 Tyr
[2900]	<220>	
[2901]	<221>	misc_feature
[2902]	<222>	(2) .. (2)
[2903]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Asn, Pro, Ser 或 Val
[2904]	<220>	
[2905]	<221>	misc_feature
[2906]	<222>	(3) .. (3)
[2907]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Lys, Leu, Ser, Val 或 Trp
[2908]	<220>	
[2909]	<221>	misc_feature
[2910]	<222>	(4) .. (4)
[2911]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Ile, Pro, Gln, Arg 或 Ser
[2912]	<220>	
[2913]	<221>	misc_feature
[2914]	<222>	(5) .. (5)
[2915]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[2916]	<220>	
[2917]	<221>	misc_feature
[2918]	<222>	(6) .. (6)
[2919]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Lys, Arg, Ser 或 Val
[2920]	<220>	
[2921]	<221>	misc_feature
[2922]	<222>	(7) .. (7)
[2923]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Cys, Gly, Leu, Met, Pro, Ser, Val 或 Tyr
[2924]	<400>	90
[2925]		Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[2926]	1	5
[2927]	<210>	91
[2928]	<211>	7
[2929]	<212>	PRT
[2930]	<213>	人工序列
[2931]	<220>	
[2932]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有5B的亚属
[2933]	<220>	
[2934]	<221>	misc_feature
[2935]	<222>	(1) .. (1)
[2936]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Gly, Lys, Ser, Val 或 Tyr
[2937]	<220>	
[2938]	<221>	misc_feature
[2939]	<222>	(2) .. (2)

- [2940] <223> Xaa 可以是 Gly, Ile, Ser 或 Val
- [2941] <220>
- [2942] <221> misc_feature
- [2943] <222> (3) .. (3)
- [2944] <223> Xaa 可以是 Gly, Leu, Ser, Val 或 Trp
- [2945] <220>
- [2946] <221> misc_feature
- [2947] <222> (4) .. (4)
- [2948] <223> Xaa 可以是 Gly, Gln, Arg 或 Ser
- [2949] <220>
- [2950] <221> misc_feature
- [2951] <222> (5) .. (5)
- [2952] <223> Xaa 可以是 Arg
- [2953] <220>
- [2954] <221> misc_feature
- [2955] <222> (6) .. (6)
- [2956] <223> Xaa 可以是 Gly, Ser 或 Val
- [2957] <220>
- [2958] <221> misc_feature
- [2959] <222> (7) .. (7)
- [2960] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, Leu, Ser 或 Val
- [2961] <400> 91
- [2962] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
- [2963] 1 5
- [2964] <210> 92
- [2965] <211> 7
- [2966] <212> PRT
- [2967] <213> 人工序列
- [2968] <220>
- [2969] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有5B的亚属
- [2970] <220>
- [2971] <221> misc_feature
- [2972] <222> (1) .. (1)
- [2973] <223> Xaa 可以是 Gly, Ser, Val 或 Tyr
- [2974] <220>
- [2975] <221> misc_feature
- [2976] <222> (2) .. (2)
- [2977] <223> Xaa 可以是 Gly, Ile, Ser 或 Val
- [2978] <220>
- [2979] <221> misc_feature
- [2980] <222> (3) .. (3)
- [2981] <223> Xaa 可以是 Val

[2982] <220>
[2983] <221> misc_feature
[2984] <222> (4) .. (4)
[2985] <223> Xaa 可以是 Ser
[2986] <220>
[2987] <221> misc_feature
[2988] <222> (5) .. (5)
[2989] <223> Xaa 可以是 Arg
[2990] <220>
[2991] <221> misc_feature
[2992] <222> (6) .. (6)
[2993] <223> Xaa 可以是 Ser
[2994] <220>
[2995] <221> misc_feature
[2996] <222> (7) .. (7)
[2997] <223> Xaa 可以是 Ala 或 Val
[2998] <400> 92
[2999] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[3000] 1 5
[3001] <210> 93
[3002] <211> 7
[3003] <212> PRT
[3004] <213> 人工序列
[3005] <220>
[3006] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有5B的亚属
[3007] <220>
[3008] <221> misc_feature
[3009] <222> (1) .. (1)
[3010] <223> Xaa 可以是 Tyr
[3011] <220>
[3012] <221> misc_feature
[3013] <222> (2) .. (2)
[3014] <223> Xaa 可以是 Ile
[3015] <220>
[3016] <221> misc_feature
[3017] <222> (3) .. (3)
[3018] <223> Xaa 可以是 Val
[3019] <220>
[3020] <221> misc_feature
[3021] <222> (4) .. (4)
[3022] <223> Xaa 可以是 Ser
[3023] <220>

[3024]	<221>	misc_feature
[3025]	<222>	(5) .. (5)
[3026]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[3027]	<220>	
[3028]	<221>	misc_feature
[3029]	<222>	(6) .. (6)
[3030]	<223>	Xaa 可以是 Ser
[3031]	<220>	
[3032]	<221>	misc_feature
[3033]	<222>	(7) .. (7)
[3034]	<223>	Xaa 可以是 Ala 或 Val
[3035]	<400>	93
[3036]		Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[3037]	1	5
[3038]	<210>	94
[3039]	<211>	8
[3040]	<212>	PRT
[3041]	<213>	人工序列
[3042]	<220>	
[3043]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有序列 5C
[3044]	<220>	
[3045]	<221>	misc_feature
[3046]	<222>	(1) .. (1)
[3047]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Lys, Pro, Gln, Ser 或 Thr
[3048]	<220>	
[3049]	<221>	misc_feature
[3050]	<222>	(2) .. (2)
[3051]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Gly, Lys, Met, Pro, Gln, Ser, Val 或 Tyr
[3052]	<220>	
[3053]	<221>	misc_feature
[3054]	<222>	(3) .. (3)
[3055]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Asn, Pro, Ser 或 Val
[3056]	<220>	
[3057]	<221>	misc_feature
[3058]	<222>	(4) .. (4)
[3059]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Lys, Leu, Ser, Val 或 Trp
[3060]	<220>	
[3061]	<221>	misc_feature
[3062]	<222>	(5) .. (5)
[3063]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Ile, Pro, Gln, Arg 或 Ser
[3064]	<220>	
[3065]	<221>	misc_feature

[3066]	<222>	(6) .. (6)
[3067]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[3068]	<220>	
[3069]	<221>	misc_feature
[3070]	<222>	(7) .. (7)
[3071]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Lys, Arg, Ser 或 Val
[3072]	<220>	
[3073]	<221>	misc_feature
[3074]	<222>	(8) .. (8)
[3075]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Cys, Gly, Leu, Met, Pro, Ser, Val 或 Tyr
[3076]	<400>	94
[3077]		Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[3078]	1	5
[3079]	<210>	95
[3080]	<211>	8
[3081]	<212>	PRT
[3082]	<213>	人工序列
[3083]	<220>	
[3084]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有5C的亚属
[3085]	<220>	
[3086]	<221>	misc_feature
[3087]	<222>	(1) .. (1)
[3088]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Pro, Gln, Ser 或 Thr
[3089]	<220>	
[3090]	<221>	misc_feature
[3091]	<222>	(2) .. (2)
[3092]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Gly, Lys, Ser, Val 或 Tyr
[3093]	<220>	
[3094]	<221>	misc_feature
[3095]	<222>	(3) .. (3)
[3096]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Ile, Ser 或 Val
[3097]	<220>	
[3098]	<221>	misc_feature
[3099]	<222>	(4) .. (4)
[3100]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Leu, Ser, Val 或 Trp
[3101]	<220>	
[3102]	<221>	misc_feature
[3103]	<222>	(5) .. (5)
[3104]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Gln, Arg 或 Ser
[3105]	<220>	
[3106]	<221>	misc_feature
[3107]	<222>	(6) .. (6)

[3108] <223> Xaa 可以是 Arg
[3109] <220>
[3110] <221> misc_feature
[3111] <222> (7) .. (7)
[3112] <223> Xaa 可以是 Gly, Ser 或 Val
[3113] <220>
[3114] <221> misc_feature
[3115] <222> (8) .. (8)
[3116] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, Leu, Ser 或 Val
[3117] <400> 95
[3118] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[3119] 1 5
[3120] <210> 96
[3121] <211> 8
[3122] <212> PRT
[3123] <213> 人工序列
[3124] <220>
[3125] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有5C的亚属
[3126] <220>
[3127] <221> misc_feature
[3128] <222> (1) .. (1)
[3129] <223> Xaa 可以是 Gly, Gln 或 Ser
[3130] <220>
[3131] <221> misc_feature
[3132] <222> (2) .. (2)
[3133] <223> Xaa 可以是 Gly, Ser, Val 或 Tyr
[3134] <220>
[3135] <221> misc_feature
[3136] <222> (3) .. (3)
[3137] <223> Xaa 可以是 Gly, Ile, Ser 或 Val
[3138] <220>
[3139] <221> misc_feature
[3140] <222> (4) .. (4)
[3141] <223> Xaa 可以是 Val
[3142] <220>
[3143] <221> misc_feature
[3144] <222> (5) .. (5)
[3145] <223> Xaa 可以是 Ser
[3146] <220>
[3147] <221> misc_feature
[3148] <222> (6) .. (6)
[3149] <223> Xaa 可以是 Arg

[3150] <220>
[3151] <221> misc_feature
[3152] <222> (7) .. (7)
[3153] <223> Xaa 可以是 Ser
[3154] <220>
[3155] <221> misc_feature
[3156] <222> (8) .. (8)
[3157] <223> Xaa 可以是 Ala 或 Val
[3158] <400> 96
[3159] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[3160] 1 5
[3161] <210> 97
[3162] <211> 8
[3163] <212> PRT
[3164] <213> 人工序列
[3165] <220>
[3166] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有5C的亚属
[3167] <220>
[3168] <221> misc_feature
[3169] <222> (1) .. (1)
[3170] <223> Xaa 可以是 Gly, Gln 或 Ser
[3171] <220>
[3172] <221> misc_feature
[3173] <222> (2) .. (2)
[3174] <223> Xaa 可以是 Tyr
[3175] <220>
[3176] <221> misc_feature
[3177] <222> (3) .. (3)
[3178] <223> Xaa 可以是 Ile
[3179] <220>
[3180] <221> misc_feature
[3181] <222> (4) .. (4)
[3182] <223> Xaa 可以是 Val
[3183] <220>
[3184] <221> misc_feature
[3185] <222> (5) .. (5)
[3186] <223> Xaa 可以是 Ser
[3187] <220>
[3188] <221> misc_feature
[3189] <222> (6) .. (6)
[3190] <223> Xaa 可以是 Arg
[3191] <220>

[3192] <221> misc_feature
[3193] <222> (7) .. (7)
[3194] <223> Xaa 可以是 Ser
[3195] <220>
[3196] <221> misc_feature
[3197] <222> (8) .. (8)
[3198] <223> Xaa 可以是 Ala 或 Val
[3199] <400> 97
[3200] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[3201] 1 5
[3202] <210> 98
[3203] <211> 6
[3204] <212> PRT
[3205] <213> 人工序列
[3206] <220>
[3207] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有序列 6
[3208] <220>
[3209] <221> misc_feature
[3210] <222> (1) .. (1)
[3211] <223> Xaa 可以是 Gly, Lys, Pro, Arg, Ser 或 Thr
[3212] <220>
[3213] <221> misc_feature
[3214] <222> (2) .. (2)
[3215] <223> Xaa 可以是 Ala, Glu, Gly, Ile, Leu, Met, Arg 或 Ser
[3216] <220>
[3217] <221> misc_feature
[3218] <222> (3) .. (3)
[3219] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, Lys, Leu, Asn, Arg, Ser 或 Val
[3220] <220>
[3221] <221> misc_feature
[3222] <222> (4) .. (4)
[3223] <223> Xaa 可以是 Phe, His, Leu, Arg 或 Tyr
[3224] <220>
[3225] <221> misc_feature
[3226] <222> (5) .. (5)
[3227] <223> Xaa 可以是 Ala, Phe, Gly, His, Pro 或 Ser
[3228] <220>
[3229] <221> misc_feature
[3230] <222> (6) .. (6)
[3231] <223> Xaa 可以是 Phe, Gly, Met, Asn, Pro, Arg, Ser 或 Val
[3232] <400> 98
[3233] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

[3234]	1	5
[3235]	<210>	99
[3236]	<211>	6
[3237]	<212>	PRT
[3238]	<213>	人工序列
[3239]	<220>	
[3240]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有6的亚属
[3241]	<220>	
[3242]	<221>	misc_feature
[3243]	<222>	(1) .. (1)
[3244]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Lys, Arg, Ser 或 Thr
[3245]	<220>	
[3246]	<221>	misc_feature
[3247]	<222>	(2) .. (2)
[3248]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Glu, Gly, Leu, Met, Arg 或 Ser
[3249]	<220>	
[3250]	<221>	misc_feature
[3251]	<222>	(3) .. (3)
[3252]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Lys, Leu, Asn, Arg, Ser 或 Val
[3253]	<220>	
[3254]	<221>	misc_feature
[3255]	<222>	(4) .. (4)
[3256]	<223>	Xaa 可以是 Arg 或 Tyr
[3257]	<220>	
[3258]	<221>	misc_feature
[3259]	<222>	(5) .. (5)
[3260]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Phe, Gly, Pro 或 Ser
[3261]	<220>	
[3262]	<221>	misc_feature
[3263]	<222>	(6) .. (6)
[3264]	<223>	Xaa 可以是 Phe, Gly, Met, Pro, Arg, Ser 或 Val
[3265]	<400>	99
[3266]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	
[3267]	1	5
[3268]	<210>	100
[3269]	<211>	6
[3270]	<212>	PRT
[3271]	<213>	人工序列
[3272]	<220>	
[3273]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有6的亚属
[3274]	<220>	
[3275]	<221>	misc_feature

[3276]	<222>	(1) .. (1)
[3277]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Arg, Ser 或 Thr
[3278]	<220>	
[3279]	<221>	misc_feature
[3280]	<222>	(2) .. (2)
[3281]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Glu, Gly, Met 或 Ser
[3282]	<220>	
[3283]	<221>	misc_feature
[3284]	<222>	(3) .. (3)
[3285]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Leu, Ser 或 Val
[3286]	<220>	
[3287]	<221>	misc_feature
[3288]	<222>	(4) .. (4)
[3289]	<223>	Xaa 可以是 Arg 或 Tyr
[3290]	<220>	
[3291]	<221>	misc_feature
[3292]	<222>	(5) .. (5)
[3293]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Gly, Pro 或 Ser
[3294]	<220>	
[3295]	<221>	misc_feature
[3296]	<222>	(6) .. (6)
[3297]	<223>	Xaa 可以是 Phe, Gly, Met, Pro, Arg, Ser 或 Val
[3298]	<400>	100
[3299]		Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[3300]	1	5
[3301]	<210>	101
[3302]	<211>	6
[3303]	<212>	PRT
[3304]	<213>	人工序列
[3305]	<220>	
[3306]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有6的亚属
[3307]	<220>	
[3308]	<221>	misc_feature
[3309]	<222>	(1) .. (1)
[3310]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Arg 或 Ser
[3311]	<220>	
[3312]	<221>	misc_feature
[3313]	<222>	(2) .. (2)
[3314]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Gly 或 Ser
[3315]	<220>	
[3316]	<221>	misc_feature
[3317]	<222>	(3) .. (3)

[3318] <223> Xaa 可以是 Leu, Ser 或 Val
[3319] <220>
[3320] <221> misc_feature
[3321] <222> (4) .. (4)
[3322] <223> Xaa 可以是 Arg
[3323] <220>
[3324] <221> misc_feature
[3325] <222> (5) .. (5)
[3326] <223> Xaa 可以是 Ala
[3327] <220>
[3328] <221> misc_feature
[3329] <222> (6) .. (6)
[3330] <223> Xaa 可以是 Met 或 Pro
[3331] <400> 101
[3332] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[3333] 1 5
[3334] <210> 102
[3335] <211> 6
[3336] <212> PRT
[3337] <213> 人工序列
[3338] <220>
[3339] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有6的亚属
[3340] <220>
[3341] <221> misc_feature
[3342] <222> (1) .. (1)
[3343] <223> Xaa 可以是 Gly, Arg 或 Ser
[3344] <220>
[3345] <221> misc_feature
[3346] <222> (2) .. (2)
[3347] <223> Xaa 可以是 Ala
[3348] <220>
[3349] <221> misc_feature
[3350] <222> (3) .. (3)
[3351] <223> Xaa 可以是 Leu, Ser 或 Val
[3352] <220>
[3353] <221> misc_feature
[3354] <222> (4) .. (4)
[3355] <223> Xaa 可以是 Arg
[3356] <220>
[3357] <221> misc_feature
[3358] <222> (5) .. (5)
[3359] <223> Xaa 可以是 Ala

[3360]	<220>
[3361]	<221> misc_feature
[3362]	<222> (6) .. (6)
[3363]	<223> Xaa 可以是 Met 或 Pro
[3364]	<400> 102
[3365]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[3366]	1 5
[3367]	<210> 103
[3368]	<211> 6
[3369]	<212> PRT
[3370]	<213> 人工序列
[3371]	<220>
[3372]	<223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有序列 7A
[3373]	<220>
[3374]	<221> misc_feature
[3375]	<222> (1) .. (1)
[3376]	<223> Xaa 可以是 Ala, Glu, Lys, Leu, Pro, Ser, Thr, Val, Trp 或 Tyr
[3377]	<220>
[3378]	<221> misc_feature
[3379]	<222> (2) .. (2)
[3380]	<223> Xaa 可以是 Ala, Ile, Leu, Pro, Arg, Ser, Val 或 Tyr
[3381]	<220>
[3382]	<221> misc_feature
[3383]	<222> (3) .. (3)
[3384]	<223> Xaa 可以是 Glu, Gly, His, Leu, Pro 或 Val
[3385]	<220>
[3386]	<221> misc_feature
[3387]	<222> (4) .. (4)
[3388]	<223> Xaa 可以是 Gly, Lys, Leu 或 Arg
[3389]	<220>
[3390]	<221> misc_feature
[3391]	<222> (5) .. (5)
[3392]	<223> Xaa 可以是 Gln 或 Arg
[3393]	<220>
[3394]	<221> misc_feature
[3395]	<222> (6) .. (6)
[3396]	<223> Xaa 可以是 Ala, Gly, His, Met, Arg 或 Ser
[3397]	<400> 103
[3398]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[3399]	1 5
[3400]	<210> 104
[3401]	<211> 6

[3402]	<212>	PRT
[3403]	<213>	人工序列
[3404]	<220>	
[3405]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有7A的亚属
[3406]	<220>	
[3407]	<221>	misc_feature
[3408]	<222>	(1) .. (1)
[3409]	<223>	Xaa 可以是 Glu, Pro, Ser, Val 或 Trp
[3410]	<220>	
[3411]	<221>	misc_feature
[3412]	<222>	(2) .. (2)
[3413]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Pro, Arg, Ser, Val 或 Tyr
[3414]	<220>	
[3415]	<221>	misc_feature
[3416]	<222>	(3) .. (3)
[3417]	<223>	Xaa 可以是 Glu, Gly, His, Leu, Pro 或 Val
[3418]	<220>	
[3419]	<221>	misc_feature
[3420]	<222>	(4) .. (4)
[3421]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Lys, Leu 或 Arg
[3422]	<220>	
[3423]	<221>	misc_feature
[3424]	<222>	(5) .. (5)
[3425]	<223>	Xaa 可以是 Gln 或 Arg
[3426]	<220>	
[3427]	<221>	misc_feature
[3428]	<222>	(6) .. (6)
[3429]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Gly, His, Met, Arg 或 Ser
[3430]	<400>	104
[3431]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	
[3432]	1	5
[3433]	<210>	105
[3434]	<211>	6
[3435]	<212>	PRT
[3436]	<213>	人工序列
[3437]	<220>	
[3438]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有7A的亚属
[3439]	<220>	
[3440]	<221>	misc_feature
[3441]	<222>	(1) .. (1)
[3442]	<223>	Xaa 可以是 Pro 或 Val
[3443]	<220>	

[3444] <221> misc_feature
[3445] <222> (2) .. (2)
[3446] <223> Xaa 可以是 Ala, Pro 或 Arg
[3447] <220>
[3448] <221> misc_feature
[3449] <222> (3) .. (3)
[3450] <223> Xaa 可以是 Glu, Gly, Pro 或 Val
[3451] <220>
[3452] <221> misc_feature
[3453] <222> (4) .. (4)
[3454] <223> Xaa 可以是 Gly 或 Arg
[3455] <220>
[3456] <221> misc_feature
[3457] <222> (5) .. (5)
[3458] <223> Xaa 可以是 Arg
[3459] <220>
[3460] <221> misc_feature
[3461] <222> (6) .. (6)
[3462] <223> Xaa 可以是 Gly, Met 或 Ser
[3463] <400> 105
[3464] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[3465] 1 5
[3466] <210> 106
[3467] <211> 6
[3468] <212> PRT
[3469] <213> 人工序列
[3470] <220>
[3471] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有7A的亚属
[3472] <220>
[3473] <221> misc_feature
[3474] <222> (1) .. (1)
[3475] <223> Xaa 可以是 Pro 或 Val
[3476] <220>
[3477] <221> misc_feature
[3478] <222> (2) .. (2)
[3479] <223> Xaa 可以是 Ala 或 Arg
[3480] <220>
[3481] <221> misc_feature
[3482] <222> (3) .. (3)
[3483] <223> Xaa 可以是 Gly 或 Val
[3484] <220>
[3485] <221> misc_feature

[3486]	<222>	(4) .. (4)
[3487]	<223>	Xaa 可以是 Gly 或 Arg
[3488]	<220>	
[3489]	<221>	misc_feature
[3490]	<222>	(5) .. (5)
[3491]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[3492]	<220>	
[3493]	<221>	misc_feature
[3494]	<222>	(6) .. (6)
[3495]	<223>	Xaa 可以是 Met 或 Ser
[3496]	<400>	106
[3497]		Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[3498]	1	5
[3499]	<210>	107
[3500]	<211>	6
[3501]	<212>	PRT
[3502]	<213>	人工序列
[3503]	<220>	
[3504]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有7A的亚属
[3505]	<220>	
[3506]	<221>	misc_feature
[3507]	<222>	(1) .. (1)
[3508]	<223>	Xaa 可以是 Pro 或 Val
[3509]	<220>	
[3510]	<221>	misc_feature
[3511]	<222>	(2) .. (2)
[3512]	<223>	Xaa 可以是 Ala
[3513]	<220>	
[3514]	<221>	misc_feature
[3515]	<222>	(3) .. (3)
[3516]	<223>	Xaa 可以是 Gly 或 Val
[3517]	<220>	
[3518]	<221>	misc_feature
[3519]	<222>	(4) .. (4)
[3520]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[3521]	<220>	
[3522]	<221>	misc_feature
[3523]	<222>	(5) .. (5)
[3524]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[3525]	<220>	
[3526]	<221>	misc_feature
[3527]	<222>	(6) .. (6)

[3528] <223> Xaa 可以是 Met 或 Ser
 [3529] <400> 107
 [3530] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 [3531] 1 5
 [3532] <210> 108
 [3533] <211> 7
 [3534] <212> PRT
 [3535] <213> 人工序列
 [3536] <220>
 [3537] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有序列 7B
 [3538] <220>
 [3539] <221> misc_feature
 [3540] <222> (1) .. (1)
 [3541] <223> Xaa 可以是 Glu, Gly, Lys, Pro, Gln, Ser, Thr 或 Val
 [3542] <220>
 [3543] <221> misc_feature
 [3544] <222> (2) .. (2)
 [3545] <223> Xaa 可以是 Ala, Glu, Lys, Leu, Pro, Ser, Thr, Val, Trp 或 Tyr
 [3546] <220>
 [3547] <221> misc_feature
 [3548] <222> (3) .. (3)
 [3549] <223> Xaa 可以是 Ala, Ile, Leu, Pro, Arg, Ser, Val 或 Tyr
 [3550] <220>
 [3551] <221> misc_feature
 [3552] <222> (4) .. (4)
 [3553] <223> Xaa 可以是 Glu, Gly, His, Leu, Pro 或 Val
 [3554] <220>
 [3555] <221> misc_feature
 [3556] <222> (5) .. (5)
 [3557] <223> Xaa 可以是 Gly, Lys, Leu 或 Arg
 [3558] <220>
 [3559] <221> misc_feature
 [3560] <222> (6) .. (6)
 [3561] <223> Xaa 可以是 Gln 或 Arg
 [3562] <220>
 [3563] <221> misc_feature
 [3564] <222> (7) .. (7)
 [3565] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, His, Met, Arg 或 Ser
 [3566] <400> 108
 [3567] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 [3568] 1 5
 [3569] <210> 109

[3570] <211> 7
 [3571] <212> PRT
 [3572] <213> 人工序列
 [3573] <220>
 [3574] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有7B的亚属
 [3575] <220>
 [3576] <221> misc_feature
 [3577] <222> (1) .. (1)
 [3578] <223> Xaa 可以是 Gly, Lys, Pro, Gln, Ser 或 Val
 [3579] <220>
 [3580] <221> misc_feature
 [3581] <222> (2) .. (2)
 [3582] <223> Xaa 可以是 Glu, Pro, Ser, Val 或 Trp
 [3583] <220>
 [3584] <221> misc_feature
 [3585] <222> (3) .. (3)
 [3586] <223> Xaa 可以是 Ala, Pro, Arg, Ser, Val 或 Tyr
 [3587] <220>
 [3588] <221> misc_feature
 [3589] <222> (4) .. (4)
 [3590] <223> Xaa 可以是 Glu, Gly, His, Leu, Pro 或 Val
 [3591] <220>
 [3592] <221> misc_feature
 [3593] <222> (5) .. (5)
 [3594] <223> Xaa 可以是 Gly, Lys, Leu 或 Arg
 [3595] <220>
 [3596] <221> misc_feature
 [3597] <222> (6) .. (6)
 [3598] <223> Xaa 可以是 Gln 或 Arg
 [3599] <220>
 [3600] <221> misc_feature
 [3601] <222> (7) .. (7)
 [3602] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, His, Met, Arg 或 Ser
 [3603] <400> 109
 [3604] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 [3605] 1 5
 [3606] <210> 110
 [3607] <211> 7
 [3608] <212> PRT
 [3609] <213> 人工序列
 [3610] <220>
 [3611] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有7B的亚属

[3612]	<220>	
[3613]	<221>	misc_feature
[3614]	<222>	(1) .. (1)
[3615]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Pro, Ser 或 Val
[3616]	<220>	
[3617]	<221>	misc_feature
[3618]	<222>	(2) .. (2)
[3619]	<223>	Xaa 可以是 Pro 或 Val
[3620]	<220>	
[3621]	<221>	misc_feature
[3622]	<222>	(3) .. (3)
[3623]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Pro 或 Arg
[3624]	<220>	
[3625]	<221>	misc_feature
[3626]	<222>	(4) .. (4)
[3627]	<223>	Xaa 可以是 Glu, Gly, Pro 或 Val
[3628]	<220>	
[3629]	<221>	misc_feature
[3630]	<222>	(5) .. (5)
[3631]	<223>	Xaa 可以是 Gly 或 Arg
[3632]	<220>	
[3633]	<221>	misc_feature
[3634]	<222>	(6) .. (6)
[3635]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[3636]	<220>	
[3637]	<221>	misc_feature
[3638]	<222>	(7) .. (7)
[3639]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Met 或 Ser
[3640]	<400>	110
[3641]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	
[3642]	1	5
[3643]	<210>	111
[3644]	<211>	7
[3645]	<212>	PRT
[3646]	<213>	人工序列
[3647]	<220>	
[3648]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有7B的亚属
[3649]	<220>	
[3650]	<221>	misc_feature
[3651]	<222>	(1) .. (1)
[3652]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Pro, Ser 或 Val
[3653]	<220>	

[3654] <221> misc_feature
[3655] <222> (2) .. (2)
[3656] <223> Xaa 可以是 Pro 或 Val
[3657] <220>
[3658] <221> misc_feature
[3659] <222> (3) .. (3)
[3660] <223> Xaa 可以是 Ala 或 Arg
[3661] <220>
[3662] <221> misc_feature
[3663] <222> (4) .. (4)
[3664] <223> Xaa 可以是 Gly 或 Val
[3665] <220>
[3666] <221> misc_feature
[3667] <222> (5) .. (5)
[3668] <223> Xaa 可以是 Gly 或 Arg
[3669] <220>
[3670] <221> misc_feature
[3671] <222> (6) .. (6)
[3672] <223> Xaa 可以是 Arg
[3673] <220>
[3674] <221> misc_feature
[3675] <222> (7) .. (7)
[3676] <223> Xaa 可以是 Met 或 Ser
[3677] <400> 111
[3678] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[3679] 1 5
[3680] <210> 112
[3681] <211> 7
[3682] <212> PRT
[3683] <213> 人工序列
[3684] <220>
[3685] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有7B的亚属
[3686] <220>
[3687] <221> misc_feature
[3688] <222> (1) .. (1)
[3689] <223> Xaa 可以是 Gly, Ser 或 Val
[3690] <220>
[3691] <221> misc_feature
[3692] <222> (2) .. (2)
[3693] <223> Xaa 可以是 Pro 或 Val
[3694] <220>
[3695] <221> misc_feature

[3696]	<222>	(3) .. (3)
[3697]	<223>	Xaa 可以是 Ala
[3698]	<220>	
[3699]	<221>	misc_feature
[3700]	<222>	(4) .. (4)
[3701]	<223>	Xaa 可以是 Gly 或 Val
[3702]	<220>	
[3703]	<221>	misc_feature
[3704]	<222>	(5) .. (5)
[3705]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[3706]	<220>	
[3707]	<221>	misc_feature
[3708]	<222>	(6) .. (6)
[3709]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[3710]	<220>	
[3711]	<221>	misc_feature
[3712]	<222>	(7) .. (7)
[3713]	<223>	Xaa 可以是 Met 或 Ser
[3714]	<400>	112
[3715]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	
[3716]	1	5
[3717]	<210>	113
[3718]	<211>	8
[3719]	<212>	PRT
[3720]	<213>	人工序列
[3721]	<220>	
[3722]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有序列 7C
[3723]	<220>	
[3724]	<221>	misc_feature
[3725]	<222>	(1) .. (1)
[3726]	<223>	Xaa 可以是 Glu, Gly, Lys, Pro, Gln, Ser, Thr 或 Val
[3727]	<220>	
[3728]	<221>	misc_feature
[3729]	<222>	(2) .. (2)
[3730]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Glu, Lys, Leu, Pro, Ser, Thr, Val, Trp 或 Tyr
[3731]	<220>	
[3732]	<221>	misc_feature
[3733]	<222>	(3) .. (3)
[3734]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Ile, Leu, Pro, Arg, Ser, Val 或 Tyr
[3735]	<220>	
[3736]	<221>	misc_feature
[3737]	<222>	(4) .. (4)

- [3738] <223> Xaa 可以是 Glu, Gly, His, Leu, Pro 或 Val
- [3739] <220>
- [3740] <221> misc_feature
- [3741] <222> (5) .. (5)
- [3742] <223> Xaa 可以是 Gly, Lys, Leu 或 Arg
- [3743] <220>
- [3744] <221> misc_feature
- [3745] <222> (6) .. (6)
- [3746] <223> Xaa 可以是 Gln 或 Arg
- [3747] <220>
- [3748] <221> misc_feature
- [3749] <222> (7) .. (7)
- [3750] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, His, Met, Arg 或 Ser
- [3751] <220>
- [3752] <221> misc_feature
- [3753] <222> (8) .. (8)
- [3754] <223> Xaa 可以是 Phe, Gly, Leu, Met, Pro, Ser 或 Trp
- [3755] <400> 113
- [3756] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
- [3757] 1 5
- [3758] <210> 114
- [3759] <211> 8
- [3760] <212> PRT
- [3761] <213> 人工序列
- [3762] <220>
- [3763] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有7C的亚属
- [3764] <220>
- [3765] <221> misc_feature
- [3766] <222> (1) .. (1)
- [3767] <223> Xaa 可以是 Gly, Lys, Pro, Gln, Ser 或 Val
- [3768] <220>
- [3769] <221> misc_feature
- [3770] <222> (2) .. (2)
- [3771] <223> Xaa 可以是 Glu, Pro, Ser, Val 或 Trp
- [3772] <220>
- [3773] <221> misc_feature
- [3774] <222> (3) .. (3)
- [3775] <223> Xaa 可以是 Ala, Pro, Arg, Ser, Val 或 Tyr
- [3776] <220>
- [3777] <221> misc_feature
- [3778] <222> (4) .. (4)
- [3779] <223> Xaa 可以是 Glu, Gly, His, Leu, Pro 或 Val

[3780] <220>
[3781] <221> misc_feature
[3782] <222> (5) .. (5)
[3783] <223> Xaa 可以是 Gly, Lys, Leu 或 Arg
[3784] <220>
[3785] <221> misc_feature
[3786] <222> (6) .. (6)
[3787] <223> Xaa 可以是 Gln 或 Arg
[3788] <220>
[3789] <221> misc_feature
[3790] <222> (7) .. (7)
[3791] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, His, Met, Arg 或 Ser
[3792] <220>
[3793] <221> misc_feature
[3794] <222> (8) .. (8)
[3795] <223> Xaa 可以是 Gly, Leu, Met, Pro, Ser 或 Trp
[3796] <400> 114
[3797] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[3798] 1 5
[3799] <210> 115
[3800] <211> 8
[3801] <212> PRT
[3802] <213> 人工序列
[3803] <220>
[3804] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有7C的亚属
[3805] <220>
[3806] <221> misc_feature
[3807] <222> (1) .. (1)
[3808] <223> Xaa 可以是 Gly, Pro, Ser 或 Val
[3809] <220>
[3810] <221> misc_feature
[3811] <222> (2) .. (2)
[3812] <223> Xaa 可以是 Pro 或 Val
[3813] <220>
[3814] <221> misc_feature
[3815] <222> (3) .. (3)
[3816] <223> Xaa 可以是 Ala, Pro 或 Arg
[3817] <220>
[3818] <221> misc_feature
[3819] <222> (4) .. (4)
[3820] <223> Xaa 可以是 Glu, Gly, Pro 或 Val
[3821] <220>

[3822] <221> misc_feature
[3823] <222> (5) .. (5)
[3824] <223> Xaa 可以是 Gly 或 Arg
[3825] <220>
[3826] <221> misc_feature
[3827] <222> (6) .. (6)
[3828] <223> Xaa 可以是 Arg
[3829] <220>
[3830] <221> misc_feature
[3831] <222> (7) .. (7)
[3832] <223> Xaa 可以是 Gly, Met 或 Ser
[3833] <220>
[3834] <221> misc_feature
[3835] <222> (8) .. (8)
[3836] <223> Xaa 可以是 Gly, Leu, Met, Pro, Ser 或 Trp
[3837] <400> 115
[3838] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[3839] 1 5
[3840] <210> 116
[3841] <211> 8
[3842] <212> PRT
[3843] <213> 人工序列
[3844] <220>
[3845] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有7C的亚属
[3846] <220>
[3847] <221> misc_feature
[3848] <222> (1) .. (1)
[3849] <223> Xaa 可以是 Gly, Pro, Ser 或 Val
[3850] <220>
[3851] <221> misc_feature
[3852] <222> (2) .. (2)
[3853] <223> Xaa 可以是 Pro 或 Val
[3854] <220>
[3855] <221> misc_feature
[3856] <222> (3) .. (3)
[3857] <223> Xaa 可以是 Ala 或 Arg
[3858] <220>
[3859] <221> misc_feature
[3860] <222> (4) .. (4)
[3861] <223> Xaa 可以是 Gly 或 Val
[3862] <220>
[3863] <221> misc_feature

[3864] <222> (5) .. (5)
[3865] <223> Xaa 可以是 Gly 或 Arg
[3866] <220>
[3867] <221> misc_feature
[3868] <222> (6) .. (6)
[3869] <223> Xaa 可以是 Arg
[3870] <220>
[3871] <221> misc_feature
[3872] <222> (7) .. (7)
[3873] <223> Xaa 可以是 Met 或 Ser
[3874] <220>
[3875] <221> misc_feature
[3876] <222> (8) .. (8)
[3877] <223> Xaa 可以是 Gly, Leu, Pro, Ser 或 Trp
[3878] <400> 116
[3879] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[3880] 1 5
[3881] <210> 117
[3882] <211> 8
[3883] <212> PRT
[3884] <213> 人工序列
[3885] <220>
[3886] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有7C的亚属
[3887] <220>
[3888] <221> misc_feature
[3889] <222> (1) .. (1)
[3890] <223> Xaa 可以是 Gly, Ser 或 Val
[3891] <220>
[3892] <221> misc_feature
[3893] <222> (2) .. (2)
[3894] <223> Xaa 可以是 Pro 或 Val
[3895] <220>
[3896] <221> misc_feature
[3897] <222> (3) .. (3)
[3898] <223> Xaa 可以是 Ala
[3899] <220>
[3900] <221> misc_feature
[3901] <222> (4) .. (4)
[3902] <223> Xaa 可以是 Gly 或 Val
[3903] <220>
[3904] <221> misc_feature
[3905] <222> (5) .. (5)

- [3906] <223> Xaa 可以是 Arg
[3907] <220>
[3908] <221> misc_feature
[3909] <222> (6) .. (6)
[3910] <223> Xaa 可以是 Arg
[3911] <220>
[3912] <221> misc_feature
[3913] <222> (7) .. (7)
[3914] <223> Xaa 可以是 Met 或 Ser
[3915] <220>
[3916] <221> misc_feature
[3917] <222> (8) .. (8)
[3918] <223> Xaa 可以是 Gly, Leu 或 Ser
[3919] <400> 117
[3920] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[3921] 1 5
[3922] <210> 118
[3923] <211> 6
[3924] <212> PRT
[3925] <213> 人工序列
[3926] <220>
[3927] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有序列 8A
[3928] <220>
[3929] <221> misc_feature
[3930] <222> (1) .. (1)
[3931] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, Ile, Lys, Pro, Ser 或 Thr
[3932] <220>
[3933] <221> misc_feature
[3934] <222> (2) .. (2)
[3935] <223> Xaa 可以是 Arg 或 Thr
[3936] <220>
[3937] <221> misc_feature
[3938] <222> (3) .. (3)
[3939] <223> Xaa 可以是 His, Met 或 Ser
[3940] <220>
[3941] <221> misc_feature
[3942] <222> (4) .. (4)
[3943] <223> Xaa 可以是 Phe, Met 或 Arg
[3944] <220>
[3945] <221> misc_feature
[3946] <222> (5) .. (5)
[3947] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, Ile, Leu, Pro, Gln, Arg, Ser, Val 或 Trp

[3948]	<220>
[3949]	<221> misc_feature
[3950]	<222> (6) .. (6)
[3951]	<223> Xaa 可以是 Ala, Gly, Leu, Met, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val 或 Trp
[3952]	<400> 118
[3953]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[3954]	1 5
[3955]	<210> 119
[3956]	<211> 6
[3957]	<212> PRT
[3958]	<213> 人工序列
[3959]	<220>
[3960]	<223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有8A的亚属
[3961]	<220>
[3962]	<221> misc_feature
[3963]	<222> (1) .. (1)
[3964]	<223> Xaa 可以是 Ala, Gly, Ile, Lys, Ser 或 Thr
[3965]	<220>
[3966]	<221> misc_feature
[3967]	<222> (2) .. (2)
[3968]	<223> Xaa 可以是 Arg
[3969]	<220>
[3970]	<221> misc_feature
[3971]	<222> (3) .. (3)
[3972]	<223> Xaa 可以是 Ser
[3973]	<220>
[3974]	<221> misc_feature
[3975]	<222> (4) .. (4)
[3976]	<223> Xaa 可以是 Phe, Met 或 Arg
[3977]	<220>
[3978]	<221> misc_feature
[3979]	<222> (5) .. (5)
[3980]	<223> Xaa 可以是 Ala, Ile, Leu, Arg 或 Trp
[3981]	<220>
[3982]	<221> misc_feature
[3983]	<222> (6) .. (6)
[3984]	<223> Xaa 可以是 Gly, Leu, Met, Pro, Gln, Arg, Ser 或 Val
[3985]	<400> 119
[3986]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[3987]	1 5
[3988]	<210> 120
[3989]	<211> 6

[3990]	<212>	PRT
[3991]	<213>	人工序列
[3992]	<220>	
[3993]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有8A的亚属
[3994]	<220>	
[3995]	<221>	misc_feature
[3996]	<222>	(1) .. (1)
[3997]	<223>	Xaa 可以是 Gly 或 Lys
[3998]	<220>	
[3999]	<221>	misc_feature
[4000]	<222>	(2) .. (2)
[4001]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[4002]	<220>	
[4003]	<221>	misc_feature
[4004]	<222>	(3) .. (3)
[4005]	<223>	Xaa 可以是 Ser
[4006]	<220>	
[4007]	<221>	misc_feature
[4008]	<222>	(4) .. (4)
[4009]	<223>	Xaa 可以是 Met
[4010]	<220>	
[4011]	<221>	misc_feature
[4012]	<222>	(5) .. (5)
[4013]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Leu, Arg 或 Trp
[4014]	<220>	
[4015]	<221>	misc_feature
[4016]	<222>	(6) .. (6)
[4017]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Leu, Met, Pro, Arg 或 Ser
[4018]	<400>	120
[4019]		Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[4020]	1	5
[4021]	<210>	121
[4022]	<211>	6
[4023]	<212>	PRT
[4024]	<213>	人工序列
[4025]	<220>	
[4026]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有8A的亚属
[4027]	<220>	
[4028]	<221>	misc_feature
[4029]	<222>	(1) .. (1)
[4030]	<223>	Xaa 可以是 Gly
[4031]	<220>	

[4032] <221> misc_feature
[4033] <222> (2) .. (2)
[4034] <223> Xaa 可以是 Arg
[4035] <220>
[4036] <221> misc_feature
[4037] <222> (3) .. (3)
[4038] <223> Xaa 可以是 Ser
[4039] <220>
[4040] <221> misc_feature
[4041] <222> (4) .. (4)
[4042] <223> Xaa 可以是 Met
[4043] <220>
[4044] <221> misc_feature
[4045] <222> (5) .. (5)
[4046] <223> Xaa 可以是 Ala 或 Leu
[4047] <220>
[4048] <221> misc_feature
[4049] <222> (6) .. (6)
[4050] <223> Xaa 可以是 Gly, Leu, Met, Arg 或 Ser
[4051] <400> 121
[4052] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[4053] 1 5
[4054] <210> 122
[4055] <211> 6
[4056] <212> PRT
[4057] <213> 人工序列
[4058] <220>
[4059] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有8A的亚属
[4060] <220>
[4061] <221> misc_feature
[4062] <222> (1) .. (1)
[4063] <223> Xaa 可以是 Gly
[4064] <220>
[4065] <221> misc_feature
[4066] <222> (2) .. (2)
[4067] <223> Xaa 可以是 Arg
[4068] <220>
[4069] <221> misc_feature
[4070] <222> (3) .. (3)
[4071] <223> Xaa 可以是 Ser
[4072] <220>
[4073] <221> misc_feature

[4074]	<222>	(4) .. (4)
[4075]	<223>	Xaa 可以是 Met
[4076]	<220>	
[4077]	<221>	misc_feature
[4078]	<222>	(5) .. (5)
[4079]	<223>	Xaa 可以是 Ala 或 Leu
[4080]	<220>	
[4081]	<221>	misc_feature
[4082]	<222>	(6) .. (6)
[4083]	<223>	Xaa 可以是 Leu 或 Met
[4084]	<400>	122
[4085]		Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[4086]	1	5
[4087]	<210>	123
[4088]	<211>	7
[4089]	<212>	PRT
[4090]	<213>	人工序列
[4091]	<220>	
[4092]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有序列 8B
[4093]	<220>	
[4094]	<221>	misc_feature
[4095]	<222>	(1) .. (1)
[4096]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Gly, Ile, Lys, Pro, Ser 或 Thr
[4097]	<220>	
[4098]	<221>	misc_feature
[4099]	<222>	(2) .. (2)
[4100]	<223>	Xaa 可以是 Arg 或 Thr
[4101]	<220>	
[4102]	<221>	misc_feature
[4103]	<222>	(3) .. (3)
[4104]	<223>	Xaa 可以是 His, Met 或 Ser
[4105]	<220>	
[4106]	<221>	misc_feature
[4107]	<222>	(4) .. (4)
[4108]	<223>	Xaa 可以是 Phe, Met 或 Arg
[4109]	<220>	
[4110]	<221>	misc_feature
[4111]	<222>	(5) .. (5)
[4112]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Gly, Ile, Leu, Pro, Gln, Arg, Ser, Val 或 Trp
[4113]	<220>	
[4114]	<221>	misc_feature
[4115]	<222>	(6) .. (6)

- [4116] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, Leu, Met, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val 或 Trp
- [4117] <220>
- [4118] <221> misc_feature
- [4119] <222> (7) .. (7)
- [4120] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, Lys, Met, Pro, Arg, Ser, Trp 或 Tyr
- [4121] <400> 123
- [4122] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
- [4123] 1 5
- [4124] <210> 124
- [4125] <211> 7
- [4126] <212> PRT
- [4127] <213> 人工序列
- [4128] <220>
- [4129] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有8B的亚属
- [4130] <220>
- [4131] <221> misc_feature
- [4132] <222> (1) .. (1)
- [4133] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, Ile, Lys, Ser 或 Thr
- [4134] <220>
- [4135] <221> misc_feature
- [4136] <222> (2) .. (2)
- [4137] <223> Xaa 可以是 Arg
- [4138] <220>
- [4139] <221> misc_feature
- [4140] <222> (3) .. (3)
- [4141] <223> Xaa 可以是 Ser
- [4142] <220>
- [4143] <221> misc_feature
- [4144] <222> (4) .. (4)
- [4145] <223> Xaa 可以是 Phe, Met 或 Arg
- [4146] <220>
- [4147] <221> misc_feature
- [4148] <222> (5) .. (5)
- [4149] <223> Xaa 可以是 Ala, Ile, Leu, Arg 或 Trp
- [4150] <220>
- [4151] <221> misc_feature
- [4152] <222> (6) .. (6)
- [4153] <223> Xaa 可以是 Gly, Leu, Met, Pro, Gln, Arg, Ser 或 Val
- [4154] <220>
- [4155] <221> misc_feature
- [4156] <222> (7) .. (7)
- [4157] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, Pro, Arg, Ser, Trp 或 Tyr

[4158] <400> 124
[4159] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[4160] 1 5
[4161] <210> 125
[4162] <211> 7
[4163] <212> PRT
[4164] <213> 人工序列
[4165] <220>
[4166] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有8B的亚属
[4167] <220>
[4168] <221> misc_feature
[4169] <222> (1) .. (1)
[4170] <223> Xaa 可以是 Gly 或 Lys
[4171] <220>
[4172] <221> misc_feature
[4173] <222> (2) .. (2)
[4174] <223> Xaa 可以是 Arg
[4175] <220>
[4176] <221> misc_feature
[4177] <222> (3) .. (3)
[4178] <223> Xaa 可以是 Ser
[4179] <220>
[4180] <221> misc_feature
[4181] <222> (4) .. (4)
[4182] <223> Xaa 可以是 Met
[4183] <220>
[4184] <221> misc_feature
[4185] <222> (5) .. (5)
[4186] <223> Xaa 可以是 Ala, Leu, Arg 或 Trp
[4187] <220>
[4188] <221> misc_feature
[4189] <222> (6) .. (6)
[4190] <223> Xaa 可以是 Gly, Leu, Met, Pro, Arg 或 Ser
[4191] <220>
[4192] <221> misc_feature
[4193] <222> (7) .. (7)
[4194] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, Pro, Arg, Ser 或 Trp
[4195] <400> 125
[4196] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[4197] 1 5
[4198] <210> 126
[4199] <211> 7

[4200]	<212>	PRT
[4201]	<213>	人工序列
[4202]	<220>	
[4203]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有8B的亚属
[4204]	<220>	
[4205]	<221>	misc_feature
[4206]	<222>	(1) .. (1)
[4207]	<223>	Xaa 可以是 Gly
[4208]	<220>	
[4209]	<221>	misc_feature
[4210]	<222>	(2) .. (2)
[4211]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[4212]	<220>	
[4213]	<221>	misc_feature
[4214]	<222>	(3) .. (3)
[4215]	<223>	Xaa 可以是 Ser
[4216]	<220>	
[4217]	<221>	misc_feature
[4218]	<222>	(4) .. (4)
[4219]	<223>	Xaa 可以是 Met
[4220]	<220>	
[4221]	<221>	misc_feature
[4222]	<222>	(5) .. (5)
[4223]	<223>	Xaa 可以是 Ala 或 Leu
[4224]	<220>	
[4225]	<221>	misc_feature
[4226]	<222>	(6) .. (6)
[4227]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Leu, Met, Arg 或 Ser
[4228]	<220>	
[4229]	<221>	misc_feature
[4230]	<222>	(7) .. (7)
[4231]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Gly, Pro, Arg 或 Ser
[4232]	<400>	126
[4233]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	
[4234]	1	5
[4235]	<210>	127
[4236]	<211>	7
[4237]	<212>	PRT
[4238]	<213>	人工序列
[4239]	<220>	
[4240]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有8B的亚属
[4241]	<220>	

[4242]	<221>	misc_feature
[4243]	<222>	(1) .. (1)
[4244]	<223>	Xaa 可以是 Gly
[4245]	<220>	
[4246]	<221>	misc_feature
[4247]	<222>	(2) .. (2)
[4248]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[4249]	<220>	
[4250]	<221>	misc_feature
[4251]	<222>	(3) .. (3)
[4252]	<223>	Xaa 可以是 Ser
[4253]	<220>	
[4254]	<221>	misc_feature
[4255]	<222>	(4) .. (4)
[4256]	<223>	Xaa 可以是 Met
[4257]	<220>	
[4258]	<221>	misc_feature
[4259]	<222>	(5) .. (5)
[4260]	<223>	Xaa 可以是 Ala 或 Leu
[4261]	<220>	
[4262]	<221>	misc_feature
[4263]	<222>	(6) .. (6)
[4264]	<223>	Xaa 可以是 Leu 或 Met
[4265]	<220>	
[4266]	<221>	misc_feature
[4267]	<222>	(7) .. (7)
[4268]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Pro 或 Ser
[4269]	<400>	127
[4270]		Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[4271]	1	5
[4272]	<210>	128
[4273]	<211>	8
[4274]	<212>	PRT
[4275]	<213>	人工序列
[4276]	<220>	
[4277]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有序列 8C
[4278]	<220>	
[4279]	<221>	misc_feature
[4280]	<222>	(1) .. (1)
[4281]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Gly, Ile, Lys, Pro, Ser 或 Thr
[4282]	<220>	
[4283]	<221>	misc_feature

[4284]	<222>	(2) .. (2)
[4285]	<223>	Xaa 可以是 Arg 或 Thr
[4286]	<220>	
[4287]	<221>	misc_feature
[4288]	<222>	(3) .. (3)
[4289]	<223>	Xaa 可以是 His, Met 或 Ser
[4290]	<220>	
[4291]	<221>	misc_feature
[4292]	<222>	(4) .. (4)
[4293]	<223>	Xaa 可以是 Phe, Met 或 Arg
[4294]	<220>	
[4295]	<221>	misc_feature
[4296]	<222>	(5) .. (5)
[4297]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Gly, Ile, Leu, Pro, Gln, Arg, Ser, Val 或 Trp
[4298]	<220>	
[4299]	<221>	misc_feature
[4300]	<222>	(6) .. (6)
[4301]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Gly, Leu, Met, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val 或 Trp
[4302]	<220>	
[4303]	<221>	misc_feature
[4304]	<222>	(7) .. (7)
[4305]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Gly, Lys, Met, Pro, Arg, Ser, Trp 或 Tyr
[4306]	<220>	
[4307]	<221>	misc_feature
[4308]	<222>	(8) .. (8)
[4309]	<223>	Xaa 可以是 Phe, Gly, Ile, Leu, Pro, Gln, Ser 或 Tyr
[4310]	<400>	128
[4311]		Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[4312]	1	5
[4313]	<210>	129
[4314]	<211>	8
[4315]	<212>	PRT
[4316]	<213>	人工序列
[4317]	<220>	
[4318]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有8C的亚属
[4319]	<220>	
[4320]	<221>	misc_feature
[4321]	<222>	(1) .. (1)
[4322]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Gly, Ile, Lys, Ser 或 Thr
[4323]	<220>	
[4324]	<221>	misc_feature
[4325]	<222>	(2) .. (2)

- [4326] <223> Xaa 可以是 Arg
[4327] <220>
[4328] <221> misc_feature
[4329] <222> (3) .. (3)
[4330] <223> Xaa 可以是 Ser
[4331] <220>
[4332] <221> misc_feature
[4333] <222> (4) .. (4)
[4334] <223> Xaa 可以是 Phe, Met 或 Arg
[4335] <220>
[4336] <221> misc_feature
[4337] <222> (5) .. (5)
[4338] <223> Xaa 可以是 Ala, Ile, Leu, Arg 或 Trp
[4339] <220>
[4340] <221> misc_feature
[4341] <222> (6) .. (6)
[4342] <223> Xaa 可以是 Gly, Leu, Met, Pro, Gln, Arg, Ser 或 Val
[4343] <220>
[4344] <221> misc_feature
[4345] <222> (7) .. (7)
[4346] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, Pro, Arg, Ser, Trp 或 Tyr
[4347] <220>
[4348] <221> misc_feature
[4349] <222> (8) .. (8)
[4350] <223> Xaa 可以是 Phe, Gly, Leu, Pro 或 Ser
[4351] <400> 129
[4352] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[4353] 1 5
[4354] <210> 130
[4355] <211> 8
[4356] <212> PRT
[4357] <213> 人工序列
[4358] <220>
[4359] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有8C的亚属
[4360] <220>
[4361] <221> misc_feature
[4362] <222> (1) .. (1)
[4363] <223> Xaa 可以是 Gly 或 Lys
[4364] <220>
[4365] <221> misc_feature
[4366] <222> (2) .. (2)
[4367] <223> Xaa 可以是 Arg

[4368] <220>
 [4369] <221> misc_feature
 [4370] <222> (3) .. (3)
 [4371] <223> Xaa 可以是 Ser
 [4372] <220>
 [4373] <221> misc_feature
 [4374] <222> (4) .. (4)
 [4375] <223> Xaa 可以是 Met
 [4376] <220>
 [4377] <221> misc_feature
 [4378] <222> (5) .. (5)
 [4379] <223> Xaa 可以是 Ala, Leu, Arg 或 Trp
 [4380] <220>
 [4381] <221> misc_feature
 [4382] <222> (6) .. (6)
 [4383] <223> Xaa 可以是 Gly, Leu, Met, Pro, Arg 或 Ser
 [4384] <220>
 [4385] <221> misc_feature
 [4386] <222> (7) .. (7)
 [4387] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, Pro, Arg, Ser 或 Trp
 [4388] <220>
 [4389] <221> misc_feature
 [4390] <222> (8) .. (8)
 [4391] <223> Xaa 可以是 Phe, Gly, Leu, Pro 或 Ser
 [4392] <400> 130
 [4393] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 [4394] 1 5
 [4395] <210> 131
 [4396] <211> 8
 [4397] <212> PRT
 [4398] <213> 人工序列
 [4399] <220>
 [4400] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有8C的亚属
 [4401] <220>
 [4402] <221> misc_feature
 [4403] <222> (1) .. (1)
 [4404] <223> Xaa 可以是 Gly
 [4405] <220>
 [4406] <221> misc_feature
 [4407] <222> (2) .. (2)
 [4408] <223> Xaa 可以是 Arg
 [4409] <220>

[4410] <221> misc_feature
[4411] <222> (3) .. (3)
[4412] <223> Xaa 可以是 Ser
[4413] <220>
[4414] <221> misc_feature
[4415] <222> (4) .. (4)
[4416] <223> Xaa 可以是 Met
[4417] <220>
[4418] <221> misc_feature
[4419] <222> (5) .. (5)
[4420] <223> Xaa 可以是 Ala 或 Leu
[4421] <220>
[4422] <221> misc_feature
[4423] <222> (6) .. (6)
[4424] <223> Xaa 可以是 Gly, Leu, Met, Arg 或 Ser
[4425] <220>
[4426] <221> misc_feature
[4427] <222> (7) .. (7)
[4428] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, Pro, Arg 或 Ser
[4429] <220>
[4430] <221> misc_feature
[4431] <222> (8) .. (8)
[4432] <223> Xaa 可以是 Phe, Gly, Pro 或 Ser
[4433] <400> 131
[4434] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[4435] 1 5
[4436] <210> 132
[4437] <211> 8
[4438] <212> PRT
[4439] <213> 人工序列
[4440] <220>
[4441] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有8C的亚属
[4442] <220>
[4443] <221> misc_feature
[4444] <222> (1) .. (1)
[4445] <223> Xaa 可以是 Gly
[4446] <220>
[4447] <221> misc_feature
[4448] <222> (2) .. (2)
[4449] <223> Xaa 可以是 Arg
[4450] <220>
[4451] <221> misc_feature

[4452] <222> (3) .. (3)
[4453] <223> Xaa 可以是 Ser
[4454] <220>
[4455] <221> misc_feature
[4456] <222> (4) .. (4)
[4457] <223> Xaa 可以是 Met
[4458] <220>
[4459] <221> misc_feature
[4460] <222> (5) .. (5)
[4461] <223> Xaa 可以是 Ala 或 Leu
[4462] <220>
[4463] <221> misc_feature
[4464] <222> (6) .. (6)
[4465] <223> Xaa 可以是 Leu 或 Met
[4466] <220>
[4467] <221> misc_feature
[4468] <222> (7) .. (7)
[4469] <223> Xaa 可以是 Gly, Pro 或 Ser
[4470] <220>
[4471] <221> misc_feature
[4472] <222> (8) .. (8)
[4473] <223> Xaa 可以是 Gly, Pro 或 Ser
[4474] <400> 132
[4475] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[4476] 1 5
[4477] <210> 133
[4478] <211> 6
[4479] <212> PRT
[4480] <213> 人工序列
[4481] <220>
[4482] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有序列 9A
[4483] <220>
[4484] <221> misc_feature
[4485] <222> (1) .. (1)
[4486] <223> Xaa 可以是 Ile, Leu 或 Ser
[4487] <220>
[4488] <221> misc_feature
[4489] <222> (2) .. (2)
[4490] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, Lys, Pro, Arg 或 Val
[4491] <220>
[4492] <221> misc_feature
[4493] <222> (3) .. (3)

- [4494] <223> Xaa 可以是 Leu, Arg 或 Ser
- [4495] <220>
- [4496] <221> misc_feature
- [4497] <222> (4) .. (4)
- [4498] <223> Xaa 可以是 Ala, Lys, Met, Pro, Arg, Ser 或 Thr
- [4499] <220>
- [4500] <221> misc_feature
- [4501] <222> (5) .. (5)
- [4502] <223> Xaa 可以是 Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Pro, Arg, Ser 或 Val
- [4503] <220>
- [4504] <221> misc_feature
- [4505] <222> (6) .. (6)
- [4506] <223> Xaa 可以是 Phe, Gly, Ile, Leu, Met, Pro, Arg, Ser, Thr, Val, Trp 或 Tyr
- [4507] <400> 133
- [4508] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
- [4509] 1 5
- [4510] <210> 134
- [4511] <211> 6
- [4512] <212> PRT
- [4513] <213> 人工序列
- [4514] <220>
- [4515] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有9A的亚属
- [4516] <220>
- [4517] <221> misc_feature
- [4518] <222> (1) .. (1)
- [4519] <223> Xaa 可以是 Ile 或 Leu
- [4520] <220>
- [4521] <221> misc_feature
- [4522] <222> (2) .. (2)
- [4523] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, Pro 或 Val
- [4524] <220>
- [4525] <221> misc_feature
- [4526] <222> (3) .. (3)
- [4527] <223> Xaa 可以是 Arg
- [4528] <220>
- [4529] <221> misc_feature
- [4530] <222> (4) .. (4)
- [4531] <223> Xaa 可以是 Ala, Met, Pro, Arg, Ser 或 Thr
- [4532] <220>
- [4533] <221> misc_feature
- [4534] <222> (5) .. (5)

[4535] <223> Xaa 可以是 Gly, Lys, Leu, Arg, Ser 或 Val
[4536] <220>
[4537] <221> misc_feature
[4538] <222> (6) .. (6)
[4539] <223> Xaa 可以是 Phe, Gly, Ile, Leu, Met, Ser 或 Val
[4540] <400> 134
[4541] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[4542] 1 5
[4543] <210> 135
[4544] <211> 6
[4545] <212> PRT
[4546] <213> 人工序列
[4547] <220>
[4548] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有9A的亚属
[4549] <220>
[4550] <221> misc_feature
[4551] <222> (1) .. (1)
[4552] <223> Xaa 可以是 Leu
[4553] <220>
[4554] <221> misc_feature
[4555] <222> (2) .. (2)
[4556] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, Pro 或 Val
[4557] <220>
[4558] <221> misc_feature
[4559] <222> (3) .. (3)
[4560] <223> Xaa 可以是 Arg
[4561] <220>
[4562] <221> misc_feature
[4563] <222> (4) .. (4)
[4564] <223> Xaa 可以是 Ala, Met, Pro, Arg 或 Ser
[4565] <220>
[4566] <221> misc_feature
[4567] <222> (5) .. (5)
[4568] <223> Xaa 可以是 Gly, Lys, Leu, Ser 或 Val
[4569] <220>
[4570] <221> misc_feature
[4571] <222> (6) .. (6)
[4572] <223> Xaa 可以是 Phe, Gly, Ile, Leu, Ser 或 Val
[4573] <400> 135
[4574] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[4575] 1 5
[4576] <210> 136

[4577] <211> 6
 [4578] <212> PRT
 [4579] <213> 人工序列
 [4580] <220>
 [4581] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有9A的亚属
 [4582] <220>
 [4583] <221> misc_feature
 [4584] <222> (1) .. (1)
 [4585] <223> Xaa 可以是 Leu
 [4586] <220>
 [4587] <221> misc_feature
 [4588] <222> (2) .. (2)
 [4589] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly 或 Pro
 [4590] <220>
 [4591] <221> misc_feature
 [4592] <222> (3) .. (3)
 [4593] <223> Xaa 可以是 Arg
 [4594] <220>
 [4595] <221> misc_feature
 [4596] <222> (4) .. (4)
 [4597] <223> Xaa 可以是 Ala 或 Ser
 [4598] <220>
 [4599] <221> misc_feature
 [4600] <222> (5) .. (5)
 [4601] <223> Xaa 可以是 Gly 或 Leu
 [4602] <220>
 [4603] <221> misc_feature
 [4604] <222> (6) .. (6)
 [4605] <223> Xaa 可以是 Ile 或 Leu
 [4606] <400> 136
 [4607] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 [4608] 1 5
 [4609] <210> 137
 [4610] <211> 6
 [4611] <212> PRT
 [4612] <213> 人工序列
 [4613] <220>
 [4614] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有9A的亚属
 [4615] <220>
 [4616] <221> misc_feature
 [4617] <222> (1) .. (1)
 [4618] <223> Xaa 可以是 Leu

[4619] <220>
[4620] <221> misc_feature
[4621] <222> (2) .. (2)
[4622] <223> Xaa 可以是 Ala 或 Pro
[4623] <220>
[4624] <221> misc_feature
[4625] <222> (3) .. (3)
[4626] <223> Xaa 可以是 Arg
[4627] <220>
[4628] <221> misc_feature
[4629] <222> (4) .. (4)
[4630] <223> Xaa 可以是 Ala
[4631] <220>
[4632] <221> misc_feature
[4633] <222> (5) .. (5)
[4634] <223> Xaa 可以是 Gly 或 Leu
[4635] <220>
[4636] <221> misc_feature
[4637] <222> (6) .. (6)
[4638] <223> Xaa 可以是 Ile 或 Leu
[4639] <400> 137
[4640] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[4641] 1 5
[4642] <210> 138
[4643] <211> 7
[4644] <212> PRT
[4645] <213> 人工序列
[4646] <220>
[4647] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有序列 9B
[4648] <220>
[4649] <221> misc_feature
[4650] <222> (1) .. (1)
[4651] <223> Xaa 可以是 Gly, Lys, Pro, Gln, Arg, Ser 或 Thr
[4652] <220>
[4653] <221> misc_feature
[4654] <222> (2) .. (2)
[4655] <223> Xaa 可以是 Ile, Leu 或 Ser
[4656] <220>
[4657] <221> misc_feature
[4658] <222> (3) .. (3)
[4659] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, Lys, Pro, Arg 或 Val
[4660] <220>

[4661]	<221>	misc_feature
[4662]	<222>	(4) .. (4)
[4663]	<223>	Xaa 可以是 Leu, Arg 或 Ser
[4664]	<220>	
[4665]	<221>	misc_feature
[4666]	<222>	(5) .. (5)
[4667]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Lys, Met, Pro, Arg, Ser 或 Thr
[4668]	<220>	
[4669]	<221>	misc_feature
[4670]	<222>	(6) .. (6)
[4671]	<223>	Xaa 可以是 Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Pro, Arg, Ser 或 Val
[4672]	<220>	
[4673]	<221>	misc_feature
[4674]	<222>	(7) .. (7)
[4675]	<223>	Xaa 可以是 Phe, Gly, Ile, Leu, Met, Pro, Arg, Ser, Thr, Val, Trp 或 Tyr
[4676]	<400>	138
[4677]		Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[4678]	1	5
[4679]	<210>	139
[4680]	<211>	7
[4681]	<212>	PRT
[4682]	<213>	人工序列
[4683]	<220>	
[4684]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有9B的亚属
[4685]	<220>	
[4686]	<221>	misc_feature
[4687]	<222>	(1) .. (1)
[4688]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Pro, Arg, Ser 或 Thr
[4689]	<220>	
[4690]	<221>	misc_feature
[4691]	<222>	(2) .. (2)
[4692]	<223>	Xaa 可以是 Ile 或 Leu
[4693]	<220>	
[4694]	<221>	misc_feature
[4695]	<222>	(3) .. (3)
[4696]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Gly, Pro 或 Val
[4697]	<220>	
[4698]	<221>	misc_feature
[4699]	<222>	(4) .. (4)
[4700]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[4701]	<220>	

[4702] <221> misc_feature
[4703] <222> (5) .. (5)
[4704] <223> Xaa 可以是 Ala, Met, Pro, Arg, Ser 或 Thr
[4705] <220>
[4706] <221> misc_feature
[4707] <222> (6) .. (6)
[4708] <223> Xaa 可以是 Gly, Lys, Leu, Arg, Ser 或 Val
[4709] <220>
[4710] <221> misc_feature
[4711] <222> (7) .. (7)
[4712] <223> Xaa 可以是 Phe, Gly, Ile, Leu, Met, Ser 或 Val
[4713] <400> 139
[4714] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[4715] 1 5
[4716] <210> 140
[4717] <211> 7
[4718] <212> PRT
[4719] <213> 人工序列
[4720] <220>
[4721] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有9B的亚属
[4722] <220>
[4723] <221> misc_feature
[4724] <222> (1) .. (1)
[4725] <223> Xaa 可以是 Gly, Pro, Arg 或 Ser
[4726] <220>
[4727] <221> misc_feature
[4728] <222> (2) .. (2)
[4729] <223> Xaa 可以是 Leu
[4730] <220>
[4731] <221> misc_feature
[4732] <222> (3) .. (3)
[4733] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, Pro 或 Val
[4734] <220>
[4735] <221> misc_feature
[4736] <222> (4) .. (4)
[4737] <223> Xaa 可以是 Arg
[4738] <220>
[4739] <221> misc_feature
[4740] <222> (5) .. (5)
[4741] <223> Xaa 可以是 Ala, Met, Pro, Arg 或 Ser
[4742] <220>
[4743] <221> misc_feature

[4744] <222> (6) .. (6)
[4745] <223> Xaa 可以是 Gly, Lys, Leu, Ser 或 Val
[4746] <220>
[4747] <221> misc_feature
[4748] <222> (7) .. (7)
[4749] <223> Xaa 可以是 Phe, Gly, Ile, Leu, Ser 或 Val
[4750] <400> 140
[4751] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[4752] 1 5
[4753] <210> 141
[4754] <211> 7
[4755] <212> PRT
[4756] <213> 人工序列
[4757] <220>
[4758] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有9B的亚属
[4759] <220>
[4760] <221> misc_feature
[4761] <222> (1) .. (1)
[4762] <223> Xaa 可以是 Pro
[4763] <220>
[4764] <221> misc_feature
[4765] <222> (2) .. (2)
[4766] <223> Xaa 可以是 Leu
[4767] <220>
[4768] <221> misc_feature
[4769] <222> (3) .. (3)
[4770] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly 或 Pro
[4771] <220>
[4772] <221> misc_feature
[4773] <222> (4) .. (4)
[4774] <223> Xaa 可以是 Arg
[4775] <220>
[4776] <221> misc_feature
[4777] <222> (5) .. (5)
[4778] <223> Xaa 可以是 Ala 或 Ser
[4779] <220>
[4780] <221> misc_feature
[4781] <222> (6) .. (6)
[4782] <223> Xaa 可以是 Gly 或 Leu
[4783] <220>
[4784] <221> misc_feature
[4785] <222> (7) .. (7)

[4786] <223> Xaa 可以是 Ile 或 Leu
 [4787] <400> 141
 [4788] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 [4789] 1 5
 [4790] <210> 142
 [4791] <211> 7
 [4792] <212> PRT
 [4793] <213> 人工序列
 [4794] <220>
 [4795] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有9B的亚属
 [4796] <220>
 [4797] <221> misc_feature
 [4798] <222> (1) .. (1)
 [4799] <223> Xaa 可以是 Pro
 [4800] <220>
 [4801] <221> misc_feature
 [4802] <222> (2) .. (2)
 [4803] <223> Xaa 可以是 Leu
 [4804] <220>
 [4805] <221> misc_feature
 [4806] <222> (3) .. (3)
 [4807] <223> Xaa 可以是 Ala 或 Pro
 [4808] <220>
 [4809] <221> misc_feature
 [4810] <222> (4) .. (4)
 [4811] <223> Xaa 可以是 Arg
 [4812] <220>
 [4813] <221> misc_feature
 [4814] <222> (5) .. (5)
 [4815] <223> Xaa 可以是 Ala
 [4816] <220>
 [4817] <221> misc_feature
 [4818] <222> (6) .. (6)
 [4819] <223> Xaa 可以是 Gly 或 Leu
 [4820] <220>
 [4821] <221> misc_feature
 [4822] <222> (7) .. (7)
 [4823] <223> Xaa 可以是 Ile 或 Leu
 [4824] <400> 142
 [4825] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 [4826] 1 5
 [4827] <210> 143

[4828]	<211>	8
[4829]	<212>	PRT
[4830]	<213>	人工序列
[4831]	<220>	
[4832]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有序列 9C
[4833]	<220>	
[4834]	<221>	misc_feature
[4835]	<222>	(1) .. (1)
[4836]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Gly, Ile, Lys, Pro, Arg, Ser 或 Val
[4837]	<220>	
[4838]	<221>	misc_feature
[4839]	<222>	(2) .. (2)
[4840]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Lys, Pro, Gln, Arg, Ser 或 Thr
[4841]	<220>	
[4842]	<221>	misc_feature
[4843]	<222>	(3) .. (3)
[4844]	<223>	Xaa 可以是 Ile, Leu 或 Ser
[4845]	<220>	
[4846]	<221>	misc_feature
[4847]	<222>	(4) .. (4)
[4848]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Gly, Lys, Pro, Arg 或 Val
[4849]	<220>	
[4850]	<221>	misc_feature
[4851]	<222>	(5) .. (5)
[4852]	<223>	Xaa 可以是 Leu, Arg 或 Ser
[4853]	<220>	
[4854]	<221>	misc_feature
[4855]	<222>	(6) .. (6)
[4856]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Lys, Met, Pro, Arg, Ser 或 Thr
[4857]	<220>	
[4858]	<221>	misc_feature
[4859]	<222>	(7) .. (7)
[4860]	<223>	Xaa 可以是 Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Pro, Arg, Ser 或 Val
[4861]	<220>	
[4862]	<221>	misc_feature
[4863]	<222>	(8) .. (8)
[4864]	<223>	Xaa 可以是 Phe, Gly, Ile, Leu, Met, Pro, Arg, Ser, Thr, Val, Trp 或 Tyr
[4865]	<400>	143
[4866]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	
[4867]	1	5
[4868]	<210>	144

[4869] <211> 8
[4870] <212> PRT
[4871] <213> 人工序列
[4872] <220>
[4873] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有9C的亚属
[4874] <220>
[4875] <221> misc_feature
[4876] <222> (1) .. (1)
[4877] <223> Xaa 可以是 Gly, Lys, Pro, Arg, Ser 或 Val
[4878] <220>
[4879] <221> misc_feature
[4880] <222> (2) .. (2)
[4881] <223> Xaa 可以是 Gly, Pro, Arg, Ser 或 Thr
[4882] <220>
[4883] <221> misc_feature
[4884] <222> (3) .. (3)
[4885] <223> Xaa 可以是 Ile 或 Leu
[4886] <220>
[4887] <221> misc_feature
[4888] <222> (4) .. (4)
[4889] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, Pro 或 Val
[4890] <220>
[4891] <221> misc_feature
[4892] <222> (5) .. (5)
[4893] <223> Xaa 可以是 Arg
[4894] <220>
[4895] <221> misc_feature
[4896] <222> (6) .. (6)
[4897] <223> Xaa 可以是 Ala, Met, Pro, Arg, Ser 或 Thr
[4898] <220>
[4899] <221> misc_feature
[4900] <222> (7) .. (7)
[4901] <223> Xaa 可以是 Gly, Lys, Leu, Arg, Ser 或 Val
[4902] <220>
[4903] <221> misc_feature
[4904] <222> (8) .. (8)
[4905] <223> Xaa 可以是 Phe, Gly, Ile, Leu, Met, Ser 或 Val
[4906] <400> 144
[4907] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[4908] 1 5
[4909] <210> 145
[4910] <211> 8

[4911]	<212>	PRT
[4912]	<213>	人工序列
[4913]	<220>	
[4914]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有9C的亚属
[4915]	<220>	
[4916]	<221>	misc_feature
[4917]	<222>	(1) .. (1)
[4918]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Pro, Arg 或 Ser
[4919]	<220>	
[4920]	<221>	misc_feature
[4921]	<222>	(2) .. (2)
[4922]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Pro, Arg 或 Ser
[4923]	<220>	
[4924]	<221>	misc_feature
[4925]	<222>	(3) .. (3)
[4926]	<223>	Xaa 可以是 Leu
[4927]	<220>	
[4928]	<221>	misc_feature
[4929]	<222>	(4) .. (4)
[4930]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Gly, Pro 或 Val
[4931]	<220>	
[4932]	<221>	misc_feature
[4933]	<222>	(5) .. (5)
[4934]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[4935]	<220>	
[4936]	<221>	misc_feature
[4937]	<222>	(6) .. (6)
[4938]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Met, Pro, Arg 或 Ser
[4939]	<220>	
[4940]	<221>	misc_feature
[4941]	<222>	(7) .. (7)
[4942]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Lys, Leu, Ser 或 Val
[4943]	<220>	
[4944]	<221>	misc_feature
[4945]	<222>	(8) .. (8)
[4946]	<223>	Xaa 可以是 Phe, Gly, Ile, Leu, Ser 或 Val
[4947]	<400>	145
[4948]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	
[4949]	1	5
[4950]	<210>	146
[4951]	<211>	8
[4952]	<212>	PRT

[4953]	<213>	人工序列
[4954]	<220>	
[4955]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有9C的亚属
[4956]	<220>	
[4957]	<221>	misc_feature
[4958]	<222>	(1) .. (1)
[4959]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Pro, Arg 或 Ser
[4960]	<220>	
[4961]	<221>	misc_feature
[4962]	<222>	(2) .. (2)
[4963]	<223>	Xaa 可以是 Pro
[4964]	<220>	
[4965]	<221>	misc_feature
[4966]	<222>	(3) .. (3)
[4967]	<223>	Xaa 可以是 Leu
[4968]	<220>	
[4969]	<221>	misc_feature
[4970]	<222>	(4) .. (4)
[4971]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Gly 或 Pro
[4972]	<220>	
[4973]	<221>	misc_feature
[4974]	<222>	(5) .. (5)
[4975]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[4976]	<220>	
[4977]	<221>	misc_feature
[4978]	<222>	(6) .. (6)
[4979]	<223>	Xaa 可以是 Ala 或 Ser
[4980]	<220>	
[4981]	<221>	misc_feature
[4982]	<222>	(7) .. (7)
[4983]	<223>	Xaa 可以是 Gly 或 Leu
[4984]	<220>	
[4985]	<221>	misc_feature
[4986]	<222>	(8) .. (8)
[4987]	<223>	Xaa 可以是 Ile 或 Leu
[4988]	<400>	146
[4989]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	
[4990]	1	5
[4991]	<210>	147
[4992]	<211>	8
[4993]	<212>	PRT
[4994]	<213>	人工序列

[4995]	<220>	
[4996]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有9C的亚属
[4997]	<220>	
[4998]	<221>	misc_feature
[4999]	<222>	(1) .. (1)
[5000]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[5001]	<220>	
[5002]	<221>	misc_feature
[5003]	<222>	(2) .. (2)
[5004]	<223>	Xaa 可以是 Pro
[5005]	<220>	
[5006]	<221>	misc_feature
[5007]	<222>	(3) .. (3)
[5008]	<223>	Xaa 可以是 Leu
[5009]	<220>	
[5010]	<221>	misc_feature
[5011]	<222>	(4) .. (4)
[5012]	<223>	Xaa 可以是 Ala 或 Pro
[5013]	<220>	
[5014]	<221>	misc_feature
[5015]	<222>	(5) .. (5)
[5016]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[5017]	<220>	
[5018]	<221>	misc_feature
[5019]	<222>	(6) .. (6)
[5020]	<223>	Xaa 可以是 Ala
[5021]	<220>	
[5022]	<221>	misc_feature
[5023]	<222>	(7) .. (7)
[5024]	<223>	Xaa 可以是 Gly 或 Leu
[5025]	<220>	
[5026]	<221>	misc_feature
[5027]	<222>	(8) .. (8)
[5028]	<223>	Xaa 可以是 Ile 或 Leu
[5029]	<400>	147
[5030]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	
[5031]	1	5
[5032]	<210>	148
[5033]	<211>	7
[5034]	<212>	PRT
[5035]	<213>	人工序列
[5036]	<220>	

[5037]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有序列 10A
[5038]	<220>	
[5039]	<221>	misc_feature
[5040]	<222>	(1) .. (1)
[5041]	<223>	Xaa 可以是 Gly, His, Asn, Pro, Arg, Ser, Thr 或 Val
[5042]	<220>	
[5043]	<221>	misc_feature
[5044]	<222>	(2) .. (2)
[5045]	<223>	Xaa 可以是 Glu, Leu, Gln, Ser, Thr 或 Val
[5046]	<220>	
[5047]	<221>	misc_feature
[5048]	<222>	(3) .. (3)
[5049]	<223>	Xaa 可以是 Leu, Arg 或 Ser
[5050]	<220>	
[5051]	<221>	misc_feature
[5052]	<222>	(4) .. (4)
[5053]	<223>	Xaa 可以是 His, Lys 或 Arg
[5054]	<220>	
[5055]	<221>	misc_feature
[5056]	<222>	(5) .. (5)
[5057]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Met, Arg 或 Ser
[5058]	<220>	
[5059]	<221>	misc_feature
[5060]	<222>	(6) .. (6)
[5061]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Leu, Met, Arg, Ser 或 Trp
[5062]	<220>	
[5063]	<221>	misc_feature
[5064]	<222>	(7) .. (7)
[5065]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Gly, Ile, Met, Asn, Pro, Ser, Val 或 Tyr
[5066]	<400>	148
[5067]		Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[5068]	1	5
[5069]	<210>	149
[5070]	<211>	7
[5071]	<212>	PRT
[5072]	<213>	人工序列
[5073]	<220>	
[5074]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有10A的亚属
[5075]	<220>	
[5076]	<221>	misc_feature
[5077]	<222>	(1) .. (1)
[5078]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Asn, Pro, Ser, Thr 或 Val

[5079] <220>
[5080] <221> misc_feature
[5081] <222> (2) .. (2)
[5082] <223> Xaa 可以是 Glu, Leu, Thr 或 Val
[5083] <220>
[5084] <221> misc_feature
[5085] <222> (3) .. (3)
[5086] <223> Xaa 可以是 Arg 或 Ser
[5087] <220>
[5088] <221> misc_feature
[5089] <222> (4) .. (4)
[5090] <223> Xaa 可以是 Lys 或 Arg
[5091] <220>
[5092] <221> misc_feature
[5093] <222> (5) .. (5)
[5094] <223> Xaa 可以是 Met, Arg 或 Ser
[5095] <220>
[5096] <221> misc_feature
[5097] <222> (6) .. (6)
[5098] <223> Xaa 可以是 Gly, Leu, Met, Ser 或 Trp
[5099] <220>
[5100] <221> misc_feature
[5101] <222> (7) .. (7)
[5102] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, Ile, Met, Pro, Ser 或 Val
[5103] <400> 149
[5104] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[5105] 1 5
[5106] <210> 150
[5107] <211> 7
[5108] <212> PRT
[5109] <213> 人工序列
[5110] <220>
[5111] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有10A的亚属
[5112] <220>
[5113] <221> misc_feature
[5114] <222> (1) .. (1)
[5115] <223> Xaa 可以是 Gly, Asn, Pro, Ser 或 Val
[5116] <220>
[5117] <221> misc_feature
[5118] <222> (2) .. (2)
[5119] <223> Xaa 可以是 Glu, Thr 或 Val
[5120] <220>

[5121] <221> misc_feature
[5122] <222> (3) .. (3)
[5123] <223> Xaa 可以是 Arg 或 Ser
[5124] <220>
[5125] <221> misc_feature
[5126] <222> (4) .. (4)
[5127] <223> Xaa 可以是 Lys 或 Arg
[5128] <220>
[5129] <221> misc_feature
[5130] <222> (5) .. (5)
[5131] <223> Xaa 可以是 Met 或 Arg
[5132] <220>
[5133] <221> misc_feature
[5134] <222> (6) .. (6)
[5135] <223> Xaa 可以是 Gly, Leu, Met, Ser 或 Trp
[5136] <220>
[5137] <221> misc_feature
[5138] <222> (7) .. (7)
[5139] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, Ile, Met, Pro, Ser 或 Val
[5140] <400> 150
[5141] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[5142] 1 5
[5143] <210> 151
[5144] <211> 7
[5145] <212> PRT
[5146] <213> 人工序列
[5147] <220>
[5148] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有10A的亚属
[5149] <220>
[5150] <221> misc_feature
[5151] <222> (1) .. (1)
[5152] <223> Xaa 可以是 Gly, Pro, Ser 或 Val
[5153] <220>
[5154] <221> misc_feature
[5155] <222> (2) .. (2)
[5156] <223> Xaa 可以是 Glu 或 Val
[5157] <220>
[5158] <221> misc_feature
[5159] <222> (3) .. (3)
[5160] <223> Xaa 可以是 Ser
[5161] <220>
[5162] <221> misc_feature

[5163] <222> (4) .. (4)
[5164] <223> Xaa 可以是 Lys 或 Arg
[5165] <220>
[5166] <221> misc_feature
[5167] <222> (5) .. (5)
[5168] <223> Xaa 可以是 Arg
[5169] <220>
[5170] <221> misc_feature
[5171] <222> (6) .. (6)
[5172] <223> Xaa 可以是 Leu, Ser 或 Trp
[5173] <220>
[5174] <221> misc_feature
[5175] <222> (7) .. (7)
[5176] <223> Xaa 可以是 Gly, Ile, Met, Pro, Ser 或 Val
[5177] <400> 151
[5178] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[5179] 1 5
[5180] <210> 152
[5181] <211> 7
[5182] <212> PRT
[5183] <213> 人工序列
[5184] <220>
[5185] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有10A的亚属
[5186] <220>
[5187] <221> misc_feature
[5188] <222> (1) .. (1)
[5189] <223> Xaa 可以是 Gly, Pro 或 Ser
[5190] <220>
[5191] <221> misc_feature
[5192] <222> (2) .. (2)
[5193] <223> Xaa 可以是 Glu
[5194] <220>
[5195] <221> misc_feature
[5196] <222> (3) .. (3)
[5197] <223> Xaa 可以是 Ser
[5198] <220>
[5199] <221> misc_feature
[5200] <222> (4) .. (4)
[5201] <223> Xaa 可以是 Lys 或 Arg
[5202] <220>
[5203] <221> misc_feature
[5204] <222> (5) .. (5)

[5205]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[5206]	<220>	
[5207]	<221>	misc_feature
[5208]	<222>	(6) .. (6)
[5209]	<223>	Xaa 可以是 Leu 或 Trp
[5210]	<220>	
[5211]	<221>	misc_feature
[5212]	<222>	(7) .. (7)
[5213]	<223>	Xaa 可以是 Met
[5214]	<400>	152
[5215]		Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[5216]	1	5
[5217]	<210>	153
[5218]	<211>	7
[5219]	<212>	PRT
[5220]	<213>	人工序列
[5221]	<220>	
[5222]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有序列 10B
[5223]	<220>	
[5224]	<221>	misc_feature
[5225]	<222>	(1) .. (1)
[5226]	<223>	Xaa 可以是 Glu, Leu, Gln, Ser, Thr 或 Val
[5227]	<220>	
[5228]	<221>	misc_feature
[5229]	<222>	(2) .. (2)
[5230]	<223>	Xaa 可以是 Leu, Arg 或 Ser
[5231]	<220>	
[5232]	<221>	misc_feature
[5233]	<222>	(3) .. (3)
[5234]	<223>	Xaa 可以是 His, Lys 或 Arg
[5235]	<220>	
[5236]	<221>	misc_feature
[5237]	<222>	(4) .. (4)
[5238]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Met, Arg 或 Ser
[5239]	<220>	
[5240]	<221>	misc_feature
[5241]	<222>	(5) .. (5)
[5242]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Leu, Met, Arg, Ser 或 Trp
[5243]	<220>	
[5244]	<221>	misc_feature
[5245]	<222>	(6) .. (6)
[5246]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Gly, Ile, Met, Asn, Pro, Ser, Val 或 Tyr

[5247] <220>
[5248] <221> misc_feature
[5249] <222> (7) .. (7)
[5250] <223> Xaa 可以是 Gly, Ile, Leu, Asn, Pro, Ser, Val 或 Trp
[5251] <400> 153
[5252] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[5253] 1 5
[5254] <210> 154
[5255] <211> 7
[5256] <212> PRT
[5257] <213> 人工序列
[5258] <220>
[5259] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有10B的亚属
[5260] <220>
[5261] <221> misc_feature
[5262] <222> (1) .. (1)
[5263] <223> Xaa 可以是 Glu, Leu, Thr 或 Val
[5264] <220>
[5265] <221> misc_feature
[5266] <222> (2) .. (2)
[5267] <223> Xaa 可以是 Arg 或 Ser
[5268] <220>
[5269] <221> misc_feature
[5270] <222> (3) .. (3)
[5271] <223> Xaa 可以是 Lys 或 Arg
[5272] <220>
[5273] <221> misc_feature
[5274] <222> (4) .. (4)
[5275] <223> Xaa 可以是 Met, Arg 或 Ser
[5276] <220>
[5277] <221> misc_feature
[5278] <222> (5) .. (5)
[5279] <223> Xaa 可以是 Gly, Leu, Met, Ser 或 Trp
[5280] <220>
[5281] <221> misc_feature
[5282] <222> (6) .. (6)
[5283] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, Ile, Met, Pro, Ser 或 Val
[5284] <220>
[5285] <221> misc_feature
[5286] <222> (7) .. (7)
[5287] <223> Xaa 可以是 Gly, Ile, Leu, Asn, Pro, Ser 或 Val
[5288] <400> 154

[5289]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[5290]	1 5
[5291]	<210> 155
[5292]	<211> 7
[5293]	<212> PRT
[5294]	<213> 人工序列
[5295]	<220>
[5296]	<223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有10B的亚属
[5297]	<220>
[5298]	<221> misc_feature
[5299]	<222> (1) .. (1)
[5300]	<223> Xaa 可以是 Glu, Thr 或 Val
[5301]	<220>
[5302]	<221> misc_feature
[5303]	<222> (2) .. (2)
[5304]	<223> Xaa 可以是 Arg 或 Ser
[5305]	<220>
[5306]	<221> misc_feature
[5307]	<222> (3) .. (3)
[5308]	<223> Xaa 可以是 Lys 或 Arg
[5309]	<220>
[5310]	<221> misc_feature
[5311]	<222> (4) .. (4)
[5312]	<223> Xaa 可以是 Met 或 Arg
[5313]	<220>
[5314]	<221> misc_feature
[5315]	<222> (5) .. (5)
[5316]	<223> Xaa 可以是 Gly, Leu, Met, Ser 或 Trp
[5317]	<220>
[5318]	<221> misc_feature
[5319]	<222> (6) .. (6)
[5320]	<223> Xaa 可以是 Ala, Gly, Ile, Met, Pro, Ser 或 Val
[5321]	<220>
[5322]	<221> misc_feature
[5323]	<222> (7) .. (7)
[5324]	<223> Xaa 可以是 Gly, Ile, Leu, Asn, Pro, Ser 或 Val
[5325]	<400> 155
[5326]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[5327]	1 5
[5328]	<210> 156
[5329]	<211> 7
[5330]	<212> PRT

[5331]	<213>	人工序列
[5332]	<220>	
[5333]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有10B的亚属
[5334]	<220>	
[5335]	<221>	misc_feature
[5336]	<222>	(1) .. (1)
[5337]	<223>	Xaa 可以是 Glu 或 Val
[5338]	<220>	
[5339]	<221>	misc_feature
[5340]	<222>	(2) .. (2)
[5341]	<223>	Xaa 可以是 Ser
[5342]	<220>	
[5343]	<221>	misc_feature
[5344]	<222>	(3) .. (3)
[5345]	<223>	Xaa 可以是 Lys 或 Arg
[5346]	<220>	
[5347]	<221>	misc_feature
[5348]	<222>	(4) .. (4)
[5349]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[5350]	<220>	
[5351]	<221>	misc_feature
[5352]	<222>	(5) .. (5)
[5353]	<223>	Xaa 可以是 Leu, Ser 或 Trp
[5354]	<220>	
[5355]	<221>	misc_feature
[5356]	<222>	(6) .. (6)
[5357]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Ile, Met, Pro, Ser 或 Val
[5358]	<220>	
[5359]	<221>	misc_feature
[5360]	<222>	(7) .. (7)
[5361]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Leu, Asn, Pro, Ser 或 Val
[5362]	<400>	156
[5363]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	
[5364]	1	5
[5365]	<210>	157
[5366]	<211>	7
[5367]	<212>	PRT
[5368]	<213>	人工序列
[5369]	<220>	
[5370]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有10B的亚属
[5371]	<220>	
[5372]	<221>	misc_feature

- [5373] <222> (1) .. (1)
[5374] <223> Xaa 可以是 Glu
[5375] <220>
[5376] <221> misc_feature
[5377] <222> (2) .. (2)
[5378] <223> Xaa 可以是 Ser
[5379] <220>
[5380] <221> misc_feature
[5381] <222> (3) .. (3)
[5382] <223> Xaa 可以是 Lys 或 Arg
[5383] <220>
[5384] <221> misc_feature
[5385] <222> (4) .. (4)
[5386] <223> Xaa 可以是 Arg
[5387] <220>
[5388] <221> misc_feature
[5389] <222> (5) .. (5)
[5390] <223> Xaa 可以是 Leu 或 Trp
[5391] <220>
[5392] <221> misc_feature
[5393] <222> (6) .. (6)
[5394] <223> Xaa 可以是 Met
[5395] <220>
[5396] <221> misc_feature
[5397] <222> (7) .. (7)
[5398] <223> Xaa 可以是 Gly, Pro 或 Ser
[5399] <400> 157
[5400] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[5401] 1 5
[5402] <210> 158
[5403] <211> 8
[5404] <212> PRT
[5405] <213> 人工序列
[5406] <220>
[5407] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有序列 10C
[5408] <220>
[5409] <221> misc_feature
[5410] <222> (1) .. (1)
[5411] <223> Xaa 可以是 Gly, His, Asn, Pro, Arg, Ser, Thr 或 Val
[5412] <220>
[5413] <221> misc_feature
[5414] <222> (2) .. (2)

- [5415] <223> Xaa 可以是 Glu, Leu, Gln, Ser, Thr 或 Val
- [5416] <220>
- [5417] <221> misc_feature
- [5418] <222> (3) .. (3)
- [5419] <223> Xaa 可以是 Leu, Arg 或 Ser
- [5420] <220>
- [5421] <221> misc_feature
- [5422] <222> (4) .. (4)
- [5423] <223> Xaa 可以是 His, Lys 或 Arg
- [5424] <220>
- [5425] <221> misc_feature
- [5426] <222> (5) .. (5)
- [5427] <223> Xaa 可以是 Ala, Met, Arg 或 Ser
- [5428] <220>
- [5429] <221> misc_feature
- [5430] <222> (6) .. (6)
- [5431] <223> Xaa 可以是 Gly, Leu, Met, Arg, Ser 或 Trp
- [5432] <220>
- [5433] <221> misc_feature
- [5434] <222> (7) .. (7)
- [5435] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, Ile, Met, Asn, Pro, Ser, Val 或 Tyr
- [5436] <220>
- [5437] <221> misc_feature
- [5438] <222> (8) .. (8)
- [5439] <223> Xaa 可以是 Gly, Ile, Leu, Asn, Pro, Ser, Val 或 Trp
- [5440] <400> 158
- [5441] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
- [5442] 1 5
- [5443] <210> 159
- [5444] <211> 8
- [5445] <212> PRT
- [5446] <213> 人工序列
- [5447] <220>
- [5448] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有10C的亚属
- [5449] <220>
- [5450] <221> misc_feature
- [5451] <222> (1) .. (1)
- [5452] <223> Xaa 可以是 Gly, Asn, Pro, Ser, Thr 或 Val
- [5453] <220>
- [5454] <221> misc_feature
- [5455] <222> (2) .. (2)
- [5456] <223> Xaa 可以是 Glu, Leu, Thr 或 Val

[5457] <220>
[5458] <221> misc_feature
[5459] <222> (3) .. (3)
[5460] <223> Xaa 可以是 Arg 或 Ser
[5461] <220>
[5462] <221> misc_feature
[5463] <222> (4) .. (4)
[5464] <223> Xaa 可以是 Lys 或 Arg
[5465] <220>
[5466] <221> misc_feature
[5467] <222> (5) .. (5)
[5468] <223> Xaa 可以是 Met, Arg 或 Ser
[5469] <220>
[5470] <221> misc_feature
[5471] <222> (6) .. (6)
[5472] <223> Xaa 可以是 Gly, Leu, Met, Ser 或 Trp
[5473] <220>
[5474] <221> misc_feature
[5475] <222> (7) .. (7)
[5476] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, Ile, Met, Pro, Ser 或 Val
[5477] <220>
[5478] <221> misc_feature
[5479] <222> (8) .. (8)
[5480] <223> Xaa 可以是 Gly, Ile, Leu, Asn, Pro, Ser 或 Val
[5481] <400> 159
[5482] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[5483] 1 5
[5484] <210> 160
[5485] <211> 8
[5486] <212> PRT
[5487] <213> 人工序列
[5488] <220>
[5489] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有10C的亚属
[5490] <220>
[5491] <221> misc_feature
[5492] <222> (1) .. (1)
[5493] <223> Xaa 可以是 Gly, Asn, Pro, Ser 或 Val
[5494] <220>
[5495] <221> misc_feature
[5496] <222> (2) .. (2)
[5497] <223> Xaa 可以是 Glu, Thr 或 Val
[5498] <220>

[5499] <221> misc_feature
[5500] <222> (3) .. (3)
[5501] <223> Xaa 可以是 Arg 或 Ser
[5502] <220>
[5503] <221> misc_feature
[5504] <222> (4) .. (4)
[5505] <223> Xaa 可以是 Lys 或 Arg
[5506] <220>
[5507] <221> misc_feature
[5508] <222> (5) .. (5)
[5509] <223> Xaa 可以是 Met 或 Arg
[5510] <220>
[5511] <221> misc_feature
[5512] <222> (6) .. (6)
[5513] <223> Xaa 可以是 Gly, Leu, Met, Ser 或 Trp
[5514] <220>
[5515] <221> misc_feature
[5516] <222> (7) .. (7)
[5517] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, Ile, Met, Pro, Ser 或 Val
[5518] <220>
[5519] <221> misc_feature
[5520] <222> (8) .. (8)
[5521] <223> Xaa 可以是 Gly, Ile, Leu, Asn, Pro, Ser 或 Val
[5522] <400> 160
[5523] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[5524] 1 5
[5525] <210> 161
[5526] <211> 8
[5527] <212> PRT
[5528] <213> 人工序列
[5529] <220>
[5530] <223> 蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有10C的亚属
[5531] <220>
[5532] <221> misc_feature
[5533] <222> (1) .. (1)
[5534] <223> Xaa 可以是 Gly, Pro, Ser 或 Val
[5535] <220>
[5536] <221> misc_feature
[5537] <222> (2) .. (2)
[5538] <223> Xaa 可以是 Glu 或 Val
[5539] <220>
[5540] <221> misc_feature

[5541]	<222>	(3) .. (3)
[5542]	<223>	Xaa 可以是 Ser
[5543]	<220>	
[5544]	<221>	misc_feature
[5545]	<222>	(4) .. (4)
[5546]	<223>	Xaa 可以是 Lys 或 Arg
[5547]	<220>	
[5548]	<221>	misc_feature
[5549]	<222>	(5) .. (5)
[5550]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[5551]	<220>	
[5552]	<221>	misc_feature
[5553]	<222>	(6) .. (6)
[5554]	<223>	Xaa 可以是 Leu, Ser 或 Trp
[5555]	<220>	
[5556]	<221>	misc_feature
[5557]	<222>	(7) .. (7)
[5558]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Ile, Met, Pro, Ser 或 Val
[5559]	<220>	
[5560]	<221>	misc_feature
[5561]	<222>	(8) .. (8)
[5562]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Leu, Asn, Pro, Ser 或 Val
[5563]	<400>	161
[5564]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	
[5565]	1	5
[5566]	<210>	162
[5567]	<211>	8
[5568]	<212>	PRT
[5569]	<213>	人工序列
[5570]	<220>	
[5571]	<223>	蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有10C的亚属
[5572]	<220>	
[5573]	<221>	misc_feature
[5574]	<222>	(1) .. (1)
[5575]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Pro 或 Ser
[5576]	<220>	
[5577]	<221>	misc_feature
[5578]	<222>	(2) .. (2)
[5579]	<223>	Xaa 可以是 Glu
[5580]	<220>	
[5581]	<221>	misc_feature
[5582]	<222>	(3) .. (3)

[5583] <223> Xaa 可以是 Ser
[5584] <220>
[5585] <221> misc_feature
[5586] <222> (4) .. (4)
[5587] <223> Xaa 可以是 Lys 或 Arg
[5588] <220>
[5589] <221> misc_feature
[5590] <222> (5) .. (5)
[5591] <223> Xaa 可以是 Arg
[5592] <220>
[5593] <221> misc_feature
[5594] <222> (6) .. (6)
[5595] <223> Xaa 可以是 Leu 或 Trp
[5596] <220>
[5597] <221> misc_feature
[5598] <222> (7) .. (7)
[5599] <223> Xaa 可以是 Met
[5600] <220>
[5601] <221> misc_feature
[5602] <222> (8) .. (8)
[5603] <223> Xaa 可以是 Gly, Pro 或 Ser
[5604] <400> 162
[5605] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[5606] 1 5
[5607] <210> 163
[5608] <211> 5
[5609] <212> PRT
[5610] <213> 人工序列
[5611] <220>
[5612] <223> 核心CM共有1序列
[5613] <400> 163
[5614] Ala Ala Pro Arg Ser
[5615] 1 5
[5616] <210> 164
[5617] <211> 6
[5618] <212> PRT
[5619] <213> 人工序列
[5620] <220>
[5621] <223> 扩展的核心CM共有1序列
[5622] <400> 164
[5623] Ala Ala Pro Arg Ser Phe
[5624] 1 5

[5625]	<210>	165
[5626]	<211>	5
[5627]	<212>	PRT
[5628]	<213>	人工序列
[5629]	<220>	
[5630]	<223>	核心CM共有2序列
[5631]	<400>	165
[5632]	Ser Arg Arg Val Pro	
[5633]	1	5
[5634]	<210>	166
[5635]	<211>	6
[5636]	<212>	PRT
[5637]	<213>	人工序列
[5638]	<220>	
[5639]	<223>	扩展的核心CM共有2序列
[5640]	<400>	166
[5641]	Gln Ser Arg Arg Val Pro	
[5642]	1	5
[5643]	<210>	167
[5644]	<211>	6
[5645]	<212>	PRT
[5646]	<213>	人工序列
[5647]	<220>	
[5648]	<223>	扩展的核心CM共有2序列
[5649]	<400>	167
[5650]	Gln Thr Arg Arg Val Pro	
[5651]	1	5
[5652]	<210>	168
[5653]	<211>	6
[5654]	<212>	PRT
[5655]	<213>	人工序列
[5656]	<220>	
[5657]	<223>	扩展的核心CM共有2序列
[5658]	<400>	168
[5659]	Ser Arg Arg Val Pro Leu	
[5660]	1	5
[5661]	<210>	169
[5662]	<211>	6
[5663]	<212>	PRT
[5664]	<213>	人工序列
[5665]	<220>	
[5666]	<223>	扩展的核心CM共有2序列

[5667] <400> 169
[5668] Ser Arg Arg Val Pro Val
[5669] 1 5
[5670] <210> 170
[5671] <211> 7
[5672] <212> PRT
[5673] <213> 人工序列
[5674] <220>
[5675] <223> 扩展的核心CM共有2序列
[5676] <400> 170
[5677] Gln Ser Arg Arg Val Pro Leu
[5678] 1 5
[5679] <210> 171
[5680] <211> 7
[5681] <212> PRT
[5682] <213> 人工序列
[5683] <220>
[5684] <223> 扩展的核心CM共有2序列
[5685] <400> 171
[5686] Gln Ser Arg Arg Val Pro Val
[5687] 1 5
[5688] <210> 172
[5689] <211> 7
[5690] <212> PRT
[5691] <213> 人工序列
[5692] <220>
[5693] <223> 扩展的核心CM共有2序列
[5694] <400> 172
[5695] Gln Thr Arg Arg Val Pro Leu
[5696] 1 5
[5697] <210> 173
[5698] <211> 7
[5699] <212> PRT
[5700] <213> 人工序列
[5701] <220>
[5702] <223> 扩展的核心CM共有2序列
[5703] <400> 173
[5704] Gln Thr Arg Arg Val Pro Val
[5705] 1 5
[5706] <210> 174
[5707] <211> 5
[5708] <212> PRT

[5709] <213> 人工序列
[5710] <220>
[5711] <223> 核心CM共有3序列
[5712] <400> 174
[5713] Pro Pro Leu Gly Arg
[5714] 1 5
[5715] <210> 175
[5716] <211> 6
[5717] <212> PRT
[5718] <213> 人工序列
[5719] <220>
[5720] <223> 扩展的核心CM共有3序列
[5721] <400> 175
[5722] Gly Pro Pro Leu Gly Arg
[5723] 1 5
[5724] <210> 176
[5725] <211> 6
[5726] <212> PRT
[5727] <213> 人工序列
[5728] <220>
[5729] <223> 扩展的核心CM共有3序列
[5730] <400> 176
[5731] Ser Pro Pro Leu Gly Arg
[5732] 1 5
[5733] <210> 177
[5734] <211> 7
[5735] <212> PRT
[5736] <213> 人工序列
[5737] <220>
[5738] <223> 扩展的核心CM共有3序列
[5739] <400> 177
[5740] Cys Gly Pro Pro Leu Gly Arg
[5741] 1 5
[5742] <210> 178
[5743] <211> 7
[5744] <212> PRT
[5745] <213> 人工序列
[5746] <220>
[5747] <223> 扩展的核心CM共有3序列
[5748] <400> 178
[5749] Cys Ser Pro Pro Leu Gly Arg
[5750] 1 5

[5751]	<210>	179
[5752]	<211>	7
[5753]	<212>	PRT
[5754]	<213>	人工序列
[5755]	<220>	
[5756]	<223>	扩展的核心CM共有3序列
[5757]	<400>	179
[5758]	Gly Gly Pro Pro Leu Gly Arg	
[5759]	1	5
[5760]	<210>	180
[5761]	<211>	7
[5762]	<212>	PRT
[5763]	<213>	人工序列
[5764]	<220>	
[5765]	<223>	扩展的核心CM共有3序列
[5766]	<400>	180
[5767]	Gly Ser Pro Pro Leu Gly Arg	
[5768]	1	5
[5769]	<210>	181
[5770]	<211>	7
[5771]	<212>	PRT
[5772]	<213>	人工序列
[5773]	<220>	
[5774]	<223>	扩展的核心CM共有3序列
[5775]	<400>	181
[5776]	Ser Gly Pro Pro Leu Gly Arg	
[5777]	1	5
[5778]	<210>	182
[5779]	<211>	7
[5780]	<212>	PRT
[5781]	<213>	人工序列
[5782]	<220>	
[5783]	<223>	扩展的核心CM共有3序列
[5784]	<400>	182
[5785]	Ser Ser Pro Pro Leu Gly Arg	
[5786]	1	5
[5787]	<210>	183
[5788]	<211>	8
[5789]	<212>	PRT
[5790]	<213>	人工序列
[5791]	<220>	
[5792]	<223>	扩展的核心CM共有3序列

[5793]	<400>	183
[5794]	Gly Cys Gly Pro Pro Leu Gly Arg	
[5795]	1	5
[5796]	<210>	184
[5797]	<211>	8
[5798]	<212>	PRT
[5799]	<213>	人工序列
[5800]	<220>	
[5801]	<223>	扩展的核心CM共有3序列
[5802]	<400>	184
[5803]	Gly Cys Ser Pro Pro Leu Gly Arg	
[5804]	1	5
[5805]	<210>	185
[5806]	<211>	8
[5807]	<212>	PRT
[5808]	<213>	人工序列
[5809]	<220>	
[5810]	<223>	扩展的核心CM共有3序列
[5811]	<400>	185
[5812]	Gly Gly Gly Pro Pro Leu Gly Arg	
[5813]	1	5
[5814]	<210>	186
[5815]	<211>	8
[5816]	<212>	PRT
[5817]	<213>	人工序列
[5818]	<220>	
[5819]	<223>	扩展的核心CM共有3序列
[5820]	<400>	186
[5821]	Gly Gly Ser Pro Pro Leu Gly Arg	
[5822]	1	5
[5823]	<210>	187
[5824]	<211>	8
[5825]	<212>	PRT
[5826]	<213>	人工序列
[5827]	<220>	
[5828]	<223>	扩展的核心CM共有3序列
[5829]	<400>	187
[5830]	Gly Ser Gly Pro Pro Leu Gly Arg	
[5831]	1	5
[5832]	<210>	188
[5833]	<211>	8
[5834]	<212>	PRT

[5835] <213> 人工序列
[5836] <220>
[5837] <223> 扩展的核心CM共有3序列
[5838] <400> 188
[5839] Gly Ser Ser Pro Pro Leu Gly Arg
[5840] 1 5
[5841] <210> 189
[5842] <211> 8
[5843] <212> PRT
[5844] <213> 人工序列
[5845] <220>
[5846] <223> 扩展的核心CM共有3序列
[5847] <400> 189
[5848] Ser Cys Gly Pro Pro Leu Gly Arg
[5849] 1 5
[5850] <210> 190
[5851] <211> 8
[5852] <212> PRT
[5853] <213> 人工序列
[5854] <220>
[5855] <223> 扩展的核心CM共有3序列
[5856] <400> 190
[5857] Ser Cys Ser Pro Pro Leu Gly Arg
[5858] 1 5
[5859] <210> 191
[5860] <211> 8
[5861] <212> PRT
[5862] <213> 人工序列
[5863] <220>
[5864] <223> 扩展的核心CM共有3序列
[5865] <400> 191
[5866] Ser Gly Gly Pro Pro Leu Gly Arg
[5867] 1 5
[5868] <210> 192
[5869] <211> 8
[5870] <212> PRT
[5871] <213> 人工序列
[5872] <220>
[5873] <223> 扩展的核心CM共有3序列
[5874] <400> 192
[5875] Ser Gly Ser Pro Pro Leu Gly Arg
[5876] 1 5

[5877] <210> 193
[5878] <211> 8
[5879] <212> PRT
[5880] <213> 人工序列
[5881] <220>
[5882] <223> 扩展的核心CM共有3序列
[5883] <400> 193
[5884] Ser Ser Gly Pro Pro Leu Gly Arg
[5885] 1 5
[5886] <210> 194
[5887] <211> 8
[5888] <212> PRT
[5889] <213> 人工序列
[5890] <220>
[5891] <223> 扩展的核心CM共有3序列
[5892] <400> 194
[5893] Ser Ser Ser Pro Pro Leu Gly Arg
[5894] 1 5
[5895] <210> 195
[5896] <211> 5
[5897] <212> PRT
[5898] <213> 人工序列
[5899] <220>
[5900] <223> 核心CM共有4序列
[5901] <400> 195
[5902] Leu Arg Ser Gly Trp
[5903] 1 5
[5904] <210> 196
[5905] <211> 6
[5906] <212> PRT
[5907] <213> 人工序列
[5908] <220>
[5909] <223> 扩展的核心CM共有4序列
[5910] <400> 196
[5911] Met Leu Arg Ser Gly Trp
[5912] 1 5
[5913] <210> 197
[5914] <211> 7
[5915] <212> PRT
[5916] <213> 人工序列
[5917] <220>
[5918] <223> 扩展的核心CM共有4序列

[5919] <400> 197
[5920] Met Leu Arg Ser Gly Trp Arg
[5921] 1 5
[5922] <210> 198
[5923] <211> 8
[5924] <212> PRT
[5925] <213> 人工序列
[5926] <220>
[5927] <223> 扩展的核心CM共有4序列
[5928] <400> 198
[5929] Met Leu Arg Ser Gly Trp Arg Gly
[5930] 1 5
[5931] <210> 199
[5932] <211> 8
[5933] <212> PRT
[5934] <213> 人工序列
[5935] <220>
[5936] <223> 扩展的核心CM共有4序列
[5937] <400> 199
[5938] Met Leu Arg Ser Gly Trp Arg Leu
[5939] 1 5
[5940] <210> 200
[5941] <211> 8
[5942] <212> PRT
[5943] <213> 人工序列
[5944] <220>
[5945] <223> 扩展的核心CM共有4序列
[5946] <400> 200
[5947] Met Leu Arg Ser Gly Trp Arg Ser
[5948] 1 5
[5949] <210> 201
[5950] <211> 5
[5951] <212> PRT
[5952] <213> 人工序列
[5953] <220>
[5954] <223> 核心CM共有5序列
[5955] <400> 201
[5956] Val Ser Arg Ser Ala
[5957] 1 5
[5958] <210> 202
[5959] <211> 6
[5960] <212> PRT

[5961]	<213>	人工序列
[5962]	<220>	
[5963]	<223>	扩展的核心CM共有5序列
[5964]	<400>	202
[5965]	Ile Val Ser Arg Ser Ala	
[5966]	1	5
[5967]	<210>	203
[5968]	<211>	7
[5969]	<212>	PRT
[5970]	<213>	人工序列
[5971]	<220>	
[5972]	<223>	扩展的核心CM共有5序列
[5973]	<400>	203
[5974]	Tyr Ile Val Ser Arg Ser Ala	
[5975]	1	5
[5976]	<210>	204
[5977]	<211>	8
[5978]	<212>	PRT
[5979]	<213>	人工序列
[5980]	<220>	
[5981]	<223>	扩展的核心CM共有5序列
[5982]	<400>	204
[5983]	Gln Tyr Ile Val Ser Arg Ser Ala	
[5984]	1	5
[5985]	<210>	205
[5986]	<211>	5
[5987]	<212>	PRT
[5988]	<213>	人工序列
[5989]	<220>	
[5990]	<223>	核心CM共有6序列
[5991]	<400>	205
[5992]	Ala Leu Arg Ala Pro	
[5993]	1	5
[5994]	<210>	206
[5995]	<211>	6
[5996]	<212>	PRT
[5997]	<213>	人工序列
[5998]	<220>	
[5999]	<223>	扩展的核心CM共有6序列
[6000]	<400>	206
[6001]	Arg Ala Leu Arg Ala Pro	
[6002]	1	5

[6003]	<210>	207
[6004]	<211>	5
[6005]	<212>	PRT
[6006]	<213>	人工序列
[6007]	<220>	
[6008]	<223>	核心CM共有7序列
[6009]	<400>	207
[6010]	Pro Ala Gly Arg Arg	
[6011]	1	5
[6012]	<210>	208
[6013]	<211>	6
[6014]	<212>	PRT
[6015]	<213>	人工序列
[6016]	<220>	
[6017]	<223>	扩展的核心CM共有7序列
[6018]	<400>	208
[6019]	Pro Ala Gly Arg Arg Ser	
[6020]	1	5
[6021]	<210>	209
[6022]	<211>	7
[6023]	<212>	PRT
[6024]	<213>	人工序列
[6025]	<220>	
[6026]	<223>	扩展的核心CM共有7序列
[6027]	<400>	209
[6028]	Pro Ala Gly Arg Arg Ser Leu	
[6029]	1	5
[6030]	<210>	210
[6031]	<211>	7
[6032]	<212>	PRT
[6033]	<213>	人工序列
[6034]	<220>	
[6035]	<223>	扩展的核心CM共有7序列
[6036]	<400>	210
[6037]	Val Pro Ala Gly Arg Arg Ser	
[6038]	1	5
[6039]	<210>	211
[6040]	<211>	8
[6041]	<212>	PRT
[6042]	<213>	人工序列
[6043]	<220>	
[6044]	<223>	扩展的核心CM共有7序列

[6045] <400> 211
[6046] Val Pro Ala Gly Arg Arg Ser Leu
[6047] 1 5
[6048] <210> 212
[6049] <211> 5
[6050] <212> PRT
[6051] <213> 人工序列
[6052] <220>
[6053] <223> 核心CM共有8序列
[6054] <400> 212
[6055] Gly Arg Ser Met Leu
[6056] 1 5
[6057] <210> 213
[6058] <211> 6
[6059] <212> PRT
[6060] <213> 人工序列
[6061] <220>
[6062] <223> 扩展的核心CM共有8序列
[6063] <400> 213
[6064] Gly Arg Ser Met Leu Leu
[6065] 1 5
[6066] <210> 214
[6067] <211> 6
[6068] <212> PRT
[6069] <213> 人工序列
[6070] <220>
[6071] <223> 扩展的核心CM共有8序列
[6072] <400> 214
[6073] Gly Arg Ser Met Leu Met
[6074] 1 5
[6075] <210> 215
[6076] <211> 7
[6077] <212> PRT
[6078] <213> 人工序列
[6079] <220>
[6080] <223> 扩展的核心CM共有8序列
[6081] <400> 215
[6082] Gly Arg Ser Met Leu Leu Gly
[6083] 1 5
[6084] <210> 216
[6085] <211> 7
[6086] <212> PRT

[6087]	<213>	人工序列
[6088]	<220>	
[6089]	<223>	扩展的核心CM共有8序列
[6090]	<400>	216
[6091]	Gly Arg Ser Met Leu Leu Pro	
[6092]	1	5
[6093]	<210>	217
[6094]	<211>	7
[6095]	<212>	PRT
[6096]	<213>	人工序列
[6097]	<220>	
[6098]	<223>	扩展的核心CM共有8序列
[6099]	<400>	217
[6100]	Gly Arg Ser Met Leu Leu Ser	
[6101]	1	5
[6102]	<210>	218
[6103]	<211>	7
[6104]	<212>	PRT
[6105]	<213>	人工序列
[6106]	<220>	
[6107]	<223>	扩展的核心CM共有8序列
[6108]	<400>	218
[6109]	Gly Arg Ser Met Leu Met Gly	
[6110]	1	5
[6111]	<210>	219
[6112]	<211>	7
[6113]	<212>	PRT
[6114]	<213>	人工序列
[6115]	<220>	
[6116]	<223>	扩展的核心CM共有8序列
[6117]	<400>	219
[6118]	Gly Arg Ser Met Leu Met Pro	
[6119]	1	5
[6120]	<210>	220
[6121]	<211>	7
[6122]	<212>	PRT
[6123]	<213>	人工序列
[6124]	<220>	
[6125]	<223>	扩展的核心CM共有8序列
[6126]	<400>	220
[6127]	Gly Arg Ser Met Leu Met Ser	
[6128]	1	5

[6129]	<210>	221
[6130]	<211>	8
[6131]	<212>	PRT
[6132]	<213>	人工序列
[6133]	<220>	
[6134]	<223>	扩展的核心CM共有8序列
[6135]	<400>	221
[6136]	Gly Arg Ser Met Leu Leu Gly Gly	
[6137]	1	5
[6138]	<210>	222
[6139]	<211>	8
[6140]	<212>	PRT
[6141]	<213>	人工序列
[6142]	<220>	
[6143]	<223>	扩展的核心CM共有8序列
[6144]	<400>	222
[6145]	Gly Arg Ser Met Leu Leu Pro Gly	
[6146]	1	5
[6147]	<210>	223
[6148]	<211>	8
[6149]	<212>	PRT
[6150]	<213>	人工序列
[6151]	<220>	
[6152]	<223>	扩展的核心CM共有8序列
[6153]	<400>	223
[6154]	Gly Arg Ser Met Leu Leu Ser Gly	
[6155]	1	5
[6156]	<210>	224
[6157]	<211>	8
[6158]	<212>	PRT
[6159]	<213>	人工序列
[6160]	<220>	
[6161]	<223>	扩展的核心CM共有8序列
[6162]	<400>	224
[6163]	Gly Arg Ser Met Leu Met Gly Gly	
[6164]	1	5
[6165]	<210>	225
[6166]	<211>	8
[6167]	<212>	PRT
[6168]	<213>	人工序列
[6169]	<220>	
[6170]	<223>	扩展的核心CM共有8序列

[6171] <400> 225
[6172] Gly Arg Ser Met Leu Met Pro Gly
[6173] 1 5
[6174] <210> 226
[6175] <211> 8
[6176] <212> PRT
[6177] <213> 人工序列
[6178] <220>
[6179] <223> 扩展的核心CM共有8序列
[6180] <400> 226
[6181] Gly Arg Ser Met Leu Met Ser Gly
[6182] 1 5
[6183] <210> 227
[6184] <211> 8
[6185] <212> PRT
[6186] <213> 人工序列
[6187] <220>
[6188] <223> 扩展的核心CM共有8序列
[6189] <400> 227
[6190] Gly Arg Ser Met Leu Leu Gly Pro
[6191] 1 5
[6192] <210> 228
[6193] <211> 8
[6194] <212> PRT
[6195] <213> 人工序列
[6196] <220>
[6197] <223> 扩展的核心CM共有8序列
[6198] <400> 228
[6199] Gly Arg Ser Met Leu Leu Pro Pro
[6200] 1 5
[6201] <210> 229
[6202] <211> 8
[6203] <212> PRT
[6204] <213> 人工序列
[6205] <220>
[6206] <223> 扩展的核心CM共有8序列
[6207] <400> 229
[6208] Gly Arg Ser Met Leu Leu Ser Pro
[6209] 1 5
[6210] <210> 230
[6211] <211> 8
[6212] <212> PRT

[6213]	<213>	人工序列
[6214]	<220>	
[6215]	<223>	扩展的核心CM共有8序列
[6216]	<400>	230
[6217]	Gly Arg Ser Met Leu Met Gly Pro	
[6218]	1	5
[6219]	<210>	231
[6220]	<211>	8
[6221]	<212>	PRT
[6222]	<213>	人工序列
[6223]	<220>	
[6224]	<223>	扩展的核心CM共有8序列
[6225]	<400>	231
[6226]	Gly Arg Ser Met Leu Met Pro Pro	
[6227]	1	5
[6228]	<210>	232
[6229]	<211>	8
[6230]	<212>	PRT
[6231]	<213>	人工序列
[6232]	<220>	
[6233]	<223>	扩展的核心CM共有8序列
[6234]	<400>	232
[6235]	Gly Arg Ser Met Leu Met Ser Pro	
[6236]	1	5
[6237]	<210>	233
[6238]	<211>	8
[6239]	<212>	PRT
[6240]	<213>	人工序列
[6241]	<220>	
[6242]	<223>	扩展的核心CM共有8序列
[6243]	<400>	233
[6244]	Gly Arg Ser Met Leu Leu Gly Ser	
[6245]	1	5
[6246]	<210>	234
[6247]	<211>	8
[6248]	<212>	PRT
[6249]	<213>	人工序列
[6250]	<220>	
[6251]	<223>	扩展的核心CM共有8序列
[6252]	<400>	234
[6253]	Gly Arg Ser Met Leu Leu Pro Ser	
[6254]	1	5

[6255]	<210>	235
[6256]	<211>	8
[6257]	<212>	PRT
[6258]	<213>	人工序列
[6259]	<220>	
[6260]	<223>	扩展的核心CM共有8序列
[6261]	<400>	235
[6262]	Gly Arg Ser Met Leu Leu Ser Ser	
[6263]	1	5
[6264]	<210>	236
[6265]	<211>	8
[6266]	<212>	PRT
[6267]	<213>	人工序列
[6268]	<220>	
[6269]	<223>	扩展的核心CM共有8序列
[6270]	<400>	236
[6271]	Gly Arg Ser Met Leu Met Gly Ser	
[6272]	1	5
[6273]	<210>	237
[6274]	<211>	8
[6275]	<212>	PRT
[6276]	<213>	人工序列
[6277]	<220>	
[6278]	<223>	扩展的核心CM共有8序列
[6279]	<400>	237
[6280]	Gly Arg Ser Met Leu Met Pro Ser	
[6281]	1	5
[6282]	<210>	238
[6283]	<211>	8
[6284]	<212>	PRT
[6285]	<213>	人工序列
[6286]	<220>	
[6287]	<223>	扩展的核心CM共有8序列
[6288]	<400>	238
[6289]	Gly Arg Ser Met Leu Met Ser Ser	
[6290]	1	5
[6291]	<210>	239
[6292]	<211>	5
[6293]	<212>	PRT
[6294]	<213>	人工序列
[6295]	<220>	
[6296]	<223>	核心CM共有9序列

[6297]	<400>	239
[6298]	Leu Ala Arg Ala Gly	
[6299]	1	5
[6300]	<210>	240
[6301]	<211>	6
[6302]	<212>	PRT
[6303]	<213>	人工序列
[6304]	<220>	
[6305]	<223>	扩展的核心CM共有9序列
[6306]	<400>	240
[6307]	Leu Ala Arg Ala Gly Ile	
[6308]	1	5
[6309]	<210>	241
[6310]	<211>	6
[6311]	<212>	PRT
[6312]	<213>	人工序列
[6313]	<220>	
[6314]	<223>	扩展的核心CM共有9序列
[6315]	<400>	241
[6316]	Leu Ala Arg Ala Gly Leu	
[6317]	1	5
[6318]	<210>	242
[6319]	<211>	7
[6320]	<212>	PRT
[6321]	<213>	人工序列
[6322]	<220>	
[6323]	<223>	扩展的核心CM共有9序列
[6324]	<400>	242
[6325]	Pro Leu Ala Arg Ala Gly Ile	
[6326]	1	5
[6327]	<210>	243
[6328]	<211>	7
[6329]	<212>	PRT
[6330]	<213>	人工序列
[6331]	<220>	
[6332]	<223>	扩展的核心CM共有9序列
[6333]	<400>	243
[6334]	Pro Leu Ala Arg Ala Gly Leu	
[6335]	1	5
[6336]	<210>	244
[6337]	<211>	8
[6338]	<212>	PRT

[6339] <213> 人工序列
[6340] <220>
[6341] <223> 扩展的核心CM共有9序列
[6342] <400> 244
[6343] Arg Pro Leu Ala Arg Ala Gly Ile
[6344] 1 5
[6345] <210> 245
[6346] <211> 8
[6347] <212> PRT
[6348] <213> 人工序列
[6349] <220>
[6350] <223> 扩展的核心CM共有9序列
[6351] <400> 245
[6352] Arg Pro Leu Ala Arg Ala Gly Leu
[6353] 1 5
[6354] <210> 246
[6355] <211> 5
[6356] <212> PRT
[6357] <213> 人工序列
[6358] <220>
[6359] <223> 核心CM共有10序列
[6360] <400> 246
[6361] Glu Ser Arg Arg Trp
[6362] 1 5
[6363] <210> 247
[6364] <211> 6
[6365] <212> PRT
[6366] <213> 人工序列
[6367] <220>
[6368] <223> 扩展的核心CM共有10序列
[6369] <400> 247
[6370] Glu Ser Arg Arg Trp Met
[6371] 1 5
[6372] <210> 248
[6373] <211> 7
[6374] <212> PRT
[6375] <213> 人工序列
[6376] <220>
[6377] <223> 扩展的核心CM共有10序列
[6378] <400> 248
[6379] Glu Ser Arg Arg Trp Met Pro
[6380] 1 5

[6381]	<210>	249
[6382]	<211>	8
[6383]	<212>	PRT
[6384]	<213>	人工序列
[6385]	<220>	
[6386]	<223>	扩展的核心CM共有10序列
[6387]	<400>	249
[6388]	Pro Glu Ser Arg Arg Trp Met Pro	
[6389]	1	5
[6390]	<210>	250
[6391]	<211>	8
[6392]	<212>	PRT
[6393]	<213>	人工序列
[6394]	<220>	
[6395]	<223>	
[6396]	<400>	250
[6397]	Ile Leu Pro Arg Ser Pro Ala Phe	
[6398]	1	5
[6399]	<210>	251
[6400]	<211>	8
[6401]	<212>	PRT
[6402]	<213>	人工序列
[6403]	<220>	
[6404]	<223>	可裂解部分
[6405]	<400>	251
[6406]	Val Ala Gly Arg Ser Met Arg Pro	
[6407]	1	5
[6408]	<210>	252
[6409]	<211>	8
[6410]	<212>	PRT
[6411]	<213>	人工序列
[6412]	<220>	
[6413]	<223>	可裂解部分
[6414]	<400>	252
[6415]	Val Val Pro Glu Gly Arg Arg Ser	
[6416]	1	5
[6417]	<210>	253
[6418]	<211>	8
[6419]	<212>	PRT
[6420]	<213>	人工序列
[6421]	<220>	
[6422]	<223>	可裂解部分

[6423]	<400>	253
[6424]	Gln Gly Arg Ala Ile Thr Phe Ile	
[6425]	1	5
[6426]	<210>	254
[6427]	<211>	8
[6428]	<212>	PRT
[6429]	<213>	人工序列
[6430]	<220>	
[6431]	<223>	可裂解部分
[6432]	<400>	254
[6433]	Val Leu Ser Lys Gln Met Ser Phe	
[6434]	1	5
[6435]	<210>	255
[6436]	<211>	8
[6437]	<212>	PRT
[6438]	<213>	人工序列
[6439]	<220>	
[6440]	<223>	可裂解部分
[6441]	<400>	255
[6442]	Leu Lys Gly Arg Ser Tyr Tyr Tyr	
[6443]	1	5
[6444]	<210>	256
[6445]	<211>	8
[6446]	<212>	PRT
[6447]	<213>	人工序列
[6448]	<220>	
[6449]	<223>	可裂解部分
[6450]	<400>	256
[6451]	Lys Arg Met Pro Val Gln Phe Leu	
[6452]	1	5
[6453]	<210>	257
[6454]	<211>	8
[6455]	<212>	PRT
[6456]	<213>	人工序列
[6457]	<220>	
[6458]	<223>	可裂解部分
[6459]	<400>	257
[6460]	Pro Gln His Arg Ile Val Ser Phe	
[6461]	1	5
[6462]	<210>	258
[6463]	<211>	8
[6464]	<212>	PRT

[6465] <213> 人工序列
[6466] <220>
[6467] <223> 可裂解部分
[6468] <400> 258
[6469] Tyr Lys Lys Phe Val Gly Ser Leu
[6470] 1 5
[6471] <210> 259
[6472] <211> 8
[6473] <212> PRT
[6474] <213> 人工序列
[6475] <220>
[6476] <223> 可裂解部分
[6477] <400> 259
[6478] His Met Met Gln Tyr Ala Arg His
[6479] 1 5
[6480] <210> 260
[6481] <211> 8
[6482] <212> PRT
[6483] <213> 人工序列
[6484] <220>
[6485] <223> 可裂解部分
[6486] <400> 260
[6487] Ile Pro Phe Ser Trp Ser Arg Phe
[6488] 1 5
[6489] <210> 261
[6490] <211> 8
[6491] <212> PRT
[6492] <213> 人工序列
[6493] <220>
[6494] <223> 可裂解部分
[6495] <400> 261
[6496] Leu Ser Gln Ala Arg Trp Arg Lys
[6497] 1 5
[6498] <210> 262
[6499] <211> 8
[6500] <212> PRT
[6501] <213> 人工序列
[6502] <220>
[6503] <223> 可裂解部分
[6504] <400> 262
[6505] Asp Ile Ser His Trp Arg Arg Ser
[6506] 1 5

[6507] <210> 263
[6508] <211> 8
[6509] <212> PRT
[6510] <213> 人工序列
[6511] <220>
[6512] <223> 可裂解部分
[6513] <400> 263
[6514] Arg Lys Thr Val Gln His Trp Trp
[6515] 1 5
[6516] <210> 264
[6517] <211> 8
[6518] <212> PRT
[6519] <213> 人工序列
[6520] <220>
[6521] <223> 可裂解部分
[6522] <400> 264
[6523] Arg Phe Tyr Arg Asn Gln Phe Phe
[6524] 1 5
[6525] <210> 265
[6526] <211> 8
[6527] <212> PRT
[6528] <213> 人工序列
[6529] <220>
[6530] <223> 可裂解部分
[6531] <400> 265
[6532] Arg Ser Leu Val Phe Ala Pro Ile
[6533] 1 5
[6534] <210> 266
[6535] <211> 8
[6536] <212> PRT
[6537] <213> 人工序列
[6538] <220>
[6539] <223> 可裂解部分
[6540] <400> 266
[6541] Arg Ser Pro Ser Arg Leu Lys Cys
[6542] 1 5
[6543] <210> 267
[6544] <211> 8
[6545] <212> PRT
[6546] <213> 人工序列
[6547] <220>
[6548] <223> 可裂解部分

[6549] <400> 267
[6550] Arg Lys Met Pro Asn Ile Thr Val
[6551] 1 5
[6552] <210> 268
[6553] <211> 8
[6554] <212> PRT
[6555] <213> 人工序列
[6556] <220>
[6557] <223> uPA和/或蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有序列 11
[6558] <220>
[6559] <221> misc_feature
[6560] <222> (1) .. (1)
[6561] <223> Xaa 可以是 Asp, Ile, Leu, Arg, Ser 或 Val
[6562] <220>
[6563] <221> misc_feature
[6564] <222> (2) .. (2)
[6565] <223> Xaa 可以是 Cys, Gly, His, Ile, Lys, Asn, Arg, Ser, Thr 或 Tyr
[6566] <220>
[6567] <221> misc_feature
[6568] <222> (3) .. (3)
[6569] <223> Xaa 可以是 Asp, Gly 或 Ser
[6570] <220>
[6571] <221> misc_feature
[6572] <222> (4) .. (4)
[6573] <223> Xaa 可以是 Arg
[6574] <220>
[6575] <221> misc_feature
[6576] <222> (5) .. (5)
[6577] <223> Xaa 可以是 Phe 或 Ser
[6578] <220>
[6579] <221> misc_feature
[6580] <222> (6) .. (6)
[6581] <223> Xaa 可以是 Ala, Asp, Gly, His, Ile, Leu, Thr 或 Val
[6582] <220>
[6583] <221> misc_feature
[6584] <222> (7) .. (7)
[6585] <223> Xaa 可以是 His, Ile, Asn, Arg, Ser 或 Thr
[6586] <220>
[6587] <221> misc_feature
[6588] <222> (8) .. (8)
[6589] <223> Xaa 可以是 His, Leu, Met, Arg, Val 或 Tyr
[6590] <400> 268

[6591] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[6592] 1 5
[6593] <210> 269
[6594] <211> 8
[6595] <212> PRT
[6596] <213> 人工序列
[6597] <220>
[6598] <223> uPA和/或蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有11的亚属
[6599] <220>
[6600] <221> misc_feature
[6601] <222> (1) .. (1)
[6602] <223> Xaa 可以是 Asp, Leu, Ser 或 Val
[6603] <220>
[6604] <221> misc_feature
[6605] <222> (2) .. (2)
[6606] <223> Xaa 可以是 Cys, Gly, Asn, Arg, Ser 或 Thr
[6607] <220>
[6608] <221> misc_feature
[6609] <222> (3) .. (3)
[6610] <223> Xaa 可以是 Asp, Gly 或 Ser
[6611] <220>
[6612] <221> misc_feature
[6613] <222> (4) .. (4)
[6614] <223> Xaa 可以是 Arg
[6615] <220>
[6616] <221> misc_feature
[6617] <222> (5) .. (5)
[6618] <223> Xaa 可以是 Phe 或 Ser
[6619] <220>
[6620] <221> misc_feature
[6621] <222> (6) .. (6)
[6622] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, Ile, Leu, Thr 或 Val
[6623] <220>
[6624] <221> misc_feature
[6625] <222> (7) .. (7)
[6626] <223> Xaa 可以是 His, Ile, Asn 或 Ser
[6627] <220>
[6628] <221> misc_feature
[6629] <222> (8) .. (8)
[6630] <223> Xaa 可以是 His, Met, Arg 或 Tyr
[6631] <400> 269
[6632] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

[6633]	1	5
[6634]	<210>	270
[6635]	<211>	8
[6636]	<212>	PRT
[6637]	<213>	人工序列
[6638]	<220>	
[6639]	<223>	uPA和/或蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有11的亚属
[6640]	<220>	
[6641]	<221>	misc_feature
[6642]	<222>	(1) .. (1)
[6643]	<223>	Xaa 可以是 Leu 或 Val
[6644]	<220>	
[6645]	<221>	misc_feature
[6646]	<222>	(2) .. (2)
[6647]	<223>	Xaa 可以是 Gly, His, Lys, Asn, Ser 或 Thr
[6648]	<220>	
[6649]	<221>	misc_feature
[6650]	<222>	(3) .. (3)
[6651]	<223>	Xaa 可以是 Gly
[6652]	<220>	
[6653]	<221>	misc_feature
[6654]	<222>	(4) .. (4)
[6655]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[6656]	<220>	
[6657]	<221>	misc_feature
[6658]	<222>	(5) .. (5)
[6659]	<223>	Xaa 可以是 Ser
[6660]	<220>	
[6661]	<221>	misc_feature
[6662]	<222>	(6) .. (6)
[6663]	<223>	Xaa 可以是 Ala 或 Asp
[6664]	<220>	
[6665]	<221>	misc_feature
[6666]	<222>	(7) .. (7)
[6667]	<223>	Xaa 可以是 Asn 或 Arg
[6668]	<220>	
[6669]	<221>	misc_feature
[6670]	<222>	(8) .. (8)
[6671]	<223>	Xaa 可以是 His 或 Tyr
[6672]	<400>	270
[6673]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	
[6674]	1	5

[6675]	<210>	271
[6676]	<211>	8
[6677]	<212>	PRT
[6678]	<213>	人工序列
[6679]	<220>	
[6680]	<223>	uPA和/或蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有11的亚属
[6681]	<220>	
[6682]	<221>	misc_feature
[6683]	<222>	(1) .. (1)
[6684]	<223>	Xaa 可以是 Leu 或 Val
[6685]	<220>	
[6686]	<221>	misc_feature
[6687]	<222>	(2) .. (2)
[6688]	<223>	Xaa 可以是 Gly, His, Asn 或 Ser
[6689]	<220>	
[6690]	<221>	misc_feature
[6691]	<222>	(3) .. (3)
[6692]	<223>	Xaa 可以是 Gly
[6693]	<220>	
[6694]	<221>	misc_feature
[6695]	<222>	(4) .. (4)
[6696]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[6697]	<220>	
[6698]	<221>	misc_feature
[6699]	<222>	(5) .. (5)
[6700]	<223>	Xaa 可以是 Ser
[6701]	<220>	
[6702]	<221>	misc_feature
[6703]	<222>	(6) .. (6)
[6704]	<223>	Xaa 可以是 Ala 或 Asp
[6705]	<220>	
[6706]	<221>	misc_feature
[6707]	<222>	(7) .. (7)
[6708]	<223>	Xaa 可以是 Asn
[6709]	<220>	
[6710]	<221>	misc_feature
[6711]	<222>	(8) .. (8)
[6712]	<223>	Xaa 可以是 His
[6713]	<400>	271
[6714]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	
[6715]	1	5
[6716]	<210>	272

[6717] <211> 8
 [6718] <212> PRT
 [6719] <213> 人工序列
 [6720] <220>
 [6721] <223> uPA和/或蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有11的亚属
 [6722] <220>
 [6723] <221> misc_feature
 [6724] <222> (1) .. (1)
 [6725] <223> Xaa 可以是 Leu 或 Val
 [6726] <220>
 [6727] <221> misc_feature
 [6728] <222> (2) .. (2)
 [6729] <223> Xaa 可以是 Ser
 [6730] <220>
 [6731] <221> misc_feature
 [6732] <222> (3) .. (3)
 [6733] <223> Xaa 可以是 Gly
 [6734] <220>
 [6735] <221> misc_feature
 [6736] <222> (4) .. (4)
 [6737] <223> Xaa 可以是 Arg
 [6738] <220>
 [6739] <221> misc_feature
 [6740] <222> (5) .. (5)
 [6741] <223> Xaa 可以是 Ser
 [6742] <220>
 [6743] <221> misc_feature
 [6744] <222> (6) .. (6)
 [6745] <223> Xaa 可以是 Ala 或 Asp
 [6746] <220>
 [6747] <221> misc_feature
 [6748] <222> (7) .. (7)
 [6749] <223> Xaa 可以是 Asn
 [6750] <220>
 [6751] <221> misc_feature
 [6752] <222> (8) .. (8)
 [6753] <223> Xaa 可以是 His
 [6754] <400> 272
 [6755] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 [6756] 1 5
 [6757] <210> 273
 [6758] <211> 8

[6759]	<212>	PRT
[6760]	<213>	人工序列
[6761]	<220>	
[6762]	<223>	uPA和/或蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有11的亚属
[6763]	<220>	
[6764]	<221>	misc_feature
[6765]	<222>	(1) .. (1)
[6766]	<223>	Xaa 可以是 Leu 或 Val
[6767]	<220>	
[6768]	<221>	misc_feature
[6769]	<222>	(2) .. (2)
[6770]	<223>	Xaa 可以是 Gly 或 Ser
[6771]	<220>	
[6772]	<221>	misc_feature
[6773]	<222>	(3) .. (3)
[6774]	<223>	Xaa 可以是 Gly
[6775]	<220>	
[6776]	<221>	misc_feature
[6777]	<222>	(4) .. (4)
[6778]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[6779]	<220>	
[6780]	<221>	misc_feature
[6781]	<222>	(5) .. (5)
[6782]	<223>	Xaa 可以是 Ser
[6783]	<220>	
[6784]	<221>	misc_feature
[6785]	<222>	(6) .. (6)
[6786]	<223>	Xaa 可以是 Ala
[6787]	<220>	
[6788]	<221>	misc_feature
[6789]	<222>	(7) .. (7)
[6790]	<223>	Xaa 可以是 Asn
[6791]	<220>	
[6792]	<221>	misc_feature
[6793]	<222>	(8) .. (8)
[6794]	<223>	Xaa 可以是 His
[6795]	<400>	273
[6796]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	
[6797]	1	5
[6798]	<210>	274
[6799]	<211>	8
[6800]	<212>	PRT

[6801]	<213>	人工序列
[6802]	<220>	
[6803]	<223>	uPA和/或蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有序列 12
[6804]	<220>	
[6805]	<221>	misc_feature
[6806]	<222>	(1) .. (1)
[6807]	<223>	Xaa 可以是 Asp, Ile, Leu, Arg, Ser 或 Val
[6808]	<220>	
[6809]	<221>	misc_feature
[6810]	<222>	(2) .. (2)
[6811]	<223>	Xaa 可以是 Cys, Gly, His, Ile, Lys, Asn, Arg, Ser, Thr 或 Tyr
[6812]	<220>	
[6813]	<221>	misc_feature
[6814]	<222>	(3) .. (3)
[6815]	<223>	Xaa 可以是 Asp, Gly 或 Ser
[6816]	<220>	
[6817]	<221>	misc_feature
[6818]	<222>	(4) .. (4)
[6819]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[6820]	<220>	
[6821]	<221>	misc_feature
[6822]	<222>	(5) .. (5)
[6823]	<223>	Xaa 可以是 Phe 或 Ser
[6824]	<220>	
[6825]	<221>	misc_feature
[6826]	<222>	(6) .. (6)
[6827]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Asp, Gly, His, Ile, Leu, Thr 或 Val
[6828]	<220>	
[6829]	<221>	misc_feature
[6830]	<222>	(7) .. (7)
[6831]	<223>	Xaa 可以是 His, Ile, Asn, Arg, Ser 或 Thr
[6832]	<220>	
[6833]	<221>	misc_feature
[6834]	<222>	(8) .. (8)
[6835]	<223>	Xaa 可以是 His, Leu, Met, Arg, Val 或 Tyr
[6836]	<400>	274
[6837]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	
[6838]	1	5
[6839]	<210>	275
[6840]	<211>	8
[6841]	<212>	PRT
[6842]	<213>	人工序列

[6843] <220>
[6844] <223> uPA和/或蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有12的亚属
[6845] <220>
[6846] <221> misc_feature
[6847] <222> (1) .. (1)
[6848] <223> Xaa 可以是 Leu
[6849] <220>
[6850] <221> misc_feature
[6851] <222> (2) .. (2)
[6852] <223> Xaa 可以是 Asn, Ser 或 Thr
[6853] <220>
[6854] <221> misc_feature
[6855] <222> (3) .. (3)
[6856] <223> Xaa 可以是 Gly
[6857] <220>
[6858] <221> misc_feature
[6859] <222> (4) .. (4)
[6860] <223> Xaa 可以是 Arg
[6861] <220>
[6862] <221> misc_feature
[6863] <222> (5) .. (5)
[6864] <223> Xaa 可以是 Ser
[6865] <220>
[6866] <221> misc_feature
[6867] <222> (6) .. (6)
[6868] <223> Xaa 可以是 Ala, Asp 或 His
[6869] <220>
[6870] <221> misc_feature
[6871] <222> (7) .. (7)
[6872] <223> Xaa 可以是 Asn 或 Arg
[6873] <220>
[6874] <221> misc_feature
[6875] <222> (8) .. (8)
[6876] <223> Xaa 可以是 His, Leu, Val 或 Tyr
[6877] <400> 275
[6878] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[6879] 1 5
[6880] <210> 276
[6881] <211> 8
[6882] <212> PRT
[6883] <213> 人工序列
[6884] <220>

[6885] <223> uPA和/或蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有12的亚属
 [6886] <220>
 [6887] <221> misc_feature
 [6888] <222> (1) .. (1)
 [6889] <223> Xaa 可以是 Leu 或 Val
 [6890] <220>
 [6891] <221> misc_feature
 [6892] <222> (2) .. (2)
 [6893] <223> Xaa 可以是 Gly, His, Lys, Asn, Ser 或 Thr
 [6894] <220>
 [6895] <221> misc_feature
 [6896] <222> (3) .. (3)
 [6897] <223> Xaa 可以是 Gly
 [6898] <220>
 [6899] <221> misc_feature
 [6900] <222> (4) .. (4)
 [6901] <223> Xaa 可以是 Arg
 [6902] <220>
 [6903] <221> misc_feature
 [6904] <222> (5) .. (5)
 [6905] <223> Xaa 可以是 Ser
 [6906] <220>
 [6907] <221> misc_feature
 [6908] <222> (6) .. (6)
 [6909] <223> Xaa 可以是 Ala 或 Asp
 [6910] <220>
 [6911] <221> misc_feature
 [6912] <222> (7) .. (7)
 [6913] <223> Xaa 可以是 Asn 或 Arg
 [6914] <220>
 [6915] <221> misc_feature
 [6916] <222> (8) .. (8)
 [6917] <223> Xaa 可以是 His 或 Tyr
 [6918] <400> 276
 [6919] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 [6920] 1 5
 [6921] <210> 277
 [6922] <211> 8
 [6923] <212> PRT
 [6924] <213> 人工序列
 [6925] <220>
 [6926] <223> uPA和/或蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有12的亚属

[6927] <220>
[6928] <221> misc_feature
[6929] <222> (1) .. (1)
[6930] <223> Xaa 可以是 Leu 或 Val
[6931] <220>
[6932] <221> misc_feature
[6933] <222> (2) .. (2)
[6934] <223> Xaa 可以是 Gly, His, Asn 或 Ser
[6935] <220>
[6936] <221> misc_feature
[6937] <222> (3) .. (3)
[6938] <223> Xaa 可以是 Gly
[6939] <220>
[6940] <221> misc_feature
[6941] <222> (4) .. (4)
[6942] <223> Xaa 可以是 Arg
[6943] <220>
[6944] <221> misc_feature
[6945] <222> (5) .. (5)
[6946] <223> Xaa 可以是 Ser
[6947] <220>
[6948] <221> misc_feature
[6949] <222> (6) .. (6)
[6950] <223> Xaa 可以是 Ala 或 Asp
[6951] <220>
[6952] <221> misc_feature
[6953] <222> (7) .. (7)
[6954] <223> Xaa 可以是 Asn
[6955] <220>
[6956] <221> misc_feature
[6957] <222> (8) .. (8)
[6958] <223> Xaa 可以是 His
[6959] <400> 277
[6960] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[6961] 1 5
[6962] <210> 278
[6963] <211> 8
[6964] <212> PRT
[6965] <213> 人工序列
[6966] <220>
[6967] <223> uPA和/或蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有12的亚属
[6968] <220>

[6969] <221> misc_feature
[6970] <222> (1) .. (1)
[6971] <223> Xaa 可以是 Leu 或 Val
[6972] <220>
[6973] <221> misc_feature
[6974] <222> (2) .. (2)
[6975] <223> Xaa 可以是 Ser
[6976] <220>
[6977] <221> misc_feature
[6978] <222> (3) .. (3)
[6979] <223> Xaa 可以是 Gly
[6980] <220>
[6981] <221> misc_feature
[6982] <222> (4) .. (4)
[6983] <223> Xaa 可以是 Arg
[6984] <220>
[6985] <221> misc_feature
[6986] <222> (5) .. (5)
[6987] <223> Xaa 可以是 Ser
[6988] <220>
[6989] <221> misc_feature
[6990] <222> (6) .. (6)
[6991] <223> Xaa 可以是 Ala 或 Asp
[6992] <220>
[6993] <221> misc_feature
[6994] <222> (7) .. (7)
[6995] <223> Xaa 可以是 Asn
[6996] <220>
[6997] <221> misc_feature
[6998] <222> (8) .. (8)
[6999] <223> Xaa 可以是 His
[7000] <400> 278
[7001] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[7002] 1 5
[7003] <210> 279
[7004] <211> 8
[7005] <212> PRT
[7006] <213> 人工序列
[7007] <220>
[7008] <223> uPA和/或蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有12的亚属
[7009] <220>
[7010] <221> misc_feature

[7011]	<222>	(1) .. (1)
[7012]	<223>	Xaa 可以是 Leu
[7013]	<220>	
[7014]	<221>	misc_feature
[7015]	<222>	(2) .. (2)
[7016]	<223>	Xaa 可以是 Asn 或 Ser
[7017]	<220>	
[7018]	<221>	misc_feature
[7019]	<222>	(3) .. (3)
[7020]	<223>	Xaa 可以是 Gly
[7021]	<220>	
[7022]	<221>	misc_feature
[7023]	<222>	(4) .. (4)
[7024]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[7025]	<220>	
[7026]	<221>	misc_feature
[7027]	<222>	(5) .. (5)
[7028]	<223>	Xaa 可以是 Ser
[7029]	<220>	
[7030]	<221>	misc_feature
[7031]	<222>	(6) .. (6)
[7032]	<223>	Xaa 可以是 Ala 或 Asp
[7033]	<220>	
[7034]	<221>	misc_feature
[7035]	<222>	(7) .. (7)
[7036]	<223>	Xaa 可以是 Asn 或 Arg
[7037]	<220>	
[7038]	<221>	misc_feature
[7039]	<222>	(8) .. (8)
[7040]	<223>	Xaa 可以是 His
[7041]	<400>	279
[7042]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	
[7043]	1	5
[7044]	<210>	280
[7045]	<211>	8
[7046]	<212>	PRT
[7047]	<213>	人工序列
[7048]	<220>	
[7049]	<223>	uPA和/或蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有序列 13
[7050]	<220>	
[7051]	<221>	misc_feature
[7052]	<222>	(1) .. (1)

[7053]	<223>	Xaa 可以是 Cys, Gly, His, Leu, Pro, Arg, Ser, Thr 或 Val
[7054]	<220>	
[7055]	<221>	misc_feature
[7056]	<222>	(2) .. (2)
[7057]	<223>	Xaa 可以是 Ile, Leu, Met, Asn, Ser, Thr, Val 或 Tyr
[7058]	<220>	
[7059]	<221>	misc_feature
[7060]	<222>	(3) .. (3)
[7061]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Asp, Glu, Gly, Lys, Arg 或 Val
[7062]	<220>	
[7063]	<221>	misc_feature
[7064]	<222>	(4) .. (4)
[7065]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Cys, Gly, His, Leu, Arg, Ser, Thr 或 Val
[7066]	<220>	
[7067]	<221>	misc_feature
[7068]	<222>	(5) .. (5)
[7069]	<223>	Xaa 可以是 Cys, Phe, Pro, Ser, Thr, Val 或 Tyr
[7070]	<220>	
[7071]	<221>	misc_feature
[7072]	<222>	(6) .. (6)
[7073]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Asp, Glu, Gly, His, Asn, Thr, Val 或 Tyr
[7074]	<220>	
[7075]	<221>	misc_feature
[7076]	<222>	(7) .. (7)
[7077]	<223>	Xaa 可以是 Asp, Glu, His, Lys, Asn, Gln, Arg, Ser, Thr
[7078]	<220>	
[7079]	<221>	misc_feature
[7080]	<222>	(8) .. (8)
[7081]	<223>	Xaa 可以是 His, Leu, Asn, Arg, Ser, Val 或 Tyr
[7082]	<400>	280
[7083]		Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[7084]	1	5
[7085]	<210>	281
[7086]	<211>	8
[7087]	<212>	PRT
[7088]	<213>	人工序列
[7089]	<220>	
[7090]	<223>	uPA和/或蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有13的亚属
[7091]	<220>	
[7092]	<221>	misc_feature
[7093]	<222>	(1) .. (1)
[7094]	<223>	Xaa 可以是 Cys 或 Arg

[7095]	<220>	
[7096]	<221>	misc_feature
[7097]	<222>	(2) .. (2)
[7098]	<223>	Xaa 可以是 Ile, Ser 或 Tyr
[7099]	<220>	
[7100]	<221>	misc_feature
[7101]	<222>	(3) .. (3)
[7102]	<223>	Xaa 可以是 Gly 或 Arg
[7103]	<220>	
[7104]	<221>	misc_feature
[7105]	<222>	(4) .. (4)
[7106]	<223>	Xaa 可以是 Arg 或 Ser
[7107]	<220>	
[7108]	<221>	misc_feature
[7109]	<222>	(5) .. (5)
[7110]	<223>	Xaa 可以是 Phe, Pro 或 Ser
[7111]	<220>	
[7112]	<221>	misc_feature
[7113]	<222>	(6) .. (6)
[7114]	<223>	Xaa 可以是 Asp, Gly 或 His
[7115]	<220>	
[7116]	<221>	misc_feature
[7117]	<222>	(7) .. (7)
[7118]	<223>	Xaa 可以是 His 或 Asn
[7119]	<220>	
[7120]	<221>	misc_feature
[7121]	<222>	(8) .. (8)
[7122]	<223>	Xaa 可以是 His
[7123]	<400>	281
[7124]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	
[7125]	1	5
[7126]	<210>	282
[7127]	<211>	8
[7128]	<212>	PRT
[7129]	<213>	人工序列
[7130]	<220>	
[7131]	<223>	uPA和/或蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有13的亚属
[7132]	<220>	
[7133]	<221>	misc_feature
[7134]	<222>	(1) .. (1)
[7135]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[7136]	<220>	

[7137] <221> misc_feature
[7138] <222> (2) .. (2)
[7139] <223> Xaa 可以是 Ile
[7140] <220>
[7141] <221> misc_feature
[7142] <222> (3) .. (3)
[7143] <223> Xaa 可以是 Gly
[7144] <220>
[7145] <221> misc_feature
[7146] <222> (4) .. (4)
[7147] <223> Xaa 可以是 Arg
[7148] <220>
[7149] <221> misc_feature
[7150] <222> (5) .. (5)
[7151] <223> Xaa 可以是 Ser
[7152] <220>
[7153] <221> misc_feature
[7154] <222> (6) .. (6)
[7155] <223> Xaa 可以是 Asp 或 His
[7156] <220>
[7157] <221> misc_feature
[7158] <222> (7) .. (7)
[7159] <223> Xaa 可以是 Asn
[7160] <220>
[7161] <221> misc_feature
[7162] <222> (8) .. (8)
[7163] <223> Xaa 可以是 His
[7164] <400> 282
[7165] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[7166] 1 5
[7167] <210> 283
[7168] <211> 8
[7169] <212> PRT
[7170] <213> 人工序列
[7171] <220>
[7172] <223> uPA和/或蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有序列 14
[7173] <220>
[7174] <221> misc_feature
[7175] <222> (1) .. (1)
[7176] <223> Xaa 可以是 Leu, Arg, Thr 或 Val
[7177] <220>
[7178] <221> misc_feature

[7179]	<222>	(2) .. (2)
[7180]	<223>	Xaa 可以是 Glu, Gly, Ile, Asn, Arg 或 Ser
[7181]	<220>	
[7182]	<221>	misc_feature
[7183]	<222>	(3) .. (3)
[7184]	<223>	Xaa 可以是 Gly
[7185]	<220>	
[7186]	<221>	misc_feature
[7187]	<222>	(4) .. (4)
[7188]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[7189]	<220>	
[7190]	<221>	misc_feature
[7191]	<222>	(5) .. (5)
[7192]	<223>	Xaa 可以是 Pro 或 Ser
[7193]	<220>	
[7194]	<221>	misc_feature
[7195]	<222>	(6) .. (6)
[7196]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Gly 或 Tyr
[7197]	<220>	
[7198]	<221>	misc_feature
[7199]	<222>	(7) .. (7)
[7200]	<223>	Xaa 可以是 Glu, Lys, Asn 或 Tyr
[7201]	<220>	
[7202]	<221>	misc_feature
[7203]	<222>	(8) .. (8)
[7204]	<223>	Xaa 可以是 Pro, Gln 或 Ser
[7205]	<400>	283
[7206]		Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[7207]	1	5
[7208]	<210>	284
[7209]	<211>	8
[7210]	<212>	PRT
[7211]	<213>	人工序列
[7212]	<220>	
[7213]	<223>	uPA和/或蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有14的亚属
[7214]	<220>	
[7215]	<221>	misc_feature
[7216]	<222>	(1) .. (1)
[7217]	<223>	Xaa 可以是 Leu 或 Thr
[7218]	<220>	
[7219]	<221>	misc_feature
[7220]	<222>	(2) .. (2)

[7221]	<223>	Xaa 可以是 Glu, Arg 或 Ser
[7222]	<220>	
[7223]	<221>	misc_feature
[7224]	<222>	(3) .. (3)
[7225]	<223>	Xaa 可以是 Gly
[7226]	<220>	
[7227]	<221>	misc_feature
[7228]	<222>	(4) .. (4)
[7229]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[7230]	<220>	
[7231]	<221>	misc_feature
[7232]	<222>	(5) .. (5)
[7233]	<223>	Xaa 可以是 Pro 或 Ser
[7234]	<220>	
[7235]	<221>	misc_feature
[7236]	<222>	(6) .. (6)
[7237]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Gly 或 Tyr
[7238]	<220>	
[7239]	<221>	misc_feature
[7240]	<222>	(7) .. (7)
[7241]	<223>	Xaa 可以是 Glu 或 Asn
[7242]	<220>	
[7243]	<221>	misc_feature
[7244]	<222>	(8) .. (8)
[7245]	<223>	Xaa 可以是 Pro, Gln 或 Ser
[7246]	<400>	284
[7247]		Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[7248]	1	5
[7249]	<210>	285
[7250]	<211>	8
[7251]	<212>	PRT
[7252]	<213>	人工序列
[7253]	<220>	
[7254]	<223>	uPA和/或蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有14的亚属
[7255]	<220>	
[7256]	<221>	misc_feature
[7257]	<222>	(1) .. (1)
[7258]	<223>	Xaa 可以是 Leu, Thr 或 Val
[7259]	<220>	
[7260]	<221>	misc_feature
[7261]	<222>	(2) .. (2)
[7262]	<223>	Xaa 可以是 Arg 或 Ser

[7263]	<220>	
[7264]	<221>	misc_feature
[7265]	<222>	(3) .. (3)
[7266]	<223>	Xaa 可以是 Gly
[7267]	<220>	
[7268]	<221>	misc_feature
[7269]	<222>	(4) .. (4)
[7270]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[7271]	<220>	
[7272]	<221>	misc_feature
[7273]	<222>	(5) .. (5)
[7274]	<223>	Xaa 可以是 Ser
[7275]	<220>	
[7276]	<221>	misc_feature
[7277]	<222>	(6) .. (6)
[7278]	<223>	Xaa 可以是 Ala 或 Gly
[7279]	<220>	
[7280]	<221>	misc_feature
[7281]	<222>	(7) .. (7)
[7282]	<223>	Xaa 可以是 Lys, Asn 或 Tyr
[7283]	<220>	
[7284]	<221>	misc_feature
[7285]	<222>	(8) .. (8)
[7286]	<223>	Xaa 可以是 Pro
[7287]	<400>	285
[7288]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	
[7289]	1	5
[7290]	<210>	286
[7291]	<211>	8
[7292]	<212>	PRT
[7293]	<213>	人工序列
[7294]	<220>	
[7295]	<223>	uPA和/或蛋白裂解酶可裂解的核心CM共有14的亚属
[7296]	<220>	
[7297]	<221>	misc_feature
[7298]	<222>	(1) .. (1)
[7299]	<223>	Xaa 可以是 Leu 或 Thr
[7300]	<220>	
[7301]	<221>	misc_feature
[7302]	<222>	(2) .. (2)
[7303]	<223>	Xaa 可以是 Ser
[7304]	<220>	

[7305]	<221>	misc_feature
[7306]	<222>	(3) .. (3)
[7307]	<223>	Xaa 可以是 Gly
[7308]	<220>	
[7309]	<221>	misc_feature
[7310]	<222>	(4) .. (4)
[7311]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[7312]	<220>	
[7313]	<221>	misc_feature
[7314]	<222>	(5) .. (5)
[7315]	<223>	Xaa 可以是 Ser
[7316]	<220>	
[7317]	<221>	misc_feature
[7318]	<222>	(6) .. (6)
[7319]	<223>	Xaa 可以是 Ala 或 Gly
[7320]	<220>	
[7321]	<221>	misc_feature
[7322]	<222>	(7) .. (7)
[7323]	<223>	Xaa 可以是 Asn
[7324]	<220>	
[7325]	<221>	misc_feature
[7326]	<222>	(8) .. (8)
[7327]	<223>	Xaa 可以是 Pro
[7328]	<400>	286
[7329]		Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[7330]	1	5
[7331]	<210>	287
[7332]	<211>	12
[7333]	<212>	PRT
[7334]	<213>	人工序列
[7335]	<220>	
[7336]	<223>	uPA和/或蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有序列 11
[7337]	<220>	
[7338]	<221>	misc_feature
[7339]	<222>	(1) .. (1)
[7340]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Asp, Gly, Lys, Leu, Asn, Arg, Ser, Thr 或 Val
[7341]	<220>	
[7342]	<221>	misc_feature
[7343]	<222>	(2) .. (2)
[7344]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Gly, Lys, Met, Pro, Gln, Arg, Ser 或 Thr
[7345]	<220>	
[7346]	<221>	misc_feature

[7347]	<222>	(3) .. (3)
[7348]	<223>	Xaa 可以是 Asp, Ile, Leu, Arg, Ser 或 Val
[7349]	<220>	
[7350]	<221>	misc_feature
[7351]	<222>	(4) .. (4)
[7352]	<223>	Xaa 可以是 Cys, Gly, His, Ile, Lys, Asn, Arg, Ser, Thr 或 Tyr
[7353]	<220>	
[7354]	<221>	misc_feature
[7355]	<222>	(5) .. (5)
[7356]	<223>	Xaa 可以是 Asp, Gly 或 Ser
[7357]	<220>	
[7358]	<221>	misc_feature
[7359]	<222>	(6) .. (6)
[7360]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[7361]	<220>	
[7362]	<221>	misc_feature
[7363]	<222>	(7) .. (7)
[7364]	<223>	Xaa 可以是 Phe 或 Ser
[7365]	<220>	
[7366]	<221>	misc_feature
[7367]	<222>	(8) .. (8)
[7368]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Asp, Gly, His, Ile, Leu, Thr 或 Val
[7369]	<220>	
[7370]	<221>	misc_feature
[7371]	<222>	(9) .. (9)
[7372]	<223>	Xaa 可以是 His, Ile, Asn, Arg, Ser 或 Thr
[7373]	<220>	
[7374]	<221>	misc_feature
[7375]	<222>	(10) .. (10)
[7376]	<223>	Xaa 可以是 His, Leu, Met, Arg, Val 或 Tyr
[7377]	<220>	
[7378]	<221>	misc_feature
[7379]	<222>	(11) .. (11)
[7380]	<223>	Xaa 可以是 Glu, Gly, Lys, Asn, Gln, Arg 或 Val
[7381]	<220>	
[7382]	<221>	misc_feature
[7383]	<222>	(12) .. (12)
[7384]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Gly, Lys, Leu, Gln, Arg 或 Ser
[7385]	<400>	287
[7386]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	
[7387]	1	5 10
[7388]	<210>	288

[7389]	<211>	12
[7390]	<212>	PRT
[7391]	<213>	人工序列
[7392]	<220>	
[7393]	<223>	uPA和/或蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有11的亚属
[7394]	<220>	
[7395]	<221>	misc_feature
[7396]	<222>	(1) .. (1)
[7397]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Asp, Gly, Lys, Asn, Ser 或 Val
[7398]	<220>	
[7399]	<221>	misc_feature
[7400]	<222>	(2) .. (2)
[7401]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Gly, Lys, Met, Arg, Ser 或 Thr
[7402]	<220>	
[7403]	<221>	misc_feature
[7404]	<222>	(3) .. (3)
[7405]	<223>	Xaa 可以是 Asp, Leu, Ser 或 Val
[7406]	<220>	
[7407]	<221>	misc_feature
[7408]	<222>	(4) .. (4)
[7409]	<223>	Xaa 可以是 Cys, Gly, Asn, Arg, Ser 或 Thr
[7410]	<220>	
[7411]	<221>	misc_feature
[7412]	<222>	(5) .. (5)
[7413]	<223>	Xaa 可以是 Asp, Gly 或 Ser
[7414]	<220>	
[7415]	<221>	misc_feature
[7416]	<222>	(6) .. (6)
[7417]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[7418]	<220>	
[7419]	<221>	misc_feature
[7420]	<222>	(7) .. (7)
[7421]	<223>	Xaa 可以是 Phe 或 Ser
[7422]	<220>	
[7423]	<221>	misc_feature
[7424]	<222>	(8) .. (8)
[7425]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Gly, Ile, Leu, Thr 或 Val
[7426]	<220>	
[7427]	<221>	misc_feature
[7428]	<222>	(9) .. (9)
[7429]	<223>	Xaa 可以是 His, Ile, Asn 或 Ser
[7430]	<220>	

[7431] <221> misc_feature
[7432] <222> (10) .. (10)
[7433] <223> Xaa 可以是 His, Met, Arg 或 Tyr
[7434] <220>
[7435] <221> misc_feature
[7436] <222> (11) .. (11)
[7437] <223> Xaa 可以是 Glu, Gly, Lys 或 Arg
[7438] <220>
[7439] <221> misc_feature
[7440] <222> (12) .. (12)
[7441] <223> Xaa 可以是 Lys, Arg 或 Ser
[7442] <400> 288
[7443] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[7444] 1 5 10
[7445] <210> 289
[7446] <211> 12
[7447] <212> PRT
[7448] <213> 人工序列
[7449] <220>
[7450] <223> uPA和/或蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有11的亚属
[7451] <220>
[7452] <221> misc_feature
[7453] <222> (1) .. (1)
[7454] <223> Xaa 可以是 Ala, Asp, Gly, Asn, Arg 或 Thr
[7455] <220>
[7456] <221> misc_feature
[7457] <222> (2) .. (2)
[7458] <223> Xaa 可以是 Gly, Lys, Pro, Arg, Ser 或 Thr
[7459] <220>
[7460] <221> misc_feature
[7461] <222> (3) .. (3)
[7462] <223> Xaa 可以是 Leu 或 Val
[7463] <220>
[7464] <221> misc_feature
[7465] <222> (4) .. (4)
[7466] <223> Xaa 可以是 Gly, His, Lys, Asn, Ser 或 Thr
[7467] <220>
[7468] <221> misc_feature
[7469] <222> (5) .. (5)
[7470] <223> Xaa 可以是 Gly
[7471] <220>
[7472] <221> misc_feature

[7473]	<222>	(6) .. (6)
[7474]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[7475]	<220>	
[7476]	<221>	misc_feature
[7477]	<222>	(7) .. (7)
[7478]	<223>	Xaa 可以是 Ser
[7479]	<220>	
[7480]	<221>	misc_feature
[7481]	<222>	(8) .. (8)
[7482]	<223>	Xaa 可以是 Ala 或 Asp
[7483]	<220>	
[7484]	<221>	misc_feature
[7485]	<222>	(9) .. (9)
[7486]	<223>	Xaa 可以是 Asn 或 Arg
[7487]	<220>	
[7488]	<221>	misc_feature
[7489]	<222>	(10) .. (10)
[7490]	<223>	Xaa 可以是 His 或 Tyr
[7491]	<220>	
[7492]	<221>	misc_feature
[7493]	<222>	(11) .. (11)
[7494]	<223>	Xaa 可以是 Glu, Lys, Asn, Gln 或 Arg
[7495]	<220>	
[7496]	<221>	misc_feature
[7497]	<222>	(12) .. (12)
[7498]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Lys 或 Arg
[7499]	<400>	289
[7500]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	
[7501]	1	5 10
[7502]	<210>	290
[7503]	<211>	12
[7504]	<212>	PRT
[7505]	<213>	人工序列
[7506]	<220>	
[7507]	<223>	uPA和/或蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有11的亚属
[7508]	<220>	
[7509]	<221>	misc_feature
[7510]	<222>	(1) .. (1)
[7511]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Asp, Gly 或 Arg
[7512]	<220>	
[7513]	<221>	misc_feature
[7514]	<222>	(2) .. (2)

[7515] <223> Xaa 可以是 Lys, Pro, Arg 或 Thr
[7516] <220>
[7517] <221> misc_feature
[7518] <222> (3) .. (3)
[7519] <223> Xaa 可以是 Leu 或 Val
[7520] <220>
[7521] <221> misc_feature
[7522] <222> (4) .. (4)
[7523] <223> Xaa 可以是 Gly, His, Asn 或 Ser
[7524] <220>
[7525] <221> misc_feature
[7526] <222> (5) .. (5)
[7527] <223> Xaa 可以是 Gly
[7528] <220>
[7529] <221> misc_feature
[7530] <222> (6) .. (6)
[7531] <223> Xaa 可以是 Arg
[7532] <220>
[7533] <221> misc_feature
[7534] <222> (7) .. (7)
[7535] <223> Xaa 可以是 Ser
[7536] <220>
[7537] <221> misc_feature
[7538] <222> (8) .. (8)
[7539] <223> Xaa 可以是 Ala 或 Asp
[7540] <220>
[7541] <221> misc_feature
[7542] <222> (9) .. (9)
[7543] <223> Xaa 可以是 Asn
[7544] <220>
[7545] <221> misc_feature
[7546] <222> (10) .. (10)
[7547] <223> Xaa 可以是 His
[7548] <220>
[7549] <221> misc_feature
[7550] <222> (11) .. (11)
[7551] <223> Xaa 可以是 Lys, Asn 或 Arg
[7552] <220>
[7553] <221> misc_feature
[7554] <222> (12) .. (12)
[7555] <223> Xaa 可以是 Ala, Lys 或 Arg
[7556] <400> 290

[7557]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[7558]	1 5 10
[7559]	<210> 291
[7560]	<211> 12
[7561]	<212> PRT
[7562]	<213> 人工序列
[7563]	<220>
[7564]	<223> uPA和/或蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有11的亚属
[7565]	<220>
[7566]	<221> misc_feature
[7567]	<222> (1) .. (1)
[7568]	<223> Xaa 可以是 Ala 或 Asp
[7569]	<220>
[7570]	<221> misc_feature
[7571]	<222> (2) .. (2)
[7572]	<223> Xaa 可以是 Lys, Pro 或 Arg
[7573]	<220>
[7574]	<221> misc_feature
[7575]	<222> (3) .. (3)
[7576]	<223> Xaa 可以是 Leu 或 Val
[7577]	<220>
[7578]	<221> misc_feature
[7579]	<222> (4) .. (4)
[7580]	<223> Xaa 可以是 Ser
[7581]	<220>
[7582]	<221> misc_feature
[7583]	<222> (5) .. (5)
[7584]	<223> Xaa 可以是 Gly
[7585]	<220>
[7586]	<221> misc_feature
[7587]	<222> (6) .. (6)
[7588]	<223> Xaa 可以是 Arg
[7589]	<220>
[7590]	<221> misc_feature
[7591]	<222> (7) .. (7)
[7592]	<223> Xaa 可以是 Ser
[7593]	<220>
[7594]	<221> misc_feature
[7595]	<222> (8) .. (8)
[7596]	<223> Xaa 可以是 Ala 或 Asp
[7597]	<220>
[7598]	<221> misc_feature

[7599] <222> (9) .. (9)
[7600] <223> Xaa 可以是 Asn
[7601] <220>
[7602] <221> misc_feature
[7603] <222> (10) .. (10)
[7604] <223> Xaa 可以是 His
[7605] <220>
[7606] <221> misc_feature
[7607] <222> (11) .. (11)
[7608] <223> Xaa 可以是 Lys 或 Arg
[7609] <220>
[7610] <221> misc_feature
[7611] <222> (12) .. (12)
[7612] <223> Xaa 可以是 Lys 或 Arg
[7613] <400> 291
[7614] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[7615] 1 5 10
[7616] <210> 292
[7617] <211> 12
[7618] <212> PRT
[7619] <213> 人工序列
[7620] <220>
[7621] <223> uPA和/或蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有11的亚属
[7622] <220>
[7623] <221> misc_feature
[7624] <222> (1) .. (1)
[7625] <223> Xaa 可以是 Asp, Gly 或 Asn
[7626] <220>
[7627] <221> misc_feature
[7628] <222> (2) .. (2)
[7629] <223> Xaa 可以是 Lys, Arg 或 Ser
[7630] <220>
[7631] <221> misc_feature
[7632] <222> (3) .. (3)
[7633] <223> Xaa 可以是 Leu 或 Val
[7634] <220>
[7635] <221> misc_feature
[7636] <222> (4) .. (4)
[7637] <223> Xaa 可以是 Gly 或 Ser
[7638] <220>
[7639] <221> misc_feature
[7640] <222> (5) .. (5)

[7641]	<223>	Xaa 可以是 Gly
[7642]	<220>	
[7643]	<221>	misc_feature
[7644]	<222>	(6) .. (6)
[7645]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[7646]	<220>	
[7647]	<221>	misc_feature
[7648]	<222>	(7) .. (7)
[7649]	<223>	Xaa 可以是 Ser
[7650]	<220>	
[7651]	<221>	misc_feature
[7652]	<222>	(8) .. (8)
[7653]	<223>	Xaa 可以是 Ala
[7654]	<220>	
[7655]	<221>	misc_feature
[7656]	<222>	(9) .. (9)
[7657]	<223>	Xaa 可以是 Asn
[7658]	<220>	
[7659]	<221>	misc_feature
[7660]	<222>	(10) .. (10)
[7661]	<223>	Xaa 可以是 His
[7662]	<220>	
[7663]	<221>	misc_feature
[7664]	<222>	(11) .. (11)
[7665]	<223>	Xaa 可以是 Lys
[7666]	<220>	
[7667]	<221>	misc_feature
[7668]	<222>	(12) .. (12)
[7669]	<223>	Xaa 可以是 Lys
[7670]	<400>	292
[7671]		Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[7672]	1	5 10
[7673]	<210>	293
[7674]	<211>	12
[7675]	<212>	PRT
[7676]	<213>	人工序列
[7677]	<220>	
[7678]	<223>	uPA和/或蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有序列 12
[7679]	<220>	
[7680]	<221>	misc_feature
[7681]	<222>	(1) .. (1)
[7682]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Asp, Gly, Lys, Leu, Asn, Arg, Ser, Thr 或 Val

[7683]	<220>	
[7684]	<221>	misc_feature
[7685]	<222>	(2) .. (2)
[7686]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Gly, Lys, Met, Pro, Gln, Arg, Ser 或 Thr
[7687]	<220>	
[7688]	<221>	misc_feature
[7689]	<222>	(3) .. (3)
[7690]	<223>	Xaa 可以是 Asp, Ile, Leu, Arg, Ser 或 Val
[7691]	<220>	
[7692]	<221>	misc_feature
[7693]	<222>	(4) .. (4)
[7694]	<223>	Xaa 可以是 Cys, Gly, His, Ile, Lys, Asn, Arg, Ser, Thr 或 Tyr
[7695]	<220>	
[7696]	<221>	misc_feature
[7697]	<222>	(5) .. (5)
[7698]	<223>	Xaa 可以是 Asp, Gly 或 Ser
[7699]	<220>	
[7700]	<221>	misc_feature
[7701]	<222>	(6) .. (6)
[7702]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[7703]	<220>	
[7704]	<221>	misc_feature
[7705]	<222>	(7) .. (7)
[7706]	<223>	Xaa 可以是 Phe 或 Ser
[7707]	<220>	
[7708]	<221>	misc_feature
[7709]	<222>	(8) .. (8)
[7710]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Asp, Gly, His, Ile, Leu, Thr 或 Val
[7711]	<220>	
[7712]	<221>	misc_feature
[7713]	<222>	(9) .. (9)
[7714]	<223>	Xaa 可以是 His, Ile, Asn, Arg, Ser 或 Thr
[7715]	<220>	
[7716]	<221>	misc_feature
[7717]	<222>	(10) .. (10)
[7718]	<223>	Xaa 可以是 His, Leu, Met, Arg, Val 或 Tyr
[7719]	<220>	
[7720]	<221>	misc_feature
[7721]	<222>	(11) .. (11)
[7722]	<223>	Xaa 可以是 Glu, Gly, Lys, Asn, Gln, Arg 或 Val
[7723]	<220>	
[7724]	<221>	misc_feature

[7725]	<222>	(12) .. (12)
[7726]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Gly, Lys, Leu, Gln, Arg 或 Ser
[7727]	<400>	293
[7728]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	
[7729]	1	5 10
[7730]	<210>	294
[7731]	<211>	12
[7732]	<212>	PRT
[7733]	<213>	人工序列
[7734]	<220>	
[7735]	<223>	uPA和/或蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有12的亚属
[7736]	<220>	
[7737]	<221>	misc_feature
[7738]	<222>	(1) .. (1)
[7739]	<223>	Xaa 可以是 Asp, Gly, Lys 或 Arg
[7740]	<220>	
[7741]	<221>	misc_feature
[7742]	<222>	(2) .. (2)
[7743]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Pro 或 Arg
[7744]	<220>	
[7745]	<221>	misc_feature
[7746]	<222>	(3) .. (3)
[7747]	<223>	Xaa 可以是 Leu
[7748]	<220>	
[7749]	<221>	misc_feature
[7750]	<222>	(4) .. (4)
[7751]	<223>	Xaa 可以是 Asn, Ser 或 Thr
[7752]	<220>	
[7753]	<221>	misc_feature
[7754]	<222>	(5) .. (5)
[7755]	<223>	Xaa 可以是 Gly
[7756]	<220>	
[7757]	<221>	misc_feature
[7758]	<222>	(6) .. (6)
[7759]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[7760]	<220>	
[7761]	<221>	misc_feature
[7762]	<222>	(7) .. (7)
[7763]	<223>	Xaa 可以是 Ser
[7764]	<220>	
[7765]	<221>	misc_feature
[7766]	<222>	(8) .. (8)

- [7767] <223> Xaa 可以是 Ala, Asp 或 His
- [7768] <220>
- [7769] <221> misc_feature
- [7770] <222> (9) .. (9)
- [7771] <223> Xaa 可以是 Asn 或 Arg
- [7772] <220>
- [7773] <221> misc_feature
- [7774] <222> (10) .. (10)
- [7775] <223> Xaa 可以是 His, Leu, Val 或 Tyr
- [7776] <220>
- [7777] <221> misc_feature
- [7778] <222> (11) .. (11)
- [7779] <223> Xaa 可以是 Glu, Gly, Lys, Asn, Gln 或 Arg
- [7780] <220>
- [7781] <221> misc_feature
- [7782] <222> (12) .. (12)
- [7783] <223> Xaa 可以是 Ala, Gly, Lys, Leu, Gln 或 Arg
- [7784] <400> 294
- [7785] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
- [7786] 1 5 10
- [7787] <210> 295
- [7788] <211> 12
- [7789] <212> PRT
- [7790] <213> 人工序列
- [7791] <220>
- [7792] <223> uPA和/或蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有12的亚属
- [7793] <220>
- [7794] <221> misc_feature
- [7795] <222> (1) .. (1)
- [7796] <223> Xaa 可以是 Ala, Asp, Gly, Asn, Arg 或 Thr
- [7797] <220>
- [7798] <221> misc_feature
- [7799] <222> (2) .. (2)
- [7800] <223> Xaa 可以是 Gly, Lys, Pro, Arg, Ser 或 Thr
- [7801] <220>
- [7802] <221> misc_feature
- [7803] <222> (3) .. (3)
- [7804] <223> Xaa 可以是 Leu 或 Val
- [7805] <220>
- [7806] <221> misc_feature
- [7807] <222> (4) .. (4)
- [7808] <223> Xaa 可以是 Gly, His, Lys, Asn, Ser 或 Thr

[7809]	<220>
[7810]	<221> misc_feature
[7811]	<222> (5) .. (5)
[7812]	<223> Xaa 可以是 Gly
[7813]	<220>
[7814]	<221> misc_feature
[7815]	<222> (6) .. (6)
[7816]	<223> Xaa 可以是 Arg
[7817]	<220>
[7818]	<221> misc_feature
[7819]	<222> (7) .. (7)
[7820]	<223> Xaa 可以是 Ser
[7821]	<220>
[7822]	<221> misc_feature
[7823]	<222> (8) .. (8)
[7824]	<223> Xaa 可以是 Ala 或 Asp
[7825]	<220>
[7826]	<221> misc_feature
[7827]	<222> (9) .. (9)
[7828]	<223> Xaa 可以是 Asn 或 Arg
[7829]	<220>
[7830]	<221> misc_feature
[7831]	<222> (10) .. (10)
[7832]	<223> Xaa 可以是 His 或 Tyr
[7833]	<220>
[7834]	<221> misc_feature
[7835]	<222> (11) .. (11)
[7836]	<223> Xaa 可以是 Glu, Lys, Asn, Gln 或 Arg
[7837]	<220>
[7838]	<221> misc_feature
[7839]	<222> (12) .. (12)
[7840]	<223> Xaa 可以是 Ala, Lys 或 Arg
[7841]	<400> 295
[7842]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[7843]	1 5 10
[7844]	<210> 296
[7845]	<211> 12
[7846]	<212> PRT
[7847]	<213> 人工序列
[7848]	<220>
[7849]	<223> uPA和/或蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有12的亚属
[7850]	<220>

[7851] <221> misc_feature
[7852] <222> (1) .. (1)
[7853] <223> Xaa 可以是 Ala, Asp, Gly 或 Arg
[7854] <220>
[7855] <221> misc_feature
[7856] <222> (2) .. (2)
[7857] <223> Xaa 可以是 Lys, Pro, Arg 或 Thr
[7858] <220>
[7859] <221> misc_feature
[7860] <222> (3) .. (3)
[7861] <223> Xaa 可以是 Leu 或 Val
[7862] <220>
[7863] <221> misc_feature
[7864] <222> (4) .. (4)
[7865] <223> Xaa 可以是 Gly, His, Asn 或 Ser
[7866] <220>
[7867] <221> misc_feature
[7868] <222> (5) .. (5)
[7869] <223> Xaa 可以是 Gly
[7870] <220>
[7871] <221> misc_feature
[7872] <222> (6) .. (6)
[7873] <223> Xaa 可以是 Arg
[7874] <220>
[7875] <221> misc_feature
[7876] <222> (7) .. (7)
[7877] <223> Xaa 可以是 Ser
[7878] <220>
[7879] <221> misc_feature
[7880] <222> (8) .. (8)
[7881] <223> Xaa 可以是 Ala 或 Asp
[7882] <220>
[7883] <221> misc_feature
[7884] <222> (9) .. (9)
[7885] <223> Xaa 可以是 Asn
[7886] <220>
[7887] <221> misc_feature
[7888] <222> (10) .. (10)
[7889] <223> Xaa 可以是 His
[7890] <220>
[7891] <221> misc_feature
[7892] <222> (11) .. (11)

[7893] <223> Xaa 可以是 Lys, Asn 或 Arg
[7894] <220>
[7895] <221> misc_feature
[7896] <222> (12) .. (12)
[7897] <223> Xaa 可以是 Ala, Lys 或 Arg
[7898] <400> 296
[7899] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[7900] 1 5 10
[7901] <210> 297
[7902] <211> 12
[7903] <212> PRT
[7904] <213> 人工序列
[7905] <220>
[7906] <223> uPA和/或蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有12的亚属
[7907] <220>
[7908] <221> misc_feature
[7909] <222> (1) .. (1)
[7910] <223> Xaa 可以是 Ala 或 Asp
[7911] <220>
[7912] <221> misc_feature
[7913] <222> (2) .. (2)
[7914] <223> Xaa 可以是 Lys, Pro 或 Arg
[7915] <220>
[7916] <221> misc_feature
[7917] <222> (3) .. (3)
[7918] <223> Xaa 可以是 Leu 或 Val
[7919] <220>
[7920] <221> misc_feature
[7921] <222> (4) .. (4)
[7922] <223> Xaa 可以是 Ser
[7923] <220>
[7924] <221> misc_feature
[7925] <222> (5) .. (5)
[7926] <223> Xaa 可以是 Gly
[7927] <220>
[7928] <221> misc_feature
[7929] <222> (6) .. (6)
[7930] <223> Xaa 可以是 Arg
[7931] <220>
[7932] <221> misc_feature
[7933] <222> (7) .. (7)
[7934] <223> Xaa 可以是 Ser

[7935]	<220>	
[7936]	<221>	misc_feature
[7937]	<222>	(8) .. (8)
[7938]	<223>	Xaa 可以是 Ala 或 Asp
[7939]	<220>	
[7940]	<221>	misc_feature
[7941]	<222>	(9) .. (9)
[7942]	<223>	Xaa 可以是 Asn
[7943]	<220>	
[7944]	<221>	misc_feature
[7945]	<222>	(10) .. (10)
[7946]	<223>	Xaa 可以是 His
[7947]	<220>	
[7948]	<221>	misc_feature
[7949]	<222>	(11) .. (11)
[7950]	<223>	Xaa 可以是 Lys 或 Arg
[7951]	<220>	
[7952]	<221>	misc_feature
[7953]	<222>	(12) .. (12)
[7954]	<223>	Xaa 可以是 Lys 或 Arg
[7955]	<400>	297
[7956]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	
[7957]	1	5 10
[7958]	<210>	298
[7959]	<211>	12
[7960]	<212>	PRT
[7961]	<213>	人工序列
[7962]	<220>	
[7963]	<223>	uPA和/或蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有12的亚属
[7964]	<220>	
[7965]	<221>	misc_feature
[7966]	<222>	(1) .. (1)
[7967]	<223>	Xaa 可以是 Gly 或 Arg
[7968]	<220>	
[7969]	<221>	misc_feature
[7970]	<222>	(2) .. (2)
[7971]	<223>	Xaa 可以是 Pro
[7972]	<220>	
[7973]	<221>	misc_feature
[7974]	<222>	(3) .. (3)
[7975]	<223>	Xaa 可以是 Leu
[7976]	<220>	

[7977]	<221>	misc_feature
[7978]	<222>	(4) .. (4)
[7979]	<223>	Xaa 可以是 Asn 或 Ser
[7980]	<220>	
[7981]	<221>	misc_feature
[7982]	<222>	(5) .. (5)
[7983]	<223>	Xaa 可以是 Gly
[7984]	<220>	
[7985]	<221>	misc_feature
[7986]	<222>	(6) .. (6)
[7987]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[7988]	<220>	
[7989]	<221>	misc_feature
[7990]	<222>	(7) .. (7)
[7991]	<223>	Xaa 可以是 Ser
[7992]	<220>	
[7993]	<221>	misc_feature
[7994]	<222>	(8) .. (8)
[7995]	<223>	Xaa 可以是 Ala 或 Asp
[7996]	<220>	
[7997]	<221>	misc_feature
[7998]	<222>	(9) .. (9)
[7999]	<223>	Xaa 可以是 Asn 或 Arg
[8000]	<220>	
[8001]	<221>	misc_feature
[8002]	<222>	(10) .. (10)
[8003]	<223>	Xaa 可以是 His
[8004]	<220>	
[8005]	<221>	misc_feature
[8006]	<222>	(11) .. (11)
[8007]	<223>	Xaa 可以是 Lys, Gln 或 Arg
[8008]	<220>	
[8009]	<221>	misc_feature
[8010]	<222>	(12) .. (12)
[8011]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Lys 或 Arg
[8012]	<400>	298
[8013]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	
[8014]	1	5 10
[8015]	<210>	299
[8016]	<211>	12
[8017]	<212>	PRT
[8018]	<213>	人工序列

- [8019] <220>
[8020] <223> uPA和/或蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有序列 13
[8021] <220>
[8022] <221> misc_feature
[8023] <222> (1) .. (1)
[8024] <223> Xaa 可以是 Ala, Asp, Gly, His, Ile, Lys, Asn, Arg, Ser, Thr,
[8025] 或 Tyr
[8026] <220>
[8027] <221> misc_feature
[8028] <222> (2) .. (2)
[8029] <223> Xaa 可以是 Asp, Gly, His, Leu, Asn, Gln, Arg 或 Tyr
[8030] <220>
[8031] <221> misc_feature
[8032] <222> (3) .. (3)
[8033] <223> Xaa 可以是 Cys, Gly, His, Leu, Pro, Arg, Ser, Thr 或 Val
[8034] <220>
[8035] <221> misc_feature
[8036] <222> (4) .. (4)
[8037] <223> Xaa 可以是 Ile, Leu, Met, Asn, Ser, Thr, Val 或 Tyr
[8038] <220>
[8039] <221> misc_feature
[8040] <222> (5) .. (5)
[8041] <223> Xaa 可以是 Ala, Asp, Glu, Gly, Lys, Arg 或 Val
[8042] <220>
[8043] <221> misc_feature
[8044] <222> (6) .. (6)
[8045] <223> Xaa 可以是 Ala, Cys, Gly, His, Leu, Arg, Ser, Thr 或 Val
[8046] <220>
[8047] <221> misc_feature
[8048] <222> (7) .. (7)
[8049] <223> Xaa 可以是 Cys, Phe, Pro, Ser, Thr, Val 或 Tyr
[8050] <220>
[8051] <221> misc_feature
[8052] <222> (8) .. (8)
[8053] <223> Xaa 可以是 Ala, Asp, Glu, Gly, His, Asn, Thr, Val 或 Tyr
[8054] <220>
[8055] <221> misc_feature
[8056] <222> (9) .. (9)
[8057] <223> Xaa 可以是 Asp, Glu, His, Lys, Asn, Gln, Arg, Ser 或 Thr
[8058] <220>
[8059] <221> misc_feature
[8060] <222> (10) .. (10)

[8061]	<223>	Xaa 可以是 His, Leu, Asn, Arg, Ser, Val 或 Tyr
[8062]	<220>	
[8063]	<221>	misc_feature
[8064]	<222>	(11) .. (11)
[8065]	<223>	Xaa 可以是 Glu, Gly, Lys, Leu, Asn, Gln, Arg, Ser, Val 或 Trp
[8066]	<220>	
[8067]	<221>	misc_feature
[8068]	<222>	(12) .. (12)
[8069]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Glu, Gly, Lys, Leu, Asn, Pro, Gln, Arg 或 Trp
[8070]	<400>	299
[8071]		Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[8072]	1	5 10
[8073]	<210>	300
[8074]	<211>	12
[8075]	<212>	PRT
[8076]	<213>	人工序列
[8077]	<220>	
[8078]	<223>	uPA和/或蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有13的亚属
[8079]	<220>	
[8080]	<221>	misc_feature
[8081]	<222>	(1) .. (1)
[8082]	<223>	Xaa 可以是 Asn
[8083]	<220>	
[8084]	<221>	misc_feature
[8085]	<222>	(2) .. (2)
[8086]	<223>	Xaa 可以是 His 或 Arg
[8087]	<220>	
[8088]	<221>	misc_feature
[8089]	<222>	(3) .. (3)
[8090]	<223>	Xaa 可以是 Cys 或 Arg
[8091]	<220>	
[8092]	<221>	misc_feature
[8093]	<222>	(4) .. (4)
[8094]	<223>	Xaa 可以是 Ile, Ser 或 Tyr
[8095]	<220>	
[8096]	<221>	misc_feature
[8097]	<222>	(5) .. (5)
[8098]	<223>	Xaa 可以是 Gly 或 Arg
[8099]	<220>	
[8100]	<221>	misc_feature
[8101]	<222>	(6) .. (6)
[8102]	<223>	Xaa 可以是 Arg 或 Ser

[8103]	<220>	
[8104]	<221>	misc_feature
[8105]	<222>	(7) .. (7)
[8106]	<223>	Xaa 可以是 Phe, Pro 或 Ser
[8107]	<220>	
[8108]	<221>	misc_feature
[8109]	<222>	(8) .. (8)
[8110]	<223>	Xaa 可以是 Asp, Gly 或 His
[8111]	<220>	
[8112]	<221>	misc_feature
[8113]	<222>	(9) .. (9)
[8114]	<223>	Xaa 可以是 His 或 Asn
[8115]	<220>	
[8116]	<221>	misc_feature
[8117]	<222>	(10) .. (10)
[8118]	<223>	Xaa 可以是 His
[8119]	<220>	
[8120]	<221>	misc_feature
[8121]	<222>	(11) .. (11)
[8122]	<223>	Xaa 可以是 Glu, Lys, Arg 或 Val
[8123]	<220>	
[8124]	<221>	misc_feature
[8125]	<222>	(12) .. (12)
[8126]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Gly, Gln, Arg 或 Trp
[8127]	<400>	300
[8128]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	
[8129]	1	5 10
[8130]	<210>	301
[8131]	<211>	12
[8132]	<212>	PRT
[8133]	<213>	人工序列
[8134]	<220>	
[8135]	<223>	uPA和/或蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有13的亚属
[8136]	<220>	
[8137]	<221>	misc_feature
[8138]	<222>	(1) .. (1)
[8139]	<223>	Xaa 可以是 Asn
[8140]	<220>	
[8141]	<221>	misc_feature
[8142]	<222>	(2) .. (2)
[8143]	<223>	Xaa 可以是 His
[8144]	<220>	

[8145]	<221>	misc_feature
[8146]	<222>	(3) .. (3)
[8147]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[8148]	<220>	
[8149]	<221>	misc_feature
[8150]	<222>	(4) .. (4)
[8151]	<223>	Xaa 可以是 Ile
[8152]	<220>	
[8153]	<221>	misc_feature
[8154]	<222>	(5) .. (5)
[8155]	<223>	Xaa 可以是 Gly
[8156]	<220>	
[8157]	<221>	misc_feature
[8158]	<222>	(6) .. (6)
[8159]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[8160]	<220>	
[8161]	<221>	misc_feature
[8162]	<222>	(7) .. (7)
[8163]	<223>	Xaa 可以是 Ser
[8164]	<220>	
[8165]	<221>	misc_feature
[8166]	<222>	(8) .. (8)
[8167]	<223>	Xaa 可以是 Asp 或 His
[8168]	<220>	
[8169]	<221>	misc_feature
[8170]	<222>	(9) .. (9)
[8171]	<223>	Xaa 可以是 Asn
[8172]	<220>	
[8173]	<221>	misc_feature
[8174]	<222>	(10) .. (10)
[8175]	<223>	Xaa 可以是 His
[8176]	<220>	
[8177]	<221>	misc_feature
[8178]	<222>	(11) .. (11)
[8179]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[8180]	<220>	
[8181]	<221>	misc_feature
[8182]	<222>	(12) .. (12)
[8183]	<223>	Xaa 可以是 Gly 或 Arg
[8184]	<400>	301
[8185]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	
[8186]	1	5 10

[8187]	<210>	302
[8188]	<211>	12
[8189]	<212>	PRT
[8190]	<213>	人工序列
[8191]	<220>	
[8192]	<223>	uPA和/或蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有序列 14
[8193]	<220>	
[8194]	<221>	misc_feature
[8195]	<222>	(1) .. (1)
[8196]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Asp, Gly, Met, Asn, Pro, Arg 或 Thr
[8197]	<220>	
[8198]	<221>	misc_feature
[8199]	<222>	(2) .. (2)
[8200]	<223>	Xaa 可以是 Ala, His, Lys, Pro, Arg 或 Ser
[8201]	<220>	
[8202]	<221>	misc_feature
[8203]	<222>	(3) .. (3)
[8204]	<223>	Xaa 可以是 Leu, Arg, Thr 或 Val
[8205]	<220>	
[8206]	<221>	misc_feature
[8207]	<222>	(4) .. (4)
[8208]	<223>	Xaa 可以是 Glu, Gly, Ile, Asn, Arg 或 Ser
[8209]	<220>	
[8210]	<221>	misc_feature
[8211]	<222>	(5) .. (5)
[8212]	<223>	Xaa 可以是 Gly
[8213]	<220>	
[8214]	<221>	misc_feature
[8215]	<222>	(6) .. (6)
[8216]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[8217]	<220>	
[8218]	<221>	misc_feature
[8219]	<222>	(7) .. (7)
[8220]	<223>	Xaa 可以是 Pro 或 Ser
[8221]	<220>	
[8222]	<221>	misc_feature
[8223]	<222>	(8) .. (8)
[8224]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Gly 或 Tyr
[8225]	<220>	
[8226]	<221>	misc_feature
[8227]	<222>	(9) .. (9)
[8228]	<223>	Xaa 可以是 Glu, Lys, Asn 或 Tyr

[8229] <220>
[8230] <221> misc_feature
[8231] <222> (10) .. (10)
[8232] <223> Xaa 可以是 Pro, Gln 或 Ser
[8233] <220>
[8234] <221> misc_feature
[8235] <222> (11) .. (11)
[8236] <223> Xaa 可以是 Glu, Lys 或 Arg
[8237] <220>
[8238] <221> misc_feature
[8239] <222> (12) .. (12)
[8240] <223> Xaa 可以是 Asp, Glu, Gly, His 或 Arg
[8241] <400> 302
[8242] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[8243] 1 5 10
[8244] <210> 303
[8245] <211> 12
[8246] <212> PRT
[8247] <213> 人工序列
[8248] <220>
[8249] <223> uPA和/或蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有14的亚属
[8250] <220>
[8251] <221> misc_feature
[8252] <222> (1) .. (1)
[8253] <223> Xaa 可以是 Met, Asn, Pro, Arg 或 Thr
[8254] <220>
[8255] <221> misc_feature
[8256] <222> (2) .. (2)
[8257] <223> Xaa 可以是 Ala, Pro 或 Ser
[8258] <220>
[8259] <221> misc_feature
[8260] <222> (3) .. (3)
[8261] <223> Xaa 可以是 Leu 或 Thr
[8262] <220>
[8263] <221> misc_feature
[8264] <222> (4) .. (4)
[8265] <223> Xaa 可以是 Glu, Arg 或 Ser
[8266] <220>
[8267] <221> misc_feature
[8268] <222> (5) .. (5)
[8269] <223> Xaa 可以是 Gly
[8270] <220>

[8271]	<221>	misc_feature
[8272]	<222>	(6) .. (6)
[8273]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[8274]	<220>	
[8275]	<221>	misc_feature
[8276]	<222>	(7) .. (7)
[8277]	<223>	Xaa 可以是 Pro 或 Ser
[8278]	<220>	
[8279]	<221>	misc_feature
[8280]	<222>	(8) .. (8)
[8281]	<223>	Xaa 可以是 Ala, Gly 或 Tyr
[8282]	<220>	
[8283]	<221>	misc_feature
[8284]	<222>	(9) .. (9)
[8285]	<223>	Xaa 可以是 Glu 或 Asn
[8286]	<220>	
[8287]	<221>	misc_feature
[8288]	<222>	(10) .. (10)
[8289]	<223>	Xaa 可以是 Pro, Gln 或 Ser
[8290]	<220>	
[8291]	<221>	misc_feature
[8292]	<222>	(11) .. (11)
[8293]	<223>	Xaa 可以是 Glu, Lys, Arg
[8294]	<220>	
[8295]	<221>	misc_feature
[8296]	<222>	(12) .. (12)
[8297]	<223>	Xaa 可以是 Glu, Gly 或 Arg
[8298]	<400>	303
[8299]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	
[8300]	1	5 10
[8301]	<210>	304
[8302]	<211>	12
[8303]	<212>	PRT
[8304]	<213>	人工序列
[8305]	<220>	
[8306]	<223>	uPA和/或蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有14的亚属
[8307]	<220>	
[8308]	<221>	misc_feature
[8309]	<222>	(1) .. (1)
[8310]	<223>	Xaa 可以是 Gly, Asn 或 Thr
[8311]	<220>	
[8312]	<221>	misc_feature

[8313] <222> (2) .. (2)
[8314] <223> Xaa 可以是 Ala, Pro 或 Ser
[8315] <220>
[8316] <221> misc_feature
[8317] <222> (3) .. (3)
[8318] <223> Xaa 可以是 Leu, Thr 或 Val
[8319] <220>
[8320] <221> misc_feature
[8321] <222> (4) .. (4)
[8322] <223> Xaa 可以是 Arg 或 Ser
[8323] <220>
[8324] <221> misc_feature
[8325] <222> (5) .. (5)
[8326] <223> Xaa 可以是 Gly
[8327] <220>
[8328] <221> misc_feature
[8329] <222> (6) .. (6)
[8330] <223> Xaa 可以是 Arg
[8331] <220>
[8332] <221> misc_feature
[8333] <222> (7) .. (7)
[8334] <223> Xaa 可以是 Ser
[8335] <220>
[8336] <221> misc_feature
[8337] <222> (8) .. (8)
[8338] <223> Xaa 可以是 Ala 或 Gly
[8339] <220>
[8340] <221> misc_feature
[8341] <222> (9) .. (9)
[8342] <223> Xaa 可以是 Lys, Asn 或 Tyr
[8343] <220>
[8344] <221> misc_feature
[8345] <222> (10) .. (10)
[8346] <223> Xaa 可以是 Pro
[8347] <220>
[8348] <221> misc_feature
[8349] <222> (11) .. (11)
[8350] <223> Xaa 可以是 Lys 或 Arg
[8351] <220>
[8352] <221> misc_feature
[8353] <222> (12) .. (12)
[8354] <223> Xaa 可以是 Asp, Gly 或 His

[8355]	<400>	304
[8356]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	
[8357]	1	5 10
[8358]	<210>	305
[8359]	<211>	12
[8360]	<212>	PRT
[8361]	<213>	人工序列
[8362]	<220>	
[8363]	<223>	uPA和/或蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有14的亚属
[8364]	<220>	
[8365]	<221>	misc_feature
[8366]	<222>	(1) .. (1)
[8367]	<223>	Xaa 可以是 Thr
[8368]	<220>	
[8369]	<221>	misc_feature
[8370]	<222>	(2) .. (2)
[8371]	<223>	Xaa 可以是 Pro 或 Ser
[8372]	<220>	
[8373]	<221>	misc_feature
[8374]	<222>	(3) .. (3)
[8375]	<223>	Xaa 可以是 Leu 或 Thr
[8376]	<220>	
[8377]	<221>	misc_feature
[8378]	<222>	(4) .. (4)
[8379]	<223>	Xaa 可以是 Ser
[8380]	<220>	
[8381]	<221>	misc_feature
[8382]	<222>	(5) .. (5)
[8383]	<223>	Xaa 可以是 Gly
[8384]	<220>	
[8385]	<221>	misc_feature
[8386]	<222>	(6) .. (6)
[8387]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[8388]	<220>	
[8389]	<221>	misc_feature
[8390]	<222>	(7) .. (7)
[8391]	<223>	Xaa 可以是 Ser
[8392]	<220>	
[8393]	<221>	misc_feature
[8394]	<222>	(8) .. (8)
[8395]	<223>	Xaa 可以是 Ala 或 Gly
[8396]	<220>	

[8397] <221> misc_feature
[8398] <222> (9) .. (9)
[8399] <223> Xaa 可以是 Asn
[8400] <220>
[8401] <221> misc_feature
[8402] <222> (10) .. (10)
[8403] <223> Xaa 可以是 Pro
[8404] <220>
[8405] <221> misc_feature
[8406] <222> (11) .. (11)
[8407] <223> Xaa 可以是 Lys 或 Arg
[8408] <220>
[8409] <221> misc_feature
[8410] <222> (12) .. (12)
[8411] <223> Xaa 可以是 Gly 或 His
[8412] <400> 305
[8413] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[8414] 1 5 10
[8415] <210> 306
[8416] <211> 12
[8417] <212> PRT
[8418] <213> 人工序列
[8419] <220>
[8420] <223> uPA和/或蛋白裂解酶可裂解的扩展的核心CM共有14的亚属
[8421] <220>
[8422] <221> misc_feature
[8423] <222> (1) .. (1)
[8424] <223> Xaa 可以是 Thr
[8425] <220>
[8426] <221> misc_feature
[8427] <222> (2) .. (2)
[8428] <223> Xaa 可以是 Ser
[8429] <220>
[8430] <221> misc_feature
[8431] <222> (3) .. (3)
[8432] <223> Xaa 可以是 Leu 或 Thr
[8433] <220>
[8434] <221> misc_feature
[8435] <222> (4) .. (4)
[8436] <223> Xaa 可以是 Ser
[8437] <220>
[8438] <221> misc_feature

[8439]	<222>	(5) .. (5)
[8440]	<223>	Xaa 可以是 Gly
[8441]	<220>	
[8442]	<221>	misc_feature
[8443]	<222>	(6) .. (6)
[8444]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[8445]	<220>	
[8446]	<221>	misc_feature
[8447]	<222>	(7) .. (7)
[8448]	<223>	Xaa 可以是 Ser
[8449]	<220>	
[8450]	<221>	misc_feature
[8451]	<222>	(8) .. (8)
[8452]	<223>	Xaa 可以是 Ala 或 Gly
[8453]	<220>	
[8454]	<221>	misc_feature
[8455]	<222>	(9) .. (9)
[8456]	<223>	Xaa 可以是 Asn
[8457]	<220>	
[8458]	<221>	misc_feature
[8459]	<222>	(10) .. (10)
[8460]	<223>	Xaa 可以是 Pro
[8461]	<220>	
[8462]	<221>	misc_feature
[8463]	<222>	(11) .. (11)
[8464]	<223>	Xaa 可以是 Arg
[8465]	<220>	
[8466]	<221>	misc_feature
[8467]	<222>	(12) .. (12)
[8468]	<223>	Xaa 可以是 Gly
[8469]	<400>	306
[8470]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	
[8471]	1	5 10
[8472]	<210>	307
[8473]	<211>	8
[8474]	<212>	PRT
[8475]	<213>	人工序列
[8476]	<220>	
[8477]	<223>	核心CM共有11序列
[8478]	<400>	307
[8479]	Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn His	
[8480]	1	5

[8481]	<210>	308
[8482]	<211>	8
[8483]	<212>	PRT
[8484]	<213>	人工序列
[8485]	<220>	
[8486]	<223>	核心CM共有11序列
[8487]	<400>	308
[8488]	Leu Ser Gly Arg Ser Gly Asn His	
[8489]	1	5
[8490]	<210>	309
[8491]	<211>	12
[8492]	<212>	PRT
[8493]	<213>	人工序列
[8494]	<220>	
[8495]	<223>	扩展的核心CM共有11或12序列
[8496]	<400>	309
[8497]	Asp Arg Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn His Lys Lys	
[8498]	1	5 10
[8499]	<210>	310
[8500]	<211>	12
[8501]	<212>	PRT
[8502]	<213>	人工序列
[8503]	<220>	
[8504]	<223>	扩展的核心CM共有11或12序列
[8505]	<400>	310
[8506]	Asp Arg Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Lys Lys	
[8507]	1	5 10
[8508]	<210>	311
[8509]	<211>	12
[8510]	<212>	PRT
[8511]	<213>	人工序列
[8512]	<220>	
[8513]	<223>	扩展的核心CM共有11序列
[8514]	<400>	311
[8515]	Asn Thr Leu Ser Gly Arg Ser Gly Asn His Gly Ser	
[8516]	1	5 10
[8517]	<210>	312
[8518]	<211>	8
[8519]	<212>	PRT
[8520]	<213>	人工序列
[8521]	<220>	
[8522]	<223>	可裂解接头序列

[8523] <400> 312
[8524] Gln Ala Leu Ala Met Ser Ala Ile
[8525] 1 5
[8526] <210> 313
[8527] <211> 8
[8528] <212> PRT
[8529] <213> 人工序列
[8530] <220>
[8531] <223> 核心CM共有12序列
[8532] <400> 313
[8533] Leu Asn Gly Arg Ser Asp Asn His
[8534] 1 5
[8535] <210> 314
[8536] <211> 8
[8537] <212> PRT
[8538] <213> 人工序列
[8539] <220>
[8540] <223> 核心CM共有12序列
[8541] <400> 314
[8542] Leu Thr Gly Arg Ser Asp Arg His
[8543] 1 5
[8544] <210> 315
[8545] <211> 8
[8546] <212> PRT
[8547] <213> 人工序列
[8548] <220>
[8549] <223> 可裂解接头序列
[8550] <400> 315
[8551] Ala Ala Tyr His Leu Val Ser Gln
[8552] 1 5
[8553] <210> 316
[8554] <211> 8
[8555] <212> PRT
[8556] <213> 人工序列
[8557] <220>
[8558] <223> 可裂解接头序列
[8559] <400> 316
[8560] Met Asp Ala Phe Leu Glu Ser Ser
[8561] 1 5
[8562] <210> 317
[8563] <211> 8
[8564] <212> PRT

[8565]	<213>	人工序列
[8566]	<220>	
[8567]	<223>	可裂解接头序列
[8568]	<400>	317
[8569]	Glu Ser Leu Pro Val Val Ala Val	
[8570]	1	5
[8571]	<210>	318
[8572]	<211>	8
[8573]	<212>	PRT
[8574]	<213>	人工序列
[8575]	<220>	
[8576]	<223>	可裂解接头序列
[8577]	<400>	318
[8578]	Ser Ala Pro Ala Val Glu Ser Glu	
[8579]	1	5
[8580]	<210>	319
[8581]	<211>	8
[8582]	<212>	PRT
[8583]	<213>	人工序列
[8584]	<220>	
[8585]	<223>	可裂解接头序列
[8586]	<400>	319
[8587]	Asp Val Ala Gln Phe Val Leu Thr	
[8588]	1	5
[8589]	<210>	320
[8590]	<211>	12
[8591]	<212>	PRT
[8592]	<213>	人工序列
[8593]	<220>	
[8594]	<223>	扩展的核心CM共有12序列
[8595]	<400>	320
[8596]	Gly Pro Leu Asn Gly Arg Ser Asp Asn His Lys Ala	
[8597]	1	5 10
[8598]	<210>	321
[8599]	<211>	12
[8600]	<212>	PRT
[8601]	<213>	人工序列
[8602]	<220>	
[8603]	<223>	扩展的核心CM共有12序列
[8604]	<400>	321
[8605]	Gly Pro Leu Asn Gly Arg Ser Asp Asn His Lys Lys	
[8606]	1	5 10

[8607]	<210>	322
[8608]	<211>	12
[8609]	<212>	PRT
[8610]	<213>	人工序列
[8611]	<220>	
[8612]	<223>	扩展的核心CM共有12序列
[8613]	<400>	322
[8614]	Gly Pro Leu Asn Gly Arg Ser Asp Asn His Lys Arg	
[8615]	1	5 10
[8616]	<210>	323
[8617]	<211>	12
[8618]	<212>	PRT
[8619]	<213>	人工序列
[8620]	<220>	
[8621]	<223>	扩展的核心CM共有12序列
[8622]	<400>	323
[8623]	Gly Pro Leu Asn Gly Arg Ser Asp Asn His Gln Ala	
[8624]	1	5 10
[8625]	<210>	324
[8626]	<211>	12
[8627]	<212>	PRT
[8628]	<213>	人工序列
[8629]	<220>	
[8630]	<223>	扩展的核心CM共有12序列
[8631]	<400>	324
[8632]	Gly Pro Leu Asn Gly Arg Ser Asp Asn His Gln Lys	
[8633]	1	5 10
[8634]	<210>	325
[8635]	<211>	12
[8636]	<212>	PRT
[8637]	<213>	人工序列
[8638]	<220>	
[8639]	<223>	扩展的核心CM共有12序列
[8640]	<400>	325
[8641]	Gly Pro Leu Asn Gly Arg Ser Asp Asn His Gln Arg	
[8642]	1	5 10
[8643]	<210>	326
[8644]	<211>	12
[8645]	<212>	PRT
[8646]	<213>	人工序列
[8647]	<220>	
[8648]	<223>	扩展的核心CM共有12序列

[8649]	<400>	326
[8650]	Gly Pro Leu Asn Gly Arg Ser Asp Asn His Arg Ala	
[8651]	1	5 10
[8652]	<210>	327
[8653]	<211>	12
[8654]	<212>	PRT
[8655]	<213>	人工序列
[8656]	<220>	
[8657]	<223>	扩展的核心CM共有12序列
[8658]	<400>	327
[8659]	Gly Pro Leu Asn Gly Arg Ser Asp Asn His Arg Lys	
[8660]	1	5 10
[8661]	<210>	328
[8662]	<211>	12
[8663]	<212>	PRT
[8664]	<213>	人工序列
[8665]	<220>	
[8666]	<223>	扩展的核心CM共有12序列
[8667]	<400>	328
[8668]	Gly Pro Leu Asn Gly Arg Ser Asp Asn His Arg Arg	
[8669]	1	5 10
[8670]	<210>	329
[8671]	<211>	12
[8672]	<212>	PRT
[8673]	<213>	人工序列
[8674]	<220>	
[8675]	<223>	扩展的核心CM共有12序列
[8676]	<400>	329
[8677]	Arg Pro Leu Asn Gly Arg Ser Asp Asn His Lys Ala	
[8678]	1	5 10
[8679]	<210>	330
[8680]	<211>	12
[8681]	<212>	PRT
[8682]	<213>	人工序列
[8683]	<220>	
[8684]	<223>	扩展的核心CM共有12序列
[8685]	<400>	330
[8686]	Arg Pro Leu Asn Gly Arg Ser Asp Asn His Lys Lys	
[8687]	1	5 10
[8688]	<210>	331
[8689]	<211>	12
[8690]	<212>	PRT

[8691]	<213>	人工序列
[8692]	<220>	
[8693]	<223>	扩展的核心CM共有12序列
[8694]	<400>	331
[8695]	Arg Pro Leu Asn Gly Arg Ser Asp Asn His Lys Arg	
[8696]	1	5 10
[8697]	<210>	332
[8698]	<211>	12
[8699]	<212>	PRT
[8700]	<213>	人工序列
[8701]	<220>	
[8702]	<223>	扩展的核心CM共有12序列
[8703]	<400>	332
[8704]	Arg Pro Leu Asn Gly Arg Ser Asp Asn His Gln Ala	
[8705]	1	5 10
[8706]	<210>	333
[8707]	<211>	12
[8708]	<212>	PRT
[8709]	<213>	人工序列
[8710]	<220>	
[8711]	<223>	扩展的核心CM共有12序列
[8712]	<400>	333
[8713]	Arg Pro Leu Asn Gly Arg Ser Asp Asn His Gln Lys	
[8714]	1	5 10
[8715]	<210>	334
[8716]	<211>	12
[8717]	<212>	PRT
[8718]	<213>	人工序列
[8719]	<220>	
[8720]	<223>	扩展的核心CM共有12序列
[8721]	<400>	334
[8722]	Arg Pro Leu Asn Gly Arg Ser Asp Asn His Gln Arg	
[8723]	1	5 10
[8724]	<210>	335
[8725]	<211>	12
[8726]	<212>	PRT
[8727]	<213>	人工序列
[8728]	<220>	
[8729]	<223>	扩展的核心CM共有12序列
[8730]	<400>	335
[8731]	Arg Pro Leu Asn Gly Arg Ser Asp Asn His Arg Ala	
[8732]	1	5 10

[8733]	<210>	336
[8734]	<211>	12
[8735]	<212>	PRT
[8736]	<213>	人工序列
[8737]	<220>	
[8738]	<223>	扩展的核心CM共有12序列
[8739]	<400>	336
[8740]	Arg Pro Leu Asn Gly Arg Ser Asp Asn His Arg Lys	
[8741]	1	5 10
[8742]	<210>	337
[8743]	<211>	12
[8744]	<212>	PRT
[8745]	<213>	人工序列
[8746]	<220>	
[8747]	<223>	扩展的核心CM共有12序列
[8748]	<400>	337
[8749]	Arg Pro Leu Asn Gly Arg Ser Asp Asn His Arg Arg	
[8750]	1	5 10
[8751]	<210>	338
[8752]	<211>	12
[8753]	<212>	PRT
[8754]	<213>	人工序列
[8755]	<220>	
[8756]	<223>	扩展的核心CM共有12序列
[8757]	<400>	338
[8758]	Gly Pro Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Lys Ala	
[8759]	1	5 10
[8760]	<210>	339
[8761]	<211>	12
[8762]	<212>	PRT
[8763]	<213>	人工序列
[8764]	<220>	
[8765]	<223>	扩展的核心CM共有12序列
[8766]	<400>	339
[8767]	Gly Pro Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Lys Lys	
[8768]	1	5 10
[8769]	<210>	340
[8770]	<211>	12
[8771]	<212>	PRT
[8772]	<213>	人工序列
[8773]	<220>	
[8774]	<223>	扩展的核心CM共有12序列

[8775]	<400>	340
[8776]	Gly Pro Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Lys Arg	
[8777]	1	5 10
[8778]	<210>	341
[8779]	<211>	12
[8780]	<212>	PRT
[8781]	<213>	人工序列
[8782]	<220>	
[8783]	<223>	扩展的核心CM共有12序列
[8784]	<400>	341
[8785]	Gly Pro Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gln Ala	
[8786]	1	5 10
[8787]	<210>	342
[8788]	<211>	12
[8789]	<212>	PRT
[8790]	<213>	人工序列
[8791]	<220>	
[8792]	<223>	扩展的核心CM共有12序列
[8793]	<400>	342
[8794]	Gly Pro Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gln Lys	
[8795]	1	5 10
[8796]	<210>	343
[8797]	<211>	12
[8798]	<212>	PRT
[8799]	<213>	人工序列
[8800]	<220>	
[8801]	<223>	扩展的核心CM共有12序列
[8802]	<400>	343
[8803]	Gly Pro Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gln Arg	
[8804]	1	5 10
[8805]	<210>	344
[8806]	<211>	12
[8807]	<212>	PRT
[8808]	<213>	人工序列
[8809]	<220>	
[8810]	<223>	扩展的核心CM共有12序列
[8811]	<400>	344
[8812]	Gly Pro Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Arg Ala	
[8813]	1	5 10
[8814]	<210>	345
[8815]	<211>	12
[8816]	<212>	PRT

[8817]	<213>	人工序列
[8818]	<220>	
[8819]	<223>	扩展的核心CM共有12序列
[8820]	<400>	345
[8821]	Gly Pro Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Arg Lys	
[8822]	1	5 10
[8823]	<210>	346
[8824]	<211>	12
[8825]	<212>	PRT
[8826]	<213>	人工序列
[8827]	<220>	
[8828]	<223>	扩展的核心CM共有12序列
[8829]	<400>	346
[8830]	Gly Pro Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Arg Arg	
[8831]	1	5 10
[8832]	<210>	347
[8833]	<211>	12
[8834]	<212>	PRT
[8835]	<213>	人工序列
[8836]	<220>	
[8837]	<223>	扩展的核心CM共有12序列
[8838]	<400>	347
[8839]	Arg Pro Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Lys Ala	
[8840]	1	5 10
[8841]	<210>	348
[8842]	<211>	12
[8843]	<212>	PRT
[8844]	<213>	人工序列
[8845]	<220>	
[8846]	<223>	扩展的核心CM共有12序列
[8847]	<400>	348
[8848]	Arg Pro Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Lys Lys	
[8849]	1	5 10
[8850]	<210>	349
[8851]	<211>	12
[8852]	<212>	PRT
[8853]	<213>	人工序列
[8854]	<220>	
[8855]	<223>	扩展的核心CM共有12序列
[8856]	<400>	349
[8857]	Arg Pro Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Lys Arg	
[8858]	1	5 10

[8859]	<210>	350
[8860]	<211>	12
[8861]	<212>	PRT
[8862]	<213>	人工序列
[8863]	<220>	
[8864]	<223>	扩展的核心CM共有12序列
[8865]	<400>	350
[8866]	Arg Pro Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gln Ala	
[8867]	1	5 10
[8868]	<210>	351
[8869]	<211>	12
[8870]	<212>	PRT
[8871]	<213>	人工序列
[8872]	<220>	
[8873]	<223>	扩展的核心CM共有12序列
[8874]	<400>	351
[8875]	Arg Pro Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gln Lys	
[8876]	1	5 10
[8877]	<210>	352
[8878]	<211>	12
[8879]	<212>	PRT
[8880]	<213>	人工序列
[8881]	<220>	
[8882]	<223>	扩展的核心CM共有12序列
[8883]	<400>	352
[8884]	Arg Pro Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gln Arg	
[8885]	1	5 10
[8886]	<210>	353
[8887]	<211>	12
[8888]	<212>	PRT
[8889]	<213>	人工序列
[8890]	<220>	
[8891]	<223>	扩展的核心CM共有12序列
[8892]	<400>	353
[8893]	Arg Pro Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Arg Ala	
[8894]	1	5 10
[8895]	<210>	354
[8896]	<211>	12
[8897]	<212>	PRT
[8898]	<213>	人工序列
[8899]	<220>	
[8900]	<223>	扩展的核心CM共有12序列

[8901]	<400>	354
[8902]	Arg Pro Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Arg Lys	
[8903]	1	5 10
[8904]	<210>	355
[8905]	<211>	12
[8906]	<212>	PRT
[8907]	<213>	人工序列
[8908]	<220>	
[8909]	<223>	扩展的核心CM共有12序列
[8910]	<400>	355
[8911]	Arg Pro Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Arg Arg	
[8912]	1	5 10
[8913]	<210>	356
[8914]	<211>	12
[8915]	<212>	PRT
[8916]	<213>	人工序列
[8917]	<220>	
[8918]	<223>	扩展的核心CM共有12序列
[8919]	<400>	356
[8920]	Lys Gly Leu Thr Gly Arg Ser Asp Arg His Gln Ala	
[8921]	1	5 10
[8922]	<210>	357
[8923]	<211>	8
[8924]	<212>	PRT
[8925]	<213>	人工序列
[8926]	<220>	
[8927]	<223>	核心CM共有13序列
[8928]	<400>	357
[8929]	Arg Ile Gly Arg Ser Asp Asn His	
[8930]	1	5
[8931]	<210>	358
[8932]	<211>	8
[8933]	<212>	PRT
[8934]	<213>	人工序列
[8935]	<220>	
[8936]	<223>	核心CM共有13序列
[8937]	<400>	358
[8938]	Arg Leu Gly Arg Ser Asp Asn Asn	
[8939]	1	5
[8940]	<210>	359
[8941]	<211>	12
[8942]	<212>	PRT

[8943]	<213>	人工序列
[8944]	<220>	
[8945]	<223>	扩展的核心CM共有13序列
[8946]	<400>	359
[8947]	Asn His Arg Ile Gly Arg Ser Asp Asn His Arg Arg	
[8948]	1	5 10
[8949]	<210>	360
[8950]	<211>	12
[8951]	<212>	PRT
[8952]	<213>	人工序列
[8953]	<220>	
[8954]	<223>	扩展的核心CM共有13序列
[8955]	<400>	360
[8956]	Thr Leu Arg Leu Gly Arg Ser Asp Asn Asn Lys Asn	
[8957]	1	5 10
[8958]	<210>	361
[8959]	<211>	8
[8960]	<212>	PRT
[8961]	<213>	人工序列
[8962]	<220>	
[8963]	<223>	核心CM共有14序列
[8964]	<400>	361
[8965]	Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro	
[8966]	1	5
[8967]	<210>	362
[8968]	<211>	8
[8969]	<212>	PRT
[8970]	<213>	人工序列
[8971]	<220>	
[8972]	<223>	核心CM共有14序列
[8973]	<400>	362
[8974]	Thr Ser Gly Arg Ser Gly Asn Pro	
[8975]	1	5
[8976]	<210>	363
[8977]	<211>	8
[8978]	<212>	PRT
[8979]	<213>	人工序列
[8980]	<220>	
[8981]	<223>	核心CM共有14序列
[8982]	<400>	363
[8983]	Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro	
[8984]	1	5

[8985]	<210>	364
[8986]	<211>	8
[8987]	<212>	PRT
[8988]	<213>	人工序列
[8989]	<220>	
[8990]	<223>	核心CM共有14序列
[8991]	<400>	364
[8992]	Leu Ser Gly Arg Ser Gly Asn Pro	
[8993]	1	5
[8994]	<210>	365
[8995]	<211>	12
[8996]	<212>	PRT
[8997]	<213>	人工序列
[8998]	<220>	
[8999]	<223>	扩展的核心CM共有14序列
[9000]	<400>	365
[9001]	Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly	
[9002]	1	5 10
[9003]	<210>	366
[9004]	<211>	12
[9005]	<212>	PRT
[9006]	<213>	人工序列
[9007]	<220>	
[9008]	<223>	扩展的核心CM共有14序列
[9009]	<400>	366
[9010]	Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Gly Asn Pro Arg Gly	
[9011]	1	5 10
[9012]	<210>	367
[9013]	<211>	12
[9014]	<212>	PRT
[9015]	<213>	人工序列
[9016]	<220>	
[9017]	<223>	扩展的核心CM共有14序列
[9018]	<400>	367
[9019]	Thr Ser Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly	
[9020]	1	5 10
[9021]	<210>	368
[9022]	<211>	12
[9023]	<212>	PRT
[9024]	<213>	人工序列
[9025]	<220>	
[9026]	<223>	扩展的核心CM共有14序列

[9027]	<400>	368
[9028]	Thr Ser Leu Ser Gly Arg Ser Gly Asn Pro Arg Gly	
[9029]	1	5 10
[9030]	<210>	369
[9031]	<211>	8
[9032]	<212>	PRT
[9033]	<213>	人工序列
[9034]	<220>	
[9035]	<223>	可裂解部分
[9036]	<400>	369
[9037]	Leu Ser Gly Arg Ser Glu Asn His	
[9038]	1	5
[9039]	<210>	370
[9040]	<211>	8
[9041]	<212>	PRT
[9042]	<213>	人工序列
[9043]	<220>	
[9044]	<223>	可裂解部分
[9045]	<400>	370
[9046]	Ser Ile Ala Arg Ser Asp Asn Leu	
[9047]	1	5
[9048]	<210>	371
[9049]	<211>	8
[9050]	<212>	PRT
[9051]	<213>	人工序列
[9052]	<220>	
[9053]	<223>	可裂解部分
[9054]	<400>	371
[9055]	Leu Ser Gly Arg Ser Val Thr Gln	
[9056]	1	5
[9057]	<210>	372
[9058]	<211>	8
[9059]	<212>	PRT
[9060]	<213>	人工序列
[9061]	<220>	
[9062]	<223>	可裂解接头序列
[9063]	<400>	372
[9064]	Val Ala Gln Phe Val Leu Thr Glu	
[9065]	1	5
[9066]	<210>	373
[9067]	<211>	8
[9068]	<212>	PRT

[9069]	<213>	人工序列
[9070]	<220>	
[9071]	<223>	可裂解接头序列
[9072]	<400>	373
[9073]	Ala Gln Phe Val Leu Thr Glu Gly	
[9074]	1	5
[9075]	<210>	374
[9076]	<211>	8
[9077]	<212>	PRT
[9078]	<213>	人工序列
[9079]	<220>	
[9080]	<223>	可裂解部分
[9081]	<400>	374
[9082]	Leu Tyr Gly Arg Ser Glu Asn Asn	
[9083]	1	5
[9084]	<210>	375
[9085]	<211>	8
[9086]	<212>	PRT
[9087]	<213>	人工序列
[9088]	<220>	
[9089]	<223>	可裂解部分
[9090]	<400>	375
[9091]	Arg Leu Gly Arg Ser Asp Asn Asn	
[9092]	1	5
[9093]	<210>	376
[9094]	<211>	8
[9095]	<212>	PRT
[9096]	<213>	人工序列
[9097]	<220>	
[9098]	<223>	可裂解部分
[9099]	<400>	376
[9100]	Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro	
[9101]	1	5
[9102]	<210>	377
[9103]	<211>	12
[9104]	<212>	PRT
[9105]	<213>	人工序列
[9106]	<220>	
[9107]	<223>	可裂解部分
[9108]	<400>	377
[9109]	Asn Thr Leu Ser Gly Arg Ser Glu Asn His Ser Gly	
[9110]	1	5 10

[9111]	<210>	378
[9112]	<211>	12
[9113]	<212>	PRT
[9114]	<213>	人工序列
[9115]	<220>	
[9116]	<223>	可裂解部分
[9117]	<400>	378
[9118]	Pro Pro Ser Ile Ala Arg Ser Asp Asn Leu Ala Asn	
[9119]	1	5 10
[9120]	<210>	379
[9121]	<211>	12
[9122]	<212>	PRT
[9123]	<213>	人工序列
[9124]	<220>	
[9125]	<223>	可裂解部分
[9126]	<400>	379
[9127]	Thr Gly Leu Ser Gly Arg Ser Val Thr Gln Thr Ser	
[9128]	1	5 10
[9129]	<210>	380
[9130]	<211>	8
[9131]	<212>	PRT
[9132]	<213>	人工序列
[9133]	<220>	
[9134]	<223>	可裂解接头序列
[9135]	<400>	380
[9136]	Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln	
[9137]	1	5
[9138]	<210>	381
[9139]	<211>	12
[9140]	<212>	PRT
[9141]	<213>	人工序列
[9142]	<220>	
[9143]	<223>	可裂解部分
[9144]	<400>	381
[9145]	Lys Gly Leu Thr Gly Arg Ser Asp Arg His Gln Ala	
[9146]	1	5 10
[9147]	<210>	382
[9148]	<211>	12
[9149]	<212>	PRT
[9150]	<213>	人工序列
[9151]	<220>	
[9152]	<223>	可裂解部分

[9153]	<400>	382
[9154]	Lys Asn Leu Tyr Gly Arg Ser Glu Asn Asn Gly Asn	
[9155]	1	5 10
[9156]	<210>	383
[9157]	<211>	12
[9158]	<212>	PRT
[9159]	<213>	人工序列
[9160]	<220>	
[9161]	<223>	可裂解部分
[9162]	<400>	383
[9163]	Thr Leu Arg Leu Gly Arg Ser Asp Asn Asn Lys Asn	
[9164]	1	5 10
[9165]	<210>	384
[9166]	<211>	12
[9167]	<212>	PRT
[9168]	<213>	人工序列
[9169]	<220>	
[9170]	<223>	可裂解部分
[9171]	<400>	384
[9172]	Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly	
[9173]	1	5 10
[9174]	<210>	385
[9175]	<211>	5
[9176]	<212>	PRT
[9177]	<213>	人工序列
[9178]	<220>	
[9179]	<223>	连接肽
[9180]	<220>	
[9181]	<221>	重复序列
[9182]	<222>	(1) .. (5)
[9183]	<223>	可重复
[9184]	<400>	385
[9185]	Gly Ser Gly Gly Ser	
[9186]	1	5
[9187]	<210>	386
[9188]	<211>	4
[9189]	<212>	PRT
[9190]	<213>	人工序列
[9191]	<220>	
[9192]	<223>	连接肽
[9193]	<220>	
[9194]	<221>	重复

[9195]	<222>	(1) .. (4)
[9196]	<223>	可重复
[9197]	<400>	386
[9198]		Gly Gly Gly Ser
[9199]		1
[9200]	<210>	387
[9201]	<211>	4
[9202]	<212>	PRT
[9203]	<213>	人工序列
[9204]	<220>	
[9205]	<223>	
[9206]	<400>	387
[9207]		Gly Gly Ser Gly
[9208]		1
[9209]	<210>	388
[9210]	<211>	5
[9211]	<212>	PRT
[9212]	<213>	人工序列
[9213]	<220>	
[9214]	<223>	连接肽
[9215]	<400>	388
[9216]		Gly Gly Ser Gly Gly
[9217]		1 5
[9218]	<210>	389
[9219]	<211>	5
[9220]	<212>	PRT
[9221]	<213>	人工序列
[9222]	<220>	
[9223]	<223>	连接肽
[9224]	<400>	389
[9225]		Gly Ser Gly Ser Gly
[9226]		1 5
[9227]	<210>	390
[9228]	<211>	5
[9229]	<212>	PRT
[9230]	<213>	人工序列
[9231]	<220>	
[9232]	<223>	连接肽
[9233]	<400>	390
[9234]		Gly Ser Gly Gly Gly
[9235]		1 5
[9236]	<210>	391

[9237]	<211>	5
[9238]	<212>	PRT
[9239]	<213>	人工序列
[9240]	<220>	
[9241]	<223>	连接肽
[9242]	<400>	391
[9243]	Gly Gly Gly Ser Gly	
[9244]	1	5
[9245]	<210>	392
[9246]	<211>	5
[9247]	<212>	PRT
[9248]	<213>	人工序列
[9249]	<220>	
[9250]	<223>	连接肽
[9251]	<400>	392
[9252]	Gly Ser Ser Ser Gly	
[9253]	1	5
[9254]	<210>	393
[9255]	<211>	13
[9256]	<212>	PRT
[9257]	<213>	人工序列
[9258]	<220>	
[9259]	<223>	连接肽
[9260]	<400>	393
[9261]	Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly	
[9262]	1	5 10
[9263]	<210>	394
[9264]	<211>	11
[9265]	<212>	PRT
[9266]	<213>	人工序列
[9267]	<220>	
[9268]	<223>	连接肽
[9269]	<400>	394
[9270]	Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly	
[9271]	1	5 10
[9272]	<210>	395
[9273]	<211>	12
[9274]	<212>	PRT
[9275]	<213>	人工序列
[9276]	<220>	
[9277]	<223>	连接肽
[9278]	<400>	395

[9279]	Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
[9280]	1 5 10
[9281]	<210> 396
[9282]	<211> 16
[9283]	<212> PRT
[9284]	<213> 人工序列
[9285]	<220>
[9286]	<223> 连接肽
[9287]	<400> 396
[9288]	Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
[9289]	1 5 10 15
[9290]	<210> 397
[9291]	<211> 10
[9292]	<212> PRT
[9293]	<213> 人工序列
[9294]	<220>
[9295]	<223> 连接肽
[9296]	<400> 397
[9297]	Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
[9298]	1 5 10
[9299]	<210> 398
[9300]	<211> 11
[9301]	<212> PRT
[9302]	<213> 人工序列
[9303]	<220>
[9304]	<223> 连接肽
[9305]	<400> 398
[9306]	Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser
[9307]	1 5 10
[9308]	<210> 399
[9309]	<211> 4
[9310]	<212> PRT
[9311]	<213> 人工序列
[9312]	<220>
[9313]	<223> 连接肽
[9314]	<400> 399
[9315]	Gly Gly Gly Ser
[9316]	1
[9317]	<210> 400
[9318]	<211> 5
[9319]	<212> PRT
[9320]	<213> 人工序列

[9321]	<220>
[9322]	<223> 连接肽
[9323]	<400> 400
[9324]	Gly Ser Ser Gly Thr
[9325]	1 5
[9326]	<210> 401
[9327]	<211> 4
[9328]	<212> PRT
[9329]	<213> 人工序列
[9330]	<220>
[9331]	<223> 连接肽
[9332]	<400> 401
[9333]	Gly Ser Ser Gly
[9334]	1
[9335]	<210> 402
[9336]	<211> 8
[9337]	<212> PRT
[9338]	<213> 人工序列
[9339]	<220>
[9340]	<223> 可裂解部分
[9341]	<400> 402
[9342]	Thr Gly Arg Gly Pro Ser Trp Val
[9343]	1 5
[9344]	<210> 403
[9345]	<211> 8
[9346]	<212> PRT
[9347]	<213> 人工序列
[9348]	<220>
[9349]	<223> 可裂解部分
[9350]	<400> 403
[9351]	Ser Ala Arg Gly Pro Ser Arg Trp
[9352]	1 5
[9353]	<210> 404
[9354]	<211> 8
[9355]	<212> PRT
[9356]	<213> 人工序列
[9357]	<220>
[9358]	<223> 可裂解部分
[9359]	<400> 404
[9360]	Thr Ala Arg Gly Pro Ser Phe Lys
[9361]	1 5
[9362]	<210> 405

[9363] <211> 7
[9364] <212> PRT
[9365] <213> 人工序列
[9366] <220>
[9367] <223> 可裂解部分
[9368] <400> 405
[9369] Thr Ala Arg Gly Pro Ser Trp
[9370] 1 5
[9371] <210> 406
[9372] <211> 8
[9373] <212> PRT
[9374] <213> 人工序列
[9375] <220>
[9376] <223> 可裂解部分
[9377] <400> 406
[9378] Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His
[9379] 1 5
[9380] <210> 407
[9381] <211> 8
[9382] <212> PRT
[9383] <213> 人工序列
[9384] <220>
[9385] <223> 可裂解部分
[9386] <400> 407
[9387] Gly Gly Trp His Thr Gly Arg Asn
[9388] 1 5
[9389] <210> 408
[9390] <211> 8
[9391] <212> PRT
[9392] <213> 人工序列
[9393] <220>
[9394] <223> 可裂解部分
[9395] <400> 408
[9396] His Thr Gly Arg Ser Gly Ala Leu
[9397] 1 5
[9398] <210> 409
[9399] <211> 8
[9400] <212> PRT
[9401] <213> 人工序列
[9402] <220>
[9403] <223> 可裂解部分
[9404] <400> 409

[9405] Pro Leu Thr Gly Arg Ser Gly Gly
[9406] 1 5
[9407] <210> 410
[9408] <211> 7
[9409] <212> PRT
[9410] <213> 人工序列
[9411] <220>
[9412] <223> 可裂解部分
[9413] <400> 410
[9414] Leu Thr Gly Arg Ser Gly Ala
[9415] 1 5
[9416] <210> 411
[9417] <211> 8
[9418] <212> PRT
[9419] <213> 人工序列
[9420] <220>
[9421] <223> 可裂解部分
[9422] <400> 411
[9423] Ala Ala Arg Gly Pro Ala Ile His
[9424] 1 5
[9425] <210> 412
[9426] <211> 8
[9427] <212> PRT
[9428] <213> 人工序列
[9429] <220>
[9430] <223> 可裂解部分
[9431] <400> 412
[9432] Arg Gly Pro Ala Phe Asn Pro Met
[9433] 1 5
[9434] <210> 413
[9435] <211> 8
[9436] <212> PRT
[9437] <213> 人工序列
[9438] <220>
[9439] <223> 可裂解部分
[9440] <400> 413
[9441] Ser Ser Arg Gly Pro Ala Tyr Leu
[9442] 1 5
[9443] <210> 414
[9444] <211> 8
[9445] <212> PRT
[9446] <213> 人工序列

[9447]	<220>	
[9448]	<223>	可裂解部分
[9449]	<400>	414
[9450]	Arg Gly Pro Ala Thr Pro Ile Met	
[9451]	1	5
[9452]	<210>	415
[9453]	<211>	4
[9454]	<212>	PRT
[9455]	<213>	人工序列
[9456]	<220>	
[9457]	<223>	可裂解部分
[9458]	<400>	415
[9459]	Arg Gly Pro Ala	
[9460]	1	
[9461]	<210>	416
[9462]	<211>	10
[9463]	<212>	PRT
[9464]	<213>	人工序列
[9465]	<220>	
[9466]	<223>	可裂解部分
[9467]	<400>	416
[9468]	Gly Gly Gln Pro Ser Gly Met Trp Gly Trp	
[9469]	1	5 10
[9470]	<210>	417
[9471]	<211>	10
[9472]	<212>	PRT
[9473]	<213>	人工序列
[9474]	<220>	
[9475]	<223>	可裂解部分
[9476]	<400>	417
[9477]	Phe Pro Arg Pro Leu Gly Ile Thr Gly Leu	
[9478]	1	5 10
[9479]	<210>	418
[9480]	<211>	10
[9481]	<212>	PRT
[9482]	<213>	人工序列
[9483]	<220>	
[9484]	<223>	可裂解部分
[9485]	<400>	418
[9486]	Val His Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro	
[9487]	1	5 10
[9488]	<210>	419

[9489]	<211>	8
[9490]	<212>	PRT
[9491]	<213>	人工序列
[9492]	<220>	
[9493]	<223>	可裂解部分
[9494]	<400>	419
[9495]	Ser Pro Leu Thr Gly Arg Ser Gly	
[9496]	1	5
[9497]	<210>	420
[9498]	<211>	9
[9499]	<212>	PRT
[9500]	<213>	人工序列
[9501]	<220>	
[9502]	<223>	可裂解部分
[9503]	<400>	420
[9504]	Leu Ala Pro Leu Gly Leu Gln Arg Arg	
[9505]	1	5
[9506]	<210>	421
[9507]	<211>	8
[9508]	<212>	PRT
[9509]	<213>	人工序列
[9510]	<220>	
[9511]	<223>	可裂解部分
[9512]	<400>	421
[9513]	Ser Gly Gly Pro Leu Gly Val Arg	
[9514]	1	5
[9515]	<210>	422
[9516]	<211>	4
[9517]	<212>	PRT
[9518]	<213>	人工序列
[9519]	<220>	
[9520]	<223>	可裂解部分
[9521]	<400>	422
[9522]	Pro Leu Gly Leu	
[9523]	1	
[9524]	<210>	423
[9525]	<211>	7
[9526]	<212>	PRT
[9527]	<213>	人工序列
[9528]	<220>	
[9529]	<223>	可裂解部分
[9530]	<400>	423

[9531] Gly Pro Arg Ser Phe Gly Leu
[9532] 1 5
[9533] <210> 424
[9534] <211> 6
[9535] <212> PRT
[9536] <213> 人工序列
[9537] <220>
[9538] <223> 可裂解部分
[9539] <400> 424
[9540] Gly Pro Arg Ser Phe Gly
[9541] 1 5
[9542] <210> 425
[9543] <211> 8
[9544] <212> PRT
[9545] <213> 人工序列
[9546] <220>
[9547] <223> 可裂解部分
[9548] <400> 425
[9549] Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Ser
[9550] 1 5
[9551] <210> 426
[9552] <211> 8
[9553] <212> PRT
[9554] <213> 人工序列
[9555] <220>
[9556] <223> 可裂解部分
[9557] <400> 426
[9558] Gln Asn Gln Ala Leu Arg Met Ala
[9559] 1 5
[9560] <210> 427
[9561] <211> 8
[9562] <212> PRT
[9563] <213> 人工序列
[9564] <220>
[9565] <223> 可裂解部分
[9566] <400> 427
[9567] Ala Gln Asn Leu Leu Gly Met Val
[9568] 1 5
[9569] <210> 428
[9570] <211> 8
[9571] <212> PRT
[9572] <213> 人工序列

[9573] <220>
[9574] <223> 可裂解部分
[9575] <400> 428
[9576] Ser Thr Phe Pro Phe Gly Met Phe
[9577] 1 5
[9578] <210> 429
[9579] <211> 8
[9580] <212> PRT
[9581] <213> 人工序列
[9582] <220>
[9583] <223> 可裂解部分
[9584] <400> 429
[9585] Pro Val Gly Tyr Thr Ser Ser Leu
[9586] 1 5
[9587] <210> 430
[9588] <211> 8
[9589] <212> PRT
[9590] <213> 人工序列
[9591] <220>
[9592] <223> 可裂解部分
[9593] <400> 430
[9594] Asp Trp Leu Tyr Trp Pro Gly Ile
[9595] 1 5
[9596] <210> 431
[9597] <211> 8
[9598] <212> PRT
[9599] <213> 人工序列
[9600] <220>
[9601] <223> 可裂解部分
[9602] <400> 431
[9603] Met Ile Ala Pro Val Ala Tyr Arg
[9604] 1 5
[9605] <210> 432
[9606] <211> 8
[9607] <212> PRT
[9608] <213> 人工序列
[9609] <220>
[9610] <223> 可裂解部分
[9611] <400> 432
[9612] Arg Pro Ser Pro Met Trp Ala Tyr
[9613] 1 5
[9614] <210> 433

[9615]	<211>	8
[9616]	<212>	PRT
[9617]	<213>	人工序列
[9618]	<220>	
[9619]	<223>	可裂解部分
[9620]	<400>	433
[9621]	Trp Ala Thr Pro Arg Pro Met Arg	
[9622]	1	5
[9623]	<210>	434
[9624]	<211>	8
[9625]	<212>	PRT
[9626]	<213>	人工序列
[9627]	<220>	
[9628]	<223>	可裂解部分
[9629]	<400>	434
[9630]	Phe Arg Leu Leu Asp Trp Gln Trp	
[9631]	1	5
[9632]	<210>	435
[9633]	<211>	8
[9634]	<212>	PRT
[9635]	<213>	人工序列
[9636]	<220>	
[9637]	<223>	可裂解部分
[9638]	<400>	435
[9639]	Leu Lys Ala Ala Pro Arg Trp Ala	
[9640]	1	5
[9641]	<210>	436
[9642]	<211>	8
[9643]	<212>	PRT
[9644]	<213>	人工序列
[9645]	<220>	
[9646]	<223>	可裂解部分
[9647]	<400>	436
[9648]	Gly Pro Ser His Leu Val Leu Thr	
[9649]	1	5
[9650]	<210>	437
[9651]	<211>	8
[9652]	<212>	PRT
[9653]	<213>	人工序列
[9654]	<220>	
[9655]	<223>	可裂解部分
[9656]	<400>	437

[9657] Leu Pro Gly Gly Leu Ser Pro Trp
[9658] 1 5
[9659] <210> 438
[9660] <211> 8
[9661] <212> PRT
[9662] <213> 人工序列
[9663] <220>
[9664] <223> 可裂解部分
[9665] <400> 438
[9666] Met Gly Leu Phe Ser Glu Ala Gly
[9667] 1 5
[9668] <210> 439
[9669] <211> 8
[9670] <212> PRT
[9671] <213> 人工序列
[9672] <220>
[9673] <223> 可裂解部分
[9674] <400> 439
[9675] Ser Pro Leu Pro Leu Arg Val Pro
[9676] 1 5
[9677] <210> 440
[9678] <211> 8
[9679] <212> PRT
[9680] <213> 人工序列
[9681] <220>
[9682] <223> 可裂解部分
[9683] <400> 440
[9684] Arg Met His Leu Arg Ser Leu Gly
[9685] 1 5
[9686] <210> 441
[9687] <211> 8
[9688] <212> PRT
[9689] <213> 人工序列
[9690] <220>
[9691] <223> 可裂解部分
[9692] <400> 441
[9693] Leu Ala Ala Pro Leu Gly Leu Leu
[9694] 1 5
[9695] <210> 442
[9696] <211> 8
[9697] <212> PRT
[9698] <213> 人工序列

[9699] <220>
[9700] <223> 可裂解部分
[9701] <400> 442
[9702] Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro
[9703] 1 5
[9704] <210> 443
[9705] <211> 8
[9706] <212> PRT
[9707] <213> 人工序列
[9708] <220>
[9709] <223> 可裂解部分
[9710] <400> 443
[9711] Leu Leu Ala Pro Ser His Arg Ala
[9712] 1 5
[9713] <210> 444
[9714] <211> 8
[9715] <212> PRT
[9716] <213> 人工序列
[9717] <220>
[9718] <223> 可裂解部分
[9719] <400> 444
[9720] Pro Ala Gly Leu Trp Leu Asp Pro
[9721] 1 5
[9722] <210> 445
[9723] <211> 7
[9724] <212> PRT
[9725] <213> 人工序列
[9726] <220>
[9727] <223> 可裂解部分
[9728] <400> 445
[9729] Ile Ser Ser Gly Leu Ser Ser
[9730] 1 5
[9731] <210> 446
[9732] <211> 6
[9733] <212> PRT
[9734] <213> 人工序列
[9735] <220>
[9736] <223> 间隔区肽
[9737] <400> 446
[9738] Gln Gly Gln Ser Gly Gln
[9739] 1 5
[9740] <210> 447

[9741]	<211>	449
[9742]	<212>	PRT
[9743]	<213>	人工序列
[9744]	<220>	
[9745]	<223>	Av1 抗体重链
[9746]	<400>	447
[9747]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln	
[9748]	1	5 10 15
[9749]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp	
[9750]	20	25 30
[9751]	His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp	
[9752]	35	40 45
[9753]	Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu	
[9754]	50	55 60
[9755]	Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[9756]	65	70 75 80
[9757]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[9758]	85	90 95
[9759]	Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly	
[9760]	100	105 110
[9761]	Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe	
[9762]	115	120 125
[9763]	Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu	
[9764]	130	135 140
[9765]	Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp	
[9766]	145	150 155 160
[9767]	Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu	
[9768]	165	170 175
[9769]	Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser	
[9770]	180	185 190
[9771]	Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro	
[9772]	195	200 205
[9773]	Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys	
[9774]	210	215 220
[9775]	Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro	
[9776]	225	230 235 240
[9777]	Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser	
[9778]	245	250 255
[9779]	Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp	
[9780]	260	265 270
[9781]	Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn	
[9782]	275	280 285

[9783]	Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
[9784]	290 295 300
[9785]	Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
[9786]	305 310 315 320
[9787]	Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
[9788]	325 330 335
[9789]	Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
[9790]	340 345 350
[9791]	Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
[9792]	355 360 365
[9793]	Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
[9794]	370 375 380
[9795]	Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
[9796]	385 390 395 400
[9797]	Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
[9798]	405 410 415
[9799]	Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
[9800]	420 425 430
[9801]	Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[9802]	435 440 445
[9803]	Lys
[9804]	<210> 448
[9805]	<211> 214
[9806]	<212> PRT
[9807]	<213> 人工序列
[9808]	<220>
[9809]	<223> Av1 抗体轻链
[9810]	<400> 448
[9811]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[9812]	1 5 10 15
[9813]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
[9814]	20 25 30
[9815]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[9816]	35 40 45
[9817]	Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[9818]	50 55 60
[9819]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[9820]	65 70 75 80
[9821]	Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
[9822]	85 90 95
[9823]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[9824]	100 105 110

[9825]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[9826]	115 120 125
[9827]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[9828]	130 135 140
[9829]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[9830]	145 150 155 160
[9831]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[9832]	165 170 175
[9833]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[9834]	180 185 190
[9835]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[9836]	195 200 205
[9837]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[9838]	210
[9839]	<210> 449
[9840]	<211> 15
[9841]	<212> PRT
[9842]	<213> 人工序列
[9843]	<220>
[9844]	<223> 附接至AV1轻链的N-末端序列
[9845]	<400> 449
[9846]	Tyr Gly Ser Cys Ser Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met Asp Cys
[9847]	1 5 10 15
[9848]	<210> 450
[9849]	<211> 16
[9850]	<212> PRT
[9851]	<213> 人工序列
[9852]	<220>
[9853]	<223> 附接至AV1轻链的N-末端序列
[9854]	<400> 450
[9855]	Gln Gly Asp Phe Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val Pro Ile Thr
[9856]	1 5 10 15
[9857]	<210> 451
[9858]	<211> 18
[9859]	<212> PRT
[9860]	<213> 人工序列
[9861]	<220>
[9862]	<223> 附接至AV1轻链的N-末端序列
[9863]	<400> 451
[9864]	Met Gly Val Pro Ala Gly Cys Val Trp Asn Tyr Ala His Ile Phe Met
[9865]	1 5 10 15
[9866]	Asp Cys

[9867]	<210>	452
[9868]	<211>	21
[9869]	<212>	PRT
[9870]	<213>	人工序列
[9871]	<220>	
[9872]	<223>	衔接至AV1轻链的N-末端序列
[9873]	<400>	452
[9874]	Gln Gly Gln Ser Gly Gln Tyr Gly Ser Cys Ser Trp Asn Tyr Val His	
[9875]	1	5 10 15
[9876]	Ile Phe Met Asp Cys	
[9877]	20	
[9878]	<210>	453
[9879]	<211>	21
[9880]	<212>	PRT
[9881]	<213>	人工序列
[9882]	<220>	
[9883]	<223>	衔接至AV1轻链的N-末端序列
[9884]	<400>	453
[9885]	Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asp Phe Asp Ile Pro Phe Pro Ala His	
[9886]	1	5 10 15
[9887]	Trp Val Pro Ile Thr	
[9888]	20	
[9889]	<210>	454
[9890]	<211>	24
[9891]	<212>	PRT
[9892]	<213>	人工序列
[9893]	<220>	
[9894]	<223>	衔接至AV1轻链的N-末端序列
[9895]	<400>	454
[9896]	Gln Gly Gln Ser Gly Gln Met Gly Val Pro Ala Gly Cys Val Trp Asn	
[9897]	1	5 10 15
[9898]	Tyr Ala His Ile Phe Met Asp Cys	
[9899]	20	
[9900]	<210>	455
[9901]	<211>	449
[9902]	<212>	PRT
[9903]	<213>	人工序列
[9904]	<220>	
[9905]	<223>	C225v5 抗体重链
[9906]	<400>	455
[9907]	GlnVal Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln	
[9908]	1	5 10 15

[9909]	Ser	Leu	Ser	Ile	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Thr	Asn	Tyr
[9910]				20					25					30		
[9911]	Gly	Val	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ser	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Leu
[9912]			35					40					45			
[9913]	Gly	Val	Ile	Trp	Ser	Gly	Gly	Asn	Thr	Asp	Tyr	Asn	Thr	Pro	Phe	Thr
[9914]		50					55					60				
[9915]	Ser	Arg	Leu	Ser	Ile	Asn	Lys	Asp	Asn	Ser	Lys	Ser	Gln	Val	Phe	Phe
[9916]	65					70					75				80	
[9917]	Lys	Met	Asn	Ser	Leu	Gln	Ser	Gln	Asp	Thr	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys	Ala
[9918]				85						90					95	
[9919]	Arg	Ala	Leu	Thr	Tyr	Tyr	Asp	Tyr	Glu	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
[9920]				100					105					110		
[9921]	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ala	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
[9922]			115					120						125		
[9923]	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu
[9924]		130					135						140			
[9925]	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp
[9926]	145					150					155				160	
[9927]	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu
[9928]				165						170					175	
[9929]	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser
[9930]				180						185					190	
[9931]	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro
[9932]			195					200					205			
[9933]	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys
[9934]		210					215						220			
[9935]	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro
[9936]	225					230					235				240	
[9937]	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser
[9938]				245						250					255	
[9939]	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp
[9940]			260						265					270		
[9941]	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn
[9942]			275					280					285			
[9943]	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val
[9944]		290					295						300			
[9945]	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu
[9946]	305					310					315				320	
[9947]	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys
[9948]				325						330				335		
[9949]	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr
[9950]				340					345					350		

[9951]	Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
[9952]	355 360 365
[9953]	Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
[9954]	370 375 380
[9955]	Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
[9956]	385 390 395 400
[9957]	Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
[9958]	405 410 415
[9959]	Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
[9960]	420 425 430
[9961]	Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[9962]	435 440 445
[9963]	Lys
[9964]	<210> 456
[9965]	<211> 449
[9966]	<212> PRT
[9967]	<213> 人工序列
[9968]	<220>
[9969]	<223> C225v4 抗体重链
[9970]	<400> 456
[9971]	Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
[9972]	1 5 10 15
[9973]	Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
[9974]	20 25 30
[9975]	Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
[9976]	35 40 45
[9977]	Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
[9978]	50 55 60
[9979]	Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
[9980]	65 70 75 80
[9981]	Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
[9982]	85 90 95
[9983]	Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
[9984]	100 105 110
[9985]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
[9986]	115 120 125
[9987]	Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
[9988]	130 135 140
[9989]	Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
[9990]	145 150 155 160
[9991]	Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
[9992]	165 170 175

[9993]	Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser		
[9994]	180	185	190
[9995]	Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro		
[9996]	195	200	205
[9997]	Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys		
[9998]	210	215	220
[9999]	Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro		
[10000]	225	230	235
[10001]	Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser		
[10002]	245	250	255
[10003]	Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp		
[10004]	260	265	270
[10005]	Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
[10006]	275	280	285
[10007]	Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val		
[10008]	290	295	300
[10009]	Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu		
[10010]	305	310	315
[10011]	Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys		
[10012]	325	330	335
[10013]	Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr		
[10014]	340	345	350
[10015]	Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr		
[10016]	355	360	365
[10017]	Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu		
[10018]	370	375	380
[10019]	Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu		
[10020]	385	390	395
[10021]	Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys		
[10022]	405	410	415
[10023]	Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu		
[10024]	420	425	430
[10025]	Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
[10026]	435	440	445
[10027]	Lys		
[10028]	<210>	457	
[10029]	<211>	449	
[10030]	<212>	PRT	
[10031]	<213>	人工序列	
[10032]	<220>		
[10033]	<223>	C225v6 抗体重链	
[10034]	<400>	457	

[10035]	Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
[10036]	1 5 10 15
[10037]	Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
[10038]	20 25 30
[10039]	Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
[10040]	35 40 45
[10041]	Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
[10042]	50 55 60
[10043]	Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
[10044]	65 70 75 80
[10045]	Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Gln Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
[10046]	85 90 95
[10047]	Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
[10048]	100 105 110
[10049]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
[10050]	115 120 125
[10051]	Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
[10052]	130 135 140
[10053]	Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
[10054]	145 150 155 160
[10055]	Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
[10056]	165 170 175
[10057]	Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
[10058]	180 185 190
[10059]	Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
[10060]	195 200 205
[10061]	Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
[10062]	210 215 220
[10063]	Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
[10064]	225 230 235 240
[10065]	Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
[10066]	245 250 255
[10067]	Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
[10068]	260 265 270
[10069]	Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
[10070]	275 280 285
[10071]	Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val
[10072]	290 295 300
[10073]	Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
[10074]	305 310 315 320
[10075]	Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
[10076]	325 330 335

[10077]	Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
[10078]	340 345 350
[10079]	Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
[10080]	355 360 365
[10081]	Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
[10082]	370 375 380
[10083]	Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
[10084]	385 390 395 400
[10085]	Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
[10086]	405 410 415
[10087]	Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
[10088]	420 425 430
[10089]	Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[10090]	435 440 445
[10091]	Lys
[10092]	<210> 458
[10093]	<211> 214
[10094]	<212> PRT
[10095]	<213> 人工序列
[10096]	<220>
[10097]	<223> C225 抗体轻链
[10098]	<400> 458
[10099]	Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
[10100]	1 5 10 15
[10101]	Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn
[10102]	20 25 30
[10103]	Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
[10104]	35 40 45
[10105]	Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[10106]	50 55 60
[10107]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser
[10108]	65 70 75 80
[10109]	Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr
[10110]	85 90 95
[10111]	Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
[10112]	100 105 110
[10113]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[10114]	115 120 125
[10115]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[10116]	130 135 140
[10117]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[10118]	145 150 155 160

[10119]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[10120]	165 170 175
[10121]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[10122]	180 185 190
[10123]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[10124]	195 200 205
[10125]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[10126]	210
[10127]	<210> 459
[10128]	<211> 108
[10129]	<212> PRT
[10130]	<213> 人工序列
[10131]	<220>
[10132]	<223> 可变轻链氨基序列 Lc4
[10133]	<400> 459
[10134]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[10135]	1 5 10 15
[10136]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[10137]	20 25 30
[10138]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[10139]	35 40 45
[10140]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[10141]	50 55 60
[10142]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[10143]	65 70 75 80
[10144]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu
[10145]	85 90 95
[10146]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
[10147]	100 105
[10148]	<210> 460
[10149]	<211> 119
[10150]	<212> PRT
[10151]	<213> 人工序列
[10152]	<220>
[10153]	<223> 可变重链氨基序列 Hc4
[10154]	<400> 460
[10155]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[10156]	1 5 10 15
[10157]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[10158]	20 25 30
[10159]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[10160]	35 40 45

[10161]	Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[10162]	50 55 60
[10163]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[10164]	65 70 75 80
[10165]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[10166]	85 90 95
[10167]	Ala Lys Asp Ile Gly Gly Arg Ser Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[10168]	100 105 110
[10169]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[10170]	115
[10171]	<210> 461
[10172]	<211> 108
[10173]	<212> PRT
[10174]	<213> 人工序列
[10175]	<220>
[10176]	<223> 可变轻链氨基序列 Lc5
[10177]	<400> 461
[10178]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[10179]	1 5 10 15
[10180]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[10181]	20 25 30
[10182]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[10183]	35 40 45
[10184]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[10185]	50 55 60
[10186]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[10187]	65 70 75 80
[10188]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu
[10189]	85 90 95
[10190]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
[10191]	100 105
[10192]	<210> 462
[10193]	<211> 119
[10194]	<212> PRT
[10195]	<213> 人工序列
[10196]	<220>
[10197]	<223> 可变重链氨基序列 Hc5
[10198]	<400> 462
[10199]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[10200]	1 5 10 15
[10201]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[10202]	20 25 30

[10203]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[10204]	35 40 45
[10205]	Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[10206]	50 55 60
[10207]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[10208]	65 70 75 80
[10209]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[10210]	85 90 95
[10211]	Ala Lys Ser Pro Pro Tyr His Gly Gln Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[10212]	100 105 110
[10213]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[10214]	115
[10215]	<210> 463
[10216]	<211> 108
[10217]	<212> PRT
[10218]	<213> 人工序列
[10219]	<220>
[10220]	<223> 可变轻链氨基序列 Lc7
[10221]	<400> 463
[10222]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[10223]	1 5 10 15
[10224]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[10225]	20 25 30
[10226]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[10227]	35 40 45
[10228]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[10229]	50 55 60
[10230]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[10231]	65 70 75 80
[10232]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu
[10233]	85 90 95
[10234]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
[10235]	100 105
[10236]	<210> 464
[10237]	<211> 119
[10238]	<212> PRT
[10239]	<213> 人工序列
[10240]	<220>
[10241]	<223> 可变重链氨基序列 Hc7
[10242]	<400> 464
[10243]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[10244]	1 5 10 15

[10245]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[10246]	20 25 30
[10247]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[10248]	35 40 45
[10249]	Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[10250]	50 55 60
[10251]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[10252]	65 70 75 80
[10253]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[10254]	85 90 95
[10255]	Ala Lys Ser Pro Pro Phe Phe Gly Gln Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[10256]	100 105 110
[10257]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[10258]	115
[10259]	<210> 465
[10260]	<211> 108
[10261]	<212> PRT
[10262]	<213> 人工序列
[10263]	<220>
[10264]	<223> 可变轻链氨基序列 Lc8
[10265]	<400> 465
[10266]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[10267]	1 5 10 15
[10268]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[10269]	20 25 30
[10270]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[10271]	35 40 45
[10272]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[10273]	50 55 60
[10274]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[10275]	65 70 75 80
[10276]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu
[10277]	85 90 95
[10278]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
[10279]	100 105
[10280]	<210> 466
[10281]	<211> 119
[10282]	<212> PRT
[10283]	<213> 人工序列
[10284]	<220>
[10285]	<223> 可变重链氨基序列 Hc8
[10286]	<400> 466

[10287]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[10288]	1 5 10 15
[10289]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[10290]	20 25 30
[10291]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[10292]	35 40 45
[10293]	Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[10294]	50 55 60
[10295]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[10296]	65 70 75 80
[10297]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[10298]	85 90 95
[10299]	Ala Lys His Ile Gly Arg Thr Asn Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[10300]	100 105 110
[10301]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[10302]	115
[10303]	<210> 467
[10304]	<211> 108
[10305]	<212> PRT
[10306]	<213> 人工序列
[10307]	<220>
[10308]	<223> 可变轻链氨基序列 Lc13
[10309]	<400> 467
[10310]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[10311]	1 5 10 15
[10312]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[10313]	20 25 30
[10314]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[10315]	35 40 45
[10316]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[10317]	50 55 60
[10318]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[10319]	65 70 75 80
[10320]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu
[10321]	85 90 95
[10322]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
[10323]	100 105
[10324]	<210> 468
[10325]	<211> 116
[10326]	<212> PRT
[10327]	<213> 人工序列
[10328]	<220>

[10329]	<223>	可变重链氨基序列 Hc13
[10330]	<400>	468
[10331]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[10332]	1	5 10 15
[10333]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
[10334]	20	25 30
[10335]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[10336]	35	40 45
[10337]	Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val	
[10338]	50	55 60
[10339]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[10340]	65	70 75 80
[10341]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[10342]	85	90 95
[10343]	Ala Lys Ser Ala Ala Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val	
[10344]	100	105 110
[10345]	Thr Val Ser Ser	
[10346]	115	
[10347]	<210>	469
[10348]	<211>	108
[10349]	<212>	PRT
[10350]	<213>	人工序列
[10351]	<220>	
[10352]	<223>	可变轻链氨基序列 Lc16
[10353]	<400>	469
[10354]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[10355]	1	5 10 15
[10356]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr	
[10357]	20	25 30
[10358]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[10359]	35	40 45
[10360]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[10361]	50	55 60
[10362]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[10363]	65	70 75 80
[10364]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu	
[10365]	85	90 95
[10366]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg	
[10367]	100	105
[10368]	<210>	470
[10369]	<211>	119
[10370]	<212>	PRT

[10371]	<213>	人工序列
[10372]	<220>	
[10373]	<223>	可变重链氨基序列 Hc16
[10374]	<400>	470
[10375]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[10376]	1	5 10 15
[10377]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
[10378]	20	25 30
[10379]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[10380]	35	40 45
[10381]	Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val	
[10382]	50	55 60
[10383]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[10384]	65	70 75 80
[10385]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[10386]	85	90 95
[10387]	Ala Lys Ser Pro Pro Tyr Tyr Gly Gln Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly	
[10388]	100	105 110
[10389]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
[10390]	115	
[10391]	<210>	471
[10392]	<211>	108
[10393]	<212>	PRT
[10394]	<213>	人工序列
[10395]	<220>	
[10396]	<223>	可变轻链氨基序列 Lc19
[10397]	<400>	471
[10398]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[10399]	1	5 10 15
[10400]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr	
[10401]	20	25 30
[10402]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[10403]	35	40 45
[10404]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[10405]	50	55 60
[10406]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[10407]	65	70 75 80
[10408]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu	
[10409]	85	90 95
[10410]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg	
[10411]	100	105
[10412]	<210>	472

[10413]	<211>	119
[10414]	<212>	PRT
[10415]	<213>	人工序列
[10416]	<220>	
[10417]	<223>	可变重链氨基序列 Hc19
[10418]	<400>	472
[10419]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[10420]	1	5 10 15
[10421]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
[10422]	20	25 30
[10423]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[10424]	35	40 45
[10425]	Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val	
[10426]	50	55 60
[10427]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[10428]	65	70 75 80
[10429]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[10430]	85	90 95
[10431]	Ala Lys Ser Pro Pro Phe Phe Gly Gln Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly	
[10432]	100	105 110
[10433]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
[10434]	115	
[10435]	<210>	473
[10436]	<211>	108
[10437]	<212>	PRT
[10438]	<213>	人工序列
[10439]	<220>	
[10440]	<223>	可变轻链氨基序列 Lc21
[10441]	<400>	473
[10442]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[10443]	1	5 10 15
[10444]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr	
[10445]	20	25 30
[10446]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[10447]	35	40 45
[10448]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[10449]	50	55 60
[10450]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[10451]	65	70 75 80
[10452]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu	
[10453]	85	90 95
[10454]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg	

[10455]	100	105
[10456]	<210> 474	
[10457]	<211> 119	
[10458]	<212> PRT	
[10459]	<213> 人工序列	
[10460]	<220>	
[10461]	<223> 可变重链氨基序列 Hc21	
[10462]	<400> 474	
[10463]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[10464]	1 5 10 15	
[10465]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
[10466]	20 25 30	
[10467]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[10468]	35 40 45	
[10469]	Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val	
[10470]	50 55 60	
[10471]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[10472]	65 70 75 80	
[10473]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[10474]	85 90 95	
[10475]	Ala Lys Asp Ile Gly Gly Arg Ser Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly	
[10476]	100 105 110	
[10477]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
[10478]	115	
[10479]	<210> 475	
[10480]	<211> 108	
[10481]	<212> PRT	
[10482]	<213> 人工序列	
[10483]	<220>	
[10484]	<223> 可变轻链氨基序列 Lc24	
[10485]	<400> 475	
[10486]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[10487]	1 5 10 15	
[10488]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr	
[10489]	20 25 30	
[10490]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[10491]	35 40 45	
[10492]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[10493]	50 55 60	
[10494]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[10495]	65 70 75 80	
[10496]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu	

[10497]		85		90		95
[10498]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg					
[10499]		100		105		
[10500]	<210>	476				
[10501]	<211>	116				
[10502]	<212>	PRT				
[10503]	<213>	人工序列				
[10504]	<220>					
[10505]	<223>	可变重链氨基序列 Hc24				
[10506]	<400>	476				
[10507]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly					
[10508]	1	5		10		15
[10509]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr					
[10510]		20		25		30
[10511]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val					
[10512]		35		40		45
[10513]	Ser Ser Ile Glu Glu Met Gly Trp Gln Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val					
[10514]	50	55		60		
[10515]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr					
[10516]	65	70		75		80
[10517]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys					
[10518]		85		90		95
[10519]	Ala Lys Ser Ala Ala Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val					
[10520]		100		105		110
[10521]	Thr Val Ser Ser					
[10522]		115				
[10523]	<210>	477				
[10524]	<211>	108				
[10525]	<212>	PRT				
[10526]	<213>	人工序列				
[10527]	<220>					
[10528]	<223>	可变轻链氨基序列 Lc26				
[10529]	<400>	477				
[10530]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly					
[10531]	1	5		10		15
[10532]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr					
[10533]		20		25		30
[10534]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile					
[10535]		35		40		45
[10536]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly					
[10537]	50	55		60		
[10538]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro					

[10539]	65	70	75	80
[10540]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu			
[10541]		85	90	95
[10542]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg			
[10543]		100	105	
[10544]	<210>	478		
[10545]	<211>	119		
[10546]	<212>	PRT		
[10547]	<213>	人工序列		
[10548]	<220>			
[10549]	<223>	可变重链氨基序列 Hc26		
[10550]	<400>	478		
[10551]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
[10552]	1	5	10	15
[10553]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr			
[10554]		20	25	30
[10555]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[10556]		35	40	45
[10557]	Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val			
[10558]		50	55	60
[10559]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr			
[10560]	65	70	75	80
[10561]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[10562]		85	90	95
[10563]	Ala Lys Asp Ile Gly Gly Arg Ser Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly			
[10564]		100	105	110
[10565]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
[10566]		115		
[10567]	<210>	479		
[10568]	<211>	108		
[10569]	<212>	PRT		
[10570]	<213>	人工序列		
[10571]	<220>			
[10572]	<223>	可变轻链氨基序列 Lc27		
[10573]	<400>	479		
[10574]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly			
[10575]	1	5	10	15
[10576]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr			
[10577]		20	25	30
[10578]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile			
[10579]		35	40	45
[10580]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			

[10581]	50	55	60
[10582]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
[10583]	65	70	75
[10584]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu		
[10585]	85	90	95
[10586]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg		
[10587]	100	105	
[10588]	<210> 480		
[10589]	<211> 119		
[10590]	<212> PRT		
[10591]	<213> 人工序列		
[10592]	<220>		
[10593]	<223> 可变重链氨基序列 Hc27		
[10594]	<400> 480		
[10595]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
[10596]	1	5	10
[10597]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr		
[10598]	20	25	30
[10599]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[10600]	35	40	45
[10601]	Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
[10602]	50	55	60
[10603]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
[10604]	65	70	75
[10605]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[10606]	85	90	95
[10607]	Ala Lys Ser Pro Pro Phe Tyr Gly Gln Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly		
[10608]	100	105	110
[10609]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[10610]	115		
[10611]	<210> 481		
[10612]	<211> 108		
[10613]	<212> PRT		
[10614]	<213> 人工序列		
[10615]	<220>		
[10616]	<223> 可变轻链氨基序列 Lc28		
[10617]	<400> 481		
[10618]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
[10619]	1	5	10
[10620]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr		
[10621]	20	25	30
[10622]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile		

[10623]	35	40	45
[10624]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
[10625]	50	55	60
[10626]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
[10627]	65	70	75
[10628]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu		
[10629]	85	90	95
[10630]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg		
[10631]	100	105	
[10632]	<210> 482		
[10633]	<211> 119		
[10634]	<212> PRT		
[10635]	<213> 人工序列		
[10636]	<220>		
[10637]	<223> 可变重链氨基序列 Hc28		
[10638]	<400> 482		
[10639]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
[10640]	1	5	10
[10641]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr		
[10642]	20	25	30
[10643]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[10644]	35	40	45
[10645]	Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
[10646]	50	55	60
[10647]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
[10648]	65	70	75
[10649]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[10650]	85	90	95
[10651]	Ala Lys Ser Pro Pro Phe Phe Gly Gln Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly		
[10652]	100	105	110
[10653]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[10654]	115		
[10655]	<210> 483		
[10656]	<211> 108		
[10657]	<212> PRT		
[10658]	<213> 人工序列		
[10659]	<220>		
[10660]	<223> 可变轻链氨基序列 Lc30		
[10661]	<400> 483		
[10662]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
[10663]	1	5	10
[10664]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr		

[10665]	20	25	30
[10666]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile		
[10667]	35	40	45
[10668]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
[10669]	50	55	60
[10670]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
[10671]	65	70	75
[10672]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu		
[10673]	85	90	95
[10674]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg		
[10675]	100	105	
[10676]	<210> 484		
[10677]	<211> 115		
[10678]	<212> PRT		
[10679]	<213> 人工序列		
[10680]	<220>		
[10681]	<223> 可变重链氨基序列 Hc30		
[10682]	<400> 484		
[10683]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
[10684]	1	5	10
[10685]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr		
[10686]	20	25	30
[10687]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[10688]	35	40	45
[10689]	Ser Ser Ile Glu Glu Met Gly Trp Gln Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val		
[10690]	50	55	60
[10691]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
[10692]	65	70	75
[10693]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Ala		
[10694]	85	90	95
[10695]	Lys Ser Ala Ala Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr		
[10696]	100	105	110
[10697]	Val Ser Ser		
[10698]	115		
[10699]	<210> 485		
[10700]	<211> 108		
[10701]	<212> PRT		
[10702]	<213> 人工序列		
[10703]	<220>		
[10704]	<223> 可变轻链氨基序列 Lc31		
[10705]	<400> 485		
[10706]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		

[10707]	1	5	10	15
[10708]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr			
[10709]	20	25	30	
[10710]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile			
[10711]	35	40	45	
[10712]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
[10713]	50	55	60	
[10714]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
[10715]	65	70	75	80
[10716]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu			
[10717]	85	90	95	
[10718]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg			
[10719]	100	105		
[10720]	<210> 486			
[10721]	<211> 119			
[10722]	<212> PRT			
[10723]	<213> 人工序列			
[10724]	<220>			
[10725]	<223> 可变重链氨基序列 Hc31			
[10726]	<400> 486			
[10727]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
[10728]	1	5	10	15
[10729]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr			
[10730]	20	25	30	
[10731]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[10732]	35	40	45	
[10733]	Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val			
[10734]	50	55	60	
[10735]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr			
[10736]	65	70	75	80
[10737]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[10738]	85	90	95	
[10739]	Ala Lys Asp Ile Gly Gly Arg Ser Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly			
[10740]	100	105	110	
[10741]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
[10742]	115			
[10743]	<210> 487			
[10744]	<211> 108			
[10745]	<212> PRT			
[10746]	<213> 人工序列			
[10747]	<220>			
[10748]	<223> 可变轻链氨基序列 Lc32			

[10749]	<400>	487
[10750]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[10751]	1	5 10 15
[10752]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr	
[10753]	20	25 30
[10754]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[10755]	35	40 45
[10756]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[10757]	50	55 60
[10758]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[10759]	65	70 75 80
[10760]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu	
[10761]	85	90 95
[10762]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg	
[10763]	100	105
[10764]	<210>	488
[10765]	<211>	116
[10766]	<212>	PRT
[10767]	<213>	人工序列
[10768]	<220>	
[10769]	<223>	可变重链氨基序列 Hc32
[10770]	<400>	488
[10771]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[10772]	1	5 10 15
[10773]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
[10774]	20	25 30
[10775]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[10776]	35	40 45
[10777]	Ser Ser Ile Asp Pro Glu Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val	
[10778]	50	55 60
[10779]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[10780]	65	70 75 80
[10781]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[10782]	85	90 95
[10783]	Ala Lys Ser Ala Ala Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val	
[10784]	100	105 110
[10785]	Thr Val Ser Ser	
[10786]	115	
[10787]	<210>	489
[10788]	<211>	108
[10789]	<212>	PRT
[10790]	<213>	人工序列

[10791]	<220>	
[10792]	<223>	可变轻链氨基序列 Lc37
[10793]	<400>	489
[10794]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[10795]	1	5 10 15
[10796]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr	
[10797]	20	25 30
[10798]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[10799]	35	40 45
[10800]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[10801]	50	55 60
[10802]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[10803]	65	70 75 80
[10804]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu	
[10805]	85	90 95
[10806]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg	
[10807]	100	105
[10808]	<210>	490
[10809]	<211>	119
[10810]	<212>	PRT
[10811]	<213>	人工序列
[10812]	<220>	
[10813]	<223>	可变重链氨基序列 Hc37
[10814]	<400>	490
[10815]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[10816]	1	5 10 15
[10817]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
[10818]	20	25 30
[10819]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[10820]	35	40 45
[10821]	Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val	
[10822]	50	55 60
[10823]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[10824]	65	70 75 80
[10825]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[10826]	85	90 95
[10827]	Ala Lys Ser Pro Pro His Asn Gly Gln Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly	
[10828]	100	105 110
[10829]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
[10830]	115	
[10831]	<210>	491
[10832]	<211>	108

[10833]	<212>	PRT
[10834]	<213>	人工序列
[10835]	<220>	
[10836]	<223>	可变轻链氨基序列 Lc39
[10837]	<400>	491
[10838]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[10839]	1	5 10 15
[10840]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr	
[10841]	20	25 30
[10842]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[10843]	35	40 45
[10844]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[10845]	50	55 60
[10846]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[10847]	65	70 75 80
[10848]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu	
[10849]	85	90 95
[10850]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg	
[10851]	100	105
[10852]	<210>	492
[10853]	<211>	116
[10854]	<212>	PRT
[10855]	<213>	人工序列
[10856]	<220>	
[10857]	<223>	可变重链氨基序列 Hc39
[10858]	<400>	492
[10859]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[10860]	1	5 10 15
[10861]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
[10862]	20	25 30
[10863]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[10864]	35	40 45
[10865]	Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val	
[10866]	50	55 60
[10867]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[10868]	65	70 75 80
[10869]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[10870]	85	90 95
[10871]	Ala Lys Ser Ala Ala Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val	
[10872]	100	105 110
[10873]	Thr Val Ser Ser	
[10874]	115	

[10875]	<210>	493
[10876]	<211>	108
[10877]	<212>	PRT
[10878]	<213>	人工序列
[10879]	<220>	
[10880]	<223>	可变轻链氨基序列 Lc40
[10881]	<400>	493
[10882]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[10883]	1	5 10 15
[10884]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr	
[10885]	20	25 30
[10886]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[10887]	35	40 45
[10888]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[10889]	50	55 60
[10890]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[10891]	65	70 75 80
[10892]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu	
[10893]	85	90 95
[10894]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg	
[10895]	100	105
[10896]	<210>	494
[10897]	<211>	119
[10898]	<212>	PRT
[10899]	<213>	人工序列
[10900]	<220>	
[10901]	<223>	重链氨基序列 Hc40
[10902]	<400>	494
[10903]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[10904]	1	5 10 15
[10905]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
[10906]	20	25 30
[10907]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[10908]	35	40 45
[10909]	Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val	
[10910]	50	55 60
[10911]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[10912]	65	70 75 80
[10913]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[10914]	85	90 95
[10915]	Ala Lys Ser Pro Pro Phe Phe Gly Gln Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly	
[10916]	100	105 110

[10917]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[10918]	115
[10919]	<210> 495
[10920]	<211> 108
[10921]	<212> PRT
[10922]	<213> 人工序列
[10923]	<220>
[10924]	<223> 可变轻链氨基序列 Lc47
[10925]	<400> 495
[10926]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[10927]	1 5 10 15
[10928]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[10929]	20 25 30
[10930]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[10931]	35 40 45
[10932]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[10933]	50 55 60
[10934]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[10935]	65 70 75 80
[10936]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu
[10937]	85 90 95
[10938]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
[10939]	100 105
[10940]	<210> 496
[10941]	<211> 116
[10942]	<212> PRT
[10943]	<213> 人工序列
[10944]	<220>
[10945]	<223> 可变重链氨基序列 Hc47
[10946]	<400> 496
[10947]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[10948]	1 5 10 15
[10949]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[10950]	20 25 30
[10951]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[10952]	35 40 45
[10953]	Ser Ser Ile Asp Glu Met Gly Trp Gln Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val
[10954]	50 55 60
[10955]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[10956]	65 70 75 80
[10957]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[10958]	85 90 95

[10959]	Ala Lys Ser Ala Ala Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[10960]	100 105 110
[10961]	Thr Val Ser Ser
[10962]	115
[10963]	<210> 497
[10964]	<211> 108
[10965]	<212> PRT
[10966]	<213> 人工序列
[10967]	<220>
[10968]	<223> 可变 4B2 轻链
[10969]	<400> 497
[10970]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[10971]	1 5 10 15
[10972]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[10973]	20 25 30
[10974]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[10975]	35 40 45
[10976]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[10977]	50 55 60
[10978]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[10979]	65 70 75 80
[10980]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Leu Asp Ala Pro Pro
[10981]	85 90 95
[10982]	Gln Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
[10983]	100 105
[10984]	<210> 498
[10985]	<211> 119
[10986]	<212> PRT
[10987]	<213> 人工序列
[10988]	<220>
[10989]	<223> 可变 4B2 重链
[10990]	<400> 498
[10991]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[10992]	1 5 10 15
[10993]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[10994]	20 25 30
[10995]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[10996]	35 40 45
[10997]	Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[10998]	50 55 60
[10999]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[11000]	65 70 75 80

[11001]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[11002]						85				90						95
[11003]	Ala	Lys	Asp	Ile	Gly	Gly	Arg	Ser	Ala	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
[11004]						100				105						110
[11005]	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser									
[11006]						115										
[11007]	<210>	499														
[11008]	<211>	108														
[11009]	<212>	PRT														
[11010]	<213>	人工序列														
[11011]	<220>															
[11012]	<223>	可变 4D11 轻链														
[11013]	<400>	499														
[11014]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
[11015]	1					5					10					15
[11016]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ser	Ser	Tyr
[11017]						20					25					30
[11018]	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
[11019]						35					40					45
[11020]	Tyr	Ala	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
[11021]						50										60
[11022]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
[11023]	65						70					75				80
[11024]	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Thr	Val	Val	Ala	Pro	Pro
[11025]						85						90				95
[11026]	Leu	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg				
[11027]						100						105				
[11028]	<210>	500														
[11029]	<211>	119														
[11030]	<212>	PRT														
[11031]	<213>	人工序列														
[11032]	<220>															
[11033]	<223>	可变 4D11 重链														
[11034]	<400>	500														
[11035]	Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
[11036]	1					5					10					15
[11037]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
[11038]						20						25				30
[11039]	Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[11040]						35						40				45
[11041]	Ser	Ser	Ile	Asp	Pro	Glu	Gly	Arg	Gln	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
[11042]						50										60

[11043]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[11044]	65 70 75 80
[11045]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[11046]	85 90 95
[11047]	Ala Lys Asp Ile Gly Gly Arg Ser Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[11048]	100 105 110
[11049]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[11050]	115
[11051]	<210> 501
[11052]	<211> 108
[11053]	<212> PRT
[11054]	<213> 人工序列
[11055]	<220>
[11056]	<223> 可变 4E7 轻链
[11057]	<400> 501
[11058]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[11059]	1 5 10 15
[11060]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[11061]	20 25 30
[11062]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[11063]	35 40 45
[11064]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[11065]	50 55 60
[11066]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[11067]	65 70 75 80
[11068]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Leu Val Ala Pro Leu
[11069]	85 90 95
[11070]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
[11071]	100 105
[11072]	<210> 502
[11073]	<211> 116
[11074]	<212> PRT
[11075]	<213> 人工序列
[11076]	<220>
[11077]	<223> 可变 4E7 重链
[11078]	<400> 502
[11079]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[11080]	1 5 10 15
[11081]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[11082]	20 25 30
[11083]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[11084]	35 40 45

[11085]	Ser Ser Ile Glu Glu Met Gly Trp Gln Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val
[11086]	50 55 60
[11087]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[11088]	65 70 75 80
[11089]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[11090]	85 90 95
[11091]	Ala Lys Ser Ala Ala Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[11092]	100 105 110
[11093]	Thr Val Ser Ser
[11094]	115
[11095]	<210> 503
[11096]	<211> 108
[11097]	<212> PRT
[11098]	<213> 人工序列
[11099]	<220>
[11100]	<223> 可变 4E11 轻链
[11101]	<400> 503
[11102]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[11103]	1 5 10 15
[11104]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[11105]	20 25 30
[11106]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[11107]	35 40 45
[11108]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[11109]	50 55 60
[11110]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[11111]	65 70 75 80
[11112]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Leu Asp Ala Pro Leu
[11113]	85 90 95
[11114]	Met Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
[11115]	100 105
[11116]	<210> 504
[11117]	<211> 119
[11118]	<212> PRT
[11119]	<213> 人工序列
[11120]	<220>
[11121]	<223> 可变 4E11 重链
[11122]	<400> 504
[11123]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[11124]	1 5 10 15
[11125]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[11126]	20 25 30

[11127]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[11128]	35 40 45
[11129]	Ser Ser Ile Glu Pro Met Gly Gln Leu Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val
[11130]	50 55 60
[11131]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[11132]	65 70 75 80
[11133]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[11134]	85 90 95
[11135]	Ala Lys Asp Ile Gly Gly Arg Ser Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[11136]	100 105 110
[11137]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[11138]	115
[11139]	<210> 505
[11140]	<211> 108
[11141]	<212> PRT
[11142]	<213> 人工序列
[11143]	<220>
[11144]	<223> 可变 6B7 轻链
[11145]	<400> 505
[11146]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[11147]	1 5 10 15
[11148]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[11149]	20 25 30
[11150]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[11151]	35 40 45
[11152]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[11153]	50 55 60
[11154]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[11155]	65 70 75 80
[11156]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Leu Val Ala Pro Leu
[11157]	85 90 95
[11158]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
[11159]	100 105
[11160]	<210> 506
[11161]	<211> 116
[11162]	<212> PRT
[11163]	<213> 人工序列
[11164]	<220>
[11165]	<223> 可变 6B7 重链
[11166]	<400> 506
[11167]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[11168]	1 5 10 15

[11169]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[11170]	20 25 30
[11171]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[11172]	35 40 45
[11173]	Ser Ser Ile Asp Glu Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[11174]	50 55 60
[11175]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[11176]	65 70 75 80
[11177]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[11178]	85 90 95
[11179]	Ala Lys Ser Ala Ala Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[11180]	100 105 110
[11181]	Thr Val Ser Ser
[11182]	115
[11183]	<210> 507
[11184]	<211> 108
[11185]	<212> PRT
[11186]	<213> 人工序列
[11187]	<220>
[11188]	<223> 可变 6F8 轻链
[11189]	<400> 507
[11190]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[11191]	1 5 10 15
[11192]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[11193]	20 25 30
[11194]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[11195]	35 40 45
[11196]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[11197]	50 55 60
[11198]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[11199]	65 70 75 80
[11200]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Leu Val Ala Pro Leu
[11201]	85 90 95
[11202]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
[11203]	100 105
[11204]	<210> 508
[11205]	<211> 116
[11206]	<212> PRT
[11207]	<213> 人工序列
[11208]	<220>
[11209]	<223> 可变 6F8 重链
[11210]	<400> 508

[11211]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[11212]	1 5 10 15
[11213]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[11214]	20 25 30
[11215]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[11216]	35 40 45
[11217]	Ser Ser Ile Asp Glu Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[11218]	50 55 60
[11219]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[11220]	65 70 75 80
[11221]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[11222]	85 90 95
[11223]	Ala Lys Ser Ala Ala Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[11224]	100 105 110
[11225]	Thr Val Ser Ser
[11226]	115
[11227]	<210> 509
[11228]	<211> 214
[11229]	<212> PRT
[11230]	<213> 人工序列
[11231]	<220>
[11232]	<223> 4D11 轻链
[11233]	<400> 509
[11234]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[11235]	1 5 10 15
[11236]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[11237]	20 25 30
[11238]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[11239]	35 40 45
[11240]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[11241]	50 55 60
[11242]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[11243]	65 70 75 80
[11244]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Val Val Ala Pro Pro
[11245]	85 90 95
[11246]	Leu Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[11247]	100 105 110
[11248]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[11249]	115 120 125
[11250]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[11251]	130 135 140
[11252]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

[11253]	145	150	155	160
[11254]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser			
[11255]	165	170	175	
[11256]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr			
[11257]	180	185	190	
[11258]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser			
[11259]	195	200	205	
[11260]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
[11261]	210			
[11262]	<210> 510			
[11263]	<211> 449			
[11264]	<212> PRT			
[11265]	<213> 人工序列			
[11266]	<220>			
[11267]	<223> 4D11 重链			
[11268]	<400> 510			
[11269]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
[11270]	1 5 10 15			
[11271]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr			
[11272]	20 25 30			
[11273]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[11274]	35 40 45			
[11275]	Ser Ser Ile Asp Pro Glu Gly Arg Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val			
[11276]	50 55 60			
[11277]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr			
[11278]	65 70 75 80			
[11279]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[11280]	85 90 95			
[11281]	Ala Lys Asp Ile Gly Gly Arg Ser Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly			
[11282]	100 105 110			
[11283]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe			
[11284]	115 120 125			
[11285]	Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu			
[11286]	130 135 140			
[11287]	Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp			
[11288]	145 150 155 160			
[11289]	Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu			
[11290]	165 170 175			
[11291]	Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser			
[11292]	180 185 190			
[11293]	Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro			
[11294]	195 200 205			

[11295]	Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
[11296]	210 215 220
[11297]	Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
[11298]	225 230 235 240
[11299]	Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
[11300]	245 250 255
[11301]	Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
[11302]	260 265 270
[11303]	Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
[11304]	275 280 285
[11305]	Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
[11306]	290 295 300
[11307]	Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
[11308]	305 310 315 320
[11309]	Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
[11310]	325 330 335
[11311]	Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
[11312]	340 345 350
[11313]	Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
[11314]	355 360 365
[11315]	Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
[11316]	370 375 380
[11317]	Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
[11318]	385 390 395 400
[11319]	Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
[11320]	405 410 415
[11321]	Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
[11322]	420 425 430
[11323]	Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[11324]	435 440 445
[11325]	Lys
[11326]	<210> 511
[11327]	<211> 449
[11328]	<212> PRT
[11329]	<213> 人工序列
[11330]	<220>
[11331]	<223> 4D11v2 重链
[11332]	<400> 511
[11333]	Glu Val His Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[11334]	1 5 10 15
[11335]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[11336]	20 25 30

[11337]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[11338]	35 40 45
[11339]	Ser Ser Ile Asp Pro Glu Gly Arg Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[11340]	50 55 60
[11341]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[11342]	65 70 75 80
[11343]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[11344]	85 90 95
[11345]	Ala Lys Asp Ile Gly Gly Arg Ser Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[11346]	100 105 110
[11347]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
[11348]	115 120 125
[11349]	Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
[11350]	130 135 140
[11351]	Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
[11352]	145 150 155 160
[11353]	Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
[11354]	165 170 175
[11355]	Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
[11356]	180 185 190
[11357]	Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
[11358]	195 200 205
[11359]	Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
[11360]	210 215 220
[11361]	Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
[11362]	225 230 235 240
[11363]	Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
[11364]	245 250 255
[11365]	Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
[11366]	260 265 270
[11367]	Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
[11368]	275 280 285
[11369]	Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
[11370]	290 295 300
[11371]	Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
[11372]	305 310 315 320
[11373]	Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
[11374]	325 330 335
[11375]	Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
[11376]	340 345 350
[11377]	Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
[11378]	355 360 365

[11379]	Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
[11380]	370 375 380
[11381]	Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
[11382]	385 390 395 400
[11383]	Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
[11384]	405 410 415
[11385]	Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
[11386]	420 425 430
[11387]	Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[11388]	435 440 445
[11389]	Lys
[11390]	<210> 512
[11391]	<211> 214
[11392]	<212> PRT
[11393]	<213> 人工序列
[11394]	<220>
[11395]	<223> 4D11v2 轻链
[11396]	<220>
[11397]	<221> misc_feature
[11398]	<222> (182) .. (182)
[11399]	<223> Xaa 可以是任何氨基酸
[11400]	<400> 512
[11401]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[11402]	1 5 10 15
[11403]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[11404]	20 25 30
[11405]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[11406]	35 40 45
[11407]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[11408]	50 55 60
[11409]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[11410]	65 70 75 80
[11411]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Val Val Ala Pro Pro
[11412]	85 90 95
[11413]	Leu Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[11414]	100 105 110
[11415]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[11416]	115 120 125
[11417]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[11418]	130 135 140
[11419]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[11420]	145 150 155 160

[11421]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[11422]	165 170 175
[11423]	Ser Thr Leu Thr Leu Xaa Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[11424]	180 185 190
[11425]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[11426]	195 200 205
[11427]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[11428]	210
[11429]	<210> 513
[11430]	<211> 6
[11431]	<212> PRT
[11432]	<213> 人工序列
[11433]	<220>
[11434]	<223> 掩蔽部分
[11435]	<400> 513
[11436]	Cys Ile Ser Pro Arg Gly
[11437]	1 5
[11438]	<210> 514
[11439]	<211> 8
[11440]	<212> PRT
[11441]	<213> 人工序列
[11442]	<220>
[11443]	<223> 掩蔽部分
[11444]	<400> 514
[11445]	Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Gly
[11446]	1 5
[11447]	<210> 515
[11448]	<211> 15
[11449]	<212> PRT
[11450]	<213> 人工序列
[11451]	<220>
[11452]	<223> 掩蔽部分
[11453]	<400> 515
[11454]	Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr
[11455]	1 5 10 15
[11456]	<210> 516
[11457]	<211> 14
[11458]	<212> PRT
[11459]	<213> 人工序列
[11460]	<220>
[11461]	<223> 掩蔽部分
[11462]	<400> 516

[11463]	Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met
[11464]	1 5 10
[11465]	<210> 517
[11466]	<211> 15
[11467]	<212> PRT
[11468]	<213> 人工序列
[11469]	<220>
[11470]	<223> 掩蔽部分
[11471]	<400> 517
[11472]	Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Glu Pro Gly Thr Tyr Val Pro Thr
[11473]	1 5 10 15
[11474]	<210> 518
[11475]	<211> 15
[11476]	<212> PRT
[11477]	<213> 人工序列
[11478]	<220>
[11479]	<223> 掩蔽部分
[11480]	<400> 518
[11481]	Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Gly Gln Ile Trp His Pro Pro
[11482]	1 5 10 15
[11483]	<210> 519
[11484]	<211> 15
[11485]	<212> PRT
[11486]	<213> 人工序列
[11487]	<220>
[11488]	<223> 掩蔽部分
[11489]	<400> 519
[11490]	Gly Ser His Cys Leu Ile Pro Ile Asn Met Gly Ala Pro Ser Cys
[11491]	1 5 10 15
[11492]	<210> 520
[11493]	<211> 32
[11494]	<212> PRT
[11495]	<213> 人工序列
[11496]	<220>
[11497]	<223> 掩蔽部分
[11498]	<400> 520
[11499]	Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Gly Gly Ser Ser Ala Ser Gln Ser Gly
[11500]	1 5 10 15
[11501]	Gln Gly Ser His Cys Leu Ile Pro Ile Asn Met Gly Ala Pro Ser Cys
[11502]	20 25 30
[11503]	<210> 521
[11504]	<211> 19

[11505]	<212>	PRT
[11506]	<213>	人工序列
[11507]	<220>	
[11508]	<223>	掩蔽部分
[11509]	<400>	521
[11510]	Cys Asn His His Tyr Phe Tyr Thr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly	
[11511]	1	5 10 15
[11512]	Cys Pro Gly	
[11513]	<210>	522
[11514]	<211>	19
[11515]	<212>	PRT
[11516]	<213>	人工序列
[11517]	<220>	
[11518]	<223>	掩蔽部分
[11519]	<400>	522
[11520]	Ala Asp His Val Phe Trp Gly Ser Tyr Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly	
[11521]	1	5 10 15
[11522]	Cys Pro Gly	
[11523]	<210>	523
[11524]	<211>	19
[11525]	<212>	PRT
[11526]	<213>	人工序列
[11527]	<220>	
[11528]	<223>	掩蔽部分
[11529]	<400>	523
[11530]	Cys His His Val Tyr Trp Gly His Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly	
[11531]	1	5 10 15
[11532]	Cys Pro Gly	
[11533]	<210>	524
[11534]	<211>	19
[11535]	<212>	PRT
[11536]	<213>	人工序列
[11537]	<220>	
[11538]	<223>	掩蔽部分
[11539]	<400>	524
[11540]	Cys Pro His Phe Thr Thr Thr Ser Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly	
[11541]	1	5 10 15
[11542]	Cys Pro Gly	
[11543]	<210>	525
[11544]	<211>	19
[11545]	<212>	PRT
[11546]	<213>	人工序列

[11547]	<220>
[11548]	<223> 掩蔽部分
[11549]	<400> 525
[11550]	Cys Asn His His Tyr His Tyr Tyr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly
[11551]	1 5 10 15
[11552]	Cys Pro Gly
[11553]	<210> 526
[11554]	<211> 19
[11555]	<212> PRT
[11556]	<213> 人工序列
[11557]	<220>
[11558]	<223> 掩蔽部分
[11559]	<400> 526
[11560]	Cys Pro His Val Ser Phe Gly Ser Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly
[11561]	1 5 10 15
[11562]	Cys Pro Gly
[11563]	<210> 527
[11564]	<211> 19
[11565]	<212> PRT
[11566]	<213> 人工序列
[11567]	<220>
[11568]	<223> 掩蔽部分
[11569]	<400> 527
[11570]	Cys Pro Tyr Tyr Thr Leu Ser Tyr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly
[11571]	1 5 10 15
[11572]	Cys Pro Gly
[11573]	<210> 528
[11574]	<211> 19
[11575]	<212> PRT
[11576]	<213> 人工序列
[11577]	<220>
[11578]	<223> 掩蔽部分
[11579]	<400> 528
[11580]	Cys Asn His Val Tyr Phe Gly Thr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly
[11581]	1 5 10 15
[11582]	Cys Pro Gly
[11583]	<210> 529
[11584]	<211> 19
[11585]	<212> PRT
[11586]	<213> 人工序列
[11587]	<220>
[11588]	<223> 掩蔽部分

[11589]	<400>	529
[11590]	Cys Asn His Phe Thr Leu Thr Thr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly	
[11591]	1	5 10 15
[11592]	Cys Pro Gly	
[11593]	<210>	530
[11594]	<211>	19
[11595]	<212>	PRT
[11596]	<213>	人工序列
[11597]	<220>	
[11598]	<223>	掩蔽部分
[11599]	<400>	530
[11600]	Cys His His Phe Thr Leu Thr Thr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly	
[11601]	1	5 10 15
[11602]	Cys Pro Gly	
[11603]	<210>	531
[11604]	<211>	18
[11605]	<212>	PRT
[11606]	<213>	人工序列
[11607]	<220>	
[11608]	<223>	掩蔽部分
[11609]	<400>	531
[11610]	Tyr Asn Pro Cys Ala Thr Pro Met Cys Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys	
[11611]	1	5 10 15
[11612]	Pro Gly	
[11613]	<210>	532
[11614]	<211>	18
[11615]	<212>	PRT
[11616]	<213>	人工序列
[11617]	<220>	
[11618]	<223>	掩蔽部分
[11619]	<400>	532
[11620]	Cys Asn His His Tyr Phe Tyr Thr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly	
[11621]	1	5 10 15
[11622]	Cys Gly	
[11623]	<210>	533
[11624]	<211>	18
[11625]	<212>	PRT
[11626]	<213>	人工序列
[11627]	<220>	
[11628]	<223>	掩蔽部分
[11629]	<400>	533
[11630]	Cys Asn His His Tyr His Tyr Tyr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly	

[11631]	1	5	10	15
[11632]	Cys Gly			
[11633]	<210>	534		
[11634]	<211>	18		
[11635]	<212>	PRT		
[11636]	<213>	人工序列		
[11637]	<220>			
[11638]	<223>	掩蔽部分		
[11639]	<400>	534		
[11640]	Cys Asn His Val Tyr Phe Gly Thr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly			
[11641]	1	5	10	15
[11642]	Cys Gly			
[11643]	<210>	535		
[11644]	<211>	18		
[11645]	<212>	PRT		
[11646]	<213>	人工序列		
[11647]	<220>			
[11648]	<223>	掩蔽部分		
[11649]	<400>	535		
[11650]	Cys His His Val Tyr Trp Gly His Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly			
[11651]	1	5	10	15
[11652]	Cys Gly			
[11653]	<210>	536		
[11654]	<211>	18		
[11655]	<212>	PRT		
[11656]	<213>	人工序列		
[11657]	<220>			
[11658]	<223>	掩蔽部分		
[11659]	<400>	536		
[11660]	Cys Pro His Phe Thr Thr Thr Ser Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly			
[11661]	1	5	10	15
[11662]	Cys Gly			
[11663]	<210>	537		
[11664]	<211>	18		
[11665]	<212>	PRT		
[11666]	<213>	人工序列		
[11667]	<220>			
[11668]	<223>	掩蔽部分		
[11669]	<400>	537		
[11670]	Cys Asn His Phe Thr Leu Thr Thr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly			
[11671]	1	5	10	15
[11672]	Cys Gly			

[11673]	<210>	538
[11674]	<211>	18
[11675]	<212>	PRT
[11676]	<213>	人工序列
[11677]	<220>	
[11678]	<223>	掩蔽部分
[11679]	<400>	538
[11680]	Cys His His Phe Thr Leu Thr Thr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly	
[11681]	1	5 10 15
[11682]	Cys Gly	
[11683]	<210>	539
[11684]	<211>	18
[11685]	<212>	PRT
[11686]	<213>	人工序列
[11687]	<220>	
[11688]	<223>	掩蔽部分
[11689]	<400>	539
[11690]	Cys Pro Tyr Tyr Thr Leu Ser Tyr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly	
[11691]	1	5 10 15
[11692]	Cys Gly	
[11693]	<210>	540
[11694]	<211>	18
[11695]	<212>	PRT
[11696]	<213>	人工序列
[11697]	<220>	
[11698]	<223>	掩蔽部分
[11699]	<400>	540
[11700]	Cys Pro His Val Ser Phe Gly Ser Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly	
[11701]	1	5 10 15
[11702]	Cys Gly	
[11703]	<210>	541
[11704]	<211>	18
[11705]	<212>	PRT
[11706]	<213>	人工序列
[11707]	<220>	
[11708]	<223>	掩蔽部分
[11709]	<400>	541
[11710]	Ala Asp His Val Phe Trp Gly Ser Tyr Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly	
[11711]	1	5 10 15
[11712]	Cys Gly	
[11713]	<210>	542
[11714]	<211>	17

[11715]	<212>	PRT
[11716]	<213>	人工序列
[11717]	<220>	
[11718]	<223>	掩蔽部分
[11719]	<400>	542
[11720]	Tyr Asn Pro Cys Ala Thr Pro Met Cys Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys	
[11721]	1	5 10 15
[11722]	Gly	
[11723]	<210>	543
[11724]	<211>	18
[11725]	<212>	PRT
[11726]	<213>	人工序列
[11727]	<220>	
[11728]	<223>	掩蔽部分
[11729]	<400>	543
[11730]	Cys His His Val Tyr Trp Gly His Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly	
[11731]	1	5 10 15
[11732]	Cys Gly	
[11733]	<210>	544
[11734]	<211>	18
[11735]	<212>	PRT
[11736]	<213>	人工序列
[11737]	<220>	
[11738]	<223>	掩蔽部分
[11739]	<220>	
[11740]	<221>	misc_feature
[11741]	<222>	(2) .. (2)
[11742]	<223>	Xaa 可以是 Asn 或 Pro
[11743]	<220>	
[11744]	<221>	misc_feature
[11745]	<222>	(4) .. (4)
[11746]	<223>	Xaa 可以是 His, Val 或 Phe
[11747]	<220>	
[11748]	<221>	misc_feature
[11749]	<222>	(5) .. (5)
[11750]	<223>	Xaa 可以是 Tyr 或 Thr
[11751]	<220>	
[11752]	<221>	misc_feature
[11753]	<222>	(6) .. (6)
[11754]	<223>	Xaa 可以是 Phe, Trp, Thr 或 Leu
[11755]	<220>	
[11756]	<221>	misc_feature

[11757]	<222>	(7) .. (7)
[11758]	<223>	Xaa 可以是 Tyr, Gly, Thr 或 Ser
[11759]	<220>	
[11760]	<221>	misc_feature
[11761]	<222>	(8) .. (8)
[11762]	<223>	Xaa 可以是 Thr, Ser, Tyr 或 His
[11763]	<400>	544
[11764]	Cys Xaa His Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly	
[11765]	1	5 10 15
[11766]	Cys Gly	
[11767]	<210>	545
[11768]	<211>	15
[11769]	<212>	PRT
[11770]	<213>	人工序列
[11771]	<220>	
[11772]	<223>	掩蔽部分
[11773]	<400>	545
[11774]	Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Gly Gln Pro Ile Pro Ser Val Lys	
[11775]	1	5 10 15
[11776]	<210>	546
[11777]	<211>	15
[11778]	<212>	PRT
[11779]	<213>	人工序列
[11780]	<220>	
[11781]	<223>	掩蔽部分
[11782]	<400>	546
[11783]	Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Thr Gln Pro Tyr His Val Ser Arg	
[11784]	1	5 10 15
[11785]	<210>	547
[11786]	<211>	15
[11787]	<212>	PRT
[11788]	<213>	人工序列
[11789]	<220>	
[11790]	<223>	掩蔽部分
[11791]	<400>	547
[11792]	Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Asn Ala Val Ser Gly Leu Gly Ser	
[11793]	1	5 10 15
[11794]	<210>	548
[11795]	<211>	26
[11796]	<212>	PRT
[11797]	<213>	人工序列
[11798]	<220>	

[11799]	<223>	掩蔽部分
[11800]	<400>	548
[11801]	Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Gln Gln Gln Trp Cys Asn Ile Trp Ile	
[11802]	1	5 10 15
[11803]	Asn Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Asn Gly	
[11804]	20	25
[11805]	<210>	549
[11806]	<211>	15
[11807]	<212>	PRT
[11808]	<213>	人工序列
[11809]	<220>	
[11810]	<223>	掩蔽部分
[11811]	<400>	549
[11812]	Pro Trp Cys Met Gln Arg Gln Asp Phe Leu Arg Cys Pro Gln Pro	
[11813]	1	5 10 15
[11814]	<210>	550
[11815]	<211>	15
[11816]	<212>	PRT
[11817]	<213>	人工序列
[11818]	<220>	
[11819]	<223>	掩蔽部分
[11820]	<400>	550
[11821]	Gln Leu Gly Leu Pro Ala Tyr Met Cys Thr Phe Glu Cys Leu Arg	
[11822]	1	5 10 15
[11823]	<210>	551
[11824]	<211>	15
[11825]	<212>	PRT
[11826]	<213>	人工序列
[11827]	<220>	
[11828]	<223>	掩蔽部分
[11829]	<400>	551
[11830]	Cys Asn Leu Trp Val Ser Gly Gly Asp Cys Gly Gly Leu Gln Gly	
[11831]	1	5 10 15
[11832]	<210>	552
[11833]	<211>	15
[11834]	<212>	PRT
[11835]	<213>	人工序列
[11836]	<220>	
[11837]	<223>	掩蔽部分
[11838]	<400>	552
[11839]	Ser Cys Ser Leu Trp Thr Ser Gly Ser Cys Leu Pro His Ser Pro	
[11840]	1	5 10 15

[11841]	<210>	553
[11842]	<211>	15
[11843]	<212>	PRT
[11844]	<213>	人工序列
[11845]	<220>	
[11846]	<223>	掩蔽部分
[11847]	<400>	553
[11848]	Tyr Cys Leu Gln Leu Pro His Tyr Met Gln Ala Met Cys Gly Arg	
[11849]	1	5 10 15
[11850]	<210>	554
[11851]	<211>	15
[11852]	<212>	PRT
[11853]	<213>	人工序列
[11854]	<220>	
[11855]	<223>	掩蔽部分
[11856]	<400>	554
[11857]	Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ser Tyr Trp Asn Asn Thr	
[11858]	1	5 10 15
[11859]	<210>	555
[11860]	<211>	15
[11861]	<212>	PRT
[11862]	<213>	人工序列
[11863]	<220>	
[11864]	<223>	掩蔽部分
[11865]	<400>	555
[11866]	Pro Trp Cys Met Gln Arg Gln Asp Tyr Leu Arg Cys Pro Gln Pro	
[11867]	1	5 10 15
[11868]	<210>	556
[11869]	<211>	15
[11870]	<212>	PRT
[11871]	<213>	人工序列
[11872]	<220>	
[11873]	<223>	掩蔽部分
[11874]	<400>	556
[11875]	Cys Asn Leu Trp Ile Ser Gly Gly Asp Cys Arg Gly Leu Ala Gly	
[11876]	1	5 10 15
[11877]	<210>	557
[11878]	<211>	15
[11879]	<212>	PRT
[11880]	<213>	人工序列
[11881]	<220>	
[11882]	<223>	掩蔽部分

[11883]	<400>	557
[11884]	Cys Asn Leu Trp Val Ser Gly Gly Asp Cys Arg Gly Val Gln Gly	
[11885]	1	5 10 15
[11886]	<210>	558
[11887]	<211>	15
[11888]	<212>	PRT
[11889]	<213>	人工序列
[11890]	<220>	
[11891]	<223>	掩蔽部分
[11892]	<400>	558
[11893]	Cys Asn Leu Trp Val Ser Gly Gly Asp Cys Arg Gly Leu Arg Gly	
[11894]	1	5 10 15
[11895]	<210>	559
[11896]	<211>	15
[11897]	<212>	PRT
[11898]	<213>	人工序列
[11899]	<220>	
[11900]	<223>	掩蔽部分
[11901]	<400>	559
[11902]	Cys Asn Leu Trp Ile Ser Gly Gly Asp Cys Arg Gly Leu Pro Gly	
[11903]	1	5 10 15
[11904]	<210>	560
[11905]	<211>	15
[11906]	<212>	PRT
[11907]	<213>	人工序列
[11908]	<220>	
[11909]	<223>	掩蔽部分
[11910]	<400>	560
[11911]	Cys Asn Leu Trp Val Ser Gly Gly Asp Cys Arg Asp Ala Pro Trp	
[11912]	1	5 10 15
[11913]	<210>	561
[11914]	<211>	15
[11915]	<212>	PRT
[11916]	<213>	人工序列
[11917]	<220>	
[11918]	<223>	掩蔽部分
[11919]	<400>	561
[11920]	Cys Asn Leu Trp Val Ser Gly Gly Asp Cys Arg Asp Leu Leu Gly	
[11921]	1	5 10 15
[11922]	<210>	562
[11923]	<211>	15
[11924]	<212>	PRT

[11925]	<213>	人工序列
[11926]	<220>	
[11927]	<223>	掩蔽部分
[11928]	<400>	562
[11929]	Cys Asn Leu Trp Val Ser Gly Gly Asp Cys Arg Gly Leu Gln Gly	
[11930]	1	5 10 15
[11931]	<210>	563
[11932]	<211>	15
[11933]	<212>	PRT
[11934]	<213>	人工序列
[11935]	<220>	
[11936]	<223>	掩蔽部分
[11937]	<400>	563
[11938]	Cys Asn Leu Trp Leu His Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly	
[11939]	1	5 10 15
[11940]	<210>	564
[11941]	<211>	15
[11942]	<212>	PRT
[11943]	<213>	人工序列
[11944]	<220>	
[11945]	<223>	掩蔽部分
[11946]	<400>	564
[11947]	Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly	
[11948]	1	5 10 15
[11949]	<210>	565
[11950]	<211>	15
[11951]	<212>	PRT
[11952]	<213>	人工序列
[11953]	<220>	
[11954]	<223>	掩蔽部分
[11955]	<400>	565
[11956]	Cys Thr Thr Trp Phe Cys Gly Gly Asp Cys Gly Val Met Arg Gly	
[11957]	1	5 10 15
[11958]	<210>	566
[11959]	<211>	15
[11960]	<212>	PRT
[11961]	<213>	人工序列
[11962]	<220>	
[11963]	<223>	掩蔽部分
[11964]	<400>	566
[11965]	Cys Asn Ile Trp Gly Pro Ser Val Asp Cys Gly Ala Leu Leu Gly	
[11966]	1	5 10 15

[11967]	<210>	567
[11968]	<211>	15
[11969]	<212>	PRT
[11970]	<213>	人工序列
[11971]	<220>	
[11972]	<223>	掩蔽部分
[11973]	<400>	567
[11974]	Cys Asn Ile Trp Val Asn Gly Gly Asp Cys Arg Ser Phe Glu Gly	
[11975]	1	5 10 15
[11976]	<210>	568
[11977]	<211>	15
[11978]	<212>	PRT
[11979]	<213>	人工序列
[11980]	<220>	
[11981]	<223>	掩蔽部分
[11982]	<400>	568
[11983]	Tyr Cys Leu Asn Leu Pro Arg Tyr Met Gln Asp Met Cys Trp Ala	
[11984]	1	5 10 15
[11985]	<210>	569
[11986]	<211>	15
[11987]	<212>	PRT
[11988]	<213>	人工序列
[11989]	<220>	
[11990]	<223>	掩蔽部分
[11991]	<400>	569
[11992]	Tyr Cys Leu Ala Leu Pro His Tyr Met Gln Ala Asp Cys Ala Arg	
[11993]	1	5 10 15
[11994]	<210>	570
[11995]	<211>	15
[11996]	<212>	PRT
[11997]	<213>	人工序列
[11998]	<220>	
[11999]	<223>	掩蔽部分
[12000]	<400>	570
[12001]	Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Gly Asp Val Ser Tyr Trp Gly Ser Ala	
[12002]	1	5 10 15
[12003]	<210>	571
[12004]	<211>	15
[12005]	<212>	PRT
[12006]	<213>	人工序列
[12007]	<220>	
[12008]	<223>	掩蔽部分

[12009]	<400>	571																		
[12010]	Cys Tyr Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Ser Ala Phe Trp Asn Asn Arg																			
[12011]	1		5											10						15
[12012]	<210>	572																		
[12013]	<211>	15																		
[12014]	<212>	PRT																		
[12015]	<213>	人工序列																		
[12016]	<220>																			
[12017]	<223>	掩蔽部分																		
[12018]	<400>	572																		
[12019]	Cys Tyr Leu Tyr Ser Cys Asn Asp Val Ser Tyr Trp Ser Asn Thr																			
[12020]	1		5											10						15
[12021]	<210>	573																		
[12022]	<211>	12																		
[12023]	<212>	PRT																		
[12024]	<213>	人工序列																		
[12025]	<220>																			
[12026]	<223>	掩蔽部分																		
[12027]	<400>	573																		
[12028]	Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ser Tyr Trp																			
[12029]	1		5											10						
[12030]	<210>	574																		
[12031]	<211>	15																		
[12032]	<212>	PRT																		
[12033]	<213>	人工序列																		
[12034]	<220>																			
[12035]	<223>	掩蔽部分																		
[12036]	<400>	574																		
[12037]	Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ala Tyr Trp Asn Ser Ala																			
[12038]	1		5											10						15
[12039]	<210>	575																		
[12040]	<211>	15																		
[12041]	<212>	PRT																		
[12042]	<213>	人工序列																		
[12043]	<220>																			
[12044]	<223>	掩蔽部分																		
[12045]	<400>	575																		
[12046]	Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ser Tyr Trp Gly Asp Thr																			
[12047]	1		5											10						15
[12048]	<210>	576																		
[12049]	<211>	15																		
[12050]	<212>	PRT																		

[12051]	<213>	人工序列
[12052]	<220>	
[12053]	<223>	掩蔽部分
[12054]	<400>	576
[12055]	Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ser Tyr Trp Gly Asn Ser	
[12056]	1 5 10 15	
[12057]	<210>	577
[12058]	<211>	15
[12059]	<212>	PRT
[12060]	<213>	人工序列
[12061]	<220>	
[12062]	<223>	掩蔽部分
[12063]	<400>	577
[12064]	Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ala Tyr Trp Asn Asn Thr	
[12065]	1 5 10 15	
[12066]	<210>	578
[12067]	<211>	18
[12068]	<212>	PRT
[12069]	<213>	人工序列
[12070]	<220>	
[12071]	<223>	掩蔽部分
[12072]	<400>	578
[12073]	Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Gly Asp Val Ser Tyr Trp Gly Asn Pro Gly	
[12074]	1 5 10 15	
[12075]	Leu Ser	
[12076]	<210>	579
[12077]	<211>	15
[12078]	<212>	PRT
[12079]	<213>	人工序列
[12080]	<220>	
[12081]	<223>	掩蔽部分
[12082]	<400>	579
[12083]	Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ala Tyr Trp Ser Gly Leu	
[12084]	1 5 10 15	
[12085]	<210>	580
[12086]	<211>	15
[12087]	<212>	PRT
[12088]	<213>	人工序列
[12089]	<220>	
[12090]	<223>	掩蔽部分
[12091]	<400>	580
[12092]	Cys Tyr Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Gly Ser Tyr Trp Asn Ser Thr	

[12093]	1	5	10	15
[12094]	<210>	581		
[12095]	<211>	15		
[12096]	<212>	PRT		
[12097]	<213>	人工序列		
[12098]	<220>			
[12099]	<223>	掩蔽部分		
[12100]	<400>	581		
[12101]	Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Ser Asp Val Ser Tyr Trp Gly Asn Ile			
[12102]	1	5	10	15
[12103]	<210>	582		
[12104]	<211>	12		
[12105]	<212>	PRT		
[12106]	<213>	人工序列		
[12107]	<220>			
[12108]	<223>	掩蔽部分		
[12109]	<400>	582		
[12110]	Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ala Tyr Trp			
[12111]	1	5	10	
[12112]	<210>	583		
[12113]	<211>	15		
[12114]	<212>	PRT		
[12115]	<213>	人工序列		
[12116]	<220>			
[12117]	<223>	掩蔽部分		
[12118]	<400>	583		
[12119]	Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ser Tyr Trp Gly Ser Thr			
[12120]	1	5	10	15
[12121]	<210>	584		
[12122]	<211>	15		
[12123]	<212>	PRT		
[12124]	<213>	人工序列		
[12125]	<220>			
[12126]	<223>	掩蔽部分		
[12127]	<400>	584		
[12128]	Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ala Tyr Trp Gly Asp Thr			
[12129]	1	5	10	15
[12130]	<210>	585		
[12131]	<211>	20		
[12132]	<212>	PRT		
[12133]	<213>	人工序列		
[12134]	<220>			

[12135]	<223>	掩蔽部分
[12136]	<400>	585
[12137]	Gly Cys Asn Ile Trp Leu Asn Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Val Asp	
[12138]	1	5 10 15
[12139]	Pro Leu Gln Gly	
[12140]	20	
[12141]	<210>	586
[12142]	<211>	20
[12143]	<212>	PRT
[12144]	<213>	人工序列
[12145]	<220>	
[12146]	<223>	掩蔽部分
[12147]	<400>	586
[12148]	Gly Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Ile Gly	
[12149]	1	5 10 15
[12150]	Asp Thr Asn Gly	
[12151]	20	
[12152]	<210>	587
[12153]	<211>	20
[12154]	<212>	PRT
[12155]	<213>	人工序列
[12156]	<220>	
[12157]	<223>	掩蔽部分
[12158]	<400>	587
[12159]	Gly Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Ile Glu	
[12160]	1	5 10 15
[12161]	Asp Ser Asn Gly	
[12162]	20	
[12163]	<210>	588
[12164]	<211>	20
[12165]	<212>	PRT
[12166]	<213>	人工序列
[12167]	<220>	
[12168]	<223>	掩蔽部分
[12169]	<400>	588
[12170]	Gly Cys Asn Ile Trp Ala Asn Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Ile Asp	
[12171]	1	5 10 15
[12172]	Asn Ile Asp Gly	
[12173]	20	
[12174]	<210>	589
[12175]	<211>	20
[12176]	<212>	PRT

[12177]	<213>	人工序列
[12178]	<220>	
[12179]	<223>	掩蔽部分
[12180]	<400>	589
[12181]	Gly Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Leu Gly	
[12182]	1	5 10 15
[12183]	Glu Ala Val Gly	
[12184]	20	
[12185]	<210>	590
[12186]	<211>	20
[12187]	<212>	PRT
[12188]	<213>	人工序列
[12189]	<220>	
[12190]	<223>	掩蔽部分
[12191]	<400>	590
[12192]	Gly Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Leu Glu	
[12193]	1	5 10 15
[12194]	Glu Ala Val Gly	
[12195]	20	
[12196]	<210>	591
[12197]	<211>	20
[12198]	<212>	PRT
[12199]	<213>	人工序列
[12200]	<220>	
[12201]	<223>	掩蔽部分
[12202]	<400>	591
[12203]	Gly Gly Pro Ala Leu Cys Asn Ile Trp Leu Asn Gly Gly Asp Cys Arg	
[12204]	1	5 10 15
[12205]	Gly Trp Ser Gly	
[12206]	20	
[12207]	<210>	592
[12208]	<211>	20
[12209]	<212>	PRT
[12210]	<213>	人工序列
[12211]	<220>	
[12212]	<223>	掩蔽部分
[12213]	<400>	592
[12214]	Gly Ala Pro Val Phe Cys Asn Ile Trp Leu Asn Gly Gly Asp Cys Arg	
[12215]	1	5 10 15
[12216]	Gly Trp Met Gly	
[12217]	20	
[12218]	<210>	593

[12219]	<211>	20
[12220]	<212>	PRT
[12221]	<213>	人工序列
[12222]	<220>	
[12223]	<223>	掩蔽部分
[12224]	<400>	593
[12225]	Gly Gln Gln Gln Trp Cys Asn Ile Trp Ile Asn Gly Gly Asp Cys Arg	
[12226]	1	5 10 15
[12227]	Gly Trp Asn Gly	
[12228]	20	
[12229]	<210>	594
[12230]	<211>	20
[12231]	<212>	PRT
[12232]	<213>	人工序列
[12233]	<220>	
[12234]	<223>	掩蔽部分
[12235]	<400>	594
[12236]	Gly Lys Ser Glu Phe Cys Asn Ile Trp Leu Asn Gly Gly Asp Cys Arg	
[12237]	1	5 10 15
[12238]	Gly Trp Ile Gly	
[12239]	20	
[12240]	<210>	595
[12241]	<211>	20
[12242]	<212>	PRT
[12243]	<213>	人工序列
[12244]	<220>	
[12245]	<223>	掩蔽部分
[12246]	<400>	595
[12247]	Gly Thr Pro Gly Gly Cys Asn Ile Trp Ala Asn Gly Gly Asp Cys Arg	
[12248]	1	5 10 15
[12249]	Gly Trp Glu Gly	
[12250]	20	
[12251]	<210>	596
[12252]	<211>	20
[12253]	<212>	PRT
[12254]	<213>	人工序列
[12255]	<220>	
[12256]	<223>	掩蔽部分
[12257]	<400>	596
[12258]	Gly Ala Ser Gln Tyr Cys Asn Leu Trp Ile Asn Gly Gly Asp Cys Arg	
[12259]	1	5 10 15
[12260]	Gly Trp Arg Gly	

[12261]		20	
[12262]	<210>	597	
[12263]	<211>	18	
[12264]	<212>	PRT	
[12265]	<213>	人工序列	
[12266]	<220>		
[12267]	<223>	掩蔽部分	
[12268]	<400>	597	
[12269]	Gly Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Pro Trp Val Glu		
[12270]	1	5	10 15
[12271]	Gly Gly		
[12272]	<210>	598	
[12273]	<211>	18	
[12274]	<212>	PRT	
[12275]	<213>	人工序列	
[12276]	<220>		
[12277]	<223>	掩蔽部分	
[12278]	<400>	598	
[12279]	Gly Cys Asn Ile Trp Ala Val Gly Gly Asp Cys Arg Pro Phe Val Asp		
[12280]	1	5	10 15
[12281]	Gly Gly		
[12282]	<210>	599	
[12283]	<211>	18	
[12284]	<212>	PRT	
[12285]	<213>	人工序列	
[12286]	<220>		
[12287]	<223>	掩蔽部分	
[12288]	<400>	599	
[12289]	Gly Cys Asn Ile Trp Leu Asn Gly Gly Asp Cys Arg Ala Trp Val Asp		
[12290]	1	5	10 15
[12291]	Thr Gly		
[12292]	<210>	600	
[12293]	<211>	18	
[12294]	<212>	PRT	
[12295]	<213>	人工序列	
[12296]	<220>		
[12297]	<223>	掩蔽部分	
[12298]	<400>	600	
[12299]	Gly Cys Asn Ile Trp Ile Val Gly Gly Asp Cys Arg Pro Phe Ile Asn		
[12300]	1	5	10 15
[12301]	Asp Gly		
[12302]	<210>	601	

[12303]	<211>	18
[12304]	<212>	PRT
[12305]	<213>	人工序列
[12306]	<220>	
[12307]	<223>	掩蔽部分
[12308]	<400>	601
[12309]	Gly Cys Asn Ile Trp Leu Asn Gly Gly Asp Cys Arg Pro Val Val Phe	
[12310]	1 5 10 15	
[12311]	Gly Gly	
[12312]	<210>	602
[12313]	<211>	18
[12314]	<212>	PRT
[12315]	<213>	人工序列
[12316]	<220>	
[12317]	<223>	掩蔽部分
[12318]	<400>	602
[12319]	Gly Cys Asn Ile Trp Leu Ser Gly Gly Asp Cys Arg Met Phe Met Asn	
[12320]	1 5 10 15	
[12321]	Glu Gly	
[12322]	<210>	603
[12323]	<211>	18
[12324]	<212>	PRT
[12325]	<213>	人工序列
[12326]	<220>	
[12327]	<223>	掩蔽部分
[12328]	<400>	603
[12329]	Gly Cys Asn Ile Trp Val Asn Gly Gly Asp Cys Arg Ser Phe Val Tyr	
[12330]	1 5 10 15	
[12331]	Ser Gly	
[12332]	<210>	604
[12333]	<211>	18
[12334]	<212>	PRT
[12335]	<213>	人工序列
[12336]	<220>	
[12337]	<223>	掩蔽部分
[12338]	<400>	604
[12339]	Gly Cys Asn Ile Trp Leu Asn Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Glu Ala	
[12340]	1 5 10 15	
[12341]	Ser Gly	
[12342]	<210>	605
[12343]	<211>	18
[12344]	<212>	PRT

[12345]	<213>	人工序列
[12346]	<220>	
[12347]	<223>	掩蔽部分
[12348]	<400>	605
[12349]	Gly Cys Asn Ile Trp Ala His Gly Gly Asp Cys Arg Gly Phe Ile Glu	
[12350]	1 5 10 15	
[12351]	Pro Gly	
[12352]	<210>	606
[12353]	<211>	18
[12354]	<212>	PRT
[12355]	<213>	人工序列
[12356]	<220>	
[12357]	<223>	掩蔽部分
[12358]	<400>	606
[12359]	Gly Cys Asn Ile Trp Leu Asn Gly Gly Asp Cys Arg Thr Phe Val Ala	
[12360]	1 5 10 15	
[12361]	Ser Gly	
[12362]	<210>	607
[12363]	<211>	18
[12364]	<212>	PRT
[12365]	<213>	人工序列
[12366]	<220>	
[12367]	<223>	掩蔽部分
[12368]	<400>	607
[12369]	Gly Cys Asn Ile Trp Ala His Gly Gly Asp Cys Arg Gly Phe Ile Glu	
[12370]	1 5 10 15	
[12371]	Pro Gly	
[12372]	<210>	608
[12373]	<211>	18
[12374]	<212>	PRT
[12375]	<213>	人工序列
[12376]	<220>	
[12377]	<223>	掩蔽部分
[12378]	<400>	608
[12379]	Gly Phe Leu Glu Asn Cys Asn Ile Trp Leu Asn Gly Gly Asp Cys Arg	
[12380]	1 5 10 15	
[12381]	Thr Gly	
[12382]	<210>	609
[12383]	<211>	18
[12384]	<212>	PRT
[12385]	<213>	人工序列
[12386]	<220>	

[12387]	<223>	掩蔽部分
[12388]	<400>	609
[12389]	Gly Ile Tyr Glu Asn Cys Asn Ile Trp Leu Asn Gly Gly Asp Cys Arg	
[12390]	1	5 10 15
[12391]	Met Gly	
[12392]	<210>	610
[12393]	<211>	18
[12394]	<212>	PRT
[12395]	<213>	人工序列
[12396]	<220>	
[12397]	<223>	掩蔽部分
[12398]	<400>	610
[12399]	Gly Ile Pro Asp Asn Cys Asn Ile Trp Ile Asn Gly Gly Asp Cys Arg	
[12400]	1	5 10 15
[12401]	Tyr Gly	
[12402]	<210>	611
[12403]	<211>	21
[12404]	<212>	PRT
[12405]	<213>	人工序列
[12406]	<220>	
[12407]	<223>	掩蔽部分
[12408]	<400>	611
[12409]	Gln Gly Gln Ser Gly Gln Tyr Gly Ser Cys Ser Trp Asn Tyr Val His	
[12410]	1	5 10 15
[12411]	Ile Phe Met Asp Cys	
[12412]	20	
[12413]	<210>	612
[12414]	<211>	21
[12415]	<212>	PRT
[12416]	<213>	人工序列
[12417]	<220>	
[12418]	<223>	掩蔽部分
[12419]	<400>	612
[12420]	Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asp Phe Asp Ile Pro Phe Pro Ala His	
[12421]	1	5 10 15
[12422]	Trp Val Pro Ile Thr	
[12423]	20	
[12424]	<210>	613
[12425]	<211>	24
[12426]	<212>	PRT
[12427]	<213>	人工序列
[12428]	<220>	

[12429]	<223>	掩蔽部分
[12430]	<400>	613
[12431]	Gln Gly Gln Ser Gly Gln Met Gly Val	Pro Ala Gly Cys Val Trp Asn
[12432]	1	5 10 15
[12433]	Tyr Ala His Ile Phe Met Asp Cys	
[12434]		20
[12435]	<210>	614
[12436]	<211>	15
[12437]	<212>	PRT
[12438]	<213>	人工序列
[12439]	<220>	
[12440]	<223>	掩蔽部分
[12441]	<400>	614
[12442]	Tyr Arg Ser Cys Asn Trp Asn Tyr Val	Ser Ile Phe Leu Asp Cys
[12443]	1	5 10 15
[12444]	<210>	615
[12445]	<211>	16
[12446]	<212>	PRT
[12447]	<213>	人工序列
[12448]	<220>	
[12449]	<223>	掩蔽部分
[12450]	<400>	615
[12451]	Pro Gly Ala Phe Asp Ile Pro Phe Pro	Ala His Trp Val Pro Asn Thr
[12452]	1	5 10 15
[12453]	<210>	616
[12454]	<211>	15
[12455]	<212>	PRT
[12456]	<213>	人工序列
[12457]	<220>	
[12458]	<223>	掩蔽部分
[12459]	<400>	616
[12460]	Glu Ser Ser Cys Val Trp Asn Tyr Val	His Ile Tyr Met Asp Cys
[12461]	1	5 10 15
[12462]	<210>	617
[12463]	<211>	15
[12464]	<212>	PRT
[12465]	<213>	人工序列
[12466]	<220>	
[12467]	<223>	掩蔽部分
[12468]	<400>	617
[12469]	Tyr Pro Gly Cys Lys Trp Asn Tyr Asp	Arg Ile Phe Leu Asp Cys
[12470]	1	5 10 15

[12471]	<210>	618
[12472]	<211>	15
[12473]	<212>	PRT
[12474]	<213>	人工序列
[12475]	<220>	
[12476]	<223>	掩蔽部分
[12477]	<400>	618
[12478]	Tyr Arg Thr Cys Ser Trp Asn Tyr Val Gly Ile Phe Leu Asp Cys	
[12479]	1	51015
[12480]	<210>	619
[12481]	<211>	15
[12482]	<212>	PRT
[12483]	<213>	人工序列
[12484]	<220>	
[12485]	<223>	掩蔽部分
[12486]	<400>	619
[12487]	Tyr Gly Ser Cys Ser Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met Asp Cys	
[12488]	1	51015
[12489]	<210>	620
[12490]	<211>	15
[12491]	<212>	PRT
[12492]	<213>	人工序列
[12493]	<220>	
[12494]	<223>	掩蔽部分
[12495]	<400>	620
[12496]	Tyr Gly Ser Cys Ser Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys	
[12497]	1	51015
[12498]	<210>	621
[12499]	<211>	15
[12500]	<212>	PRT
[12501]	<213>	人工序列
[12502]	<220>	
[12503]	<223>	掩蔽部分
[12504]	<400>	621
[12505]	Tyr Gly Ser Cys Asn Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys	
[12506]	1	51015
[12507]	<210>	622
[12508]	<211>	15
[12509]	<212>	PRT
[12510]	<213>	人工序列
[12511]	<220>	
[12512]	<223>	掩蔽部分

[12513]	<400>	622	
[12514]	Tyr Thr Ser Cys Asn Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met Asp Cys		
[12515]	1	5	10 15
[12516]	<210>	623	
[12517]	<211>	15	
[12518]	<212>	PRT	
[12519]	<213>	人工序列	
[12520]	<220>		
[12521]	<223>	掩蔽部分	
[12522]	<400>	623	
[12523]	Tyr Pro Gly Cys Lys Trp Asn Tyr Asp Arg Ile Phe Leu Asp Cys		
[12524]	1	5	10 15
[12525]	<210>	624	
[12526]	<211>	15	
[12527]	<212>	PRT	
[12528]	<213>	人工序列	
[12529]	<220>		
[12530]	<223>	掩蔽部分	
[12531]	<400>	624	
[12532]	Trp Arg Ser Cys Asn Trp Asn Tyr Ala His Ile Phe Leu Asp Cys		
[12533]	1	5	10 15
[12534]	<210>	625	
[12535]	<211>	15	
[12536]	<212>	PRT	
[12537]	<213>	人工序列	
[12538]	<220>		
[12539]	<223>	掩蔽部分	
[12540]	<400>	625	
[12541]	Trp Ser Asn Cys His Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys		
[12542]	1	5	10 15
[12543]	<210>	626	
[12544]	<211>	15	
[12545]	<212>	PRT	
[12546]	<213>	人工序列	
[12547]	<220>		
[12548]	<223>	掩蔽部分	
[12549]	<400>	626	
[12550]	Asp Arg Ser Cys Thr Trp Asn Tyr Val Arg Ile Ser Tyr Asp Cys		
[12551]	1	5	10 15
[12552]	<210>	627	
[12553]	<211>	15	
[12554]	<212>	PRT	

[12555]	<213>	人工序列
[12556]	<220>	
[12557]	<223>	掩蔽部分
[12558]	<400>	627
[12559]	Ser Gly Ser Cys Lys Trp Asp Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys	
[12560]	1	5 10 15
[12561]	<210>	628
[12562]	<211>	15
[12563]	<212>	PRT
[12564]	<213>	人工序列
[12565]	<220>	
[12566]	<223>	掩蔽部分
[12567]	<400>	628
[12568]	Ser Arg Ser Cys Ile Trp Asn Tyr Ala His Ile His Leu Asp Cys	
[12569]	1	5 10 15
[12570]	<210>	629
[12571]	<211>	15
[12572]	<212>	PRT
[12573]	<213>	人工序列
[12574]	<220>	
[12575]	<223>	掩蔽部分
[12576]	<400>	629
[12577]	Ser Met Ser Cys Tyr Trp Gln Tyr Glu Arg Ile Phe Leu Asp Cys	
[12578]	1	5 10 15
[12579]	<210>	630
[12580]	<211>	15
[12581]	<212>	PRT
[12582]	<213>	人工序列
[12583]	<220>	
[12584]	<223>	掩蔽部分
[12585]	<400>	630
[12586]	Tyr Arg Ser Cys Asn Trp Asn Tyr Val Ser Ile Phe Leu Asp Cys	
[12587]	1	5 10 15
[12588]	<210>	631
[12589]	<211>	15
[12590]	<212>	PRT
[12591]	<213>	人工序列
[12592]	<220>	
[12593]	<223>	掩蔽部分
[12594]	<400>	631
[12595]	Ser Gly Ser Cys Lys Trp Asp Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys	
[12596]	1	5 10 15

[12597]	<210>	632
[12598]	<211>	15
[12599]	<212>	PRT
[12600]	<213>	人工序列
[12601]	<220>	
[12602]	<223>	掩蔽部分
[12603]	<400>	632
[12604]	Tyr Lys Ser Cys His Trp Asp Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys	
[12605]	1	5 10 15
[12606]	<210>	633
[12607]	<211>	15
[12608]	<212>	PRT
[12609]	<213>	人工序列
[12610]	<220>	
[12611]	<223>	掩蔽部分
[12612]	<400>	633
[12613]	Tyr Gly Ser Cys Thr Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met Glu Cys	
[12614]	1	5 10 15
[12615]	<210>	634
[12616]	<211>	15
[12617]	<212>	PRT
[12618]	<213>	人工序列
[12619]	<220>	
[12620]	<223>	掩蔽部分
[12621]	<400>	634
[12622]	Phe Ser Ser Cys Asn Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys	
[12623]	1	5 10 15
[12624]	<210>	635
[12625]	<211>	15
[12626]	<212>	PRT
[12627]	<213>	人工序列
[12628]	<220>	
[12629]	<223>	掩蔽部分
[12630]	<400>	635
[12631]	Trp Arg Ser Cys Asn Trp Asn Tyr Ala His Ile Phe Leu Asp Cys	
[12632]	1	5 10 15
[12633]	<210>	636
[12634]	<211>	15
[12635]	<212>	PRT
[12636]	<213>	人工序列
[12637]	<220>	
[12638]	<223>	掩蔽部分

[12639]	<400>	636
[12640]	Tyr Gly Ser Cys Gln Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys	
[12641]	1	5 10 15
[12642]	<210>	637
[12643]	<211>	15
[12644]	<212>	PRT
[12645]	<213>	人工序列
[12646]	<220>	
[12647]	<223>	掩蔽部分
[12648]	<400>	637
[12649]	Tyr Arg Ser Cys Asn Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys	
[12650]	1	5 10 15
[12651]	<210>	638
[12652]	<211>	15
[12653]	<212>	PRT
[12654]	<213>	人工序列
[12655]	<220>	
[12656]	<223>	掩蔽部分
[12657]	<400>	638
[12658]	Asn Met Ser Cys His Trp Asp Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys	
[12659]	1	5 10 15
[12660]	<210>	639
[12661]	<211>	15
[12662]	<212>	PRT
[12663]	<213>	人工序列
[12664]	<220>	
[12665]	<223>	掩蔽部分
[12666]	<400>	639
[12667]	Phe Gly Pro Cys Thr Trp Asn Tyr Ala Arg Ile Ser Trp Asp Cys	
[12668]	1	5 10 15
[12669]	<210>	640
[12670]	<211>	15
[12671]	<212>	PRT
[12672]	<213>	人工序列
[12673]	<220>	
[12674]	<223>	掩蔽部分
[12675]	<220>	
[12676]	<221>	misc_feature
[12677]	<222>	(1) .. (2)
[12678]	<223>	Xaa 可以是任何氨基酸
[12679]	<220>	
[12680]	<221>	misc_feature

[12681]	<222>	(5) .. (5)
[12682]	<223>	Xaa 可以是任何氨基酸
[12683]	<220>	
[12684]	<221>	misc_feature
[12685]	<222>	(7) .. (7)
[12686]	<223>	Xaa 可以是任何氨基酸
[12687]	<220>	
[12688]	<221>	misc_feature
[12689]	<222>	(13) .. (13)
[12690]	<223>	Xaa 可以是任何氨基酸
[12691]	<400>	640
[12692]	Xaa Xaa Ser Cys Xaa Trp Xaa Tyr Val His Ile Phe Xaa Asp Cys	
[12693]	1	5 10 15
[12694]	<210>	641
[12695]	<211>	18
[12696]	<212>	PRT
[12697]	<213>	人工序列
[12698]	<220>	
[12699]	<223>	掩蔽部分
[12700]	<400>	641
[12701]	Met Gly Val Pro Ala Gly Cys Val Trp Asn Tyr Ala His Ile Phe Met	
[12702]	1	5 10 15
[12703]	Asp Cys	
[12704]	<210>	642
[12705]	<211>	18
[12706]	<212>	PRT
[12707]	<213>	人工序列
[12708]	<220>	
[12709]	<223>	掩蔽部分
[12710]	<400>	642
[12711]	Arg Asp Thr Gly Gly Gln Cys Arg Trp Asp Tyr Val His Ile Phe Met	
[12712]	1	5 10 15
[12713]	Asp Cys	
[12714]	<210>	643
[12715]	<211>	18
[12716]	<212>	PRT
[12717]	<213>	人工序列
[12718]	<220>	
[12719]	<223>	掩蔽部分
[12720]	<400>	643
[12721]	Ala Gly Val Pro Ala Gly Cys Thr Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met	
[12722]	1	5 10 15

[12723]	Glu Cys
[12724]	<210> 644
[12725]	<211> 18
[12726]	<212> PRT
[12727]	<213> 人工序列
[12728]	<220>
[12729]	<223> 掩蔽部分
[12730]	<400> 644
[12731]	Val Gly Val Pro Asn Gly Cys Val Trp Asn Tyr Ala His Ile Phe Met
[12732]	1 5 10 15
[12733]	Glu Cys
[12734]	<210> 645
[12735]	<211> 18
[12736]	<212> PRT
[12737]	<213> 人工序列
[12738]	<220>
[12739]	<223> 掩蔽部分
[12740]	<400> 645
[12741]	Asp Gly Gly Pro Ala Gly Cys Ser Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met
[12742]	1 5 10 15
[12743]	Glu Cys
[12744]	<210> 646
[12745]	<211> 18
[12746]	<212> PRT
[12747]	<213> 人工序列
[12748]	<220>
[12749]	<223> 掩蔽部分
[12750]	<400> 646
[12751]	Ala Val Gly Pro Ala Gly Cys Trp Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met
[12752]	1 5 10 15
[12753]	Glu Cys
[12754]	<210> 647
[12755]	<211> 18
[12756]	<212> PRT
[12757]	<213> 人工序列
[12758]	<220>
[12759]	<223> 掩蔽部分
[12760]	<400> 647
[12761]	Cys Thr Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met Asp Cys Gly Glu Gly Glu
[12762]	1 5 10 15
[12763]	Gly Pro
[12764]	<210> 648

[12765]	<211>	18
[12766]	<212>	PRT
[12767]	<213>	人工序列
[12768]	<220>	
[12769]	<223>	掩蔽部分
[12770]	<400>	648
[12771]	Gly Gly Val Pro Glu Gly Cys Thr Trp Asn Tyr Ala His Ile Phe Met	
[12772]	1	5 10 15
[12773]	Glu Cys	
[12774]	<210>	649
[12775]	<211>	18
[12776]	<212>	PRT
[12777]	<213>	人工序列
[12778]	<220>	
[12779]	<223>	掩蔽部分
[12780]	<400>	649
[12781]	Ala Glu Val Pro Ala Gly Cys Trp Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met	
[12782]	1	5 10 15
[12783]	Glu Cys	
[12784]	<210>	650
[12785]	<211>	18
[12786]	<212>	PRT
[12787]	<213>	人工序列
[12788]	<220>	
[12789]	<223>	掩蔽部分
[12790]	<400>	650
[12791]	Ala Gly Val Pro Ala Gly Cys Thr Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met	
[12792]	1	5 10 15
[12793]	Glu Cys	
[12794]	<210>	651
[12795]	<211>	18
[12796]	<212>	PRT
[12797]	<213>	人工序列
[12798]	<220>	
[12799]	<223>	掩蔽部分
[12800]	<400>	651
[12801]	Ser Gly Ala Ser Gly Gly Cys Lys Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met	
[12802]	1	5 10 15
[12803]	Asp Cys	
[12804]	<210>	652
[12805]	<211>	18
[12806]	<212>	PRT

[12807]	<213>	人工序列
[12808]	<220>	
[12809]	<223>	掩蔽部分
[12810]	<400>	652
[12811]	Thr Pro Gly Cys Arg Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met Glu Cys Glu	
[12812]	1 5 10 15	
[12813]	Ala Leu	
[12814]	<210>	653
[12815]	<211>	18
[12816]	<212>	PRT
[12817]	<213>	人工序列
[12818]	<220>	
[12819]	<223>	掩蔽部分
[12820]	<400>	653
[12821]	Val Gly Val Pro Asn Gly Cys Val Trp Asn Tyr Ala His Ile Phe Met	
[12822]	1 5 10 15	
[12823]	Glu Cys	
[12824]	<210>	654
[12825]	<211>	16
[12826]	<212>	PRT
[12827]	<213>	人工序列
[12828]	<220>	
[12829]	<223>	掩蔽部分
[12830]	<400>	654
[12831]	Pro Gly Ala Phe Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val Pro Asn Thr	
[12832]	1 5 10 15	
[12833]	<210>	655
[12834]	<211>	16
[12835]	<212>	PRT
[12836]	<213>	人工序列
[12837]	<220>	
[12838]	<223>	掩蔽部分
[12839]	<400>	655
[12840]	Arg Gly Ala Cys Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Ile Pro Asn Thr	
[12841]	1 5 10 15	
[12842]	<210>	656
[12843]	<211>	16
[12844]	<212>	PRT
[12845]	<213>	人工序列
[12846]	<220>	
[12847]	<223>	掩蔽部分
[12848]	<400>	656

[12849]	Gln Gly Asp Phe Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val Pro Ile Thr
[12850]	1 5 10 15
[12851]	<210> 657
[12852]	<211> 16
[12853]	<212> PRT
[12854]	<213> 人工序列
[12855]	<220>
[12856]	<223> 掩蔽部分
[12857]	<220>
[12858]	<221> misc_feature
[12859]	<222> (1) .. (1)
[12860]	<223> Xaa 可以是任何氨基酸
[12861]	<400> 657
[12862]	Xaa Gly Ala Phe Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val Pro Asn Thr
[12863]	1 5 10 15
[12864]	<210> 658
[12865]	<211> 19
[12866]	<212> PRT
[12867]	<213> 人工序列
[12868]	<220>
[12869]	<223> 掩蔽部分
[12870]	<400> 658
[12871]	Arg Gly Asp Gly Asn Asp Ser Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val
[12872]	1 5 10 15
[12873]	Pro Arg Thr
[12874]	<210> 659
[12875]	<211> 19
[12876]	<212> PRT
[12877]	<213> 人工序列
[12878]	<220>
[12879]	<223> 掩蔽部分
[12880]	<400> 659
[12881]	Ser Gly Val Gly Arg Asp Arg Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val
[12882]	1 5 10 15
[12883]	Pro Arg Thr
[12884]	<210> 660
[12885]	<211> 19
[12886]	<212> PRT
[12887]	<213> 人工序列
[12888]	<220>
[12889]	<223> 掩蔽部分
[12890]	<400> 660

[12891]	Trp Ala Gly Gly Asn Asp Cys Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Ile
[12892]	1 5 10 15
[12893]	Pro Asn Thr
[12894]	<210> 661
[12895]	<211> 19
[12896]	<212> PRT
[12897]	<213> 人工序列
[12898]	<220>
[12899]	<223> 掩蔽部分
[12900]	<400> 661
[12901]	Trp Gly Asp Gly Met Asp Val Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val
[12902]	1 5 10 15
[12903]	Pro Val Thr
[12904]	<210> 662
[12905]	<211> 19
[12906]	<212> PRT
[12907]	<213> 人工序列
[12908]	<220>
[12909]	<223> 掩蔽部分
[12910]	<400> 662
[12911]	Ala Gly Ser Gly Asn Asp Ser Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val
[12912]	1 5 10 15
[12913]	Pro Arg Thr
[12914]	<210> 663
[12915]	<211> 19
[12916]	<212> PRT
[12917]	<213> 人工序列
[12918]	<220>
[12919]	<223> 掩蔽部分
[12920]	<400> 663
[12921]	Glu Ser Arg Ser Gly Tyr Ala Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val
[12922]	1 5 10 15
[12923]	Pro Arg Thr
[12924]	<210> 664
[12925]	<211> 19
[12926]	<212> PRT
[12927]	<213> 人工序列
[12928]	<220>
[12929]	<223> 掩蔽部分
[12930]	<400> 664
[12931]	Arg Glu Cys Gly Arg Cys Gly Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val
[12932]	1 5 10 15

[12933]	Pro Arg Thr
[12934]	<210> 665
[12935]	<211> 8
[12936]	<212> PRT
[12937]	<213> 人工序列
[12938]	<220>
[12939]	<223> 可裂解接头序列
[12940]	<400> 665
[12941]	Pro Arg Phe Lys Ile Ile Gly Gly
[12942]	1 5
[12943]	<210> 666
[12944]	<211> 8
[12945]	<212> PRT
[12946]	<213> 人工序列
[12947]	<220>
[12948]	<223> 可裂解接头序列
[12949]	<400> 666
[12950]	Pro Arg Phe Arg Ile Ile Gly Gly
[12951]	1 5
[12952]	<210> 667
[12953]	<211> 9
[12954]	<212> PRT
[12955]	<213> 人工序列
[12956]	<220>
[12957]	<223> 可裂解接头序列
[12958]	<400> 667
[12959]	Ser Ser Arg His Arg Arg Ala Leu Asp
[12960]	1 5
[12961]	<210> 668
[12962]	<211> 14
[12963]	<212> PRT
[12964]	<213> 人工序列
[12965]	<220>
[12966]	<223> 可裂解接头序列
[12967]	<400> 668
[12968]	Arg Lys Ser Ser Ile Ile Ile Arg Met Arg Asp Val Val Leu
[12969]	1 5 10
[12970]	<210> 669
[12971]	<211> 15
[12972]	<212> PRT
[12973]	<213> 人工序列
[12974]	<220>

[12975]	<223>	可裂解接头序列
[12976]	<400>	669
[12977]	Ser Ser Ser Phe Asp Lys Gly Lys Tyr Lys Lys Gly Asp Asp Ala	
[12978]	1	5 10 15
[12979]	<210>	670
[12980]	<211>	15
[12981]	<212>	PRT
[12982]	<213>	人工序列
[12983]	<220>	
[12984]	<223>	可裂解接头序列
[12985]	<400>	670
[12986]	Ser Ser Ser Phe Asp Lys Gly Lys Tyr Lys Arg Gly Asp Asp Ala	
[12987]	1	5 10 15
[12988]	<210>	671
[12989]	<211>	4
[12990]	<212>	PRT
[12991]	<213>	人工序列
[12992]	<220>	
[12993]	<223>	可裂解接头序列
[12994]	<400>	671
[12995]	Ile Glu Gly Arg	
[12996]	1	
[12997]	<210>	672
[12998]	<211>	4
[12999]	<212>	PRT
[13000]	<213>	人工序列
[13001]	<220>	
[13002]	<223>	可裂解接头序列
[13003]	<400>	672
[13004]	Ile Asp Gly Arg	
[13005]	1	
[13006]	<210>	673
[13007]	<211>	7
[13008]	<212>	PRT
[13009]	<213>	人工序列
[13010]	<220>	
[13011]	<223>	可裂解接头序列
[13012]	<400>	673
[13013]	Gly Gly Ser Ile Asp Gly Arg	
[13014]	1	5
[13015]	<210>	674
[13016]	<211>	6

[13017] <212> PRT
[13018] <213> 人工序列
[13019] <220>
[13020] <223> 可裂解接头序列
[13021] <400> 674
[13022] Pro Leu Gly Leu Trp Ala
[13023] 1 5
[13024] <210> 675
[13025] <211> 8
[13026] <212> PRT
[13027] <213> 人工序列
[13028] <220>
[13029] <223> 可裂解接头序列
[13030] <400> 675
[13031] Gly Pro Gln Gly Ile Ala Gly Gln
[13032] 1 5
[13033] <210> 676
[13034] <211> 8
[13035] <212> PRT
[13036] <213> 人工序列
[13037] <220>
[13038] <223> 可裂解接头序列
[13039] <400> 676
[13040] Gly Pro Gln Gly Leu Leu Gly Ala
[13041] 1 5
[13042] <210> 677
[13043] <211> 5
[13044] <212> PRT
[13045] <213> 人工序列
[13046] <220>
[13047] <223> 可裂解接头序列
[13048] <400> 677
[13049] Gly Ile Ala Gly Gln
[13050] 1 5
[13051] <210> 678
[13052] <211> 8
[13053] <212> PRT
[13054] <213> 人工序列
[13055] <220>
[13056] <223> 可裂解接头序列
[13057] <400> 678
[13058] Gly Pro Leu Gly Ile Ala Gly Ile

[13059]	1	5
[13060]	<210>	679
[13061]	<211>	8
[13062]	<212>	PRT
[13063]	<213>	人工序列
[13064]	<220>	
[13065]	<223>	可裂解接头序列
[13066]	<400>	679
[13067]	Gly Pro Glu Gly Leu Arg Val Gly	
[13068]	1	5
[13069]	<210>	680
[13070]	<211>	8
[13071]	<212>	PRT
[13072]	<213>	人工序列
[13073]	<220>	
[13074]	<223>	可裂解接头序列
[13075]	<400>	680
[13076]	Tyr Gly Ala Gly Leu Gly Val Val	
[13077]	1	5
[13078]	<210>	681
[13079]	<211>	8
[13080]	<212>	PRT
[13081]	<213>	人工序列
[13082]	<220>	
[13083]	<223>	可裂解接头序列
[13084]	<400>	681
[13085]	Ala Gly Leu Gly Val Val Glu Arg	
[13086]	1	5
[13087]	<210>	682
[13088]	<211>	8
[13089]	<212>	PRT
[13090]	<213>	人工序列
[13091]	<220>	
[13092]	<223>	可裂解接头序列
[13093]	<400>	682
[13094]	Ala Gly Leu Gly Ile Ser Ser Thr	
[13095]	1	5
[13096]	<210>	683
[13097]	<211>	8
[13098]	<212>	PRT
[13099]	<213>	人工序列
[13100]	<220>	

[13101]	<223>	可裂解接头序列	
[13102]	<400>	683	
[13103]		Glu Pro Gln Ala Leu Ala Met Ser	
[13104]	1	5	
[13105]	<210>	684	
[13106]	<211>	1410	
[13107]	<212>	DNA	
[13108]	<213>	人工序列	
[13109]	<220>		
[13110]	<223>	具有信号肽的C225v5抗体重链	
[13111]	<400>	684	
[13112]	atgtacagga tgcaactcct gtcttgcatt gcactaagtc ttgcacttgt cacgaattcg	60	
[13113]	caggtgcagc tgaacacagag cggcccgggc ctggtgcagc cgagccagag cctgagcatt	120	
[13114]	acctgcaccg tgagcggctt tagcctgacc aactatggcg tgcattgggt gcgccagagc	180	
[13115]	ccgggcaaag gcctggaatg gctgggcgtg atttggagcg gcggcaacac cgattataac	240	
[13116]	accccgttta ccagccgct gagcattaac aaagataaca gcaaaagcca ggtgtttttt	300	
[13117]	aaaatgaaca gcctgcaaag ccagataacc gcgatttatt attgcgcgcg cgcgctgacc	360	
[13118]	tattatgatt atgaatttgc gtattggggc cagggcaccc tgggtgaccgt gagcgcggct	420	
[13119]	agcaccaagg gcccatcggc cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc	480	
[13120]	acagcggccc tgggtgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg	540	
[13121]	aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttccccg ctgtcctaca gtcctcagga	600	
[13122]	ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac	660	
[13123]	atctgcaacg tgaatcacia gccacgaac accaagtggt acaagaaagt tgagccaaa	720	
[13124]	tcttgtgaca aaactcacac atgccaccg tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg	780	
[13125]	tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacacctca tgatctcccg gaccctgag	840	
[13126]	gtcacatgcg tgggtgtgga cgtgagccac gaagacctg aggtcaagtt caactggtac	900	
[13127]	gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc	960	
[13128]	acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag	1020	
[13129]	tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagcccca tcagaaaaac catctccaaa	1080	
[13130]	gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg	1140	
[13131]	accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc	1200	
[13132]	gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccggtgctg	1260	
[13133]	gactccgacg gctccttctt cctctacage aagctcaccg tggacaagag caggtggcag	1320	
[13134]	caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag	1380	
[13135]	aagagcctct ccctgtctcc gggtaaatga	1410	
[13136]	<210>	685	
[13137]	<211>	469	
[13138]	<212>	PRT	
[13139]	<213>	人工序列	
[13140]	<220>		
[13141]	<223>	具有信号肽的C225v5抗体重链	
[13142]	<400>	685	

[13143]	Met	Tyr	Arg	Met	Gln	Leu	Leu	Ser	Cys	Ile	Ala	Leu	Ser	Leu	Ala	Leu
[13144]	1				5					10					15	
[13145]	Val	Thr	Asn	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Lys	Gln	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val
[13146]					20					25					30	
[13147]	Gln	Pro	Ser	Gln	Ser	Leu	Ser	Ile	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Phe	Ser
[13148]					35					40					45	
[13149]	Leu	Thr	Asn	Tyr	Gly	Val	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ser	Pro	Gly	Lys	Gly
[13150]					50					55					60	
[13151]	Leu	Glu	Trp	Leu	Gly	Val	Ile	Trp	Ser	Gly	Gly	Asn	Thr	Asp	Tyr	Asn
[13152]	65						70					75				80
[13153]	Thr	Pro	Phe	Thr	Ser	Arg	Leu	Ser	Ile	Asn	Lys	Asp	Asn	Ser	Lys	Ser
[13154]						85					90					95
[13155]	Gln	Val	Phe	Phe	Lys	Met	Asn	Ser	Leu	Gln	Ser	Gln	Asp	Thr	Ala	Ile
[13156]						100					105					110
[13157]	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ala	Leu	Thr	Tyr	Tyr	Asp	Tyr	Glu	Phe	Ala	Tyr
[13158]						115					120					125
[13159]	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ala	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly
[13160]						130					135					140
[13161]	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly
[13162]	145						150					155				160
[13163]	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val
[13164]						165					170					175
[13165]	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe
[13166]						180					185					190
[13167]	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val
[13168]						195					200					205
[13169]	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val
[13170]						210					215					220
[13171]	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys
[13172]	225						230					235				240
[13173]	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu
[13174]						245					250					255
[13175]	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr
[13176]						260					265					270
[13177]	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val
[13178]						275					280					285
[13179]	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val
[13180]						290						295				300
[13181]	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser
[13182]	305						310					315				320
[13183]	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu
[13184]						325					330					335

[13185]	Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala	
[13186]	340 345 350	
[13187]	Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro	
[13188]	355 360 365	
[13189]	Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln	
[13190]	370 375 380	
[13191]	Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala	
[13192]	385 390 395 400	
[13193]	Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr	
[13194]	405 410 415	
[13195]	Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu	
[13196]	420 425 430	
[13197]	Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser	
[13198]	435 440 445	
[13199]	Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser	
[13200]	450 455 460	
[13201]	Leu Ser Pro Gly Lys	
[13202]	465	
[13203]	<210> 686	
[13204]	<211> 858	
[13205]	<212> DNA	
[13206]	<213> 人工序列	
[13207]	<220>	
[13208]	<223> 具有信号肽的3954-2787-c225轻链	
[13209]	<400> 686	
[13210]	atgtacagga tgcaactcct gtcttgcatt gcactaagtc ttgcacttgt cacgaattcg	60
[13211]	caaggccagt ctggccagtg catctcacct cgtggtgtgc cggacggccc atacgtcatg	120
[13212]	tacggctcga gcggtggcag cgggtgctct ggtggatccg gtacctccac ctccggccgt	180
[13213]	tccgcgaacc cgcgtggtgg cagtagcgg accagatct tgctgacca gagcccggtg	240
[13214]	attctgagcg tgagcccgga cgaacgtgtg agctttagct gccgcgcgag ccagagcatt	300
[13215]	ggcaccaaca ttcatggta tcagcagcgc accaacggca gcccgcgcct gctgattaaa	360
[13216]	tatgcgagcg aaagcattag cggcattccg agccgcttta gcggcagcgg cagcggcacc	420
[13217]	gattttaccc tgagcattaa cagcgtggaa agcgaagata ttgcggatta ttattgccag	480
[13218]	cagaacaaca actggccgac cacctttggc gcgggcacca aactggaact gaaacgtacg	540
[13219]	gtggctgcac catctgtctt catcttcccg ccatctgatg agcagttgaa atctggaact	600
[13220]	gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc tatccagag aggccaaagt acagtggaag	660
[13221]	gtggataacg cctccaatc gggtaactcc caggagagtg tcacagagca ggacagcaag	720
[13222]	gacagcacct acagcctcag cagcaccctg acgtgagca aagcagacta cgagaaacac	780
[13223]	aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc	840
[13224]	aacaggggag agtggttag	858
[13225]	<210> 687	
[13226]	<211> 285	

[13227]	<212>	PRT
[13228]	<213>	人工序列
[13229]	<220>	
[13230]	<223>	具有信号肽的3954-2787-c225轻链
[13231]	<400>	687
[13232]	Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu	
[13233]	1 5 10 15	
[13234]	Val Thr Asn Ser Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Ile Ser Pro Arg Gly	
[13235]	20 25 30	
[13236]	Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly	
[13237]	35 40 45	
[13238]	Gly Ser Gly Gly Ser Gly Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro	
[13239]	50 55 60	
[13240]	Arg Gly Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val	
[13241]	65 70 75 80	
[13242]	Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala	
[13243]	85 90 95	
[13244]	Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn	
[13245]	100 105 110	
[13246]	Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly	
[13247]	115 120 125	
[13248]	Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu	
[13249]	130 135 140	
[13250]	Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln	
[13251]	145 150 155 160	
[13252]	Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu	
[13253]	165 170 175	
[13254]	Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser	
[13255]	180 185 190	
[13256]	Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn	
[13257]	195 200 205	
[13258]	Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala	
[13259]	210 215 220	
[13260]	Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys	
[13261]	225 230 235 240	
[13262]	Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp	
[13263]	245 250 255	
[13264]	Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu	
[13265]	260 265 270	
[13266]	Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys	
[13267]	275 280 285	
[13268]	<210>	688

[13269]	<211>	798	
[13270]	<212>	DNA	
[13271]	<213>	人工序列	
[13272]	<220>		
[13273]	<223>	3954-2787-c225 轻链	
[13274]	<400>	688	
[13275]	caaggccagt ctggccagtg catctcacct cgtggttgtc cggacggccc atacgtcatg		60
[13276]	tacggctcga gcggtggcag cggtggtctt ggtggatccg gtacctccac ctccggccgt		120
[13277]	tccgcgaacc cgcgtggtgg cagtagcggg acccagatct tgctgacca gagcccggg		180
[13278]	attctgagcg tgagcccggg cgaacgtgtg agctttagct gccgcgcgag ccagagcatt		240
[13279]	ggcaccaaca ttcattggta tcagcagcgc accaacggca gcccgcgcct gctgattaaa		300
[13280]	tatgcgagcg aaagcattag cggcattccg agccgcttta gcggcagcgg cagcggcacc		360
[13281]	gattttaccc tgagcattaa cagcgtggaa agcgaagata ttgcggatta ttattgccag		420
[13282]	cagaacaaca actggccgac cacctttggc gcgggcacca aactggaact gaaacgtacg		480
[13283]	gtggtgcac catctgtctt catcttcccg ccatctgatg agcagttgaa atctggaact		540
[13284]	gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc tatcccagag aggccaaagt acagtggaag		600
[13285]	gtggataacg cctccaatc gggtaactcc caggagagtg tcacagagca ggacagcaag		660
[13286]	gacagcacct acagcctcag cagcacctg acgctgagca aagcagacta cgagaaacac		720
[13287]	aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag ggcctgagct cggccgtcac aaagagcttc		780
[13288]	aacaggggag agtgtag		798
[13289]	<210>	689	
[13290]	<211>	265	
[13291]	<212>	PRT	
[13292]	<213>	人工序列	
[13293]	<220>		
[13294]	<223>	3954-2787-c225 轻链	
[13295]	<400>	689	
[13296]	Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly		
[13297]	1 5 10 15		
[13298]	Pro Tyr Val Met Tyr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly		
[13299]	20 25 30		
[13300]	Ser Gly Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Gly Ser		
[13301]	35 40 45		
[13302]	Ser Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val		
[13303]	50 55 60		
[13304]	Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile		
[13305]	65 70 75 80		
[13306]	Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg		
[13307]	85 90 95		
[13308]	Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg		
[13309]	100 105 110		
[13310]	Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser		

[13311]	115	120	125
[13312]	Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn		
[13313]	130	135	140
[13314]	Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr		
[13315]	145	150	155
[13316]	Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu		
[13317]	165	170	175
[13318]	Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro		
[13319]	180	185	190
[13320]	Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly		
[13321]	195	200	205
[13322]	Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr		
[13323]	210	215	220
[13324]	Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His		
[13325]	225	230	235
[13326]	Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val		
[13327]	245	250	255
[13328]	Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
[13329]	260	265	
[13330]	<210> 690		
[13331]	<211> 7		
[13332]	<212> PRT		
[13333]	<213> 人工序列		
[13334]	<220>		
[13335]	<223> 掩蔽部分		
[13336]	<400> 690		
[13337]	Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys		
[13338]	1	5	
[13339]	<210> 691		
[13340]	<211> 21		
[13341]	<212> PRT		
[13342]	<213> 人工序列		
[13343]	<220>		
[13344]	<223> 掩蔽部分		
[13345]	<400> 691		
[13346]	Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys		
[13347]	1	5	10
[13348]	Arg Gly Trp Gln Gly		15
[13349]	20		
[13350]	<210> 692		
[13351]	<211> 273		
[13352]	<212> PRT		

[13353]	<213>	人工序列
[13354]	<220>	
[13355]	<223>	抗-CTLA-4 scFv
[13356]	<400>	692
[13357]	Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly	
[13358]	1	5 10 15
[13359]	Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly	
[13360]	20	25 30
[13361]	Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala	
[13362]	35	40 45
[13363]	Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro	
[13364]	50	55 60
[13365]	Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr	
[13366]	65	70 75 80
[13367]	Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr	
[13368]	85	90 95
[13369]	Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys	
[13370]	100	105 110
[13371]	Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val	
[13372]	115	120 125
[13373]	Glu Ile Lys Arg Ser Gly Gly Ser Thr Ile Thr Ser Tyr Asn Val Tyr	
[13374]	130	135 140
[13375]	Tyr Thr Lys Leu Ser Ser Ser Gly Thr Gln Val Gln Leu Val Gln Thr	
[13376]	145	150 155 160
[13377]	Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala	
[13378]	165	170 175
[13379]	Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln	
[13380]	180	185 190
[13381]	Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly	
[13382]	195	200 205
[13383]	Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser	
[13384]	210	215 220
[13385]	Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg	
[13386]	225	230 235 240
[13387]	Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Asn Ser Leu Tyr Trp	
[13388]	245	250 255
[13389]	Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala	
[13390]	260	265 270
[13391]	Ser	
[13392]	<210>	693
[13393]	<211>	264
[13394]	<212>	PRT

[13395]	<213>	人工序列
[13396]	<220>	
[13397]	<223>	抗-CTLA-4 scFv
[13398]	<400>	693
[13399]	Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly	
[13400]	1 5 10 15	
[13401]	Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala	
[13402]	20 25 30	
[13403]	Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser	
[13404]	35 40 45	
[13405]	Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro	
[13406]	50 55 60	
[13407]	Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr	
[13408]	65 70 75 80	
[13409]	Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp	
[13410]	85 90 95	
[13411]	Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu	
[13412]	100 105 110	
[13413]	Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys	
[13414]	115 120 125	
[13415]	Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly	
[13416]	130 135 140	
[13417]	Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ile Val	
[13418]	145 150 155 160	
[13419]	Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val	
[13420]	165 170 175	
[13421]	Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr	
[13422]	180 185 190	
[13423]	Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser	
[13424]	195 200 205	
[13425]	Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser Gly Ser Gly	
[13426]	210 215 220	
[13427]	Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala	
[13428]	225 230 235 240	
[13429]	Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr Phe Gly Ser	
[13430]	245 250 255	
[13431]	Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg	
[13432]	260	
[13433]	<210>	694
[13434]	<211>	194
[13435]	<212>	PRT
[13436]	<213>	人工序列

[13437] <220>
[13438] <223> 显示平台 CYTX-DP-XXXXXXXX
[13439] <220>
[13440] <221> misc_feature
[13441] <222> (17) .. (24)
[13442] <223> Xaa 可以是任何氨基酸
[13443] <400> 694
[13444] Gly Gln Ser Gly Gln Glu Tyr Met Pro Met Glu Gly Gly Ser Gly Gln
[13445] 1 5 10 15
[13446] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Gly Gly Gln Gly Gly Ser Gly
[13447] 20 25 30
[13448] Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Gly Ile
[13449] 35 40 45
[13450] Thr Ala Gly Pro Ala Tyr Arg Ile Asn Asp Trp Ala Ser Ile Tyr Gly
[13451] 50 55 60
[13452] Val Val Gly Val Gly Tyr Gly Ser Gly Pro Gly Gly Ser Tyr Gly Phe
[13453] 65 70 75 80
[13454] Ser Tyr Gly Ala Gly Leu Gln Phe Asn Pro Met Glu Asn Val Ala Leu
[13455] 85 90 95
[13456] Asp Phe Ser Tyr Glu Gln Ser Arg Ile Arg Ser Val Asp Val Gly Thr
[13457] 100 105 110
[13458] Trp Ile Leu Ser Val Gly Tyr Arg Phe Gly Ser Lys Ser Arg Arg Ala
[13459] 115 120 125
[13460] Thr Ser Thr Val Thr Gly Gly Tyr Ala Gln Ser Asp Ala Gln Gly Gln
[13461] 130 135 140
[13462] Met Asn Lys Met Gly Gly Phe Asn Leu Lys Tyr Arg Tyr Glu Glu Asp
[13463] 145 150 155 160
[13464] Asn Ser Pro Leu Gly Val Ile Gly Ser Phe Thr Tyr Thr Gly Gly Ser
[13465] 165 170 175
[13466] Gly Gly Ser Ser Gly Gln Ala Ala Ala Gly His His His His His His
[13467] 180 185 190
[13468] His His
[13469] <210> 695
[13470] <211> 217
[13471] <212> PRT
[13472] <213> 人工序列
[13473] <220>
[13474] <223> 显示平台 SP-CYTX-DP-XXXXXXXX
[13475] <220>
[13476] <221> misc_feature
[13477] <222> (40) .. (47)
[13478] <223> Xaa 可以是任何氨基酸

[13479]	<400>	695
[13480]	Met Lys Lys Ile Ala Cys Leu Ser Ala Leu Ala Ala Val Leu Ala Phe	
[13481]	1	5 10 15
[13482]	Thr Ala Gly Thr Ser Val Ala Gly Gln Ser Gly Gln Glu Tyr Met Pro	
[13483]	20	25 30
[13484]	Met Glu Gly Gly Ser Gly Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ser	
[13485]	35	40 45
[13486]	Gly Gly Gln Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly	
[13487]	50	55 60
[13488]	Gly Ser Ala Tyr Tyr Gly Ile Thr Ala Gly Pro Ala Tyr Arg Ile Asn	
[13489]	65	70 75 80
[13490]	Asp Trp Ala Ser Ile Tyr Gly Val Val Gly Val Gly Tyr Gly Ser Gly	
[13491]	85	90 95
[13492]	Pro Gly Gly Ser Tyr Gly Phe Ser Tyr Gly Ala Gly Leu Gln Phe Asn	
[13493]	100	105 110
[13494]	Pro Met Glu Asn Val Ala Leu Asp Phe Ser Tyr Glu Gln Ser Arg Ile	
[13495]	115	120 125
[13496]	Arg Ser Val Asp Val Gly Thr Trp Ile Leu Ser Val Gly Tyr Arg Phe	
[13497]	130	135 140
[13498]	Gly Ser Lys Ser Arg Arg Ala Thr Ser Thr Val Thr Gly Gly Tyr Ala	
[13499]	145	150 155 160
[13500]	Gln Ser Asp Ala Gln Gly Gln Met Asn Lys Met Gly Gly Phe Asn Leu	
[13501]	165	170 175
[13502]	Lys Tyr Arg Tyr Glu Glu Asp Asn Ser Pro Leu Gly Val Ile Gly Ser	
[13503]	180	185 190
[13504]	Phe Thr Tyr Thr Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gln Ala Ala Ala	
[13505]	195	200 205
[13506]	Gly His His His His His His His His	
[13507]	210	215
[13508]	<210>	696
[13509]	<211>	8
[13510]	<212>	PRT
[13511]	<213>	人工序列
[13512]	<220>	
[13513]	<223>	接头序列
[13514]	<400>	696
[13515]	Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser	
[13516]	1	5

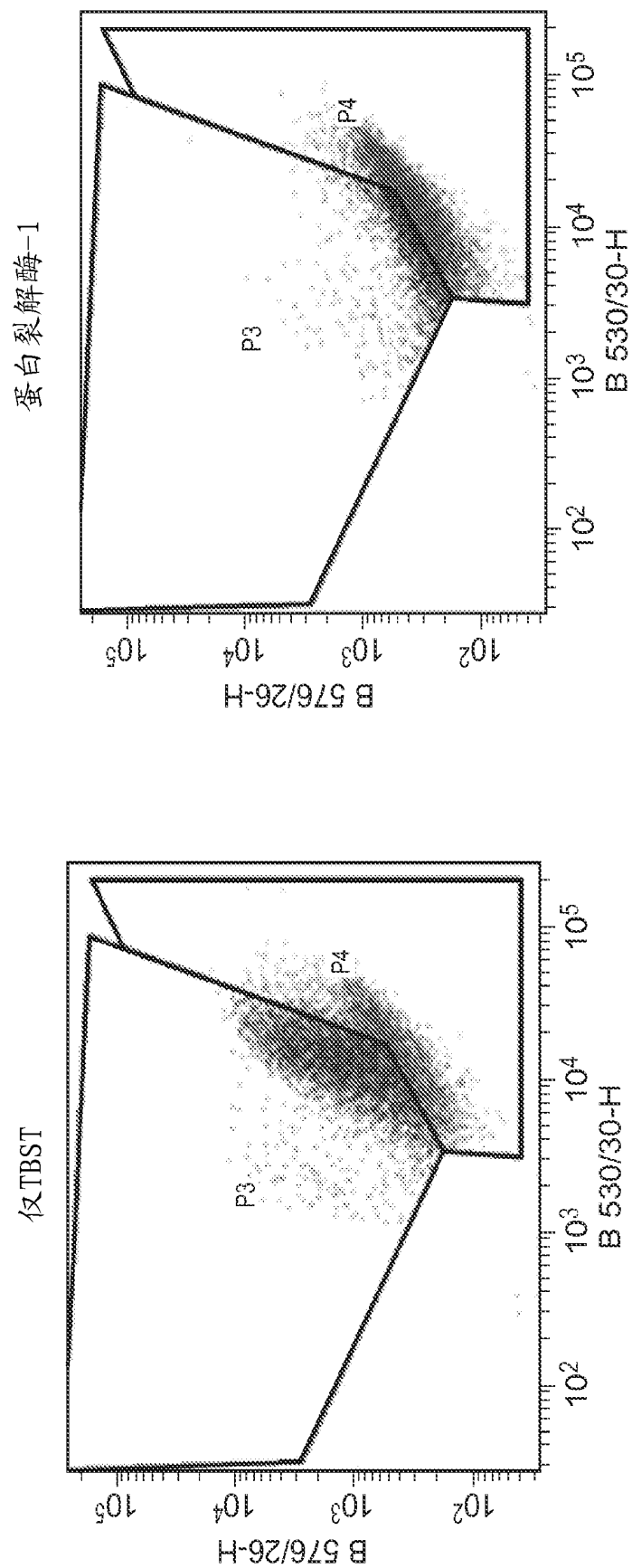


图 1

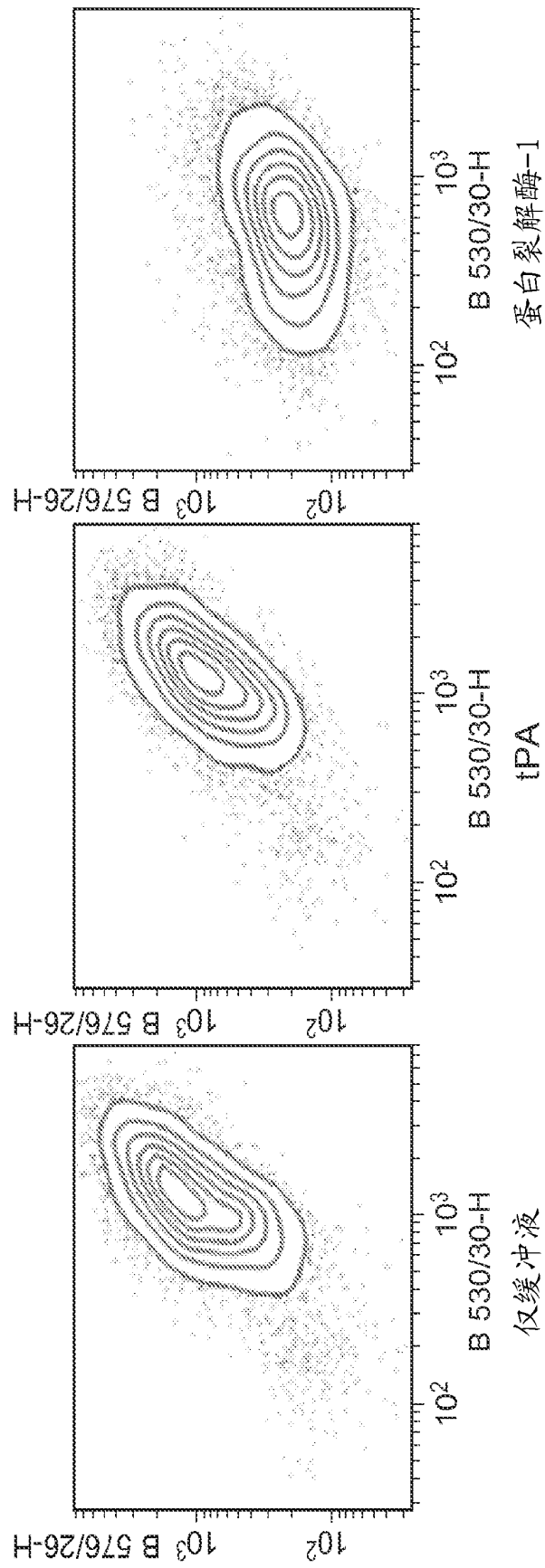


图 2

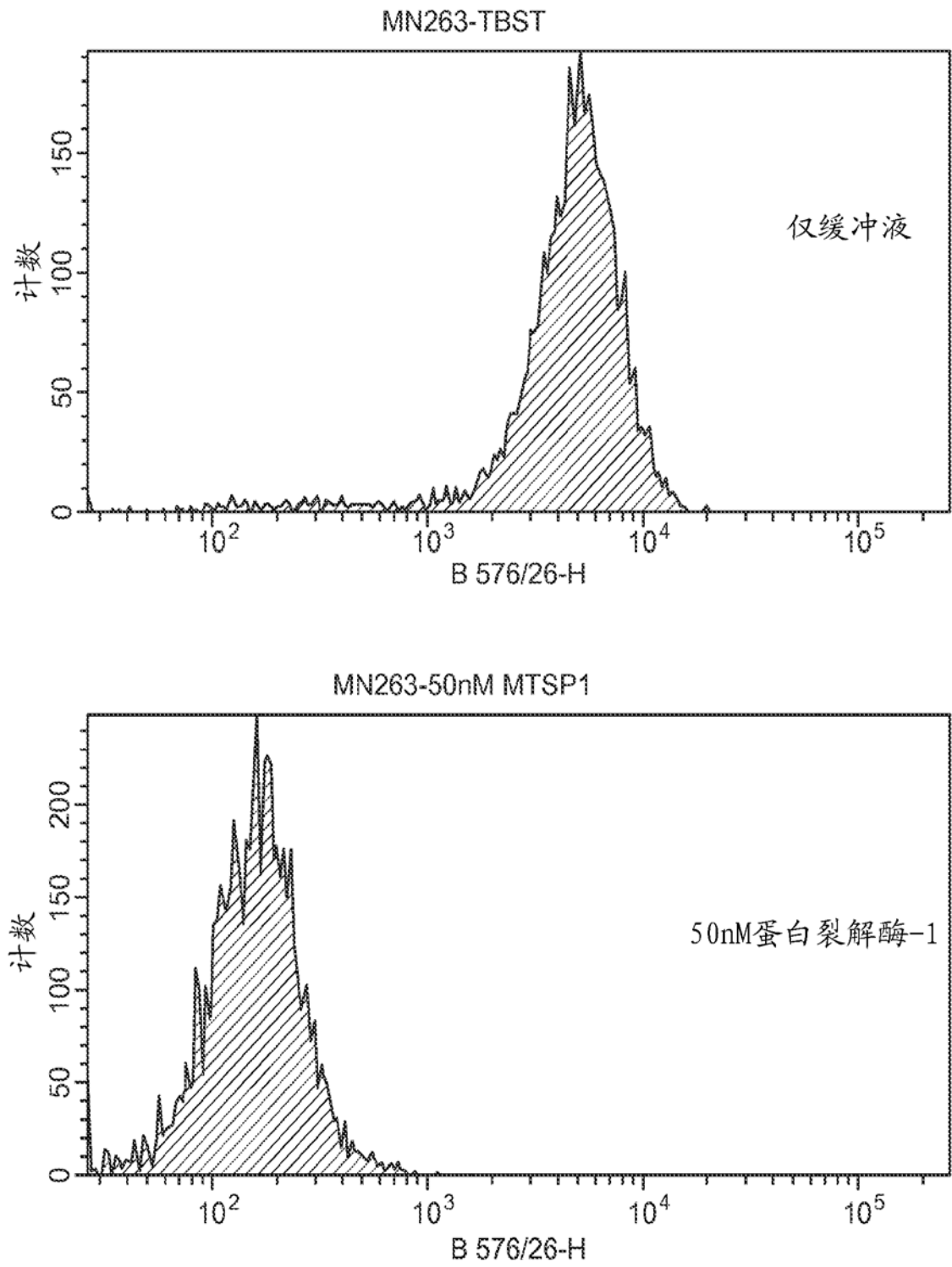


图 3

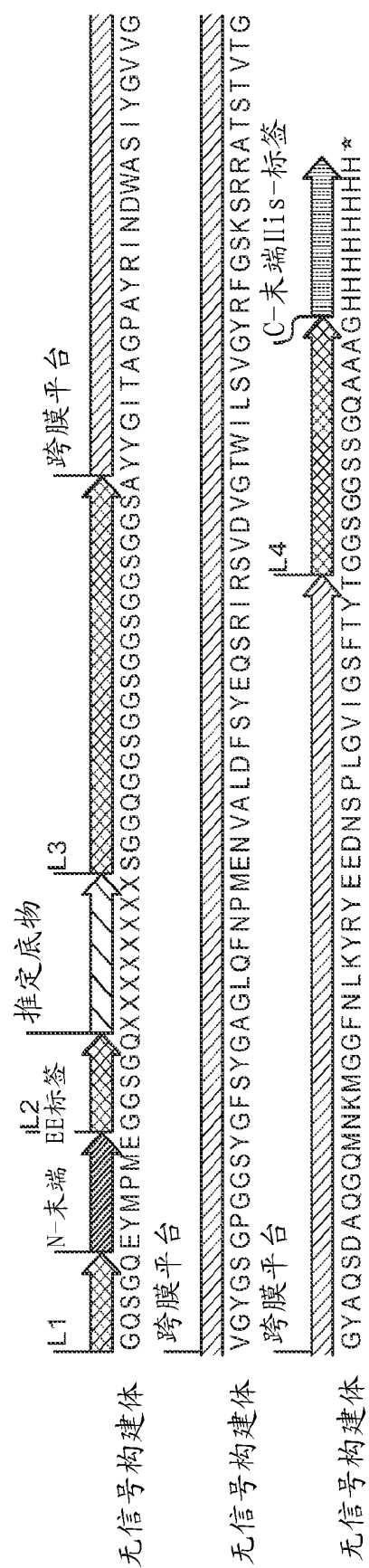


图 4A

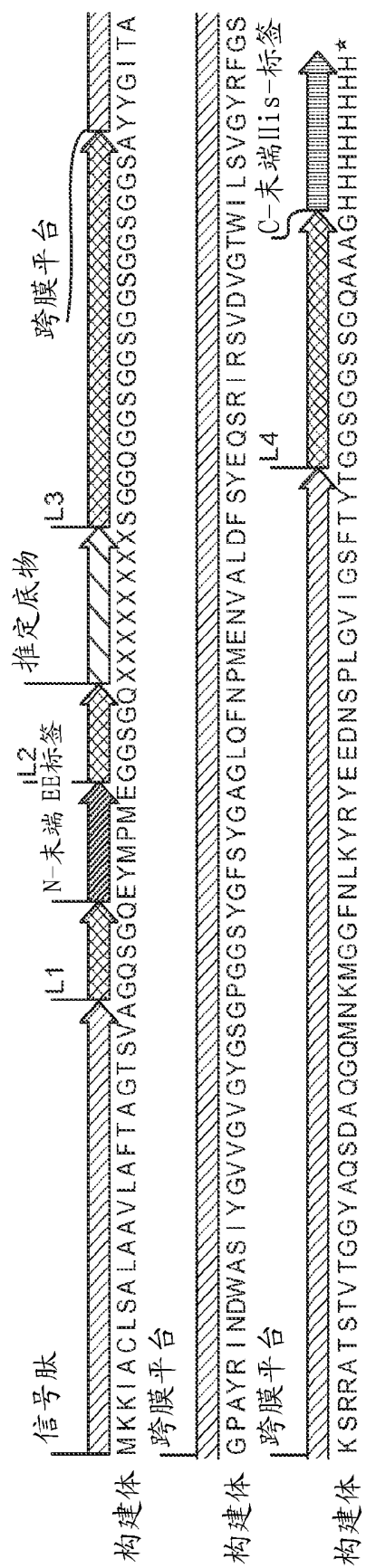


图 4B