



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112105380 A

(43) 申请公布日 2020.12.18

(21) 申请号 201880079957.6

(22) 申请日 2018.10.11

(30) 优先权数据

62/571,246 2017.10.11 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2020.06.11

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/055438 2018.10.11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02019/075216 EN 2019.04.18

(71) 申请人 埃缇健康公司D/B/A泽尔拜尔

地址 美国弗吉尼亚州

(72) 发明人 金伯利·A·凯利

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限
责任公司 11219

代理人 金海霞 刘慧

(51) Int.Cl.

A61K 39/00 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 38/00 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

C12P 21/08 (2006.01)

C07K 16/00 (2006.01)

权利要求书2页 说明书27页

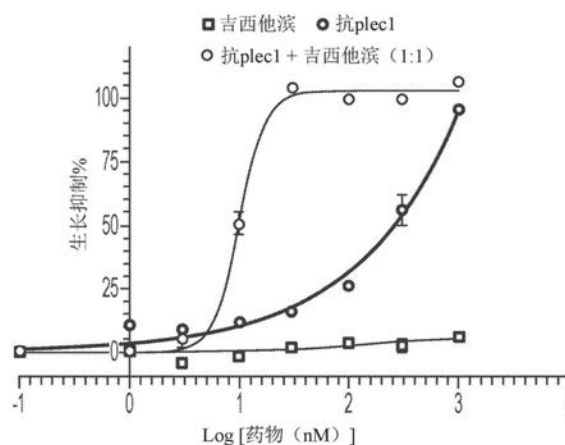
序列表49页 附图4页

(54) 发明名称

网蛋白-1结合抗体和其用途

(57) 摘要

本公开的方面提供了用于治疗以网蛋白-1的表面表达为特征的癌症的组合物和方法。本公开部分地涉及共同(例如,协同地)起作用以抑制癌细胞生长的治疗剂的组合(例如,抗网蛋白-1抗体和某些小分子)。在一些实施例中,本公开涉及抗网蛋白-1抗体-药物缀合物(ADC)。



1. 一种组合物,其包括:
 - (i) 抗体,所述抗体与暴露于癌细胞表面上的网蛋白-1特异性结合;以及
 - (ii) 抗癌剂,其中所述抗体与所述抗癌剂不相连。
2. 一种组合物,其包括:
 - (i) 抗体或抗原结合片段,所述抗体或抗原结合片段与和SEQ ID NO:2具有至少85%同一性的氨基酸序列特异性结合;以及
 - (ii) 抗癌剂,其中所述抗体与所述抗癌剂不相连。
3. 根据权利要求2所述的组合物,其中所述抗体或抗原结合片段包括具有如SEQ ID NO:23或SEQ ID NO:67所示的序列的重链可变区。
4. 根据权利要求3所述的组合物,其中所述抗体或抗原结合片段进一步包括具有如SEQ ID NO:45或SEQ ID NO:89所示的序列的轻链可变区。
5. 根据权利要求1到4中任一项所述的组合物,其中所述抗体包括具有如SEQ ID NO:23所示的序列的重链可变区和具有如SEQ ID NO:45所示的序列的轻链可变区。
6. 根据权利要求1到4中任一项所述的组合物,其中所述抗体包括具有如SEQ ID NO:67所示的序列的重链可变区和具有如SEQ ID NO:89所示的序列的轻链可变区。
7. 根据权利要求2到6中任一项所述的组合物,其中所述抗体或抗原结合片段与细胞表面暴露的网蛋白-1结合。
8. 根据权利要求1到7中任一项所述的组合物,其中所述抗癌剂选自由以下组成的组: 凯素 (Abraxane) (白蛋白稳定化紫杉醇纳米颗粒调配物)、Adrucil (氟尿嘧啶)、飞尼妥 (Afinitor) (依维莫司)、Efudex (氟尿嘧啶)、埃罗替尼盐酸盐、依维莫司、Fluoroplex (氟尿嘧啶)、氟尿嘧啶、盐酸吉西他滨、健择 (Gemzar) (盐酸吉西他滨)、丝裂霉素C、Mitozytrex (丝裂霉素C)、密吐霉素 (丝裂霉素C)、白蛋白稳定化紫杉醇纳米颗粒调配物、苹果酸舒尼替尼、索坦 (Sutent) (苹果酸舒尼替尼)、以及特罗凯 (Tarceva) (埃罗替尼盐酸盐)、六甲蜜胺、爱克兰 (Alkeran) (马法兰)、阿瓦斯汀 (Avastin) (贝伐单抗 (Bevacizumab))、贝伐单抗、卡铂、Clade (环磷酰胺)、顺铂、环磷酰胺、癌得星 (Cytosan) (环磷酰胺)、盐酸多柔比星、Dox-SL (盐酸多柔比星脂质体)、DOXIL (盐酸多柔比星脂质体)、盐酸多柔比星脂质体、Evacet (盐酸多柔比星脂质体)、盐酸吉西他滨、健择 (盐酸吉西他滨)、和美新 (Hycamtin) (盐酸拓扑替康)、LipoDox (盐酸多柔比星脂质体)、利普卓 (Lynparza) (奥拉帕尼)、马法兰、Neosar (环磷酰胺)、尼拉帕尼甲苯磺酸一水合物、奥拉帕尼、紫杉醇、Paraplat (卡铂)、铂尔定 (Paraplatin) (卡铂)、Platinol (顺铂)、Platinol-AQ (顺铂)、Rubraca (瑞卡帕布樟脑磺酸盐 (Rucaparib Camsylate))、瑞卡帕布樟脑磺酸盐、泰素 (Taxol) (紫杉醇)、噻替派、盐酸拓扑替康、则乐 (Zejula) (尼拉帕尼甲苯磺酸一水合物)。
9. 根据权利要求1到8中任一项所述的组合物,其中所述抗癌剂是吉西他滨或顺铂。
10. 根据权利要求1到9中任一项所述的组合物,其中所述抗网蛋白-1抗体和所述抗癌剂协同地作用 (例如,如通过Chou-Talalay方法测量的)。
11. 一种抗体-药物缀合物 (ADC),所述ADC包括与一个或多个抗癌剂分子连接的抗体或抗原结合片段,所述抗体或抗原结合片段与暴露于癌细胞表面上的网蛋白-1特异性结合。

12. 一种抗体-药物缀合物 (ADC), 所述ADC包括与一个或多个抗癌剂分子连接的抗体或抗原结合片段, 所述抗体或抗原结合片段与SEQ ID NO:2具有至少85%同一性的氨基酸序列特异性结合。

13. 根据权利要求11或12所述的ADC, 其中所述一个或多个抗癌剂分子与所述抗体或抗原结合片段直接连接。

14. 根据权利要求11或12所述的ADC, 其中所述一个或多个抗癌剂分子通过接头、任选地光连接剂或柔性氨基酸序列接头与所述抗体或抗原结合片段间接连接。

15. 根据权利要求11到14中任一项所述的ADC, 其中2个、3个、4个或5个抗癌剂分子与所述抗体或抗原结合片段连接。

16. 根据权利要求11到15中任一项所述的ADC, 其中所述一个或多个抗癌剂分子中的每一个是奥瑞他汀 (auristatin) 或吡咯并苯并二氮杂卓 (PBD), 任选地其中每个PBD是PBD二聚体。

17. 根据权利要求11到16中任一项所述的ADC, 其中所述抗体或抗原结合片段包括具有如SEQ ID NO:23或SEQ ID NO:67所示的序列的重链可变区。

18. 根据权利要求11到16中任一项所述的ADC, 其中所述抗体或抗原结合片段进一步包括具有如SEQ ID NO:45或SEQ ID NO:89所示的序列的轻链可变区。

19. 根据权利要求11到18中任一项所述的ADC, 其中所述抗体包括具有如SEQ ID NO:23所示的序列的重链可变区和具有如SEQ ID NO:45所示的序列的轻链可变区。

20. 根据权利要求11到18中任一项所述的ADC, 其中所述抗体包括具有如SEQ ID NO:67所示的序列的重链可变区和具有如SEQ ID NO:89所示的序列的轻链可变区。

21. 根据权利要求12到20中任一项所述的ADC, 其中所述抗体或抗原结合片段与细胞表面暴露的网蛋白-1结合。

22. 一种用于治疗癌症的方法, 所述方法包括向患有癌症的受试者施用有效量的抗体或抗原结合片段和抗癌剂, 所述抗体或抗原结合片段与SEQ ID NO:2具有至少85%同一性的氨基酸序列特异性结合。

23. 根据权利要求22所述的方法, 其中所述抗体或抗原结合片段和所述抗癌剂作为根据权利要求1到10中任一项所述的组合物或根据权利要求11到21中任一项所述的ADC一起施用。

24. 根据权利要求22所述的方法, 其中所述抗体或抗原结合片段和所述抗癌剂分开施用。

25. 根据权利要求22到24中任一项所述的方法, 其中所述癌症的特征在于在癌细胞的表面上表达网蛋白-1。

26. 根据权利要求22到25中任一项所述的方法, 其中所述癌症是卵巢癌、食道癌、头颈鳞状细胞癌或胰腺癌, 任选地其中所述胰腺癌是胰腺导管腺癌 (PDAC)。

27. 根据权利要求22到26中任一项所述的方法, 其中所述受试者是哺乳动物, 任选地人。

网蛋白-1结合抗体和其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据35U.S.C.119(e)要求于2017年10月11日提交的题为“网蛋白-1结合抗体和其用途 (PLECTIN-1BINDING ANTIBODIES AND USES THEREOF)”的美国临时申请序列号62/571,246的提交日期的权益,所述美国临时申请的全部内容通过引用并入本文中。

背景技术

[0003] 胰腺导管腺癌(PDAC)是美国癌症死亡的第4大原因,显示出导致死亡的快速临床病程。一旦确诊,PDAC的中位生存期为6个月,5年生存率仅为3%(Li等人,《柳叶刀(Lancet)》,363:1049-1057(2004))。

[0004] 由于化疗和放疗的益处不大,并且只有20%的患者可以进行手术,因此允许手术切除的早期检测为更长的生存期提供了最好的希望(Yeo等人,《外科学年鉴(Ann Surg)》,222:580-588(1995);讨论588-592)。事实上,在高风险患者群体(例如,遗传性癌症综合征、慢性胰腺炎和新发糖尿病)中检测和治疗PDAC病或高级前驱体代表了癌症诊断组合中一个关键的未满足需求(Brentnall等人,《内科学年鉴(Ann.Intern.Med.)》,131:247-255(1999);Canto等人,《临床胃肠病学和肝脏病学(Clin.Gastroenterol.Hepatol)》,2:606-621(2004))。

发明内容

[0005] 在一些方面,本公开涉及用于治疗某些癌症(例如,胰腺癌、卵巢癌等)的组合物和方法。本公开部分地基于一起(例如,协同地)起作用以抑制癌细胞生长的作为单一组合施用或单独施用的抗网蛋白-1抗体和抗癌剂(例如,小分子,如吉西他滨、吡咯并苯并二氮杂卓(PBD)等)的组合。在一些实施例中,所述组合被配制成产生抗体-药物-缀合物(ADC)。

[0006] 本公开的方面基于与暴露于细胞(例如癌细胞)表面上的网蛋白-1特异性结合的网蛋白-1抗体。因此,在一些方面,本公开提供了一种组合物,其包括:抗体,所述抗体与暴露于癌细胞表面上的网蛋白-1特异性结合;和一种或多种抗癌剂,其中所述抗体与所述抗癌剂不相连。

[0007] 在一些方面,本公开提供了一种组合物,其包括抗体或抗原结合片段,所述抗体或抗原结合片段与和SEQ ID NO:2具有至少85%同一性的氨基酸序列(例如,和SEQ ID NO:2具有至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列)特异性结合;以及抗癌剂,其中所述抗体与所述抗癌剂不相连。在一些实施例中,抗网蛋白-1抗体和抗癌剂协同作用(例如,通过Chou-Talalay方法测量)。

[0008] 在一些实施例中,抗体或抗原结合片段包括具有如SEQ ID NO:23或SEQ ID NO:67所示的序列的重链可变区。在一些实施例中,抗体或抗原结合片段包括具有如SEQ ID NO:45或SEQ ID NO:89所示的序列的轻链可变区。

[0009] 在一些实施例中,抗体包括具有如SEQ ID NO:23所示的序列的重链可变区和具有如SEQ ID NO:45所示的序列的轻链可变区。

[0010] 在一些实施例中,抗体包括具有如SEQ ID NO:67所示的序列的重链可变区和具有如SEQ ID NO:89所示的序列的轻链可变区。

[0011] 在一些实施例中,抗体或抗原结合片段与细胞表面暴露的网蛋白-1(例如,在细胞(例如癌细胞)表面表达的网蛋白-1)结合。

[0012] 在一些实施例中,抗癌剂选自由以下组成的组:凯素(Abraxane)(白蛋白稳定化紫杉醇纳米颗粒调配物)、Aducril(氟尿嘧啶)、飞尼妥(Afinitor)(依维莫司)、Efudex(氟尿嘧啶)、埃罗替尼盐酸盐、依维莫司、Fluoroplex(氟尿嘧啶)、氟尿嘧啶、盐酸吉西他滨、健择(Gemzar)(盐酸吉西他滨)、丝裂霉素C、Mitozytretex(丝裂霉素C)、密吐霉素(丝裂霉素C)、白蛋白稳定化紫杉醇纳米颗粒调配物、苹果酸舒尼替尼、索坦(Sutent)(苹果酸舒尼替尼)、和特罗凯(Tarceva)(埃罗替尼盐酸盐)、六甲蜜胺、爱克兰(Alkeran)(马法兰)、阿瓦斯汀(Avastin)(贝伐单抗(Bevacizumab))、贝伐单抗、卡铂、Clade(环磷酰胺)、顺铂、环磷酰胺、癌得星(Cytosan)(环磷酰胺)、盐酸多柔比星、Dox-SL(盐酸多柔比星脂质体)、DOXIL(盐酸多柔比星脂质体)、盐酸多柔比星脂质体、Evacet(盐酸多柔比星脂质体)、盐酸吉西他滨、健择(盐酸吉西他滨)、和美新(Hycamtin)(盐酸拓扑替康)、LipoDox(盐酸多柔比星脂质体)、利普卓(Lynparza)(奥拉帕尼)、马法兰、Neosar(环磷酰胺)、尼拉帕尼甲苯磺酸一水合物、奥拉帕尼、紫杉醇、Paraplat(卡铂)、铂尔定(Paraplatin)(卡铂)、Platinol(顺铂)、Platinol-AQ(顺铂)、Rubraca(瑞卡帕布樟脑磺酸盐(Rucaparib Camsylate))、瑞卡帕布樟脑磺酸盐、泰素(Taxol)(紫杉醇)、噻替派、盐酸拓扑替康、以及则乐(Zejula)(尼拉帕尼甲苯磺酸一水合物)。在一些实施例中,所述抗癌剂是吉西他滨(gem)或顺铂。

[0013] 在一些方面,本公开提供了一种抗体-药物-缀合物(ADC),所述ADC包括与一个或多个抗癌剂分子(例如2至100个抗癌剂分子)连接抗体或抗原结合片段,所述抗体或抗原结合片段与暴露于的细胞(例如癌细胞)的表面上的网蛋白-1特异性结合。

[0014] 在一些方面,本公开提供了抗体-药物-缀合物(ADC),所述ADC包括与一个或多个抗癌剂分子(例如,介于2到100个抗癌剂分子之间)连接的抗体或抗原结合片段,所述抗体或抗原结合片段与和SEQ ID NO:2具有至少85%同一性的氨基酸序列(例如,和SEQ ID NO:2具有至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列)特异性结合。

[0015] 在一些实施例中,一个或多个抗癌剂分子与抗体或抗原结合片段直接连接。

[0016] 在一些实施例中,一个或多个抗癌剂分子通过接头(例如光连接剂或柔性氨基酸序列接头)与所述抗体或抗原结合片段间接连接。

[0017] 在一些实施例中,2个、3个、4个或5个抗癌剂分子与抗体或抗原结合片段连接。

[0018] 在一些实施例中,抗癌剂分子是奥瑞他汀(auristatin)或吡咯并苯并二氮杂卓(PBD)。在一些实施例中,PBD分子是PBD二聚体。

[0019] 在一些方面,本公开提供了一种用于治疗癌症的方法,所述方法包括向患有癌症的受试者施用有效量的抗体或抗原结合片段和抗癌剂,所述抗体或抗原结合片段与和SEQ ID NO:2具有至少85%同一性的氨基酸序列特异性结合。在一些实施例中,受试者是哺乳动物,例如人。

[0020] 在本公开内容描述的方法的一些实施例中,抗体或抗原结合片段和抗癌剂一起施用(例如,作为本文所述的组合物或ADC)。在一些实施例中,将抗体或抗原结合片段和抗癌

剂分别施用于受试者。

[0021] 在一些实施例中,癌症的特征在于在癌细胞表面表达网蛋白-1。在一些实施例中,癌症是卵巢癌、食道癌、头颈鳞状细胞癌或胰腺癌。在一些实施例中,所述胰腺癌是胰腺导管腺癌(PDAC)。

[0022] 在本公开所述方法的一些实施例中,抗体、抗癌剂、ADC或组合物以1ng/kg至100mg/kg范围内的剂量施用。

附图说明

[0023] 图1A-1B示出了抗plec1抗体对人重组蛋白(图1A)和人(YapC和L3.6pl)以及小鼠(Han14.3)胰腺细胞系(图1B)的亲合力和特异性的代表性数据。

[0024] 图2A-2C示出了用抗plec1抗体处理YapC细胞。图2A示出了用抗plec1处理细胞导致G0和G2生长停滞。图2B示出了YapC细胞的抗plec1的EC50的代表性数据。图2C示出了抗plec1处理对YapC微管(顶部,从左到右)和肌动蛋白微丝(底部,从左到右)的表型效应。

[0025] 图3示出了抗plec1与吉西他滨(gem)的组合对癌细胞具有协同作用。将等摩尔浓度的抗plec1和gem与细胞一起孵育72小时。孵育后,对细胞进行了处理。组合疗法使得IC50下降20倍。

具体实施方式

[0026] 在一些方面,本公开涉及用于治疗某些癌症(例如,以网蛋白-1的表面表达为特征的癌症)的组合物和方法。网蛋白-1是多种癌症的有用生物标志物,包含卵巢癌、食道癌、头颈鳞状细胞癌以及胰腺导管腺癌。与抗体靶相比,例如由本妥昔单抗(Brentuximab vedotin)靶向的CD30和由曲妥珠单抗(Ado-trastuzumab Emtansine)靶向的Her2,网蛋白-1是特别有用的靶,因为其仅存在于某些癌细胞(例如,胰腺导管腺癌细胞、卵巢癌细胞等)的细胞表面,因此提供了极好的特异性和选择性。因此,在一些实施例中,本公开涉及与癌细胞表面网蛋白-1特异性结合的抗体和抗原结合片段及其使用方法。在一些实施例中,如本公开所述的抗网蛋白-1抗体与表达网蛋白-1的细胞的结合诱导细胞死亡(例如,触发细胞凋亡)。

[0027] 本公开部分地基于以下认识,即当作为单独的组合物或作为单一的组合物(例如,如本文所述的包含抗网蛋白-1抗体和抗癌剂或ADC的组合物)一起递送时,抗网蛋白-1抗体和抗癌剂的某些组合能够介导增强的癌细胞生长抑制。

[0028] 与网蛋白-1结合的抗体

[0029] 本公开提供了包括与癌细胞表面上的网蛋白-1结合的抗体和抗原结合片段的组合物(例如,ADC)。本公开的单克隆抗体可以是鼠的、人源化的或嵌合的或其它形式的。本文提供了本公开抗体的详细描述。

[0030] 网蛋白-1是一种高分子量蛋白质(500kDa),除了将细胞骨架锚定在血浆和核膜上之外,其还将中间丝连接到微管和微丝上(在Sonnenberg等人,《实验细胞研究(Ex Cell Res)》,313:2189-2203(2007)中进行了综述)。

[0031] 一般来说,网蛋白-1在正常胰腺导管细胞中的水平较低,但在患有某些癌症的细胞(例如,前体胰腺上皮内瘤(PanIN)、胰腺导管腺癌细胞(PDAC)、卵巢癌细胞等)中的表达

上调。网蛋白-1在正常成纤维细胞中表现出独特的细胞质和细胞核定位,而在具有某些癌症的细胞(例如,PDAC)中观察到细胞膜上的异常表达。在自身免疫性病状、副肿瘤性天疱疮以及相关的淋巴增生性肿瘤、Castleman病中也观察到了网蛋白-1亚细胞定位的改变(Aho等人,《皮肤病学研究杂志(J Invest Piral)》,113:422-423(1999))。网蛋白-1在信号转导中也有重要作用。因此,具有某些癌症的细胞(例如,前体胰腺上皮内瘤形成(PanIN)、胰腺导管腺癌细胞(PDAC)、卵巢癌细胞等)中的网蛋白-1可能对调节细胞迁移、极性和与癌症发生相关的能量代谢的信号通路有影响。因此,在一些实施例中,本公开提供了与癌细胞表面的网蛋白-1结合的抗体和抗原结合片段。

[0032] 在一些实施例中,抗体(也称为免疫球蛋白)是由两条轻(L)链和两条重(H)链组成的四聚糖基化蛋白质,每条轻(L)链约25kDa,每条重(H)链约50kDa。两种轻链(称为 λ 和 κ)可以存在于抗体中。根据重链恒定区的氨基酸序列,免疫球蛋白可分为五大类:A、D、E、G和M,其中几类可进一步分为亚类(同种型),例如IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA₁和IgA₂。每个轻链通常包含N端可变(V)结构域(V_L)和恒定(C)结构域(C_L)。每个重链通常包含N端V结构域(V_H)、三个或四个C结构域(C_H1-3)和铰链区。最接近V_H的C_H结构域被称为C_H1。V_H和V_L结构域由称为框架区(FR1、FR2、FR3和FR4)的相对保守序列的四个区域组成,所述框架区形成高变序列的三个区域(互补决定区,CDR)的支架。CDR包含大多数负责抗体与抗原特异性相互作用的残基。CDR被称为CDR1、CDR2和CDR3。因此,重链上的CDR成分被称为CDRH1、CDRH2和CDRH3,而轻链上的CDR成分被称为CDRL1、CDRL2和CDRL3。CDR通常指Kabat CDR,如“具有免疫学重要性的蛋白序列(Sequences of Proteins of Immunological Interest)”(美国卫生与公共服务部(US Department of Health and Human Services)(1991),Kabat等人编辑)中所述。表征抗原结合位点的另一个标准是指Chothia描述的高变环。参见例如Chothia,D.等人,《分子生物学杂志(J.Mol.Biol.)》(1992),227:799-817;和Tomlinson等人,《欧洲分子生物学学会杂志(EMBO J.)》(1995),14:4628-4638。还有一个标准是牛津分子AbM抗体建模软件使用的AbM定义。参见例如“抗体可变结构域的蛋白质序列和结构分析(Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains)”的综述。该文献载于:《抗体工程实验室手册(Antibody Engineering Lab Manual)》(Duebel,S,Kontermann,R.,Springer-Verlag,Heidelberg编辑)。关于Kabat CDR描述的实施例可以替代性地使用关于Chothia高变环或AbM定义的环或这些方法的任意组合的类似描述的关系来实现。

[0033] 在一些实施例中,本公开的抗网蛋白-1抗体和对所述抗体进行编码的本公开的核酸分子包含下表1所示的CDR氨基酸和核酸序列。

[0034] 表1

[0035]	抗体	CDRH1	CDRH2	CDRH3	CDRL1	CDRL2	CDRL3
	Pab2	(SEQ ID NO: 17)	(SEQ ID NO: 19)	(SEQ ID NO: 21)	(SEQ ID NO: 39)	(SEQ ID NO: 41)	(SEQ ID NO: 43)
	氨基酸:	(SEQ ID NO: 6)	(SEQ ID NO: 8)	(SEQ ID NO: 10)	(SEQ ID NO: 28)	(SEQ ID NO: 30)	(SEQ ID NO: 32)
	核酸:	(SEQ ID NO: 50)	(SEQ ID NO: 52)	(SEQ ID NO: 54)	(SEQ ID NO: 72)	(SEQ ID NO: 74)	(SEQ ID NO: 76)

[0036] 在一些实施例中,本公开的抗网蛋白-1结合剂(例如,抗网蛋白-1抗体)包含任何抗体或抗原结合片段,其包含CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2或CDRL3或其组合,如表1所示的任何一种抗体所提供的。在一些实施例中,抗网蛋白-1结合剂包含表1中所示的任何一种抗体的CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3。本公开还包含为表1所示的任何一种抗体提供的对CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2或CDRL3进行编码的任何核酸序列。抗体重链和轻链CDR3结构域在抗体对抗原的结合特异性/亲和力中可能发挥特别重要的作用。因此,本公开的抗网蛋白-1抗体或其核酸分子可至少包含,如表1所示或如SEQ ID NO:14、21、23、36、43、45、58、65、67、80、87或89所示的抗体的重链和/或轻链CDR3。

[0037] 表2列出了抗体重链可变区和轻链可变区的完整氨基酸和核酸序列。

[0038] 表2

[0039]	抗体	重链可变区	轻链可变区
	PAb2	SEQ ID NO: 23	SEQ ID NO: 45
	氨基酸:	SEQ ID NO: 12	SEQ ID NO: 34
	核酸:	SEQ ID NO: 67	SEQ ID NO: 89

[0040] 在一些实施例中,本公开的抗网蛋白抗体包含任何抗体,其包含如表1所示或如本公开的序列表中所述(例如,SEQ ID NO:14、23、36、45、58、67、80或89)的重链可变结构域或轻链可变结构域或两者。本公开还包含对抗体进行编码的任何核酸分子,所述抗体包含如表1所示或如本公开的序列表中所述(例如,SEQ ID NO:3、12、25、34、47、56、69或78)的重链可变结构域或轻链可变结构域核酸序列或两者。

[0041] 本公开的抗网蛋白-1抗体可以任选地包括抗体恒定区或其部分。例如,V_L结构域可以在其C末端附接到轻链恒定结构域,如C_κ或C_λ。类似地,V_H结构域或其部分可以附接到重链(如IgA、IgD、IgE、IgG和IgM)的全部或部分以及任何同种型亚类。抗体可以包含合适的恒定区(参见例如Kabat等人,“具有免疫学重要性的蛋白序列”,第91-3242号,《国立卫生研究院出版物(National Institutes of Health Publications,Bethesda)》(医学博士

Bethesda) (1991))。因此,本公开范围内的抗体可包含与本领域已知的恒定区结合的 V_H 和 V_L 结构域或其抗原结合部分。在一些实施例中,本公开的抗网蛋白-1抗体包括重链恒定区,其包括由SEQ ID NO:3、13、25、35、47、57、69或79表示的序列。

[0042] 在某些实施例中,可以将 V_H 和/或 V_L 结构域还原为种系序列,例如,使用常规分子生物学技术使这些结构域的FR突变以匹配由种系细胞产生的FR。在其它实施例中,FR序列保持与共有种系序列不同。

[0043] 在一些实施例中,抗网蛋白-1抗体或抗原结合片段可以包含或不包含例如在SEQ ID NO:5、7、9、11、16、18、20、22、27、29、31、33、38、40、42、44、49、51、53、55、60、62、64、66、71、73、75、77、82或84中所示的抗体的框架区。在一些实施例中,抗网蛋白-1抗体是鼠抗体。在一些实施例中,抗网蛋白-1抗体是嵌合或人源化抗体。

[0044] 应当理解,在一些实施例中,本公开考虑了抗体的重链可变区和轻链可变区的氨基酸和核酸序列的变体(例如,同源物)。“同源性”是指两个多核苷酸或两个多肽部分之间的同一性百分比。当提及核酸或其片段时,术语“基本同源性”表示当与另一个核酸(或其互补链)的适当核苷酸插入或缺失进行最佳比对时,约90-100%的比对序列具有核苷酸序列同一性。例如,在一些实施例中,具有基本同源性的核酸序列具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%和至少99%的序列同一性。当提及多肽或其片段时,术语“基本同源性”表示当与另一种多肽的适当间隙、插入或缺失进行最佳比对时,约90-100%的比对序列具有核苷酸序列同一性。术语“高度保守的”是指至少80%的同一性、优选地至少90%的同一性、更优选超过97%的同一性。例如,在一些实施例中,高度保守的蛋白质具有至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%和至少99%的同一性。在某些情况下,高度保守可能指100%同一性。例如通过使用本领域技术人员已知的算法和计算机程序,本领域技术人员可以容易地确定同一性。

[0045] 在一些实施例中,本公开的抗网蛋白-1抗体可以高亲和力与网蛋白-1结合,例如, K_d 小于 $10^{-7}M$ 、 $10^{-8}M$ 、 $10^{-9}M$ 、 $10^{-10}M$ 、 $10^{-11}M$ 或更低。例如,抗网蛋白-1抗体或其抗原结合片段可以以介于5pM与500nM之间(例如介于50pM与100nM之间,例如介于500pM与50nM之间)的亲和力与网蛋白-1结合。本公开还包含抗体或抗原结合片段,其与本文所述的任何抗体竞争与网蛋白-1结合,并且具有50nM或更低的亲和力(例如,20nM或更低、10nM或更低、500pM或更低、50pM或更低、或5pM或更低)。抗网蛋白-1抗体的亲和力和结合动力学可以使用本领域已知的任何方法进行测试,包括但不限于生物传感器技术(例如,OCTET或BIAcore)。

[0046] 如本文所用,术语“抗体”通常指免疫球蛋白。本文还提供了抗体保持或具有特异性结合能力的所有衍生物。抗体制剂可以是单克隆的或多克隆的。

[0047] 如本文所用,术语“抗体片段”或“抗原结合片段”是指长度小于全长的抗体的任何衍生物。通常,抗原结合片段至少保留全长抗体特异性结合能力的重要部分。抗原结合片段的实例包含但不限于Fab片段、Fab'片段、F(ab')₂片段、scFv片段、Fv片段、dsFv双价抗体片段、亲合体片段和Fd片段。抗原结合片段可以通过任何合适的方法产生。例如,抗原结合片段可以通过完整抗体的片段化以酶促方式或以化学方式产生,或者其可以由对部分抗体序列进行编码的基因重组产生。或者,抗原结合片段可以全部或部分以合成方式产生。抗原结合片段可以任选地是单链抗体片段。或者,片段可以包括通过例如二硫键连接在一起的多

条链。抗原结合片段也可以任选地是多分子复合物。功能性抗原结合片段通常包括至少约50个氨基酸,更通常包括至少约200个氨基酸。

[0048] 单链Fv(scFv)是仅由可变轻链(VL)和可变重链(VH)组成的重组抗原结合片段,其通过多肽接头彼此共价连接。VL或VH都可能是NH₂端结构域。多肽接头可以是长度可变的和组成的,只要两个可变结构域被桥接而没有严重的空间干扰。典型地,接头主要由甘氨酸和丝氨酸残基的延伸组成,一些谷氨酸或赖氨酸残基散布在其中以增加溶解性。

[0049] 双价抗体是二聚体scFv。双价抗体的组分通常比大多数scFv具有更短的肽接头,并且其显示出作为二聚体结合的偏好。

[0050] Fv片段是一种抗原结合片段,由一个VH和一个VL结构域通过非共价相互作用结合而成。术语dsFv在本文中用于指具有经工程化分子间二硫键以稳定VH-VL对的Fv。

[0051] AF(ab')₂片段是一种抗原结合片段,基本上等同于通过用胃蛋白酶在pH 4.0-4.5下消化而从免疫球蛋白(通常为IgG)获得的抗原结合片段。所述片段可以通过重组方式产生。

[0052] Fab片段是一种抗原结合片段,基本上等同于通过减少连接F(ab')₂片段中两个重链段的一个或多个二硫键而获得的抗原结合片段。Fab'片段可以通过重组方式产生。

[0053] Fab片段是一种抗原结合片段,基本上等同于通过木瓜蛋白酶消化免疫球蛋白(通常为IgG)获得的抗原结合片段。Fab片段可以通过重组方式产生。Fab片段的轻链片段是Fd段。

[0054] 亲合体是一种包括三螺旋束的小蛋白质,起抗原结合分子(如抗体模拟物)作用。一般来说,亲合体长度约为58个氨基酸,摩尔质量约为6kDa。具有独特结合特性的亲合体分子是通过随机化位于亲本蛋白结构域结合活性所涉及的两个 α -螺旋中的13个氨基酸获得的。利用噬菌体展示等方法,可以从含有数十亿种不同变体的池(库)中分离结合所需靶蛋白的特异性结合体分子。

[0055] 抗体-药物缀合物(ADC)

[0056] 本公开的一些方面涉及靶向网蛋白-1的抗体-药物缀合物。如本文所用,“抗体药物缀合物”或“ADC”是指包括与一种或多种靶向分子(例如,生物活性分子,如治疗分子,和/或可检测标记)相连的抗体或其抗原结合片段的分子。因此,在一些实施例中,本公开的抗体或抗原结合片段可以用治疗剂修饰。如本文所用,术语“治疗剂”是指能够抑制细胞功能、抑制细胞复制或杀死哺乳动物细胞(优选为人细胞,更优选为人癌细胞)的化学品或药物或蛋白质。治疗剂的实例包含但不限于细胞毒性部分;放射性同位素;植物,真菌或细菌来源的分子(例如,植物毒素(例如,次级代谢产物));糖苷;抗微生物化合物(例如,链霉素、青霉素等));生物蛋白(例如蛋白毒素)、颗粒(例如重组病毒颗粒,例如通过病毒外壳蛋白)或其混合物。治疗剂可以是细胞内活性药物或其它药剂,例如短程辐射发射器,包含例如短程高能 α 发射器(例如,¹³¹I)。

[0057] 在一些实施例中,治疗剂是抗癌剂。术语“抗癌剂”是指能够抑制癌细胞功能、抑制癌细胞生长或复制或杀死癌细胞的化学品或药物或蛋白质。在一些实施例中,抗癌剂是经美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗癌症的化学品或药物或蛋白质。抗癌剂的实例包含但不限于:凯素(Abraxane)(白蛋白稳定化紫杉醇纳米颗粒调配物)、Aducril(氟尿嘧啶)、飞尼妥(Afinitor)(依维莫司)、Efudex(氟尿嘧啶)、埃罗替尼盐酸盐、依维莫司、

Fluoroplex (氟尿嘧啶)、氟尿嘧啶、盐酸吉西他滨、健择 (Gemzar) (盐酸吉西他滨)、丝裂霉素C、Mitozytrex (丝裂霉素C)、密吐霉素 (丝裂霉素C)、白蛋白稳定化紫杉醇纳米颗粒调配物、苹果酸舒尼替尼、索坦 (Sutent) (苹果酸舒尼替尼)、和特罗凯 (Tarceva) (埃罗替尼盐酸盐)、六甲蜜胺、爱克兰 (Alkeran) (马法兰)、阿瓦斯汀 (Avastin) (贝伐单抗 (Bevacizumab))、贝伐单抗、卡铂、Clade (环磷酰胺)、顺铂、环磷酰胺、癌得星 (Cytoxan) (环磷酰胺)、盐酸多柔比星、Dox-SL (盐酸多柔比星脂质体)、DOXIL (盐酸多柔比星脂质体)、盐酸多柔比星脂质体、Evacet (盐酸多柔比星脂质体)、盐酸吉西他滨、健择 (盐酸吉西他滨)、和美新 (Hycamtin) (盐酸拓扑替康)、LipoDox (盐酸多柔比星脂质体)、利普卓 (Lynparza) (奥拉帕尼)、马法兰、Neosar (环磷酰胺)、尼拉帕尼甲苯磺酸一水合物、奥拉帕尼、紫杉醇、Paraplat (卡铂)、铂尔定 (Paraplatin) (卡铂)、Platinol (顺铂)、Platinol-AQ (顺铂)、Rubicin (瑞卡帕布樟脑磺酸盐 (Rucaparib Camsylate))、瑞卡帕布樟脑磺酸盐、泰素 (Taxol) (紫杉醇)、噻替派、盐酸拓扑替康、以及则乐 (Zejula) (尼拉帕尼甲苯磺酸一水合物)。在一些实施例中,所述抗癌剂是吉西他滨 (gem) 或顺铂。

[0058] 在一些实施例中,抗癌剂是吡咯并苯并二氮杂卓 (PBD)。一般来说,PBD是以序列特异性的方式与DNA小凹槽结合的一类二聚交联剂,例如如Antonow D等人(2011),《化学评论 (Chem Rev)》,111:2815-2864;Cipolla等人,《医药化学之抗癌药剂 (Anticancer Agents Med Chem)》(2009),9:1-31;以及Gerratana,《医学研究评论 (Med Res Rev)》(2012),32:254-293所述。

[0059] 在一些实施例中,治疗剂(例如,抗癌剂)是免疫调节部分(例如,免疫调节剂)。如本文所用,“免疫调节剂”是指增加或减少受试者对药剂的免疫应答的化合物或分子。例如,免疫调节剂可增强受试者对肿瘤的免疫应答,例如,增加炎性细胞因子如白细胞介素-1 (IL-1) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的水平。增强受试者免疫应答的免疫调节剂的实例包含粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)、干扰素、咪喹莫特、来自细菌的细胞膜组分、某些白细胞介素和细胞因子(例如,IL-1 β 、IL-6和TNF- α) 和免疫检查点抑制剂(例如,PD-1抑制剂、PD1-L抑制剂等)。在一些实施例中,免疫调节剂可降低受试者的免疫应答(例如,介导或实现免疫抑制)。免疫抑制性免疫调节剂的实例包含但不限于免疫抑制药物(例如,糖皮质激素、细胞抑制剂、抗炎性单克隆抗体(例如,抗IL-2受体抗体)) 和靶向免疫亲和素的药物(例如,环孢素、西罗莫司等)。

[0060] 使用本领域已知的技术,可以将一种或多种治疗剂(例如,抗癌剂) 直接偶联或缀合到本公开的抗网蛋白-1抗体上,或者通过中间体(例如,本领域已知的接头) 间接偶联或缀合。在一些实施例中,将多种(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多) 治疗剂(例如,抗癌剂分子) 偶联或缀合到抗网蛋白-1抗体上。例如,在一些实施例中,ADC包括缀合到抗网蛋白-1抗体的1、2、3、4或5个PDB分子(例如,PDB二聚体、三聚体等)。

[0061] 在一些实施例中,抗体通过接头与靶向药剂偶联。如本文所用,术语“接头”指以桥的形式将一个分子或序列附接到另一个分子或序列的分子或序列(如氨基酸序列)。“连接的”、“缀合的”或“偶联的”是指通过共价键、非共价键或其它键(如范德华力) 附接或结合。本公开描述的抗体可以直接连接到靶向药剂(例如,治疗部分或可检测部分),例如,作为具有可检测蛋白质或可检测肽部分的融合蛋白(具有或不具有任意的连接序列,例如,柔性连接序列),或者通过化学偶联部分。许多这样的偶联部分在本领域中是已知的(例如肽接头

或化学接头),如国际专利申请公开第WO 2009/036092号中所述。在一些实施例中,接头是柔性氨基酸序列。柔性氨基酸序列的实例包含富含甘氨酸和丝氨酸的接头,其包括两个或多个甘氨酸残基的延伸(例如,GGGS;SEQ ID NO:91)。在一些实施例中,所述接头是光连接剂。光连接剂的实例包含与酮基反应的二苯甲酮(BP)、蒽醌(AQ)、与硝烯反应的确基苯叠氮化物(NPA)和与卡宾反应的苯基-(三氟甲基)二氮杂环戊烯(PTD)。

[0062] 药物组合物

[0063] 在一些方面,本公开涉及包括抗网蛋白-1抗体的药物组合物(例如,包括抗网蛋白-1抗体的ADC)。在一些实施例中,所述组合物包括抗网蛋白-1抗体、抗癌剂和药学上可接受的载体。在本公开的组合物中,抗网蛋白-1抗体与抗癌剂的比率(例如,浓度比)可以变化。在一些实施例中,抗网蛋白-1抗体与抗癌剂的比率在约1:100至约100:1的范围内,例如其之间的任何比率。在一些实施例中,抗网蛋白-1抗体与抗癌剂的比率(例如,浓度比)约为1:1。

[0064] 如在此使用的,术语“药学上可接受的载体”旨在包括与药物给予相容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗细菌剂和抗真菌剂、等渗剂以及吸收延迟剂等。这些介质和药剂用于药物活性物质的用途在本领域中是熟知的。除非任何常规介质或药剂与活性化合物不相容,否则考虑在组合物中使用它们。补充的活性化合物也可以并入这些组合物中。药物组合物可以如下所述制备。活性成分可以与任何常规的药学上可接受的载体或赋形剂混合或复合。组合物可以是无菌的。

[0065] 通常,药物组合物被配制用于递送有效量的药剂(例如,包括抗网蛋白-1抗体的组合物,或包括抗网蛋白-1抗体和抗癌剂的抗体药物缀合物)。通常,活性药剂的“有效量”是指足以引发所需生物反应(例如杀死癌细胞或抑制肿瘤生长)的量。药剂的有效量可以根据如所需的生物终点、化合物的药代动力学、正在治疗的疾病(例如,某些以网蛋白-1的表面表达为特征的癌症)、施用方式和患者等因素而变化。

[0066] 如果接受治疗的患者能够耐受组合物的施用,则所述组合物被称为“药学上可接受的载体”。无菌磷酸盐缓冲盐水是药学上可接受的载体的一个实例。其它合适的载体在本领域中是众所周知的。参见例如REMINGTON的《制药科学(PHARMACEUTICAL SCIENCES)》第18版(1990)。

[0067] 本领域技术人员将理解,任何施用方式、常规使用的媒剂或载体以及对活性剂呈惰性的方式都可以用于制备和施用本公开的药物组合物。举例来说,这些方法、媒剂和载体是在Remington的《药物科学(Pharmaceutical Sciences)》,第4版(1970)中描述的那些,其公开内容通过引用并入本文。已经接触了本公开的原理的本领域技术人员在确定合适和合适的媒剂、赋形剂和载体或者在将活性成分与其复合以形成本公开的药物组合物方面不会有困难。

[0068] 化合物(例如,抗网蛋白-1抗体或包括抗网蛋白-1抗体和靶向剂的抗体药物缀合物)的有效量(也称为治疗有效量)是足以改善至少一种与癌症相关的副作用(例如,肿瘤生长、转移)的量。在每种情况下,包含在药物组合物中的治疗有效量取决于几个因素,例如,待治疗患者的类型、大小和状况、预期的施用模式、患者掺入预期剂型的能力等。通常,每种剂型中包含一定量的活性剂,以提供约0.1至约250mg/kg,优选约0.1至约100mg/kg。本领域普通技术人员能够凭经验确定合适的治疗有效量。

[0069] 结合本文提供的教导,通过在各种活性化合物中进行选择并权衡效力、相对生物利用度、患者体重、不良副作用的严重程度和所选择的施用模式等因素,可以计划一种有效的预防或治疗方案,所述方案不会引起显著的毒性,但对治疗特定受试者完全有效。任何特定应用的有效量可以根据如所治疗的疾病或病状、所施用的特定治疗剂、受试者的大小或疾病或病状的严重程度等的因素而变化。本领域普通技术人员可以凭经验确定特定核酸和/或其它治疗剂的有效量,而无需进行不必要的实验。

[0070] 在一些情况下,本公开的化合物在胶体分散体系中制备。胶体分散系统包含基于脂质的系统,包含水包油乳液、胶束、混合胶束和脂质体。在一些实施例中,本公开的胶体系统是脂质体。脂质体是人工膜血管,可用作体内或体外的递送载体。已经表明,大小在0.2-4.0 μm 范围内的大单层囊泡(LUV)可以包裹大的大分子。

[0071] 通过将脂质体与特定的配体(如单克隆抗体、糖、糖脂或蛋白质)偶联,可以将脂质体靶向特定的组织。可用于将脂质体靶向到例如平滑肌细胞的配体包含但不限于:与平滑肌细胞特异性受体和分子相互作用的完整分子或分子片段,例如与癌细胞的细胞表面标记相互作用的抗体。这种配体可以通过本领域技术人员熟知的结合测定容易地识别。在另外的实施例中,可以通过将脂质体与本领域已知的抗体偶联而将脂质体靶向组织。

[0072] 本公开描述的化合物可以单独施用(例如,在盐水或缓冲液中)或使用本领域已知的任何递送媒剂施用。例如,已经对以下递送媒剂进行了描述:螺旋体;乳脂体;ISCOM;脂质体;活细菌载体(例如沙门氏菌(*Salmonella*)、大肠杆菌(*Escherichia coli*)、卡介苗(*Bacillus Calmette-Guérin*)、志贺氏菌(*Shigella*)、乳酸杆菌(*Lactobacillus*));活病毒载体(例如痘苗病毒、腺病毒、单纯疱疹);微球;核酸疫苗;聚合物(例如羧甲基纤维素、壳聚糖);聚合物环;蛋白体;氟化钠;转基因植物;病毒体;和病毒样颗粒。

[0073] 本公开的调配物在药学上可接受的溶液中施用,所述溶液通常可包含药学上可接受浓度的盐、缓冲剂、防腐剂、相容的载体、佐剂和任选的其它治疗成分。

[0074] 术语“药学上可接受的载体”是指一种或多种适用于向人或其它脊椎动物施用的相容的的固体或液体填充剂、稀释剂或包封物质。术语“载体”表示天然或合成的有机或无机成分,活性成分与其结合以促进应用。所述药物组合物的组分还能够与本公开的化合物混合,并以不存在会显著损害所需药物效率的相互作用的方式彼此混合。

[0075] 为糖衣丸芯提供了合适的涂层。出于此目的,可以使用浓缩的糖溶液,其可以任选地含有阿拉伯树胶、滑石粉、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶(carbopol gel)、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液以及适当的有机溶剂或溶剂混合物。可以将染料或颜料添加到片剂或糖衣丸包衣中以便于识别或表征活性化合物剂的不同组合。

[0076] 除了本文所述的调配物之外,所述化合物也可以配制成贮库制剂。这种长效调配物可以用合适的聚合物或疏水材料(例如在可接受的油中的乳液)或离子交换树脂配制,或者配制为微溶衍生物(例如微溶盐)。

[0077] 药物组合物还可以包括合适的固体或凝胶相载体或赋形剂。这种载体或赋形剂的实例包含但不限于碳酸钙、磷酸钙、各种糖、淀粉、纤维素衍生物、明胶和聚合物(如聚乙二醇)。

[0078] 合适的液体或固体药物制剂形式是,例如,用于吸入的水溶液或盐溶液;微囊化的、包埋的、涂覆在显微金颗粒上的、包含在脂质体中的、雾化的、气溶胶的、用于植入皮肤

中的颗粒或者干燥在尖锐的物体上以刮入皮肤中的颗粒。药物组合物还包含颗粒、粉末、片剂、包衣片剂、(微)胶囊、栓剂、糖浆剂、乳剂、悬浮液、霜剂、滴剂或活性化合物缓释制剂,在这些制剂中通常如上所述使用赋形剂和添加剂和/或助剂(例如崩解剂、粘合剂、包衣剂、溶胀剂、润滑剂、调味剂、甜味剂或增溶剂)。所述药物组合物适用于多种药物递送系统。对于药物递送方法的简要综述,参见Langer (1990),《科学(Science)》,249:1527-1533,该文献其通过引用并入本文。

[0079] 这些化合物可以以本身(纯的)或药学上可接受的盐的形式施用。当用于药物时,盐应该是药学上可接受的,但是非药学上可接受的盐可以方便地用于制备其药学上可接受的盐。此类盐包括但不限于从以下酸制得的盐:盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、马来酸、乙酸、水杨酸、对甲苯磺酸、酒石酸、柠檬酸、甲烷磺酸、甲酸、丙二酸、琥珀酸、萘-2-磺酸和萘磺酸。此外,这种盐可以制备成碱金属盐或碱土金属盐,如羧酸基团的钠盐、钾盐或钙盐。

[0080] 合适的缓冲剂包含:乙酸和盐(1-2%w/v);柠檬酸和盐(1-3%w/v);硼酸和盐(0.5-2.5%w/v);以及磷酸以及盐(0.8-2%w/v)。合适的防腐剂包含苯扎氯铵(0.003-0.03%w/v);氯丁醇(0.3-0.9%w/v);对羟基苯甲酸酯(0.01-0.25%w/v)和硫柳汞(0.004-0.02%w/v)。

[0081] 这种组合物可以方便地以单位剂型呈现,并且可以通过药学领域熟知的任何方法制备。所有方法包含将化合物与构成一种或多种辅助成分的载体结合的步骤。通常,通过均匀和紧密地制备组合物:将化合物与液体载体、细碎的固体载体或两者结合,然后根据需要成型产品。液体剂量单位是小瓶或安瓿。固体剂量单位是片剂、胶囊和栓剂。

[0082] 治疗方法

[0083] 本公开的方面涉及一起(例如,协同地)起作用以抑制某些癌细胞的生长的作为单一组合物施用或单独施用的抗网蛋白-1抗体和抗癌剂的组合。测量协同作用的方法是已知的并且例如Chou,《Cancer Res. (癌症研究)》(2010),70(2):440-6已经对其进行了描述。在一些实施例中,抗网蛋白-1抗体和一种或多种抗癌剂的组合抑制细胞(例如癌细胞)生长2倍至100倍(例如2倍、4倍、5倍、10倍、20倍、25倍、50倍、75倍等)超过单独的抗体或抗癌剂。在一些实施例中,抗网蛋白-1抗体和一种或多种抗癌剂的组合相对于单独的抗体或抗癌剂抑制细胞(例如癌细胞)生长超过100倍。

[0084] 不希望受任何特定理论的约束,在一些实施例中,本公开描述的组合物和ADC可用于治疗以网蛋白-1的表面表达为特征的癌症。如本文所用,“治疗癌症”是指减少患者体内癌细胞的数量、减缓患者体内癌细胞的生长、减少患者体内癌细胞的转移,并且包括缓解癌症症状或延长患者寿命的任何类型的反应。

[0085] 以网蛋白-1的表面表达为特征的癌症的实例包括但不限于卵巢癌细胞、食道癌细胞、头颈鳞状细胞癌细胞或胰腺癌细胞(例如,胰腺导管腺癌(PDAC))。然而,应当理解,其它癌症(例如肺癌、膀胱癌、乳腺癌、食道癌、口腔癌、舌癌、牙龈癌、皮肤癌(例如黑色素瘤、基底细胞癌、卡波西肉瘤等)、肌癌、贲门癌、肝癌、支气管癌、软骨癌、骨癌、胃癌、前列腺癌、睾丸癌、宫颈癌、子宫内膜癌、子宫癌、结肠癌、结肠直肠癌、胃癌、肾癌、膀胱癌、淋巴瘤、脾癌、胸腺癌、甲状腺癌、脑癌、神经元癌、间皮瘤、胆囊癌、眼癌(例如,角膜癌、葡萄膜癌、脉络膜癌、黄斑癌、玻璃体液癌等)、关节癌(例如滑膜癌)、成胶质细胞瘤、白细胞癌(例如,淋巴瘤、白血病等)、遗传性非息肉病性癌(HNPC)、结肠炎相关癌等)可以通过网蛋白-1的表面表达

来表征和/或使用本公开所述的组合物和ADC来治疗。在一些实施例中,可以使用本公开描述的组合物和ADC来治疗进一步以肉瘤为例的癌症(例如骨肉瘤和卡波西肉瘤)。

[0086] 在一些方面,本公开提供了一种用于治疗癌症的方法,所述方法包括向患有癌症的受试者施用有效量的如本公开所述的组合物或ADC(例如,包括抗网蛋白-1抗体和抗癌剂的组合物或ADC)。在一些实施例中,所述受试者是哺乳动物。在一些实施例中,所述受试者是人。

[0087] 通常,本公开的抗体和药物组合物优选包含药学上可接受的载体或赋形剂,其适于使化合物或混合物以片剂、胶囊或丸剂的形式口服施用,或胃肠外、静脉内、皮内、肌内或皮下或透皮施用。

[0088] 药物组合物和/或ADC可以通过任何合适的施用途径施用。可以使用多种施用途径。所选择的特定模式当然将取决于所选择的特定药剂、所治疗的特定病状以及治疗功效所需的剂量。一般来说,本公开的方法可以使用医学上可接受的任何施用模式来实践,这意味着使用产生治疗效果而不引起临床上不可接受的副作用的任何模式。本文讨论了各种施用模式。为了在治疗中使用,可以通过将抗网蛋白-1抗体和/或其它治疗剂递送至所需表面(例如粘膜、全身)的任何方式向受试者施用有效量的抗网蛋白-1抗体和/或其它治疗剂。

[0089] 本公开的药物组合物的施用可以通过本领域技术人员已知的任何方式来完成。施用途径包含但不限于口服、胃肠外、静脉内、肌肉内、腹膜内、鼻内、舌下、气管内、吸入、皮下、眼内、阴道和直肠。全身途径包含口服和肠胃外。几种类型的装置通常用于吸入施用。这些类型的装置包含计量吸入器(MDI)、呼吸驱动式MDI、干粉吸入器(DPI)、与MDI组合的隔离/保持室以及喷雾器。

[0090] 对于口服施用,所述化合物可以通过将一种或多种活性化合物与本领域熟知的药学上可接受的载体组合容易地配制。此类载体使得本公开的化合物能够被配制成片剂、丸剂、糖衣丸、胶囊、液体、凝胶、糖浆、浆液、悬浮液等,用于待治疗的受试者的口服摄入。口服药物制剂可以作为固体赋形剂获得,在加入合适的助剂后(如果需要)任选地研磨所得混合物,并加工颗粒混合物,从而获得片剂或糖衣丸芯。适当的赋形剂具体地是如糖等填充剂,包含乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇;纤维素制剂,如例如玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙基甲基-纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。根据需要,可以加入崩解剂,如交-联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或藻酸或其盐(如海藻酸钠)。任选地,口服调配物也可以配制在盐水或缓冲液中,用于中和和内部酸性条件,或者可以在没有任何载体的情况下施用。

[0091] 可口服使用的药物制剂包含由明胶制成的-压配合胶囊,以及由明胶和增塑剂如甘油或山梨醇制成的软的密封胶囊。这种-推合式胶囊可以含有活性成分,这些活性成分与如乳糖等填充剂、如淀粉等粘合剂和/或如滑石或硬脂酸镁等润滑剂以及任选地稳定剂混合。在软胶囊中,活性化合物可以溶解或悬浮于适当的液体中,如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇。此外,还可以添加稳定剂。也可以使用配制用于口服的微球。此类微球已经在本领域中进行了详细的定义。所有口服施用的调配物都应该是适合此类施用的剂量。

[0092] 对于经颊施用,组合物可以采用以常规方式配制的片剂或锭剂的形式。

[0093] 对于吸入施用,根据本公开使用的化合物可以通过使用合适的推进剂(例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它合适的气体)以气溶胶喷雾形式从

加压包装或喷雾器中方便地递送。在加压气雾剂的情况下,剂量单位可以通过提供阀门来递送计量的量来确定。可将用于吸入器或吹入器的胶囊和药筒(例如明胶)配制成包含化合物和合适的粉末基质(如乳糖或淀粉)的粉末混合物。

[0094] 当需要全身递送时,可以将化合物配制成注射施用的非肠道施用形式(例如通过快速注射或连续输注)。注射用调配物可以以单位剂型存在,例如在安瓿或在多剂量容器中,并添加有防腐剂。这些组合物可以采用以下形式:在油性或水性媒剂中的混悬剂、溶液剂、或乳剂,并且可以含有配制剂,如助悬剂、稳定剂和/或分散剂。

[0095] 肠胃外施用的药物调配物包含水溶性形式的活性化合物-的水溶液。此外,活性化合物的悬浮液可以制备成合适的油性注射悬浮液。合适的亲脂性溶剂或媒剂包含脂肪油(如芝麻油)或合成脂肪酸酯(如油酸乙酯或甘油三酯)或脂质体。含水注射悬浮液可能含有增加悬浮液粘度的物质,如羧甲基纤维素钠、山梨醇或葡聚糖。任选地,悬浮液还可以含有合适的增加化合物的溶解度的稳定剂或药剂,以允许制备高浓度溶液。

[0096] 替代性地,活性化合物可以是粉末形式,以便在使用前与合适的媒剂(例如无菌无热原水)一起构成。

[0097] 也可以将这些化合物配制成例如含有常规栓剂基质(如可可脂或其它甘油酯)的直肠或阴道组合物(如栓剂或保留灌肠剂)。

[0098] 其它递送系统可以包含定时-释放递送系统、延迟释放递送系统或持续释放递送系统。这种系统可以避免化合物的重复施用,增加对受试者和医生的便利性。许多类型的释放传递系统是可获得的,并且是本领域普通技术人员已知的。其包含聚合物基系统,如聚(丙交酯-乙交酯)、共草酸酯、聚己内酯、聚酯酰胺、聚原酸酯、聚羟基丁酸和聚酐。例如美国专利第5,075,109号描述了前述含有药物的聚合物的微胶囊。递送系统还包含非-聚合物系统,即:脂质,包含甾醇(如胆固醇、胆固醇酯和脂肪酸)或中性脂肪(如甘油一-酯、甘油二-酯和甘油三-酯);水凝胶释放系统;硅橡胶系统;基于肽的系统;蜡涂层;使用常规粘合剂和赋形剂的压制片剂;部分融合的植入物;等等。具体实例包括但不限于:(a)其中以基质内的形式包含本公开的药剂的侵蚀系统(例如美国专利第4,452,775号、第4,675,189号和第5,736,152号中描述侵蚀系统);和(b)其中活性组分以受控的速率从聚合物中渗透的扩散系统(例如美国专利第3,854,480号、第5,133,974号和第5,407,686号中描述的扩散系统)。此外,可以使用基于泵-的硬件输送系统,其中一些适于植入。

[0099] 本公开内容描述的组合物和ADC可以多次施用于受试者(例如,患有癌症的受试者)。在一些实施例中,本公开的抗体或组合物被递送给受试者的次数在2至10次的范围内(例如,2、3、4、5、6、7、8、9或10次)。在一些实施例中,本公开的抗体或组合物被递送给受试者超过10次。

[0100] 在一些实施例中,向受试者施用一剂本公开的组合物或ADC不超过每个日历日(例如,24小时的时间段)一次。在一些实施例中,向受试者施用一剂本公开的组合物或ADC不超过每2、3、4、5、6或7个日历日一次。在一些实施例中,向受试者施用一剂本公开的组合物或ADC不超过每个日历周(例如,7个日历日)一次。在一些实施例中,向受试者施用一剂本公开的组合物或ADC不超过每两周一次(例如,每两个日历周一次)。在一些实施例中,向受试者施用一剂本公开的组合物或ADC不超过每个日历月一次(例如,每30个日历日一次)。在一些实施例中,向受试者施用一剂本公开的组合物或ADC不超过每六个月一次。在一些实施

例中,向受试者施用一剂本公开的组合物或ADC不超过每个日历年一次(例如,闰年为365天或366天)。

[0101] 通过以下实例进一步说明了本公开,但是这些实例决不应被解释为进一步的限制。本申请中引用的所有参考文献(包括文献参考、授权专利、公布的专利申请和共同-未决的专利申请)的全部内容以引用的方式明确并入本文。

[0102] 实例

[0103] 细胞测定

[0104] 使用磺酰罗丹明B(SRB)方案评估PDAC细胞存活率。简单来说,将细胞接种在96孔板中,并在适当的培养基中孵育过夜。第二天,用浓度不断增加的IgG对照、抗plec1或吉西他滨(gem)处理细胞。在处理后的第3天,用SRB对细胞进行染色,并使用设置在吸光度562nm波长(Abs₅₆₂)的平板读数器进行定量。另外的板专用于确定处理前第0天的细胞数。每种浓度下对照生长百分比被确定为对照细胞生长的%=[均值OD_{样品}-均值OD_{第0天}]/[均值OD_{阴性对照}-均值OD_{第0天}]×100。生长抑制百分比如下计算:生长抑制%=100-[对照细胞生长的%]。

[0105] 在测定抗plec1、IgG和gem的IC₅₀后,进行相同的细胞测定以确定协同作用,方法是在对每种细胞系特异的同等抗plec1-gem比率(例如IC₅₀)下孵育药物浓度增加的细胞。

[0106] 协同作用的确定

[0107] 使用Chou-Talalay方法计算协同作用(例如,如《癌症研究(Cancer Res.)》(2010年1月15日),70(2):440-6中所描述的)以确定协同效应。然后计算每个测试处理浓度的组合指数(CI)。CI<1、CI=1和CI>1分别表示协同作用、相加作用和拮抗作用。下面提供了一个示例输出,其中CI:组合索引;D:剂量;Fa=受影响组分;x=Fa。

[0108]
$$CI = \frac{(D)_1}{(D_x)_1} + \frac{(D)_2}{(D_x)_2}$$

[0109] Fa CI值 总剂量

[0110] 0.9 0.10887 599.616

[0111] 0.95 0.07791 1243.30

[0112] 0.97 0.06153 2088.90

[0113] 抗plec1和吉西他滨处理的效果

[0114] 检测了抗plec1处理对癌细胞存活的影响。观察到克隆PAb1(也称为抗plec1)显示出所测试的抗网蛋白-1抗体的最高亲和力和治疗效果(图1A-1B)。用抗plec1处理癌细胞导致G0和G2生长停滞(图2A)。抗plec1细胞的EC₅₀计算为444.4nM(图2B)。还观察到抗plec1处理通过作用于微管和肌动蛋白丝将细胞形态从同质上皮样细胞改变为星形细胞(图2C)。

[0115] 将细胞系与浓度增加的抗plec1一起孵育了72小时。通过基于磺酰罗丹明B(SRB)的细胞存活测定对细胞进行了分析。通过逻辑回归(GraphPad Prism)计算了EC₅₀,并以将细胞活力降低50%的单克隆抗体(mAb)浓度(以纳摩尔表示(nM))报告。生长抑制仅限于表达网蛋白-1的癌细胞。具有细胞质网蛋白-1表达的正常细胞(如心脏、肾脏、皮肤和胰腺)都未受抗plec1处理的影响(表3;ND:没有证明;“/”:无数据)。

[0116] 表3:72小时后抗plec1对细胞存活的影响

	细胞系	来源	表型	组织型	Plec 阳性	EC50 (nM)	
						抗 plec1	IgG
[0117]	YapC	人	癌症	胰腺	+++	570	ND
	L3.6pl	人	癌症	胰腺	++	801	ND
	Panc-1	人	癌症	胰腺	++	467	/
	BxPC-3	人	癌症	胰腺	++	363	/
	MiaPACA2	人	癌症	胰腺	++	140	ND
	LNcaPs	人	癌症	前列腺癌	+	ND	/
	HEK293T	人	正常	肾	-	ND	ND
	RL14	人	正常	心脏	-	ND	ND
	HPDE	人	正常	胰腺	-	ND	ND
	角化细胞	人	正常	皮肤	-	ND	ND

[0118] 癌细胞和正常细胞都未受到对照IgG处理的影响。用带有皮下YAPC (PDAC细胞系) 异种移植物的动物进行的体内实验证明了肿瘤体积的剂量依赖性减少。经受处理的动物保持体重并且在其它方面不受影响。

[0119] 抗plec1疗法已被证明对癌细胞系有效, 并且在体内对处理抗性异种移植物有效。由于单一疗法很少长期有效 (如利妥昔单抗和曲妥珠单抗), 因此研究了抗plec1疗法是否与标准护理癌症疗法协同作用。在1:1的浓度比下, 抗plec1与胰腺导管腺癌 (PDAC) 的标准护理疗法 (图3) — 吉西他滨 (gem) 组合协同作用。

[0120] 序列

[0121] >SEQ ID NO:1—网蛋白 (半桥粒蛋白1), 智人; 带下划线的靶蛋白

[0122] MVAGMLMPRDQLRAIYEVLFREGVMVAKKDRRPRSLHPVPGVTNLQVMRAMASLRARGLVRETFWCH
FYWYLTNEGIAHLRQYLHLPPEIVPASLQVRVRPVAMVMPARRTPHVQAVQGGLGSPPKRGPLPTEEQRVYRRKELE
EVSPETPVVPATTQRTLARPGPEPAPATDERDRVQKKTFTKWNKHLIKAQRHISDLYEDLRDGHNLISLLEVLSGD
SLPREKGRMRFHKLQNVQIALDYLRRHQVKLVNIRNDDIADGNPKLTLGLIWTIILHFQISDIQVSGQSEDMTAKEK
LLLWSQRMVEGYQGLRCDNFTSSWRDGRLFNAI IHRHKPLLIDMNKVYRQTNLENLDQAFSVAERDLGVTRLLDPED
VDVPQPDEKSIITYVSSLYDAMPVRPVDVQDQVRANELQLRWQEYRELVLILLQWMRHHTAAFEERRFPSSFEEIEIL
WSQFLKFKEMELPAKEADKNRSGIYQSLEGAVQAGQLKVPPGYHPLDVEKEWGKLHVAILEREKQLRSEFERLECL
QRIVTKLQMEAGLCEEQLNQADALLQSDVRLAAGKVPQRAGEVERDLKADSMIRLLFNDVQTLKDGHRPQGEQMY
RRVYRLHERLVAIRTEYNLRLKAGVAAPATQVAQVTLQSVQRRPELEDSTLRYLQDLLAWVEENQHRVDGAEWGVDL
PSVEAQLGSHRGLHQSIIEFRAKIERARSDEGQLSPATRGAYRDCLGRDLQYAKLLNSSKARLSLESLSHFVAAA
TKELMWLNEKEEEEVGFWDSDRNTNMTAKKESYSALMRELELKEKKIKELQAGDRLLREDHPARPTVESFQAALQT
QWSWMLQLCCCI EAHLKENAAYFQFFSDVREAEGQLQKLQEALRRKYSCDRSATVTRLEDLLQDAQDEKEQLNEYKG
HLISGLAKRAKAVVQLKPRHPAHPMRGRLPLLAVCDYKQVEVTVHKGDECQLVGPAQPSHWKVLSSSGSEAAVPSVCF
LVPPPNQEAQEA VTRLEAQHQALVTLWHQLHVD MKSLLAWQSLRRDVQLIRSWSLATFRTLKPEEQRQALHSLELHY
QAF LRDSQDAGGFGPEDRLMAEREY GSCSHYQQLQSLEQGAQEESRCQRCISELKDIRLQLEACETRTRVHRLRLP
LDKEPARECAQRIAEQQKAQAEVEGLGKGVARLSAEAEKVLALPEPSPAAPT LRSELELTGKLEQVRSLSAIYLEK
LKTISLVIRGTQGAEEVLRAHEEQLEKAQAVPATLPELEATKASLKKLRAQAEAAQPTFDALRDELGAQEVGERLQ
QRHGERDVEVERWRERVAQLLERWQAVLAQTDVRQRELEQLGRQLRYRYRESADPLGAWLQDARRRQEIQIAMPLADS
QAVREQLRQEALLEEIERHGEKVEECQRFQAKYINAIKDYLQLVITYKAQLEPVASPAKKPKVQSGSESVIQEYVD

LRTHYSELTTLSQYIKF ISETLRRMEEEEERLAEQQRAEERERLAEVEAALEKQRQLAEAHAQAKAQAEAREAKELQQ
RMQEEVVRREEAAVDAQQQKRSIQEELQQLRQSSEAEIQAKARQAEAAERSRLRIEEEIRVVRLQLEATERQRGGAE
GELQALRARAEAEQAQRQAQEEAERLRRQVQDESQRKRQAEVELASRVKAEAEAREKQRALQALEELRLQAEAE
RRLRQAEVERARQVQVALETAQRSAAELQSKRASFAEKTAQLERSLQEEHVAVAQLREEAERRAQQQAERAREE
AERELERWQLKANEALRLRLQAE EVAQQKSLAQAEAEKQKEEAEREARRRGKAEQAVRQRELAEQELEKQRQLAEG
TAQQRLAAEQELIRLRAETEQQGEQQRQLLEEEELARLQREAAAATQKRQELEAELAKVRAEMEVLLASKARAEESRS
TSEKSKQRLEAEAGRFRELAEEAARLRALAEAKRQRQLAEEDAARQRAEAERVLAEKLAIGEATRLKTEAEIALK
EKEAENERLRLRAEDEAFQRRRLEEQAQHKADIEERLAQLRKASDSELERQKGLVEDTLRQRRQVEEEILALKASF
EKAAAGKAELELELGRIRSNADTLRSKEQAELEAARQRQLAAEEERRRREAEERVQKSLAEAAAARQRKAAL EEV
ERLKAKVEEARRLRERAEQESARQLQLAQEAAQKRLQAEKHAFAVQQKEQELQQTLLQEQSVLDQLRGEAEAAARR
AAEEAEEARVQAEREAAQSRRQVEEAERLKQSAEEQAQARAQAAAAEKLKEAEQEAARRAQEAALRQKQAADA
EMEKHKKFAEQTLRQKAQVEQELTTLRLQLEETHQKNLLDEELQRLKAEATEAARQRSQVEEELFSVRVQMEELSK
LKARIEAENRALILRDKNTQRFLQEEAEKMKQVAEEAARLSVAAQEAARLRQLAEEDLAQQRALAEKMLKEKMQAV
QEATRLKAEAEELLQQQKELAQEQARRLQEDKEQMAQQLAEETQGFQRTLEAERQRQLEMSAEERLKL RVAEMSRAQ
ARAEDAQRFRKQAEIIGEKLHRTELATQEKVTLVQTLEIQRQQSDHDAERLREAI AELEREKEKLQQEA KLLQLKS
EEMQTVQQEQLLQETQALQQSFLSEKDSLLQRERFIEQEKAKLEQLFQDEVAKAQQLREEQRRQQQQMEQERQLVA
SMEEARRRQHEAEEGVRRKQEELQQLEQQRRQQEELLA EENQRLREQLQLLEE QHRAALAHSEEVTASQVAATKTLP
NGRDALDGPAAEAPEHSFDGLRRKVS AQRLQEAGILSAEELQRLAQGHTTVDELARREDVRHYLQGRSSIAGLLLK
ATNEKLSVYAALQRQLLSPGTALILLEAQASGFLDPVRNRRLTVNEAVKEGVVGPPELHHKLLSAERAVTGYKDPY
TGQQISL FQAMQKGLIVREHGIRLLEAQIATGGVIDPVHSHRVPVDVAYRRGYFDEEMNRVLADPSDDTKGFFDPNT
HENLTYLQLLERCVEDPETGLCLLPLTDKAAKGELVYTDSEARDVFEKATVSAPFGKFQGKTVTIWEIINSEYFTA
EQRRDLLRQFRTGRITVEKIIKIIITVVEEQEQKGRLCFEGLRSLVPAELLESRVIDRELYQQLQRGERSVRDVAE
VDTVRRALRGANVIAGVWLEEAGQKLSIYNALKDILLPSDMAVALLEAQAGTGHIIDPAT SARLTVDEAVRAGLVGP
EFHEKLLSAEKAVTGYRDPYTGGSVSLFQALKKGLIPREQGLRLLDAQLSTGGIVDPSKSHRVP LDVACARGCLDEE
TSRALSAPRADAKAYSDPSTGEPATY GELQQRCRPDQLTGLSLLPLSEKAARARQEELYSELQARETFEKT PVEVPV
GGFKGRTVTVWELISSEYFTA EQRQELLRQFRTGKVTVEKVIKILITIVEEVETLRQERLSFSGLRAPVPASELLAS
GVL SRAQFEQLKDGT TVKDLSELG SVRTLQSGGCLAGIYLEDTK EKVS IYEAMRRGLLRATTAALLLEAQAAATGF
LVDPVRNQR L YVHEAVKAGVVGPELHEQLLSAEKAVTGYRDPYSGSTISL FQAMQKGLVLRQH GIRLLEAQIATGGI
IDPVHSHRVPVDVAYQRGYFSEEMNRVLADPSDDTKGFFDPNTHENLTYRQLLERCVEDPETGLRLLPLKGA EKA EV
VETTQVYTEETTRAFEETQIDIPGGGSHGGSTMSLWEVMQSDLIP EEQRAQLMADFQAGRVTKERMIIIIIEIIEK
TEIIRQQGLASYDYVRRRLTAEDLFEARIISLETYNLLREGTRSLREALEAESAWCYLYGTGSVAGVYLP GSRQTLS
IYQALKKGLLSAEVARLLLEAQAAATGFLDPVKGERLTVDEAVRKGLVGPELHDRLLSAERAVTGYRDPYTEQTISL
FQAMKKELIPTEEALRLLDAQLATGGIVDPRLGFHLPLEVAYQRGYLNKDTHDQLSEPSEVRSYVDPSTDERLSYTQ
LLRRCCRDDGTGQLLLPLSDARKLTFRGLRKQITMEELVRSQVMDEATALQREG LTSIEEVTKNLQKFLEGTSCIA
GVFVDATKERLSVYQAMKKGIIIRPGTAFELLEAQAAATGYVIDPIKGLKLTVEEAVRMGIVGPEFKDKLLSAERAVTG
YKDPYSGKLISL FQAMKKGILKDHGIRLLEAQIATGGIIDPEESHRLPVEVAYKRGLFDEEMNEILTDP SDDTKGF
FDPNTEENLTYLQLMERCITDPQTGLCLLPLKEKKRERKTSSKSSVRKRRVVIDPETGKEMSVYEAYRKGLIDHQT
YLELSEQECEWEEITISSSDGVVKSMIIDRRSGRQYDIDDAIAKNLIDRSALDQYRAGTLSITEFADMLSGNAGGFR
SRSSSVGSSSSYPISP AVSRTQLASWSDPTEETGPVAGILDTETLEKVSITEAMHRNLVDNITGQRLLEAQACTGGI

IDPSTGERFPVTDVAVNKGLVDKIMVDRINLAQKAFCGFEDPRTKTKMSAAQALKKGWLYYEAGQRFLEVQYLTGGLI
EPDTPGRVPLDEALQRGTVDARTAQKL RDVGAYSKYLTCPKTKLKISYKDALDRSMVEEGTGLRLLEAAAQSTKGY
SPYSVSGSGSTAGSRTGSRTGSRAGSRRGSFDTGSGFSMTFSSSSYSSSGYGRRYASGSSASLGGPESAVA

[0123] >SEQ ID NO:2-网蛋白(半桥粒蛋白1),智人;带下划线的靶蛋白

[0124] SSSDGVVKSMIIDRRSGRQYDIDDAIAKNLIDRSALDQYRAGTLSITEFADMLSGNAGGFRSRSSSVGS
SSSYPISPAVSRTQLASWSDPTEETGPVAGILDTETLEKVSITEAMHRNLVDNITGQRLLEAQA CTGGIIDPSTGER
FPVTDVAVNKGLVDKIMVDRINLAQKAFCGFEDPRTKTKMSAAQALKKGWLYYEAGQRFLEVQYLTGGLIEPDTPGRV
PLDEALQRGTVDARTAQKL RDVGAYSKYLTCPKTKLKISYKDALDRSMVEEGTGLRLLEAAAQSTKGYSPYSVSGS
GSTAGSRTGSRTGSRAGSRRGSFDTGSGFSMTFSSSSYSSSGYGRRYASGSSASLGGPESAVA

[0125] Pab2序列

[0126]

名称	序列	SEQ ID NO:
Pab2 重链	ATGAACTTCGGGCTCAGCTTGATTTTCCTTGCCCTCATTTTAAAAGGT GTCCAGTGTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACTTGGTGA AGCCTGGAGGGTCCCTGAAACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACT TTCAGTAGGTATGGCATGTCTTGGGTTCCGCCAGACTCCAGACAAGAG GCTGGAGTGGGTCGCAACCATTAGTATTGGTGGTACTTACACCTACTA TCCAGACAGTATGAAGGGGCGATTACCATCTCCAGAGACAATGCCA AGAACACCCTGTACCTGCAAATGAGCAGTCTGAAGTCTGAGGACAC AGCCATGTATTACTGTGCAAGACGGGGGTATGGTAACTACTCTTACTA TGGTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCAG CCAAAACGACACCCCCATCTGTCTATCCACTGGCCCCCTGGATCTGCTG CCCAAATAACTCCATGGTGACCCTGGGATGCCTGGTCAAGGGCTATT TCCCTGAGCCAGTGACAGTGACCTGGAACCTCTGGATCCCTGTCCAGC GGTGTGCACACCTTCCCAGCTGTCCTGCAGTCTGACCTCTACACTCTG AGCAGCTCAGTGACTGTCCCCTCCAGCACCTGGCCCAGCGAGACCGT CACCTGCAACGTTGCCACCCGGCCAGCAGCACCAAGGTGGACAAG AAAATTGTGCCCAGGGATTGTGGTTGTAAGCCTTGCAATGTACAGTC CCAGAAGTATCATCTGTCTTCATCTTCCCCCAAAGCCCAAGGATGTG CTCACCATTACTCTGACTCCTAAGGTCACGTGTGTTGTGGTAGACATC AGCAAGGATGATCCCGAGGTCCAGTTCAGCTGGTTTGTAGATGATGT GGAGGTGCACACAGCTCAGACGCAACCCCGGGAGGAGCAGTTCAAC AGCACTTTCGCTCAGTCAGTGAACCTCCCATCATGCACCAGGACTG GCTCAATGGCAAGGAGTTCAAATGCAGGGTCAACAGTGCAGCTTTCC CTGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAAGGCAGACCGAA GGCTCCACAGGTGTACACCATTCCACCTCCCAAGGAGCAGATGGCCA AGGATAAAGTCAGTCTGACCTGCATGATAACAGACTTCTTCCCTGAA GACATTACTGTGGAGTGGCAGTGGGAATGGGCAGCCAGCGGAGAACT ACAAGAACAACCTCAGCCCATCATGGACACAGATGGCTCTTACTTCGTCT ACAGCAAGCTCAATGTGCAGAAGAGCAACTGGGAGGCAGGAAATAC TTTACCTGCTCTGTGTTACATGAGGGCCTGCACAACCACCATACTGA GAAGAGCCTCTCCCACTCTCCTGGTAAATGA	3
Pab2 重链前 导序列	ATGAACTTCGGGCTCAGCTTGATTTTCCTTGCCCTCATTTTAAAAGGT GTCCAGTGT	4
Pab2 重链 FR1	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACTTGGTGAAGCCTGGAG GGTCCCTGAAACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACTTTCAGT	5
Pab2 重链 CDR1	AGGTATGGCATGTCT	6
Pab2 重链 FR2	TGGGTTCCGCCAGACTCCAGACAAGAGGCTGGAGTGGGTCGCA	7
Pab2 重链 CDR2	ACCATTAGTATTGGTGGTACTTACACCTACTATCCAGACAGTATGAAG GGG	8

[0127]

Pab2 重链 FR 3	CGATTACCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAACACCCTGTACCTGCA AATGAGCAGTCTGAAGTCTGAGGACACAGCCATGTATTACTGTGCAA GA	9
Pab2 重链 CDR3	CGGGGGTATGGTAACTACTCTTACTATGGTATGGACTAC	10
Pab2 重链 FR 4	TGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA	11
Pab2 重链可 变区	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACTTGGTGAAGCCTGGAG GGTCCCTGAAACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTCACTTTCAGTAGGT ATGGCATGTCTTGGGTTCGCCAGACTCCAGACAAGAGGCTGGAGTGG GTGCAACCATAGTATTGGTGGTACTTACACCTACTATCCAGACAGTA TGAAGGGGCGATTACCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAACACCCTG TACCTGCAAATGAGCAGTCTGAAGTCTGAGGACACAGCCATGTATTA CTGTGCAAGACGGGGGTATGGTAACTACTCTTACTATGGTATGGACTA CTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA	12
Pab2 重链恒 定区	GCCAAAACGACACCCCCATCTGTCTATCCACTGGCCCCCTGGATCTGCT GCCCAAATAACTCCATGGTGACCCTGGGATGCCTGGTCAAGGGCTA TTTCCCTGAGCCAGTGACAGTGACCTGGAACCTCTGGATCCCTGTCCA GCGGTGTGCACACCTTCCCAGCTGTCTGCACTGTGACCTCTACACT CTGAGCAGCTCAGTGACTGTCCCCCTCCAGCACCTGGCCCAGCGAGAC CGTCACCTGCAACGTTGCCACCCGGCCAGCAGCACCAAGGTGGAC AAGAAAATTGTGCCAGGGATTGTGGTTGTAAGCCTTGCATATGTACA GTCCCAGAAGTATCATCTGTCTTCATCTTCCCCCAAAGCCCAAGGAT GTGCTCACCATTACTCTGACTCCTAAGGTCACGTGTGTTGTGGTAGAC ATCAGCAAGGATGATCCCGAGGTCCAGTTCAGCTGGTTTGTAGATGAT GTGGAGGTGCACACAGCTCAGACGCAACCCCGGGAGGAGCAGTTCA ACAGCACTTTCGCTCAGTCAGTGAACCTCCCATCATGCACCAGGAC TGGCTCAATGGCAAGGAGTTCAAATGCAGGGTCAACAGTGCAGCTTT CCCTGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAAGGCAGACCG AAGGCTCCACAGGTGTACACCATTCACCTCCCAAGGAGCAGATGGC CAAGGATAAAGTCAGTCTGACCTGCATGATAACAGACTTCTTCCCTGA AGACATTACTGTGGAGTGGCAGTGGAAATGGGCAGCCAGCGGAGAAC TACAAGAACAACCTCAGCCCATCATGGACACAGATGGCTCTTACTTCGTC TACAGCAAGCTCAATGTGCAGAAGAGCAACTGGGAGGCAGGAAATA CTTTCACCTGCTCTGTGTTACATGAGGGCCTGCACAACCACCATACTG AGAAGAGCCTCTCCCACTCTCCTGGTAAA	13
Pab2 重链	MNFGLSLIFLALILKGVQCEVQLVESGGDLVKPGGSLKLSCAASGFTFSR YGMSWVRQTPDKRLEWVATISIGGTYYTYPD SMKGRFTISRDN AKNTL YLQMSSLKSEDTAMY YCARRGYGNYSYYGMDYWGQGSVTVSSAKT TPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTVNSGSLSSGVHT FPAVLQSD	14
Pab2 重链前 导序列	MNFGLSLIFLALILKGVQC	15
Pab2 重链 FR1	EVQLVESGGDLVKPGGSLKLSCAASGFTFS	16

[0128]

Pab2 重链 CDR1	RYGMS	17
Pab2 重链 FR2	WVRQTPDKRLEWVA	18
Pab2 重链 CDR2	TISIGGTYTYYPDSMKG	19
Pab2 重链 FR 3	RFTISRDN AKNTLYLQMSSLKSEDTAMY YCAR	20
Pab2 重链 CDR3	RGYGNYSYYGMDY	21
Pab2 重链 FR 4	WGQGTSVTVSS	22
Pab2 重链可 变区	EVQLVESGGDLVKPGGSLKLSAASGFTFSRYGMSWVRQTPDKRLEWV ATISIGGTYTYYPDSMKGRFTISRDN AKNTLYLQMSSLKSEDTAMY YCA RRGYGNYSYYGMDYWGQGTSVTVSS	23
Pab2 重链恒 定区	AKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSG VHTFPAVLQSDLYTLSSSVTPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVP RDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITITLTPKVTCTVVDISKDDPEV QFSWFVDDDEVHTAQTPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKC RVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITD FFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPMDDTSGSYFVYSKLVNQKSNWE AGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLSHSPGK	24
Pab2 轻链	ATGAGGTTCTCTGCTCAGCTTCTGGGGCTGCTTGTGCTCTGGATCCCT GGATCCACTGCAGATATTGTGATGACGCAGGCTGCATTCTCCAATCCA GTCACCTTTGGAACATCAGCTTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTAAGAGT CTCCTACATAGTAATGGCATCACTTATTTGTATTGGTATCTGCAGAAGC CAGGCCAGTCTCCTCAGCTCCTGATTTATCAGATGTCCAACCTTGCT CAGGAGTCCCAGACAGGTTTCAGTAGCAGTGGGTCAGGAAGTATTC ACACTGAGAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGGTGTTTATTA CTGTGCTCAAAATCTAGAACTTCCGCTCACGTTCCGGTGCTGGGACCA AGCTGGAGCTGAAACGGGCTGATGCTGCACCAACTGTATCCATCTTC CCACCATCCAGTGAGCAGTTAACATCTGGAGGTGCCTCAGTCGTGTG CTTCTTGAACAACTTCTACCCCAAAGACATCAATGTCAAGTGGAAGA TTGATGGCAGTGAACGACAAAATGGCGTCCTGAACAGTTGGACTGAT CAGGACAGCAAAGACAGCACCTACAGCATGAGCAGCACCTCACGT TGACCAAGGACGAGTATGAACGACATAACAGCTATACCTGTGAGGCC ACTCACAAGACATCAACTTCACCCATTGTCAAGAGCTTCAACAGGAA TGAGTGTTAG	25
Pab2 轻链前 导序列	ATGAGGTTCTCTGCTCAGCTTCTGGGGCTGCTTGTGCTCTGGATCCCT GGATCCACTGCA	26

[0129]

Pab2 轻链 FR1	GATATTGTGATGACGCAGGCTGCATTCTCCAATCCAGTCACTCTTGGA ACATCAGCTTCCATCTCCTGC	27
Pab2 轻链 CDR1	AGGTCTAGTAAGAGTCTCCTACATAGTAATGGCATCACTTATTTGTAT	28
Pab2 轻链 FR2	TGGTATCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCTCAGCTCCTGATTTAT	29
Pab2 轻链 CDR2	CAGATGTCCAACCTTGCCTCA	30
Pab2 轻链 FR 3	GGAGTCCCAGACAGGTTTCAGTAGCAGTGGGTCAGGAACTGATTTAC ACTGAGAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGGTGTTTATTACT GT	31
Pab2 轻链 CDR3	GCTCAAAATCTAGAACTTCCGCTCACG	32
Pab2 轻链 FR 4	TTCGGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA	33
Pab2 轻链可 变区	GATATTGTGATGACGCAGGCTGCATTCTCCAATCCAGTCACTCTTGGA ACATCAGCTTCCATCTCCTGCAGGTC TAGTAAGAGTCTCCTACATAGTAATGGCATCACTTATTTGTATTGGTAT CTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCTCAGCTCCTGATTTATCAGATGTCC AACCTTGCCTCAGGAGTCCCAGACAGGTTTCAGTAGCAGTGGGTCAG GAACTGATTTCACTGAGAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTG GGTGTATTACTGTGCTCAAAATCTAGAACTTCCGCTCACGTTCCGT GCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA	34
Pab2 轻链恒 定区	CTGTGCTCAAAATCTAGAACTTCCGCTCACGTTCCGGTGCTGGGACCA AGCTGGAGCTGAAACGGGCTGATGCTGCACCAACTGTATCCATCTTC CCACCATCCAGTGAGCAGTTAACATCTGGAGGTGCCTCAGTCGTGTG CTTCTTGAACAACTTCTACCCCAAAGACATCAATGTCAAGTGGGAAGA TTGATGGCAGTGAACGACAAAATGGCGTCCTGAACAGTTGGACTGAT CAGGACAGCAAAGACAGCACCTACAGCATGAGCAGCACCCTCACGT TGACCAAGGACGAGTATGAACGACATAACAGCTATACCTGTGAGGCC ACTCACA AGACATCAACTTCACCCATTGTCAAGAGCTTCAACAGGAATGAGTGT	35
Pab2 轻链	MRFSAQLLGLLVLPWGSTADIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCRSSKSL HSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLAGVPPDRFSSSGSGTDFTLRI SRVEAEDVGVYYCAQNLELPLTFGAGTKLELKRADAAPTIVSIFPPSSEQL TSGGASVVCFLNFPKDIVKWKIDGSRQNGVLNSWTDQDSKDSTY SMSSTLTCLKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC	36
Pab2 轻链前 导序列	MRFSAQLLGLLVLPWGSTA	37
Pab2 轻链 FR1	DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISC	38

[0130]

Pab2 轻链 CDR1	RSSKSLHNSGITYLY	39
Pab2 轻链 FR2	WYLQKPGQSPQLLIY	40
Pab2 轻链 CDR2	QMSNLAS	41
Pab2 轻链 FR 3	GVPDRFSSSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVYYC	42
Pab2 轻链 CDR3	AQNLELPLT	43
Pab2 轻链 FR 4	FGAGTKLELK	44
Pab2 轻链可 变区	DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCRSSKSLHNSGITYLYWYLQKPGQSPQ LLIYQMSNLASGVPDRFSSSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVYYCAQNLELP LTFGAGTKLELK	45
Pab2 轻链恒 定区	RADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQN GVLNSWTDQDSKDYMSSTLTLTKEDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIV KSFNRNEC	46

[0131] Pab1序列

[0132]

名称	序列	SEQ ID NO:
Pab1 重链	ATGGCTTGGGTGTGGACCTTGCTATTCTGATGGCAGCTGCCCCAAAGT ATCCAAGCACAGATCCAGTTGGTGCAGTCTGGACCTGAGCTGAAGAA GCCTGGAGAGACAGTCAAGATCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTATACCTT CACAGACTATTCAATGCAGTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGAAAGGGT TAAAGTGGATGGGCTGGATAAACTGAGACTGGTGAGCCAACATAT GCAGATGACTTCAAGGGACGGTTTGCCTTCTCTTTGGAAACCTCTGC CAGCACTGCCTATTTGCAGATCAACAACCTCAAAAATGAGGACACGG CTAC ATATTTCTGTGCCCCCGGAGGGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCT GGTCAGTGTCTCTGCAGCCAAAACAACACCCCCATCAGTCTATCCAC TGGCCCCCTGGGTGTGGAGATACTGGTTTCTCCGTGACTCTGGGA TGCCTGGTCAAGGGCTACTTCCCTGAGTCAGTGACTGTGACTTGGAA CTCTGGATCCCTGTCCAGCAGTGTGCACACCTTCCCAGCTCTCCTGCA GTCTGGACTCTACACTATGAGCAGCTCAGTGACTGTCCCCTCCAGCA CCTGGCCAAGTCAGACCGTCACTGCAGCGTTGCTCACCCAGCCAGC AGCACACGGTGGACAAAAAACTTGAGCCCAGCGGGCCCATTTCAA CAATCAACCCCTGTCTCCATGCAAGGAGTGTACAAATGCCAGCT CCTAACCTCGAGGGTGGACCATCCGTCTTCATCTTCCCTCCAAATATC AAGGATGTACTCATGATCTCCCTGACACCCAAGGTCACGTGTGTGGT GGTGGATGTGAGCGAGGATGACCCAGACGTCCAGATCAGCTGGTTTG TGAACAACGTGGAAGTACACACAGCTCAGACACAAACCCATAGAGA GGATTACAACAGTACTATCCGGGTGGTCAGCACCCCTCCCCATCCAGCA CCAGGACTGGATGAGTGGCAAGGAGTTCAAATGCAAGGTCAACAAC AAAGACCTCCCATCACCCATCGAGAGAACCATCTCAAAAATTAAAGG GCTAGTCAGAGCTCCACAAGTATACATCTTGCCGCCACCAGCAGAGC AGTTGTCCAGGAAAGATGTGAGTCTCACTTGCCTGGTCTGTGGGCTTC AACCTGGAGACATCAGTGTGGAGTGGACCAGCAATGGGCATACAG AGGAGAACTACAAGGACACCGCACCCAGTCTGGACTCTGACGGTTC TTACTTCATATATAGCAAGCTCAATATGAAAACAAGCAAGTGGGAGAA AACAGATTCCTTCTCATG CAACGTGAGACACGAGGGTCTGAAAAATTACTACCTGAAGAAGACC ATCTCCCGGTCTCCGGGTAAATGA	47
Pab1 重链前导序列	ATGGCTTGGGTGTGGACCTTGCTATTCTGATGGCAGCTGCCCCAAAGT ATCCAAGCA	48
Pab1 重链 FR1	CAGATCCAGTTGGTGCAGTCTGGACCTGAGCTGAAGAAGCCTGGAG AGACAGTCAAGATCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTATACCTTCACA	49
Pab1 重链 CDR1	GACTATTCAATGCAC	50
Pab1 重链 FR2	TGGGTGAAGCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTAAAGTGGATGGGC	51

[0133]

Pab1 重链 CDR2	TGGATAAACACTGAGACTGGTGAGCCAACATATGCAGATGACTTCAA GGGA	52
Pab1 重链 FR 3	CGGTTTGCCTTCTCTTTGGAAACCTCTGCCAGCACTGCCTATTTGCAG ATCAACAACCTCAAAAATGAGGACACGGCTACATATTTCTGTGCCCCC	53
Pab1 重链 CDR3	GGAGGGTTTGCTTAC	54
Pab1 重链 FR 4	TGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA	55
Pab1 重链可 变区	CAGATCCAGTTGGTGCAGTCTGGACCTGAGCTGAAGAAGCCTGGAG AGACAGTCAAGATCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTATACCTTCACAGACT ATTC AATGCACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTAAAGTGG ATGGGCTGGATAAACACTGAGACTGGTGAGCCAACATATGCAGATGA CTTCAAGGGACGGTTTGCCTTCTCTTTGGAAACCTCTGCCAGCACTG CCTATTTGCAGATCAACAACCTCAAAAATGAGGACACGGCTACATATT TCTGTGCCCCCGGAGGGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTC ACTGTCTCTGCA	56
Pab1 重链恒 定区	GCCAAAACAACACCCCATCAGTCTATCCACTGGCCCCTGGGTGTGG AGATACAACTGGTTCCCTCCGTGACTCTGGGATGCCTGGTCAAGGGCT ACTTCCCTGAGTCAGTGACTGTGACTTGGAACCTCTGGATCCCTGTCC AGCAGTGTGCACACCTTCCCAGCTCTCCTGCAGTCTGGACTCTACACT ATGAGCAGCTCAGTGACTGTCCCTCCAGCACCTGGCCAAGTCAGAC CGTCACCTGCAGCGTTGCTCACCCAGCCAGCAGCACCACGGTGGAC AAAAAACTTGAGCCCAGCGGGCCCATTTCAACAATCAACCCCTGTCC TCCATGCAAGGAGTGTCAAAATGCCAGCTCCTAACCTCGAGGGTG GACCATCCGTCTTCATCTTCCCTCCAATATCAAGGATGTACTCATGAT CTCCCTGACACCCAAGGTCACGTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCGAGG ATGACCCAGACGTCCAGATCAGCTGGTTTGTGAACAACGTGGAAGTA CACACAGCTCAGACACAAACCCATAGAGAGGATTACAACAGTACTAT CCGGGTGGTCAGCACCTTCCCATCCAGCACCAGGACTGGATGAGTG GCAAGGAGTTCAAATGCAAGGTCAACAACAAGACCTCCCATCACC CATCGAGAGAACCATCTCAAAAATTAAAGGGCTAGTCAGAGCTCCAC AAGTATACATCTTGCCGCCACCAGCAGAGCAGTT GTCCAGGAAAGATGTCAGTCTCACTTGCTGGTCGTGGGCTTCAACC CTGGAGACATCAGTGTGGAGTGGACCAGCAATGGGCATACAGAGGA GAACTACAAGGACACCGCACCACTGCTGGACTCTGACGGTTCTTACT TCATATATAGCAAGCTCAATATGAAAACAAGCAAGTGGGAGAAAACA GATTCCTTCTCATGCAACGTGAGACACGAGGGTCTGAAAAATTACTA CCTGAAGAAGACCATCTCCCGGTCTCCGGGTAAA	57

[0134]

Pab1 重链	MAVWVWTLFLMAAAQSIQAQIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTF TDYSMHVVKQAPGKGLKWMGWINTETGEPTYADDFKGRFAFSLETS STAYLQINNKNEDTATYFCAPGGFAYWGQGLTVTVSAAKTPPSVYPL APGCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPESVTVTWNSGSLSSSVHTFPALLQSG LYTMSSSVTVPSSTWPSQTVTCSVAHPASSTTVDDKKLEPSGPISTINPCPP KECHKCPAPNLEGGPSVFIFPPNIKDVLMISLTPKVTCTVVDVSEDDPDV QISWVFNNEVHTAQTQTHREDYNSTIRVVSTLPIQHQDWMSGKEFKC KVNNKDLPSPIERTISKIKGLVRAPQVYILPPPAEQLSRKDVSLTCLVVG FNPDISVEWTSNGHTEENYKDTAPVLDSDGSYFIYSKLNMKTSKWEKT DSFSCNVRHEGLKNYYLKKTISRSPGK	58
Pab1 重链前 导序列	MAVWVWTLFLMAAAQSIQA	59
Pab1 重链 FR1	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFT	60
Pab1 重链 CDR1	DYSMH	61
Pab1 重链 FR2	WVKQAPGKGLKWMG	62
Pab1 重链 CDR2	WINTETGEPTYADDFKG	63
Pab1 重链 FR 3	RFAFSLETSASTAYLQINNKNEDTATYFCAP	64
PAb1 重链 CDR3	GGFAY	65
PAb1 重链 FR 4	WGQGLTVTVSA	66
PAb1 重链可 变区	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSMHVVKQAPGKGLKW MGWINTETGEPTYADDFKGRFAFSLETSASTAYLQINNKNEDTATYFCA PGGFAYWGQGLTVTVSA	67
PAb1 重链恒 定区	AKTTPPSVYPLAPGCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPESVTVTWNSGSLSS SVHTFPALLQSGLYTMSSSVTVPSSTWPSQTVTCSVAHPASSTTVDDKKLEP SGPISTINPCPPCKECHKCPAPNLEGGPSVFIFPPNIKDVLMISLTPKVTCTV VDVSEDDPDVQISWVFNNEVHTAQTQTHREDYNSTIRVVSTLPIQH QDWMSGKEFKCKVNNKDLPSPIERTISKIKGLVRAPQVYILPPPAEQLSRK DVSLTCLVVGFNPDISVEWTSNGHTEENYKDTAPVLDSDGSYFIYSKL NMKTSKWEKTDSFSCNVRHEGLKNYYLKKTISRSPGK	68

[0135]

PAb1 轻链	ATGAGGTGCCTAGCTGAGTTCCTGGGGCTGCTTGTGCTCTGGATCCCT GGAGCCATTGGGGATATTGTGATGACTCAGGCTGCACCCTCTGTACCT GTCACCTCCTGGAGAGTCAGTATCCATCTCCTGCAGGTCTAGTAAGAGT CTCCTGCATAGTAATGGCAACACTTACTTGTATTGGTTCCTGCAGAGG CCAGGCCAGTCTCCTCAGCTCCTGATATATCGGATGTCCAACCTTGCC TCAGGAGTCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCAGGAAGTCTTT CACACTGAGAATCAGTAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGGTGTTTATT ACTGTATGCAACATCTAGAATATCCGCTCACGTTTCGGTGCTGGGACCA AGCTGGAGCTGAAACGGGCTGATGCTGCACCAACTGTATCCATCTTC CCACCATCCAGTGAGCAGTTAACATCTGGAGGTGCCTCAGTCGTGTG CTTCTTGAACAACTTCTACCCCAAAGACATCAATGTCAAGTGGAAGA TTGATGGCAGTGAACGACAAAATGGCGTCCTGAACAGTTGGACTGAT CAGGACAGCAAAGACAGCACCTACAGCATGAGCAGCACCCCTCACGT TGACCAAGGACGAGTATGAACGACATAACAGCTATACCTGTGAGGCC ACTCACAAGACATCAACTTCACCCATTGTCAAGAGCTTCAACAGGAA TGAGTGTTAG	69
PAb1 轻链前 导序列	ATGAGGTGCCTAGCTGAGTTCCTGGGGCTGCTTGTGCTCTGGATCCCT GGAGCCATTGGG	70
PAb1 轻链 FR1	GATATTGTGATGACTCAGGCTGCACCCTCTGTACCTGTCACTCCTGGA GAGTCAGTATCCATCTCCTGC	71
PAb1 轻链 CDR1	AGGTCTAGTAAGAGTCTCCTGCATAGTAATGGCAACACTTACTTGTAT	72
PAb1 轻链 FR2	TGGTTCCTGCAGAGGCCAGGCCAGTCTCCTCAGCTCCTGATATAT	73
PAb1 轻链 CDR2	CGGATGTCCAACCTTGCCTCA	74
PAb1 轻链 FR 3	GGAGTCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCAGGAAGTCTTTCA CACTGAGAATCAGTAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGGTGTTTATTAC TGT	75
PAb1 轻链 CDR3	ATGCAACATCTAGAATATCCGCTCACG	76
PAb1 轻链 FR 4	TTCGGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA	77
PAb1 轻链可 变区	GATATTGTGATGACTCAGGCTGCACCCTCTGTACCTGTCACTCCTGGA GAGTCAGTATCCATCTCCTGCAGGTCTAGTAAGAGTCTCCTGCATAGT AATGGCAACACTTACTTGTATTGGTTCCTGCAGAGGCCAGGCCAGTCT CCTCAGCTCCTGATATATCGGATGTCCAACCTTGCCTCAGGAGTCCCA GACAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCAGGAAGTCTTTCACACTGAGAAT CAGTAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGGTGTTTATTACTGTATGCAACA TCTAGAATATCCGCTCACGTTTCGGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGA AA	78

[0136]

PAb1 轻链恒 定区	CGGGCTGATGCTGCACCAACTGTATCCATCTTCCCACCATCCAGTGAG CAGTTAACATCTGGAGGTGCCTCAGTCGTGTGCTTCTTGAACAACTTC TACCCCAAAGACATCAATGTCAAGTGGAAAGATTGATGGCAGTGAACG ACAAAATGGCGTCCTGAACAGTTGGACTGATCAGGACAGCAAAGAC AGCACCTACAGCATGAGCAGCACCTCAGCTTGACCAAGGACGAGTA TGAACGACATAACAGCTATACCTGTGAGGCCACTCACAAGACATCAA CTCACCCATTGTCAAGAGCTTCAACAGGAATGAGTGT	79
PAb1 轻链	MRCLAEFLGLLVLWIPGAIGDIVMTQAAPSVPTPGESVSISCRSSKSL HSNGNTYLYWFLQRPQGSPQLLIYRMSNLASGVPDRFSGSGSGTAFTLR SRVEAEDVGVIYCMQHLEYPLTFGAGTKLELKRADAAPTIVSIFPPSSEQ LTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSRQNGVLNSWTDQDSKDS YSMSSTLTTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNNEC	80
PAb1 轻链前 导序列	MRCLAEFLGLLVLWIPGAIG	81
PAb1 轻链 FR1	DIVMTQAAPSVPTPGESVSISC	82
PAb1 轻链 CDR1	RSSKSLHSNGNTYLY	83
PAb1 轻链 FR2	WFLQRPQGSPQLLIY	84
PAb1 轻链 CDR2	RMSNLAS	85
PAb1 轻链 FR 3	GVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVIYCMQHLEY	86
PAb1 轻链 CDR3	MQHLEYPLT	87
PAb1 轻链 FR 4	FGAGTKLELKR	88
PAb1 轻链可 变区	DIVMTQAAPSVPTPGESVSISCRSSKSLHSNGNTYLYWFLQRPQGSPQ LLIYRMSNLASGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVIYCMQHLEY PLTFGAGTKLELKR	89
PAb1 轻链恒 定区	ADAAPTIVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSRQNG VLNSWTDQDSKDSYSMSSTLTTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVK SFNNEC	90

序列表

<110> iTi Health, Inc.

<120> 网蛋白-1结合抗体和其用途

<130> I0447.70003W000

<140> 尚未分配

<141> 2018年10月11日

<150> US 62/571,246

<151> 2017年10月11日

<160> 91

<170> PatentIn版本3.5

<210> 1

<211> 4684

<212> PRT

<213> 智人

<400> 1

```

Met Val Ala Gly Met Leu Met Pro Arg Asp Gln Leu Arg Ala Ile Tyr
1           5           10           15
Glu Val Leu Phe Arg Glu Gly Val Met Val Ala Lys Lys Asp Arg Arg
          20           25           30
Pro Arg Ser Leu His Pro His Val Pro Gly Val Thr Asn Leu Gln Val
          35           40           45
Met Arg Ala Met Ala Ser Leu Arg Ala Arg Gly Leu Val Arg Glu Thr
          50           55           60
Phe Ala Trp Cys His Phe Tyr Trp Tyr Leu Thr Asn Glu Gly Ile Ala
65           70           75           80
His Leu Arg Gln Tyr Leu His Leu Pro Pro Glu Ile Val Pro Ala Ser
          85           90           95
Leu Gln Arg Val Arg Arg Pro Val Ala Met Val Met Pro Ala Arg Arg
          100          105          110
Thr Pro His Val Gln Ala Val Gln Gly Pro Leu Gly Ser Pro Pro Lys
          115          120          125
Arg Gly Pro Leu Pro Thr Glu Glu Gln Arg Val Tyr Arg Arg Lys Glu
          130          135          140
Leu Glu Glu Val Ser Pro Glu Thr Pro Val Val Pro Ala Thr Thr Gln
          145          150          155          160
Arg Thr Leu Ala Arg Pro Gly Pro Glu Pro Ala Pro Ala Thr Asp Glu
          165          170          175
Arg Asp Arg Val Gln Lys Lys Thr Phe Thr Lys Trp Val Asn Lys His

```

180	185	190
Leu Ile Lys Ala Gln Arg His	Ile Ser Asp Leu Tyr Glu Asp Leu Arg	
195	200	205
Asp Gly His Asn Leu Ile Ser	Leu Leu Glu Val Leu Ser Gly Asp Ser	
210	215	220
Leu Pro Arg Glu Lys Gly Arg Met	Arg Phe His Lys Leu Gln Asn Val	
225	230	235
Gln Ile Ala Leu Asp Tyr Leu Arg	His Arg Gln Val Lys Leu Val Asn	
245	250	255
Ile Arg Asn Asp Asp Ile Ala Asp	Gly Asn Pro Lys Leu Thr Leu Gly	
260	265	270
Leu Ile Trp Thr Ile Ile Leu His	Phe Gln Ile Ser Asp Ile Gln Val	
275	280	285
Ser Gly Gln Ser Glu Asp Met Thr	Ala Lys Glu Lys Leu Leu Leu Trp	
290	295	300
Ser Gln Arg Met Val Glu Gly Tyr	Gln Gly Leu Arg Cys Asp Asn Phe	
305	310	315
Thr Ser Ser Trp Arg Asp Gly Arg	Leu Phe Asn Ala Ile Ile His Arg	
325	330	335
His Lys Pro Leu Leu Ile Asp Met	Asn Lys Val Tyr Arg Gln Thr Asn	
340	345	350
Leu Glu Asn Leu Asp Gln Ala Phe	Ser Val Ala Glu Arg Asp Leu Gly	
355	360	365
Val Thr Arg Leu Leu Asp Pro Glu	Asp Val Asp Val Pro Gln Pro Asp	
370	375	380
Glu Lys Ser Ile Ile Thr Tyr Val	Ser Ser Leu Tyr Asp Ala Met Pro	
385	390	395
Arg Val Pro Asp Val Gln Asp Gly	Val Arg Ala Asn Glu Leu Gln Leu	
405	410	415
Arg Trp Gln Glu Tyr Arg Glu Leu	Val Leu Leu Leu Leu Gln Trp Met	
420	425	430
Arg His His Thr Ala Ala Phe Glu	Glu Arg Arg Phe Pro Ser Ser Phe	
435	440	445
Glu Glu Ile Glu Ile Leu Trp Ser	Gln Phe Leu Lys Phe Lys Glu Met	
450	455	460
Glu Leu Pro Ala Lys Glu Ala Asp	Lys Asn Arg Ser Lys Gly Ile Tyr	
465	470	475
Gln Ser Leu Glu Gly Ala Val Gln	Ala Gly Gln Leu Lys Val Pro Pro	
485	490	495

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

	805	810	815
Asp Arg Leu Leu Arg Glu Asp His Pro Ala Arg Pro Thr Val Glu Ser			
820	825	830	
Phe Gln Ala Ala Leu Gln Thr Gln Trp Ser Trp Met Leu Gln Leu Cys			
835	840	845	
Cys Cys Ile Glu Ala His Leu Lys Glu Asn Ala Ala Tyr Phe Gln Phe			
850	855	860	
Phe Ser Asp Val Arg Glu Ala Glu Gly Gln Leu Gln Lys Leu Gln Glu			
865	870	875	880
Ala Leu Arg Arg Lys Tyr Ser Cys Asp Arg Ser Ala Thr Val Thr Arg			
885	890	895	
Leu Glu Asp Leu Leu Gln Asp Ala Gln Asp Glu Lys Glu Gln Leu Asn			
900	905	910	
Glu Tyr Lys Gly His Leu Ser Gly Leu Ala Lys Arg Ala Lys Ala Val			
915	920	925	
Val Gln Leu Lys Pro Arg His Pro Ala His Pro Met Arg Gly Arg Leu			
930	935	940	
Pro Leu Leu Ala Val Cys Asp Tyr Lys Gln Val Glu Val Thr Val His			
945	950	955	960
Lys Gly Asp Glu Cys Gln Leu Val Gly Pro Ala Gln Pro Ser His Trp			
965	970	975	
Lys Val Leu Ser Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Val Pro Ser Val Cys			
980	985	990	
Phe Leu Val Pro Pro Pro Asn Gln Glu Ala Gln Glu Ala Val Thr Arg			
995	1000	1005	
Leu Glu Ala Gln His Gln Ala Leu Val Thr Leu Trp His Gln Leu			
1010	1015	1020	
His Val Asp Met Lys Ser Leu Leu Ala Trp Gln Ser Leu Arg Arg			
1025	1030	1035	
Asp Val Gln Leu Ile Arg Ser Trp Ser Leu Ala Thr Phe Arg Thr			
1040	1045	1050	
Leu Lys Pro Glu Glu Gln Arg Gln Ala Leu His Ser Leu Glu Leu			
1055	1060	1065	
His Tyr Gln Ala Phe Leu Arg Asp Ser Gln Asp Ala Gly Gly Phe			
1070	1075	1080	
Gly Pro Glu Asp Arg Leu Met Ala Glu Arg Glu Tyr Gly Ser Cys			
1085	1090	1095	
Ser His His Tyr Gln Gln Leu Leu Gln Ser Leu Glu Gln Gly Ala			
1100	1105	1110	

Gln Glu Glu Ser Arg Cys Gln Arg Cys Ile Ser Glu Leu Lys Asp		
1115	1120	1125
Ile Arg Leu Gln Leu Glu Ala Cys Glu Thr Arg Thr Val His Arg		
1130	1135	1140
Leu Arg Leu Pro Leu Asp Lys Glu Pro Ala Arg Glu Cys Ala Gln		
1145	1150	1155
Arg Ile Ala Glu Gln Gln Lys Ala Gln Ala Glu Val Glu Gly Leu		
1160	1165	1170
Gly Lys Gly Val Ala Arg Leu Ser Ala Glu Ala Glu Lys Val Leu		
1175	1180	1185
Ala Leu Pro Glu Pro Ser Pro Ala Ala Pro Thr Leu Arg Ser Glu		
1190	1195	1200
Leu Glu Leu Thr Leu Gly Lys Leu Glu Gln Val Arg Ser Leu Ser		
1205	1210	1215
Ala Ile Tyr Leu Glu Lys Leu Lys Thr Ile Ser Leu Val Ile Arg		
1220	1225	1230
Gly Thr Gln Gly Ala Glu Glu Val Leu Arg Ala His Glu Glu Gln		
1235	1240	1245
Leu Lys Glu Ala Gln Ala Val Pro Ala Thr Leu Pro Glu Leu Glu		
1250	1255	1260
Ala Thr Lys Ala Ser Leu Lys Lys Leu Arg Ala Gln Ala Glu Ala		
1265	1270	1275
Gln Gln Pro Thr Phe Asp Ala Leu Arg Asp Glu Leu Arg Gly Ala		
1280	1285	1290
Gln Glu Val Gly Glu Arg Leu Gln Gln Arg His Gly Glu Arg Asp		
1295	1300	1305
Val Glu Val Glu Arg Trp Arg Glu Arg Val Ala Gln Leu Leu Glu		
1310	1315	1320
Arg Trp Gln Ala Val Leu Ala Gln Thr Asp Val Arg Gln Arg Glu		
1325	1330	1335
Leu Glu Gln Leu Gly Arg Gln Leu Arg Tyr Tyr Arg Glu Ser Ala		
1340	1345	1350
Asp Pro Leu Gly Ala Trp Leu Gln Asp Ala Arg Arg Arg Gln Glu		
1355	1360	1365
Gln Ile Gln Ala Met Pro Leu Ala Asp Ser Gln Ala Val Arg Glu		
1370	1375	1380
Gln Leu Arg Gln Glu Gln Ala Leu Leu Glu Glu Ile Glu Arg His		
1385	1390	1395
Gly Glu Lys Val Glu Glu Cys Gln Arg Phe Ala Lys Gln Tyr Ile		

1400	1405	1410
Asn Ala Ile Lys Asp Tyr Glu Leu Gln Leu Val Thr Tyr Lys Ala		
1415	1420	1425
Gln Leu Glu Pro Val Ala Ser Pro Ala Lys Lys Pro Lys Val Gln		
1430	1435	1440
Ser Gly Ser Glu Ser Val Ile Gln Glu Tyr Val Asp Leu Arg Thr		
1445	1450	1455
His Tyr Ser Glu Leu Thr Thr Leu Thr Ser Gln Tyr Ile Lys Phe		
1460	1465	1470
Ile Ser Glu Thr Leu Arg Arg Met Glu Glu Glu Glu Arg Leu Ala		
1475	1480	1485
Glu Gln Gln Arg Ala Glu Glu Arg Glu Arg Leu Ala Glu Val Glu		
1490	1495	1500
Ala Ala Leu Glu Lys Gln Arg Gln Leu Ala Glu Ala His Ala Gln		
1505	1510	1515
Ala Lys Ala Gln Ala Glu Arg Glu Ala Lys Glu Leu Gln Gln Arg		
1520	1525	1530
Met Gln Glu Glu Val Val Arg Arg Glu Glu Ala Ala Val Asp Ala		
1535	1540	1545
Gln Gln Gln Lys Arg Ser Ile Gln Glu Glu Leu Gln Gln Leu Arg		
1550	1555	1560
Gln Ser Ser Glu Ala Glu Ile Gln Ala Lys Ala Arg Gln Ala Glu		
1565	1570	1575
Ala Ala Glu Arg Ser Arg Leu Arg Ile Glu Glu Glu Ile Arg Val		
1580	1585	1590
Val Arg Leu Gln Leu Glu Ala Thr Glu Arg Gln Arg Gly Gly Ala		
1595	1600	1605
Glu Gly Glu Leu Gln Ala Leu Arg Ala Arg Ala Glu Glu Ala Glu		
1610	1615	1620
Ala Gln Lys Arg Gln Ala Gln Glu Glu Ala Glu Arg Leu Arg Arg		
1625	1630	1635
Gln Val Gln Asp Glu Ser Gln Arg Lys Arg Gln Ala Glu Val Glu		
1640	1645	1650
Leu Ala Ser Arg Val Lys Ala Glu Ala Glu Ala Ala Arg Glu Lys		
1655	1660	1665
Gln Arg Ala Leu Gln Ala Leu Glu Glu Leu Arg Leu Gln Ala Glu		
1670	1675	1680
Glu Ala Glu Arg Arg Leu Arg Gln Ala Glu Val Glu Arg Ala Arg		
1685	1690	1695

Gln Val Gln Val Ala Leu Glu Thr Ala Gln Arg Ser Ala Glu Ala		
1700	1705	1710
Glu Leu Gln Ser Lys Arg Ala Ser Phe Ala Glu Lys Thr Ala Gln		
1715	1720	1725
Leu Glu Arg Ser Leu Gln Glu Glu His Val Ala Val Ala Gln Leu		
1730	1735	1740
Arg Glu Glu Ala Glu Arg Arg Ala Gln Gln Gln Ala Glu Ala Glu		
1745	1750	1755
Arg Ala Arg Glu Glu Ala Glu Arg Glu Leu Glu Arg Trp Gln Leu		
1760	1765	1770
Lys Ala Asn Glu Ala Leu Arg Leu Arg Leu Gln Ala Glu Glu Val		
1775	1780	1785
Ala Gln Gln Lys Ser Leu Ala Gln Ala Glu Ala Glu Lys Gln Lys		
1790	1795	1800
Glu Glu Ala Glu Arg Glu Ala Arg Arg Arg Gly Lys Ala Glu Glu		
1805	1810	1815
Gln Ala Val Arg Gln Arg Glu Leu Ala Glu Gln Glu Leu Glu Lys		
1820	1825	1830
Gln Arg Gln Leu Ala Glu Gly Thr Ala Gln Gln Arg Leu Ala Ala		
1835	1840	1845
Glu Gln Glu Leu Ile Arg Leu Arg Ala Glu Thr Glu Gln Gly Glu		
1850	1855	1860
Gln Gln Arg Gln Leu Leu Glu Glu Glu Leu Ala Arg Leu Gln Arg		
1865	1870	1875
Glu Ala Ala Ala Ala Thr Gln Lys Arg Gln Glu Leu Glu Ala Glu		
1880	1885	1890
Leu Ala Lys Val Arg Ala Glu Met Glu Val Leu Leu Ala Ser Lys		
1895	1900	1905
Ala Arg Ala Glu Glu Glu Ser Arg Ser Thr Ser Glu Lys Ser Lys		
1910	1915	1920
Gln Arg Leu Glu Ala Glu Ala Gly Arg Phe Arg Glu Leu Ala Glu		
1925	1930	1935
Glu Ala Ala Arg Leu Arg Ala Leu Ala Glu Glu Ala Lys Arg Gln		
1940	1945	1950
Arg Gln Leu Ala Glu Glu Asp Ala Ala Arg Gln Arg Ala Glu Ala		
1955	1960	1965
Glu Arg Val Leu Ala Glu Lys Leu Ala Ala Ile Gly Glu Ala Thr		
1970	1975	1980
Arg Leu Lys Thr Glu Ala Glu Ile Ala Leu Lys Glu Lys Glu Ala		

1985	1990	1995
Glu Asn Glu Arg Leu Arg	Arg Leu Ala Glu Asp	Glu Ala Phe Gln
2000	2005	2010
Arg Arg Arg Leu Glu Glu	Gln Ala Ala Gln His	Lys Ala Asp Ile
2015	2020	2025
Glu Glu Arg Leu Ala Gln	Leu Arg Lys Ala Ser	Asp Ser Glu Leu
2030	2035	2040
Glu Arg Gln Lys Gly Leu	Val Glu Asp Thr Leu	Arg Gln Arg Arg
2045	2050	2055
Gln Val Glu Glu Glu Ile	Leu Ala Leu Lys Ala	Ser Phe Glu Lys
2060	2065	2070
Ala Ala Ala Gly Lys Ala	Glu Leu Glu Leu Glu	Leu Gly Arg Ile
2075	2080	2085
Arg Ser Asn Ala Glu Asp	Thr Leu Arg Ser Lys	Glu Gln Ala Glu
2090	2095	2100
Leu Glu Ala Ala Arg Gln	Arg Gln Leu Ala Ala	Glu Glu Glu Arg
2105	2110	2115
Arg Arg Arg Glu Ala Glu	Glu Arg Val Gln Lys	Ser Leu Ala Ala
2120	2125	2130
Glu Glu Glu Ala Ala Arg	Gln Arg Lys Ala Ala	Leu Glu Glu Val
2135	2140	2145
Glu Arg Leu Lys Ala Lys	Val Glu Glu Ala Arg	Arg Leu Arg Glu
2150	2155	2160
Arg Ala Glu Gln Glu Ser	Ala Arg Gln Leu Gln	Leu Ala Gln Glu
2165	2170	2175
Ala Ala Gln Lys Arg Leu	Gln Ala Glu Glu Lys	Ala His Ala Phe
2180	2185	2190
Ala Val Gln Gln Lys Glu	Gln Glu Leu Gln Gln	Thr Leu Gln Gln
2195	2200	2205
Glu Gln Ser Val Leu Asp	Gln Leu Arg Gly Glu	Ala Glu Ala Ala
2210	2215	2220
Arg Arg Ala Ala Glu Glu	Ala Glu Glu Ala Arg	Val Gln Ala Glu
2225	2230	2235
Arg Glu Ala Ala Gln Ser	Arg Arg Gln Val Glu	Glu Ala Glu Arg
2240	2245	2250
Leu Lys Gln Ser Ala Glu	Glu Gln Ala Gln Ala	Arg Ala Gln Ala
2255	2260	2265
Gln Ala Ala Ala Glu Lys	Leu Arg Lys Glu Ala	Glu Gln Glu Ala
2270	2275	2280

Ala Arg Arg Ala Gln Ala Glu Gln Ala Ala Leu Arg Gln Lys Gln		
2285	2290	2295
Ala Ala Asp Ala Glu Met Glu Lys His Lys Lys Phe Ala Glu Gln		
2300	2305	2310
Thr Leu Arg Gln Lys Ala Gln Val Glu Gln Glu Leu Thr Thr Leu		
2315	2320	2325
Arg Leu Gln Leu Glu Glu Thr Asp His Gln Lys Asn Leu Leu Asp		
2330	2335	2340
Glu Glu Leu Gln Arg Leu Lys Ala Glu Ala Thr Glu Ala Ala Arg		
2345	2350	2355
Gln Arg Ser Gln Val Glu Glu Glu Leu Phe Ser Val Arg Val Gln		
2360	2365	2370
Met Glu Glu Leu Ser Lys Leu Lys Ala Arg Ile Glu Ala Glu Asn		
2375	2380	2385
Arg Ala Leu Ile Leu Arg Asp Lys Asp Asn Thr Gln Arg Phe Leu		
2390	2395	2400
Gln Glu Glu Ala Glu Lys Met Lys Gln Val Ala Glu Glu Ala Ala		
2405	2410	2415
Arg Leu Ser Val Ala Ala Gln Glu Ala Ala Arg Leu Arg Gln Leu		
2420	2425	2430
Ala Glu Glu Asp Leu Ala Gln Gln Arg Ala Leu Ala Glu Lys Met		
2435	2440	2445
Leu Lys Glu Lys Met Gln Ala Val Gln Glu Ala Thr Arg Leu Lys		
2450	2455	2460
Ala Glu Ala Glu Leu Leu Gln Gln Gln Lys Glu Leu Ala Gln Glu		
2465	2470	2475
Gln Ala Arg Arg Leu Gln Glu Asp Lys Glu Gln Met Ala Gln Gln		
2480	2485	2490
Leu Ala Glu Glu Thr Gln Gly Phe Gln Arg Thr Leu Glu Ala Glu		
2495	2500	2505
Arg Gln Arg Gln Leu Glu Met Ser Ala Glu Ala Glu Arg Leu Lys		
2510	2515	2520
Leu Arg Val Ala Glu Met Ser Arg Ala Gln Ala Arg Ala Glu Glu		
2525	2530	2535
Asp Ala Gln Arg Phe Arg Lys Gln Ala Glu Glu Ile Gly Glu Lys		
2540	2545	2550
Leu His Arg Thr Glu Leu Ala Thr Gln Glu Lys Val Thr Leu Val		
2555	2560	2565
Gln Thr Leu Glu Ile Gln Arg Gln Gln Ser Asp His Asp Ala Glu		

2570	2575	2580
Arg Leu Arg Glu Ala Ile	Ala Glu Leu Glu Arg	Glu Lys Glu Lys
2585	2590	2595
Leu Gln Gln Glu Ala Lys	Leu Leu Gln Leu Lys	Ser Glu Glu Met
2600	2605	2610
Gln Thr Val Gln Gln Glu	Gln Leu Leu Gln Glu	Thr Gln Ala Leu
2615	2620	2625
Gln Gln Ser Phe Leu Ser	Glu Lys Asp Ser Leu	Leu Gln Arg Glu
2630	2635	2640
Arg Phe Ile Glu Gln Glu	Lys Ala Lys Leu Glu	Gln Leu Phe Gln
2645	2650	2655
Asp Glu Val Ala Lys Ala	Gln Gln Leu Arg Glu	Glu Gln Gln Arg
2660	2665	2670
Gln Gln Gln Gln Met Glu	Gln Glu Arg Gln Arg	Leu Val Ala Ser
2675	2680	2685
Met Glu Glu Ala Arg Arg	Arg Gln His Glu Ala	Glu Glu Gly Val
2690	2695	2700
Arg Arg Lys Gln Glu Glu	Leu Gln Gln Leu Glu	Gln Gln Arg Arg
2705	2710	2715
Gln Gln Glu Glu Leu Leu	Ala Glu Glu Asn Gln	Arg Leu Arg Glu
2720	2725	2730
Gln Leu Gln Leu Leu Glu	Glu Gln His Arg Ala	Ala Leu Ala His
2735	2740	2745
Ser Glu Glu Val Thr Ala	Ser Gln Val Ala Ala	Thr Lys Thr Leu
2750	2755	2760
Pro Asn Gly Arg Asp Ala	Leu Asp Gly Pro Ala	Ala Glu Ala Glu
2765	2770	2775
Pro Glu His Ser Phe Asp	Gly Leu Arg Arg Lys	Val Ser Ala Gln
2780	2785	2790
Arg Leu Gln Glu Ala Gly	Ile Leu Ser Ala Glu	Glu Leu Gln Arg
2795	2800	2805
Leu Ala Gln Gly His Thr	Thr Val Asp Glu Leu	Ala Arg Arg Glu
2810	2815	2820
Asp Val Arg His Tyr Leu	Gln Gly Arg Ser Ser	Ile Ala Gly Leu
2825	2830	2835
Leu Leu Lys Ala Thr Asn	Glu Lys Leu Ser Val	Tyr Ala Ala Leu
2840	2845	2850
Gln Arg Gln Leu Leu Ser	Pro Gly Thr Ala Leu	Ile Leu Leu Glu
2855	2860	2865

Ala Gln Ala Ala Ser Gly Phe Leu Leu Asp Pro Val Arg Asn Arg		
2870	2875	2880
Arg Leu Thr Val Asn Glu Ala Val Lys Glu Gly Val Val Gly Pro		
2885	2890	2895
Glu Leu His His Lys Leu Leu Ser Ala Glu Arg Ala Val Thr Gly		
2900	2905	2910
Tyr Lys Asp Pro Tyr Thr Gly Gln Gln Ile Ser Leu Phe Gln Ala		
2915	2920	2925
Met Gln Lys Gly Leu Ile Val Arg Glu His Gly Ile Arg Leu Leu		
2930	2935	2940
Glu Ala Gln Ile Ala Thr Gly Gly Val Ile Asp Pro Val His Ser		
2945	2950	2955
His Arg Val Pro Val Asp Val Ala Tyr Arg Arg Gly Tyr Phe Asp		
2960	2965	2970
Glu Glu Met Asn Arg Val Leu Ala Asp Pro Ser Asp Asp Thr Lys		
2975	2980	2985
Gly Phe Phe Asp Pro Asn Thr His Glu Asn Leu Thr Tyr Leu Gln		
2990	2995	3000
Leu Leu Glu Arg Cys Val Glu Asp Pro Glu Thr Gly Leu Cys Leu		
3005	3010	3015
Leu Pro Leu Thr Asp Lys Ala Ala Lys Gly Gly Glu Leu Val Tyr		
3020	3025	3030
Thr Asp Ser Glu Ala Arg Asp Val Phe Glu Lys Ala Thr Val Ser		
3035	3040	3045
Ala Pro Phe Gly Lys Phe Gln Gly Lys Thr Val Thr Ile Trp Glu		
3050	3055	3060
Ile Ile Asn Ser Glu Tyr Phe Thr Ala Glu Gln Arg Arg Asp Leu		
3065	3070	3075
Leu Arg Gln Phe Arg Thr Gly Arg Ile Thr Val Glu Lys Ile Ile		
3080	3085	3090
Lys Ile Ile Ile Thr Val Val Glu Glu Gln Glu Gln Lys Gly Arg		
3095	3100	3105
Leu Cys Phe Glu Gly Leu Arg Ser Leu Val Pro Ala Ala Glu Leu		
3110	3115	3120
Leu Glu Ser Arg Val Ile Asp Arg Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Gln		
3125	3130	3135
Arg Gly Glu Arg Ser Val Arg Asp Val Ala Glu Val Asp Thr Val		
3140	3145	3150
Arg Arg Ala Leu Arg Gly Ala Asn Val Ile Ala Gly Val Trp Leu		

3155	3160	3165
Glu Glu Ala Gly Gln Lys	Leu Ser Ile Tyr Asn	Ala Leu Lys Lys
3170	3175	3180
Asp Leu Leu Pro Ser Asp	Met Ala Val Ala Leu	Leu Glu Ala Gln
3185	3190	3195
Ala Gly Thr Gly His Ile	Ile Asp Pro Ala Thr	Ser Ala Arg Leu
3200	3205	3210
Thr Val Asp Glu Ala Val	Arg Ala Gly Leu Val	Gly Pro Glu Phe
3215	3220	3225
His Glu Lys Leu Leu Ser	Ala Glu Lys Ala Val	Thr Gly Tyr Arg
3230	3235	3240
Asp Pro Tyr Thr Gly Gln	Ser Val Ser Leu Phe	Gln Ala Leu Lys
3245	3250	3255
Lys Gly Leu Ile Pro Arg	Glu Gln Gly Leu Arg	Leu Leu Asp Ala
3260	3265	3270
Gln Leu Ser Thr Gly Gly	Ile Val Asp Pro Ser	Lys Ser His Arg
3275	3280	3285
Val Pro Leu Asp Val Ala	Cys Ala Arg Gly Cys	Leu Asp Glu Glu
3290	3295	3300
Thr Ser Arg Ala Leu Ser	Ala Pro Arg Ala Asp	Ala Lys Ala Tyr
3305	3310	3315
Ser Asp Pro Ser Thr Gly	Glu Pro Ala Thr Tyr	Gly Glu Leu Gln
3320	3325	3330
Gln Arg Cys Arg Pro Asp	Gln Leu Thr Gly Leu	Ser Leu Leu Pro
3335	3340	3345
Leu Ser Glu Lys Ala Ala	Arg Ala Arg Gln Glu	Glu Leu Tyr Ser
3350	3355	3360
Glu Leu Gln Ala Arg Glu	Thr Phe Glu Lys Thr	Pro Val Glu Val
3365	3370	3375
Pro Val Gly Gly Phe Lys	Gly Arg Thr Val Thr	Val Trp Glu Leu
3380	3385	3390
Ile Ser Ser Glu Tyr Phe	Thr Ala Glu Gln Arg	Gln Glu Leu Leu
3395	3400	3405
Arg Gln Phe Arg Thr Gly	Lys Val Thr Val Glu	Lys Val Ile Lys
3410	3415	3420
Ile Leu Ile Thr Ile Val	Glu Glu Val Glu Thr	Leu Arg Gln Glu
3425	3430	3435
Arg Leu Ser Phe Ser Gly	Leu Arg Ala Pro Val	Pro Ala Ser Glu
3440	3445	3450

Leu Leu Ala Ser Gly Val	Leu Ser Arg Ala Gln	Phe Glu Gln Leu
3455	3460	3465
Lys Asp Gly Lys Thr Thr	Val Lys Asp Leu Ser	Glu Leu Gly Ser
3470	3475	3480
Val Arg Thr Leu Leu Gln	Gly Ser Gly Cys Leu	Ala Gly Ile Tyr
3485	3490	3495
Leu Glu Asp Thr Lys Glu	Lys Val Ser Ile Tyr	Glu Ala Met Arg
3500	3505	3510
Arg Gly Leu Leu Arg Ala	Thr Thr Ala Ala Leu	Leu Leu Glu Ala
3515	3520	3525
Gln Ala Ala Thr Gly Phe	Leu Val Asp Pro Val	Arg Asn Gln Arg
3530	3535	3540
Leu Tyr Val His Glu Ala	Val Lys Ala Gly Val	Val Gly Pro Glu
3545	3550	3555
Leu His Glu Gln Leu Leu	Ser Ala Glu Lys Ala	Val Thr Gly Tyr
3560	3565	3570
Arg Asp Pro Tyr Ser Gly	Ser Thr Ile Ser Leu	Phe Gln Ala Met
3575	3580	3585
Gln Lys Gly Leu Val Leu	Arg Gln His Gly Ile	Arg Leu Leu Glu
3590	3595	3600
Ala Gln Ile Ala Thr Gly	Gly Ile Ile Asp Pro	Val His Ser His
3605	3610	3615
Arg Val Pro Val Asp Val	Ala Tyr Gln Arg Gly	Tyr Phe Ser Glu
3620	3625	3630
Glu Met Asn Arg Val Leu	Ala Asp Pro Ser Asp	Asp Thr Lys Gly
3635	3640	3645
Phe Phe Asp Pro Asn Thr	His Glu Asn Leu Thr	Tyr Arg Gln Leu
3650	3655	3660
Leu Glu Arg Cys Val Glu	Asp Pro Glu Thr Gly	Leu Arg Leu Leu
3665	3670	3675
Pro Leu Lys Gly Ala Glu	Lys Ala Glu Val Val	Glu Thr Thr Gln
3680	3685	3690
Val Tyr Thr Glu Glu Glu	Thr Arg Arg Ala Phe	Glu Glu Thr Gln
3695	3700	3705
Ile Asp Ile Pro Gly Gly	Gly Ser His Gly Gly	Ser Thr Met Ser
3710	3715	3720
Leu Trp Glu Val Met Gln	Ser Asp Leu Ile Pro	Glu Glu Gln Arg
3725	3730	3735
Ala Gln Leu Met Ala Asp	Phe Gln Ala Gly Arg	Val Thr Lys Glu

3740	3745	3750
Arg Met Ile Ile Ile Ile Ile Glu Ile Ile Glu	Lys Thr Glu Ile	
3755	3760	3765
Ile Arg Gln Gln Gly Leu Ala Ser Tyr Asp Tyr	Val Arg Arg Arg	
3770	3775	3780
Leu Thr Ala Glu Asp Leu Phe Glu Ala Arg Ile	Ile Ser Leu Glu	
3785	3790	3795
Thr Tyr Asn Leu Leu Arg Glu Gly Thr Arg Ser	Leu Arg Glu Ala	
3800	3805	3810
Leu Glu Ala Glu Ser Ala Trp Cys Tyr Leu Tyr	Gly Thr Gly Ser	
3815	3820	3825
Val Ala Gly Val Tyr Leu Pro Gly Ser Arg Gln	Thr Leu Ser Ile	
3830	3835	3840
Tyr Gln Ala Leu Lys Lys Gly Leu Leu Ser Ala	Glu Val Ala Arg	
3845	3850	3855
Leu Leu Leu Glu Ala Gln Ala Ala Thr Gly Phe	Leu Leu Asp Pro	
3860	3865	3870
Val Lys Gly Glu Arg Leu Thr Val Asp Glu Ala	Val Arg Lys Gly	
3875	3880	3885
Leu Val Gly Pro Glu Leu His Asp Arg Leu Leu	Ser Ala Glu Arg	
3890	3895	3900
Ala Val Thr Gly Tyr Arg Asp Pro Tyr Thr Glu	Gln Thr Ile Ser	
3905	3910	3915
Leu Phe Gln Ala Met Lys Lys Glu Leu Ile Pro	Thr Glu Glu Ala	
3920	3925	3930
Leu Arg Leu Leu Asp Ala Gln Leu Ala Thr Gly	Gly Ile Val Asp	
3935	3940	3945
Pro Arg Leu Gly Phe His Leu Pro Leu Glu Val	Ala Tyr Gln Arg	
3950	3955	3960
Gly Tyr Leu Asn Lys Asp Thr His Asp Gln Leu	Ser Glu Pro Ser	
3965	3970	3975
Glu Val Arg Ser Tyr Val Asp Pro Ser Thr Asp	Glu Arg Leu Ser	
3980	3985	3990
Tyr Thr Gln Leu Leu Arg Arg Cys Arg Arg Asp	Asp Gly Thr Gly	
3995	4000	4005
Gln Leu Leu Leu Pro Leu Ser Asp Ala Arg Lys	Leu Thr Phe Arg	
4010	4015	4020
Gly Leu Arg Lys Gln Ile Thr Met Glu Glu Leu	Val Arg Ser Gln	
4025	4030	4035

Val Met Asp Glu Ala Thr	Ala Leu Gln Leu Arg	Glu Gly Leu Thr
4040	4045	4050
Ser Ile Glu Glu Val Thr	Lys Asn Leu Gln Lys	Phe Leu Glu Gly
4055	4060	4065
Thr Ser Cys Ile Ala Gly	Val Phe Val Asp Ala	Thr Lys Glu Arg
4070	4075	4080
Leu Ser Val Tyr Gln Ala	Met Lys Lys Gly Ile	Ile Arg Pro Gly
4085	4090	4095
Thr Ala Phe Glu Leu Leu	Glu Ala Gln Ala Ala	Thr Gly Tyr Val
4100	4105	4110
Ile Asp Pro Ile Lys Gly	Leu Lys Leu Thr Val	Glu Glu Ala Val
4115	4120	4125
Arg Met Gly Ile Val Gly	Pro Glu Phe Lys Asp	Lys Leu Leu Ser
4130	4135	4140
Ala Glu Arg Ala Val Thr	Gly Tyr Lys Asp Pro	Tyr Ser Gly Lys
4145	4150	4155
Leu Ile Ser Leu Phe Gln	Ala Met Lys Lys Gly	Leu Ile Leu Lys
4160	4165	4170
Asp His Gly Ile Arg Leu	Leu Glu Ala Gln Ile	Ala Thr Gly Gly
4175	4180	4185
Ile Ile Asp Pro Glu Glu	Ser His Arg Leu Pro	Val Glu Val Ala
4190	4195	4200
Tyr Lys Arg Gly Leu Phe	Asp Glu Glu Met Asn	Glu Ile Leu Thr
4205	4210	4215
Asp Pro Ser Asp Asp Thr	Lys Gly Phe Phe Asp	Pro Asn Thr Glu
4220	4225	4230
Glu Asn Leu Thr Tyr Leu	Gln Leu Met Glu Arg	Cys Ile Thr Asp
4235	4240	4245
Pro Gln Thr Gly Leu Cys	Leu Leu Pro Leu Lys	Glu Lys Lys Arg
4250	4255	4260
Glu Arg Lys Thr Ser Ser	Lys Ser Ser Val Arg	Lys Arg Arg Val
4265	4270	4275
Val Ile Val Asp Pro Glu	Thr Gly Lys Glu Met	Ser Val Tyr Glu
4280	4285	4290
Ala Tyr Arg Lys Gly Leu	Ile Asp His Gln Thr	Tyr Leu Glu Leu
4295	4300	4305
Ser Glu Gln Glu Cys Glu	Trp Glu Glu Ile Thr	Ile Ser Ser Ser
4310	4315	4320
Asp Gly Val Val Lys Ser	Met Ile Ile Asp Arg	Arg Ser Gly Arg

4325	4330	4335
Gln Tyr Asp Ile Asp Asp Ala Ile Ala Lys Asn Leu Ile Asp Arg		
4340	4345	4350
Ser Ala Leu Asp Gln Tyr Arg Ala Gly Thr Leu Ser Ile Thr Glu		
4355	4360	4365
Phe Ala Asp Met Leu Ser Gly Asn Ala Gly Gly Phe Arg Ser Arg		
4370	4375	4380
Ser Ser Ser Val Gly Ser Ser Ser Ser Tyr Pro Ile Ser Pro Ala		
4385	4390	4395
Val Ser Arg Thr Gln Leu Ala Ser Trp Ser Asp Pro Thr Glu Glu		
4400	4405	4410
Thr Gly Pro Val Ala Gly Ile Leu Asp Thr Glu Thr Leu Glu Lys		
4415	4420	4425
Val Ser Ile Thr Glu Ala Met His Arg Asn Leu Val Asp Asn Ile		
4430	4435	4440
Thr Gly Gln Arg Leu Leu Glu Ala Gln Ala Cys Thr Gly Gly Ile		
4445	4450	4455
Ile Asp Pro Ser Thr Gly Glu Arg Phe Pro Val Thr Asp Ala Val		
4460	4465	4470
Asn Lys Gly Leu Val Asp Lys Ile Met Val Asp Arg Ile Asn Leu		
4475	4480	4485
Ala Gln Lys Ala Phe Cys Gly Phe Glu Asp Pro Arg Thr Lys Thr		
4490	4495	4500
Lys Met Ser Ala Ala Gln Ala Leu Lys Lys Gly Trp Leu Tyr Tyr		
4505	4510	4515
Glu Ala Gly Gln Arg Phe Leu Glu Val Gln Tyr Leu Thr Gly Gly		
4520	4525	4530
Leu Ile Glu Pro Asp Thr Pro Gly Arg Val Pro Leu Asp Glu Ala		
4535	4540	4545
Leu Gln Arg Gly Thr Val Asp Ala Arg Thr Ala Gln Lys Leu Arg		
4550	4555	4560
Asp Val Gly Ala Tyr Ser Lys Tyr Leu Thr Cys Pro Lys Thr Lys		
4565	4570	4575
Leu Lys Ile Ser Tyr Lys Asp Ala Leu Asp Arg Ser Met Val Glu		
4580	4585	4590
Glu Gly Thr Gly Leu Arg Leu Leu Glu Ala Ala Ala Gln Ser Thr		
4595	4600	4605
Lys Gly Tyr Tyr Ser Pro Tyr Ser Val Ser Gly Ser Gly Ser Thr		
4610	4615	4620

Ala Gly Ser Arg Thr Gly Ser Arg Thr Gly Ser Arg Ala Gly Ser		
4625	4630	4635
Arg Arg Gly Ser Phe Asp Ala Thr Gly Ser Gly Phe Ser Met Thr		
4640	4645	4650
Phe Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Gly Arg Arg Tyr		
4655	4660	4665
Ala Ser Gly Ser Ser Ala Ser Leu Gly Gly Pro Glu Ser Ala Val		
4670	4675	4680
Ala		
<210> 2		
<211> 364		
<212> PRT		
<213> 智人		
<400> 2		
Ser Ser Ser Asp Gly Val Val Lys Ser Met Ile Ile Asp Arg Arg Ser		
1	5	10
Gly Arg Gln Tyr Asp Ile Asp Asp Ala Ile Ala Lys Asn Leu Ile Asp		
20	25	30
Arg Ser Ala Leu Asp Gln Tyr Arg Ala Gly Thr Leu Ser Ile Thr Glu		
35	40	45
Phe Ala Asp Met Leu Ser Gly Asn Ala Gly Gly Phe Arg Ser Arg Ser		
50	55	60
Ser Ser Val Gly Ser Ser Ser Ser Tyr Pro Ile Ser Pro Ala Val Ser		
65	70	75
Arg Thr Gln Leu Ala Ser Trp Ser Asp Pro Thr Glu Glu Thr Gly Pro		
85	90	95
Val Ala Gly Ile Leu Asp Thr Glu Thr Leu Glu Lys Val Ser Ile Thr		
100	105	110
Glu Ala Met His Arg Asn Leu Val Asp Asn Ile Thr Gly Gln Arg Leu		
115	120	125
Leu Glu Ala Gln Ala Cys Thr Gly Gly Ile Ile Asp Pro Ser Thr Gly		
130	135	140
Glu Arg Phe Pro Val Thr Asp Ala Val Asn Lys Gly Leu Val Asp Lys		
145	150	155
Ile Met Val Asp Arg Ile Asn Leu Ala Gln Lys Ala Phe Cys Gly Phe		
165	170	175
Glu Asp Pro Arg Thr Lys Thr Lys Met Ser Ala Ala Gln Ala Leu Lys		
180	185	190
Lys Gly Trp Leu Tyr Tyr Glu Ala Gly Gln Arg Phe Leu Glu Val Gln		

195	200	205
Tyr Leu Thr Gly Gly Leu Ile Glu Pro Asp Thr Pro Gly Arg Val Pro		
210	215	220
Leu Asp Glu Ala Leu Gln Arg Gly Thr Val Asp Ala Arg Thr Ala Gln		
225	230	235
Lys Leu Arg Asp Val Gly Ala Tyr Ser Lys Tyr Leu Thr Cys Pro Lys		
245	250	255
Thr Lys Leu Lys Ile Ser Tyr Lys Asp Ala Leu Asp Arg Ser Met Val		
260	265	270
Glu Glu Gly Thr Gly Leu Arg Leu Leu Glu Ala Ala Ala Gln Ser Thr		
275	280	285
Lys Gly Tyr Tyr Ser Pro Tyr Ser Val Ser Gly Ser Gly Ser Thr Ala		
290	295	300
Gly Ser Arg Thr Gly Ser Arg Thr Gly Ser Arg Ala Gly Ser Arg Arg		
305	310	315
Gly Ser Phe Asp Ala Thr Gly Ser Gly Phe Ser Met Thr Phe Ser Ser		
325	330	335
Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Gly Tyr Gly Arg Arg Tyr Ala Ser Gly Ser		
340	345	350
Ser Ala Ser Leu Gly Gly Pro Glu Ser Ala Val Ala		
355	360	

<210> 3

<211> 1398

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 3

```

atgaacttcg ggctcagctt gattttcctt gccctcattt taaaagggtgt ccagtgtgag 60
gtgcagctgg tggagtctgg gggagacttg gtgaagcctg gagggtcctt gaaactctcc 120
tgtgcagcct ctggattcac tttcagtagg tatggcatgt cttgggttcg ccagactcca 180
gacaagaggc tggagtgggt cgcaaccatt agtattgggt gtacttacac ctactatcca 240
gacagtatga aggggcgatt caccatctcc agagacaatg ccaagaacac cctgtacctg 300
caaatgagca gtctgaagtc tgaggacaca gccatgtatt actgtgcaag acgggggtat 360
ggtaactact ctactatgg tatggactac tgggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 420
tcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccactgcccc ctggatctgc tgcccaaact 480
aactccatgg tgaccctggg atgcctgggt aagggtctatt tccctgagcc agtgacagtg 540
acctggaact ctggatccct gtccagcggg gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct 600
gacctctaca ctctgagcag ctcagtgtgt gtcccctcca gcacctggcc cagcgagacc 660

```

gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc 720
agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcatc tgtcttcatc 780
ttccccccaa agcccaagga tgtgctcacc attactctga ctcctaaggt cacgtgtgtt 840
gtggtagaca tcagcaagga tgatcccgag gtccagttca gctggtttgt agatgatgtg 900
gaggtgcaca cagctcagac gcaaccccgaggaggagcagt tcaacagcac tttccgctca 960
gtcagtgaac ttcccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagtt caaatgcagg 1020
gtcaacagtg cagctttccc tgcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga 1080
ccgaaggctc cacagggtga caccattcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa 1140
gtcagtctga cctgcatgat aacagacttc ttccctgaag acattactgt ggagtggcag 1200
tggaatgggc agccagcgga gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc 1260
tcttacttcg tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggaggc aggaaatact 1320
ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gagcctctcc 1380
cactctcctg gtaaatga 1398

<210> 4

<211> 57

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 4

atgaacttcg ggctcagctt gattttcctt gccctcattt taaaagggtg ccagtgt 57

<210> 5

<211> 90

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 5

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagac ttggtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt 90

<210> 6

<211> 15

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 6

aggatatggca tgtct 15

<210> 7

<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 7
tgggttcgcc agactccaga caagaggctg gagggtcg ca 42
<210> 8
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 8
accattagta ttggtggtac ttacacctac tatccagaca gtatgaagg g 51
<210> 9
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 9
cgattcacca tctccagaga caatgccaag aacacctgt acctgcaaat gagcagtctg 60
aagtctgagg acacagccat gtattactgt gcaaga 96
<210> 10
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 10
cggggtatg gtaactactc ttactatggt atggactac 39
<210> 11
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 11

tgggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc tca 33

<210> 12

<211> 366

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 12

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggagac ttggtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt aggtatggca tgtcttgggt tcgccagact 120
ccagacaaga ggctggagtg ggtcgcaacc attagtattg gtggtactta cacctactat 180
ccagacagta tgaaggggcg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgtac 240
ctgcaaatga gcagtctgaa gtctgaggac acagccatgt attactgtgc aagacggggg 300
tatggtaact actcttacta tggtatggac tactggggtc aaggaacctc agtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 13

<211> 972

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 13

gcaaaaacga ccccccatc tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc ccaaactaac 60
tccatgggtga ccctgggatg cctgggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc 120
tggaactctg gatccctgtc cagcgggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac 180
ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggcccag cgagaccgtc 240
acctgcaacg ttgcccaccc ggccagcagc accaaggtgg acaagaaaat tgtgcccagg 300
gattgtgggt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc 360
cccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaagggtcac gtgtgtttgtg 420
gtagacatca gcaaggatga tcccagagtc cagttcagct ggttttaga tgatgtggag 480
gtgcacacag ctcagacgca accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc 540
agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc 600
aacagtgcag ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg 660
aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc 720
agtctgacct gcatgataac agactttctt cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtg 780
aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct 840
tacttcgtct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc 900
acctgctctg tggtacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctccac 960
tctcctggta aa 972

<210> 14

<211> 201

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 14

```

Met Asn Phe Gly Leu Ser Leu Ile Phe Leu Ala Leu Ile Leu Lys Gly
1           5           10           15
Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys
           20           25           30
Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
           35           40           45
Ser Arg Tyr Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu
           50           55           60
Glu Trp Val Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro
65           70           75           80
Asp Ser Met Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
           85           90           95
Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met
           100          105          110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Gly Tyr Gly Asn Tyr Ser Tyr Tyr Gly Met
           115          120          125
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr
           130          135          140
Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr
145          150          155          160
Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu
           165          170          175
Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His
           180          185          190
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp
           195          200

```

<210> 15

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 15

Met Asn Phe Gly Leu Ser Leu Ile Phe Leu Ala Leu Ile Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys

<210> 16

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 16

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
20 25 30

<210> 17

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 17

Arg Tyr Gly Met Ser
1 5

<210> 18

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 18

Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Glu Trp Val Ala
1 5 10

<210> 19

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 19

Thr Ile Ser Ile Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Met Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 20

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 20

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln

1 5 10 15

Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg

20 25 30

<210> 21

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 21

Arg Gly Tyr Gly Asn Tyr Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 22

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 22

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 23

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 23

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

<210> 24

<211> 324

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 24

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

115	120	125
Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser		
130	135	140
Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu		
145	150	155
Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr		
165	170	175
Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn		
180	185	190
Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro		
195	200	205
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln		
210	215	220
Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val		
225	230	235
Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val		
245	250	255
Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln		
260	265	270
Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn		
275	280	285
Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val		
290	295	300
Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His		
305	310	315
		320

Ser Pro Gly Lys

<210> 25

<211> 720

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 25

atgaggttct ctgctcagct tctggggetg cttgtgctct ggatccctgg atccactgca 60
gatatgtga tgacgcaggc tgcattctcc aatccagtca ctcttggaac atcagcttcc 120
atctcctgca ggtctagtaa gagtctccta catagtaatg gcatactta tttgtattgg 180
tatctgcaga agccaggcca gtctcctcag ctctgattt atcagatgtc caaccttgcc 240
tcaggagtcc cagacaggtt cagtagcagt gggtcaggaa ctgatttcac actgagaatc 300
agcagagtgg aggctgagga tgtgggtgtt tattactgtg ctcaaaatct agaacttccg 360

ctcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaacggg ctgatgctgc accaactgta 420
tccatcttcc caccatccag tgagcagtta acatctggag gtgcctcagt cgtgtgcttc 480
ttgaacaact tctaccccaa agacatcaat gtcaagtgga agattgatgg cagtgaacga 540
caaaatggcg tcctgaacag ttggactgat caggacagca aagacagcac ctacagcatg 600
agcagcaccc tcacgttgac caaggacgag tatgaacgac ataacagcta tacctgtgag 660
gccactcaca agacatcaac ttcacccatt gtcaagagct tcaacaggaa tgagtgttag 720

<210> 26

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 26

atgaggttct ctgctcagct tctggggctg cttgtgctct ggatccctgg atccactgca 60

<210> 27

<211> 69

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 27

gatattgtga tgacgcaggc tgcattctcc aatccagtca ctcttggaa atcagcttcc 60
atctcctgc 69

<210> 28

<211> 48

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 28

aggtctagta agagtctcct acatagtaat ggcatacatt atttgtat 48

<210> 29

<211> 45

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 29

tggtatctgc agaagccagg ccagtctcct cagctcctga tttat 45

<210> 30
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 30
cagatgtcca accttgcctc a 21
<210> 31
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 31
ggagtcccag acaggttcag tagcagtggg tcaggaactg atttcacact gagaatcagc 60
agagtggagg ctgaggatgt ggggtgtttat tactgt 96
<210> 32
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 32
gctcaaaatc tagaacttcc gctcacg 27
<210> 33
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 33
ttcggtgctg ggaccaagct ggagctgaaa 30
<210> 34
<211> 74
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 34

gatattgtga tgacgcaggc tgcattctcc aatccagtca ctcttggaac atcagcttcc 60
atctcctgca ggctc 74

<210> 35

<211> 382

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 35

ctgtgctcaa aatctagaac ttccgctcac gttegggtgct gggaccaagc tggagctgaa 60
acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctteccacca tccagtgagc agttaacatc 120
tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac cccaaagaca tcaatgtcaa 180
gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgctctg aacagttgga ctgatcagga 240
cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg ttgaccaagg acgagtatga 300
acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca tcaacttcac ccattgtcaa 360
gagcttcaac aggaatgagt gt 382

<210> 36

<211> 239

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 36

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

115	120	125
Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp	Ala Ala Pro Thr Val	Ser Ile Phe Pro
130	135	140
Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr	Ser Gly Gly Ala Ser Val	Val Cys Phe
145	150	155
Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys	Asp Ile Asn Val Lys Trp	Lys Ile Asp
165	170	175
Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly	Val Leu Asn Ser Trp Thr	Asp Gln Asp
180	185	190
Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser	Met Ser Ser Thr Leu Thr	Leu Thr Lys
195	200	205
Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn	Ser Tyr Thr Cys Glu Ala	Thr His Lys
210	215	220
Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val	Lys Ser Phe Asn Arg	Asn Glu Cys
225	230	235

<210> 37

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 37

Met Arg Phe Ser Ala Gln Leu	Leu Gly Leu Leu Val Leu	Trp Ile Pro
1	5	10
Gly Ser Thr Ala		
20		

<210> 38

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 38

Asp Ile Val Met Thr Gln Ala	Ala Phe Ser Asn Pro Val	Thr Leu Gly
1	5	10
Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys		
20		

<210> 39

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 39

Arg	Ser	Ser	Lys	Ser	Leu	Leu	His	Ser	Asn	Gly	Ile	Thr	Tyr	Leu	Tyr
1				5					10					15	

<210> 40

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 40

Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr
1				5					10					15

<210> 41

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 41

Gln	Met	Ser	Asn	Leu	Ala	Ser
1				5		

<210> 42

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 42

Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Ser	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr
1				5					10					15	
Leu	Arg	Ile	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys
				20				25					30		

<210> 43

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 43

Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Leu Thr

1 5

<210> 44

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 44

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

1 5 10

<210> 45

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 45

Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Phe Ser Asn Pro Val Thr Leu Gly

1 5 10 15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn

85 90 95

Leu Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105 110

<210> 46

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 46

Arg	Ala	Asp	Ala	Ala	Pro	Thr	Val	Ser	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Ser	Glu
1				5					10					15	
Gln	Leu	Thr	Ser	Gly	Gly	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Phe	Leu	Asn	Asn	Phe
			20					25					30		
Tyr	Pro	Lys	Asp	Ile	Asn	Val	Lys	Trp	Lys	Ile	Asp	Gly	Ser	Glu	Arg
		35					40				45				
Gln	Asn	Gly	Val	Leu	Asn	Ser	Trp	Thr	Asp	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser
	50					55				60					
Thr	Tyr	Ser	Met	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Thr	Lys	Asp	Glu	Tyr	Glu
65					70					75					80
Arg	His	Asn	Ser	Tyr	Thr	Cys	Glu	Ala	Thr	His	Lys	Thr	Ser	Thr	Ser
				85					90					95	
Pro	Ile	Val	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Asn	Glu	Cys					
			100						105						

<210> 47

<211> 1410

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 47

```

atggcttggg tgtggacctt gctattcctg atggcagctg cccaaagtat ccaagcacag 60
atccagttgg tgcagtctgg acctgagctg aagaagcctg gagagacagt caagatctcc 120
tgcaaggctt ctggttatac cttcacagac tattcaatgc actgggtgaa gcaggctcca 180
ggaaagggtt taaagtggat gggctggata aacactgaga ctggtgagcc aacatatgca 240
gatgacttca agggacgggt tgccttctct ttggaaacct ctgccagcac tgcctatttg 300
cagatcaaca acctcaaaaa tgaggacacg gctacatatt tctgtgcccc cggagggttt 360
gcttactggg gccaaggac tctggtcact gtctctgcag ccaaacaac acccccatca 420
gtctatccac tggcccctgg gtgtggagat acaactggtt cctccgtgac tctgggatgc 480
ctggtcaagg gctacttccc tgagtcagtg actgtgactt ggaactctgg atccctgtcc 540
agcagtgtgc acaccttccc agctctcctg cagtctggac tctacactat gagcagctca 600
gtgactgtcc cctccagcac ctggccaagt cagaccgtca cctgcagcgt tgctcaccca 660
gccagcagca ccacggtgga caaaaaactt gagcccagcg ggcccatttc aacaatcaac 720
ccctgtcctc catgcaagga gtgtcacaaa tgcccagctc ctaacctcga gggtggacca 780
tccgtcttca tcttccctcc aaatatcaag gatgtactca tgatctccct gacaccaag 840

```

gtcacgtgtg tgggtggtgga tgtgagcgag gatgaccag acgtccagat cagctggttt 900
gtgaacaacg tggaagtaca cacagctcag acacaaaccc atagagagga ttacaacagt 960
actatccggg tggtcagcac cctccccatc cagcaccagg actggatgag tggcaaggag 1020
ttcaaagtca aggtcaacaa caaagacctc ccatcaccca tcgagagaac catctcaaaa 1080
attaaagggc tagtcagagc tccacaagta tacatcttgc cgccaccagc agagcagttg 1140
tccaggaaaag atgtcagtct cacttgctg gtcgtgggct tcaaccctgg agacatcagt 1200
gtggagtgga ccagcaatgg gcatacagag gagaactaca aggacaccgc accagtcctg 1260
gactctgacg gttcttactt catatatagc aagctcaata tgaaaacaag caagtgggag 1320
aaaacagatt ccttctcatg caacgtgaga cagcagggtc tgaaaaatta ctacctgaag 1380
aagaccatct cccggtctcc gggtaaata 1410

<210> 48

<211> 57

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 48

atggcttggg tgtggacctt gctattcctg atggcagctg cccaaagtat ccaagca 57

<210> 49

<211> 90

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 49

cagatccagt tgggtgcagtc tggacctgag ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc 60
tcctgcaagg cttctgggta taccttcaca 90

<210> 50

<211> 15

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 50

gactattcaa tgcac 15

<210> 51

<211> 42

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 51

tgggtgaagc aggctccagg aaagggttta aagtggatgg gc 42

<210> 52

<211> 51

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 52

tggataaaca ctgagactgg tgagccaaca tatgcagatg acttcaaggg a 51

<210> 53

<211> 96

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 53

cggtttgcct tctctttgga aacctctgcc agcactgcct atttgcagat caacaacctc 60
aaaaatgagg acacggctac atatttctgt gcccc 96

<210> 54

<211> 15

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 54

ggagggtttg cttac 15

<210> 55

<211> 33

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 55

tggggccaag ggactctggt cactgtctct gca 33

<210> 56

<211> 342

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 56

cagatccagt tgggtgcagtc tggacctgag ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc 60
tcctgcaagg cttctggtta taccttcaca gactattcaa tgcactgggt gaagcaggct 120
ccaggaaagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacactg agactgggtga gccaacatat 180
gcagatgact tcaagggacg gtttgcttc tctttggaaa cctctgccag cactgcctat 240
ttgcagatca acaacctcaa aaatgaggac acggctacat atttctgtgc ccccgagggt 300
tttgcttact ggggccaaagg gactctggtc actgtctctg ca 342

<210> 57

<211> 1008

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 57

gcaaaaacaa ccccccatc agtctatcca ctggcccctg ggtgtggaga tacaactggt 60
tcctccgtga ctctgggatg cctgggtcaag ggctacttcc ctgagtcagt gactgtgact 120
tggaactctg gatccctgtc cagcagtggt cacaccttcc cagctctcct gcagtctgga 180
ctctacacta tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggccaag tcagaccgtc 240
acctgcagcg ttgctcacc agccagcagc accacgggtg acaaaaaact tgagcccagc 300
gggcccattt caacaatcaa cccctgtcct ccatgcaagg agtgtcacia atgccagct 360
cctaacctcg aggggtggacc atccgtcttc atcttccctc caaatatcaa ggatgtactc 420
atgatctccc tgacacccaa ggtcacgtgt gtgggtgggtg atgtgagcga ggatgaccca 480
gacgtccaga tcagctggtt tgtgaacaac gtggaagtac acacagctca gacacaaacc 540
catagagagg attacaacag tactatccgg gtgggtcagca ccctcccat ccagcaccag 600
gactggatga gtggcaagga gttcaaatgc aagggtcaaca acaaagacct cccatcaccc 660
atcgagagaa ccatctcaaa aattaaaggg ctagtcagag ctccacaagt atacatcttg 720
ccgccaccag cagagcagtt gtccaggaaa gatgtcagtc tcaattgcct ggtcgtgggc 780
ttcaaccctg gagacatcag tgtggagtgg accagcaatg ggcatacaga ggagaactac 840
aaggacaccg caccagtcct ggactctgac ggttcttact tcatatatag caagctcaat 900
atgaaaacaa gcaagtggga gaaaacagat tccttctcat gcaacgtgag acacgagggt 960
ctgaaaaatt actacctgaa gaagaccatc tcccggtctc cgggtaaa 1008

<210> 58

<211> 469

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 58

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

Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val
 290 295 300
 Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser
 305 310 315 320
 Thr Ile Arg Val Val Ser Thr Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met
 325 330 335
 Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ser
 340 345 350
 Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ile Lys Gly Leu Val Arg Ala Pro
 355 360 365
 Gln Val Tyr Ile Leu Pro Pro Pro Ala Glu Gln Leu Ser Arg Lys Asp
 370 375 380
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Val Gly Phe Asn Pro Gly Asp Ile Ser
 385 390 395 400
 Val Glu Trp Thr Ser Asn Gly His Thr Glu Glu Asn Tyr Lys Asp Thr
 405 410 415
 Ala Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu
 420 425 430
 Asn Met Lys Thr Ser Lys Trp Glu Lys Thr Asp Ser Phe Ser Cys Asn
 435 440 445
 Val Arg His Glu Gly Leu Lys Asn Tyr Tyr Leu Lys Lys Thr Ile Ser
 450 455 460

Arg Ser Pro Gly Lys
 465

<210> 59

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 59

Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
 1 5 10 15

Ile Gln Ala

<210> 60

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 60

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr

20 25 30

<210> 61

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 61

Asp Tyr Ser Met His

1 5

<210> 62

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 62

Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met Gly

1 5 10

<210> 63

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 63

Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 64

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 64

Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Leu Gln

1 5 10 15

Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Pro

20 25 30

<210> 65

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 65

Gly Gly Phe Ala Tyr

1 5

<210> 66

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 66

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

1 5 10

<210> 67

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 67

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Ser Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe

50 55 60

71

195	200	205
Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ser Pro Ile Glu Arg Thr		
210	215	220
Ile Ser Lys Ile Lys Gly Leu Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Ile Leu		
225	230	235
Pro Pro Pro Ala Glu Gln Leu Ser Arg Lys Asp Val Ser Leu Thr Cys		
245	250	255
Leu Val Val Gly Phe Asn Pro Gly Asp Ile Ser Val Glu Trp Thr Ser		
260	265	270
Asn Gly His Thr Glu Glu Asn Tyr Lys Asp Thr Ala Pro Val Leu Asp		
275	280	285
Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Met Lys Thr Ser		
290	295	300
Lys Trp Glu Lys Thr Asp Ser Phe Ser Cys Asn Val Arg His Glu Gly		
305	310	315
Leu Lys Asn Tyr Tyr Leu Lys Lys Thr Ile Ser Arg Ser Pro Gly Lys		
325	330	335

<210> 69

<211> 720

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 69

atgaggtgcc tagctgagtt cctggggctg cttgtgctct ggatccctgg agccattggg 60
gatattgtga tgactcaggc tgcaccctct gtacctgtca ctctctggaga gtcagtatcc 120
atctcctgca ggtctagtaa gagtctcctg catagtaatg gcaacactta cttgtattgg 180
ttcctgcaga ggccaggcca gtctcctcag ctctgatata atcggtatgc caaccttgcc 240
tcaggagtcc cagacagggt cagtggcagt gggtcaggaa ctgctttcac actgagaatc 300
agtagagtgg aggctgagga tgtgggtgtt tattactgta tgcaacatct agaatatccg 360
ctcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaacggg ctgatgctgc accaactgta 420
tccatcttcc caccatccag tgagcagtta acatctggag gtgcctcagt cgtgtgcttc 480
ttgaacaact tctaccccaa agacatcaat gtcaagtgga agattgatgg cagtgaacga 540
caaaatggcg tcctgaacag ttggactgat caggacagca aagacagcac ctacagcatg 600
agcagcacc tcacgttgac caaggacgag tatgaacgac ataacagcta tacctgtgag 660
gccactcaca agacatcaac ttcacccatt gtcaagagct tcaacaggaa tgagtgttag 720

<210> 70

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 70

atgaggtgcc tagctgagtt cctggggctg cttgtgctct ggatccctgg agccattggg 60

<210> 71

<211> 69

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 71

gatattgtga tgactcaggc tgcacctct gtacctgtca ctctggaga gtcagtatcc 60

atctcctgc 69

<210> 72

<211> 48

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 72

aggtctagta agagtctcct gcatagtaat ggcaacactt acttgtat 48

<210> 73

<211> 45

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 73

tggttcctgc agaggccagg ccagtctcct cagctcctga tatat 45

<210> 74

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 74

cggatgtcca accttgctc a 21

<210> 75

<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 75
ggagtcccag acaggttcag tggcagtggg tcaggaactg ctttcacact gagaatcagt 60
agagtggagg ctgaggatgt ggggtgtttat tactgt 96
<210> 76
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 76
atgcaacatc tagaatatcc gctcacg 27
<210> 77
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 77
ttcggtgctg ggaccaagct ggagctgaaa 30
<210> 78
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 78
gatattgtga tgactcaggc tgcacctct gtacctgtca ctctggaga gtcagtatcc 60
atctcctgca ggtctagtaa gagtctcctg catagtaatg gcaacactta cttgtattgg 120
ttcctgcaga ggccaggcca gtctcctcag ctctgatat atcgatgtc caaccttgcc 180
tcaggagtcc cagacagggt cagtggcagt gggtcaggaa ctgctttcac actgagaatc 240
agtagagtgg aggctgagga tgtgggtgtt tattactgta tgcaacatct agaatatccg 300
ctcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaa 336
<210> 79
<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 79

cgggctgatg ctgcaccaac tgtatccatc ttcccacat ccagtgagca gttaacatct 60
 ggagggtgcct cagtcgtgtg cttcttgaac aacttctacc ccaaagacat caatgtcaag 120
 tggaagattg atggcagtga acgacaaaat ggcgtcctga acagttggac tgatcaggac 180
 agcaaagaca gcacctacag catgagcagc accctcacgt tgaccaagga cgagtatgaa 240
 cgacataaca gctatacctg tgaggccact cacaagacat caacttcacc cattgtcaag 300
 agcttcaaca ggaatgagtg t 321

<210> 80

<211> 239

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 80

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

<400> 83

76

1	5	10	15
<210> 84			
<211> 15			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 合成多肽			
<400> 84			
Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr			
1	5	10	15
<210> 85			
<211> 7			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 合成多肽			
<400> 85			
Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser			
1	5		
<210> 86			
<211> 32			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 合成多肽			
<400> 86			
Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr			
1	5	10	15
Leu Arg Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys			
	20	25	30
<210> 87			
<211> 9			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 合成多肽			
<400> 87			
Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Leu Thr			
1	5		

<210> 88

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 88

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg

1 5 10

<210> 89

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 89

Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Pro Ser Val Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Arg Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His

85 90 95

Leu Glu Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105 110

Arg

<210> 90

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 90

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln

1	5	10	15
Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr			
20	25	30	
Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln			
35	40	45	
Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr			
50	55	60	
Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg			
65	70	75	80
His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro			
85	90	95	
Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys			
100	105		

<210> 91

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 91

Gly Gly Gly Ser

1

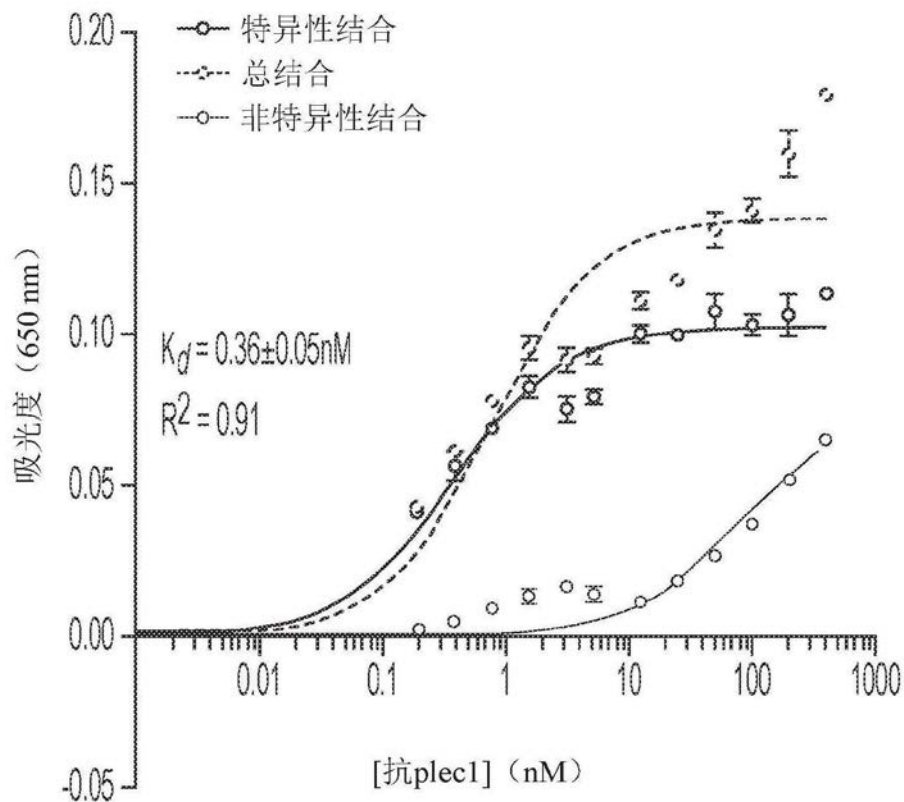


图1A

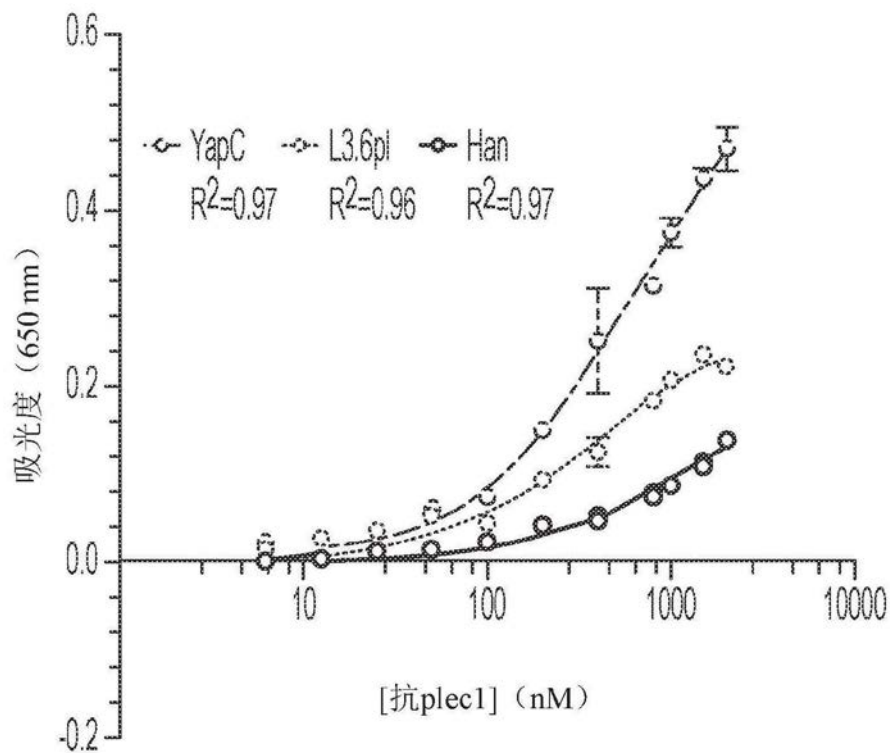


图1B

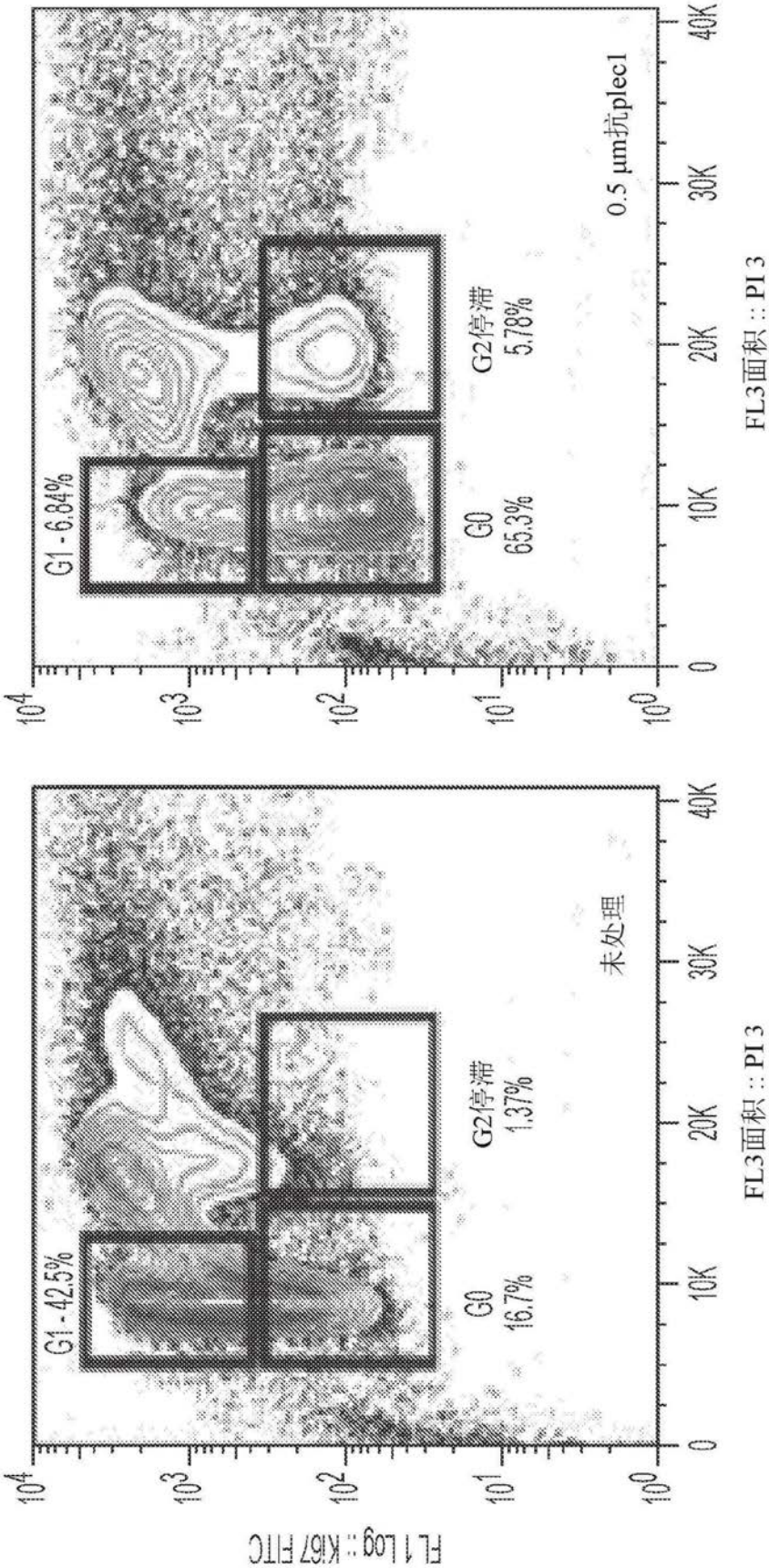


图2A

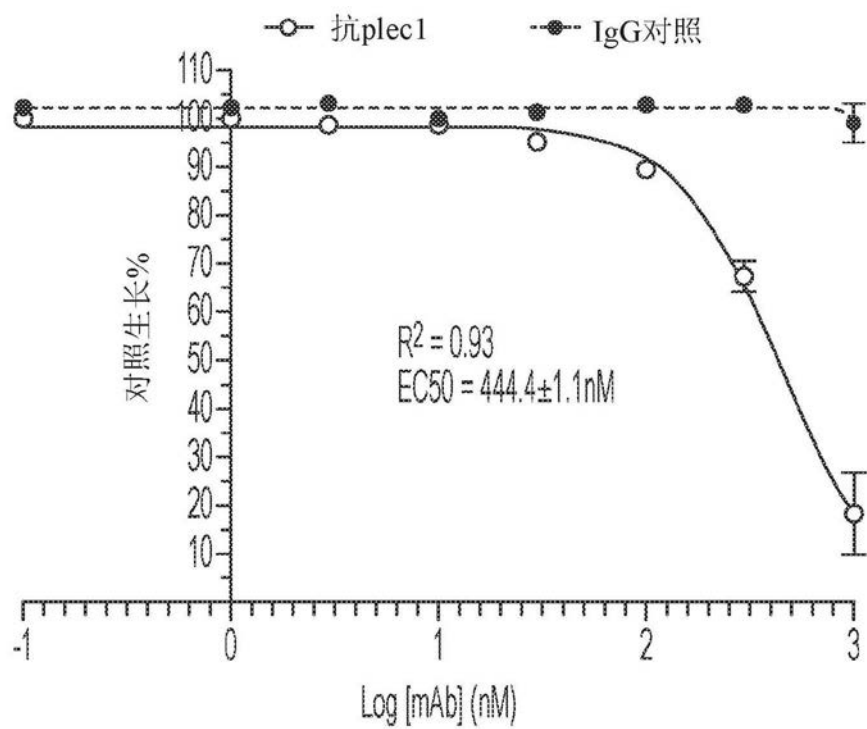


图2B

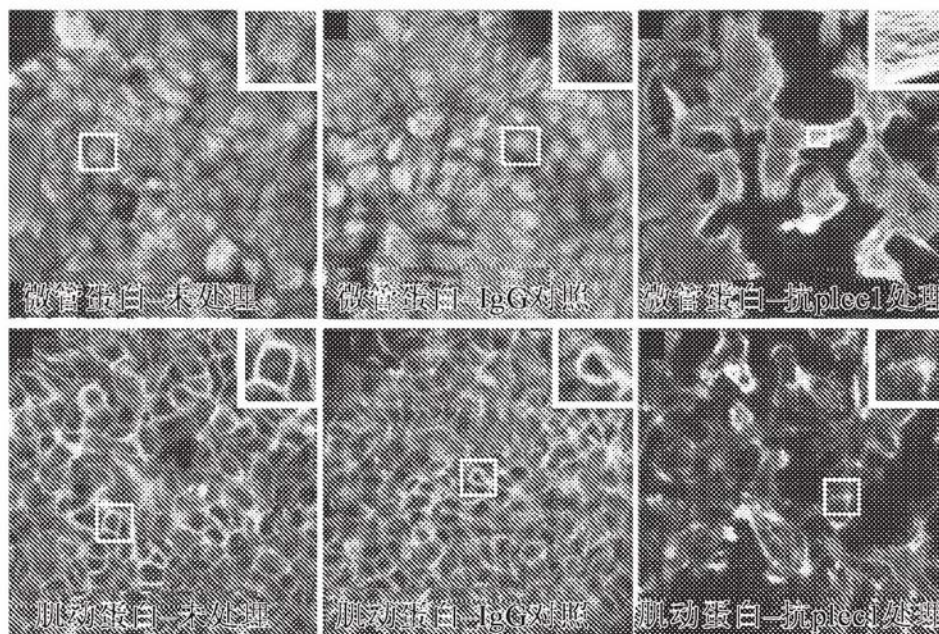


图2C

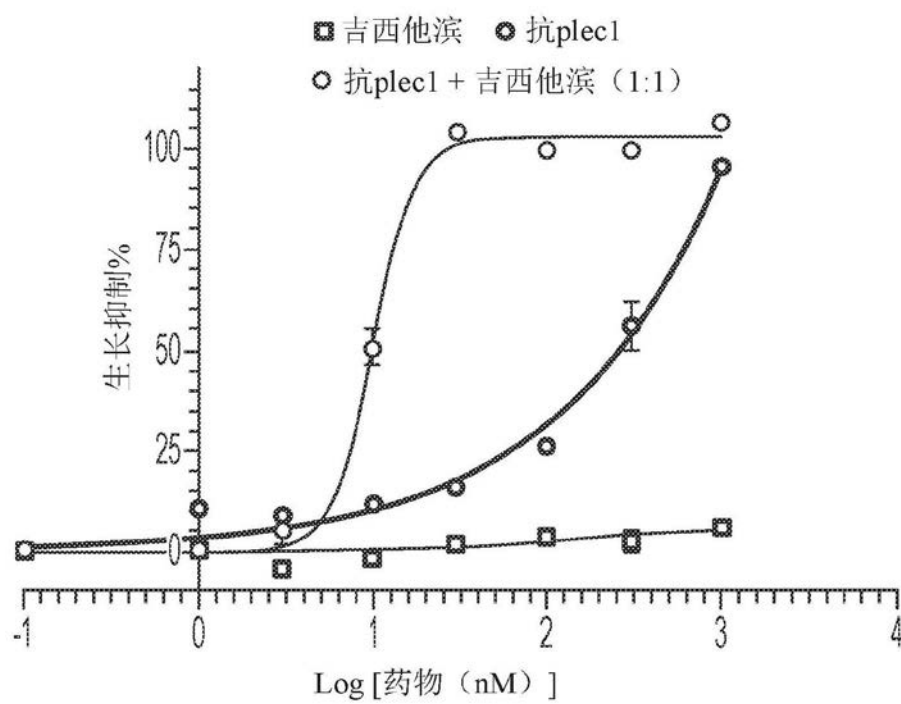


图3