



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107787330 B

(45) 授权公告日 2022. 02. 01

(21) 申请号 201680032814.0	(73) 专利权人 武田药品工业株式会社
(22) 申请日 2016.04.07	地址 日本大阪
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 107787330 A	(72) 发明人 D·基夫 H·德哈德 N·德乔格 S·加布里埃尔斯
(43) 申请公布日 2018.03.09	(74) 专利代理机构 北京市君合律师事务所 11517
(30) 优先权数据 62/144,251 2015.04.07 US 62/307,645 2016.03.14 US	代理人 吴瑜 黄遵玲
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2017.12.05	(51) Int.Cl. C07K 16/28 (2006.01) C12N 5/20 (2006.01) A61K 39/395 (2006.01) A61P 21/00 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01) A61P 15/00 (2006.01)
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/US2016/026352 2016.04.07	审查员 张娜
(87) PCT国际申请的公布数据 W02016/164528 EN 2016.10.13	

权利要求书3页 说明书53页
序列表82页 附图47页

(54) 发明名称

用于治疗杜氏肌营养不良的抗FLT-1抗体

(57) 摘要

本发明尤其提供用于治疗肌营养不良、具体地说杜氏肌营养不良 (DMD) 的抗F1t-1抗体和方法。在一些实施方案中,根据本发明的方法包括向患有或易患DMD的个体施用有效量的抗F1t-1抗体或其抗原结合蛋白,以使得DMD的至少一种症状或特征在强度、严重程度或频率方面降低或延迟发作。

1. 一种抗F1t-1的抗体或其抗原结合片段,其包含:

(a) 由SEQ ID NO:21的氨基酸序列定义的可变轻(VL)链CDR1,由SEQ ID NO:24的氨基酸序列定义的VLCDR2,由SEQ ID NO:26的氨基酸序列定义的VLCDR3,由SEQ ID NO:2的氨基酸序列定义的可变重(VH)链CDR1,由SEQ ID NO:6的氨基酸序列定义的VH CDR2,以及由SEQ ID NO:16的氨基酸序列定义的VHCDR3;

(b) 由SEQ ID NO:21的氨基酸序列定义的VLCDR1,由SEQ ID NO:24的氨基酸序列定义的VLCDR2,由SEQ ID NO:27的氨基酸序列定义的VLCDR3,由SEQ ID NO:2的氨基酸序列定义的VHCDR1,由SEQ ID NO:7的氨基酸序列定义的VHCDR2,以及由SEQ ID NO:17的氨基酸序列定义的VHCDR3;

(c) 由SEQ ID NO:21的氨基酸序列定义的VLCDR1,由SEQ ID NO:24的氨基酸序列定义的VLCDR2,由SEQ ID NO:26的氨基酸序列定义的VLCDR3,由SEQ ID NO:3的氨基酸序列定义的VHCDR1,由SEQ ID NO:12的氨基酸序列定义的VHCDR2,以及由SEQ ID NO:17的氨基酸序列定义的VHCDR3;

(d) 由SEQ ID NO:21的氨基酸序列定义的VLCDR1,由SEQ ID NO:24的氨基酸序列定义的VLCDR2,由SEQ ID NO:28的氨基酸序列定义的VLCDR3,由SEQ ID NO:2的氨基酸序列定义的VHCDR1,由SEQ ID NO:8的氨基酸序列定义的VHCDR2,以及由SEQ ID NO:17的氨基酸序列定义的VHCDR3;或

(e) 由SEQ ID NO:21的氨基酸序列定义的VLCDR1,由SEQ ID NO:24的氨基酸序列定义的VLCDR2,由SEQ ID NO:32的氨基酸序列定义的VLCDR3,由SEQ ID NO:3的氨基酸序列定义的VHCDR1,由SEQ ID NO:12的氨基酸序列定义的VHCDR2,以及由SEQ ID NO:17的氨基酸序列定义的VHCDR3,其中所述抗F1t-1抗体或其抗原结合片段与含有包含SEQ ID NO:83的氨基酸序列的轻链和包含SEQ ID NO:70的氨基酸序列的重链的抗F1t-1抗体竞争结合人类F1t-1。

2. 如权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗F1t-1抗体或其抗原结合片段包含:

由SEQ ID NO:21的氨基酸序列定义的VLCDR1,
由SEQ ID NO:24的氨基酸序列定义的VLCDR2,
由SEQ ID NO:26的氨基酸序列定义的VLCDR3,
由SEQ ID NO:2的氨基酸序列定义的VHCDR1,
由SEQ ID NO:6的氨基酸序列定义的VHCDR2,以及
由SEQ ID NO:16的氨基酸序列定义的VHCDR3。

3. 如权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗F1t-1抗体或其抗原结合片段包含:

由SEQ ID NO:21的氨基酸序列定义的VLCDR1,
由SEQ ID NO:24的氨基酸序列定义的VLCDR2,
由SEQ ID NO:27的氨基酸序列定义的VLCDR3,
由SEQ ID NO:2的氨基酸序列定义的VHCDR1,
由SEQ ID NO:7的氨基酸序列定义的VHCDR2,以及
由SEQ ID NO:17的氨基酸序列定义的VHCDR3。

4. 如权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗Flt-1抗体或其抗原结合片段包含:

由SEQ ID NO:21的氨基酸序列定义的VLCDR1,
由SEQ ID NO:24的氨基酸序列定义的VLCDR2,
由SEQ ID NO:26的氨基酸序列定义的VLCDR3,
由SEQ ID NO:3的氨基酸序列定义的VHCDR1,
由SEQ ID NO:12的氨基酸序列定义的VHCDR2,以及
由SEQ ID NO:17的氨基酸序列定义的VHCDR3。

5. 如权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗Flt-1抗体或其抗原结合片段包含:

由SEQ ID NO:21的氨基酸序列定义的VLCDR1,
由SEQ ID NO:24的氨基酸序列定义的VLCDR2,
由SEQ ID NO:28的氨基酸序列定义的VLCDR3,
由SEQ ID NO:2的氨基酸序列定义的VHCDR1,
由SEQ ID NO:8的氨基酸序列定义的VHCDR2,以及
由SEQ ID NO:17的氨基酸序列定义的VHCDR3。

6. 如权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段选自由以下组成的组: IgG、F(ab')₂、F(ab)₂、Fab'、Fab、ScFv、双抗体、三抗体和四抗体。

7. 如权利要求6所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段是IgG。

8. 如权利要求7所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段是IgG1。

9. 如权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段是单克隆抗体,其中所述单克隆抗体含有人Fc区。

10. 如权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段不结合至VEGFR2和/或VEGFR3。

11. 一种药物组合物,其包含如权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段以及药学上可接受的载体。

12. 如权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段在制备用于治疗杜氏肌营养不良的药物中的用途。

13. 如权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段在制备用于治疗患有杜氏肌营养不良(DMD)的受试者的药物中的用途,以使得DMD的至少一种症状或特征在强度、严重程度或频率方面降低或延迟发作。

14. 如权利要求13所述的用途,其中所述抗体或其抗原结合片段经胃肠外施用。

15. 如权利要求14所述的用途,其中所述胃肠外施用选自静脉内、皮内、鞘内、吸入、经皮(局部)、眼内、肌内、皮下和/或经粘膜施用。

16. 如权利要求15所述的用途,其中所述胃肠外施用是静脉内施用。

17. 如权利要求15所述的用途,其中所述胃肠外施用是皮下施用。

18. 如权利要求13所述的用途,其中所述抗体或其抗原结合片段每日一次、每周两次、

每周一次或每月一次施用。

19. 如权利要求18所述的用途,其中所述抗体或其抗原结合片段每周两次施用。

20. 如权利要求13所述的用途,其中所述抗体或其抗原结合片段的有效量是大约1mg/kg至50mg/kg的剂量。

21. 如权利要求20所述的用途,其中所述剂量是大约1mg/kg。

22. 如权利要求20所述的用途,其中所述剂量是大约3mg/kg。

23. 如权利要求20所述的用途,其中所述剂量是大约10mg/kg。

24. 如权利要求1-5中任一项所述的抗体或其抗原结合片段在制备用于治疗组织纤维化的药物中的用途。

25. 如权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗F1t-1抗体或其抗原结合片段包含:

(a) 轻链可变(VL)区和重链可变(VH)区,所述VL区由SEQ ID NO:60的氨基酸序列定义,所述VH区由SEQ ID NO:45的氨基酸序列定义;

(b) 轻链和重链,所述轻链由SEQ ID NO:76的氨基酸序列定义,所述重链由SEQ ID NO:71的氨基酸序列定义,

(c) 轻链和重链,所述轻链由SEQ ID NO:85的氨基酸序列定义,所述重链由SEQ ID NO:72的氨基酸序列定义,

(d) 轻链和重链,所述轻链由SEQ ID NO:84的氨基酸序列定义,所述重链由SEQ ID NO:71的氨基酸序列定义,

(e) 轻链和重链,所述轻链由SEQ ID NO:86的氨基酸序列定义,所述重链由SEQ ID NO:73的氨基酸序列定义,或

(f) 轻链和重链,所述轻链由SEQ ID NO:83的氨基酸序列定义,所述重链由SEQ ID NO:70的氨基酸序列定义。

用于治疗杜氏肌营养不良的抗FLT-1抗体

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2015年4月7日提交的美国临时申请序列号62/144,251和2016年3月14日提交的美国临时申请序列号62/307,645的优先权,所述临时申请各自的公开内容特此以引用的方式并入。

[0003] 背景

[0004] 杜氏肌营养不良 (DMD) 是一种X连锁隐性病症,其影响估计1:3600男性出生者,估计全世界有50,000名受影响的个体。所述病症的特征是肌肉的进行性消耗,并且受影响的儿童到他们13岁时依赖轮椅。受影响的个体通常在3岁时出现症状,其中此类个体的中值存活期介于25与30岁之间。由于膈肌无力和心肌病所致的呼吸衰竭是死亡的常见原因。

[0005] DMD是由肌营养不良蛋白基因中的突变引起的。肌营养不良蛋白基因位于X染色体上并且编码蛋白质肌营养不良蛋白。肌营养不良蛋白负责通过肌营养不良蛋白聚糖复合物将肌肉纤维的收缩机制(肌动蛋白-肌球蛋白复合物)连接至周围的细胞外基质。肌营养不良蛋白基因的突变导致肌营养不良蛋白的改变或不存在以及异常肌膜(sarcolemal membrane)功能。虽然男性和女性均可携带肌营养不良蛋白基因的突变,但女性很少受DMD的影响。

[0006] DMD的一个特征是受影响组织的局部缺血。局部缺血是对组织或器官的供血的限制或减少,从而导致用于细胞代谢的氧和营养物需要的不足。局部缺血通常由血管的收缩或阻塞引起,从而导致对组织或器官的损伤或组织或器官的功能障碍。局部缺血的治疗旨在增加到受影响的组织或器官的血流量。

[0007] 目前,尚无法治愈DMD。已经研究了若干治疗途径,包括基因疗法和皮质类固醇施用,然而仍然需要用于DMD患者的替代物。

[0008] 发明概述

[0009] 本发明尤其提供了用于基于抗F1t-1抗体疗法治疗肌营养不良、具体地说杜氏肌营养不良 (DMD) 和/或贝克肌营养不良 (Becker muscular dystrophy) 的改进的方法和组合物。如下文实施例中所描述,本发明部分基于以下发现:抗F1t-1抗体或其抗原结合片段能够抑制VEGF和其他配体结合至F1t-1受体,从而增加可用于结合至VEGF受体的VEGF和/或其他配体的量。增加VEGF的可用性促进血管生成,伴随到肌肉的血流量增加以对抗功能性局部缺血并产生DMD的结构和功能特征的改善。实际上,如本发明实施例中所示,本发明人已经证明,施用抗F1t-1抗体改善了肌肉病理的测量值(例如,改善的血管生成、减少的纤维化、减少的坏死)。因此,本发明提供用于治疗DMD的安全且有效的基于抗体的治疗剂。

[0010] 一方面,本发明提供特异性地结合至人F1t-1的抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含一个或多个互补决定区(CDR),所述互补决定区选自由以下组成的组:可变轻(VL)链CDR1,其由与SEQ ID NO:19至SEQ ID NO:21中的任一个具有至少80%同一性的氨基酸序列定义;VL CDR2,其由与SEQ ID NO:22至SEQ ID NO:24中的任一个具有至少80%同一性的氨基酸序列定义;VL CDR3,其由与SEQ ID NO:25至SEQ ID NO:34中的任一个具有至少80%同一性的氨基酸序列定义;可变重(VH)链CDR1,其由与SEQ ID NO:1至SEQ

ID NO:4中的任一个具有至少80%同一性的氨基酸序列定义;VH CDR2,其由与SEQ ID NO:5至SEQ ID NO:14中的任一个具有至少80%同一性的氨基酸序列定义;以及VH CDR3,其由与SEQ ID NO:15至SEQ ID NO:18中的任一个具有至少80%同一性的氨基酸序列定义。

[0011] 在一些实施方案中,所述一个或多个CDR包括VL CDR3,其由与SEQ ID NO:25至SEQ ID NO:34中的任一个具有至少80%同一性的氨基酸序列定义;以及VH CDR3,其由与SEQ ID NO:15至SEQ ID NO:18中的任一个具有至少80%同一性的氨基酸序列定义。

[0012] 在另一个实施方案中,所述一个或多个CDR包括VL CDR1,其由与SEQ ID NO:19至SEQ ID NO:21中的任一个具有至少80%同一性的氨基酸序列定义;VL CDR2,其由与SEQ ID NO:22至SEQ ID NO:24中的任一个具有至少80%同一性的氨基酸序列定义;以及VL CDR3,其由与SEQ ID NO:25至SEQ ID NO:34中的任一个具有至少80%同一性的氨基酸序列定义。在一个具体实施方案中,VL链包含分别由SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:22和SEQ ID NO:25的氨基酸序列定义的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在另一个实施方案中,所述VL链包含分别由SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:23和SEQ ID NO:25的氨基酸序列定义的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在另一个实施方案中,所述VL链包含分别由SEQ ID NO:21和SEQ ID NO:24的氨基酸序列定义的VL CDR1和VL CDR2,以及由SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33或SEQ ID NO:34的氨基酸序列定义的VL CDR3。在一个具体实施方案中,所述VL链包含分别由SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:24和SEQ ID NO:32的氨基酸序列定义的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。

[0013] 在其他实施方案中,所述一个或多个CDR包括VH CDR1,其由与SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:4中的任一个具有至少80%同一性的氨基酸序列定义;VH CDR2,其由与SEQ ID NO:5至SEQ ID NO:14中的任一个具有至少80%同一性的氨基酸序列定义;以及VH CDR3,其由与SEQ ID NO:15至SEQ ID NO:18中的任一个具有至少80%同一性的氨基酸序列定义。在一个具体实施方案中,所述VH链包含分别由SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:15的氨基酸序列定义的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3。在另一个实施方案中,所述VH链包含分别由SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:6和SEQ ID NO:16的氨基酸序列定义的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3。在另一个实施方案中,所述VH链包含分别由SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:10和SEQ ID NO:18的氨基酸序列定义的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3。在另一个实施方案中,所述VH链包含分别由SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:17的氨基酸序列定义的VH CDR1和VH CDR3,以及由SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:13或SEQ ID NO:14的氨基酸序列定义的VH CDR2。在另一个实施方案中,所述VH链包含分别由SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:17的氨基酸序列定义的VH CDR1和VH CDR3,以及由SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:12的氨基酸序列定义的VH CDR2。在另一个实施方案中,所述VH链包含分别由SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:9和SEQ ID NO:17的氨基酸序列定义的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3。在一个具体实施方案中,所述VH链包含分别由SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:17的氨基酸序列定义的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3。

[0014] 另一方面,本发明提供特异性地结合至人F1t-1的抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含:(i)轻链可变(VL)区,其包含与SEQ ID NO:49至SEQ ID NO:61中的任一个具有至少80%同一性的氨基酸序列;和/或(ii)重链可变(VH)区,其包含与SEQ ID NO:35至SEQ ID NO:48中的任一个具有至少80%同一性的氨基酸序列。在一个具体实施方

案中,所述VL区包含SEQ ID NO:60的氨基酸序列,并且所述VH区包含SEQ ID NO:45的氨基酸序列。

[0015] 在一些实施方案中,所述抗体还包含重链恒定区,所述重链恒定区包含与SEQ ID NO:87至SEQ ID NO:89中的任一个具有至少80%同一性的氨基酸序列。

[0016] 另一方面,本发明提供特异性地结合至人F1t-1的抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含:(i)轻链,其包含与SEQ ID NO:75至SEQ ID NO:86中的任一个具有至少80%同一性的氨基酸序列;和/或(ii)重链,其包含与SEQ ID NO:62至SEQ ID NO:74中的任一个具有至少80%同一性的氨基酸序列。在一个具体实施方案中,所述轻链包含SEQ ID NO:76的氨基酸序列,并且所述重链包含SEQ ID NO:71的氨基酸序列。

[0017] 在另一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段选自自由以下组成的组:IgG、F(ab')₂、F(ab)₂、Fab'、Fab、ScFv、双抗体(diabody)、三抗体(triabody)和四抗体(tetrabody)。在一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段是IgG。在另一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段是IgG1。在另一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段是单克隆抗体。在一个具体实施方案中,所述抗体是人源化单克隆抗体。在另一个实施方案中,所述人源化单克隆抗体含有人Fc区。在一些实施方案中,Fc区含有增强Fc区与FcRn受体之间的结合亲和力以使得抗体的体内半衰期延长的一个或多个突变。在另一个实施方案中,所述Fc区含有在对应于人IgG1的Leu 234、Leu 235和/或Gly 237的位置处的一个或多个突变。

[0018] 在一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段不结合至VEGF R2和/或VEGF R3。在另一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段不结合至小鼠或猴F1t-1。

[0019] 另一方面,本发明提供一种分离的抗体或其抗原结合片段,其识别包含以下氨基酸序列的肽或其片段,所述氨基酸序列对应于SEQ ID NO:90的位置139至148、位置139至153、位置178至206、位置199至204以及位置128至138。在一个实施方案中,所述肽由以下氨基酸序列组成,所述氨基酸序列对应于SEQ ID NO:90的位置130至138、位置141至148、位置141至153和位置193至206。

[0020] 另一方面,本发明提供一种与任何抗F1t-1抗体或其抗原结合片段竞争的分离的抗体或其抗原结合片段。

[0021] 另一方面,本发明提供包含抗F1t-1抗体或其抗原结合片段和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0022] 另一方面,本发明提供编码本发明的抗体或其抗原结合片段的CDR、VL区、VH区、轻链和/或重链的多核苷酸。在一个实施方案中,本发明提供包含所述多核苷酸的表达载体。在另一个实施方案中,本发明提供一种包含所述多核苷酸或所述表达载体的宿主细胞。在一个具体实施方案中,本发明提供制备特异性地结合至人F1t-1的抗体或其抗原结合片段的方法,所述方法包括培养所述宿主细胞。在另一个实施方案中,杂交瘤细胞产生所述抗体或其抗原结合片段。

[0023] 另一方面,本发明提供用于治疗F1t-1介导的疾病、病症或病状的方法,所述方法包括向需要治疗的受试者施用抗F1t-1抗体或其抗原结合片段。在一个具体实施方案中,所述F1t-1介导的疾病、病症或病状是杜氏肌营养不良、贝克肌营养不良、支气管肺发育不良、先兆子痫或慢性肾病。

[0024] 另一方面,所述方法提供治疗杜氏肌营养不良 (DMD) 的方法,所述方法包括向患有或易患DMD的受试者施用有效量的抗F1t-1抗体或其抗原结合片段,以使得DMD的至少一种症状或特征在强度、严重程度或频率方面降低或延迟发作。在一个实施方案中,所述方法还包括向所述受试者施用一种或多种另外的治疗剂。在一个具体实施方案中,所述另外的治疗剂选自以下组成的组:泼尼松(prednisone)、地夫可特(deflazacort)、卵泡抑素、RNA调节治疗剂、外显子跳跃治疗剂(exon-skipping therapeutic)和基因疗法。

[0025] 在一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段经胃肠外施用。在一些实施方案中,胃肠外施用选自静脉内、皮内、鞘内、吸入、经皮(局部)、眼内、肌肉内、皮下和/或经粘膜施用。在一个具体实施方案中,所述胃肠外施用是静脉内施用。在另一个实施方案中,所述胃肠外施用是皮下施用。

[0026] 在一些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段每日一次、每周两次、每周一次或每月一次施用。在一个具体实施方案中,抗体或其抗原结合片段每周两次施用。

[0027] 在另一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段的有效量是大约1mg/kg至50mg/kg的剂量。在一个具体实施方案中,所述剂量是大约1mg/kg、3mg/kg或10mg/kg。

[0028] 在一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段的施用产生相对于对照,减少的纤维化和/或坏死。在另一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段的施用产生相对于对照,受试者的肌肉中的改善的血管生成。在另一个实施方案中,所述改善的血管生成由肌肉病理上的血流量增加、血清中的VEGF水平增加、血清中的肌酸激酶(CK)水平降低、通过IHC测得的增加的CD31分数和/或血清中的sF1t-1水平降低反映。在另一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段的施用产生相对于对照改善的肌肉功能。在另一个实施方案中,所述改善的肌肉功能由改善的肌力和/或抗疲劳性反映。

[0029] 另一方面,本发明提供一种治疗组织纤维化的方法,所述方法包括向需要治疗的受试者施用有效量的抗F1t-1抗体或其抗原结合片段。

[0030] 附图简述

[0031] 当连同附图一起阅读时,将从各个说明性实施方案的以下描述更全面地理解本文所述的本教义。应理解,下文描述的附图仅是出于说明目的,并且不意图以任何方式限制本教义的范围。

[0032] 图1A示出描绘在以10mg/kg的剂量向小鼠静脉内施用抗F1t-1抗体13B4后所述抗体的清除的示例性结果。

[0033] 图1B示出描绘在以10mg/kg的剂量向小鼠静脉内施用抗F1t-1抗体10G12后所述抗体的清除的示例性结果。

[0034] 图2A示出描绘峰值血清抗F1t-1抗体水平的示例性结果。图2B示出描绘谷值血清抗F1t-1抗体水平的示例性结果。

[0035] 图3示出描绘在向mdx小鼠施用抗F1t-1抗体(13B4或10G12)、同种型对照抗体、商业抗体(Angio)或单独媒介物后,血清中的游离可溶性F1t-1(sF1t-1)水平降低的示例性结果。

[0036] 图4示出描绘在向mdx小鼠施用抗F1t-1抗体(13B4或10G12)、同种型对照抗体、商业抗体(Angio)或单独媒介物后,血清VEGF水平增加的示例性结果。

[0037] 图5A-5D示出从施用抗F1t-1抗体(13B4或10G12)、同种型对照抗体或商业抗体

(Angio)的mdx小鼠的膈肌获得的组织切片的CD31染色的示例性结果。

[0038] 图6A示出作为从膈肌获得的组织切片中的总染色面积的百分比的CD31阳性面积的定量的示例性结果。图6B示出作为从胫骨前肌(TA)肌肉获得的组织切片中的总染色面积的百分比的CD31阳性面积的定量的示例性结果。

[0039] 图6B示出作为从施用抗F1t-1抗体的mdx小鼠的胫骨前肌(TA)肌肉获得的组织切片中的总染色面积的百分比的CD31阳性面积的定量的示例性结果。

[0040] 图7示出描绘通过ELISA测定抗F1t-1抗体与重组sF1t-1的结合的示例性结果。

[0041] 图8示出描绘在竞争ELISA测定中通过抗F1t-1抗体抑制sF1t-1与VEGF的结合的示例性结果。

[0042] 图9示出描绘通过抗F1t-1抗体挽救VEGF R2的磷酸化的示例性结果。在sF1t-1和抗F1t-1抗体存在下用VEGF处理人原代静脉内皮细胞(HUVEC)并测定VEGF R2磷酸化水平。挽救百分比指示相对于用VEGF和单独sF1t-1(即,无抗F1t-1抗体)处理HUVEC时的VEGF R2的磷酸化水平的VEGF R2的磷酸化水平。

[0043] 图10示出描绘在竞争ELISA测定中通过抗F1t-1抗体抑制可溶性F1t-1与VEGF的结合的示例性结果。

[0044] 图11示出在以10mg/kg的剂量向小鼠静脉内施用抗F1t-1抗体后的672小时内来自血清的抗F1t-1抗体的清除的示例性结果。

[0045] 图12A-12C示出来自膈肌的组织切片的CD31染色的示例性结果。图12D-12F示出从胫骨前肌获得的组织切片的CD31染色的示例性结果。

[0046] 图13A-13C示出在施用抗F1t-1抗体27H9、13B4和21B3后的256小时的时间过程中,所述抗体在小鼠的膈肌、胫骨肌和腓肠肌中的示例性生物分布。

[0047] 图14A示出描绘在峰值暴露时的峰值抗F1t-1抗体21B3水平的示例性结果。图14B示出描绘谷值抗F1t-1抗体21B3水平的示例性结果。

[0048] 图15示出描绘在向mdx小鼠施用抗F1t-1抗体21B3后游离sF1t-1的示例性结果。

[0049] 图16示出描绘在向mdx小鼠施用抗F1t-1抗体21B3后VEGF水平的示例性结果。

[0050] 图17A-17E示出从施用抗F1t-1抗体21B3或同种型对照抗体的mdx小鼠的膈肌获得的组织切片的CD31染色的示例性结果。

[0051] 图18示出从施用抗F1t-1抗体21B3或同种型对照抗体的mdx小鼠的膈肌获得的组织切片中标准化的CD31阳性百分比的定量的示例性结果。

[0052] 图19A-19E示出从施用抗F1t-1抗体21B3或同种型对照抗体的mdx小鼠的胫骨前肌获得的组织切片的CD31染色的示例性结果。

[0053] 图20示出从施用抗F1t-1抗体21B3或同种型对照抗体的mdx小鼠的胫骨前肌获得的组织切片中标准化的CD31阳性百分比的定量的示例性结果。

[0054] 图21A示出用于测定去糖基化的21B3抗体的分子量的反相液相色谱/质谱(RP-LC/MS)分析的示例性结果。图21B示出重链的糖基化模式的分析的示例性结果。

[0055] 图22A和22B示出描绘通过抗F1t-1抗体挽救VEGF R2的磷酸化的示例性结果。在sF1t-1和抗F1t-1抗体存在下用VEGF处理人原代静脉内皮细胞(HUVEC)并测定VEGF R2磷酸化水平。挽救百分比指示相对于用VEGF和单独sF1t-1(即,无抗F1t-1抗体)处理HUVEC时的VEGF R2的磷酸化水平的VEGF R2的磷酸化水平。

- [0056] 图23示出描绘通过ELISA测定抗F1t-1抗体与重组sF1t-1的结合的示例性结果。
- [0057] 图24示出描绘mdx小鼠中游离抗F1t-1抗体21B3和同种型对照抗体的血清水平的示例性结果。
- [0058] 图25示出描绘用抗F1t-1抗体21B3或同种型对照抗体处理的mdx小鼠中游离sF1t-1的血清水平的示例性结果。
- [0059] 图26示出描绘用抗F1t-1抗体21B3或同种型对照抗体处理的mdx小鼠中VEGF的血清水平的示例性结果。
- [0060] 图27A-27H示出从施用抗F1t-1抗体21B3或媒介物对照持续6 (27A-27D) 或12 (27E-27H) 周的mdx小鼠的膈肌获得的组织切片的CD31染色的示例性结果。
- [0061] 图28A-28H示出从施用抗F1t-1抗体21B3或媒介物对照持续6周 (28A-28D) 或12周 (28E-28H) 的mdx小鼠的腓肠肌获得的组织切片的CD31染色的示例性结果。
- [0062] 图29A-29H示出从施用抗F1t-1抗体21B3或媒介物对照持续6周 (29A-29D) 或12周 (29E-29H) 的mdx小鼠的胫骨肌获得的组织切片的CD31染色的示例性结果。
- [0063] 图30A-30C示出从施用抗F1t-1抗体21B3或媒介物对照抗体持续6周或12周的mdx小鼠的膈肌、腓肠肌和胫骨肌获得的组织切片中CD31染色的阳性百分比的定量的示例性结果。
- [0064] 图31A-31H示出从施用抗F1t-1抗体21B3或媒介物对照持续6周 (31A-31D) 或12周 (31E-31H) 的mdx小鼠的膈肌获得的组织切片的I型胶原蛋白免疫组织化学染色的示例性结果。
- [0065] 图32A-32H示出从施用抗F1t-1抗体21B3或媒介物对照持续6周 (32A-32D) 或12周 (32E-32H) 的mdx小鼠的腓肠肌获得的组织切片的I型胶原蛋白免疫组织化学染色的示例性结果。
- [0066] 图33A-33H示出从施用抗F1t-1抗体21B3或媒介物对照持续6周 (33A-33D) 或12周 (33E-33H) 的mdx小鼠的胫骨肌获得的组织切片的I型胶原蛋白免疫组织化学染色的示例性结果。
- [0067] 图34A-34C示出从施用抗F1t-1抗体21B3或媒介物对照抗体持续6周或12周的mdx小鼠的膈肌、腓肠肌和胫骨肌获得的组织切片中I型胶原蛋白染色的阳性百分比的定量的示例性结果。
- [0068] 图35A和35B示出施用抗F1t-1抗体21B3或媒介物对照抗体持续6周或12周的mdx小鼠的腓肠肌的坏死百分比的示例性结果。
- [0069] 图36示出描绘比较单独人sF1t-1的氢/氘交换与人sF1t-1和抗F1t-1抗体 (21B3) 混合物的氢/氘交换的差示热图的示例性结果。灰色: 无氘保护; 蓝色: 在Fab结合后的氘保护。
- [0070] 图37示出描绘比较单独人sF1t-1的氢/氘交换与人sF1t-1和抗F1t-1抗体 (21C6) 混合物的氢/氘交换的差示热图的示例性结果。灰色: 无氘保护; 蓝色: 在Fab结合后的氘保护。
- [0071] 图38A-3E示出描绘含有来自表位区域的氨基酸残基的鉴定的肽的MS/MS光谱的示例性结果。
- [0072] 定义

[0073] 为了更容易地理解本公开,以下首先对某些术语进行定义。对于以下术语和其他术语的另外的定义在整个说明书中列出。

[0074] 亲和力:如本领域中所已知,“亲和力”是特定配体结合至其配偶体的紧密性的度量。在一些实施方案中,所述配体或配偶体是F1t-1。在一些实施方案中,所述配体或配偶体是可溶性F1t-1。在一些实施方案中,所述配体或配偶体是重组F1t-1。在一个具体实施方案中,所述配体或配偶体是人sF1t-1。在一个具体实施方案中,所述配体或配偶体是重组sF1t-1。在其他实施方案中,所述配体或配偶体是抗F1t-1抗体。亲和力可以不同方式来测量。在一些实施方案中,亲和力通过定量测定来测量。在一些此类实施方案中,结合配偶体浓度可以被固定为超过配体浓度,以便模拟生理条件。或者或另外,在一些实施方案中,结合配偶体浓度和/或配体浓度可以改变。在一些此类实施方案中,可以将亲和力与可比较条件(例如浓度)下的参考进行比较。

[0075] 亲和力成熟(或亲和力成熟抗体):如本文所用,术语“亲和力成熟”或“亲和力成熟抗体”是指在其一个或多个CDR中具有一个或多个变化的抗体,所述变化引起与不具有那些变化的亲本抗体相比,所述抗体对抗原的亲和力提高。在一些实施方案中,亲和力成熟抗体将对靶抗原具有纳摩尔或甚至皮摩尔亲和力。亲和力成熟抗体可通过本领域中已知的多种程序中的任一种产生。Mark等,BioTechnology10:779-783(1992)描述通过 V_H 和 V_L 结构域改组进行亲和力成熟。对CDR和/或框架残基的随机诱变由以下文献描述:Barbas等,Proc.Nat.Acad.Sci.U.S.A.91:3809-3813(1994);Schier等,Gene 169:147-155(1995);Yelton等,J.Immunol.155:1994-2004(1995);Jackson等,J.Immunol.154(7):3310-9(1995);以及Hawkins等,J.Mol.Biol.226:889-896(1992)。

[0076] 改善:如本文所用,术语“改善”是指预防、减轻或缓解受试者的状态或所述状态的改善。改善包括但不要求疾病病状的完全恢复或完全预防。

[0077] 动物:如本文所用,术语“动物”是指动物界的任何成员。在一些实施方案中,“动物”是指处于任何发育阶段的人。在一些实施方案中,“动物”是指处于任何发育阶段的非人动物。在某些实施方案中,非人动物是哺乳动物(例如,啮齿动物、小鼠、大鼠、兔、猴、狗、猫、绵羊、牛、灵长类动物和/或猪)。在一些实施方案中,动物包括但不限于哺乳动物、鸟类、爬行动物、两栖动物、鱼、昆虫和/或蠕虫。在一些实施方案中,动物可以是转基因动物、基因工程改造的动物和/或克隆。

[0078] 抗体:如本文所用,术语“抗体”是指任何免疫球蛋白,不论天然的或全部或部分合成产生的。维持特异性结合能力的其所有衍生物也包括在所述术语中。所述术语也涵盖具有与免疫球蛋白结合结构域同源或大部分同源的结合结构域的任何蛋白质。此类蛋白质可源于天然来源或部分或全部合成产生。抗体可以是单克隆或多克隆的。抗体可以是任何免疫球蛋白同种型的成员,包括任何人同种型:IgG、IgM、IgA、IgD和IgE。在某些实施方案中,抗体可以是IgG免疫球蛋白类别的成员(例如,IgG1、IgG2、IgG3等)。在一些实施方案中,抗体可以是人抗体。在一些实施方案中,抗体可以是人源化抗体。

[0079] 如本领域普通技术人员所已知,在自然界中产生的抗体通常包含四条多肽链,通过二硫键互连的两条重(H)链和两条轻链(L)链。每条重链和轻链由可变区(分别在本文中缩写为HCVR、 V_H 或 V_H 和LCVR、 V_L 或 V_L)和恒定区组成。重链的恒定区包含 C_H1 、 C_H2 和 C_H3 结构域(以及任选地在IgM和IgE的情况下, C_H4 结构域)。轻链的恒定区包含一个结构域, C_L 。 V_H 和 V_L

区还含有称为互补决定区 (CDR) 的高变区, 其间散布着更保守的区域, 称为框架区 (FR)。每个 V_H 和 V_L 由三个CDR和四个FR组成, 其按以下列顺序从氨基端排列至羧基端: FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。重链和轻链的结合区含有与抗原相互作用的结合结构域。抗体的恒定区可以介导免疫球蛋白与宿主组织或因子的结合, 包括免疫系统的不同细胞 (例如, 效应细胞) 以及经典补系统的第一组分 (C1q)。

[0080] 抗原结合部分: 如本文所用, 术语“抗原结合部分”或“抗原结合片段”是指抗体的保留特异性地结合至抗原 (例如, Flt-1) 的能力的一个或多个片段或部分。抗原结合部分的实例包括 (i) Fab片段, 一种由 V_H 、 V_L 、 C_H1 和 C_L 结构域组成的单价片段; (ii) $F(ab')_2$ 片段, 一种包含由二硫桥在铰链区连接的两个Fab片段的双价片段; (iii) 由 V_H 和 C_H1 结构域组成的Fd片段; (iv) 由抗体单臂的 V_H 和 V_L 结构域组成的Fv片段; (v) 包含单个可变结构域的dAb片段 (Ward等, (1989) *Nature* 341:544-546); (vi) 分离的互补决定区 (CDR); (vii) Fab'片段, 其基本上是具有铰链区的一部分的Fab; (viii) 纳米抗体, 含有单个可变结构域和两个恒定结构域的重链可变区。此外, 尽管Fv片段的两个结构域 (V_H 和 V_L) 由单独基因编码, 但它们可使用重组方法由合成接头接合, 所述接头能够使它们制成其中 V_H 和 V_L 配对以形成单价分子的单一蛋白质链 (称为单链Fv (scFv); 参见例如Bird等, (1988) *Science* 242:423-426; 和Huston等, (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883)。抗体的抗原结合片段可任选地包括单链抗体片段。或者或另外, 抗体的抗原结合片段可包括例如通过二硫键连接在一起的多个链。抗体的抗原结合片段可任选地包括多分子复合物。功能性抗体片段通常包含至少约50个氨基酸, 并且更通常包含至少约200个氨基酸。

[0081] 在一些实施方案中, 抗体片段含有亲本抗体的足够序列, 在所述亲本抗体中所述抗体片段是与所述亲本抗体结合至相同抗原的片段; 在一些实施方案中, 片段以与亲本抗体可比较的亲和力结合至所述抗原和/或与亲本抗体竞争结合至所述抗原。

[0082] 本领域技术人员将理解, 术语“抗体片段”并不意味着并且不限于任何特定的产生模式。可通过使用任何适当的方法产生抗体片段, 包括但不限于完整抗体的裂解、化学合成和重组产生。以与完整抗体相同的方式筛选片段的效用。

[0083] 大约或约: 如本文所用, 在应用于一个或多个目标值时, 术语“大约”或“约”是指类似于所阐述的参考值的值。在某些实施方案中, 术语“大约”或“约”是指在所阐述的参考值的任一方向上的 (大于或小于) 25%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或更小范围内的值范围, 除非另外说明或以另外的方式从上下文显而易见 (除了这样的数值将超过可能值的100%的情况)。

[0084] 与……关联: 如果一个事件或实体的存在、水平和/或形式与另一个事件或实体的存在、水平和/或形式相关, 则两个事件或实体彼此“关联”, 如所述术语在本文中所用。例如, 如果特定实体 (例如, 多肽) 的存在、水平和/或形式与特定疾病、病症或/或病状的发生率和/或易感性相关 (例如, 跨相关群体), 则认为所述特定实体与所述疾病、病症或病状关联。在一些实施方案中, 如果两个或更多个实体直接或间接地相互作用, 则它们是彼此物理上“关联的”, 以使得它们为且保持彼此物理接近。在一些实施方案中, 彼此物理上关联的两个或更多个实体彼此共价连接; 在一些实施方案中, 彼此物理上关联的两个或更多个实体不是彼此共价连接的, 而是例如通过氢键、范德华相互作用、疏水相互作用、磁性及其组合非共价缔合的。

[0085] 载体或稀释剂:如本文所用,术语“载体”和“稀释剂”是指对制备药物制剂有用的药学上可接受的(例如,对于向人施用来说安全且非毒性的)载体或稀释性物质。示例性稀释剂包括无菌水、抑菌注射用水(BWFI)、pH缓冲溶液(例如磷酸盐缓冲盐水)、无菌盐水溶液、林格氏溶液或葡萄糖溶液。

[0086] CDR:如本文所用,是指抗体可变区内的互补决定区。在重链和轻链的各可变区中存在三个CDR,其被指定为各可变区的CDR1、CDR2和CDR3。“一组CDR”或“CDR组”是指在能够结合抗原的单个可变区中存在的三个或六个CDR的组或能够结合抗原的同源重链和轻链可变区的CDR。本领域中已经确立了用于限定CDR边界的某些系统(例如,Kabat、Chothia等);本领域的技术人员了解这些系统之间的差异,并且能够在理解 and 实践所要求保护的发明所需的程度上理解CDR边界。

[0087] 嵌合抗体:如本文所用,是指其氨基酸序列包含在第一物种中发现的 V_H 和 V_L 区序列以及在与第一物种不同的第二物种中发现的恒定区序列的抗体。在许多实施方案中,嵌合抗体具有与人恒定区连接的鼠 V_H 和 V_L 区。在一些实施方案中,具有与非人恒定区(例如,小鼠恒定区)连接的人 V_H 和 V_L 区的抗体被称为“逆嵌合抗体”。

[0088] 剂型:如本文所用,术语“剂型”和“单位剂型”是指用于待治疗患者的治疗性蛋白(例如,抗体)的物理离散单位。每个单位含有经计算产生所需治疗作用的预定量的活性物质。然而,将理解的是,组合物的总剂量将由主治医师在合理医学判断的范围内决定。

[0089] 功能障碍:如本文所用,术语“功能障碍”是指异常功能。分子(例如,蛋白质)的功能障碍可由与这种分子相关的活性的增加或减少引起。分子的功能障碍可由与分子本身或与与分子直接或间接相互作用或调节分子的其他分子相关的缺陷引起。

[0090] 表位:如本文所用,包括由免疫球蛋白(例如抗体、其抗体片段、受体)结合组分特异性识别的任何部分。在一些实施方案中,表位由抗原上的多个化学原子或基团组成。在一些实施方案中,当抗原采用相关的三维构象时,此类化学原子或基团是表面暴露的。在一些实施方案中,当抗原采用这种构象时,此类化学原子或基团在空间中物理上彼此接近。在一些实施方案中,当抗原采用替代构象(例如,线性化)时,至少一些此类化学原子或基团彼此物理上分离。

[0091] Fc区:如本文所用,术语“Fc区”是指两个“Fc多肽”的二聚体,每个“Fc多肽”包含抗体中排除第一恒定区免疫球蛋白结构域的恒定区。在一些实施方案中,“Fc区”包括通过一个或多个二硫键、化学接头或肽接头连接的两个Fc多肽。“Fc多肽”是指IgA、IgD和IgG的最后两个恒定区免疫球蛋白结构域,以及IgE和IgM的最后三个恒定区免疫球蛋白结构域,并且还可包含这些结构域的N末端的柔性铰链的部分或全部。对于IgG,“Fc多肽”包含免疫球蛋白结构域C γ 2和C γ 3,以及C γ 1与C γ 2之间的铰链的下部。虽然Fc多肽的边界可变化,但人IgG重链Fc多肽通常被定义为包含起始于T223或C226或P230至其羧基末端的残基,其中编号是根据Kabat等,(1991,NIH Publication 91-3242, National Technical Information Services, Springfield, VA)中的EU索引。对于IgA, Fc多肽包含免疫球蛋白结构域C α 2和C α 3,以及C α 1(C α 1)与C α 2之间的铰链的下部。Fc区可以是合成的、重组的、或产生自天然来源如IVIG。

[0092] 框架或框架区:如本文所用,是指可变区减去CDR的序列。因为CDR序列可通过不同的系统确定,所以框架序列同样受到相应的不同解释。六个CDR也将重链和轻链上的框架区

分成各链上的四个子区域 (FR1、FR2、FR3和FR4)，其中CDR1位于FR1与FR2之间，CDR2位于FR2与FR3之间，并且CDR3位于FR3与FR4之间。在不将特定子区域指定为FR1、FR2、FR3或FR4的情况下，如其他所提及的框架区表示单一天然存在的免疫球蛋白链的可变区内的组合FR。如本文所用，FR表示四个子区域中的一个，FR1例如表示最靠近可变区域的氨基末端和相对于CDR1的5'的第一框架区域，并且FRs表示构成框架区域的两个或更多个子区域。

[0093] 半衰期：如本文所用，术语“半衰期”是诸如蛋白质浓度或活性的量下降至其在一段时间开始时测量的值的一半所需的时间。

[0094] 高亲和力：如本文所用，当提及IgG型抗体时，术语“高亲和力”是指对Flt-1的结构域具有 10^{-8} M或更小、更优选 10^{-9} M或更小且甚至更优选 10^{-10} M或更小的 K_D 的抗体。然而，对于其他抗体同种型，“高亲和力”结合可发生变化。例如，对于IgM同种型，“高亲和力”结合是指具有 10^{-7} M或更小、更优选 10^{-8} M或更小、甚至更优选 10^{-9} M或更小的 K_D 的抗体。

[0095] 人抗体：如本文所用，意图包括具有自人免疫球蛋白序列产生（或组装）的可变区和恒定区的抗体。在一些实施方案中，尽管抗体（或抗体组分）的氨基酸序列包含不由人种系免疫球蛋白序列编码的残基或元件（例如，包含例如可能（最初）已经通过体外随机或位点特异性诱变或体内体细胞突变引入的序列变异），例如在一个或多个CDR中且特别是CDR3中，但是所述抗体（或抗体组分）可被认为是“人的”。

[0096] 人单克隆抗体：如本文所用，意图是指具有可变区、展示单一结合特异性的抗体，其中框架区和CDR区两者均来源于人种系免疫球蛋白序列。在一个实施方案中，人单克隆抗体由杂交瘤产生，所述杂交瘤包括从转基因非人动物（例如转基因小鼠）获得的B细胞，所述细胞具有融合至永生化细胞的人重链转基因和轻链转基因的基因组。

[0097] 人源化：如本领域中所已知，术语“人源化”通常用于指其氨基酸序列包含来自在非人物种（例如，小鼠、美洲驼）中产生的参考抗体的 V_H 和 V_L 区序列的抗体（或抗体组分），而且包括相对于参考抗体的那些序列中的修饰，意图使它们更“类似于人”，即更类似于人种系可变序列。在一些实施方案中，“人源化”抗体（或抗体组分）是免疫特异性地结合至目标抗原并且拥有具有基本上如人抗体的氨基酸序列的氨基酸序列的框架（FR）区和具有基本上如非人抗体（例如，小鼠、美洲驼）的氨基酸序列的氨基酸序列的互补决定区（CDR）的抗体（或抗体组分）。人源化抗体包含至少一个且通常两个可变结构域（Fab、Fab'、F(ab')₂、FabC、Fv）的基本上全部，其中所有或基本上所有CDR区对应于非人免疫球蛋白（即，供体免疫球蛋白）的那些CDR区且所有或基本上所有框架区是人免疫球蛋白共有序列的那些框架区。在一些实施方案中，人源化抗体还包含免疫球蛋白恒定区（Fc）的至少一部分，通常人免疫球蛋白恒定区的至少一部分。在一些实施方案中，人源化抗体含有轻链以及至少重链的可变结构域。抗体还可包含重链恒定区的 C_{H1} 、铰链、 C_{H2} 、 C_{H3} 以及任选地 C_{H4} 区。在一些实施方案中，人源化抗体仅含有人源化 V_L 区。在一些实施方案中，人源化抗体仅含有人源化 V_H 区。在一些特定实施方案中，人源化抗体含有人源化 V_H 和 V_L 区。

[0098] 肥大：如本文所用，术语“肥大”是指由于其组分细胞的增大所致的器官或组织的体积增加。

[0099] 改进、增加或减少：如本文所用，术语“改进”、“增加”或“减少”或语法等效物指示相对于基线测量值，如在开始本文所述治疗之前的同一个体中的测量值，或不存在本文所述治疗时的对照个体（或多个对照个体）中的测量值的值。“对照个体”是罹患与所治疗的个

体相同形式的疾病的个体,其与所治疗的个体年龄大致相同(以确保治疗的个体的疾病阶段与对照个体相当)。

[0100] 抑制:如本文所用,术语“抑制(inhibition)”、“抑制(inhibit)”和“抑制(inhibiting)”是指减少或降低目标蛋白质或基因的活性和/或表达的过程或方法。通常,抑制蛋白质或基因是指使蛋白质或基因的表达或相关活性降低至少10%或更多,例如20%、30%、40%或50%、60%、70%、80%、90%或更多,或表达或相关活性降低大于1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、50倍、100倍或更多,如通过本文描述或本领域公认的一种或多种方法所测量。

[0101] 体外:如本文所用,术语“体外”是指发生在人工环境中,例如试管或反应容器中、细胞培养物等中、而不是多细胞生物体内的事件。

[0102] 体内:如本文所用,术语“体内”是指在多细胞生物体,如人和非人动物内发生的事件。在基于细胞的系统的背景下,所述术语可用于指在活细胞(与例如体外系统相反)内发生的事件。

[0103] 分离的抗体:如本文所用,术语“分离的抗体”意图指基本上不含具有不同抗原特异性的其他抗体的抗体(例如,特异性地结合至Flt-1的分离的抗体)。此外,分离的抗体可基本上不含其他细胞材料和/或化学品。

[0104] K_a :如本文所用,是指具体抗体-抗原相互作用的缔合速率;而如本文所用的术语“ K_d ”意图指具体抗体-抗原相互作用的解离速率。如本文所用,术语“ K_d ”意图指解离常数,其获自 K_d 与 K_a 的比值(即, K_d/K_a)并且被表示为摩尔浓度(M)。抗体的 K_d 值可使用本领域完善建立的方法来确定。用于确定抗体的 K_d 的优选方法是通过使用表面等离子体共振,优选地使用生物传感器系统,如BIAcore®系统。

[0105] 轻链改组:如本文所用,术语“轻链改组”意图指重链序列保持恒定并产生轻链序列的文库的亲和力成熟步骤。针对重链筛选轻链文库以鉴定具有提高的结合亲和力的抗体。提高的结合亲和力可在纳摩尔或皮摩尔范围内。

[0106] 单克隆抗体:如本文所用,术语“单克隆抗体”意图指单一分子组成的抗体分子的制剂。单克隆抗体组合物对特定表位展现出单一结合特异性和亲和力。

[0107] 药学上可接受的:如本文所用,术语“药学上可接受的”是指在合理医学判断范围内适用于与人类和动物的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症、与合理的益处/风险比相称的物质。

[0108] 多肽:如本文所用,术语“多肽”是指经由肽键连接在一起的氨基酸的连续链。所述术语用来指具有任何长度的氨基酸链,但是本领域普通技术人员将理解所述术语不限于冗长的链并且可指包含经由肽键连接在一起的两个氨基酸的最小链。如本领域技术人员所已知,多肽可经加工和/或修饰。

[0109] 预防:如本文所用,术语“预防(prevent)”或“预防(prevention)”在与疾病、病症和/或病状的发生结合使用时是指降低发展所述疾病、病症和/或病状的风险。参见“风险”的定义。

[0110] 蛋白质:如本文所用,术语“蛋白质”是指充当离散单元的一个或多个多肽。如果单个多肽为离散的功能单元并且不要求与其他多肽永久性或暂时性的物理缔合以便形成离散的功能单元,则术语“多肽”和“蛋白质”可以可互换地使用。如果离散的功能单元包含多

于一个彼此物理缔合的多肽,则术语“蛋白质”是指物理连接并且一起充当离散单元的多个多肽。

[0111] 风险:如将从上下文所理解,疾病、病症和/或病状的“风险”包括特定个体将发展疾病、病症和/或病状(例如DMD)的可能性。在一些实施方案中,风险被表示为百分比。在一些实施方案中,风险是从0%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%直至100%。在一些实施方案中,风险被表示为相对于与参考样品或一组参考样品相关的风险的一种风险。在一些实施方案中,参考样品或一组参考样品具有疾病、病症、病状和/或事件(例如,DMD)的已知风险。在一些实施方案中,参考样品或一组参考样品来自与具体个体可比较的个体。在一些实施方案中,相对风险是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多。

[0112] 选择性结合:如本文所用,“选择性结合”、“选择性地结合”、“特异性结合”或“特异性地结合”是指关于结合部分和靶标,结合部分与靶标而不是与不为靶标的实体的优先结合。结合部分和非靶标之间可能发生一定程度的非特异性结合。在一些实施方案中,如果与结合部分与非靶标的结合相比,所述结合部分与靶标之间的结合大于2倍、大于5倍、大于10倍或大于100倍,则所述结合部分选择性地结合所述靶标。在一些实施方案中,如果结合亲和力和小于约 10^{-5} M、小于约 10^{-6} M、小于约 10^{-7} M、小于约 10^{-8} M或小于约 10^{-9} M,则结合部分选择性地结合靶标。

[0113] 横纹肌:如本文所用,术语“横纹肌”是指具有其细胞内收缩单元肌小节的规则排列、从而导致使用显微镜并在自主控制下出现条纹的多核肌肉组织。通常,横纹肌可以是心肌、骨骼肌和鳃节肌。

[0114] 平滑肌:如本文所用,术语“平滑肌”是指非自主控制的无纹肌,包括单一和多单元肌肉。

[0115] 受试者:如本文所用,术语“受试者”是指人或任何非人动物(例如,小鼠、大鼠、兔、狗、猫、牛、猪、绵羊、马或灵长类动物)。人包括出生前和出生后形式。在许多实施方案中,受试者是人类。受试者可以是患者,其是指送至医疗服务提供者以诊断或治疗疾病的人。术语“受试者”在本文中可与“个体”或“患者”互换使用。受试者可罹患或易患疾病或病症但是可显示或不显示所述疾病或病症的症状。

[0116] 基本上:如本文所用,术语“基本上”是指展现总体或接近总体范围或程度的目标特征或特性的定性情况。生物领域的普通技术人员将了解生物和化学现象很少(如果曾发生)达到完全和/或进行至完全或达成或避免绝对结果。因此,本文使用术语“基本上”来获得在许多生物现象和化学现象中固有的潜在完全性缺乏。

[0117] 基本同源性:短语“基本同源性”在本文用于指氨基酸序列或核酸序列之间的比较。如本领域普通技术人员将理解,如果两个序列在对应位置含有同源残基,则所述两个序列通常被认为是“基本上同源的”。同源残基可以是相同的残基。或者,同源残基可以是具有适当相似的结构和/或功能特征的不相同的残基。例如,如本领域普通技术人员所熟知的,某些氨基酸通常被分类为“疏水性”或“亲水性”氨基酸,和/或为具有“极性”或“非极性”侧链。用一个氨基酸取代同一类型的另一个氨基酸通常可被认为是“同源”取代。

[0118] 如本领域所熟知的,氨基酸序列或核酸序列可使用各种算法中的任一种进行比较,所述算法包括在商业计算机程序中可用的那些算法,如用于核苷酸序列的BLASTN以及

用于氨基酸序列的BLASTP、空位BLAST和PSI-BLAST。示例性此类程序描述于Altschul等, basic local alignment search tool, J.Mol.Biol., 215(3):403-410, 1990; Altschul等, Methods in Enzymology; Altschul等, "Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs", Nucleic Acids Res. 25:3389-3402, 1997; Baxevanis等, Bioinformatics: A Practical Guide to the Analysis of Genes and Proteins, Wiley, 1998; 以及Misener等(编), Bioinformatics Methods and Protocols (Methods in Molecular Biology, 第132卷), Humana Press, 1999。除了鉴定同源序列之外, 上述程序通常提供同源性程度的指示。在一些实施方案中, 如果两个序列的对应残基的至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多在相关段残基上同源, 则所述两个序列被认为是基本上同源的。在一些实施方案中, 所述相关段是完整序列。在一些实施方案中, 所述相关段是至少10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500个或更多个残基。

[0119] 基本同一性: 短语“基本同一性”在本文用于指氨基酸序列或核酸序列之间的比较。如本领域普通技术人员将理解, 如果两个序列在对应位置含有相同残基, 则所述两个序列通常被认为是“基本上相同的”。如本领域所熟知的, 氨基酸序列或核酸序列可使用各种算法中的任一种进行比较, 所述算法包括在商业计算机程序中可用的那些算法, 如用于核苷酸序列的BLASTN以及用于氨基酸序列的BLASTP、空位BLAST和PSI-BLAST。示例性此类程序描述于Altschul等, Basic local alignment search tool, J.Mol.Biol., 215(3):403-410, 1990; Altschul等, Methods in Enzymology; Altschul等, Nucleic Acids Res. 25:3389-3402, 1997; Baxevanis等, Bioinformatics: A Practical Guide to the Analysis of Genes and Proteins, Wiley, 1998; 以及Misener等(编), Bioinformatics Methods and Protocols (Methods in Molecular Biology, 第132卷), Humana Press, 1999。除了鉴定相同序列之外, 上述程序通常提供同一性程度的指示。在一些实施方案中, 如果两个序列的对应残基的至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多在相关段残基上相同, 则所述两个序列被认为是基本上相同的。在一些实施方案中, 所述相关段是完整序列。在一些实施方案中, 所述相关段是至少10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500个或更多个残基。

[0120] 表面等离子体共振: 如本文所用, 是指允许例如通过使用Biacore系统 (Pharmacia Biosensor AB, Uppsala, Sweden and Piscataway, N.J.) 检测生物传感器基质内的蛋白质浓度的变化来实时分析特异性结合相互作用的光学现象。关于进一步描述, 参见Jonsson, U. 等, (1993) Ann. Biol. Clin. 51:19-26; Jonsson, U. 等, (1991) Biotechniques 11:620-627; Johnson, B. 等, (1995) J. Mol. Recognit. 8:125-131; 以及Johnson, B., 等, (1991) Anal. Biochem. 198:268-277。

[0121] 患有: “患有”疾病、病症和/或病状的个体已被诊断具有或展现所述疾病、病症和/或病状 (例如像DMD) 的一种或多种症状。

[0122] 易患: “易患”疾病、病症和/或病状的个体尚未被诊断患有所述疾病、病症和/或病状。在一些实施方案中, 易患疾病、病症和/或病状的个体可不表现所述疾病、病症和/或病

状的症状。在一些实施方案中,易患疾病、病症、病状或事件(例如,DMD)的个体可具有以下中的一个或多个特征:(1)与发展所述疾病、病症和/或病状相关的基因突变;(2)与发展所述疾病、病症和/或病状相关的遗传多态性;(3)与所述疾病、病症和/或病状相关的蛋白质的表达和/或活性增加和/或减少;(4)与发展所述疾病、病症、病状和/或事件相关的习惯和/或生活方式;(5)已经经历、计划经历或需要移植。在一些实施方案中,易患疾病、病症和/或病状的个体将发展所述疾病、病症和/或病状。在一些实施方案中,易患疾病、病症和/或病状的个体将不发展所述疾病、病症和/或病状。

[0123] 靶组织:如本文所用,术语“靶组织”是指受待治疗的疾病如DMD影响的任何组织。在一些实施方案中,靶组织包括展现疾病相关病理学、症状或特征的组织,包括但不限于肌肉消耗、骨骼变形、心肌病、肌肉局部缺血、认知损害以及受损的呼吸功能。在一些实施方案中,靶组织是平滑肌、横纹肌或心肌。

[0124] 治疗有效量:如本文所用,术语治疗剂的“治疗有效量”是指在施用至患有或易患疾病、病症和/或病状的受试者时足以治疗、诊断、预防所述疾病、病症和/或病状的症状和/或延迟其发作的量。本领域普通技术人员将理解治疗有效量通常经由包括至少一个单位剂量的给药方案来施用。

[0125] 治疗:如本文所用,术语“治疗(treat、treatment或treating)”是指用于部分或完全减轻、改善、缓和、抑制、预防特定疾病、病症和/或病状(例如像DMD)的一种或多种症状或特征,延迟其发作,降低其严重程度和/或降低其发生率的任何方法。为了降低发展与疾病相关的病理学的风险的目的,可向不显示所述疾病的病征和/或仅显示所述疾病的早期病征的受试者施用治疗。

[0126] 详述

[0127] 本发明尤其提供用于基于使用抗F1t-1抗体或其抗原结合片段作为用于治疗肌营养不良的治疗剂来治疗肌营养不良,包括杜氏肌营养不良(DMD)和/或贝克肌营养不良的方法和组合物。在一些实施方案中,本发明提供治疗DMD的方法,所述方法包括向患有或易患DMD的个体施用治疗有效量的抗F1t-1抗体或其抗原结合片段,以使得DMD的至少一种症状或特征在强度、严重程度或频率方面降低或延迟发作。

[0128] 本发明的各个方面在以下章节中详细描述。章节的使用并不意味着限制本发明。每个章节可适用于本发明的任何方面。在本申请中,除非另外指出,否则使用“或”意味着“和/或”。

[0129] 杜氏肌营养不良(DMD)

[0130] DMD是一种特征在于在整个身体中肌肉的进行性恶化和肌肉相关功能的丧失的疾病。预期本发明提供用于减缓、延迟或预防肌肉退化、再生肌肉以及逆转、消除、延迟、预防或最小化与各种肌肉组织中的DMD和其他肌营养不良相关的纤维化、炎症和其他症状或特征的方法和组合物。

[0131] 肌肉组织

[0132] 在动物中存在两种主要的肌肉组织类型,横纹肌和平滑肌。如本文所用,术语“横纹肌”是指含有重复肌小节的肌肉组织。横纹肌倾向于在自主控制下并附着至骨骼。横纹肌允许身体的自主运动,并且包括主要肌肉群,包括四头肌、腓肠肌、二头肌、三头肌、斜方肌、三角肌等。横纹肌往往很长,并且许多横纹肌能够独立起作用。然而,一些横纹肌不附着至

骨骼,包括在口、肛门、心脏和食管的上部中的那些。

[0133] 另一方面,平滑肌具有非常不同的结构。平滑肌倾向于组构成连续的片,其中在平滑肌细胞之间具有机械连接,而不是一系列具有单独骨骼附件的长肌肉。平滑肌通常位于中空器官的壁中,并且通常不在自主控制之下。内衬特定器官的平滑肌必须同时承受相同的负荷和收缩。平滑肌至少部分地起作用来处理由运动和/或姿势或压力变化引起的中空器官的负荷变化。这种双重作用意味着平滑肌不仅必须能够像横纹肌一样收缩,而且必须能够紧张地收缩以针对持续负荷维持器官尺寸。平滑肌的实例是内衬血管、细支气管、膀胱和胃肠道如直肠的那些。

[0134] 肌肉的强度取决于肌肉细胞的数量和大小以及其解剖结构。通过合成新的肌原纤维(肥大)和/或形成更多的肌肉细胞(增生)来增加肌肉纤维的直径将增加肌肉的力产生能力。

[0135] 肌肉也可通根据位置或功能进行分组。在一些实施方案中,将F1t-1抗体或其抗原结合片段靶向至面部的一种或多种肌肉、用于咀嚼的一种或多种肌肉、舌部和颈部的一种或多种肌肉、胸部的一种或多种肌肉、肩胛带和臂部的一种或多种肌肉、臂部和肩部的一种或多种肌肉、一种或多种腹侧和背侧前臂肌肉、手部的一种或多种肌肉、竖脊肌的一种或多种肌肉、骨盆带和腿部的一种或多种肌肉、和/或前腿和足部的一种或多种肌肉。

[0136] 在一些实施方案中,面部的肌肉包括但不限于眼内肌,如睫状肌、虹膜扩张肌、虹膜括约肌;耳部的肌肉,如耳廓肌、颞顶肌、镫骨肌、鼓膜张肌;鼻部的肌肉,如降眉间肌、鼻肌、鼻孔扩张肌、降鼻中隔肌、提上唇鼻翼肌;口部的肌肉,如提口角肌、降口角肌、口轮匝肌、颊肌、颧大肌和颧小肌、颈阔肌、提上唇肌、降下唇肌、笑肌、颏肌和/或皱眉肌。

[0137] 在一些实施方案中,咀嚼肌肉包括但不限于:咬肌、颞肌、翼内肌、翼外肌。在一些实施方案中,舌部和颈部的肌肉包括但不限于颏舌肌、茎突舌肌、舌腭肌、舌骨舌肌、二腹肌、茎突舌骨肌、下颌舌骨肌、颏舌骨肌、肩胛舌骨肌、胸骨舌骨肌、胸骨甲状肌、甲状舌骨肌、胸锁乳突肌、前斜角肌、中斜角肌、和/或后斜角肌。

[0138] 在一些实施方案中,胸部、肩胛带和臂部的肌肉包括但不限于,锁骨下肌胸大肌、胸小肌、腹直肌、腹外斜肌、腹内斜肌、腹横肌、膈肌、外肋间肌、内肋间肌、前锯肌、斜方肌、提肩胛肌、大菱形肌、小菱形肌、背阔肌、三角肌、肩胛下肌、冈上肌、冈下肌、大圆肌、小圆肌、和/或喙肱肌。

[0139] 在一些实施方案中,臂部和肩部的肌肉包括但不限于,肱二头肌长头、肱二头肌短头、肱三头肌长头、肱三头肌外侧头、肱三头肌内侧头、肘肌、旋前圆肌、旋后肌和/或肱肌。

[0140] 在一些实施方案中,腹侧和背侧前臂的肌肉包括但不限于,肱桡肌、桡侧腕屈肌、尺侧腕屈肌、掌长肌、尺侧腕伸肌、桡侧腕长伸肌、桡侧腕短伸肌、指伸肌、小指伸肌。

[0141] 在一些实施方案中,手部的肌肉包括但不限于手的内在肌肉,如鱼际肌、拇短展肌、拇短屈肌、拇对掌肌、小鱼际肌、小指展肌、小指短屈肌、小指对掌肌、掌侧骨间肌、背侧骨间肌和/或蚓状肌。

[0142] 在一些实施方案中,竖脊肌的肌肉包括但不限于子,颈肌、棘肌、最长肌、和/或髂肋肌。

[0143] 在一些实施方案中,骨盆带和腿部的肌肉包括但不限于,腰大肌、髂肌、股方肌、长收肌、短收肌、大收肌、股薄肌、缝匠肌、股四头肌如股直肌、股外侧肌、股内侧肌、股中间肌、

腓肠肌、腓骨肌 (Fibularis) (腓骨肌 (Peroneus)) 长肌、比目鱼肌、臀大肌、臀中肌、臀小肌、绳腱:股二头肌:长头、绳腱:股二头肌:短头、绳腱:半腱肌、绳腱:半膜肌、阔筋膜张肌、耻骨肌和/或胫骨前肌。

[0144] 在一些实施方案中,前腿和足部的肌肉包括但不限于,趾长伸肌、长伸肌、腓骨短肌、跖肌、胫骨后肌、趾长屈肌、趾短伸肌 (extensor digitorum brevis)、趾短伸肌 (extensor hallucis brevis)、拇展肌、屈拇短肌、小趾展肌、小趾短屈肌、小趾对跖肌、趾短伸肌、足部的蚓状肌、跖方肌或副屈肌、趾短屈肌、背侧骨间肌、和/或骨间足底肌。

[0145] 示例性肌肉靶标总结于表1中。

[0146] 表1.

[0147]

眼轮匝肌			
眼内: 睫状肌、虹膜扩张肌、虹膜括约肌			
耳部: 耳廓肌、颞顶肌、镫骨肌、鼓膜张肌			
鼻部: 降眉间肌、鼻肌、鼻孔扩张肌、降鼻中隔肌、提上唇鼻翼肌			
口部: 提口角肌、降口角肌、口轮匝肌			
颊肌	颧大肌和颧小肌	颈阔肌	提上唇肌
降下唇肌	笑肌	颞肌	皱眉肌
肘肌	旋前圆肌	旋后肌	肱肌
咀嚼肌肉			
咬肌	颞肌	翼内肌	翼外肌
舌部和颈部的肌肉			
颞舌肌	茎突舌肌	舌腭肌	舌骨舌肌
二腹肌	茎突舌骨肌	下颌舌骨肌	颞舌骨肌
肩胛舌骨肌	胸骨舌骨肌	胸骨甲状肌	甲状舌骨肌
胸锁乳突肌	前斜角肌	中斜角肌	后斜角肌
胸部、肩胛带和臂部的肌肉			
锁骨下肌	胸大肌	胸小肌	腹直肌
腹外斜肌	腹内斜肌	腹横肌	膈肌
外肋间肌	内肋间肌	前锯肌	斜方肌
提肩胛肌	大菱形肌	小菱形肌	背阔肌
三角肌	肩胛下肌	冈上肌	冈下肌
大圆肌	小圆肌	喙肱肌	
臂部和肩部的肌肉			
肱二头肌长头	肱二头肌短头	肱三头肌长头	肱三头肌外侧头
肱三头肌内侧头	肘肌	旋前圆肌	旋后肌
肱肌			
前臂肌肉: 腹侧和背侧			
桡桡肌	桡侧腕屈肌	尺侧腕屈肌	掌长肌

[0148]

尺侧腕伸肌	桡侧腕长伸肌	桡侧腕短伸肌	指伸肌
小指伸肌	竖脊肌：颈肌	竖脊肌：棘肌	竖脊肌：最长肌
竖脊肌：髂肋肌			
手部的内在肌肉：鱼际肌、拇短展肌、拇短屈肌和拇对掌肌			
手部的内在肌肉：小鱼际肌、小指展肌、小指短屈肌和小指对掌肌			
手部的内在肌肉：掌侧骨间肌、背侧骨间肌和蚓状肌			
骨盆带和腿部的肌肉			
髂腰肌：腰大肌	髂腰肌：髂肌	股方肌	长收肌
短收肌	大收肌	股薄肌	缝匠肌
股四头肌：股直肌	股四头肌：股外侧肌	股四头肌：股内侧肌	股四头肌：股中间肌
腓肠肌	腓骨(腓骨肌)长肌	比目鱼肌	臀大肌
臀中肌	臀小肌	绳腱：股二头肌：长头	绳腱：股二头肌：短头
绳腱：半腱肌	绳腱：半膜肌	阔筋膜张肌	耻骨肌
胫骨前肌			
前腿和足部的肌肉			
趾长伸肌	长伸肌	腓骨短肌	跖肌
胫骨后肌	趾长屈肌	趾短伸肌	趾短伸肌
拇展肌	屈拇短肌	小趾展肌	小趾短屈肌
小趾对跖肌	趾短伸肌	足部的蚓状肌	跖方肌或副屈肌
趾短屈肌	背侧骨间肌	骨间足底肌	

[0149] 肌营养不良

[0150] 肌营养不良是引起肌肉退化、从而导致虚弱和运动受损的一组遗传性病症。所有肌营养不良的中心特征在于它们在本质上是进行性的。肌营养不良包括但不限于：杜氏肌营养不良(DMD)、贝克肌营养不良、Emery-Dreifuss肌营养不良、面肩肱型肌营养不良、肢带型肌营养不良以及1型和2型肌强直性营养不良，包括先天形式的1型肌强直性营养不良。症状可因肌营养不良的类型而异，其中一些或全部肌肉受到影响。肌营养不良的示例性症状包括肌肉运动技能的延迟发育，使用一种或多种肌肉群的困难，吞咽、讲话或进食困难，流涎，眼睑下垂，频繁跌倒，成年人肌肉或肌肉群中的强度丧失，肌肉大小的损失，由于身体虚弱或改变的生物力学所致的步行障碍，和/或认知或行为障碍/智力迟钝。

[0151] 虽然不存在肌营养不良的已知疗法，但是使用几种支持治疗，其包括症状和疾病改善疗法。皮质类固醇、ACE抑制剂、血管紧张素受体阻断剂、物理疗法、矫形装置、轮椅、或其他用于ADL和肺功能的辅助医疗装置通常用于肌营养不良中。心脏起搏器用于预防由于肌强直性营养不良中的心律失常所致的猝死。改善肌强直(不能放松)的抗肌强直剂包括美西律(mexilitine)，并且在一些情况下苯妥英、普鲁卡因胺和奎宁。

[0152] 杜氏肌营养不良

[0153] 杜氏肌营养不良(DMD)是肌营养不良的隐性X连锁形式，其导致肌肉退化和最终死

亡。DMD的特征在于近端肌肉无力、步态异常、腓肠肌(小腿)肌肉肥大、以及肌酸激酶升高。许多DMD患者在5岁左右被诊断出,此时症状/体征通常变得更加明显。受影响的个体通常在10-13岁左右停止行走,并且由于呼吸系统并发症和心肌病而在20岁中期至后期中或之前死亡。

[0154] 在患有DMD的个体中,与未受影响的个体相比,血清肌酸激酶水平可增加大于10倍。在一些实施方案中,将所提供的组合物施用至受影响的个体产生与治疗前的基线水平相比降低的血清肌酸激酶水平。通常,治疗前立即测量基线水平。在一些实施方案中,施用所提供的组合物使得与就在治疗前的基线血清肌酸激酶水平相比,血清肌酸激酶水平降低至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%。在一些实施方案中,施用所提供的组合物使得血清肌酸激酶水平降低至小于约3500IU/L、3000IU/L、2500IU/L、2000IU/L、1500IU/L、1000IU/L、750IU/L、500IU/L、250IU/L、100IU/L、90IU/L、80IU/L、70IU/L或60IU/L。在一些实施方案中,施用所提供的组合物产生与未治疗的受试者的血清肌酸激酶水平相比降低的血清肌酸激酶水平。

[0155] 病症DMD由位于人X染色体上的肌营养不良蛋白基因中的突变引起,所述基因编码蛋白质肌营养不良蛋白,其是一种提供细胞膜的营养不良相关蛋白聚糖复合物(DGC)的结构稳定性的肌肉组织内的重要结构组分。肌营养不良蛋白连接内部细胞质肌动蛋白丝网络和细胞外基质,从而为肌纤维提供物理强度。因此,肌营养不良蛋白的改变或不存在导致肌纤维的异常肌膜撕裂和坏死。虽然两种性别均可携带突变,但女性很少表现出严重疾病病征。

[0156] DMD的主要症状是与肌肉消耗相关的肌无力,其中通常首先影响自主肌肉,特别是影响臀部、骨盆区域、大腿、肩部的肌肉和小腿肌肉。肌肉无力也发生在臂部、颈部和其他区域。小腿经常被增大。病征和症状通常在6岁之前出现,并且可早在婴儿期出现。心肌病通常在18岁以后发生于DMD患者中。其他身体症状包括但不限于独立步行的能力延迟,步行、跨步或跑步的进行性困难,以及步行能力的最终丧失(通常到12岁时);频繁跌倒;疲劳;运动技能困难(跑步、跳跃、蹦跳);腰椎前凸增加,从而导致髋屈肌缩短;跟腱和绳腱功能受损、结缔组织纤维化;肌纤维畸形;由脂肪和结缔组织替代肌肉组织引起的舌和小腿肌肉的假性肥大(增大);神经行为障碍(例如ADHD)、学习障碍(阅读障碍)和特定认知技能(特别是短期非文字记忆)中的非进行性变弱的高风险;骨骼畸形(包括在一些情况下脊柱侧凸)。

[0157] 在DMD中观察到的肌肉变化伴随结缔组织的增加(即纤维化的发展),并且由涉及机械、体液和或细胞因子的反应或修复过程造成。缺乏功能性肌营养不良蛋白导致肌肉纤维膜的不稳定性,并且作为结果,细胞对机械剪切的抵抗力较小,并且倾向于电解质的过量流入,从而导致组织损伤。因为DMD中的肌肉组织被损伤,所以恢复受卫星细胞增殖的能力限制。这导致坏死、炎症、纤维化和脂肪细胞替代。结缔组织的增加在疾病过程早期发生,因为将每个肌细胞置于鞘中并覆盖肌膜(即肌内膜)的结膜组织在可观察到的肌肉损伤之前增加。胶原结缔组织的增加是DMD的肌肉病理学的一种因素,从而不利地影响到受影响的肌细胞的营养供应,并且其次影响肌肉强度和移动丧失的年龄。

[0158] 在一些实施方案中,在体内施用抗F1t-1抗体或其抗原结合片段使得肌肉组织的纤维化减少。在一些实施方案中,肌肉是骨骼肌。在具体实施方案中,肌肉是心肌、膈肌、腓肠肌和/或胫骨前肌(TA)肌肉。在一些实施方案中,通过减少的胶原蛋白染色来证明减少的

纤维化。在一些实施方案中,胶原蛋白是I型胶原蛋白。在一些实施方案中,减少的纤维化可例如通过测量施用抗F1t-1抗体或其抗原结合片段的小鼠的肌肉中的胶原蛋白阳性面积的百分比来测量。例如,施用抗F1t-1抗体或其抗原结合片段的小鼠的膈肌中的胶原蛋白阳性面积百分比可以是总组织面积的至少约3.0%、约3.5%、约4.0%、约4.5%、约5.0%、约5.5%、约6.0%、约6.5%、约7.0%、约7.5%、约8.0%、约8.5%或约9.0%。在一个具体实施方案中,施用抗F1t-1抗体的小鼠的膈肌中的胶原蛋白阳性面积百分比可显著低于施用同种型对照抗体的小鼠的膈肌中的胶原蛋白阳性面积百分比。

[0159] 在一些实施方案中,在体内施用抗F1t-1抗体或其抗原结合片段使得肌肉组织的坏死减少。在一些实施方案中,肌肉是骨骼肌。在具体实施方案中,肌肉是心肌、膈肌、腓肠肌和/或胫骨肌(TA)肌。在一些实施方案中,减少的坏死可例如通过测量施用抗F1t-1抗体或其抗原结合片段的小鼠的肌肉中的坏死阳性面积的百分比来测量。例如,施用抗F1t-1抗体或其抗原结合片段的小鼠的腓肠肌中的坏死阳性面积百分比可以是总组织面积的至少约0.5%、约0.45%、约0.4%、约0.35%、约0.3%、约0.25%、约0.2%、约0.15%、约0.1%、约0.05%、或约0.025%。在一个具体实施方案中,施用抗F1t-1抗体的小鼠的腓肠肌中的坏死阳性面积百分比可显著低于施用同种型对照抗体的小鼠的腓肠肌中的坏死阳性面积百分比。

[0160] 在一些实施方案中,在体内施用抗F1t-1抗体或其抗原结合片段产生增加的肌力和/或抗疲劳性。

[0161] F1t-1受体

[0162] F1t-1受体(也称为血管内皮生长因子受体1(VEGFR-1)或F1t-1)是由FLT1基因编码并且在内皮细胞和单核细胞细胞膜上表达的受体。信号糖蛋白的血管内皮生长因子(VEGF)家族在胚胎发生和产后生长中充当血管生成的潜在启动子。具体地说,VEGF-A配体与VEGF受体的结合已经显示促进血管渗透性并且还引发内皮细胞迁移、增殖和存活,并且新形成的内皮细胞提供新的血管系统的基本结构。对于血管形成的主要VEGF信号分子VEGF-A通过VEGF受体-1(VEGFR-1,也称为F1t-1)和VEGF受体-2(VEGFR-2,也称为F1k-1)介导其信号。F1t-1的可溶性形式(sF1t-1)也存在,但缺乏细胞内信号传导结构域且因此被认为仅通过整合VEGF-A或与其结合的其他配体以在调控能力方面发挥作用。sF1t-1和不与细胞内信号转导途径相关的其他含F1t-1结合位点的分子被称为“诱饵受体”。F1t-1和F1k-1受体含有细胞外VEGF-A结合结构域和细胞内酪氨酸激酶结构域,并且在成血血管细胞和内皮细胞谱系中的发育阶段和组织再生期间均显示表达。与F1k-1相比,F1t-1对VEGF-A具有大约10倍的结合亲和力(K_d 约 2^{-10} pM),但较弱酪氨酸激酶活性表明VEGF-A与F1t-1结合后的血管生成信号转导比由VEGF-A与F1k-1结合产生的血管生成信号转导弱。因此,纯合F1t-1基因敲除小鼠在胚胎期死于内皮细胞过度产生和血管组织破坏。相反,纯合F1k-1基因敲除小鼠死于由于胚胎发生期间缺乏卵黄囊血岛形成所致的组织化血管发育的缺陷。F1t-1和F1k-1受体两者均是正常发育所需的,但是VEGF-A浓度的选择性增加可允许与F1k-1受体的更大结合并且诱导增加毛细血管密度并促进肌肉再生、纤维化和炎症的减轻以及与DMD和各种肌肉组织中的其他肌营养不良相关的症状和特征的缓解的促血管生成作用。

[0163] 如本文所用,术语“F1t-1受体”是指可溶性和膜相关F1t-1受体两者或其功能片段。

[0164] 抗Flt-1抗体

[0165] 如本文所用,术语“抗Flt-1抗体”是指结合至Flt-1受体(例如,可溶性或膜相关Flt-1受体)的任何抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,产生以高亲和力结合至Flt-1受体的抗Flt-1抗体。不希望受理论束缚,据信结合至Flt-1受体的抗Flt-1抗体抑制一种或多种内源性配体结合至Flt-1,且由此允许更多量的可用配体与其他VEGF受体如Flk-1受体缔合。增加VEGF的可用性促进血管生成,伴随到肌肉的血流量增加以对抗功能性局部缺血并产生DMD的结构和功能特征的改善。在一些实施方案中,结合至Flt-1受体的抗体增加可用于结合至其他VEGF受体的VEGF的量。

[0166] 在一些实施方案中,抗Flt-1抗体或其抗原结合片段包含表2中提供的序列。

[0167] 表2.

[0168]

重链可变区	CDR1	CDR2	CDR3
IGHV3-23*01	SYAMS (SEQ ID NO:1)	AISGSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO:5)	-----DY (SEQ ID NO:15)
IGHV3-23*04	SYAMS (SEQ ID NO:1)	AISGSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO:5)	-----DY (SEQ ID NO:15)
13B4_VH	DYSMS (SEQ ID NO:2)	AISWNGDSTYYAESMKG (SEQ ID NO:6)	SWATPIESLYYYGMDY (SEQ ID NO:16)
27H4_VH(97.6_1.0)	DYSMS (SEQ ID NO:2)	AISWNGDSTYYAESLKG (SEQ ID NO:7)	SWATPIESLYYYGSDY (SEQ ID NO:17)
27H9_VH(97.5_1.1)	DYSMS (SEQ ID NO:2)	AISWNGDSTYYAESAKG (SEQ ID NO:8)	SWATPIESLYYYGSDY (SEQ ID NO:17)
25D4_VH(97.0_0.9)	DYSAS (SEQ ID NO:3)	AISWNGDSTYYAESVKG (SEQ ID NO:9)	SWATPIESLYYYGSDY (SEQ ID NO:17)
25G9_VH(97.0_0.9)	DYSMS (SEQ ID NO:2)	AITWSGDSTYYAESVKG (SEQ ID NO:10)	SWATPIESLYYYGTDY (SEQ ID NO:18)
25F11_VH(97.5_1.)	DYSMS (SEQ ID NO:2)	AISWNGDSTYYAESAKG (SEQ ID NO:8)	SWATPIESLYYYGSDY (SEQ ID NO:17)
29E2_VH(96.3_1.1)	DYSLS (SEQ ID NO:4)	AISWNGDSTYYAESVKG (SEQ ID NO:9)	SWATPIESLYYYGSDY (SEQ ID NO:17)
27G9_VH(96.3_1.3)	DYSAS (SEQ ID NO:3)	AISWSGDSTYYAESLKG (SEQ ID NO:11)	SWATPIESLYYYGSDY (SEQ ID NO:17)

[0169]

27H6_VH(97.5	DYSAS (SEQ ID NO:3)	AISWSGDSTYYAESVKG (SEQ ID NO:12)	SWATPIESLYYYGSDY (SEQ ID NO:17)
27H9_NG/QG	DYSMS (SEQ ID NO:2)	AISWQGDSTYYAESAKG (SEQ ID NO:13)	SWATPIESLYYYGSDY (SEQ ID NO:17)
27H9_NG/NA	DYSMS (SEQ ID NO:2)	AISWNADSTYYAESAKG (SEQ ID NO:14)	SWATPIESLYYYGSDY (SEQ ID NO:17)
27H9_NA_+_AAA	DYSMS (SEQ ID NO:2)	AISWNADSTYYAESAKG (SEQ ID NO:14)	SWATPIESLYYYGSDY (SEQ ID NO:17)
轻链可变区	CDR1	CDR2	CDR3
IGLV3-9*01	GGNNIGSKNVH (SEQ ID NO:19)	RDSNRPS (SEQ ID NO:22)	QV-----VV (SEQ ID NO:25)
IGLV3-9*02	GGNNLGYKSVH (SEQ ID NO:20)	RDNNRPS (SEQ ID NO:23)	QV-----VV (SEQ ID NO:25)
LC_21B3	GGNNIGSQTAQ (SEQ ID NO:21)	ANNRRPS (SEQ ID NO:24)	QVWDGSTQAIV (SEQ ID NO:26)
VL_27H4	GGNNIGSQTAQ (SEQ ID NO:21)	ANNRRPS (SEQ ID NO:24)	QVWEDSTQAIV (SEQ ID NO:27)
VL_27H9	GGNNIGSQTAQ (SEQ ID NO:21)	ANNRRPS (SEQ ID NO:24)	QVWDESTQAIV (SEQ ID NO:28)
VL_25D4	GGNNIGSQTAQ (SEQ ID NO:21)	ANNRRPS (SEQ ID NO:24)	QVWAASTQAIV (SEQ ID NO:29)
VL_25G9	GGNNIGSQTAQ (SEQ ID NO:21)	ANNRRPS (SEQ ID NO:24)	QVWDDSTQAIV (SEQ ID NO:30)
VL_25F11	GGNNIGSQTAQ (SEQ ID NO:21)	ANNRRPS (SEQ ID NO:24)	QVWEASTQAIV (SEQ ID NO:31)
VL_29E2	GGNNIGSQTAQ (SEQ ID NO:21)	ANNRRPS (SEQ ID NO:24)	QVWDASTQAIV (SEQ ID NO:32)
VL_27G9	GGNNIGSQTAQ (SEQ ID NO:21)	ANNRRPS (SEQ ID NO:24)	QVWEESTQAIV (SEQ ID NO:33)
VL_27H6	GGNNIGSQTAQ (SEQ ID NO:21)	ANNRRPS (SEQ ID NO:24)	QVWDGSTQAIV (SEQ ID NO:26)
VL_27H6(DA)	GGNNIGSQTAQ (SEQ ID NO:21)	ANNRRPS (SEQ ID NO:24)	QVWDASTQAIV (SEQ ID NO:32)
VL_27H6(EG)	GGNNIGSQTAQ (SEQ ID NO:21)	ANNRRPS (SEQ ID NO:24)	QVWEGSTQAIV (SEQ ID NO:34)
重链可变区	VH		
IGHV3-23*01	EVQLLES G GGLVQP G GSLRLS CAASGFTFS SYAMS WVRQAPGK GLEWVS AISGSGGSTYYADSVKG RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK -----DY WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:35)		
IGHV3-23*04	EVQLVES G GGLVQP G GSLRLS CAASGFTFS SYAMS WVRQAPGK GLEWVS AISGSGGSTYYADSVKG RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK -----DY WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:36)		
13B4_VH	ELQLVES G GGLVQP G GSLRLS CAASGFTFR DYSMS WVRQAPGK GLEWVS AISWNGDSTYYAESMKG RFTISRDN AKNTLYLQMNSLKS EDTAVYYCAK SWATPIESLYYYGMDY WGKGLTVTVSS (SEQ ID NO:37)		
27H4_VH(97.	ELQLVES G GGLVQP G GSLRLS CAASGFTFR DYSMS WVRQAPGK GLEWVS		

[0170]

6_1.0	AISWNGDSTYYAESLKG RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK SWATPIESLYYYGSDY WGQGT LVT VSS (SEQ ID NO:38)
27H9_VH(97.5_1.1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFR DYSMS WVRQAPGKGLEWVS AISWNGDSTYYAESAKG RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK SWATPIESLYYYGSDY WGQGT LVT VSS (SEQ ID NO:39)
25D4_VH(97.0_0.9	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFR DYSAS WVRQAPGKGLEWVS AISWNGDSTYYAESVKG RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK SWATPIESLYYYGSDY WGQGT LVT VSS (SEQ ID NO:40)
25G9_VH(97.0_0.9	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFR DYSMS WVRQAPGKGLEWVS AITWSGDSTYYAESVKG RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK SWATPIESLYYYGTDY WGKGT LVT VSS (SEQ ID NO:41)
25F11_VH(97.5_1.	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFR DYSMS WVRQAPGKGLEWVS AISWNGDSTYYAESAKG RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK SWATPIESLYYYGSDY WGQGT LVT VSS (SEQ ID NO:42)
29E2_VH(96.3_1.1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFR DYSLS WVRQAPGKGLEWVS AISWNGDSTYYAESVKG RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK SWATPIESLYYYGSDY WGKGT LVT VSS (SEQ ID NO:43)
27G9_VH(96.3_1.3	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFR DYSAS WVRQAPGKGLEWVS AISWSGDSTYYAESLKG RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK SWATPIESLYYYGSDY WGKGT LVT VSS (SEQ ID NO:44)
27H6_VH(97.5	ELQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFS DYSAS WVRQAPGKGLEWVS AISWSGDSTYYAESVKG RFTIFRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK SWATPIESLYYYGSDY WGQGT LVT VSS (SEQ ID NO:45)
27H9_NG/QG	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFRDYSMSWVRQAPGKGLEWVSA ISWQGDSTYYAESAKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSWA TPIESLYYYGSDYWGQGT LVT VSS (SEQ ID NO:46)
27H9_NG/NA	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFRDYSMSWVRQAPGKGLEWVSA ISWNADSTYYAESAKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSWA TPIESLYYYGSDYWGQGT LVT VSS (SEQ ID NO:47)
27H9_NA_+_AAA	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFRDYSMSWVRQAPGKGLEWVSA ISWNADSTYYAESAKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSWA TPIESLYYYGSDYWGQGT LVT VSS (SEQ ID NO:48)
轻链可变区	VL
IGLV3-9*01	SYELTQPLSVSVALGQTARITC GGNNIGSKNVH WYQQKPGQAPVLVIY RDSNRPS GIPERFSGSNSGNTATLTISRAGDEADYYC QV-----VV FGGGTKLTVL (SEQ ID NO:49)
IGLV3-9*02	SYELTQPLSVSVALGQAARITC GGNNLGYSVH WYQQKPGQAPVLVIY

[0171]

	RDNNRPS GIPERFSGSNSGNTATLTISRAGDEADYYC QV-----VV FGGGTKLTVL (SEQ ID NO:50)
LC_21B3	SYELTQSPSVSVALRQTAKITC GGNNIGSQTAAQ WYQQKPGQAPVLVIY ANNRRPS GIPERFSGSKSGNTATLTISGAQAEDADYYC QVWDGSTQAIV FGGGTHLTVL (SEQ ID NO:51)
VL_27H4	SYELTQPLSVSVALGQTARITC GGNNIGSQTAAQ WYQQKPGQAPVLVIY ANNRRPS GIPERFSGSKSGNTATLTISRAGAEDADYYC QVWEDSTQAIV FGGGTKLTVL (SEQ ID NO:52)
VL_27H9	SYELTQPLSVSVALRQTARITC GGNNIGSQTAAQ WYQQKPGQAPVLVIY ANNRRPS GIPERFSGSKSGNTATLTISRAGAEDADYYC QVWDESTQAIV FGGGTKLTVL (SEQ ID NO:53)
VL_25D4	SYELTQPLSVSVALGQTARITC GGNNIGSQTAAQ WYQQKPGQAPVLVIY ANNRRPS GIPERFSGSKSGNTATLTISGAQAEDADYYC QVWAASTQAIV FGGGTKLTVL (SEQ ID NO:54)
VL_25G9	SYELTQPLSVSVALRQAARITC GGNNIGSQTAAQ WYQQKPGQAPVLVIY ANNRRPS GIPERFSGSKSGNTATLTISRAGAEDADYYC QVWDDSTQAIV FGGGTKLTVL (SEQ ID NO:55)
VL_25F11	SYELTQPLSVSVALRQAARITC GGNNIGSQTAAQ WYQQKPGQAPVLVIY ANNRRPS GIPERFSGSKSGNTATLTISRAGAEDADYYC QVWEASTQAIV FGGGTKLTVL (SEQ ID NO:56)
VL_29E2	SYELTQSPSVSVALRQTAKITC GGNNIGSQTAAQ WYQQKPGQAPVLVIY ANNRRPS GIPERFSGSKSGNTATLTISGAQAGDEADYYC QVWDASTQAIV FGGGTKLTVL (SEQ ID NO:57)
VL_27G9	SYELTQPLSVSVALGQTAKITC GGNNIGSQTAAQ WYQQKPGQAPVLVIY ANNRRPS GIPERFSGSKSGNTATLTISRAGAEDADYYC QVWEESTQAIV FGGGTHLTVL (SEQ ID NO:58)
VL_27H6	SYELTQPLSVSVALRQAAKITC GGNNIGSQTAAQ WYQQKPGQAPVLVIY ANNRRPS GIPERFSGSKSGNTATLTISRAGADADYYC QVWDGSTQAIV FGGGTKLTVL (SEQ ID NO:59)
VL_27H6(DA)	SYELTQPLSVSVALRQAAKITC GGNNIGSQTAAQ WYQQKPGQAPVLVIY ANNRRPS GIPERFSGSKSGNTATLTISRAGADADYYC QVWDASTQAIV FGGGTKLTVL (SEQ ID NO:60)
VL_27H6(EG)	SYELTQPLSVSVALRQAAKITC GGNNIGSQTAAQ WYQQKPGQAPVLVIY ANNRRPS GIPERFSGSKSGNTATLTISRAGADADYYC QVWEGSTQAIV FGGGTKLTVL (SEQ ID NO:61)
重链	重链序列(VH+CH1/2/3)
VH_27H6_DG	ELQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYSASWVRQAPGKGLEWVSAI

[0172]

/EG	SWSGDSTYYAESVKGRFTIFRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSWAT PIESLYYYGSDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLTP PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:62)
VH_27H6_DG /DA	ELQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYSASWVRQAPGKGLEWVSAI SWSGDSTYYAESVKGRFTIFRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSWAT PIESLYYYGSDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLTP PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:63)
VH_27H9_NG /QG	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRDYSMSWVRQAPGKGLEWVSA ISWQGDSTYYAESAKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSWA TPIESLYYYGSDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:64)
VH_27H9_NG /NA	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRDYSMSWVRQAPGKGLEWVSA ISWNADSTYYAESAKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSWA TPIESLYYYGSDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:65)
VH_27H4_NG /QG	ELQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRDYSMSWVRQAPGKGLEWVSAI SWQGDSTYYAESLKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSWA TPIESLYYYGSDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:66)
VH_27H4_NG	ELQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRDYSMSWVRQAPGKGLEWVSAI

[0173]

/NA	SWNADSTYYAESLKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSWA TPIESLYYYGSDYWGGQTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDDKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYIT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:67)
VH_27H4_NA +_AAA	ELQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRDYSMSWVRQAPGKGLEWVSAI SWNADSTYYAESLKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSWA TPIESLYYYGSDYWGGQTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDDKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYIT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:68)
VH_27H9_NA +_AAA	EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRDYSMSWVRQAPGKGLEWVSA ISWNADSTYYAESAKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSWA TPIESLYYYGSDYWGGQTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDDKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYIT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:69)
VH_21B3_AA A	ELQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRDYSMSWVRQAPGKGLEWVSAI SWNGDSTYYAESMKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSWA TPIESLYYYGMDYWGGKTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDDKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYIT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:70)
VH_27H6	ELQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRDYSASWVRQAPGKGLEWVSAI SWSGDSTYYAESVKGRTIFRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSWA KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDDKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYITLP PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:71)
VH_27H4	ELQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRDYSMSWVRQAPGKGLEWVSAI

[0174]

	SWNGDSTYYAESLKGRTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSWA TPIESLYYYGSDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYIT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:72)
VH_27H9	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRDYSMSWVRQAPGKGLEWVSA ISWNGDSTYYAESAKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSWA TPIESLYYYGSDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYIT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:73)
HC_13B4	ELQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRDYSMSWVRQAPGKGLEWVSAI SWNGDSTYYAESMKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLKSSEDVAVYYCAKSWA TPIESLYYYGMDYWGKGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKSYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYITL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMNEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:74)
轻链	轻链序列(VL+CL)
LC_27H6_DG /EG	SYELTQPLSVSVALRQAAKITCGGNNIGSQTAQWYQQKPGQAPVLVIYANN RRPSGIPERFSGSKSGNTATLTISRAGDEADYYCQVWEGSTQAIVFGGGT KLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSP VKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:75)
LC_27H6_DG /DA	SYELTQPLSVSVALRQAAKITCGGNNIGSQTAQWYQQKPGQAPVLVIYANN RRPSGIPERFSGSKSGNTATLTISRAGDEADYYCQVWDASTQAIVFGGGT KLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSP VKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:76)
LC_27H9_NG /QG	SYELTQPLSVSVALRQTARITCGGNNIGSQTAQWYQQKPGQAPVLVIYANNR RPSGIPERFSGSKSGNTATLTISRAQAEDEADYYCQVWDESTQAIVFGGGTK LTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTV APTECS (SEQ ID NO:77)
LC_27H9_NG /NA	SYELTQPLSVSVALRQTARITCGGNNIGSQTAQWYQQKPGQAPVLVIYANNR RPSGIPERFSGSKSGNTATLTISRAQAEDEADYYCQVWDESTQAIVFGGGTK

[0175]

	LTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTV APTECS (SEQ ID NO:78)
LC_27H4_NG /QG	SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGNNIGSQTAQWYQQKPGQAPVLVIYANNR RPSGIPERFSGSKSGNTATLTISRQAEDADYYCQVWEDSTQAIVFGGGTK LTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTV APTECS (SEQ ID NO:79)
LC_27H4_NG /NA	SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGNNIGSQTAQWYQQKPGQAPVLVIYANNR RPSGIPERFSGSKSGNTATLTISRQAEDADYYCQVWEDSTQAIVFGGGTK LTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTV APTECS (SEQ ID NO:80)
LC_27H4_NA +_AAA	SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGNNIGSQTAQWYQQKPGQAPVLVIYANNR RPSGIPERFSGSKSGNTATLTISRQAEDADYYCQVWEDSTQAIVFGGGTK LTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTV APTECS (SEQ ID NO:81)
LC_27H9_NA +_AAA	SYELTQPLSVSVALRQTARITCGGNNIGSQTAQWYQQKPGQAPVLVIYANNR RPSGIPERFSGSKSGNTATLTISRQAEDADYYCQVWDESTQAIVFGGGTK LTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTV APTECS (SEQ ID NO:82)
LC_21B3_AA A	SYELTQSPSVSVALRQTAKITCGGNNIGSQTAQWYQQKPGQAPVLVIYANNR RPSGIPERFSGSKSGNTATLTISGAQAEDADYYCQVWDGSTQAIVFGGGTH LTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTV APTECS (SEQ ID NO:83)
LC_27H6	SYELTQPLSVSVALRQAAKITCGGNNIGSQTAQWYQQKPGQAPVLVIYANN RRPSGIPERFSGSKSGNTATLTISRQAAGDEADYYCQVWDGSTQAIVFGGGT KLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSP VKAGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKT VAPTECS (SEQ ID NO:84)
LC_27H4	SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGNNIGSQTAQWYQQKPGQAPVLVIYANNR RPSGIPERFSGSKSGNTATLTISRQAEDADYYCQVWEDSTQAIVFGGGTK LTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTV APTECS (SEQ ID NO:85)
LC_27H9	SYELTQPLSVSVALRQTARITCGGNNIGSQTAQWYQQKPGQAPVLVIYANNR RPSGIPERFSGSKSGNTATLTISRQAEDADYYCQVWDESTQAIVFGGGTK LTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTV

[0176]

	APTECS (SEQ ID NO:86)
恒定区	CH1-CH2-CH3
27H6_DG/EG	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:87)
27H6_DG/DA	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:87)
27H9_NG/QG	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:87)
27H9_NG/NA	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:87)
27H4_NG/QG	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:87)
27H4_NG/NA	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:87)
27H4_NA_+_ AAA	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS

[0177]

	DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:88)
27H9_NA_+_AAA	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:88)
21B3_AAA	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:88)
27H6	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:87)
27H4	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:87)
27H9	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:87)
13B4	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKSYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MNEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:89)

[0178] 在一些实施方案中,抗F1t-1抗体或其抗原结合片段包含一个或多个互补决定区(CDR),所述互补决定区选自以下组成的组:VL CDR1,其由与SEQ ID NO:19至SEQ ID NO:21中的任一个具有至少60%、70%、80%、90%、95%或98%同一性的氨基酸序列定义;VL CDR2,其由与SEQ ID NO:22至SEQ ID NO:24中的任一个具有至少60%、70%、80%、90%、95%或98%同一性的氨基酸序列定义;VL CDR3,其由与SEQ ID NO:25至SEQ ID NO:34中的任一个具有至少60%、70%、80%、90%、95%或98%同一性的氨基酸序列定义;VH链CDR1,其由与SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:4中的任一个具有至少60%、70%、80%、90%、95%或98%同一性的氨基酸序列定义;VH CDR2,其由与SEQ ID NO:5至SEQ ID NO:14中的任一个具有至少60%、70%、80%、90%、95%或98%同一性的氨基酸序列定义;以及VH CDR3,其由与SEQ ID NO:15至SEQ ID NO:18中的任一个具有至少60%、70%、80%、90%、95%或98%

同一性的氨基酸序列定义。在一些实施方案中,VL CDR3不是SEQ ID NO:25。在一些实施方案中,VH CDR3不是SEQ ID NO:15。

[0179] 在一些实施方案中,所述一个或多个CDR包括VL CDR3,其由与SEQ ID NO:25至SEQ ID NO:34中的任一个具有至少60%、70%、80%、90%、95%或98%同一性的氨基酸序列定义;以及VH CDR3,其由与SEQ ID NO:15至SEQ ID NO:18中的任一个具有至少60%、70%、80%、90%、95%或98%同一性的氨基酸序列定义。在一些实施方案中,VL CDR3不是SEQ ID NO:25。在一些实施方案中,VH CDR3不是SEQ ID NO:15。

[0180] 在一些实施方案中,所述一个或多个CDR包括VL CDR1,其由与SEQ ID NO:19至SEQ ID NO:21中的任一个具有至少60%、70%、80%、90%、95%或98%同一性的氨基酸序列定义;VL CDR2,其由与SEQ ID NO:22至SEQ ID NO:24中的任一个具有至少60%、70%、80%、90%、95%或98%同一性的氨基酸序列定义;以及VL CDR3,其由与SEQ ID NO:25至SEQ ID NO:34中的任一个具有至少60%、70%、80%、90%、95%或98%同一性的氨基酸序列定义。在一些实施方案中,VL CDR3不是SEQ ID NO:25。

[0181] 在一些实施方案中,所述一个或多个CDR包括VH CDR1,其由与SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:4中的任一个具有至少60%、70%、80%、90%、95%或98%同一性的氨基酸序列定义;VH CDR2,其由与SEQ ID NO:5至SEQ ID NO:14中的任一个具有至少60%、70%、80%、90%、95%或98%同一性的氨基酸序列定义;以及VH CDR3,其由与SEQ ID NO:15至SEQ ID NO:18中的任一个具有至少60%、70%、80%、90%、95%或98%同一性的氨基酸序列定义。在一些实施方案中,VH CDR3不是SEQ ID NO:15。

[0182] 在一些实施方案中,所述抗F1t-1抗体或其抗原结合片段包括VL链,所述VL链包含分别由SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:22和SEQ ID NO:25的氨基酸序列定义的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在另一个实施方案中,所述抗F1t-1抗体或其抗原结合片段包括VL链,所述VL链包含分别由SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:23和SEQ ID NO:25的氨基酸序列定义的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在另一个实施方案中,所述抗F1t-1抗体或其抗原结合片段包括VL链,所述VL链包含分别由SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:24的氨基酸序列定义的VL CDR1和VL CDR2,以及由SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33或SEQ ID NO:34的氨基酸序列定义的VL CDR3。在一个具体实施方案中,所述抗F1t-1抗体或其抗原结合片段包括VL链,所述VL链包含由SEQ ID NO:21的氨基酸序列定义的VL CDR1、由SEQ ID NO:24的氨基酸序列定义的VL CDR2以及由SEQ ID NO:32的氨基酸序列定义的VL CDR3。在一些实施方案中,VL CDR3不是SEQ ID NO:25。

[0183] 在另一个实施方案中,所述抗F1t-1抗体或其抗原结合片段包括VH链,所述VH链包含分别由SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:15的氨基酸序列定义的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3。在另一个实施方案中,所述抗F1t-1抗体或其抗原结合片段包括VH链,所述VH链包含分别由SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:6和SEQ ID NO:16的氨基酸序列定义的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3。在另一个实施方案中,所述抗F1t-1抗体或其抗原结合片段包括VH链,所述VH链包含分别由SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:10和SEQ ID NO:18的氨基酸序列定义的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3。在另一个实施方案中,所述抗F1t-1抗体或其抗原结合片段包括VH链,所述VH链包含分别由SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:17的氨基酸序列定义的VH CDR1和VH

CDR3,以及由SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:13或SEQ ID NO:14的氨基酸序列定义的VH CDR2。在另一个实施方案中,所述抗F1t-1抗体或其抗原结合片段包括VH链,所述VH链包含分别由SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:17的氨基酸序列定义的VH CDR1和VH CDR3,以及由SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:12的氨基酸序列定义的VH CDR2。在另一个实施方案中,所述抗F1t-1抗体或其抗原结合片段包括VH链,所述VH链包含分别由SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:9和SEQ ID NO:17的氨基酸序列定义的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3。在一个具体实施方案中,所述抗F1t-1抗体或其抗原结合片段包括VH链,所述VH链包含由SEQ ID NO:3的氨基酸序列定义的VH CDR1、由SEQ ID NO:12的氨基酸序列定义的VH CDR2以及由SEQ ID NO:17的氨基酸序列定义的VH CDR3。在一些实施方案中,VH CDR3不是SEQ ID NO:15。

[0184] 在另一个实施方案中,所述抗F1t-1抗体或其抗原结合片段包括轻链VL区,所述轻链VL区包含与SEQ ID NO:49至SEQ ID NO:61中的任一个具有至少60%、70%、80%、90%、95%或98%同一性的氨基酸序列;和/或重链VH区,所述重链VH区包含与SEQ ID NO:35至SEQ ID NO:48中的任一个具有至少60%、70%、80%、90%、95%或98%同一性的氨基酸序列。在一个具体实施方案中,所述VL区包含SEQ ID NO:60的氨基酸序列,并且所述VH区包含SEQ ID NO:45的氨基酸序列。在另一个实施方案中,所述抗体还包含重链恒定区,所述重链恒定区包含与SEQ ID NO:87至SEQ ID NO:89中的任一个具有至少60%、70%、80%、90%、95%或98%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述VL区不是SEQ ID NO:49或SEQ ID NO:50。在一些实施方案中,所述VH区不是SEQ ID NO:35或SEQ ID NO:36。

[0185] 在另一个实施方案中,所述抗F1t-1抗体或其抗原结合片段包括轻链,所述轻链包含与SEQ ID NO:75至SEQ ID NO:86中的任一个具有至少60%、70%、80%、90%、95%或98%同一性的氨基酸序列;和/或重链,所述重链包含与SEQ ID NO:62至SEQ ID NO:74中的任一个具有至少60%、70%、80%、90%、95%或98%同一性的氨基酸序列。在一个具体实施方案中,所述轻链包含SEQ ID NO:76的氨基酸序列,并且所述重链区包含SEQ ID NO:71的氨基酸序列。

[0186] 在一些实施方案中,抗F1t-1抗体或其抗原结合片段的重链包含氨基酸序列

[0187] MGWSCIIILFLVATATGVHSELQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYSASWVRQAPGKGLEWVSAISWGDSTYYAESVKGRFTIFRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSWATPIESLYYYGSDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKX (SEQ ID NO:108)。在一些实施方案中,抗F1t-1抗体或其抗原结合片段的重链包含氨基酸序列

[0188] ELQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYSASWVRQAPGKGLEWVSAISWGDSTYYAESVKGRFTIFRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSWATPIESLYYYGSDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS

LSLSPGK (SEQ ID NO:109)。

[0189] 在一些实施方案中,抗F1t-1抗体或其抗原结合片段的轻链包含氨基酸序列

[0190] MGWSCIIILFLVATATGVHSSYELTQPLSVSVALRQAAKITCGGNNIGSQTAQWYQQKPGQAPVLIYANNRRPSGIPERFSGSKSGNTATLTISRAQAGDEADYYCQVWDASTQAIVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECSX (SEQ ID NO:110)。

[0191] 在一些实施方案中,所述抗F1t-1抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:108或SEQ ID NO:109的重链以及SEQ ID NO:110或SEQ ID NO:76的轻链。

[0192] 在一些实施方案中,抗F1t-1抗体或其抗原结合片段结合人F1t-1的亲合力大于约 10^{-7} M、大于约 0.5×10^{-7} 、大于约 10^{-8} 、大于约 0.5×10^{-8} 、大于约 10^{-9} M、大于约 0.5×10^{-9} 、大于约 10^{-10} M、大于约 0.5×10^{-10} M、大于约 10^{-11} M、大于约 0.5×10^{-11} M、大于约 10^{-12} M或大于约 0.5×10^{-12} M。在其他实施方案中,抗F1t-1抗体或其抗原结合片段结合至小鼠F1t-1的亲合力大于约 10^{-7} M、大于约 0.5×10^{-7} 、大于约 10^{-8} 、大于约 0.5×10^{-8} 、大于约 10^{-9} M、大于约 0.5×10^{-9} 、大于约 10^{-10} M、大于约 0.5×10^{-10} M、大于约 10^{-11} M、大于约 0.5×10^{-11} M、大于约 10^{-12} M或大于约 0.5×10^{-12} M。F1t-1抗体的亲合力可例如在表面等离子体共振测定,如BIAcore测定中进行测量。

[0193] 在一些实施方案中,抗F1t-1抗体或其抗原结合片段的特征在于在与人F1t-1的竞争测定中, IC_{50} 低于约500pM、低于约400pM、低于约300pM、低于约200pM、低于约100pM、低于约50pM、低于约25pM、低于约10pM、低于约5pM或低于约1pM。在一些实施方案中,抗F1t-1抗体或其抗原结合片段的特征在于在与小鼠F1t-1的竞争测定中, IC_{50} 低于约500pM、低于约400pM、低于约300pM、低于约200pM、低于约100pM、低于约50pM、低于约25pM、低于约10pM、低于约5pM或低于约1pM。

[0194] 在一些实施方案中,抗F1t-1抗体或其抗原结合片段抑制F1t-1受体处VEGF的结合和/或活性。在一些实施方案中,抗F1t-1抗体或其抗原结合片段的特征在于在竞争测定中,对于VEGF与人F1t-1的结合的抑制, IC_{50} 低于约500pM、低于约400pM、低于约300pM、低于约200pM、低于约100pM、低于约50pM、低于约25pM、低于约10pM、低于约5pM或低于约1pM。

[0195] 在一些实施方案中,抗F1t-1抗体或其抗原结合片段与VEGF竞争结合可溶性F1t-1和或抑制VEGF与可溶性F1t-1的结合。在其他实施方案中,所述竞争和或抑制是以剂量依赖性方式。在具体实施方案中,VEGF与F1t-1的结合的抑制使得VEGF R2的磷酸化增加。不希望受理论约束,所述抗F1t-1抗体或其抗原结合片段与F1t-1的结合抑制VEGF与F1t-1的结合。未结合的VEGF结合VEGF R2,这可通过测量VEGF R2的磷酸化来证明。在具体实施方案中,所述抗F1t-1抗体或抗原结合片段以剂量依赖性方式挽救VEGF R2磷酸化。例如,VEGF R2磷酸化可被挽救至少约100%、约95%、约90%、约85%、约80%、约75%、约70%、约65%、约60%、约55%、约50%、约45%、约40%、约35%、约30%、约25%、约20%、约15%、约10%或约5%。

[0196] 在一些实施方案中,抗F1t-1抗体或其抗原结合片段在生物测定中提供大于约95%、大于约90%、大于约85%、大于约80%、大于约75%、大于约70%、大于约65%、大于约60%、大于约55%、大于约50%、大于约45%、大于约40%、大于约35%、大于约30%、大于约25%、大于约20%、大于约15%或大于约10%挽救。在一个具体实施方案中,所述生物测定包括在sF1t-1和抗F1t-1抗体或其抗原结合片段存在下用VEGF刺激的人原代静脉内皮细胞

(HUVEC)。可通过确定VEGF R2受体的磷酸化状态来测定VEGF诱导的细胞活化。在单独sFlt-1 (例如没有抗Flt-1抗体) 存在下, 数据可被表示为相对于VEGF R2受体的磷酸化, VEGF R2受体的磷酸化的挽救百分比。

[0197] 在一些实施方案中, 抗Flt-1抗体或其抗原结合片段具有大于约200小时、大于约150小时、大于约100小时、大于约95小时、大于约90小时、大于约85小时、大于约80小时、大于约75小时、大于约70小时、大于约65小时、大于约60小时、大于约55小时、大于约50小时或大于约45小时以及其中的范围的半衰期。在一些实施方案中, 在小鼠中测量半衰期。

[0198] 在一些实施方案中, 抗Flt-1抗体或其抗原结合片段具有大于约400ug/mL、大于375ug/mL、大于约350ug/mL、大于约325ug/mL、大于约300ug/mL、大于约275ug/mL、大于约250ug/mL、大于约225ug/mL、大于约200ug/mL、大于约175ug/mL、大于约150ug/mL、大于约125ug/mL、大于约100ug/mL、大于约75ug/mL或大于约50ug/mL以及其中的范围的最大血清浓度。在一些实施方案中, 在小鼠中测量所述最大血清浓度。

[0199] 在一些实施方案中, 抗Flt-1抗体或其抗原结合片段选择性地结合Flt-1, 并且与其他VEGF受体具有最小或无明显结合。在一些实施方案中, 抗Flt-1抗体或其抗原结合片段选择性地结合Flt-1, 并且与VEGF R2 (Flk-1) 和/或VEGF R3 (Flt-4) 具有最小或无明显结合。

[0200] 在一些实施方案中, 抗Flt-1抗体或其抗原结合片段当与人Flt-1结合时具有大于约 $1 \times 10^{-3} \text{M}^{-1} \text{sec}^{-1}$ 、大于约 $1 \times 10^{-4} \text{M}^{-1} \text{sec}^{-1}$ 、大于约 $1 \times 10^{-5} \text{M}^{-1} \text{sec}^{-1}$ 、大于约 $1 \times 10^{-6} \text{M}^{-1} \text{sec}^{-1}$ 或大于约 $1 \times 10^{-7} \text{M}^{-1} \text{sec}^{-1}$ 的 k_a 。

[0201] 在一些实施方案中, 抗Flt-1抗体或其抗原结合片段当与人Flt-1结合时具有大于约 $1 \times 10^{-3} \text{sec}^{-1}$ 、大于约 $1 \times 10^{-4} \text{sec}^{-1}$ 、大于约 $1 \times 10^{-5} \text{sec}^{-1}$ 或大于约 $1 \times 10^{-6} \text{sec}^{-1}$ 的 k_d 。

[0202] 在一些实施方案中, 抗Flt-1抗体或其抗原结合片段当与人Flt-1结合时具有大于约 $1 \times 10^{-8} \text{M}$ 、大于约 $1 \times 10^{-9} \text{M}$ 、大于约 $1 \times 10^{-10} \text{M}$ 、大于约 $1 \times 10^{-11} \text{M}$ 或大于约 $1 \times 10^{-12} \text{M}$ 的 K_D 。

[0203] 在一些实施方案中, 抗Flt-1抗体或其抗原结合片段结合至可溶性Flt-1。在具体实施方案中, 结合是剂量依赖性的, 其中较高浓度的抗体或其抗原结合片段结合较大量的可溶性Flt-1。

[0204] 在一些实施方案中, 抗Flt-1抗体或其抗原结合片段具有大于约99%、大于约98%、大于约97%、大于约96%、大于约95%、大于约94%、大于约93%、大于约92%、大于约91%、大于约90%或大于约80%的人同一性百分比。

[0205] 在一些实施方案中, 抗Flt-1抗体或其抗原结合片段具有大于约99%、大于约98%、大于约97%、大于约96%、大于约95%、大于约94%、大于约93%、大于约92%、大于约91%、大于约90%或大于约80%的人同源性百分比。

[0206] 在一些实施方案中, 抗Flt-1抗体或其抗原结合片段结合至Flt-1蛋白。在一些实施方案中, 所述Flt-1蛋白是重组蛋白, 例如重组sFlt-1。在一个具体实施方案中, 所述抗Flt-1抗体或其抗原结合片段结合人Flt-1同种型1 (NP_002010.2GI:156104876; SEQ ID NO:90) (表13)。在另一个实施方案中, 所述抗Flt-1抗体或其抗原结合片段结合至人Flt-1同种型X1 (XP_011533316.1GI:767977511; SEQ ID NO:91)。在另一个实施方案中, 所述抗Flt-1抗体或其抗原结合片段结合至人Flt-1同种型2前体 (NP_001153392.1GI:229892220; SEQ ID NO:92)。在另一个实施方案中, 所述抗Flt-1抗体或其抗原结合片段结合至人Flt-1

同种型3前体 (NP_001153502.1GI:229892300;SEQ ID NO:93)。在另一个实施方案中,所述抗F1t-1抗体或其抗原结合片段结合至人F1t-1同种型4前体 (NP_001153503.1GI:229892302;SEQ ID NO:94)。

[0207] 在一些实施方案中,所述抗F1t-1抗体或其抗原结合片段结合至F1t-1蛋白的特定表位。例如,所述抗F1t-1抗体或其抗原结合片段结合至如在表3中提供的氨基酸序列。

[0208] 表3.

[0209]	基于 SEQ ID NO:90 的氨基酸位置	氨基酸序列	SEQ ID NO
	141-153	EIPEIIHMTEGRE	SEQ ID NO:95
	193-206	IISNATYKEIGLLT	SEQ ID NO:96
	130-138	DTGRPFVEM	SEQ ID NO:97
	141-148	EIPEIIHM	SEQ ID NO:98
	139-148	YSEIPEIIHM	SEQ ID NO:99
	139-153	YSEIPEIIHMTEGRE	SEQ ID NO:100
	178-206	IPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLT	SEQ ID NO:101
	199-204	YKEIGL	SEQ ID NO:102
	128-138	ISDTGRPFVEM	SEQ ID NO:103

[0210] 在一些实施方案中,在体内施用抗F1t-1抗体或其抗原结合片段产生至少约700ug/mL、至少约650ug/mL、至少约600ug/mL、至少约550ug/mL、至少约500ug/mL、至少约450ug/mL、至少约400ug/mL、至少约350ug/mL、至少约300ug/mL、至少约250ug/mL、至少约200ug/mL、至少约150ug/mL、至少约100ug/mL、至少约50ug/mL、至少约40ug/mL、至少约30ug/mL、至少约20ug/mL、至少约10ug/mL或至少约5ug/mL以及其中的范围的峰值血清抗体水平。在一些实施方案中,所述峰值血清抗体水平是剂量依赖性的。

[0211] 在一些实施方案中,在体内施用抗F1t-1抗体或其抗原结合片段产生至少约450ug/mL、至少约400ug/mL、至少约350ug/mL、至少约300ug/mL、至少约250ug/mL、至少约200ug/mL、至少约150ug/mL、至少约100ug/mL、至少约50ug/mL或至少约25ug/mL以及其中的范围的谷值血清抗体水平。在一些实施方案中,所述谷值血清抗体水平是剂量依赖性的。

[0212] 在一些实施方案中,在体内施用抗F1t-1抗体或其抗原结合片段产生与基线水平相比或与单独施用媒介物的受试者的水平相比,降低的可溶性F1t-1的血清水平。通常,就在施用前测量基线水平。在一些实施方案中,施用抗F1t-1抗体或其抗原结合片段使得与就在施用前可溶性F1t-1的基线血清水平相比,可溶性F1t-1的血清水平降低至少约95%、约90%、约80%、约70%、约60%、约50%、约40%、约30%、约20%或约10%。在一些实施方案中,施用抗F1t-1抗体或其抗原结合片段使得可溶性F1t-1的血清水平降低至少约4000pg/mL、约3500pg/mL、约3000pg/mL、约2500pg/mL、约2000pg/mL、约1750pg/mL、约1500pg/mL、约1250pg/mL、约1000pg/mL、约900pg/mL、约800pg/mL、约700pg/mL、约600pg/mL、约500pg/mL、约450pg/mL、约400pg/mL、约350pg/mL、约300pg/mL、约250pg/mL、约200pg/mL、约150pg/mL、约100pg/mL、约50pg/mL或约10pg/mL以及其中的范围。在一些实施方案中,与未施用抗F1t-1抗体或其抗原结合片段的受试者中的可溶性F1t-1的血清水平相比,施用所述抗体或其抗原结合片段产生降低的可溶性F1t-1的血清水平。在一些实施方案中,降低的可溶性F1t-1的血清水平是剂量依赖性的。

[0213] 在一些实施方案中,在体内施用抗F1t-1抗体或其抗原结合片段使得与基线水平

相比或与用单独媒介物处理的受试者的水平相比, VEGF的血清水平增加。通常, 治疗前立即测量基线水平。在一些实施方案中, 施用抗F1t-1抗体或其抗原结合片段使得与就在施用前VEGF的基线血清水平相比, VEGF的血清水平增加至少约95%、约90%、约80%、约70%、约60%、约50%、约40%、约30%、约20%或约10%。在一些实施方案中, 施用抗F1t-1抗体或其抗原结合片段使得VEGF的血清水平增加至多于约500pg/mL、约450pg/mL、约400pg/mL、约350pg/mL、约300pg/mL、约250pg/mL、约200pg/mL、约150pg/mL、约100pg/mL、约50pg/mL或约25pg/mL以及其中的范围。在一些实施方案中, 与未进行治疗的受试者中的VEGF的血清水平相比, 施用抗F1t-1抗体或其抗原结合片段产生增加的VEGF血清水平。在一些实施方案中, 增加的VEGF血清水平是剂量依赖性的。

[0214] 在一些实施方案中, 在体内施用抗F1t-1抗体或其抗原结合片段使得肌肉组织的血管生成增加。在一些实施方案中, 肌肉是骨骼肌。在具体实施方案中, 肌肉是膈肌、腓肠肌和/或胫骨前肌(TA)肌肉。在一些实施方案中, 增加的血管生成通过内皮细胞标志物例如CD31的CD31染色增加来证明。在一些实施方案中, 增加的染色可例如通过测量施用抗F1t-1抗体或其抗原结合片段的小鼠的肌肉中的CD31阳性面积百分比来测量。例如, 施用抗F1t-1抗体或其抗原结合片段的小鼠的膈肌中的CD31阳性面积百分比可以是总组织面积的至少约0.5%、约0.6%、约0.7%、约0.8%、约0.9%、约1.0%、约1.1%、约1.2%、约1.3%、约1.4%、约1.5%、约1.6%、约1.7%、约1.8%、约1.9%、约2.0%、约2.1%、约2.2%、约2.3%、约2.4%或约2.5%。在另一实例中, 施用抗F1t-1抗体或其抗原结合片段的小鼠的TA肌肉中的CD31阳性面积百分比可以是总组织面积的至少约0.5%、约0.6%、约0.7%、约0.8%、约0.9%或约1.0%。在一个具体实施方案中, 施用抗F1t-1抗体的小鼠的膈肌或TA肌肉中的CD31阳性面积百分比可显著高于施用同种型对照抗体的小鼠的膈肌或TA肌肉中的CD31阳性面积百分比。

[0215] 在一些实施方案中, 可例如通过测量施用抗F1t-1抗体或其抗原结合片段的小鼠的肌肉中的标准化的CD31阳性百分比来测量内皮细胞标志物的增加的染色。在具体实施方案中, 施用抗F1t-1抗体或其抗原结合片段的小鼠的肌肉的CD31染色增加是相对于在施用同种型对照抗体的小鼠的肌肉中测量的CD31染色。例如, 施用抗F1t-1抗体或其抗原结合片段的小鼠的膈肌中的标准化的CD31阳性百分比可以是至少约200%、约190%、约180%、约170%、约160%、约150%、约140%、约130%、约120%或约110%。在另一实例中, 施用抗F1t-1抗体或其抗原结合片段的小鼠的TA肌肉中的标准化的CD31阳性百分比可以是至少约300%、约290%、约280%、约270%、约260%、约250%、约240%、约230%、约220%、约210%、约200%、约190%、约180%、约170%、约160%、约150%、约140%、约130%、约120%或约110%以及其中的范围。

[0216] 在一些实施方案中, 抗F1t-1抗体或其抗原结合片段选择性地结合人F1t-1, 并且与其他哺乳动物F1t-1受体具有最小或无明显结合(例如, 结合亲和力小于 10^{-7} M或 10^{-6} M)。在一些实施方案中, 抗F1t-1抗体或其抗原结合片段选择性地结合人F1t-1并且不结合至猴F1t-1。在一些实施方案中, 抗F1t-1抗体或其抗原结合片段选择性地结合人F1t-1并且不结合至小鼠F1t-1。

[0217] 在一些实施方案中, 抗F1t-1抗体或其抗原结合片段结合人F1t-1以及猴F1t-1。在一些实施方案中, 抗F1t-1抗体或其抗原结合片段结合至食蟹猴F1t-1。在一些实施方案中,

抗Flt-1抗体或其抗原结合片段结合人Flt-1以及小鼠Flt-1。

[0218] 在一些实施方案中,抗Flt-1抗体或其抗原结合片段选自由以下组成的组: IgG、F(ab')₂、F(ab)₂、Fab'、Fab、ScFv、双抗体、三抗体和四抗体。

[0219] 在一些实施方案中,抗Flt-1抗体或其抗原结合片段是IgG。在一些实施方案中,抗Flt-1抗体或其抗原结合片段是IgG1。

[0220] 工程改造的恒定区

[0221] 在一些实施方案中,合适的抗Flt-1抗体含有结合至FcRn受体的Fc结构域或其部分。作为非限制性实例,合适的Fc结构域可源自免疫球蛋白亚类,如IgG。在一些实施方案中,合适的Fc结构域源自IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。特别合适的Fc结构域包括源自人或人源化抗体的那些。

[0222] 预期Fc结构域与FcRn受体之间的改善的结合产生延长的血清半衰期。因此,在一些实施方案中,合适的Fc结构域(SEQ ID NO:104)包含导致与FcRn的结合改善的一个或多个氨基酸突变。影响与FcRn的结合改善的Fc结构域内的各种突变是本领域中已知的,并且可适于实践本发明。在一些实施方案中,合适的Fc结构域包含在对应于人IgG1的Leu 234、Leu 235、Gly 237、Thr 250、Met 252、Ser 254、Thr 256、Thr 307、Glu 380、Met 428、His 433和/或Asn 434的一个或多个位置处的一个或多个突变。

[0223] Fc结构域中的一些突变导致IgG与FcRn受体的结合减少,且由此抑制效应子功能。在一些实施方案中,合适的Fc结构域(SEQ ID NO:104)包含在对应于人IgG1的Leu 234、Leu 235和Gly 237的一个或多个位置处的一个或多个突变。在一个具体实施方案中,Leu 234被突变为Ala。在另一个实施方案中,Leu 235被突变为Ala。在另一个实施方案中,Gly 237被突变为Ala。

[0224] 在一些实施方案中,抗FLT-1抗体或抗原结合片段含有间隔区和/或连接至另一个实体。在一些实施方案中,接头或间隔区包含与GAPGGGGGAAAAAGGGGGGAP(SEQ ID NO:105) (GAG接头)具有至少50% (例如,至少55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%) 同一性的序列。在一些实施方案中,接头或间隔区包含与GAPGGGGGAAAAAGGGGGGAPGGGGGAAAAAGGGGGGAP(SEQ ID NO:106) (GAG2接头)具有至少50% (例如,至少55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%) 同一性的序列。在一些实施方案中,接头或间隔区包含与GAPGGGGGAAAAAGGGGGGAPGGGGGAAAAAGGGGGGAPGGGGGAAAAAGGGGGGAP(SEQ ID NO:107) (GAG3接头)具有至少50% (例如,至少55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%) 同一性的序列。

[0225] 抗Flt-1抗体和抗原结合片段的产生

[0226] 适用于本发明的重组抗Flt-1抗体或其抗原结合片段可通过任何可用的方式产生。例如,重组抗Flt-1抗体或抗原结合片段可通过利用经工程改造以表达编码重组抗Flt-1抗体或抗原结合片段的核酸的宿主细胞系统来重组产生。

[0227] 因此,本发明进一步提供编码本文所述的各种氨基酸序列的多核苷酸序列。在一些实施方案中,本发明提供一种编码本文所述的抗Flt-1抗体重链或轻链氨基酸序列(例如SEQ ID NO:62-86或SEQ ID NO:108-110中的任一个)的多核苷酸序列。在一些实施方案中,本发明提供一种编码本文所述的抗Flt-1抗体重链或轻链氨基酸序列的可变区(例如SEQ

NO:35-61中的任一个)的多核苷酸序列。在一些实施方案中,本发明提供一种编码本文所述的抗F1t-1抗体重链或轻链氨基酸序列的CDR区(例如SEQ ID NO:1-34中的任一个)的多核苷酸序列。在一些实施方案中,本发明提供一种编码本文所述的抗F1t-1抗体恒定区氨基酸序列(例如SEQ ID NO:87-89中的任一个)的多核苷酸序列。在一些实施方案中,本发明提供一种编码本文所述的抗F1t-1抗体Fc区氨基酸序列(例如SEQ ID NO:104)的多核苷酸序列。在一些实施方案中,本发明提供一种编码本文所述的抗F1t-1抗体接头氨基酸序列(例如SEQ ID NO:105-107)的多核苷酸序列。

[0228] 在一些实施方案中,编码抗F1t-1抗体重链、轻链、可变区、CDR区、Fc区或接头区氨基酸序列的多核苷酸序列还包括编码信号肽的序列。作为非限制性实例,合适的信号肽包含氨基酸序列MGWSCIIILFLVATATGVHS (SEQ ID NO:111)。

[0229] 本文描述的各种多核苷酸序列可体现在用于表达重组抗F1t-1抗体或其抗原结合片段的各种载体系统中。

[0230] 当重组产生抗体时,可使用任何表达系统。为了给出一些实例,已知的表达系统包括例如卵、杆状病毒、植物、酵母或哺乳动物细胞。

[0231] 在一些实施方案中,适合于本发明的重组抗F1t-1抗体或其抗原结合片段在哺乳动物细胞中产生。可根据本发明使用的哺乳动物细胞的非限制性实例包括BALB/c小鼠骨髓瘤系(NSO/1, ECACC编号:85110503);人成视网膜细胞(PER.C6, CruCell, Leiden, The Netherlands);以及由SV40(COS-7, ATCC CRL 1651)转化的猴肾CV1系。

[0232] 在一些实施方案中,本发明提供一种由人细胞产生的重组抗F1t-1抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,本发明提供一种由CHO细胞产生的抗F1t-1抗体或其抗原结合片段。

[0233] 含有本发明抗体的药物组合物

[0234] 本发明进一步提供包含根据本发明的治疗活性成分(例如抗F1t-1抗体或其抗原结合片段)连同一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。此类药物组合物可任选地包含一种或多种另外的治疗活性物质。

[0235] 虽然对本文提供的药物组合物的描述主要涉及适合用于向人凭医生处方施用的药物组合物,但熟练技术人员将理解此类组合物通常适合用于向所有种类的动物施用。改变适用于向人施用的药物组合物以便使得组合物适用于向各种动物施用是众所周知的,并且普通兽医药理学家可仅仅通过普通实验(如果存在)来设计和/或进行此种改变。

[0236] 本文描述的药物组合物的制剂可通过药理学领域中已知或此后开发的任何方法来制备。通常,此类制备方法包括以下步骤:使活性成分与稀释剂或另一种赋形剂或载体和/或一种或多种其他辅助成分缔合,并且然后如果必要和/或希望,使产品成形和/或包装为所需的单剂量或多剂量单位。

[0237] 根据本发明的药物组合物可以单一单位剂量和/或以多个单一单位剂量大批量制备、包装和/或销售。如本文所用,“单位剂量”是包含预先确定的量的活性成分的药物组合物的离散量。活性成分的量通常等于将要向受试者施用的活性成分的剂量和/或这种剂量的合宜分数,例如像这种剂量的一半或三分之一。

[0238] 根据本发明的药物组合物中的活性成分、药学上可接受的赋形剂或载体和/或任何另外成分的相对量将取决于所治疗的受试者的身份、尺寸和/或病状并且进一步取决于

待施用所述组合物的途径而改变。举例来说,所述组合物可包含介于0.1%与100% (w/w) 之间的活性成分。

[0239] 药物制剂可另外包含药学上可接受的赋形剂或载体,如本文所用的赋形剂或载体包括适合于所需的具体剂型的任何和所有溶剂、分散介质、稀释剂或其他液体媒介物、分散或悬浮助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等。Remington's The Science and Practice of Pharmacy,第21版,A.R.Gennaro (Lippincott,Williams&Wilkins,Baltimore,MD,2006;其以引用的方式并入本文)公开了用于配制药物流组合物的各种赋形剂和用于其制备的已知技术。除了如通过产生任何不希望的生物作用或另外以有害的方式与药物组合物的任何其他组分相互作用而与物质或其衍生物不相容的任何常规赋形剂介质或载体以外,所述赋形剂或载体的使用被涵盖在本发明的范围内。

[0240] 在一些实施方案中,药学上可接受的赋形剂或载体至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%纯的。在一些实施方案中,赋形剂或载体被批准用于人和用于兽医使用。在一些实施方案中,赋形剂或载体由美国食品药品监督管理局批准。在一些实施方案中,赋形剂或载体是药用级。在一些实施方案中,赋形剂或载体满足美国药典(USP)、欧洲药典(EP)、英国药典和/或国际药典的标准。

[0241] 在药物组合物的制造中使用的药学上可接受的赋形剂或载体包括但不限于惰性稀释剂、分散剂和/或成粒剂、表面活性剂和/或乳化剂、崩解剂、粘合剂、防腐剂、缓冲剂、润滑剂和/或油。此类赋形剂或载体可任选包含在药物组合物中。根据配制者的判断,赋形剂或载体如可可脂和栓剂蜡、着色剂、涂覆剂、甜味剂、调味剂和/或芳香剂可存在于组合物中。

[0242] 合适的药学上可接受的赋形剂或载体包括但不限于水、盐溶液(例如,NaCl)、盐水、缓冲盐水、醇、甘油、乙醇、阿拉伯胶、植物油、苧醇、聚乙二醇、明胶、碳水化合物(如乳糖、直链淀粉或淀粉)、糖(如甘露糖醇、蔗糖、或其他)、右旋糖、硬脂酸镁、滑石、硅酸、粘性石蜡、芳香油、脂肪酸酯、羟甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮等,以及其组合。如果需要,药物制剂可与助剂(例如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、影响渗透压的盐、缓冲剂、着色剂、调味剂和/或芳香物质等)混合,所述助剂不会与活性化合物产生有害反应或干扰其活性。在一个优选实施方案中,使用适合于静脉内施用的水溶性载体。

[0243] 如果需要,合适的药物组合物或药剂还可含有少量的润湿剂或乳化剂或pH缓冲剂。组合物可以是液体溶液、悬浮液、乳液、片剂、丸剂、胶囊、持续释放制剂或粉末。组合物还可用传统粘合剂和载剂(如甘油三酯)配制为栓剂。口服制剂可包含标准载体,如药用级甘露糖醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、糖精钠、纤维素、碳酸镁等。

[0244] 药物组合物或药剂可根据常规程序配制为适用于施用至人类的药物组合物。例如,在一些实施方案中,用于静脉内施用的组合物通常是无菌等渗水性缓冲液中的溶液。必要时,组合物还可包含增溶剂和局部麻醉剂以减轻注射部位的疼痛。通常,成分被分开供应或以单位剂型混合在一起,例如呈在气密封容器如指示活性剂的量的安瓿或药囊中的干燥冻干粉末或无水浓缩物的形式。当组合物欲通过输注施用时,它可用含有无菌药用级水、盐水或右旋糖/水的输注瓶来分配。在组合物通过注射施用时,可提供无菌注射用水或盐水的安瓿以使得成分可在施用之前混合。

[0245] 在配制和/或制造药剂方面的一般考虑因素可见于例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy第21版,Lippincott Williams&Wilkins,2005(以引用的方式并入本文)中。

[0246] 施用途径

[0247] 本文所述的抗F1t-1抗体或其抗原结合片段(或含有本文所述的抗F1t-1抗体或其抗原结合片段的组合物或药剂)通过任何适当的途径施用。在一些实施方案中,胃肠外施用抗F1t-1抗体或抗原结合片段蛋白或含有所述抗F1t-1抗体或抗原结合片段蛋白的药物组合物。胃肠外施用可以是静脉内、皮内、鞘内、吸入、经皮(局部)、眼内、肌内、皮下、肌内和/或经粘膜施用。在一些实施方案中,皮下施用抗F1t-1抗体或其抗原结合片段或含有所述抗F1t-1抗体或其抗原结合片段的药物组合物。如本文所用,术语“皮下组织”被定义为皮肤正下方的松散、不规则结缔组织的层。例如,可通过将组合物注射到包括但不限于大腿区域、腹部区域、臀部区域或肩胛区域的区域中进行皮下施用。在一些实施方案中,静脉内施用抗F1t-1抗体或其抗原结合片段或含有所述抗F1t-1抗体或其抗原结合片段的药物组合物。在一些实施方案中,口服施用抗F1t-1抗体或其抗原结合片段或含有所述抗F1t-1抗体或其抗原结合片段的药物组合物。如果需要,可同时使用多于一种途径。

[0248] 在一些实施方案中,施用仅在个体中产生局部作用,而在其他实施方案中,施用在个体的多个部分中产生作用,例如全身作用。通常,施用导致将抗F1t-1抗体或抗原结合片段递送至一种或多种靶组织,包括但不限于肾、肝、脑、脊髓、肠道、眼睛、肺、脾、心脏(包括心肌、横纹肌和平滑肌)。

[0249] 在一些实施方案中,横纹肌选自由以下组成的组:三头肌、胫骨前肌、比目鱼肌、腓肠肌、四头肌和膈肌。

[0250] 在一些实施方案中,平滑肌是内衬血管、细支气管、膀胱和胃肠道如直肠的肌肉。

[0251] 剂型和给药方案

[0252] 在一些实施方案中,组合物以治疗有效量和/或根据与特定所需结果(例如,治疗肌营养不良如杜氏肌营养不良或降低其风险)相关的给药方案施用。

[0253] 根据本发明待施用的具体剂量或量可例如取决于所需结果的性质和/或程度、取决于施用途径和/或时机的详情和/或取决于一种或多种特征(例如,体重、年龄、个人史、遗传特征、生活方式参数、心脏缺陷的严重程度和/或心脏缺陷的风险水平等、或其组合)而改变。此类剂量或量可由本领域普通技术人员确定。在一些实施方案中,根据标准临床技术确定适当的剂量或量。或者或另外,在一些实施方案中,通过使用一种或多种体外或体内测定以帮助鉴定合乎需要的或最佳的待施用的剂量范围或量来确定适当的剂量或量。

[0254] 在各个实施方案中,以治疗有效量施用抗F1t-1抗体或其抗原结合片段。通常,治疗有效量足以实现对受试者有意义的益处(例如,治疗、调节、治愈、预防和/或改善潜在疾病或病状)。在一些具体实施方案中,可从源自体外或动物模型测试系统的剂量-反应曲线推测待施用的适当的剂量或量。

[0255] 在一些实施方案中,所提供的组合物作为药物制剂而提供。在一些实施方案中,药物制剂是或包含用于根据与实现肌营养不良如杜氏肌营养不良的发生率或风险降低相关的给药方案施用的单位剂量。

[0256] 在一些实施方案中,包含本文所述的抗F1t-1抗体或抗原结合片段的制剂作为单

一剂量施用。在一些实施方案中,包含本文所述的抗F1t-1抗体或抗原结合片段的制剂以规则时间间隔施用。如本文所用,以某一“时间间隔”施用指示周期性地(如与一次性剂量区别)施用治疗有效量。时间间隔可通过标准临床技术来确定。在一些实施方案中,包含本文所述的抗F1t-1抗体或抗原结合片段的制剂每两月一次、每月一次、每月两次、每三周一次、每两周一次、每周一次、每周两次、每周三次、每日一次、每日两次或每六小时一次施用。用于单个个体的施用时间间隔不一定是固定时间间隔,而是可根据个体的需要随时间推移而变化。在一个具体实施方案中,抗F1t-1抗体或其抗原结合片段每周两次施用。

[0257] 如本文所用,术语“每两月一次”是指每两个月施用一次(即,每两个月一次);术语“每月一次”是指每个月施用一次;术语“每三周一次”是指每三周施用一次(即,每三周一次);术语“每两周一次”是指每两周施用一次(即,每两周一次);术语“每周一次”是指每周施用一次;并且术语“每日一次”是指每天施用一次。

[0258] 在一些实施方案中,包含本文所述的抗F1t-1抗体或抗原结合片段的制剂不确定地以规则时间间隔施用。在一些实施方案中,包含本文所述的抗F1t-1抗体或抗原结合片段的制剂以规则时间间隔施用限定的时间段。

[0259] 如本文所描述,术语“治疗有效量”很大程度上是基于在本发明的药物组合物中含有的治疗剂的总量而确定的。治疗有效量通常是以可包括多个单位剂量的给药方案来施用。对于任何特定组合物,治疗有效量(和/或有效给药方案内的适当单位剂量)可例如取决于施用途径或与其他药剂的组合而变化。

[0260] 在一些实施方案中,以约0.1mg/kg至约50mg/kg范围内的剂量施用抗F1t-1抗体或其抗原结合片段。在其他实施方案中,以约0.1mg/kg至约40mg/kg、约0.1mg/kg至约30mg/kg、约0.1mg/kg至约20mg/kg、约0.1mg/kg至约10mg/kg、约0.1mg/kg至约5mg/kg、约0.1mg/kg至约3mg/kg、约0.1mg/kg至约1mg/kg、约1.0mg/kg至约40mg/kg、约1.0mg/kg至约30mg/kg、约1.0mg/kg至约20mg/kg、约1.0mg/kg至约10mg/kg、约1.0mg/kg至约5mg/kg或约1.0mg/kg至约3mg/kg范围内的剂量施用抗F1t-1抗体或其抗原结合片段。在具体实施方案中,以约1.0mg/kg、约3.0mg/kg、约10mg/kg或约20mg/kg的剂量施用抗F1t-1抗体或其抗原结合片段。

[0261] 在一些实施方案中,施用抗F1t-1抗体或其抗原结合片段降低至少一种DMD病征或症状的强度、严重程度或频率或延迟其发作。在一些实施方案中,施用抗F1t-1抗体或其抗原结合片段降低至少一种DMD病征或症状的强度、严重程度或频率或延迟其发作,所述DMD病征或症状选自以下组成的组:肌肉消耗、骨骼变形、心肌病、肌肉局部缺血、认知损害以及受损的呼吸功能。

[0262] 在一些实施方案中,如通过6分钟步行测试、定量肌肉强度测试、定时运动性能测试所测量,施用抗F1t-1抗体或其抗原结合片段改善临床结果。Brooke和Vignos肢体功能量表、肺功能测试(强力肺活量、第1秒用力呼气容积、呼气流量峰值速率、最大吸气和呼气压力)、健康相关生活质量、膝盖和肘屈肌、肘伸肌、肩外展、握力、从仰卧位上升的时间、北极星移动评估(North Start Ambulatory Assessment)、定时10米步行/跑步、Egen-Klassifikation量表、高尔斯分数(Gowers score)、Hammersmith运动能力、手持式测压法(hand held myometry)、运动范围、测角术、高碳酸血症、婴儿和幼儿发育的Nayley量表(Nayley Scales of Infant and Toddler Development)和/或护理者负担量表

(caregiver burden scale)。

[0263] 组合疗法

[0264] 在一些实施方案中,抗F1t-1抗体或其抗原结合片段与一种或多种另外的治疗剂组合施用。在一个实施方案中,另外的治疗剂是皮质类固醇,例如泼尼松。在另一个实施方案中,另外的治疗剂是糖皮质激素,例如地夫可特。在另一个实施方案中,另外的治疗剂是卵泡抑素或其重组蛋白。在另一个实施方案中,另外的治疗剂是RNA调节治疗剂。RNA调节治疗剂可以是外显子跳跃治疗剂或基因疗法。RNA调节治疗剂可以是例如Drispersen、PR0044、PR0045、Eteplirsen (AVI-4658)、SRP-4053、SRP-4045、SRP-4050、SRP-4044、SRP-4052、SRP-4055或SRP-4008。在一些实施方案中,另外的治疗剂目前用于治疗肌营养不良。在其他实施方案中,另外的治疗剂也可用于治疗其他疾病或病症。在一些实施方案中,已知的治疗剂根据其标准或批准的给药方案和/或时间表施用。在一些实施方案中,已知的治疗剂根据与其标准或批准的给药方案和/或时间表相比改变的方案施用。在一些实施方案中,这种改变的方案不同于标准的或批准的给药方法,在于一个或多个单位剂量的量被改变(例如,减少或增加),和/或在于给药频率被改变(例如,在于单位剂量之间的一个或多个时间间隔扩大,从而导致更低的频率,或单位剂量之间的一个或多个时间间隔减小,从而导致更高的频率)。

实施例

[0265] 实施例1.高亲和力抗F1t-1抗体的产生和表征

[0266] 抗体的产生

[0267] 使用美洲驼单克隆抗体方法产生针对可溶性F1t-1的单克隆抗体。简言之,用重组人可溶性F1t-1 (购自ABCAM) 免疫美洲驼并收集血清。

[0268] 抗体表征

[0269] 将结合至人和小鼠F1t-1的抗体进一步针对1) VH家族;2) 对F1t-1的亲合力;3) IC50;4) 通过Biacore测定进行的解离速率筛选;5) 与食蟹猴F1t-1的交叉反应性以及6) 与VEGF R2和VEGF R3的结合进行表征。如表4中所示,对针对人F1t-1 (hF1-1) 和小鼠F1t-1 (mF1t-1) 的候选抗体进行表征。

[0270] 表4.

[0271]

抗体	VH 家族	亲和力(nM)		通过 ELISA 测定的 IC50 (pM)		生物测定(挽救 %)		人同一性 (%)	
		hF1t-1	mF1t-1	hF1t-1	mF1t-1	hF1t-1	mF1t-1	VH	VL
13B4	15	0.6	1.4	13.3	500	>90	72.2	94.3	93.7
10G12	17	0.29	0.33	400	300	44	87.5	90.8	81
11A11	20	0.2		33.3		>90		90.8	91.1

[0272] 通过静脉内施用10mg/kg的每种抗体,在小鼠中研究抗体13B4和10G12的药代动力学性质(表5)。数据证明,超过288小时不能检测到抗体10G12,而抗体13B4可在672小时检测到(图1A-1B)。

[0273] 表5.

[0274]	抗体	$t_{1/2}$ (h)	Cmax (ng/ml)	Tmax (hr)	AUC _{0-last} (hr*ng/ml)	AUC _{0-inf} (hr*ng/ml)	CL (ml/hr/kg)	R ²
	13B4	87.7	293675	1	31669464	31926743	0.31	0.960
	10G12	99.3	359268	0.5	15999900	19120025	0.52	0.944

[0275] 抗体的体内功效

[0276] 通过在4周龄开始每周两次持续一个月静脉内施用来用20mg/kg抗体13B4或抗体10G12处理Mdx小鼠(即杜氏肌营养不良的小鼠模型)。将对照小鼠用仅媒介物、不结合至F1t-1的同种型对照抗体或称为F1t-1:VEGF拮抗剂的商业抗F1t-1抗体(Angio Proteomie, 目录号AP-MAB0702)处理。为了评估在谷值暴露点处的血清抗体浓度,在第五个静脉内剂量后4天收集血液。为了评估在峰值暴露点处的血清抗体浓度,在最后一个剂量后24小时收集血液。抗体13B4和10G12的峰值和谷值浓度在图2A和2B中示出。在峰值和谷值暴露时间点处血液中游离抗体13B4和游离抗体10G12的浓度高于同种型对照抗体和商业对照抗体的浓度。

[0277] 为了评估血清游离sF1t-1水平和VEGF水平,在第五个静脉内剂量后24小时和处死前收集血液。与同种型对照抗体相比,抗体13B4和抗体10G12以及商业对照抗体的施用显著降低了sF1t-1的血清浓度($p<0.0001$) (图3)。与同种型对照抗体相比,施用抗体13B4和抗体10G12产生VEGF血清水平的显著增加($p<0.001$) (图4)。与同种型对照抗体相比,商业对照抗体的施用也产生VEGF的血液水平的显著增加($p<0.05$) (图4)。

[0278] 组织病理学

[0279] 在30天处理期结束时处死小鼠,并收集膈肌和胫骨前肌(TA)肌肉,并切片以确定抗F1t-1抗体是否诱导骨骼肌中的血管生成。用内皮细胞标志物CD31对肌肉切片进行染色。与用同种型对照抗体处理的小鼠的膈肌相比,在用抗体13B4、10G12或商业对照抗体处理的小鼠的膈肌中观察到毛细血管密度的显著增加(图5A-5D)。使用如图6A-6B中所示的自动定量成像软件量化数据。与用同种型对照抗体处理的小鼠的膈肌相比,用商业对照抗体($p<0.05$)、抗体13B4($p<0.01$)和抗体10G12($p<0.0001$)处理的小鼠的膈肌中的CD31阳性面积显著增加。还证明了与用同种型对照抗体处理的小鼠的胫骨前肌肌肉相比,用抗体10G12处理的小鼠的胫骨前肌(TA)肌肉的CD31阳性面积的显著增加($p<0.01$)。

[0280] 这项研究证明,向mdx小鼠施用F1t-1抗体(例如,10G12和13B4)导致内皮细胞增殖的显著增加以及血清中可溶性F1t-1的减少和血清VEGF浓度的增加。这些抗体证明了对F1t-1靶标的在pM范围内的结合亲和力(参见表4)、F1t-1结合的IC₅₀小于100pM(参见表4)以及在生物测定中VEGF信号转导的大于50%挽救。

[0281] 实施例2. 高亲和力抗F1t-1抗体的产生和表征

[0282] 如上所述产生另外的抗F1t-1单克隆抗体。将这些抗体针对与sF1t-1抗原的结合亲和力(通过ELISA和Biacore);在sF1t-1:VEGF竞争ELISA中竞争VEGF;以及在基于细胞的测定中的性能进一步表征。

[0283] 抗体表征-与靶标结合

[0284] 在ELISA测定中测定单克隆抗F1t-1抗体与重组sF1t-1抗原的结合(图7)。所有抗体都展示结合的剂量依赖性增加。通过表面等离子体共振方法(即,Biacore)测量抗F1t-1抗体对小鼠和人F1t-1抗原的结合亲和力(表6)。与抗体11A11一起结合至纳摩尔范围内的

人F1t-1的抗体展示对人F1t-1的最高结合亲和力。Biacore分析还证明抗体不与VEGF R2或VEGF R3交叉反应(表6),然而所有抗体确实与食蟹猴F1t-1交叉反应。

[0285] 表6.

[0286]

	家族	亲和力(nM)		结合	
		人	小鼠	VEGFR2	VEGFR3
13B4	15	0.58	1.4	-	-
10G2		1.5	1.4	-	-
10G5		1.6	4.2	-	-
18H2		1.8	3.2	-	-
18A10		1.2	2	-	-
18C5		2.7	9.2	-	-
18C12		1.4	2	-	-
18B6	21	1.7	1.2	-	-
16B3	19	2.7	3	-	-
10G12	17	3.1	6.9	-	-
16B12	18	2.7	5.7	-	-
Angio		2.3	8.2		
11A11	20	0.16		-	-

[0287] 抗体表征-竞争/拮抗作用

[0288] 为了估计抗体的效力,使用人sF1t-1和VEGF在竞争ELISA中测定抗体。所测试的抗体浓度范围在0.1mg/mL至10,000ng/mL的范围内。商业抗F1t-1抗体充当对照。除11A11外,所有抗体都能够阻止VEGF与sF1t-1的结合(图8)。

[0289] 抗体表征-基于细胞的测定

[0290] 在sF1t-1和单克隆抗体02G07、11A11和13B4存在下,用VEGF刺激人原代静脉内皮细胞(HUVEC)。通过确定VEGF R2受体的磷酸化状态来测定VEGF诱导的细胞活化。在单独sF1t-1(例如没有抗F1t-1抗体)存在下,数据被表示为相对于VEGF R2受体的磷酸化,VEGF R2受体的磷酸化的挽救百分比。单克隆抗体通过拮抗可溶性F1t-1来挽救细胞活化(即磷酸化)(图9)。

[0291] 实施例3.通过轻链改组产生的高亲和力抗F1t-1抗体的表征

[0292] 进行实施例2中描述的抗体18B6、11A11和13B4的轻链改组以提高候选抗体的亲和力和效力。

[0293] 抗体表征-与靶标结合

[0294] 所得到的抗体展现对F1t-1抗原的增加的亲和力。例如,抗体21C6的 K_D 比亲本抗体11A11的 K_D 增加大约10倍。类似地,抗体21B3的 K_D 比亲本抗体13B4的 K_D 增加大约5倍(表7)。

[0295] 表7.

[0296]

	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
18B6	3.95E+05	3.25E-04	8.22E-10
24A8	2.24E+05	1.35E-04	6.05E-10
21F9	2.84E+05	2.42E-04	8.52E-10
11A11	3.17E+05	5.32E-05	1.68E-10
21C6	1.31E+06	2.62E-05	2.00E-11
21B6	7.59E+05	6.50E-05	8.57E-11
13B4	4.16E+05	1.62E-04	3.89E-10
21B3	5.58E+05	4.73E-05	8.48E-11
21A1	2.23E+05	1.15E-04	5.16E-10
21D1	8.44E+05	1.44E-04	1.71E-10
21B4	4.96E+05	1.58E-04	3.19E-10
19H6	3.32E+05	1.09E-04	3.29E-10

[0297] 抗体表征-竞争/拮抗作用

[0298] 为了估计抗体的效力,在轻链改组后,使用人sFlt-1和VEGF在竞争ELISA中测定抗体。所测试的抗体浓度在0.2mg/mL至200ng/mL的范围内。将亲本抗体13B4竞争性地结合sFlt-1的能力与通过轻链改组产生的抗体的能力进行比较。所有抗体都证明了对VEGF与人sFlt-1的结合的剂量依赖性抑制,其中克隆21B3是最有效的竞争者(图10)。

[0299] 体内功效

[0300] 为了确定轻链改组抗体的血清半衰期和药代动力学特征,向小鼠施用单个10mg/kg剂量的轻链改组抗体27H9和21B3以及亲本抗体13B4(各自用I¹²⁵标记)。在0.083、0.25、0.5、1、4、8和24小时以及在3、5、7、14、21和28天收集血清,并且测定抗体的血清浓度。与亲本抗体相比,血清半衰期在轻链改组抗体中降低(图11)。然而,轻链改组抗体显示与亲本相比改进的药效学特征。例如,抗体27H9到0.083小时达到222.4ug/mL的最大浓度,而亲本抗体13B4到0.5小时达到217ug/mL的最大浓度(表8)。

[0301] 表8.

[0302]

TA	T1/2 (hr)	Cmax (ug/ml)	Tmax (hr)	AUC0-last (hr*ug/ml)	AUC0-inf (hr*ug/ml)	Vss (ml/kg)	Cl (ml/hr/kg)	V0 (ml/kg)	R2
13B4	129.4	217.3	0.5	27044	27798	71	0.36	48.7	0.97
21B3	56.5	215.8	0.083	12590	12602	73	0.79	42.9	0.95
27H9	62.8	222.4	0.083	14318	14329	68	0.7	44.3	0.96

[0303] 组织病理学

[0304] 为了确定轻链改组抗体和亲本抗体是否能够诱导内皮细胞增殖,通过静脉内施用每两周一次持续4周用20mg/kg抗体处理mdx小鼠。在处理期结束时处死小鼠,并收集膈肌和胫骨前肌肌肉,并切片以确定所述抗体是否诱导骨骼肌中的血管生成。用内皮细胞标志物CD31对肌肉切片进行染色。与用同种型对照抗体处理的小鼠的膈肌相比,在用抗体13B4和21B3处理的小鼠中观察到膈肌中的毛细血管密度的显著增加(图12A-12C)。此外,与来自用同种型对照抗体处理的小鼠的胫骨前肌肌肉相比,来自用轻链改组抗体21B3处理的小鼠的胫骨前肌中的毛细血管密度显著增加(图12D-12F)。

[0305] 使用¹²⁵I标记的抗体测定抗体27H9、13B4和21B3在膈肌、胫骨肌和腓肠肌中的生物

分布。膈肌在所述时间过程内对所有抗体显示最高暴露(图13A-13C)。

[0306] 这些研究证明,向mdx小鼠施用F1t-1抗体(即13B4和21B3)产生内皮细胞增殖的显著增加。

[0307] 实施例4.高亲和力抗F1t-1抗体21B3的体内功效

[0308] 通过在4周龄时开始一周两次静脉内施用持续一个月用1、3、10或20mg/kg抗体21B3或20mg/kg同种型对照抗体处理Mdx小鼠。为了评估在谷值暴露点处的血清抗体浓度,在第五个静脉内剂量后4天收集血液。为了评估在峰值暴露点处的血液抗体浓度,在最后一个剂量后24小时收集血液。抗体21B3和同种型对照抗体的峰值和谷值血清浓度在图14A和14B中示出。抗体21B3的峰值和谷值水平是剂量依赖性的且高于同种型对照抗体。

[0309] 为了评估游离sF1t-1的血清水平,在第0天、第14天和第28天收集血液。施用抗体21B3诱导无血清sF1t-1水平的剂量依赖性降低。如在第14天和第28天观察到,在10和20mg/kg剂量下反应更持久。然而,与用单独媒介物处理的小鼠中的游离sF1t-1水平相比,观察到在3、10和20mg/kg剂量下的游离sF1t-1水平的统计上显著的降低(图15)。

[0310] 为了评估VEGF的血清水平,在第0天、第14天和第28天收集血液。施用抗体21B3诱导血清VEGF水平的剂量依赖性增加。如对于游离sF1t-1水平所观察到的,在10和20mg/kg剂量下且在第14天和第28天时,反应更持久。事实上,与用单独媒介物处理的小鼠中的血清VEGF水平相比,在10和20mg/kg剂量的抗体21B3下观察到血清VEGF的统计上显著的增加(图16)。

[0311] 组织病理学

[0312] 在30天处理期结束时处死小鼠,并收集膈肌和胫骨前肌肌肉,并切片以确定抗F1t-1抗体是否诱导骨骼肌中的血管生成。针对内皮细胞标志物CD31对肌肉切片进行染色。与用同种型对照抗体处理的小鼠的膈肌中的毛细血管密度相比,观察到用抗体21B3处理的小鼠的膈肌中的毛细血管密度的显著增加(图17A-17E)。使用如图18中所示的自动定量成像软件量化数据。与用同种型对照抗体处理的小鼠的膈肌中的CD31阳性面积相比,在用10mg/kg或20mg/kg处理的小鼠的膈肌中存在CD31阳性面积的显著增加($p < 0.0001$)。

[0313] 与用同种型对照抗体处理的小鼠中的胫骨前肌相比,在用抗体21B3处理的小鼠中也观察到胫骨前肌中的毛细血管密度的显著增加(图19A-19E)。使用如图20中所示的自动定量成像软件量化数据。与用同种型对照抗体处理的小鼠的胫骨前肌中的CD31阳性面积相比,在用10mg/kg或20mg/kg处理的小鼠的胫骨前肌中存在CD31阳性面积的显著增加($p < 0.0001$)。

[0314] RP-LC/MS表征

[0315] 通过反相液相色谱/质谱法(RP-LC/MS)测定去糖基化的21B3抗体的分子量(图21A)。在还原反应后,测定轻链和重链的分子量。还测定了重链的糖基化模式(图21B)。

[0316] 这些结果证明,向mdx小鼠施用F1t-1抗体(即21B3)导致内皮细胞增殖的显著增加以及血清中可溶性F1t-1的降低和血清中VEGF浓度的增加。

[0317] 实施例5.人源化高亲和力抗F1t-1抗体的表征

[0318] 将实施例3中描述的轻链改组抗体进一步修饰以在CDR区和或Fc效应区中引入序列变异。通过表面等离子体共振方法(例如Biacore)评价这些抗体以确定结合特征(表9)。抗体27H9NG/NA AAA展示对F1t-1的降低大约2倍的结合亲和力。

[0319] 表9.

[0320]

	ka (1/Ms)	kd (1/s)	Rmax (RU)	KD (M)	Chi ²	实验
21B3 WT	5.4E+05	1.7E-04	292	3.2E-10	290	2
21B3 AAA	5.2E+05	1.1E-04	305	2.1E-10	371	2
27H9 old 07/05	3.5E+05	7.9E-05	306	2.3E-10	235	1
27H9 WT 23/07	3.3E+05	8.4E-05	323	2.6E-10	236	1
27H9 NG/QG	3.7E+05	1.3E-04	315	3.6E-10	280	1
27H9 NG/NA	2.9E+05	1.1E-04	298	3.9E-10	158	1
27H9 NG/NA	2.9E+05	1.5E-04	240	5.1E-10	96.4	2
27H9 NG/NA AAA	2.9E+05	1.5E-04	236	5.1E-10	72.5	2

[0321] 还在基于细胞的测定中评价了抗体通过拮抗sFlt-1来挽救细胞活化的能力。在sFlt-1和单克隆抗体存在下,用VEGF刺激人原代静脉内皮细胞(HUVEC)。通过确定VEGF R2受体的磷酸化状态来测定VEGF诱导的细胞活化。单克隆抗体通过拮抗可溶性Flt-1挽救细胞活化(即,磷酸化)(图22A),并且抗体27H9NG/NA AAA(NA+AAA)与未突变的亲本抗体(wt)相比具有相似的效力。

[0322] 实施例6. 抗体优化

[0323] 对候选抗体进行分析以鉴定最接近的人VH和VL种系序列,并且鉴定CDR内的框架区和氧化/异构化位点内的不同残基。构建含有人和野生型残基的Fab文库,并将其融合至人恒定结构域。应用噬菌体展示来鉴定具有与亲本抗体21B3相同或更好的解离速率(即无亲和力丧失)的Fab。将具有所需解离速率的Fab进行测序并与人种系进行比较,并且选择具有最高同一性(例如,VH+VL同一性>95%)和同源性(例如,>96%同源性)的那些以用于转化成人单克隆抗体。还针对不想要的氨基酸对Fab进行了分析。表10提供通过人同一性百分比排序的Fab,其中一些克隆具有达97.6%人同一性和98.8%同源性。

[0324] 表10.

[0325]

根据同一性分类				
FAB 同一性				
	同一性 %	同源性 %	kd改善	kd
27H4_VH	97.6%	98.8%	1.06	5.1E-04
27H9_VH	97.5%	98.2%	1.12	4.6E-04
25F11_VH	97.5%	98.2%	1.00	5.3E-04
27H6_VH	97.5%	97.5%	0.96	5.6E-04
25A2_VH	97.0%	98.8%	0.97	5.5E-04
27D3_VH	97.0%	98.2%	0.89	6.0E-04
27B4_VH	97.0%	98.2%	0.84	6.4E-04
25D4_VH	97.0%	98.8%	0.94	5.7E-04
25D6_VH	97.0%	98.2%	1.17	4.6E-04
25G9_VH	97.0%	98.2%	0.97	5.5E-04
27C5_VH	97.0%	98.2%	0.96	5.5E-04
25D11_VH	97.0%	98.2%	0.90	6.0E-04
25C8_VH	97.0%	97.5%	0.84	6.8E-04
25G2_VH	96.9%	98.2%	0.81	6.6E-04
27A1_VH	96.4%	98.2%	0.97	5.5E-04
25H3_VH	96.4%	97.5%	0.94	5.7E-04
27F5_VH	96.3%	98.2%	1.18	4.5E-04
25B9_VH	96.3%	98.2%	1.03	5.2E-04
27H1_VH	96.3%	98.2%	0.91	5.9E-04
27G9_VH	96.3%	97.5%	1.30	4.1E-04
27D9_VH	96.3%	97.5%	0.94	5.7E-04
25G8_VH	96.3%	97.5%	0.82	6.5E-04
21B3	93.3%	96.3%		5.3E-04

[0326] 实施例7. 抗Flt-1单克隆抗体的表征

[0327] 使用Biacore方法分析单克隆抗体的耐热性。在100 μ g/mL的浓度下,将每种单克隆抗体在不同温度下在磷酸盐缓冲盐水中孵育1小时。在孵育1小时后,将抗体在两小时内缓慢冷却至25 $^{\circ}$ C,然后在4 $^{\circ}$ C下孵育过夜。然后通过Biacore测定与人Flt-1的结合来测量功能性抗体的百分比(参见表11)。野生型抗体的耐热性与先前实验一致。然而,除了27H6DG/DA克隆之外,VH或VL区中的突变使解链温度降低大约2 $^{\circ}$ C。Fc区中的AAA突变对抗体的耐热性没有影响。

[0328] 表11.

[0329]

T _m (°C)						
MAB	实验 140421	实验 140507	实验 140514	实验 140613	实验 140723	实验 140902
21B3 WT	70.1	70.4	70.9	69.1		70.5
21B3 AAA						约 70.8
27H4 WT	67	67.8		约 66.6	67.5	
27H4 NG/NA (VH)					约 64.1	
27H4 NG/QG (VH)					约 64.1	
27H4 NA + AAA						64.9
27H6 WT					61.9	
27H6 DG/DA (VL)					约 63.4	
27H6 DG/EG (VL)					58.8	
27H9 WT			73.8	68.6	69.0	
27H9 NG/NA (VH)					66.8	
27H9 NG/QG (VH)					66.7	
27H9 NA + AAA						67.3

[0330] 通过Biacore对人源化克隆的结合亲和力进行了分析(表12)。在VEGF:sFlt-1基于细胞的测定中测定了抗体27H4、27H6和27H9挽救VEGF信号传导的能力(图22B)。简言之,在sFlt-1和单克隆抗体27H4、27H6和27H9存在下,用VEGF刺激人原代静脉内皮细胞(HUVEC)。通过确定VEGF R2受体的磷酸化状态来测定VEGF诱导的细胞活化。在单独sFlt-1(例如没有抗Flt-1抗体)存在下,数据被表示为相对于VEGF R2受体的磷酸化,VEGF R2受体的磷酸化的挽救百分比。还通过ELISA测定了抗体27H4、27H6和27H9拮抗VEGF和sFlt-1的结合的能力(图23)。

[0331] 表12.

[0332]

	k _a (1/Ms)	k _d (1/s)	R _{max} (RU)	KD (M)
21B3	5.4E+05	1.7E-04	292	3.2E-10
27H4	3.4E+05	8.2E-05	305	2.5E-10
27H9	3.3E+05	8.4E-05	323	2.6E-10
27H6	9.1E+05	1.4E-04	436	1.6E-10

[0333] 实施例8. 抗Flt-1抗体对肌肉病理学的体外研究

[0334] 通过在3周龄开始一周两次持续6或12周静脉内施用1、3或10mg/kg的抗Flt-1抗体21B3或10mg/kg的IgG1同种型对照抗体处理Mdx小鼠。

[0335] 为了评估游离抗体浓度的血清水平,在第2、第4、第7和第10周施用的静脉内剂量后4天从小鼠中收集血液。在最后一次剂量后24小时收集处死样品(图24)。在10mg/kg剂量下,相对于接受同种型对照抗体的小鼠中游离抗体的血清水平,在所有时间点游离抗体的血清水平均存在统计上显著的差异。在3mg/kg剂量下,相对于接受同种型对照抗体的小鼠中游离抗体的血清水平,在第4周、第7周和第10周和在处死时游离抗体的血清水平均存在统计上显著的差异。在1mg/kg剂量下,相对于接受同种型对照抗体的小鼠中游离抗体的血清水平,在处死时游离抗体的血清水平存在统计上显著的差异。

[0336] 为了评估游离sFlt-1的血清水平,在第2、第4、第7和第10周施用的静脉内剂量后4天从小鼠中收集血液。在最后一次剂量后24小时收集处死样品(图25)。在10mg/kg剂量下,相对于接受同种型对照抗体的小鼠中游离sFlt-1的血清水平,在所有时间点游离sFlt-1的血清水平均存在统计上显著的差异。在3mg/kg剂量下,相对于接受同种型对照抗体的小鼠中游离sFlt-1的血清水平,在第4周、第7周和第10周和在处死时游离sFlt-1的血清水平均存在统计上显著的差异。在1mg/kg剂量下,相对于接受同种型对照抗体的小鼠中游离sFlt-1的血清水平,在处死时游离sFlt-1的血清水平存在统计上显著的差异。

[0337] 为了评估VEGF的血清水平,在第2、第4、第7和第10周施用的静脉内剂量后4天从小鼠中收集血液。在最后一次剂量后24小时收集处死样品(图26)。施用抗体21B3诱导血清VEGF水平的剂量依赖性增加。在10mg/kg剂量下,相对于接受同种型对照抗体的小鼠中VEGF的血清水平,在所有时间点VEGF的血清水平均存在统计上显著的差异。在3mg/kg剂量下,相对于接受同种型对照抗体的小鼠中VEGF的血清水平,在第7周和在处死时VEGF的血清水平均存在统计上显著的差异。在1mg/kg剂量下,相对于接受同种型对照抗体的小鼠中VEGF的血清水平,在处死时VEGF的血清水平存在统计上显著的差异。

[0338] 组织病理学

[0339] 在处理期的第6周和第12周处死小鼠,并收集膈肌、腓肠肌和胫骨前肌,并且切片以确定用抗Flt-1抗体处理是否诱导血管生成并阻止骨骼肌中的纤维化和坏死。

[0340] 血管生成

[0341] 针对内皮细胞标志物CD31对肌肉切片进行染色(图27A-27H、28A-28H和29A-29H)。与用同种型对照抗体处理的小鼠的肌肉相比,在用抗体21B3处理的小鼠中研究的所有肌肉群中观察到毛细血管密度的显著增加。使用自动定量成像软件量化数据。与用同种型对照抗体处理的小鼠的膈肌中的CD31阳性面积相比,用3mg/kg ($p<0.01$) 和10mg/kg ($p<0.0001$) 的抗体21B3处理的小鼠在第6周和第12周时的膈肌中存在CD31阳性面积的统计上显著的增加。与用同种型对照抗体处理的小鼠的腓肠肌中的CD31阳性面积相比,用10mg/kg抗体21B3处理的小鼠在第6周和第12周时的腓肠肌中存在CD31阳性面积的统计上显著的增加($p<0.05$)。与用同种型对照抗体处理的小鼠的胫骨前肌肌肉中的CD31阳性面积相比,用3mg/kg的抗体21B3处理的小鼠在第6周($p<0.05$) 和第12周($p<0.0001$) 时和用10mg/kg ($p<0.0001$) 的抗体21B3处理的小鼠在第6周和第12周时的胫骨前肌中存在CD31阳性面积的统计上显著的增加。(图30A-30C)。

[0342] 纤维化

[0343] 还将肌肉的切片通过免疫组织化学针对I型胶原蛋白染色(图31A-31H、32A-32H和33A-33H)。与用同种型对照抗体处理的小鼠的膈肌和腓肠肌相比,在用抗体21B3处理的小鼠的膈肌和腓肠肌中观察到I型胶原蛋白染色的显著减少。与用同种型对照抗体处理的小鼠的膈肌中的I型胶原蛋白染色相比,用1mg/kg ($p<0.0001$)、3mg/kg ($p<0.001$) 和10mg/kg ($p<0.0001$) 的抗体21B3处理的小鼠在12周时的膈肌中的I型胶原蛋白染色中存在统计上显著的减少。与用同种型对照抗体处理的小鼠的腓肠肌中的I型胶原蛋白染色相比,用1mg/kg ($p<0.01$)、3mg/kg ($p<0.05$) 和10mg/kg ($p<0.001$) 的抗体21B3处理的小鼠在12周时的腓肠肌中的I型胶原蛋白染色中存在统计上显著的减少。(图34A-34C)。

[0344] 坏死

[0345] 相对于用同种型对照抗体处理的小鼠的腓肠肌中存在的坏死百分比,确定用21B3抗体处理的小鼠的腓肠肌中存在的坏死百分比。观察到坏死改善的趋势(图35A-35B)。

[0346] 实施例9.由抗F1t-1抗体21B3和21C6靶向的人sF1t-1上的表位的定位

[0347] 通过氢氘交换(HDX)质谱法建立了由抗人sF1t-1单克隆抗体(mAb) 21B3和21C6靶向的人sF1t-1上的肽水平表位。

[0348] 胃蛋白酶消化和LC-MS

[0349] 对于胃蛋白酶消化,将10 μ g的sF1t-1或sF1t-1和抗体(21B3)混合物(10 μ g:20 μ g)或sF1t-1和抗体(21C6)混合物(10 μ g:20 μ g)在0.365M TCEP和1.7M盐酸胍(pH 2.5)中变性。将混合物进行在线胃蛋白酶消化,并使用由联接至MicroTOF-Q2质谱仪(Bruker)的Waters Acquity UPLC组成的UPLC-MS系统分析所得到的肽。将肽在50mm x 1mm C8柱上用5%-28.5%溶剂B(0.1%在乙腈中的甲酸)的19分钟梯度分离。溶剂A是0.1%在水中的甲酸。将溶剂混合阀、注射阀、C8柱和所有连接不锈钢管浸入维持在0℃下的冷冻循环水浴中。通过用Mascot针对sF1t-1序列搜索MS/MS数据进行肽鉴定。前体和产物离子的质量容差分别是0.1Da和0.2Da。

[0350] 去糖基化处理

[0351] 将200 μ g的人sF1t-1重组蛋白与10 μ l的PNGase F在37℃下一起孵育4小时。

[0352] Fab制备

[0353] 使用Pierce Fab制备试剂盒用木瓜蛋白酶消化和蛋白A捕获从两种抗sF1t-1mAb(21B3和21C6)制备Fab。

[0354] 尺寸排阻色谱法(SEC)

[0355] 为了检查SEC上天然或去糖基化的人sF1t-1与两种抗人sF1t-1mAb(21B3和21C6)之间的结合,将10 μ g的sF1t-1(天然的或去糖基化的)与40 μ g的抗sF1t-1 mAb混合。将单独天然或去糖基化的sF1t-1、单独抗sF1t-1 mAb或所述复合物以0.35ml/分钟的流速注入至PBS作为流动相的SEC柱并在280nm下监测蛋白质。由抗sF1t-1 mAb(21B3和21C6)产生的Fab以及抗sF1t-1 Fab与sF1t-1之间的结合也使用SEC进行评估。

[0356] HDX

[0357] 将10 μ L人sF1t-1(10 μ g)或sF1t-1和mAb(21B3)混合物(10 μ g:20 μ g)或sF1t-1和mAb(21C6)混合物(10 μ g:20 μ g)与90 μ L氧化氘标记缓冲液(50mM磷酸盐、100mM氯化钠,pH7.4)一起孵育0秒、30秒、2分钟、10分钟、1小时或4小时。通过加入100 μ L的3.4M盐酸胍、0.73M TCEP缓冲液(最终pH为2.5)淬灭氘交换,且然后进行上述胃蛋白酶消化和LC-MS分析。在仅MS模式下记录质谱。使用HDExaminer软件(Sierra Analytics,CA)对原始MS数据进行处理。使用氘代肽与其天然形式(t_0)之间的平均质量差计算氘水平。

[0358] 结果

[0359] 为了验证聚糖除去不会改变人sF1t-1与抗体的结合,将天然和去糖基化的sF1t-1蛋白与抗人sF1t-1IgG(21B3和21C6)混合,并且在尺寸排阻色谱上监测复合物形成。数据证明天然人sF1t-1完全结合至两种抗人sF1t-1IgG(21B3和21C6),而去糖基化的人sF1t-1不完全结合至抗人sF1t-1 mAb(21B3)或不结合至抗人sF1t-1 mAb(21C6),这表明去糖基化扰乱了人sF1t-1与所述抗体之间的相互作用。因此,选择天然人sF1t-1来进行HD交换实验。由于非均匀糖基化和12个N-连接的糖基化位点的高复杂性,所以对于天然人sF1t-1初始显示

较差序列覆盖率。为了提高序列覆盖率,鉴定了每个糖基化位点处的聚糖质量,并对于天然人sFlt-1实现了高序列覆盖率(85.2%)。

[0360] 将天然人sFlt-1单独或与抗人sFlt-1 mAb (21B3) 或抗人sFlt-1mAb (21C6) 的复合物在氧化氙中孵育。氙交换在室温下进行0秒、30秒、2分钟、10分钟、60分钟和240分钟。通过低pH淬灭交换反应,并且用胃蛋白酶消化蛋白质。从LC-MS上的质量偏移监测在鉴定的肽处的氙水平。绘制所有肽的交换时间内的氙积累曲线。虽然大多数人sFlt-1肽在有或无抗人sFlt-1 mAb (21B3和21C6) 情况下展现相同或相似的氙水平,但是在mAb 21B3或mAb 21C6结合时,若干肽区段具有显著降低的氙并入。残基117-129 (对应于SEQ ID NO:90的氨基酸141-153) 和169-182 (对应于SEQ ID NO:90的氨基酸193-206) 在结合至抗人sFlt-1 mAb 21B3时经历了强氙保护,而残基106-114 (对应于SEQ ID NO:90的氨基酸130-138) 和117-124 (对应于SEQ ID NO:90的氨基酸141-148) 在结合至人sFlt-1 mAb 21C6时经历了强氙保护。这些强保护区被指定为抗人sFlt-1 mAb (21B3和21C6) 的表位肽,并在图36和图37中所示的差示热图中以蓝色突出显示。含有来自表位区域的氨基酸残基的鉴定肽的MS/MS光谱在图38A-38E中示出。肽115-124对应于SEQ ID NO:90的氨基酸139-148;肽115-129对应于SEQ ID NO:90的氨基酸139-153;肽154-182对应于SEQ ID NO:90的氨基酸178-206;肽175-180对应于SEQ ID NO:90的氨基酸119-204;并且肽104-114对应于SEQ ID NO:90的氨基酸128-138。

[0361] 结论

[0362] 对于人sFlt-1实现了85.2%的序列覆盖率。残基117-129和169-180在结合至抗人sFlt-1 mAb 21B3时经历了强氙保护,而残基106-114和117-124在结合至抗人sFlt-1 mAb 21C6时经历了强氙保护。这些强保护区被指定为相应抗人sFlt-1 mAb的表位肽。

[0363] 等效案和范围

[0364] 本领域技术人员仅仅使用常规实验将认识到或者能够确定本文所述的发明的具体实施方案的许多等效案。本发明的范围不意图限于以上描述,而是如以下权利要求书中所阐述。

[0365] 表13.

[0366]

人 Flt-1 氨基酸序列同种型 1 (NP_002010.2 GI:156104876; SEQ ID NO:90)	
1	MVSYWDTGVL LCALLSCLLL TGSSSGSKLK DPELSLKGTQ HIMQAGQTLH LQCRGEAAHK
61	WSLPPEVSKE SERLSITKSA CGRNGKQFCS TLTNTAQAN HTGFYSCKYL AVPTSKKKET
121	ESAIYIFISD TGRPFVEMYS EIPEIIHMTG GRELVIPCRV TSPNITVTLK KFPLDTLIPD
181	GKRIIWDSRK GFIISNATYK EIGLLTCEAT VNGHLYKTNV LTHRQTNTII DVQISTPRPV
241	KLLRGHTLVL NCTATTPLNT RVQMTWSYPD EKNKRASVRR RIDQSNESHAN IFYSVLTIDK
301	MQNKDKGLYT CRVRSGPSFK SVNTSVHIYD KAFITVKHRK QQVLETVAGK RSYRLSMKVK
361	AFPSPEVVWL KDGLPATEKS ARYLTRGYSL IIKDVTEEDA GNYTILLSIK QSNVFNKLT
421	TLIVNVKPKI YEKAVSSFPD PALYPLGSRQ ILTCTAYGIP OPTIKFWFHP CNHNHSEARC
481	DFCSNNEESF ILDADSNMGN RIESITQMA IIEGKNKMAS TLVVADSRIS GIYICIASNK
541	VGTVGRNISF YITDVPNGFH VNLEKMPTEG EDLKLCTVN KFLYRDVTWI LLRTVNNRTM
601	HYSISKQKMA ITKEHSITLN LTIMNVSLQD SGTYACRARN VYTGEIILQK KEITIRDQEA

[0367]

661	PYLLRNLS	SDH	TVAISS	STTL	DCHANG	VPEP	QITWFK	NNHK	IQQEP	GII	LG	PGSST	LFIER
721	VTEED	EGVYH	CKATN	QKGSV	ESSAYL	TVQG	TSKSN	NLELI	TLTCT	CVAAT	LFWLL	LT	FI
781	RKMKR	SSSEI	KTDYLS	IIIMD	PDEVPL	DEQC	ERLPY	DASKW	EFARER	LKLG	KSLGR	GAFGK	
841	VVQAS	AFGIK	KSPTCR	TVAV	KMLKE	GATAS	EYKAL	MTELK	ILTHIGH	HLN	VVNLL	GACTK	
901	QGGPL	MVIVE	YCKYGN	LSNY	LKSKRD	LFFL	NKDAAL	HMEP	KKEKME	PGLE	QGKKP	RLDSV	
961	TSSES	FASSG	FQEDKS	LSDV	EEEEDS	SGFY	KEPIT	MEDLI	SYSFQ	VARGM	EFLSS	RKCIH	
1021	RDLAAR	NILL	SENNV	VKICD	FGLARD	IYKN	PDYVR	KGDTR	LPLKW	MAPES	IFDKI	YSTKS	
1081	DVWSY	GVLLW	EIFSL	GGS	PGVQ	MDEDFC	SRLREG	MRMR	APEYST	PEIY	QIMLD	CWHRD	
1141	PKERPR	FAEL	VEKLG	DLLQA	NVQQD	GKDYI	PINAIL	TGNS	GFTYST	PAFS	EDFFK	ESIS	
1201	PKFNS	GSSDD	VRYVNA	FKFM	SLERIK	TFEE	LLPNAT	SMFD	DYQGD	SS	ASPML	KRFTW	
1261	TDSPK	PASLK	IDLRVT	SKSK	ESGLSD	VSRP	SFCHSS	CGHV	SEKRR	RFTYD	HAELER	KIAC	
1321	CSPPP	DYNSV	VL	YSTP	PI								
人 Flt-1 氨基酸序列, 同种型 X1 (XP_011533316.1 GI:767977511; SEQ ID NO:91)													
1	MVSYWD	TGVL	LCALL	SCLLL	TGSSSG	SKLK	DPELS	SLKGTQ	HIMQAG	QTLH	LQCRGE	AAHK	
61	WSLP	PEMVSKE	SERLS	SITKSA	CGRNG	KQFCS	TLTLN	TAQAN	HTGFY	SCKYL	AVPTS	KKKET	
121	ESAIY	IFISD	TGRPF	VEMYS	EIPEI	IHMTE	GRELVI	PCRV	TSPNIT	VT	TLK	KFPLD	TLIPD
181	GKRII	WDSRK	GFIIS	NATYK	EIGLL	TCEAT	VNGHLY	KTNY	LTHRQT	NTII	DVQIST	PRPV	
241	KLLRG	HTLVL	NCTAT	TPLNT	RVQMT	WSY	PD	EKNKR	ASVRR	RIDQS	NSHAN	IFYSV	LTIDK
301	MQNKD	KGLYT	CRVR	SGPSFK	SVNTS	VHIYD	KAFIT	VK	HRK	QQVLE	TVAGK	RSYRL	SMKVK
361	AFPS	PEVVWL	KDGL	PATEKS	ARYL	TRGYSL	IIKDV	TEEDA	GNYTIL	LSIK	QSNV	FKNLTA	
421	TLIVN	VKPQI	YEKAV	SSFPD	PALY	PLGSRQ	ILTCT	AYGIP	QPTIK	WFWHP	CNNH	HSEARC	
481	DFCS	NNEESF	ILDAD	SNMGN	RIESIT	QMA	IIEGK	NKMAS	TLVVAD	SRIS	GIYICI	ASNK	
541	VGT	VGRNISF	YITDV	PNGFH	VNLEK	MPTEG	EDLKL	SCTVN	KFLYR	DVTWI	LLRTV	NNRTM	
601	HYSIS	KQKMA	ITKEH	SITLN	LTIMN	VSLQD	SGTYA	CRARN	VYTGE	EILQK	KEITIR	DQEA	
661	PYLLRN	LS	SDH	TVAISS	STTL	DCHANG	VPEP	QITWFK	NNHK	IQQEP	DADPH	IQKAD	CTFFF
人 Flt-1 氨基酸序列, 同种型 2 前体(NP_001153392.1 GI:229892220; SEQ ID NO:92)													
1	MVSYWD	TGVL	LCALL	SCLLL	TGSSSG	SKLK	DPELS	SLKGTQ	HIMQAG	QTLH	LQCRGE	AAHK	
61	WSLP	PEMVSKE	SERLS	SITKSA	CGRNG	KQFCS	TLTLN	TAQAN	HTGFY	SCKYL	AVPTS	KKKET	
121	ESAIY	IFISD	TGRPF	VEMYS	EIPEI	IHMTE	GRELVI	PCRV	TSPNIT	VT	TLK	KFPLD	TLIPD
181	GKRII	WDSRK	GFIIS	NATYK	EIGLL	TCEAT	VNGHLY	KTNY	LTHRQT	NTII	DVQIST	PRPV	
241	KLLRG	HTLVL	NCTAT	TPLNT	RVQMT	WSY	PD	EKNKR	ASVRR	RIDQS	NSHAN	IFYSV	LTIDK
301	MQNKD	KGLYT	CRVR	SGPSFK	SVNTS	VHIYD	KAFIT	VK	HRK	QQVLE	TVAGK	RSYRL	SMKVK
361	AFPS	PEVVWL	KDGL	PATEKS	ARYL	TRGYSL	IIKDV	TEEDA	GNYTIL	LSIK	QSNV	FKNLTA	
421	TLIVN	VKPQI	YEKAV	SSFPD	PALY	PLGSRQ	ILTCT	AYGIP	QPTIK	WFWHP	CNNH	HSEARC	
481	DFCS	NNEESF	ILDAD	SNMGN	RIESIT	QMA	IIEGK	NKMAS	TLVVAD	SRIS	GIYICI	ASNK	
541	VGT	VGRNISF	YITDV	PNGFH	VNLEK	MPTEG	EDLKL	SCTVN	KFLYR	DVTWI	LLRTV	NNRTM	
601	HYSIS	KQKMA	ITKEH	SITLN	LTIMN	VSLQD	SGTYA	CRARN	VYTGE	EILQK	KEITIR	GEHC	
661	NKKA	VFSRIS	KFKSTR	NDCT	TQSN	VKH							
人 Flt-1 氨基酸序列, 同种型 3 前体(NP_001153502.1 GI:229892300; SEQ ID NO:93)													

[0368]

```

1  MVSYWDTGVL LCALLSCLLL TGSSSGSKLK DPESLKGTO HIMQAGQTLH LQCRGEAAHK
61  WSLPEMVSKE SERLSITKSA CGRNGKQFCS TLTNTAQAN HTGFYSCKYL AVPTSKKKET
121 ESAIYIFISD TGRPFVEMYS EIPETIHMTE GRELVIPCRV TSPNITVTLK KFPLDTLIPD
181 GKRIIWDSRK GFIIISNATYK EIGLLTCEAT VNGHLYKTNV LTHRQNTNII DVQISTPRPV
241 KLLRGHTLVN NCTATTPLNT RVQMTWSYPD EKNKRASVRR RIDQSNCHAN IFYSVLTIDK
301 MQNKDKGLYT CRVRSGPSFK SVNTSVHIYD KAFITVKHRK QQVLETVAGK RSYRLSMKVK
361 AFPSPEVVWL KDGLPATEKS ARYLTRGYSL IIKDVTEEDA GNYTILLSIK QSNVFNKLTN
421 TLIVNVKPQI YEKAVSSFPD PALYPLGSRQ ILTCTAYGIP OPTIKWFVHP CNHNHSEARC
481 DFCSNNEESF ILDADSNMGN RIESITQMA IIEGKNKMAS TLVADSRIK GIYICIASNK
541 VGTVGRNISF YITDVPNGFH VNLEKMPTEG EDLKLSTVN KFLYRDVTWI LLRTVNNRTM
601 HYSISKQKMA ITKEHSITLN LTIMNVSLQD SGTYACRARN VYTGEELQK KEITIRDQEA
661 PYLLRNLSNH TVAISSSTTL DCHANGVPEP QITWFKNNHK IQQEPYLYTS TSPSSSSSSP
721 LSSSSSSSSS SSS

```

人 Flt-1 氨基酸序列, 同种型 4 前体(NP_001153503.1 GI:229892302; SEQ ID NO:94)

```

1  MVSYWDTGVL LCALLSCLLL TGSSSGSKLK DPESLKGTO HIMQAGQTLH LQCRGEAAHK
61  WSLPEMVSKE SERLSITKSA CGRNGKQFCS TLTNTAQAN HTGFYSCKYL AVPTSKKKET
121 ESAIYIFISD TGRPFVEMYS EIPETIHMTE GRELVIPCRV TSPNITVTLK KFPLDTLIPD
181 GKRIIWDSRK GFIIISNATYK EIGLLTCEAT VNGHLYKTNV LTHRQNTNII DVQISTPRPV
241 KLLRGHTLVN NCTATTPLNT RVQMTWSYPD EKNKRASVRR RIDQSNCHAN IFYSVLTIDK
301 MQNKDKGLYT CRVRSGPSFK SVNTSVHIYD KAFITVKHRK QQVLETVAGK RSYRLSMKVK
361 AFPSPEVVWL KDGLPATEKS ARYLTRGYSL IIKDVTEEDA GNYTILLSIK QSNVFNKLTN
421 TLIVNVKPQI YEKAVSSFPD PALYPLGSRQ ILTCTAYGIP OPTIKWFVHP CNHNHSEARC
481 DFCSNNEESF ILDADSNMGN RIESITQMA IIEGKNKLP ANSSFMPLPT SFSSNYFHFL
541 P

```

[0369] 表14.

Fc区序列(SEQ ID NO:104)

```

209 TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK DTLNISRTPE VTCVVVDVSH
269 EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS TYRQVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL
329 PAPIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE
389 NNYKTTTPVL DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG

```

[0370]

- [0001] 序列表
- [0002] <110> 夏尔人类遗传性治疗公司
- [0003] <120> 用于治疗杜氏肌营养不良的抗FLT-1抗体
- [0004] <130> SHR-1189W0
- [0005] <140> US 15/564,976
- [0006] <141> 2017-10-06
- [0007] <150> PCT/US2016/026352
- [0008] <151> 2016-04-07
- [0009] <150> 62/307,645
- [0010] <151> 2016-03-14
- [0011] <150> 62/144,251
- [0012] <151> 2015-04-07
- [0013] <160> 111
- [0014] <170> PatentIn version 3.5
- [0015] <210> 1
- [0016] <211> 5
- [0017] <212> PRT
- [0018] <213> 人工序列
- [0019] <220>
- [0020] <223> 合成寡肽
- [0021] <400> 1
- [0022] Ser Tyr Ala Met Ser
- [0023] 1 5
- [0024] <210> 2
- [0025] <211> 5
- [0026] <212> PRT
- [0027] <213> 人工序列
- [0028] <220>
- [0029] <223> 合成寡肽
- [0030] <400> 2
- [0031] Asp Tyr Ser Met Ser
- [0032] 1 5
- [0033] <210> 3
- [0034] <211> 5
- [0035] <212> PRT
- [0036] <213> 人工序列
- [0037] <220>
- [0038] <223> 合成寡肽

[0039]	<400> 3
[0040]	Asp Tyr Ser Ala Ser
[0041]	1 5
[0042]	<210> 4
[0043]	<211> 5
[0044]	<212> PRT
[0045]	<213> 人工序列
[0046]	<220>
[0047]	<223> 合成寡肽
[0048]	<400> 4
[0049]	Asp Tyr Ser Leu Ser
[0050]	1 5
[0051]	<210> 5
[0052]	<211> 17
[0053]	<212> PRT
[0054]	<213> 人工序列
[0055]	<220>
[0056]	<223> 合成寡肽
[0057]	<400> 5
[0058]	Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[0059]	1 5 10 15
[0060]	Gly
[0061]	<210> 6
[0062]	<211> 17
[0063]	<212> PRT
[0064]	<213> 人工序列
[0065]	<220>
[0066]	<223> 合成寡肽
[0067]	<400> 6
[0068]	Ala Ile Ser Trp Asn Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Met Lys
[0069]	1 5 10 15
[0070]	Gly
[0071]	<210> 7
[0072]	<211> 17
[0073]	<212> PRT
[0074]	<213> 人工序列
[0075]	<220>
[0076]	<223> 合成寡肽
[0077]	<400> 7

[0078]	Ala Ile Ser Trp Asn Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Leu Lys
[0079]	1 5 10 15
[0080]	Gly
[0081]	<210> 8
[0082]	<211> 17
[0083]	<212> PRT
[0084]	<213> 人工序列
[0085]	<220>
[0086]	<223> 合成寡肽
[0087]	<400> 8
[0088]	Ala Ile Ser Trp Asn Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Ala Lys
[0089]	1 5 10 15
[0090]	Gly
[0091]	<210> 9
[0092]	<211> 17
[0093]	<212> PRT
[0094]	<213> 人工序列
[0095]	<220>
[0096]	<223> 合成寡肽
[0097]	<400> 9
[0098]	Ala Ile Ser Trp Asn Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys
[0099]	1 5 10 15
[0100]	Gly
[0101]	<210> 10
[0102]	<211> 17
[0103]	<212> PRT
[0104]	<213> 人工序列
[0105]	<220>
[0106]	<223> 合成寡肽
[0107]	<400> 10
[0108]	Ala Ile Thr Trp Ser Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys
[0109]	1 5 10 15
[0110]	Gly
[0111]	<210> 11
[0112]	<211> 17
[0113]	<212> PRT
[0114]	<213> 人工序列
[0115]	<220>
[0116]	<223> 合成寡肽

[0117]	<400> 11
[0118]	Ala Ile Ser Trp Ser Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Leu Lys
[0119]	1 5 10 15
[0120]	Gly
[0121]	<210> 12
[0122]	<211> 17
[0123]	<212> PRT
[0124]	<213> 人工序列
[0125]	<220>
[0126]	<223> 合成寡肽
[0127]	<400> 12
[0128]	Ala Ile Ser Trp Ser Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys
[0129]	1 5 10 15
[0130]	Gly
[0131]	<210> 13
[0132]	<211> 17
[0133]	<212> PRT
[0134]	<213> 人工序列
[0135]	<220>
[0136]	<223> 合成寡肽
[0137]	<400> 13
[0138]	Ala Ile Ser Trp Gln Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Ala Lys
[0139]	1 5 10 15
[0140]	Gly
[0141]	<210> 14
[0142]	<211> 17
[0143]	<212> PRT
[0144]	<213> 人工序列
[0145]	<220>
[0146]	<223> 合成寡肽
[0147]	<400> 14
[0148]	Ala Ile Ser Trp Asn Ala Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Ala Lys
[0149]	1 5 10 15
[0150]	Gly
[0151]	<210> 15
[0152]	<211> 2
[0153]	<212> PRT
[0154]	<213> 人工序列
[0155]	<220>

[0156]	<223>	合成寡肽
[0157]	<400>	15
[0158]	Asp Tyr	
[0159]	1	
[0160]	<210>	16
[0161]	<211>	16
[0162]	<212>	PRT
[0163]	<213>	人工序列
[0164]	<220>	
[0165]	<223>	合成寡肽
[0166]	<400>	16
[0167]	Ser Trp Ala Thr Pro Ile Glu Ser Leu Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr	
[0168]	1 5 10 15	
[0169]	<210>	17
[0170]	<211>	16
[0171]	<212>	PRT
[0172]	<213>	人工序列
[0173]	<220>	
[0174]	<223>	合成寡肽
[0175]	<400>	17
[0176]	Ser Trp Ala Thr Pro Ile Glu Ser Leu Tyr Tyr Tyr Gly Ser Asp Tyr	
[0177]	1 5 10 15	
[0178]	<210>	18
[0179]	<211>	16
[0180]	<212>	PRT
[0181]	<213>	人工序列
[0182]	<220>	
[0183]	<223>	合成寡肽
[0184]	<400>	18
[0185]	Ser Trp Ala Thr Pro Ile Glu Ser Leu Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asp Tyr	
[0186]	1 5 10 15	
[0187]	<210>	19
[0188]	<211>	11
[0189]	<212>	PRT
[0190]	<213>	人工序列
[0191]	<220>	
[0192]	<223>	合成寡肽
[0193]	<400>	19
[0194]	Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Asn Val His	

[0195]	1	5	10
[0196]	<210> 20		
[0197]	<211> 11		
[0198]	<212> PRT		
[0199]	<213> 人工序列		
[0200]	<220>		
[0201]	<223> 合成寡肽		
[0202]	<400> 20		
[0203]	Gly Gly Asn Asn Leu Gly Tyr Lys Ser Val His		
[0204]	1	5	10
[0205]	<210> 21		
[0206]	<211> 11		
[0207]	<212> PRT		
[0208]	<213> 人工序列		
[0209]	<220>		
[0210]	<223> 合成寡肽		
[0211]	<400> 21		
[0212]	Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Gln Thr Ala Gln		
[0213]	1	5	10
[0214]	<210> 22		
[0215]	<211> 7		
[0216]	<212> PRT		
[0217]	<213> 人工序列		
[0218]	<220>		
[0219]	<223> 合成寡肽		
[0220]	<400> 22		
[0221]	Arg Asp Ser Asn Arg Pro Ser		
[0222]	1	5	
[0223]	<210> 23		
[0224]	<211> 7		
[0225]	<212> PRT		
[0226]	<213> 人工序列		
[0227]	<220>		
[0228]	<223> 合成寡肽		
[0229]	<400> 23		
[0230]	Arg Asp Asn Asn Arg Pro Ser		
[0231]	1	5	
[0232]	<210> 24		
[0233]	<211> 7		

[0234] <212> PRT
[0235] <213> 人工序列
[0236] <220>
[0237] <223> 合成寡肽
[0238] <400> 24
[0239] Ala Asn Asn Arg Arg Pro Ser
[0240] 1 5
[0241] <210> 25
[0242] <211> 4
[0243] <212> PRT
[0244] <213> 人工序列
[0245] <220>
[0246] <223> 合成寡肽
[0247] <400> 25
[0248] Gln Val Val Val
[0249] 1
[0250] <210> 26
[0251] <211> 11
[0252] <212> PRT
[0253] <213> 人工序列
[0254] <220>
[0255] <223> 合成寡肽
[0256] <400> 26
[0257] Gln Val Trp Asp Gly Ser Thr Gln Ala Ile Val
[0258] 1 5 10
[0259] <210> 27
[0260] <211> 11
[0261] <212> PRT
[0262] <213> 人工序列
[0263] <220>
[0264] <223> 合成寡肽
[0265] <400> 27
[0266] Gln Val Trp Glu Asp Ser Thr Gln Ala Ile Val
[0267] 1 5 10
[0268] <210> 28
[0269] <211> 11
[0270] <212> PRT
[0271] <213> 人工序列
[0272] <220>

[0273] <223> 合成寡肽
[0274] <400> 28
[0275] Gln Val Trp Asp Glu Ser Thr Gln Ala Ile Val
[0276] 1 5 10
[0277] <210> 29
[0278] <211> 11
[0279] <212> PRT
[0280] <213> 人工序列
[0281] <220>
[0282] <223> 合成寡肽
[0283] <400> 29
[0284] Gln Val Trp Ala Ala Ser Thr Gln Ala Ile Val
[0285] 1 5 10
[0286] <210> 30
[0287] <211> 11
[0288] <212> PRT
[0289] <213> 人工序列
[0290] <220>
[0291] <223> 合成寡肽
[0292] <400> 30
[0293] Gln Val Trp Asp Asp Ser Thr Gln Ala Ile Val
[0294] 1 5 10
[0295] <210> 31
[0296] <211> 11
[0297] <212> PRT
[0298] <213> 人工序列
[0299] <220>
[0300] <223> 合成寡肽
[0301] <400> 31
[0302] Gln Val Trp Glu Ala Ser Thr Gln Ala Ile Val
[0303] 1 5 10
[0304] <210> 32
[0305] <211> 11
[0306] <212> PRT
[0307] <213> 人工序列
[0308] <220>
[0309] <223> 合成寡肽
[0310] <400> 32
[0311] Gln Val Trp Asp Ala Ser Thr Gln Ala Ile Val

[0312]	1	5	10
[0313]	<210> 33		
[0314]	<211> 11		
[0315]	<212> PRT		
[0316]	<213> 人工序列		
[0317]	<220>		
[0318]	<223> 合成寡肽		
[0319]	<400> 33		
[0320]	Gln Val Trp Glu Glu Ser Thr Gln Ala Ile Val		
[0321]	1	5	10
[0322]	<210> 34		
[0323]	<211> 11		
[0324]	<212> PRT		
[0325]	<213> 人工序列		
[0326]	<220>		
[0327]	<223> 合成寡肽		
[0328]	<400> 34		
[0329]	Gln Val Trp Glu Gly Ser Thr Gln Ala Ile Val		
[0330]	1	5	10
[0331]	<210> 35		
[0332]	<211> 111		
[0333]	<212> PRT		
[0334]	<213> 人工序列		
[0335]	<220>		
[0336]	<223> 合成多肽		
[0337]	<400> 35		
[0338]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
[0339]	1	5	10 15
[0340]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr		
[0341]	20 25 30		
[0342]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[0343]	35 40 45		
[0344]	Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
[0345]	50 55 60		
[0346]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
[0347]	65 70 75 80		
[0348]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[0349]	85 90 95		
[0350]	Ala Lys Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		

[0351]	100	105	110
[0352]	<210> 36		
[0353]	<211> 111		
[0354]	<212> PRT		
[0355]	<213> 人工序列		
[0356]	<220>		
[0357]	<223> 合成多肽		
[0358]	<400> 36		
[0359]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
[0360]	1 5 10 15		
[0361]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr		
[0362]	20 25 30		
[0363]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[0364]	35 40 45		
[0365]	Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
[0366]	50 55 60		
[0367]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
[0368]	65 70 75 80		
[0369]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[0370]	85 90 95		
[0371]	Ala Lys Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[0372]	100 105 110		
[0373]	<210> 37		
[0374]	<211> 125		
[0375]	<212> PRT		
[0376]	<213> 人工序列		
[0377]	<220>		
[0378]	<223> 合成多肽		
[0379]	<400> 37		
[0380]	Glu Leu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
[0381]	1 5 10 15		
[0382]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr		
[0383]	20 25 30		
[0384]	Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[0385]	35 40 45		
[0386]	Ser Ala Ile Ser Trp Asn Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Met		
[0387]	50 55 60		
[0388]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr		
[0389]	65 70 75 80		

[0390]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[0391]				85					90						95	
[0392]	Ala	Lys	Ser	Trp	Ala	Thr	Pro	Ile	Glu	Ser	Leu	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Met
[0393]				100					105						110	
[0394]	Asp	Tyr	Trp	Gly	Lys	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser			
[0395]				115				120							125	
[0396]	<210> 38															
[0397]	<211> 125															
[0398]	<212> PRT															
[0399]	<213> 人工序列															
[0400]	<220>															
[0401]	<223> 合成多肽															
[0402]	<400> 38															
[0403]	Glu	Leu	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
[0404]	1			5					10						15	
[0405]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Arg	Asp	Tyr
[0406]				20					25						30	
[0407]	Ser	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[0408]				35					40						45	
[0409]	Ser	Ala	Ile	Ser	Trp	Asn	Gly	Asp	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Ser	Leu
[0410]		50					55						60			
[0411]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
[0412]	65					70					75					80
[0413]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[0414]				85						90						95
[0415]	Ala	Lys	Ser	Trp	Ala	Thr	Pro	Ile	Glu	Ser	Leu	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Ser
[0416]				100						105						110
[0417]	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser			
[0418]				115					120						125	
[0419]	<210> 39															
[0420]	<211> 125															
[0421]	<212> PRT															
[0422]	<213> 人工序列															
[0423]	<220>															
[0424]	<223> 合成多肽															
[0425]	<400> 39															
[0426]	Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
[0427]	1			5						10					15	
[0428]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Arg	Asp	Tyr

69

[0468]	<213> 人工序列															
[0469]	<220>															
[0470]	<223> 合成多肽															
[0471]	<400> 41															
[0472]	Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
[0473]	1				5					10					15	
[0474]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Arg	Asp	Tyr
[0475]					20					25					30	
[0476]	Ser	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[0477]					35					40					45	
[0478]	Ser	Ala	Ile	Thr	Trp	Ser	Gly	Asp	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val
[0479]					50					55				60		
[0480]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
[0481]	65					70					75					80
[0482]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[0483]					85					90						95
[0484]	Ala	Lys	Ser	Trp	Ala	Thr	Pro	Ile	Glu	Ser	Leu	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Thr
[0485]					100					105					110	
[0486]	Asp	Tyr	Trp	Gly	Lys	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser			
[0487]					115					120					125	
[0488]	<210> 42															
[0489]	<211> 125															
[0490]	<212> PRT															
[0491]	<213> 人工序列															
[0492]	<220>															
[0493]	<223> 合成多肽															
[0494]	<400> 42															
[0495]	Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
[0496]	1				5					10					15	
[0497]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Arg	Asp	Tyr
[0498]					20					25					30	
[0499]	Ser	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[0500]					35					40					45	
[0501]	Ser	Ala	Ile	Ser	Trp	Asn	Gly	Asp	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Ser	Ala
[0502]					50					55				60		
[0503]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
[0504]	65					70					75					80
[0505]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[0506]					85					90						95

[0507]	Ala	Lys	Ser	Trp	Ala	Thr	Pro	Ile	Glu	Ser	Leu	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Ser
[0508]				100					105						110	
[0509]	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser			
[0510]				115				120							125	
[0511]	<210> 43															
[0512]	<211> 125															
[0513]	<212> PRT															
[0514]	<213> 人工序列															
[0515]	<220>															
[0516]	<223> 合成多肽															
[0517]	<400> 43															
[0518]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
[0519]	1			5					10						15	
[0520]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Arg	Asp	Tyr
[0521]				20					25						30	
[0522]	Ser	Leu	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[0523]				35				40					45			
[0524]	Ser	Ala	Ile	Ser	Trp	Asn	Gly	Asp	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val
[0525]		50					55					60				
[0526]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
[0527]	65					70					75				80	
[0528]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[0529]				85						90					95	
[0530]	Ala	Lys	Ser	Trp	Ala	Thr	Pro	Ile	Glu	Ser	Leu	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Ser
[0531]				100					105						110	
[0532]	Asp	Tyr	Trp	Gly	Lys	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser			
[0533]				115				120							125	
[0534]	<210> 44															
[0535]	<211> 125															
[0536]	<212> PRT															
[0537]	<213> 人工序列															
[0538]	<220>															
[0539]	<223> 合成多肽															
[0540]	<400> 44															
[0541]	Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
[0542]	1			5					10						15	
[0543]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Arg	Asp	Tyr
[0544]				20					25						30	
[0545]	Ser	Ala	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val

[0546]	35	40	45
[0547]	Ser Ala Ile Ser Trp Ser Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Leu		
[0548]	50	55	60
[0549]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
[0550]	65	70	75
[0551]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[0552]	85	90	95
[0553]	Ala Lys Ser Trp Ala Thr Pro Ile Glu Ser Leu Tyr Tyr Tyr Gly Ser		
[0554]	100	105	110
[0555]	Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[0556]	115	120	125
[0557]	<210> 45		
[0558]	<211> 125		
[0559]	<212> PRT		
[0560]	<213> 人工序列		
[0561]	<220>		
[0562]	<223> 合成多肽		
[0563]	<400> 45		
[0564]	Glu Leu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
[0565]	1	5	10
[0566]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr		
[0567]	20	25	30
[0568]	Ser Ala Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[0569]	35	40	45
[0570]	Ser Ala Ile Ser Trp Ser Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val		
[0571]	50	55	60
[0572]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Phe Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
[0573]	65	70	75
[0574]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[0575]	85	90	95
[0576]	Ala Lys Ser Trp Ala Thr Pro Ile Glu Ser Leu Tyr Tyr Tyr Gly Ser		
[0577]	100	105	110
[0578]	Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[0579]	115	120	125
[0580]	<210> 46		
[0581]	<211> 125		
[0582]	<212> PRT		
[0583]	<213> 人工序列		
[0584]	<220>		

[0585]	<223> 合成多肽															
[0586]	<400> 46															
[0587]	Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
[0588]	1			5					10					15		
[0589]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Arg	Asp	Tyr
[0590]				20					25					30		
[0591]	Ser	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[0592]				35					40					45		
[0593]	Ser	Ala	Ile	Ser	Trp	Gln	Gly	Asp	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Ser	Ala
[0594]		50					55					60				
[0595]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
[0596]	65					70					75				80	
[0597]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[0598]				85						90					95	
[0599]	Ala	Lys	Ser	Trp	Ala	Thr	Pro	Ile	Glu	Ser	Leu	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Ser
[0600]				100					105					110		
[0601]	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser			
[0602]				115					120					125		
[0603]	<210> 47															
[0604]	<211> 125															
[0605]	<212> PRT															
[0606]	<213> 人工序列															
[0607]	<220>															
[0608]	<223> 合成多肽															
[0609]	<400> 47															
[0610]	Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
[0611]	1			5					10					15		
[0612]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Arg	Asp	Tyr
[0613]				20					25					30		
[0614]	Ser	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[0615]				35					40					45		
[0616]	Ser	Ala	Ile	Ser	Trp	Asn	Ala	Asp	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Ser	Ala
[0617]		50					55					60				
[0618]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
[0619]	65					70					75				80	
[0620]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[0621]				85						90					95	
[0622]	Ala	Lys	Ser	Trp	Ala	Thr	Pro	Ile	Glu	Ser	Leu	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Ser
[0623]				100					105					110		

[0624]	Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[0625]	115 120 125
[0626]	<210> 48
[0627]	<211> 125
[0628]	<212> PRT
[0629]	<213> 人工序列
[0630]	<220>
[0631]	<223> 合成多肽
[0632]	<400> 48
[0633]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[0634]	1 5 10 15
[0635]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
[0636]	20 25 30
[0637]	Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[0638]	35 40 45
[0639]	Ser Ala Ile Ser Trp Asn Ala Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Ala
[0640]	50 55 60
[0641]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[0642]	65 70 75 80
[0643]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0644]	85 90 95
[0645]	Ala Lys Ser Trp Ala Thr Pro Ile Glu Ser Leu Tyr Tyr Tyr Gly Ser
[0646]	100 105 110
[0647]	Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[0648]	115 120 125
[0649]	<210> 49
[0650]	<211> 101
[0651]	<212> PRT
[0652]	<213> 人工序列
[0653]	<220>
[0654]	<223> 合成多肽
[0655]	<400> 49
[0656]	Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
[0657]	1 5 10 15
[0658]	Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Asn Val
[0659]	20 25 30
[0660]	His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
[0661]	35 40 45
[0662]	Arg Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

[0663]	50	55	60
[0664]	Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ala Gln Ala Gly		
[0665]	65	70	75
[0666]	Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Val Val Phe Gly Gly Gly Thr		
[0667]	85	90	95
[0668]	Lys Leu Thr Val Leu		
[0669]	100		
[0670]	<210> 50		
[0671]	<211> 101		
[0672]	<212> PRT		
[0673]	<213> 人工序列		
[0674]	<220>		
[0675]	<223> 合成多肽		
[0676]	<400> 50		
[0677]	Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln		
[0678]	1	5	10
[0679]	Ala Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Leu Gly Tyr Lys Ser Val		
[0680]	20	25	30
[0681]	His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr		
[0682]	35	40	45
[0683]	Arg Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser		
[0684]	50	55	60
[0685]	Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ala Gln Ala Gly		
[0686]	65	70	75
[0687]	Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Val Val Phe Gly Gly Gly Thr		
[0688]	85	90	95
[0689]	Lys Leu Thr Val Leu		
[0690]	100		
[0691]	<210> 51		
[0692]	<211> 108		
[0693]	<212> PRT		
[0694]	<213> 人工序列		
[0695]	<220>		
[0696]	<223> 合成多肽		
[0697]	<400> 51		
[0698]	Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Val Ala Leu Arg Gln		
[0699]	1	5	10
[0700]	Thr Ala Lys Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Gln Thr Ala		
[0701]	20	25	30

[0702]	Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
[0703]	35 40 45
[0704]	Ala Asn Asn Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
[0705]	50 55 60
[0706]	Lys Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Ala Glu
[0707]	65 70 75 80
[0708]	Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Gly Ser Thr Gln Ala
[0709]	85 90 95
[0710]	Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr His Leu Thr Val Leu
[0711]	100 105
[0712]	<210> 52
[0713]	<211> 108
[0714]	<212> PRT
[0715]	<213> 人工序列
[0716]	<220>
[0717]	<223> 合成多肽
[0718]	<400> 52
[0719]	Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
[0720]	1 5 10 15
[0721]	Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Gln Thr Ala
[0722]	20 25 30
[0723]	Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
[0724]	35 40 45
[0725]	Ala Asn Asn Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
[0726]	50 55 60
[0727]	Lys Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ala Gln Ala Glu
[0728]	65 70 75 80
[0729]	Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Glu Asp Ser Thr Gln Ala
[0730]	85 90 95
[0731]	Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
[0732]	100 105
[0733]	<210> 53
[0734]	<211> 108
[0735]	<212> PRT
[0736]	<213> 人工序列
[0737]	<220>
[0738]	<223> 合成多肽
[0739]	<400> 53
[0740]	Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala Leu Arg Gln

[0741]	1				5					10					15		
[0742]	Thr	Ala	Arg	Ile	Thr	Cys	Gly	Gly	Asn	Asn	Ile	Gly	Ser	Gln	Thr	Ala	
[0743]					20					25					30		
[0744]	Gln	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Val	Leu	Val	Ile	Tyr	
[0745]					35					40					45		
[0746]	Ala	Asn	Asn	Arg	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Glu	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	
[0747]					50					55					60		
[0748]	Lys	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Ala	Gln	Ala	Glu	
[0749]	65																
[0750]	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Val	Trp	Asp	Glu	Ser	Thr	Gln	Ala	
[0751]																	
[0752]	Ile	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu					
[0753]																	
[0754]	<210> 54																
[0755]	<211> 108																
[0756]	<212> PRT																
[0757]	<213> 人工序列																
[0758]	<220>																
[0759]	<223> 合成多肽																
[0760]	<400> 54																
[0761]	Ser	Tyr	Glu	Leu	Thr	Gln	Pro	Leu	Ser	Val	Ser	Val	Ala	Leu	Gly	Gln	
[0762]	1					5					10					15	
[0763]	Thr	Ala	Arg	Ile	Thr	Cys	Gly	Gly	Asn	Asn	Ile	Gly	Ser	Gln	Thr	Ala	
[0764]						20					25					30	
[0765]	Gln	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Val	Leu	Val	Ile	Tyr	
[0766]						35					40					45	
[0767]	Ala	Asn	Asn	Arg	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Glu	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	
[0768]						50					55					60	
[0769]	Lys	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Ala	Gln	Ala	Glu	
[0770]	65																
[0771]	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Val	Trp	Ala	Ala	Ser	Thr	Gln	Ala	
[0772]																	
[0773]	Ile	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu					
[0774]																	
[0775]	<210> 55																
[0776]	<211> 108																
[0777]	<212> PRT																
[0778]	<213> 人工序列																
[0779]	<220>																

[0780] <223> 合成多肽
 [0781] <400> 55
 [0782] Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala Leu Arg Gln
 [0783] 1 5 10 15
 [0784] Ala Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Gln Thr Ala
 [0785] 20 25 30
 [0786] Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
 [0787] 35 40 45
 [0788] Ala Asn Asn Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 [0789] 50 55 60
 [0790] Lys Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ala Gln Ala Glu
 [0791] 65 70 75 80
 [0792] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Asp Ser Thr Gln Ala
 [0793] 85 90 95
 [0794] Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 [0795] 100 105
 [0796] <210> 56
 [0797] <211> 108
 [0798] <212> PRT
 [0799] <213> 人工序列
 [0800] <220>
 [0801] <223> 合成多肽
 [0802] <400> 56
 [0803] Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala Leu Arg Gln
 [0804] 1 5 10 15
 [0805] Ala Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Gln Thr Ala
 [0806] 20 25 30
 [0807] Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
 [0808] 35 40 45
 [0809] Ala Asn Asn Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 [0810] 50 55 60
 [0811] Lys Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ala Gln Ala Glu
 [0812] 65 70 75 80
 [0813] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Glu Ala Ser Thr Gln Ala
 [0814] 85 90 95
 [0815] Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 [0816] 100 105
 [0817] <210> 57
 [0818] <211> 108

[0819]	<212>	PRT
[0820]	<213>	人工序列
[0821]	<220>	
[0822]	<223>	合成多肽
[0823]	<400>	57
[0824]	Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Val Ala Leu Arg Gln	
[0825]	1 5 10 15	
[0826]	Thr Ala Lys Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Gln Thr Ala	
[0827]	20 25 30	
[0828]	Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr	
[0829]	35 40 45	
[0830]	Ala Asn Asn Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser	
[0831]	50 55 60	
[0832]	Lys Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Ala Gly	
[0833]	65 70 75 80	
[0834]	Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ala Ser Thr Gln Ala	
[0835]	85 90 95	
[0836]	Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu	
[0837]	100 105	
[0838]	<210>	58
[0839]	<211>	108
[0840]	<212>	PRT
[0841]	<213>	人工序列
[0842]	<220>	
[0843]	<223>	合成多肽
[0844]	<400>	58
[0845]	Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln	
[0846]	1 5 10 15	
[0847]	Thr Ala Lys Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Gln Thr Ala	
[0848]	20 25 30	
[0849]	Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr	
[0850]	35 40 45	
[0851]	Ala Asn Asn Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser	
[0852]	50 55 60	
[0853]	Lys Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ala Gln Ala Glu	
[0854]	65 70 75 80	
[0855]	Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Glu Glu Ser Thr Gln Ala	
[0856]	85 90 95	
[0857]	Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr His Leu Thr Val Leu	

[0858]	100	105
[0859]	<210> 59	
[0860]	<211> 108	
[0861]	<212> PRT	
[0862]	<213> 人工序列	
[0863]	<220>	
[0864]	<223> 合成多肽	
[0865]	<400> 59	
[0866]	Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala Leu Arg Gln	
[0867]	1	15
[0868]	Ala Ala Lys Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Gln Thr Ala	
[0869]	20	30
[0870]	Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr	
[0871]	35	45
[0872]	Ala Asn Asn Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser	
[0873]	50	60
[0874]	Lys Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ala Gln Ala Gly	
[0875]	65	80
[0876]	Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Gly Ser Thr Gln Ala	
[0877]	85	95
[0878]	Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu	
[0879]	100	105
[0880]	<210> 60	
[0881]	<211> 108	
[0882]	<212> PRT	
[0883]	<213> 人工序列	
[0884]	<220>	
[0885]	<223> 合成多肽	
[0886]	<400> 60	
[0887]	Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala Leu Arg Gln	
[0888]	1	15
[0889]	Ala Ala Lys Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Gln Thr Ala	
[0890]	20	30
[0891]	Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr	
[0892]	35	45
[0893]	Ala Asn Asn Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser	
[0894]	50	60
[0895]	Lys Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ala Gln Ala Gly	
[0896]	65	80

[0897]	Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ala Ser Thr Gln Ala
[0898]	85 90 95
[0899]	Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
[0900]	100 105
[0901]	<210> 61
[0902]	<211> 108
[0903]	<212> PRT
[0904]	<213> 人工序列
[0905]	<220>
[0906]	<223> 合成多肽
[0907]	<400> 61
[0908]	Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala Leu Arg Gln
[0909]	1 5 10 15
[0910]	Ala Ala Lys Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Gln Thr Ala
[0911]	20 25 30
[0912]	Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
[0913]	35 40 45
[0914]	Ala Asn Asn Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
[0915]	50 55 60
[0916]	Lys Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ala Gln Ala Gly
[0917]	65 70 75 80
[0918]	Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Glu Gly Ser Thr Gln Ala
[0919]	85 90 95
[0920]	Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
[0921]	100 105
[0922]	<210> 62
[0923]	<211> 455
[0924]	<212> PRT
[0925]	<213> 人工序列
[0926]	<220>
[0927]	<223> 合成多肽
[0928]	<400> 62
[0929]	Glu Leu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[0930]	1 5 10 15
[0931]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
[0932]	20 25 30
[0933]	Ser Ala Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[0934]	35 40 45
[0935]	Ser Ala Ile Ser Trp Ser Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

[0936]	50	55	60
[0937]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Phe Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
[0938]	65	70	75
[0939]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		80
[0940]	85	90	95
[0941]	Ala Lys Ser Trp Ala Thr Pro Ile Glu Ser Leu Tyr Tyr Tyr Gly Ser		
[0942]	100	105	110
[0943]	Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr		
[0944]	115	120	125
[0945]	Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser		
[0946]	130	135	140
[0947]	Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu		
[0948]	145	150	155
[0949]	Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His		
[0950]	165	170	175
[0951]	Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser		
[0952]	180	185	190
[0953]	Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys		
[0954]	195	200	205
[0955]	Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu		
[0956]	210	215	220
[0957]	Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
[0958]	225	230	235
[0959]	Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
[0960]	245	250	255
[0961]	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
[0962]	260	265	270
[0963]	Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
[0964]	275	280	285
[0965]	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
[0966]	290	295	300
[0967]	Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
[0968]	305	310	315
[0969]	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
[0970]	325	330	335
[0971]	Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
[0972]	340	345	350
[0973]	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys		
[0974]	355	360	365

[0975]	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp		
[0976]	370						375						380					
[0977]	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys		
[0978]	385						390						395			400		
[0979]	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser		
[0980]				405						410						415		
[0981]	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser		
[0982]				420						425						430		
[0983]	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser		
[0984]	435						440						445					
[0985]	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys											
[0986]	450						455											
[0987]	<210> 63																	
[0988]	<211> 455																	
[0989]	<212> PRT																	
[0990]	<213> 人工序列																	
[0991]	<220>																	
[0992]	<223> 合成多肽																	
[0993]	<400> 63																	
[0994]	Glu	Leu	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly		
[0995]	1			5						10						15		
[0996]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asp	Tyr		
[0997]				20						25						30		
[0998]	Ser	Ala	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val		
[0999]	35						40						45					
[1000]	Ser	Ala	Ile	Ser	Trp	Ser	Gly	Asp	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val		
[1001]	50						55						60					
[1002]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Phe	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr		
[1003]	65						70						75			80		
[1004]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys		
[1005]				85						90						95		
[1006]	Ala	Lys	Ser	Trp	Ala	Thr	Pro	Ile	Glu	Ser	Leu	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Ser		
[1007]				100						105						110		
[1008]	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr		
[1009]	115						120						125					
[1010]	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser		
[1011]	130						135						140					
[1012]	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu		
[1013]	145						150						155			160		

[1014]	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His
[1015]					165					170					175	
[1016]	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser
[1017]					180					185					190	
[1018]	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys
[1019]					195				200					205		
[1020]	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu
[1021]		210						215					220			
[1022]	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
[1023]	225					230					235					240
[1024]	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
[1025]					245					250					255	
[1026]	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
[1027]					260					265					270	
[1028]	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp
[1029]					275					280					285	
[1030]	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr
[1031]		290						295					300			
[1032]	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp
[1033]	305					310					315					320
[1034]	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu
[1035]					325					330					335	
[1036]	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg
[1037]					340					345					350	
[1038]	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys
[1039]					355					360				365		
[1040]	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp
[1041]		370						375					380			
[1042]	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
[1043]	385					390					395					400
[1044]	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser
[1045]					405					410					415	
[1046]	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser
[1047]					420					425					430	
[1048]	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser
[1049]					435					440					445	
[1050]	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys									
[1051]		450						455								
[1052]	<210>	64														

[1053]	<211>	455
[1054]	<212>	PRT
[1055]	<213>	人工序列
[1056]	<220>	
[1057]	<223>	合成多肽
[1058]	<400>	64
[1059]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[1060]	1	5 10 15
[1061]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr	
[1062]	20	25 30
[1063]	Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[1064]	35	40 45
[1065]	Ser Ala Ile Ser Trp Gln Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Ala	
[1066]	50	55 60
[1067]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[1068]	65	70 75 80
[1069]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[1070]	85	90 95
[1071]	Ala Lys Ser Trp Ala Thr Pro Ile Glu Ser Leu Tyr Tyr Tyr Gly Ser	
[1072]	100	105 110
[1073]	Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr	
[1074]	115	120 125
[1075]	Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser	
[1076]	130	135 140
[1077]	Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu	
[1078]	145	150 155 160
[1079]	Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His	
[1080]	165	170 175
[1081]	Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser	
[1082]	180	185 190
[1083]	Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys	
[1084]	195	200 205
[1085]	Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu	
[1086]	210	215 220
[1087]	Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro	
[1088]	225	230 235 240
[1089]	Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys	
[1090]	245	250 255
[1091]	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val	

[1092]	260	265	270
[1093]	Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
[1094]	275	280	285
[1095]	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
[1096]	290	295	300
[1097]	Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
[1098]	305	310	315
[1099]	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
[1100]	325	330	335
[1101]	Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
[1102]	340	345	350
[1103]	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys		
[1104]	355	360	365
[1105]	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
[1106]	370	375	380
[1107]	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
[1108]	385	390	395
[1109]	Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
[1110]	405	410	415
[1111]	Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
[1112]	420	425	430
[1113]	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
[1114]	435	440	445
[1115]	Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[1116]	450	455	
[1117]	<210> 65		
[1118]	<211> 455		
[1119]	<212> PRT		
[1120]	<213> 人工序列		
[1121]	<220>		
[1122]	<223> 合成多肽		
[1123]	<400> 65		
[1124]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
[1125]	1	5	10
[1126]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr		
[1127]	20	25	30
[1128]	Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[1129]	35	40	45
[1130]	Ser Ala Ile Ser Trp Asn Ala Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Ala		

[1131]	50	55	60
[1132]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
[1133]	65	70	75
[1134]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[1135]	85	90	95
[1136]	Ala Lys Ser Trp Ala Thr Pro Ile Glu Ser Leu Tyr Tyr Tyr Gly Ser		
[1137]	100	105	110
[1138]	Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr		
[1139]	115	120	125
[1140]	Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser		
[1141]	130	135	140
[1142]	Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu		
[1143]	145	150	155
[1144]	Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His		
[1145]	165	170	175
[1146]	Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser		
[1147]	180	185	190
[1148]	Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys		
[1149]	195	200	205
[1150]	Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu		
[1151]	210	215	220
[1152]	Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
[1153]	225	230	235
[1154]	Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
[1155]	245	250	255
[1156]	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
[1157]	260	265	270
[1158]	Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
[1159]	275	280	285
[1160]	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
[1161]	290	295	300
[1162]	Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
[1163]	305	310	315
[1164]	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
[1165]	325	330	335
[1166]	Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
[1167]	340	345	350
[1168]	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys		
[1169]	355	360	365

[1170]	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp
[1171]	370						375					380				
[1172]	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
[1173]	385					390				395						400
[1174]	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser
[1175]					405					410						415
[1176]	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser
[1177]				420					425						430	
[1178]	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser
[1179]			435					440					445			
[1180]	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys									
[1181]	450						455									
[1182]	<210>	66														
[1183]	<211>	455														
[1184]	<212>	PRT														
[1185]	<213>	人工序列														
[1186]	<220>															
[1187]	<223>	合成多肽														
[1188]	<400>	66														
[1189]	Glu	Leu	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
[1190]	1			5					10					15		
[1191]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Arg	Asp	Tyr
[1192]			20					25					30			
[1193]	Ser	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[1194]		35					40						45			
[1195]	Ser	Ala	Ile	Ser	Trp	Gln	Gly	Asp	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Ser	Leu
[1196]	50					55					60					
[1197]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
[1198]	65					70				75						80
[1199]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[1200]				85					90						95	
[1201]	Ala	Lys	Ser	Trp	Ala	Thr	Pro	Ile	Glu	Ser	Leu	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Ser
[1202]			100					105						110		
[1203]	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
[1204]			115					120						125		
[1205]	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser
[1206]	130						135					140				
[1207]	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu
[1208]	145					150					155					160

[1209]	Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
[1210]	165 170 175
[1211]	Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
[1212]	180 185 190
[1213]	Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
[1214]	195 200 205
[1215]	Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
[1216]	210 215 220
[1217]	Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
[1218]	225 230 235 240
[1219]	Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
[1220]	245 250 255
[1221]	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
[1222]	260 265 270
[1223]	Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
[1224]	275 280 285
[1225]	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
[1226]	290 295 300
[1227]	Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
[1228]	305 310 315 320
[1229]	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
[1230]	325 330 335
[1231]	Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
[1232]	340 345 350
[1233]	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
[1234]	355 360 365
[1235]	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[1236]	370 375 380
[1237]	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
[1238]	385 390 395 400
[1239]	Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[1240]	405 410 415
[1241]	Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
[1242]	420 425 430
[1243]	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
[1244]	435 440 445
[1245]	Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[1246]	450 455
[1247]	<210> 67

[1248]	<211>	455
[1249]	<212>	PRT
[1250]	<213>	人工序列
[1251]	<220>	
[1252]	<223>	合成多肽
[1253]	<400>	67
[1254]	Glu Leu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[1255]	1	5 10 15
[1256]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr	
[1257]	20	25 30
[1258]	Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[1259]	35	40 45
[1260]	Ser Ala Ile Ser Trp Asn Ala Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Leu	
[1261]	50	55 60
[1262]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr	
[1263]	65	70 75 80
[1264]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[1265]	85	90 95
[1266]	Ala Lys Ser Trp Ala Thr Pro Ile Glu Ser Leu Tyr Tyr Tyr Gly Ser	
[1267]	100	105 110
[1268]	Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr	
[1269]	115	120 125
[1270]	Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser	
[1271]	130	135 140
[1272]	Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu	
[1273]	145	150 155 160
[1274]	Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His	
[1275]	165	170 175
[1276]	Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser	
[1277]	180	185 190
[1278]	Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys	
[1279]	195	200 205
[1280]	Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu	
[1281]	210	215 220
[1282]	Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro	
[1283]	225	230 235 240
[1284]	Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys	
[1285]	245	250 255
[1286]	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val	

[1287]	260	265	270
[1288]	Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
[1289]	275	280	285
[1290]	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
[1291]	290	295	300
[1292]	Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
[1293]	305	310	315
[1294]	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
[1295]	325	330	335
[1296]	Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
[1297]	340	345	350
[1298]	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys		
[1299]	355	360	365
[1300]	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
[1301]	370	375	380
[1302]	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
[1303]	385	390	395
[1304]	Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
[1305]	405	410	415
[1306]	Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
[1307]	420	425	430
[1308]	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
[1309]	435	440	445
[1310]	Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[1311]	450	455	
[1312]	<210> 68		
[1313]	<211> 455		
[1314]	<212> PRT		
[1315]	<213> 人工序列		
[1316]	<220>		
[1317]	<223> 合成多肽		
[1318]	<400> 68		
[1319]	Glu Leu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
[1320]	1	5	10
[1321]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr		
[1322]	20	25	30
[1323]	Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[1324]	35	40	45
[1325]	Ser Ala Ile Ser Trp Asn Ala Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Leu		

[1326]	50	55	60
[1327]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr		
[1328]	65	70	75
[1329]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		80
[1330]		85	90
[1331]	Ala Lys Ser Trp Ala Thr Pro Ile Glu Ser Leu Tyr Tyr Tyr Gly Ser		95
[1332]		100	105
[1333]	Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr		110
[1334]		115	120
[1335]	Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser		125
[1336]		130	135
[1337]	Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu		140
[1338]	145	150	155
[1339]	Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His		160
[1340]		165	170
[1341]	Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser		175
[1342]		180	185
[1343]	Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys		190
[1344]		195	200
[1345]	Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu		205
[1346]		210	215
[1347]	Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		220
[1348]	225	230	235
[1349]	Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		240
[1350]		245	250
[1351]	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		255
[1352]		260	265
[1353]	Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		270
[1354]		275	280
[1355]	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		285
[1356]		290	295
[1357]	Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		300
[1358]	305	310	315
[1359]	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		320
[1360]		325	330
[1361]	Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		335
[1362]		340	345
[1363]	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys		350
[1364]		355	360
			365

[1365]	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp
[1366]	370			375			380									
[1367]	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
[1368]	385			390			395			400						
[1369]	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser
[1370]	405			410			415									
[1371]	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser
[1372]	420			425			430									
[1373]	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser
[1374]	435			440			445									
[1375]	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys									
[1376]	450			455												
[1377]	<210> 69															
[1378]	<211> 455															
[1379]	<212> PRT															
[1380]	<213> 人工序列															
[1381]	<220>															
[1382]	<223> 合成多肽															
[1383]	<400> 69															
[1384]	Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
[1385]	1			5			10			15						
[1386]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Arg	Asp	Tyr
[1387]	20			25			30									
[1388]	Ser	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[1389]	35			40			45									
[1390]	Ser	Ala	Ile	Ser	Trp	Asn	Ala	Asp	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Ser	Ala
[1391]	50			55			60									
[1392]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
[1393]	65			70			75			80						
[1394]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[1395]	85			90			95									
[1396]	Ala	Lys	Ser	Trp	Ala	Thr	Pro	Ile	Glu	Ser	Leu	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Ser
[1397]	100			105			110									
[1398]	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
[1399]	115			120			125									
[1400]	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser
[1401]	130			135			140									
[1402]	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu
[1403]	145			150			155			160						

[1404]	Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
[1405]	165 170 175
[1406]	Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
[1407]	180 185 190
[1408]	Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
[1409]	195 200 205
[1410]	Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
[1411]	210 215 220
[1412]	Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
[1413]	225 230 235 240
[1414]	Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
[1415]	245 250 255
[1416]	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
[1417]	260 265 270
[1418]	Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
[1419]	275 280 285
[1420]	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
[1421]	290 295 300
[1422]	Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
[1423]	305 310 315 320
[1424]	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
[1425]	325 330 335
[1426]	Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
[1427]	340 345 350
[1428]	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
[1429]	355 360 365
[1430]	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[1431]	370 375 380
[1432]	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
[1433]	385 390 395 400
[1434]	Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[1435]	405 410 415
[1436]	Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
[1437]	420 425 430
[1438]	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
[1439]	435 440 445
[1440]	Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[1441]	450 455
[1442]	<210> 70

[1443]	<211>	455
[1444]	<212>	PRT
[1445]	<213>	人工序列
[1446]	<220>	
[1447]	<223>	合成多肽
[1448]	<400>	70
[1449]	Glu Leu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[1450]	1	5 10 15
[1451]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr	
[1452]	20	25 30
[1453]	Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[1454]	35	40 45
[1455]	Ser Ala Ile Ser Trp Asn Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Met	
[1456]	50	55 60
[1457]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr	
[1458]	65	70 75 80
[1459]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[1460]	85	90 95
[1461]	Ala Lys Ser Trp Ala Thr Pro Ile Glu Ser Leu Tyr Tyr Tyr Gly Met	
[1462]	100	105 110
[1463]	Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr	
[1464]	115	120 125
[1465]	Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser	
[1466]	130	135 140
[1467]	Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu	
[1468]	145	150 155 160
[1469]	Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His	
[1470]	165	170 175
[1471]	Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser	
[1472]	180	185 190
[1473]	Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys	
[1474]	195	200 205
[1475]	Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu	
[1476]	210	215 220
[1477]	Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro	
[1478]	225	230 235 240
[1479]	Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys	
[1480]	245	250 255
[1481]	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val	

[1482]	260	265	270
[1483]	Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
[1484]	275	280	285
[1485]	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
[1486]	290	295	300
[1487]	Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
[1488]	305	310	315
[1489]	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
[1490]	325	330	335
[1491]	Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
[1492]	340	345	350
[1493]	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys		
[1494]	355	360	365
[1495]	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
[1496]	370	375	380
[1497]	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
[1498]	385	390	395
[1499]	Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
[1500]	405	410	415
[1501]	Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
[1502]	420	425	430
[1503]	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
[1504]	435	440	445
[1505]	Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[1506]	450	455	
[1507]	<210> 71		
[1508]	<211> 455		
[1509]	<212> PRT		
[1510]	<213> 人工序列		
[1511]	<220>		
[1512]	<223> 合成多肽		
[1513]	<400> 71		
[1514]	Glu Leu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
[1515]	1	5	10
[1516]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr		
[1517]	20	25	30
[1518]	Ser Ala Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[1519]	35	40	45
[1520]	Ser Ala Ile Ser Trp Ser Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val		

[1521]	50	55	60
[1522]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Phe Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
[1523]	65	70	75
[1524]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[1525]	85	90	95
[1526]	Ala Lys Ser Trp Ala Thr Pro Ile Glu Ser Leu Tyr Tyr Tyr Gly Ser		
[1527]	100	105	110
[1528]	Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr		
[1529]	115	120	125
[1530]	Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser		
[1531]	130	135	140
[1532]	Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu		
[1533]	145	150	155
[1534]	Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His		
[1535]	165	170	175
[1536]	Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser		
[1537]	180	185	190
[1538]	Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys		
[1539]	195	200	205
[1540]	Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu		
[1541]	210	215	220
[1542]	Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
[1543]	225	230	235
[1544]	Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
[1545]	245	250	255
[1546]	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
[1547]	260	265	270
[1548]	Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
[1549]	275	280	285
[1550]	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
[1551]	290	295	300
[1552]	Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
[1553]	305	310	315
[1554]	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
[1555]	325	330	335
[1556]	Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
[1557]	340	345	350
[1558]	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys		
[1559]	355	360	365

[1560]	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp		
[1561]	370						375						380					
[1562]	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys		
[1563]	385						390						395			400		
[1564]	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser		
[1565]				405						410						415		
[1566]	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser		
[1567]				420						425						430		
[1568]	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser		
[1569]	435						440						445					
[1570]	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys											
[1571]	450						455											
[1572]	<210> 72																	
[1573]	<211> 455																	
[1574]	<212> PRT																	
[1575]	<213> 人工序列																	
[1576]	<220>																	
[1577]	<223> 合成多肽																	
[1578]	<400> 72																	
[1579]	Glu	Leu	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly		
[1580]	1			5						10						15		
[1581]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Arg	Asp	Tyr		
[1582]				20						25						30		
[1583]	Ser	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val		
[1584]	35						40						45					
[1585]	Ser	Ala	Ile	Ser	Trp	Asn	Gly	Asp	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Ser	Leu		
[1586]	50						55						60					
[1587]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr		
[1588]	65						70						75			80		
[1589]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys		
[1590]				85						90						95		
[1591]	Ala	Lys	Ser	Trp	Ala	Thr	Pro	Ile	Glu	Ser	Leu	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Ser		
[1592]				100						105						110		
[1593]	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr		
[1594]				115						120						125		
[1595]	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser		
[1596]	130						135						140					
[1597]	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu		
[1598]	145						150						155			160		

[1599]	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His
[1600]					165					170					175	
[1601]	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser
[1602]					180					185					190	
[1603]	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys
[1604]					195					200					205	
[1605]	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu
[1606]					210					215					220	
[1607]	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
[1608]	225									230					235	
[1609]	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
[1610]										245					250	
[1611]	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
[1612]					260					265					270	
[1613]	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp
[1614]					275					280					285	
[1615]	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr
[1616]					290					295					300	
[1617]	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp
[1618]	305									310					315	
[1619]	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu
[1620]					325					330					335	
[1621]	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg
[1622]					340					345					350	
[1623]	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys
[1624]					355					360					365	
[1625]	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp
[1626]					370					375					380	
[1627]	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
[1628]	385									390					395	
[1629]	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser
[1630]					405					410					415	
[1631]	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser
[1632]					420					425					430	
[1633]	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser
[1634]					435					440					445	
[1635]	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys									
[1636]					450					455						
[1637]	<210> 73															

[1638]	<211>	455
[1639]	<212>	PRT
[1640]	<213>	人工序列
[1641]	<220>	
[1642]	<223>	合成多肽
[1643]	<400>	73
[1644]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[1645]	1	5 10 15
[1646]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr	
[1647]	20	25 30
[1648]	Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[1649]	35	40 45
[1650]	Ser Ala Ile Ser Trp Asn Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Ala	
[1651]	50	55 60
[1652]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[1653]	65	70 75 80
[1654]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[1655]	85	90 95
[1656]	Ala Lys Ser Trp Ala Thr Pro Ile Glu Ser Leu Tyr Tyr Tyr Gly Ser	
[1657]	100	105 110
[1658]	Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr	
[1659]	115	120 125
[1660]	Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser	
[1661]	130	135 140
[1662]	Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu	
[1663]	145	150 155 160
[1664]	Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His	
[1665]	165	170 175
[1666]	Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser	
[1667]	180	185 190
[1668]	Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys	
[1669]	195	200 205
[1670]	Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu	
[1671]	210	215 220
[1672]	Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro	
[1673]	225	230 235 240
[1674]	Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys	
[1675]	245	250 255
[1676]	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val	

[1677]		260		265		270													
[1678]	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp			
[1679]		275						280					285						
[1680]	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr			
[1681]		290						295					300						
[1682]	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp			
[1683]	305					310						315				320			
[1684]	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu			
[1685]					325					330					335				
[1686]	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg			
[1687]					340					345				350					
[1688]	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys			
[1689]					355					360				365					
[1690]	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp			
[1691]		370						375					380						
[1692]	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys			
[1693]	385					390						395				400			
[1694]	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser			
[1695]					405					410				415					
[1696]	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser			
[1697]					420					425				430					
[1698]	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser			
[1699]					435					440				445					
[1700]	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys												
[1701]		450						455											
[1702]	<210>	74																	
[1703]	<211>	455																	
[1704]	<212>	PRT																	
[1705]	<213>	人工序列																	
[1706]	<220>																		
[1707]	<223>	合成多肽																	
[1708]	<400>	74																	
[1709]	Glu	Leu	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly			
[1710]	1				5					10					15				
[1711]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Arg	Asp	Tyr			
[1712]					20					25				30					
[1713]	Ser	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val			
[1714]					35					40				45					
[1715]	Ser	Ala	Ile	Ser	Trp	Asn	Gly	Asp	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Ser	Met			

[1716]	50	55	60
[1717]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr		
[1718]	65	70	75
[1719]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		80
[1720]	85	90	95
[1721]	Ala Lys Ser Trp Ala Thr Pro Ile Glu Ser Leu Tyr Tyr Tyr Gly Met		
[1722]	100	105	110
[1723]	Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr		
[1724]	115	120	125
[1725]	Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser		
[1726]	130	135	140
[1727]	Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Ser Tyr Phe Pro Glu		
[1728]	145	150	155
[1729]	Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His		
[1730]	165	170	175
[1731]	Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser		
[1732]	180	185	190
[1733]	Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys		
[1734]	195	200	205
[1735]	Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu		
[1736]	210	215	220
[1737]	Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
[1738]	225	230	235
[1739]	Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
[1740]	245	250	255
[1741]	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
[1742]	260	265	270
[1743]	Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
[1744]	275	280	285
[1745]	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
[1746]	290	295	300
[1747]	Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
[1748]	305	310	315
[1749]	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
[1750]	325	330	335
[1751]	Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
[1752]	340	345	350
[1753]	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys		
[1754]	355	360	365

[1755]	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp
[1756]	370						375					380				
[1757]	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
[1758]	385					390					395					400
[1759]	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser
[1760]					405					410					415	
[1761]	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser
[1762]				420					425					430		
[1763]	Cys	Ser	Val	Met	Asn	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser
[1764]			435					440					445			
[1765]	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys									
[1766]	450						455									
[1767]	<210>	75														
[1768]	<211>	214														
[1769]	<212>	PRT														
[1770]	<213>	人工序列														
[1771]	<220>															
[1772]	<223>	合成多肽														
[1773]	<400>	75														
[1774]	Ser	Tyr	Glu	Leu	Thr	Gln	Pro	Leu	Ser	Val	Ser	Val	Ala	Leu	Arg	Gln
[1775]	1			5					10					15		
[1776]	Ala	Ala	Lys	Ile	Thr	Cys	Gly	Gly	Asn	Asn	Ile	Gly	Ser	Gln	Thr	Ala
[1777]				20					25					30		
[1778]	Gln	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Val	Leu	Val	Ile	Tyr
[1779]			35					40					45			
[1780]	Ala	Asn	Asn	Arg	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Glu	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
[1781]		50					55				60					
[1782]	Lys	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Ala	Gln	Ala	Gly
[1783]	65					70					75					80
[1784]	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Val	Trp	Glu	Gly	Ser	Thr	Gln	Ala
[1785]				85						90					95	
[1786]	Ile	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Gln	Pro	Lys
[1787]				100					105					110		
[1788]	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Thr	Leu	Phe	Pro	Pro	Ser	Ser	Glu	Glu	Leu	Gln
[1789]				115					120				125			
[1790]	Ala	Asn	Lys	Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu	Ile	Ser	Asp	Phe	Tyr	Pro	Gly
[1791]		130						135				140				
[1792]	Ala	Val	Thr	Val	Ala	Trp	Lys	Ala	Asp	Ser	Ser	Pro	Val	Lys	Ala	Gly
[1793]	145					150					155					160

[1794]	Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
[1795]	165 170 175
[1796]	Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
[1797]	180 185 190
[1798]	Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
[1799]	195 200 205
[1800]	Ala Pro Thr Glu Cys Ser
[1801]	210
[1802]	<210> 76
[1803]	<211> 214
[1804]	<212> PRT
[1805]	<213> 人工序列
[1806]	<220>
[1807]	<223> 合成多肽
[1808]	<400> 76
[1809]	Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala Leu Arg Gln
[1810]	1 5 10 15
[1811]	Ala Ala Lys Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Gln Thr Ala
[1812]	20 25 30
[1813]	Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
[1814]	35 40 45
[1815]	Ala Asn Asn Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
[1816]	50 55 60
[1817]	Lys Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ala Gln Ala Gly
[1818]	65 70 75 80
[1819]	Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ala Ser Thr Gln Ala
[1820]	85 90 95
[1821]	Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
[1822]	100 105 110
[1823]	Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
[1824]	115 120 125
[1825]	Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
[1826]	130 135 140
[1827]	Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
[1828]	145 150 155 160
[1829]	Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
[1830]	165 170 175
[1831]	Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
[1832]	180 185 190

[1833]	Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
[1834]	195 200 205
[1835]	Ala Pro Thr Glu Cys Ser
[1836]	210
[1837]	<210> 77
[1838]	<211> 214
[1839]	<212> PRT
[1840]	<213> 人工序列
[1841]	<220>
[1842]	<223> 合成多肽
[1843]	<400> 77
[1844]	Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala Leu Arg Gln
[1845]	1 5 10 15
[1846]	Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Gln Thr Ala
[1847]	20 25 30
[1848]	Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
[1849]	35 40 45
[1850]	Ala Asn Asn Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
[1851]	50 55 60
[1852]	Lys Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ala Gln Ala Glu
[1853]	65 70 75 80
[1854]	Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Glu Ser Thr Gln Ala
[1855]	85 90 95
[1856]	Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
[1857]	100 105 110
[1858]	Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
[1859]	115 120 125
[1860]	Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
[1861]	130 135 140
[1862]	Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
[1863]	145 150 155 160
[1864]	Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
[1865]	165 170 175
[1866]	Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
[1867]	180 185 190
[1868]	Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
[1869]	195 200 205
[1870]	Ala Pro Thr Glu Cys Ser
[1871]	210

[1872]	<210>	78
[1873]	<211>	214
[1874]	<212>	PRT
[1875]	<213>	人工序列
[1876]	<220>	
[1877]	<223>	合成多肽
[1878]	<400>	78
[1879]	Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala Leu Arg Gln	
[1880]	1 5 10 15	
[1881]	Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Gln Thr Ala	
[1882]	20 25 30	
[1883]	Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr	
[1884]	35 40 45	
[1885]	Ala Asn Asn Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser	
[1886]	50 55 60	
[1887]	Lys Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ala Gln Ala Glu	
[1888]	65 70 75 80	
[1889]	Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Glu Ser Thr Gln Ala	
[1890]	85 90 95	
[1891]	Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys	
[1892]	100 105 110	
[1893]	Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln	
[1894]	115 120 125	
[1895]	Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly	
[1896]	130 135 140	
[1897]	Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly	
[1898]	145 150 155 160	
[1899]	Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala	
[1900]	165 170 175	
[1901]	Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser	
[1902]	180 185 190	
[1903]	Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val	
[1904]	195 200 205	
[1905]	Ala Pro Thr Glu Cys Ser	
[1906]	210	
[1907]	<210>	79
[1908]	<211>	214
[1909]	<212>	PRT
[1910]	<213>	人工序列

[1911]	<220>
[1912]	<223> 合成多肽
[1913]	<400> 79
[1914]	Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
[1915]	1 5 10 15
[1916]	Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Gln Thr Ala
[1917]	20 25 30
[1918]	Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
[1919]	35 40 45
[1920]	Ala Asn Asn Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
[1921]	50 55 60
[1922]	Lys Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ala Gln Ala Glu
[1923]	65 70 75 80
[1924]	Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Glu Asp Ser Thr Gln Ala
[1925]	85 90 95
[1926]	Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
[1927]	100 105 110
[1928]	Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
[1929]	115 120 125
[1930]	Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
[1931]	130 135 140
[1932]	Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
[1933]	145 150 155 160
[1934]	Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
[1935]	165 170 175
[1936]	Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
[1937]	180 185 190
[1938]	Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
[1939]	195 200 205
[1940]	Ala Pro Thr Glu Cys Ser
[1941]	210
[1942]	<210> 80
[1943]	<211> 214
[1944]	<212> PRT
[1945]	<213> 人工序列
[1946]	<220>
[1947]	<223> 合成多肽
[1948]	<400> 80
[1949]	Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln

[1950]	1	5					10					15					
[1951]	Thr	Ala	Arg	Ile	Thr	Cys	Gly	Gly	Asn	Asn	Ile	Gly	Ser	Gln	Thr	Ala	
[1952]	20					25					30						
[1953]	Gln	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Val	Leu	Val	Ile	Tyr	
[1954]	35					40					45						
[1955]	Ala	Asn	Asn	Arg	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Glu	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	
[1956]	50					55					60						
[1957]	Lys	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Ala	Gln	Ala	Glu	
[1958]	65	70					75					80					
[1959]	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Val	Trp	Glu	Asp	Ser	Thr	Gln	Ala	
[1960]	85					90					95						
[1961]	Ile	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Gln	Pro	Lys	
[1962]	100					105					110						
[1963]	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Thr	Leu	Phe	Pro	Pro	Ser	Ser	Glu	Glu	Leu	Gln	
[1964]	115					120					125						
[1965]	Ala	Asn	Lys	Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu	Ile	Ser	Asp	Phe	Tyr	Pro	Gly	
[1966]	130					135					140						
[1967]	Ala	Val	Thr	Val	Ala	Trp	Lys	Ala	Asp	Ser	Ser	Pro	Val	Lys	Ala	Gly	
[1968]	145	150					155					160					
[1969]	Val	Glu	Thr	Thr	Thr	Pro	Ser	Lys	Gln	Ser	Asn	Asn	Lys	Tyr	Ala	Ala	
[1970]	165					170					175						
[1971]	Ser	Ser	Tyr	Leu	Ser	Leu	Thr	Pro	Glu	Gln	Trp	Lys	Ser	His	Arg	Ser	
[1972]	180					185					190						
[1973]	Tyr	Ser	Cys	Gln	Val	Thr	His	Glu	Gly	Ser	Thr	Val	Glu	Lys	Thr	Val	
[1974]	195					200					205						
[1975]	Ala	Pro	Thr	Glu	Cys	Ser											
[1976]	210																
[1977]	<210> 81																
[1978]	<211> 214																
[1979]	<212> PRT																
[1980]	<213> 人工序列																
[1981]	<220>																
[1982]	<223> 合成多肽																
[1983]	<400> 81																
[1984]	Ser	Tyr	Glu	Leu	Thr	Gln	Pro	Leu	Ser	Val	Ser	Val	Ala	Leu	Gly	Gln	
[1985]	1	5					10					15					
[1986]	Thr	Ala	Arg	Ile	Thr	Cys	Gly	Gly	Asn	Asn	Ile	Gly	Ser	Gln	Thr	Ala	
[1987]	20					25					30						
[1988]	Gln	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Val	Leu	Val	Ile	Tyr	

[1989]	35	40	45
[1990]	Ala Asn Asn Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser		
[1991]	50	55	60
[1992]	Lys Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ala Gln Ala Glu		
[1993]	65	70	75
[1994]	Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Glu Asp Ser Thr Gln Ala		
[1995]	85	90	95
[1996]	Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys		
[1997]	100	105	110
[1998]	Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln		
[1999]	115	120	125
[2000]	Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly		
[2001]	130	135	140
[2002]	Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly		
[2003]	145	150	155
[2004]	Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala		
[2005]	165	170	175
[2006]	Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser		
[2007]	180	185	190
[2008]	Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val		
[2009]	195	200	205
[2010]	Ala Pro Thr Glu Cys Ser		
[2011]	210		
[2012]	<210> 82		
[2013]	<211> 214		
[2014]	<212> PRT		
[2015]	<213> 人工序列		
[2016]	<220>		
[2017]	<223> 合成多肽		
[2018]	<400> 82		
[2019]	Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala Leu Arg Gln		
[2020]	1	5	10
[2021]	Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Gln Thr Ala		
[2022]	20	25	30
[2023]	Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr		
[2024]	35	40	45
[2025]	Ala Asn Asn Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser		
[2026]	50	55	60
[2027]	Lys Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ala Gln Ala Glu		

[2028]	65	70	75	80
[2029]	Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Glu Ser Thr Gln Ala			
[2030]		85	90	95
[2031]	Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys			
[2032]		100	105	110
[2033]	Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln			
[2034]		115	120	125
[2035]	Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly			
[2036]		130	135	140
[2037]	Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly			
[2038]	145	150	155	160
[2039]	Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala			
[2040]		165	170	175
[2041]	Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser			
[2042]		180	185	190
[2043]	Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val			
[2044]		195	200	205
[2045]	Ala Pro Thr Glu Cys Ser			
[2046]	210			
[2047]	<210> 83			
[2048]	<211> 214			
[2049]	<212> PRT			
[2050]	<213> 人工序列			
[2051]	<220>			
[2052]	<223> 合成多肽			
[2053]	<400> 83			
[2054]	Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Val Ala Leu Arg Gln			
[2055]	1	5	10	15
[2056]	Thr Ala Lys Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Gln Thr Ala			
[2057]		20	25	30
[2058]	Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr			
[2059]		35	40	45
[2060]	Ala Asn Asn Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser			
[2061]		50	55	60
[2062]	Lys Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Ala Glu			
[2063]	65	70	75	80
[2064]	Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Gly Ser Thr Gln Ala			
[2065]		85	90	95
[2066]	Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr His Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys			

[2067]	100	105	110
[2068]	Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln		
[2069]	115	120	125
[2070]	Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly		
[2071]	130	135	140
[2072]	Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly		
[2073]	145	150	155
[2074]	Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala		
[2075]	165	170	175
[2076]	Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser		
[2077]	180	185	190
[2078]	Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val		
[2079]	195	200	205
[2080]	Ala Pro Thr Glu Cys Ser		
[2081]	210		
[2082]	<210> 84		
[2083]	<211> 214		
[2084]	<212> PRT		
[2085]	<213> 人工序列		
[2086]	<220>		
[2087]	<223> 合成多肽		
[2088]	<400> 84		
[2089]	Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala Leu Arg Gln		
[2090]	1	5	10
[2091]	Ala Ala Lys Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Gln Thr Ala		
[2092]	20	25	30
[2093]	Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr		
[2094]	35	40	45
[2095]	Ala Asn Asn Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser		
[2096]	50	55	60
[2097]	Lys Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ala Gln Ala Gly		
[2098]	65	70	75
[2099]	Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Gly Ser Thr Gln Ala		
[2100]	85	90	95
[2101]	Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys		
[2102]	100	105	110
[2103]	Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln		
[2104]	115	120	125
[2105]	Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly		

[2106]	130	135	140
[2107]	Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly		
[2108]	145	150	155
[2109]	Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala		
[2110]	165	170	175
[2111]	Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser		
[2112]	180	185	190
[2113]	Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val		
[2114]	195	200	205
[2115]	Ala Pro Thr Glu Cys Ser		
[2116]	210		
[2117]	<210> 85		
[2118]	<211> 214		
[2119]	<212> PRT		
[2120]	<213> 人工序列		
[2121]	<220>		
[2122]	<223> 合成多肽		
[2123]	<400> 85		
[2124]	Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln		
[2125]	1	5	10
[2126]	Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Gln Thr Ala		
[2127]	20	25	30
[2128]	Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr		
[2129]	35	40	45
[2130]	Ala Asn Asn Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser		
[2131]	50	55	60
[2132]	Lys Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ala Gln Ala Glu		
[2133]	65	70	75
[2134]	Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Glu Asp Ser Thr Gln Ala		
[2135]	85	90	95
[2136]	Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys		
[2137]	100	105	110
[2138]	Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln		
[2139]	115	120	125
[2140]	Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly		
[2141]	130	135	140
[2142]	Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly		
[2143]	145	150	155
[2144]	Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala		

[2145]		165		170		175
[2146]	Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser					
[2147]		180		185		190
[2148]	Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val					
[2149]		195		200		205
[2150]	Ala Pro Thr Glu Cys Ser					
[2151]	210					
[2152]	<210> 86					
[2153]	<211> 214					
[2154]	<212> PRT					
[2155]	<213> 人工序列					
[2156]	<220>					
[2157]	<223> 合成多肽					
[2158]	<400> 86					
[2159]	Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala Leu Arg Gln					
[2160]	1	5		10		15
[2161]	Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Gln Thr Ala					
[2162]		20		25		30
[2163]	Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr					
[2164]		35		40		45
[2165]	Ala Asn Asn Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser					
[2166]	50		55		60	
[2167]	Lys Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ala Gln Ala Glu					
[2168]	65		70		75	80
[2169]	Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Glu Ser Thr Gln Ala					
[2170]		85		90		95
[2171]	Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys					
[2172]		100		105		110
[2173]	Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln					
[2174]		115		120		125
[2175]	Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly					
[2176]	130		135		140	
[2177]	Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly					
[2178]	145		150		155	160
[2179]	Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala					
[2180]		165		170		175
[2181]	Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser					
[2182]		180		185		190
[2183]	Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val					

[2184]	195	200	205
[2185]	Ala Pro Thr Glu Cys Ser		
[2186]	210		
[2187]	<210> 87		
[2188]	<211> 330		
[2189]	<212> PRT		
[2190]	<213> 人工序列		
[2191]	<220>		
[2192]	<223> 合成多肽		
[2193]	<400> 87		
[2194]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys		
[2195]	1 5 10 15		
[2196]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr		
[2197]	20 25 30		
[2198]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		
[2199]	35 40 45		
[2200]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		
[2201]	50 55 60		
[2202]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr		
[2203]	65 70 75 80		
[2204]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
[2205]	85 90 95		
[2206]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		
[2207]	100 105 110		
[2208]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro		
[2209]	115 120 125		
[2210]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
[2211]	130 135 140		
[2212]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
[2213]	145 150 155 160		
[2214]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		
[2215]	165 170 175		
[2216]	Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu		
[2217]	180 185 190		
[2218]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		
[2219]	195 200 205		
[2220]	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
[2221]	210 215 220		
[2222]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu		

[2223]	225	230	235	240
[2224]	Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr			
[2225]	245	250	255	
[2226]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn			
[2227]	260	265	270	
[2228]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe			
[2229]	275	280	285	
[2230]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn			
[2231]	290	295	300	
[2232]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr			
[2233]	305	310	315	320
[2234]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
[2235]	325	330		
[2236]	<210> 88			
[2237]	<211> 330			
[2238]	<212> PRT			
[2239]	<213> 人工序列			
[2240]	<220>			
[2241]	<223> 合成多肽			
[2242]	<400> 88			
[2243]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys			
[2244]	1	5	10	15
[2245]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr			
[2246]	20	25	30	
[2247]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser			
[2248]	35	40	45	
[2249]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser			
[2250]	50	55	60	
[2251]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr			
[2252]	65	70	75	80
[2253]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys			
[2254]	85	90	95	
[2255]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys			
[2256]	100	105	110	
[2257]	Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro			
[2258]	115	120	125	
[2259]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys			
[2260]	130	135	140	
[2261]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp			

[2262]	145	150	155	160
[2263]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu			
[2264]	165	170	175	
[2265]	Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu			
[2266]	180	185	190	
[2267]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn			
[2268]	195	200	205	
[2269]	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly			
[2270]	210	215	220	
[2271]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu			
[2272]	225	230	235	240
[2273]	Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr			
[2274]	245	250	255	
[2275]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn			
[2276]	260	265	270	
[2277]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe			
[2278]	275	280	285	
[2279]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn			
[2280]	290	295	300	
[2281]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr			
[2282]	305	310	315	320
[2283]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
[2284]	325	330		
[2285]	<210> 89			
[2286]	<211> 330			
[2287]	<212> PRT			
[2288]	<213> 人工序列			
[2289]	<220>			
[2290]	<223> 合成多肽			
[2291]	<400> 89			
[2292]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys			
[2293]	1	5	10	15
[2294]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Ser Tyr			
[2295]	20	25	30	
[2296]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser			
[2297]	35	40	45	
[2298]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser			
[2299]	50	55	60	
[2300]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr			

[2301]	65	70	75	80
[2302]	Tyr Ile Cys Asn Val	Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val	Asp Lys	
[2303]		85	90	95
[2304]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys			
[2305]		100	105	110
[2306]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro			
[2307]		115	120	125
[2308]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys			
[2309]		130	135	140
[2310]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp			
[2311]		145	150	155
[2312]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu			
[2313]		165	170	175
[2314]	Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu			
[2315]		180	185	190
[2316]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn			
[2317]		195	200	205
[2318]	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly			
[2319]		210	215	220
[2320]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu			
[2321]		225	230	235
[2322]	Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr			
[2323]		245	250	255
[2324]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn			
[2325]		260	265	270
[2326]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe			
[2327]		275	280	285
[2328]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn			
[2329]		290	295	300
[2330]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met Asn Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr			
[2331]		305	310	315
[2332]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
[2333]		325	330	
[2334]	<210>	90		
[2335]	<211>	1338		
[2336]	<212>	PRT		
[2337]	<213>	智人		
[2338]	<400>	90		
[2339]	Met Val Ser Tyr Trp Asp Thr Gly Val Leu Leu Cys Ala Leu Leu Ser			

[2340]	1			5			10			15						
[2341]	Cys	Leu	Leu	Leu	Thr	Gly	Ser	Ser	Ser	Gly	Ser	Lys	Leu	Lys	Asp	Pro
[2342]	20			25			30									
[2343]	Glu	Leu	Ser	Leu	Lys	Gly	Thr	Gln	His	Ile	Met	Gln	Ala	Gly	Gln	Thr
[2344]	35			40			45									
[2345]	Leu	His	Leu	Gln	Cys	Arg	Gly	Glu	Ala	Ala	His	Lys	Trp	Ser	Leu	Pro
[2346]	50			55			60									
[2347]	Glu	Met	Val	Ser	Lys	Glu	Ser	Glu	Arg	Leu	Ser	Ile	Thr	Lys	Ser	Ala
[2348]	65			70			75			80						
[2349]	Cys	Gly	Arg	Asn	Gly	Lys	Gln	Phe	Cys	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Asn	Thr
[2350]	85			90			95									
[2351]	Ala	Gln	Ala	Asn	His	Thr	Gly	Phe	Tyr	Ser	Cys	Lys	Tyr	Leu	Ala	Val
[2352]	100			105			110									
[2353]	Pro	Thr	Ser	Lys	Lys	Lys	Glu	Thr	Glu	Ser	Ala	Ile	Tyr	Ile	Phe	Ile
[2354]	115			120			125									
[2355]	Ser	Asp	Thr	Gly	Arg	Pro	Phe	Val	Glu	Met	Tyr	Ser	Glu	Ile	Pro	Glu
[2356]	130			135			140									
[2357]	Ile	Ile	His	Met	Thr	Glu	Gly	Arg	Glu	Leu	Val	Ile	Pro	Cys	Arg	Val
[2358]	145			150			155			160						
[2359]	Thr	Ser	Pro	Asn	Ile	Thr	Val	Thr	Leu	Lys	Lys	Phe	Pro	Leu	Asp	Thr
[2360]	165			170			175									
[2361]	Leu	Ile	Pro	Asp	Gly	Lys	Arg	Ile	Ile	Trp	Asp	Ser	Arg	Lys	Gly	Phe
[2362]	180			185			190									
[2363]	Ile	Ile	Ser	Asn	Ala	Thr	Tyr	Lys	Glu	Ile	Gly	Leu	Leu	Thr	Cys	Glu
[2364]	195			200			205									
[2365]	Ala	Thr	Val	Asn	Gly	His	Leu	Tyr	Lys	Thr	Asn	Tyr	Leu	Thr	His	Arg
[2366]	210			215			220									
[2367]	Gln	Thr	Asn	Thr	Ile	Ile	Asp	Val	Gln	Ile	Ser	Thr	Pro	Arg	Pro	Val
[2368]	225			230			235			240						
[2369]	Lys	Leu	Leu	Arg	Gly	His	Thr	Leu	Val	Leu	Asn	Cys	Thr	Ala	Thr	Thr
[2370]	245			250			255									
[2371]	Pro	Leu	Asn	Thr	Arg	Val	Gln	Met	Thr	Trp	Ser	Tyr	Pro	Asp	Glu	Lys
[2372]	260			265			270									
[2373]	Asn	Lys	Arg	Ala	Ser	Val	Arg	Arg	Arg	Ile	Asp	Gln	Ser	Asn	Ser	His
[2374]	275			280			285									
[2375]	Ala	Asn	Ile	Phe	Tyr	Ser	Val	Leu	Thr	Ile	Asp	Lys	Met	Gln	Asn	Lys
[2376]	290			295			300									
[2377]	Asp	Lys	Gly	Leu	Tyr	Thr	Cys	Arg	Val	Arg	Ser	Gly	Pro	Ser	Phe	Lys
[2378]	305			310			315			320						

[2379]	Ser Val Asn Thr Ser Val His Ile Tyr Asp Lys Ala Phe Ile Thr Val
[2380]	325 330 335
[2381]	Lys His Arg Lys Gln Gln Val Leu Glu Thr Val Ala Gly Lys Arg Ser
[2382]	340 345 350
[2383]	Tyr Arg Leu Ser Met Lys Val Lys Ala Phe Pro Ser Pro Glu Val Val
[2384]	355 360 365
[2385]	Trp Leu Lys Asp Gly Leu Pro Ala Thr Glu Lys Ser Ala Arg Tyr Leu
[2386]	370 375 380
[2387]	Thr Arg Gly Tyr Ser Leu Ile Ile Lys Asp Val Thr Glu Glu Asp Ala
[2388]	385 390 395 400
[2389]	Gly Asn Tyr Thr Ile Leu Leu Ser Ile Lys Gln Ser Asn Val Phe Lys
[2390]	405 410 415
[2391]	Asn Leu Thr Ala Thr Leu Ile Val Asn Val Lys Pro Gln Ile Tyr Glu
[2392]	420 425 430
[2393]	Lys Ala Val Ser Ser Phe Pro Asp Pro Ala Leu Tyr Pro Leu Gly Ser
[2394]	435 440 445
[2395]	Arg Gln Ile Leu Thr Cys Thr Ala Tyr Gly Ile Pro Gln Pro Thr Ile
[2396]	450 455 460
[2397]	Lys Trp Phe Trp His Pro Cys Asn His Asn His Ser Glu Ala Arg Cys
[2398]	465 470 475 480
[2399]	Asp Phe Cys Ser Asn Asn Glu Glu Ser Phe Ile Leu Asp Ala Asp Ser
[2400]	485 490 495
[2401]	Asn Met Gly Asn Arg Ile Glu Ser Ile Thr Gln Arg Met Ala Ile Ile
[2402]	500 505 510
[2403]	Glu Gly Lys Asn Lys Met Ala Ser Thr Leu Val Val Ala Asp Ser Arg
[2404]	515 520 525
[2405]	Ile Ser Gly Ile Tyr Ile Cys Ile Ala Ser Asn Lys Val Gly Thr Val
[2406]	530 535 540
[2407]	Gly Arg Asn Ile Ser Phe Tyr Ile Thr Asp Val Pro Asn Gly Phe His
[2408]	545 550 555 560
[2409]	Val Asn Leu Glu Lys Met Pro Thr Glu Gly Glu Asp Leu Lys Leu Ser
[2410]	565 570 575
[2411]	Cys Thr Val Asn Lys Phe Leu Tyr Arg Asp Val Thr Trp Ile Leu Leu
[2412]	580 585 590
[2413]	Arg Thr Val Asn Asn Arg Thr Met His Tyr Ser Ile Ser Lys Gln Lys
[2414]	595 600 605
[2415]	Met Ala Ile Thr Lys Glu His Ser Ile Thr Leu Asn Leu Thr Ile Met
[2416]	610 615 620
[2417]	Asn Val Ser Leu Gln Asp Ser Gly Thr Tyr Ala Cys Arg Ala Arg Asn

[2418]	625	630	635	640
[2419]	Val Tyr Thr Gly Glu Glu Ile Leu Gln Lys Lys Glu Ile Thr Ile Arg			
[2420]		645	650	655
[2421]	Asp Gln Glu Ala Pro Tyr Leu Leu Arg Asn Leu Ser Asp His Thr Val			
[2422]		660	665	670
[2423]	Ala Ile Ser Ser Ser Thr Thr Leu Asp Cys His Ala Asn Gly Val Pro			
[2424]		675	680	685
[2425]	Glu Pro Gln Ile Thr Trp Phe Lys Asn Asn His Lys Ile Gln Gln Glu			
[2426]		690	695	700
[2427]	Pro Gly Ile Ile Leu Gly Pro Gly Ser Ser Thr Leu Phe Ile Glu Arg			
[2428]	705	710	715	720
[2429]	Val Thr Glu Glu Asp Glu Gly Val Tyr His Cys Lys Ala Thr Asn Gln			
[2430]		725	730	735
[2431]	Lys Gly Ser Val Glu Ser Ser Ala Tyr Leu Thr Val Gln Gly Thr Ser			
[2432]		740	745	750
[2433]	Asp Lys Ser Asn Leu Glu Leu Ile Thr Leu Thr Cys Thr Cys Val Ala			
[2434]		755	760	765
[2435]	Ala Thr Leu Phe Trp Leu Leu Leu Thr Leu Phe Ile Arg Lys Met Lys			
[2436]		770	775	780
[2437]	Arg Ser Ser Ser Glu Ile Lys Thr Asp Tyr Leu Ser Ile Ile Met Asp			
[2438]	785	790	795	800
[2439]	Pro Asp Glu Val Pro Leu Asp Glu Gln Cys Glu Arg Leu Pro Tyr Asp			
[2440]		805	810	815
[2441]	Ala Ser Lys Trp Glu Phe Ala Arg Glu Arg Leu Lys Leu Gly Lys Ser			
[2442]		820	825	830
[2443]	Leu Gly Arg Gly Ala Phe Gly Lys Val Val Gln Ala Ser Ala Phe Gly			
[2444]		835	840	845
[2445]	Ile Lys Lys Ser Pro Thr Cys Arg Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys			
[2446]		850	855	860
[2447]	Glu Gly Ala Thr Ala Ser Glu Tyr Lys Ala Leu Met Thr Glu Leu Lys			
[2448]	865	870	875	880
[2449]	Ile Leu Thr His Ile Gly His His Leu Asn Val Val Asn Leu Leu Gly			
[2450]		885	890	895
[2451]	Ala Cys Thr Lys Gln Gly Gly Pro Leu Met Val Ile Val Glu Tyr Cys			
[2452]		900	905	910
[2453]	Lys Tyr Gly Asn Leu Ser Asn Tyr Leu Lys Ser Lys Arg Asp Leu Phe			
[2454]		915	920	925
[2455]	Phe Leu Asn Lys Asp Ala Ala Leu His Met Glu Pro Lys Lys Glu Lys			
[2456]		930	935	940

[2457]	Met	Glu	Pro	Gly	Leu	Glu	Gln	Gly	Lys	Lys	Pro	Arg	Leu	Asp	Ser	Val
[2458]	945					950					955					960
[2459]	Thr	Ser	Ser	Glu	Ser	Phe	Ala	Ser	Ser	Gly	Phe	Gln	Glu	Asp	Lys	Ser
[2460]					965					970					975	
[2461]	Leu	Ser	Asp	Val	Glu	Glu	Glu	Glu	Asp	Ser	Asp	Gly	Phe	Tyr	Lys	Glu
[2462]				980					985					990		
[2463]	Pro	Ile	Thr	Met	Glu	Asp	Leu	Ile	Ser	Tyr	Ser	Phe	Gln	Val	Ala	Arg
[2464]			995					1000					1005			
[2465]	Gly	Met	Glu	Phe	Leu	Ser	Ser	Arg	Lys	Cys	Ile	His	Arg	Asp	Leu	
[2466]		1010					1015					1020				
[2467]	Ala	Ala	Arg	Asn	Ile	Leu	Leu	Ser	Glu	Asn	Asn	Val	Val	Lys	Ile	
[2468]		1025					1030					1035				
[2469]	Cys	Asp	Phe	Gly	Leu	Ala	Arg	Asp	Ile	Tyr	Lys	Asn	Pro	Asp	Tyr	
[2470]		1040					1045					1050				
[2471]	Val	Arg	Lys	Gly	Asp	Thr	Arg	Leu	Pro	Leu	Lys	Trp	Met	Ala	Pro	
[2472]		1055					1060					1065				
[2473]	Glu	Ser	Ile	Phe	Asp	Lys	Ile	Tyr	Ser	Thr	Lys	Ser	Asp	Val	Trp	
[2474]		1070					1075					1080				
[2475]	Ser	Tyr	Gly	Val	Leu	Leu	Trp	Glu	Ile	Phe	Ser	Leu	Gly	Gly	Ser	
[2476]		1085					1090					1095				
[2477]	Pro	Tyr	Pro	Gly	Val	Gln	Met	Asp	Glu	Asp	Phe	Cys	Ser	Arg	Leu	
[2478]		1100					1105					1110				
[2479]	Arg	Glu	Gly	Met	Arg	Met	Arg	Ala	Pro	Glu	Tyr	Ser	Thr	Pro	Glu	
[2480]		1115					1120					1125				
[2481]	Ile	Tyr	Gln	Ile	Met	Leu	Asp	Cys	Trp	His	Arg	Asp	Pro	Lys	Glu	
[2482]		1130					1135					1140				
[2483]	Arg	Pro	Arg	Phe	Ala	Glu	Leu	Val	Glu	Lys	Leu	Gly	Asp	Leu	Leu	
[2484]		1145					1150					1155				
[2485]	Gln	Ala	Asn	Val	Gln	Gln	Asp	Gly	Lys	Asp	Tyr	Ile	Pro	Ile	Asn	
[2486]		1160					1165					1170				
[2487]	Ala	Ile	Leu	Thr	Gly	Asn	Ser	Gly	Phe	Thr	Tyr	Ser	Thr	Pro	Ala	
[2488]		1175					1180					1185				
[2489]	Phe	Ser	Glu	Asp	Phe	Phe	Lys	Glu	Ser	Ile	Ser	Ala	Pro	Lys	Phe	
[2490]		1190					1195					1200				
[2491]	Asn	Ser	Gly	Ser	Ser	Asp	Asp	Val	Arg	Tyr	Val	Asn	Ala	Phe	Lys	
[2492]		1205					1210					1215				
[2493]	Phe	Met	Ser	Leu	Glu	Arg	Ile	Lys	Thr	Phe	Glu	Glu	Leu	Leu	Pro	
[2494]		1220					1225					1230				
[2495]	Asn	Ala	Thr	Ser	Met	Phe	Asp	Asp	Tyr	Gln	Gly	Asp	Ser	Ser	Thr	

[2496]	1235	1240	1245
[2497]	Leu Leu Ala Ser Pro Met	Leu Lys Arg Phe Thr	Trp Thr Asp Ser
[2498]	1250	1255	1260
[2499]	Lys Pro Lys Ala Ser Leu	Lys Ile Asp Leu Arg	Val Thr Ser Lys
[2500]	1265	1270	1275
[2501]	Ser Lys Glu Ser Gly Leu	Ser Asp Val Ser Arg	Pro Ser Phe Cys
[2502]	1280	1285	1290
[2503]	His Ser Ser Cys Gly His	Val Ser Glu Gly Lys	Arg Arg Phe Thr
[2504]	1295	1300	1305
[2505]	Tyr Asp His Ala Glu Leu	Glu Arg Lys Ile Ala	Cys Cys Ser Pro
[2506]	1310	1315	1320
[2507]	Pro Pro Asp Tyr Asn Ser	Val Val Leu Tyr Ser	Thr Pro Pro Ile
[2508]	1325	1330	1335
[2509]	<210> 91		
[2510]	<211> 720		
[2511]	<212> PRT		
[2512]	<213> 智人		
[2513]	<400> 91		
[2514]	Met Val Ser Tyr Trp Asp	Thr Gly Val Leu Leu Cys	Ala Leu Leu Ser
[2515]	1	5	10
[2516]	Cys Leu Leu Leu Thr Gly	Ser Ser Ser Gly Ser	Lys Leu Lys Asp Pro
[2517]	20	25	30
[2518]	Glu Leu Ser Leu Lys Gly	Thr Gln His Ile Met	Gln Ala Gly Gln Thr
[2519]	35	40	45
[2520]	Leu His Leu Gln Cys Arg	Gly Glu Ala Ala His	Lys Trp Ser Leu Pro
[2521]	50	55	60
[2522]	Glu Met Val Ser Lys Glu	Ser Glu Arg Leu Ser	Ile Thr Lys Ser Ala
[2523]	65	70	75
[2524]	Cys Gly Arg Asn Gly Lys	Gln Phe Cys Ser Thr	Leu Thr Leu Asn Thr
[2525]	85	90	95
[2526]	Ala Gln Ala Asn His Thr	Gly Phe Tyr Ser Cys	Lys Tyr Leu Ala Val
[2527]	100	105	110
[2528]	Pro Thr Ser Lys Lys Lys	Glu Thr Glu Ser Ala	Ile Tyr Ile Phe Ile
[2529]	115	120	125
[2530]	Ser Asp Thr Gly Arg Pro	Phe Val Glu Met Tyr	Ser Glu Ile Pro Glu
[2531]	130	135	140
[2532]	Ile Ile His Met Thr Glu	Gly Arg Glu Leu Val	Ile Pro Cys Arg Val
[2533]	145	150	155
[2534]	Thr Ser Pro Asn Ile Thr	Val Thr Leu Lys Lys	Phe Pro Leu Asp Thr

[2535]	165							170							175			
[2536]	Leu	Ile	Pro	Asp	Gly	Lys	Arg	Ile	Ile	Trp	Asp	Ser	Arg	Lys	Gly	Phe		
[2537]	180							185							190			
[2538]	Ile	Ile	Ser	Asn	Ala	Thr	Tyr	Lys	Glu	Ile	Gly	Leu	Leu	Thr	Cys	Glu		
[2539]	195							200							205			
[2540]	Ala	Thr	Val	Asn	Gly	His	Leu	Tyr	Lys	Thr	Asn	Tyr	Leu	Thr	His	Arg		
[2541]	210							215							220			
[2542]	Gln	Thr	Asn	Thr	Ile	Ile	Asp	Val	Gln	Ile	Ser	Thr	Pro	Arg	Pro	Val		
[2543]	225	230							235							240		
[2544]	Lys	Leu	Leu	Arg	Gly	His	Thr	Leu	Val	Leu	Asn	Cys	Thr	Ala	Thr	Thr		
[2545]	245							250							255			
[2546]	Pro	Leu	Asn	Thr	Arg	Val	Gln	Met	Thr	Trp	Ser	Tyr	Pro	Asp	Glu	Lys		
[2547]	260							265							270			
[2548]	Asn	Lys	Arg	Ala	Ser	Val	Arg	Arg	Arg	Ile	Asp	Gln	Ser	Asn	Ser	His		
[2549]	275							280							285			
[2550]	Ala	Asn	Ile	Phe	Tyr	Ser	Val	Leu	Thr	Ile	Asp	Lys	Met	Gln	Asn	Lys		
[2551]	290							295							300			
[2552]	Asp	Lys	Gly	Leu	Tyr	Thr	Cys	Arg	Val	Arg	Ser	Gly	Pro	Ser	Phe	Lys		
[2553]	305	310							315							320		
[2554]	Ser	Val	Asn	Thr	Ser	Val	His	Ile	Tyr	Asp	Lys	Ala	Phe	Ile	Thr	Val		
[2555]	325							330							335			
[2556]	Lys	His	Arg	Lys	Gln	Gln	Val	Leu	Glu	Thr	Val	Ala	Gly	Lys	Arg	Ser		
[2557]	340							345							350			
[2558]	Tyr	Arg	Leu	Ser	Met	Lys	Val	Lys	Ala	Phe	Pro	Ser	Pro	Glu	Val	Val		
[2559]	355							360							365			
[2560]	Trp	Leu	Lys	Asp	Gly	Leu	Pro	Ala	Thr	Glu	Lys	Ser	Ala	Arg	Tyr	Leu		
[2561]	370							375							380			
[2562]	Thr	Arg	Gly	Tyr	Ser	Leu	Ile	Ile	Lys	Asp	Val	Thr	Glu	Glu	Asp	Ala		
[2563]	385	390							395							400		
[2564]	Gly	Asn	Tyr	Thr	Ile	Leu	Leu	Ser	Ile	Lys	Gln	Ser	Asn	Val	Phe	Lys		
[2565]	405							410							415			
[2566]	Asn	Leu	Thr	Ala	Thr	Leu	Ile	Val	Asn	Val	Lys	Pro	Gln	Ile	Tyr	Glu		
[2567]	420							425							430			
[2568]	Lys	Ala	Val	Ser	Ser	Phe	Pro	Asp	Pro	Ala	Leu	Tyr	Pro	Leu	Gly	Ser		
[2569]	435							440							445			
[2570]	Arg	Gln	Ile	Leu	Thr	Cys	Thr	Ala	Tyr	Gly	Ile	Pro	Gln	Pro	Thr	Ile		
[2571]	450							455							460			
[2572]	Lys	Trp	Phe	Trp	His	Pro	Cys	Asn	His	Asn	His	Ser	Glu	Ala	Arg	Cys		
[2573]	465	470							475							480		

[2574]	Asp Phe Cys Ser Asn Asn Glu Glu Ser Phe Ile Leu Asp Ala Asp Ser		
[2575]		485	490
[2576]	Asn Met Gly Asn Arg Ile Glu Ser Ile Thr Gln Arg Met Ala Ile Ile		495
[2577]		500	505
[2578]	Glu Gly Lys Asn Lys Met Ala Ser Thr Leu Val Val Ala Asp Ser Arg		510
[2579]		515	520
[2580]	Ile Ser Gly Ile Tyr Ile Cys Ile Ala Ser Asn Lys Val Gly Thr Val		525
[2581]		530	535
[2582]	Gly Arg Asn Ile Ser Phe Tyr Ile Thr Asp Val Pro Asn Gly Phe His		540
[2583]	545	550	555
[2584]	Val Asn Leu Glu Lys Met Pro Thr Glu Gly Glu Asp Leu Lys Leu Ser		560
[2585]		565	570
[2586]	Cys Thr Val Asn Lys Phe Leu Tyr Arg Asp Val Thr Trp Ile Leu Leu		575
[2587]		580	585
[2588]	Arg Thr Val Asn Asn Arg Thr Met His Tyr Ser Ile Ser Lys Gln Lys		590
[2589]		595	600
[2590]	Met Ala Ile Thr Lys Glu His Ser Ile Thr Leu Asn Leu Thr Ile Met		605
[2591]		610	615
[2592]	Asn Val Ser Leu Gln Asp Ser Gly Thr Tyr Ala Cys Arg Ala Arg Asn		620
[2593]	625	630	635
[2594]	Val Tyr Thr Gly Glu Glu Ile Leu Gln Lys Lys Glu Ile Thr Ile Arg		640
[2595]		645	650
[2596]	Asp Gln Glu Ala Pro Tyr Leu Leu Arg Asn Leu Ser Asp His Thr Val		655
[2597]		660	665
[2598]	Ala Ile Ser Ser Ser Thr Thr Leu Asp Cys His Ala Asn Gly Val Pro		670
[2599]		675	680
[2600]	Glu Pro Gln Ile Thr Trp Phe Lys Asn Asn His Lys Ile Gln Gln Glu		685
[2601]		690	695
[2602]	Pro Asp Ala Asp Pro His Ile Gln Lys Ala Asp Cys Thr Phe Phe Phe		700
[2603]	705	710	715
[2604]	<210> 92		720
[2605]	<211> 687		
[2606]	<212> PRT		
[2607]	<213> 智人		
[2608]	<400> 92		
[2609]	Met Val Ser Tyr Trp Asp Thr Gly Val Leu Leu Cys Ala Leu Leu Ser		
[2610]	1	5	10
[2611]	Cys Leu Leu Leu Thr Gly Ser Ser Ser Gly Ser Lys Leu Lys Asp Pro		15
[2612]		20	25
			30

[2613]	Glu	Leu	Ser	Leu	Lys	Gly	Thr	Gln	His	Ile	Met	Gln	Ala	Gly	Gln	Thr
[2614]			35					40					45			
[2615]	Leu	His	Leu	Gln	Cys	Arg	Gly	Glu	Ala	Ala	His	Lys	Trp	Ser	Leu	Pro
[2616]			50					55				60				
[2617]	Glu	Met	Val	Ser	Lys	Glu	Ser	Glu	Arg	Leu	Ser	Ile	Thr	Lys	Ser	Ala
[2618]	65					70					75					80
[2619]	Cys	Gly	Arg	Asn	Gly	Lys	Gln	Phe	Cys	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Asn	Thr
[2620]					85					90					95	
[2621]	Ala	Gln	Ala	Asn	His	Thr	Gly	Phe	Tyr	Ser	Cys	Lys	Tyr	Leu	Ala	Val
[2622]				100					105					110		
[2623]	Pro	Thr	Ser	Lys	Lys	Lys	Glu	Thr	Glu	Ser	Ala	Ile	Tyr	Ile	Phe	Ile
[2624]				115					120					125		
[2625]	Ser	Asp	Thr	Gly	Arg	Pro	Phe	Val	Glu	Met	Tyr	Ser	Glu	Ile	Pro	Glu
[2626]		130					135					140				
[2627]	Ile	Ile	His	Met	Thr	Glu	Gly	Arg	Glu	Leu	Val	Ile	Pro	Cys	Arg	Val
[2628]	145					150					155					160
[2629]	Thr	Ser	Pro	Asn	Ile	Thr	Val	Thr	Leu	Lys	Lys	Phe	Pro	Leu	Asp	Thr
[2630]				165						170					175	
[2631]	Leu	Ile	Pro	Asp	Gly	Lys	Arg	Ile	Ile	Trp	Asp	Ser	Arg	Lys	Gly	Phe
[2632]				180						185				190		
[2633]	Ile	Ile	Ser	Asn	Ala	Thr	Tyr	Lys	Glu	Ile	Gly	Leu	Leu	Thr	Cys	Glu
[2634]			195						200					205		
[2635]	Ala	Thr	Val	Asn	Gly	His	Leu	Tyr	Lys	Thr	Asn	Tyr	Leu	Thr	His	Arg
[2636]		210					215					220				
[2637]	Gln	Thr	Asn	Thr	Ile	Ile	Asp	Val	Gln	Ile	Ser	Thr	Pro	Arg	Pro	Val
[2638]	225					230					235					240
[2639]	Lys	Leu	Leu	Arg	Gly	His	Thr	Leu	Val	Leu	Asn	Cys	Thr	Ala	Thr	Thr
[2640]				245						250					255	
[2641]	Pro	Leu	Asn	Thr	Arg	Val	Gln	Met	Thr	Trp	Ser	Tyr	Pro	Asp	Glu	Lys
[2642]			260						265					270		
[2643]	Asn	Lys	Arg	Ala	Ser	Val	Arg	Arg	Arg	Ile	Asp	Gln	Ser	Asn	Ser	His
[2644]			275						280				285			
[2645]	Ala	Asn	Ile	Phe	Tyr	Ser	Val	Leu	Thr	Ile	Asp	Lys	Met	Gln	Asn	Lys
[2646]		290						295				300				
[2647]	Asp	Lys	Gly	Leu	Tyr	Thr	Cys	Arg	Val	Arg	Ser	Gly	Pro	Ser	Phe	Lys
[2648]	305					310					315					320
[2649]	Ser	Val	Asn	Thr	Ser	Val	His	Ile	Tyr	Asp	Lys	Ala	Phe	Ile	Thr	Val
[2650]				325						330				335		
[2651]	Lys	His	Arg	Lys	Gln	Gln	Val	Leu	Glu	Thr	Val	Ala	Gly	Lys	Arg	Ser

[2652]	340							345							350						
[2653]	Tyr	Arg	Leu	Ser	Met	Lys	Val	Lys	Ala	Phe	Pro	Ser	Pro	Glu	Val	Val					
[2654]	355							360							365						
[2655]	Trp	Leu	Lys	Asp	Gly	Leu	Pro	Ala	Thr	Glu	Lys	Ser	Ala	Arg	Tyr	Leu					
[2656]	370							375							380						
[2657]	Thr	Arg	Gly	Tyr	Ser	Leu	Ile	Ile	Lys	Asp	Val	Thr	Glu	Glu	Asp	Ala					
[2658]	385							390							395					400	
[2659]	Gly	Asn	Tyr	Thr	Ile	Leu	Leu	Ser	Ile	Lys	Gln	Ser	Asn	Val	Phe	Lys					
[2660]	405							410							415						
[2661]	Asn	Leu	Thr	Ala	Thr	Leu	Ile	Val	Asn	Val	Lys	Pro	Gln	Ile	Tyr	Glu					
[2662]	420							425							430						
[2663]	Lys	Ala	Val	Ser	Ser	Phe	Pro	Asp	Pro	Ala	Leu	Tyr	Pro	Leu	Gly	Ser					
[2664]	435							440							445						
[2665]	Arg	Gln	Ile	Leu	Thr	Cys	Thr	Ala	Tyr	Gly	Ile	Pro	Gln	Pro	Thr	Ile					
[2666]	450							455							460						
[2667]	Lys	Trp	Phe	Trp	His	Pro	Cys	Asn	His	Asn	His	Ser	Glu	Ala	Arg	Cys					
[2668]	465							470							475					480	
[2669]	Asp	Phe	Cys	Ser	Asn	Asn	Glu	Glu	Ser	Phe	Ile	Leu	Asp	Ala	Asp	Ser					
[2670]	485							490							495						
[2671]	Asn	Met	Gly	Asn	Arg	Ile	Glu	Ser	Ile	Thr	Gln	Arg	Met	Ala	Ile	Ile					
[2672]	500							505							510						
[2673]	Glu	Gly	Lys	Asn	Lys	Met	Ala	Ser	Thr	Leu	Val	Val	Ala	Asp	Ser	Arg					
[2674]	515							520							525						
[2675]	Ile	Ser	Gly	Ile	Tyr	Ile	Cys	Ile	Ala	Ser	Asn	Lys	Val	Gly	Thr	Val					
[2676]	530							535							540						
[2677]	Gly	Arg	Asn	Ile	Ser	Phe	Tyr	Ile	Thr	Asp	Val	Pro	Asn	Gly	Phe	His					
[2678]	545							550							555					560	
[2679]	Val	Asn	Leu	Glu	Lys	Met	Pro	Thr	Glu	Gly	Glu	Asp	Leu	Lys	Leu	Ser					
[2680]	565							570							575						
[2681]	Cys	Thr	Val	Asn	Lys	Phe	Leu	Tyr	Arg	Asp	Val	Thr	Trp	Ile	Leu	Leu					
[2682]	580							585							590						
[2683]	Arg	Thr	Val	Asn	Asn	Arg	Thr	Met	His	Tyr	Ser	Ile	Ser	Lys	Gln	Lys					
[2684]	595							600							605						
[2685]	Met	Ala	Ile	Thr	Lys	Glu	His	Ser	Ile	Thr	Leu	Asn	Leu	Thr	Ile	Met					
[2686]	610							615							620						
[2687]	Asn	Val	Ser	Leu	Gln	Asp	Ser	Gly	Thr	Tyr	Ala	Cys	Arg	Ala	Arg	Asn					
[2688]	625							630							635					640	
[2689]	Val	Tyr	Thr	Gly	Glu	Glu	Ile	Leu	Gln	Lys	Lys	Glu	Ile	Thr	Ile	Arg					
[2690]	645							650							655						

[2691]	Gly	Glu	His	Cys	Asn	Lys	Lys	Ala	Val	Phe	Ser	Arg	Ile	Ser	Lys	Phe
[2692]				660				665					670			
[2693]	Lys	Ser	Thr	Arg	Asn	Asp	Cys	Thr	Thr	Gln	Ser	Asn	Val	Lys	His	
[2694]			675					680					685			
[2695]	<210>	93														
[2696]	<211>	733														
[2697]	<212>	PRT														
[2698]	<213>	智人														
[2699]	<400>	93														
[2700]	Met	Val	Ser	Tyr	Trp	Asp	Thr	Gly	Val	Leu	Leu	Cys	Ala	Leu	Leu	Ser
[2701]	1			5				10					15			
[2702]	Cys	Leu	Leu	Leu	Thr	Gly	Ser	Ser	Ser	Gly	Ser	Lys	Leu	Lys	Asp	Pro
[2703]			20					25					30			
[2704]	Glu	Leu	Ser	Leu	Lys	Gly	Thr	Gln	His	Ile	Met	Gln	Ala	Gly	Gln	Thr
[2705]		35						40					45			
[2706]	Leu	His	Leu	Gln	Cys	Arg	Gly	Glu	Ala	Ala	His	Lys	Trp	Ser	Leu	Pro
[2707]		50						55					60			
[2708]	Glu	Met	Val	Ser	Lys	Glu	Ser	Glu	Arg	Leu	Ser	Ile	Thr	Lys	Ser	Ala
[2709]	65					70					75					80
[2710]	Cys	Gly	Arg	Asn	Gly	Lys	Gln	Phe	Cys	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Asn	Thr
[2711]				85					90						95	
[2712]	Ala	Gln	Ala	Asn	His	Thr	Gly	Phe	Tyr	Ser	Cys	Lys	Tyr	Leu	Ala	Val
[2713]			100						105					110		
[2714]	Pro	Thr	Ser	Lys	Lys	Lys	Glu	Thr	Glu	Ser	Ala	Ile	Tyr	Ile	Phe	Ile
[2715]			115						120					125		
[2716]	Ser	Asp	Thr	Gly	Arg	Pro	Phe	Val	Glu	Met	Tyr	Ser	Glu	Ile	Pro	Glu
[2717]		130						135					140			
[2718]	Ile	Ile	His	Met	Thr	Glu	Gly	Arg	Glu	Leu	Val	Ile	Pro	Cys	Arg	Val
[2719]	145					150					155					160
[2720]	Thr	Ser	Pro	Asn	Ile	Thr	Val	Thr	Leu	Lys	Lys	Phe	Pro	Leu	Asp	Thr
[2721]				165						170					175	
[2722]	Leu	Ile	Pro	Asp	Gly	Lys	Arg	Ile	Ile	Trp	Asp	Ser	Arg	Lys	Gly	Phe
[2723]				180						185					190	
[2724]	Ile	Ile	Ser	Asn	Ala	Thr	Tyr	Lys	Glu	Ile	Gly	Leu	Leu	Thr	Cys	Glu
[2725]			195						200						205	
[2726]	Ala	Thr	Val	Asn	Gly	His	Leu	Tyr	Lys	Thr	Asn	Tyr	Leu	Thr	His	Arg
[2727]		210							215					220		
[2728]	Gln	Thr	Asn	Thr	Ile	Ile	Asp	Val	Gln	Ile	Ser	Thr	Pro	Arg	Pro	Val
[2729]	225					230					235					240

[2730]	Lys	Leu	Leu	Arg	Gly	His	Thr	Leu	Val	Leu	Asn	Cys	Thr	Ala	Thr	Thr
[2731]					245					250					255	
[2732]	Pro	Leu	Asn	Thr	Arg	Val	Gln	Met	Thr	Trp	Ser	Tyr	Pro	Asp	Glu	Lys
[2733]					260					265					270	
[2734]	Asn	Lys	Arg	Ala	Ser	Val	Arg	Arg	Arg	Ile	Asp	Gln	Ser	Asn	Ser	His
[2735]					275					280					285	
[2736]	Ala	Asn	Ile	Phe	Tyr	Ser	Val	Leu	Thr	Ile	Asp	Lys	Met	Gln	Asn	Lys
[2737]					290					295				300		
[2738]	Asp	Lys	Gly	Leu	Tyr	Thr	Cys	Arg	Val	Arg	Ser	Gly	Pro	Ser	Phe	Lys
[2739]	305							310				315				320
[2740]	Ser	Val	Asn	Thr	Ser	Val	His	Ile	Tyr	Asp	Lys	Ala	Phe	Ile	Thr	Val
[2741]								325				330				335
[2742]	Lys	His	Arg	Lys	Gln	Gln	Val	Leu	Glu	Thr	Val	Ala	Gly	Lys	Arg	Ser
[2743]					340							345				350
[2744]	Tyr	Arg	Leu	Ser	Met	Lys	Val	Lys	Ala	Phe	Pro	Ser	Pro	Glu	Val	Val
[2745]					355							360				365
[2746]	Trp	Leu	Lys	Asp	Gly	Leu	Pro	Ala	Thr	Glu	Lys	Ser	Ala	Arg	Tyr	Leu
[2747]					370							375				380
[2748]	Thr	Arg	Gly	Tyr	Ser	Leu	Ile	Ile	Lys	Asp	Val	Thr	Glu	Glu	Asp	Ala
[2749]	385							390				395				400
[2750]	Gly	Asn	Tyr	Thr	Ile	Leu	Leu	Ser	Ile	Lys	Gln	Ser	Asn	Val	Phe	Lys
[2751]					405							410				415
[2752]	Asn	Leu	Thr	Ala	Thr	Leu	Ile	Val	Asn	Val	Lys	Pro	Gln	Ile	Tyr	Glu
[2753]					420							425				430
[2754]	Lys	Ala	Val	Ser	Ser	Phe	Pro	Asp	Pro	Ala	Leu	Tyr	Pro	Leu	Gly	Ser
[2755]					435							440				445
[2756]	Arg	Gln	Ile	Leu	Thr	Cys	Thr	Ala	Tyr	Gly	Ile	Pro	Gln	Pro	Thr	Ile
[2757]					450							455				460
[2758]	Lys	Trp	Phe	Trp	His	Pro	Cys	Asn	His	Asn	His	Ser	Glu	Ala	Arg	Cys
[2759]	465							470				475				480
[2760]	Asp	Phe	Cys	Ser	Asn	Asn	Glu	Glu	Ser	Phe	Ile	Leu	Asp	Ala	Asp	Ser
[2761]								485				490				495
[2762]	Asn	Met	Gly	Asn	Arg	Ile	Glu	Ser	Ile	Thr	Gln	Arg	Met	Ala	Ile	Ile
[2763]					500							505				510
[2764]	Glu	Gly	Lys	Asn	Lys	Met	Ala	Ser	Thr	Leu	Val	Val	Ala	Asp	Ser	Arg
[2765]					515							520				525
[2766]	Ile	Ser	Gly	Ile	Tyr	Ile	Cys	Ile	Ala	Ser	Asn	Lys	Val	Gly	Thr	Val
[2767]					530							535				540
[2768]	Gly	Arg	Asn	Ile	Ser	Phe	Tyr	Ile	Thr	Asp	Val	Pro	Asn	Gly	Phe	His

[2769]	545	550	555	560
[2770]	Val Asn Leu Glu Lys Met Pro Thr Glu Gly Glu Asp Leu Lys Leu Ser			
[2771]		565	570	575
[2772]	Cys Thr Val Asn Lys Phe Leu Tyr Arg Asp Val Thr Trp Ile Leu Leu			
[2773]		580	585	590
[2774]	Arg Thr Val Asn Asn Arg Thr Met His Tyr Ser Ile Ser Lys Gln Lys			
[2775]		595	600	605
[2776]	Met Ala Ile Thr Lys Glu His Ser Ile Thr Leu Asn Leu Thr Ile Met			
[2777]		610	615	620
[2778]	Asn Val Ser Leu Gln Asp Ser Gly Thr Tyr Ala Cys Arg Ala Arg Asn			
[2779]	625	630	635	640
[2780]	Val Tyr Thr Gly Glu Glu Ile Leu Gln Lys Lys Glu Ile Thr Ile Arg			
[2781]		645	650	655
[2782]	Asp Gln Glu Ala Pro Tyr Leu Leu Arg Asn Leu Ser Asp His Thr Val			
[2783]		660	665	670
[2784]	Ala Ile Ser Ser Ser Thr Thr Leu Asp Cys His Ala Asn Gly Val Pro			
[2785]		675	680	685
[2786]	Glu Pro Gln Ile Thr Trp Phe Lys Asn Asn His Lys Ile Gln Gln Glu			
[2787]		690	695	700
[2788]	Pro Glu Leu Tyr Thr Ser Thr Ser Pro Ser Ser Ser Ser Ser Pro			
[2789]	705	710	715	720
[2790]	Leu Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser			
[2791]		725	730	
[2792]	<210> 94			
[2793]	<211> 541			
[2794]	<212> PRT			
[2795]	<213> 智人			
[2796]	<400> 94			
[2797]	Met Val Ser Tyr Trp Asp Thr Gly Val Leu Leu Cys Ala Leu Leu Ser			
[2798]	1	5	10	15
[2799]	Cys Leu Leu Leu Thr Gly Ser Ser Ser Gly Ser Lys Leu Lys Asp Pro			
[2800]		20	25	30
[2801]	Glu Leu Ser Leu Lys Gly Thr Gln His Ile Met Gln Ala Gly Gln Thr			
[2802]		35	40	45
[2803]	Leu His Leu Gln Cys Arg Gly Glu Ala Ala His Lys Trp Ser Leu Pro			
[2804]		50	55	60
[2805]	Glu Met Val Ser Lys Glu Ser Glu Arg Leu Ser Ile Thr Lys Ser Ala			
[2806]	65	70	75	80
[2807]	Cys Gly Arg Asn Gly Lys Gln Phe Cys Ser Thr Leu Thr Leu Asn Thr			

[2808]					85					90					95				
[2809]	Ala	Gln	Ala	Asn	His	Thr	Gly	Phe	Tyr	Ser	Cys	Lys	Tyr	Leu	Ala	Val			
[2810]					100					105					110				
[2811]	Pro	Thr	Ser	Lys	Lys	Lys	Glu	Thr	Glu	Ser	Ala	Ile	Tyr	Ile	Phe	Ile			
[2812]					115					120					125				
[2813]	Ser	Asp	Thr	Gly	Arg	Pro	Phe	Val	Glu	Met	Tyr	Ser	Glu	Ile	Pro	Glu			
[2814]					130					135					140				
[2815]	Ile	Ile	His	Met	Thr	Glu	Gly	Arg	Glu	Leu	Val	Ile	Pro	Cys	Arg	Val			
[2816]					145					150					155				160
[2817]	Thr	Ser	Pro	Asn	Ile	Thr	Val	Thr	Leu	Lys	Lys	Phe	Pro	Leu	Asp	Thr			
[2818]					165					170					175				
[2819]	Leu	Ile	Pro	Asp	Gly	Lys	Arg	Ile	Ile	Trp	Asp	Ser	Arg	Lys	Gly	Phe			
[2820]					180					185					190				
[2821]	Ile	Ile	Ser	Asn	Ala	Thr	Tyr	Lys	Glu	Ile	Gly	Leu	Leu	Thr	Cys	Glu			
[2822]					195					200					205				
[2823]	Ala	Thr	Val	Asn	Gly	His	Leu	Tyr	Lys	Thr	Asn	Tyr	Leu	Thr	His	Arg			
[2824]					210					215					220				
[2825]	Gln	Thr	Asn	Thr	Ile	Ile	Asp	Val	Gln	Ile	Ser	Thr	Pro	Arg	Pro	Val			
[2826]					225					230					235				240
[2827]	Lys	Leu	Leu	Arg	Gly	His	Thr	Leu	Val	Leu	Asn	Cys	Thr	Ala	Thr	Thr			
[2828]					245					250					255				
[2829]	Pro	Leu	Asn	Thr	Arg	Val	Gln	Met	Thr	Trp	Ser	Tyr	Pro	Asp	Glu	Lys			
[2830]					260					265					270				
[2831]	Asn	Lys	Arg	Ala	Ser	Val	Arg	Arg	Arg	Ile	Asp	Gln	Ser	Asn	Ser	His			
[2832]					275					280					285				
[2833]	Ala	Asn	Ile	Phe	Tyr	Ser	Val	Leu	Thr	Ile	Asp	Lys	Met	Gln	Asn	Lys			
[2834]					290					295					300				
[2835]	Asp	Lys	Gly	Leu	Tyr	Thr	Cys	Arg	Val	Arg	Ser	Gly	Pro	Ser	Phe	Lys			
[2836]					305					310					315				320
[2837]	Ser	Val	Asn	Thr	Ser	Val	His	Ile	Tyr	Asp	Lys	Ala	Phe	Ile	Thr	Val			
[2838]					325					330					335				
[2839]	Lys	His	Arg	Lys	Gln	Gln	Val	Leu	Glu	Thr	Val	Ala	Gly	Lys	Arg	Ser			
[2840]					340					345					350				
[2841]	Tyr	Arg	Leu	Ser	Met	Lys	Val	Lys	Ala	Phe	Pro	Ser	Pro	Glu	Val	Val			
[2842]					355					360					365				
[2843]	Trp	Leu	Lys	Asp	Gly	Leu	Pro	Ala	Thr	Glu	Lys	Ser	Ala	Arg	Tyr	Leu			
[2844]					370					375					380				
[2845]	Thr	Arg	Gly	Tyr	Ser	Leu	Ile	Ile	Lys	Asp	Val	Thr	Glu	Glu	Asp	Ala			
[2846]					385					390					395				400

[2847]	Gly Asn Tyr Thr Ile Leu Leu Ser Ile Lys Gln Ser Asn Val Phe Lys
[2848]	405 410 415
[2849]	Asn Leu Thr Ala Thr Leu Ile Val Asn Val Lys Pro Gln Ile Tyr Glu
[2850]	420 425 430
[2851]	Lys Ala Val Ser Ser Phe Pro Asp Pro Ala Leu Tyr Pro Leu Gly Ser
[2852]	435 440 445
[2853]	Arg Gln Ile Leu Thr Cys Thr Ala Tyr Gly Ile Pro Gln Pro Thr Ile
[2854]	450 455 460
[2855]	Lys Trp Phe Trp His Pro Cys Asn His Asn His Ser Glu Ala Arg Cys
[2856]	465 470 475 480
[2857]	Asp Phe Cys Ser Asn Asn Glu Glu Ser Phe Ile Leu Asp Ala Asp Ser
[2858]	485 490 495
[2859]	Asn Met Gly Asn Arg Ile Glu Ser Ile Thr Gln Arg Met Ala Ile Ile
[2860]	500 505 510
[2861]	Glu Gly Lys Asn Lys Leu Pro Pro Ala Asn Ser Ser Phe Met Leu Pro
[2862]	515 520 525
[2863]	Pro Thr Ser Phe Ser Ser Asn Tyr Phe His Phe Leu Pro
[2864]	530 535 540
[2865]	<210> 95
[2866]	<211> 13
[2867]	<212> PRT
[2868]	<213> 智人
[2869]	<400> 95
[2870]	Glu Ile Pro Glu Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg Glu
[2871]	1 5 10
[2872]	<210> 96
[2873]	<211> 14
[2874]	<212> PRT
[2875]	<213> 智人
[2876]	<400> 96
[2877]	Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys Glu Ile Gly Leu Leu Thr
[2878]	1 5 10
[2879]	<210> 97
[2880]	<211> 9
[2881]	<212> PRT
[2882]	<213> 智人
[2883]	<400> 97
[2884]	Asp Thr Gly Arg Pro Phe Val Glu Met
[2885]	1 5

[2886]	<210>	98
[2887]	<211>	8
[2888]	<212>	PRT
[2889]	<213>	智人
[2890]	<400>	98
[2891]	Glu Ile Pro Glu Ile Ile His Met	
[2892]	1	5
[2893]	<210>	99
[2894]	<211>	10
[2895]	<212>	PRT
[2896]	<213>	智人
[2897]	<400>	99
[2898]	Tyr Ser Glu Ile Pro Glu Ile Ile His Met	
[2899]	1	5 10
[2900]	<210>	100
[2901]	<211>	15
[2902]	<212>	PRT
[2903]	<213>	智人
[2904]	<400>	100
[2905]	Tyr Ser Glu Ile Pro Glu Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg Glu	
[2906]	1	5 10 15
[2907]	<210>	101
[2908]	<211>	29
[2909]	<212>	PRT
[2910]	<213>	智人
[2911]	<400>	101
[2912]	Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe Ile	
[2913]	1	5 10 15
[2914]	Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys Glu Ile Gly Leu Leu Thr	
[2915]		20 25
[2916]	<210>	102
[2917]	<211>	6
[2918]	<212>	PRT
[2919]	<213>	智人
[2920]	<400>	102
[2921]	Tyr Lys Glu Ile Gly Leu	
[2922]	1	5
[2923]	<210>	103
[2924]	<211>	11

[2925]	<212>	PRT
[2926]	<213>	智人
[2927]	<400>	103
[2928]	Ile Ser Asp Thr Gly Arg Pro Phe Val Glu Met	
[2929]	1	5 10
[2930]	<210>	104
[2931]	<211>	238
[2932]	<212>	PRT
[2933]	<213>	人工序列
[2934]	<220>	
[2935]	<223>	合成多肽
[2936]	<400>	104
[2937]	Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His	
[2938]	1	5 10 15
[2939]	Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val	
[2940]		20 25 30
[2941]	Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr	
[2942]		35 40 45
[2943]	Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu	
[2944]		50 55 60
[2945]	Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys	
[2946]	65	70 75 80
[2947]	Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser	
[2948]		85 90 95
[2949]	Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys	
[2950]		100 105 110
[2951]	Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile	
[2952]		115 120 125
[2953]	Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro	
[2954]		130 135 140
[2955]	Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu	
[2956]		145 150 155 160
[2957]	Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn	
[2958]		165 170 175
[2959]	Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser	
[2960]		180 185 190
[2961]	Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg	
[2962]		195 200 205
[2963]	Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu	

[2964]	210	215	220
[2965]	His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
[2966]	225	230	235
[2967]	<210> 105		
[2968]	<211> 21		
[2969]	<212> PRT		
[2970]	<213> 人工序列		
[2971]	<220>		
[2972]	<223> 合成寡肽		
[2973]	<400> 105		
[2974]	Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Gly Gly Gly		
[2975]	1	5	10 15
[2976]	Gly Gly Gly Ala Pro		
[2977]	20		
[2978]	<210> 106		
[2979]	<211> 39		
[2980]	<212> PRT		
[2981]	<213> 人工序列		
[2982]	<220>		
[2983]	<223> 合成寡肽		
[2984]	<400> 106		
[2985]	Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Gly Gly Gly		
[2986]	1	5	10 15
[2987]	Gly Gly Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Gly		
[2988]	20	25	30
[2989]	Gly Gly Gly Gly Gly Ala Pro		
[2990]	35		
[2991]	<210> 107		
[2992]	<211> 57		
[2993]	<212> PRT		
[2994]	<213> 人工序列		
[2995]	<220>		
[2996]	<223> 合成寡肽		
[2997]	<400> 107		
[2998]	Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Gly Gly Gly		
[2999]	1	5	10 15
[3000]	Gly Gly Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Gly		
[3001]	20	25	30
[3002]	Gly Gly Gly Gly Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala		

[3003]	35	40	45
[3004]	Ala Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ala Pro		
[3005]	50	55	
[3006]	<210> 108		
[3007]	<211> 475		
[3008]	<212> PRT		
[3009]	<213> 人工序列		
[3010]	<220>		
[3011]	<223> 合成多肽		
[3012]	<220>		
[3013]	<221> misc_feature		
[3014]	<222> (475) .. (475)		
[3015]	<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid		
[3016]	<400> 108		
[3017]	Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly		
[3018]	1	5	10 15
[3019]	Val His Ser Glu Leu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln		
[3020]	20	25	30
[3021]	Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe		
[3022]	35	40	45
[3023]	Ser Asp Tyr Ser Ala Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu		
[3024]	50	55	60
[3025]	Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Trp Ser Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala		
[3026]	65	70	75 80
[3027]	Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Phe Arg Asp Asn Ser Lys Asn		
[3028]	85	90	95
[3029]	Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val		
[3030]	100	105	110
[3031]	Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Trp Ala Thr Pro Ile Glu Ser Leu Tyr Tyr		
[3032]	115	120	125
[3033]	Tyr Gly Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[3034]	130	135	140
[3035]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys		
[3036]	145	150	155 160
[3037]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr		
[3038]	165	170	175
[3039]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		
[3040]	180	185	190
[3041]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		

[3042]	195	200	205
[3043]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr		
[3044]	210	215	220
[3045]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
[3046]	225	230	235
[3047]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		
[3048]	245	250	255
[3049]	Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro		
[3050]	260	265	270
[3051]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
[3052]	275	280	285
[3053]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
[3054]	290	295	300
[3055]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		
[3056]	305	310	315
[3057]	Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu		
[3058]	325	330	335
[3059]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		
[3060]	340	345	350
[3061]	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
[3062]	355	360	365
[3063]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu		
[3064]	370	375	380
[3065]	Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		
[3066]	385	390	395
[3067]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
[3068]	405	410	415
[3069]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
[3070]	420	425	430
[3071]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		
[3072]	435	440	445
[3073]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		
[3074]	450	455	460
[3075]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Xaa		
[3076]	465	470	475
[3077]	<210> 109		
[3078]	<211> 455		
[3079]	<212> PRT		
[3080]	<213> 人工序列		

[3081]	<220>																
[3082]	<223> 合成多肽																
[3083]	<400> 109																
[3084]	Glu	Leu	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	
[3085]	1				5					10					15		
[3086]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asp	Tyr	
[3087]				20						25				30			
[3088]	Ser	Ala	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
[3089]			35					40					45				
[3090]	Ser	Ala	Ile	Ser	Trp	Ser	Gly	Asp	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val	
[3091]		50					55					60					
[3092]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Phe	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	
[3093]	65					70					75					80	
[3094]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
[3095]				85						90					95		
[3096]	Ala	Lys	Ser	Trp	Ala	Thr	Pro	Ile	Glu	Ser	Leu	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Ser	
[3097]				100					105					110			
[3098]	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	
[3099]			115					120					125				
[3100]	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	
[3101]		130					135					140					
[3102]	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	
[3103]	145					150					155					160	
[3104]	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	
[3105]				165						170					175		
[3106]	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	
[3107]			180							185				190			
[3108]	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	
[3109]			195					200					205				
[3110]	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	
[3111]		210					215					220					
[3112]	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	
[3113]	225					230					235					240	
[3114]	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	
[3115]				245						250				255			
[3116]	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	
[3117]			260						265					270			
[3118]	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	
[3119]			275					280					285				

[3120]	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
[3121]	290 295 300
[3122]	Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
[3123]	305 310 315 320
[3124]	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
[3125]	325 330 335
[3126]	Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
[3127]	340 345 350
[3128]	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
[3129]	355 360 365
[3130]	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[3131]	370 375 380
[3132]	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
[3133]	385 390 395 400
[3134]	Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[3135]	405 410 415
[3136]	Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
[3137]	420 425 430
[3138]	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
[3139]	435 440 445
[3140]	Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[3141]	450 455
[3142]	<210> 110
[3143]	<211> 234
[3144]	<212> PRT
[3145]	<213> 人工序列
[3146]	<220>
[3147]	<223> 合成多肽
[3148]	<220>
[3149]	<221> misc_feature
[3150]	<222> (234) .. (234)
[3151]	<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
[3152]	<400> 110
[3153]	Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
[3154]	1 5 10 15
[3155]	Val His Ser Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala
[3156]	20 25 30
[3157]	Leu Arg Gln Ala Ala Lys Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser
[3158]	35 40 45

[3159]	Gln Thr Ala Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu
[3160]	50 55 60
[3161]	Val Ile Tyr Ala Asn Asn Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe
[3162]	65 70 75 80
[3163]	Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ala
[3164]	85 90 95
[3165]	Gln Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ala Ser
[3166]	100 105 110
[3167]	Thr Gln Ala Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
[3168]	115 120 125
[3169]	Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
[3170]	130 135 140
[3171]	Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
[3172]	145 150 155 160
[3173]	Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
[3174]	165 170 175
[3175]	Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
[3176]	180 185 190
[3177]	Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
[3178]	195 200 205
[3179]	His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
[3180]	210 215 220
[3181]	Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser Xaa
[3182]	225 230
[3183]	<210> 111
[3184]	<211> 19
[3185]	<212> PRT
[3186]	<213> 人工序列
[3187]	<220>
[3188]	<223> 合成寡肽
[3189]	<400> 111
[3190]	Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
[3191]	1 5 10 15
[3192]	Val His Ser

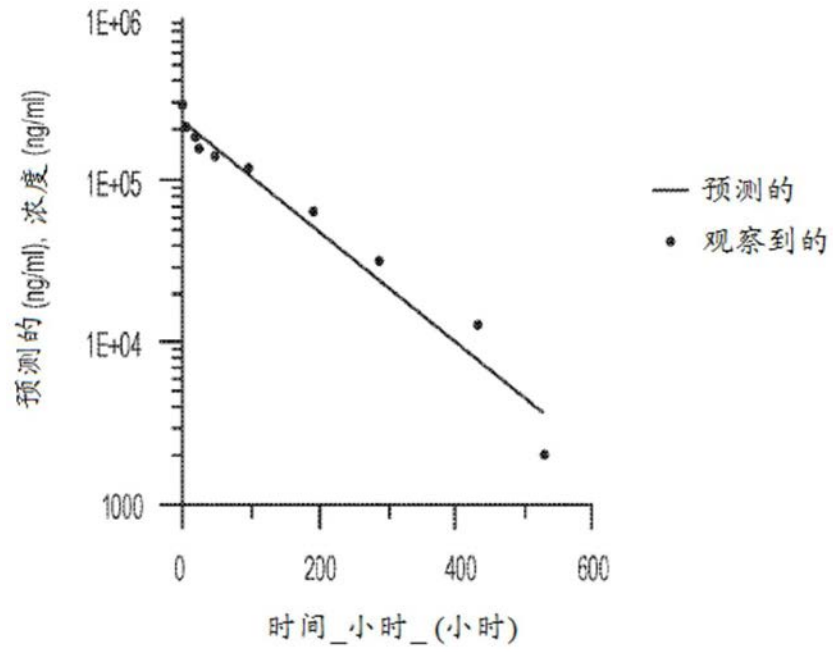


图1A

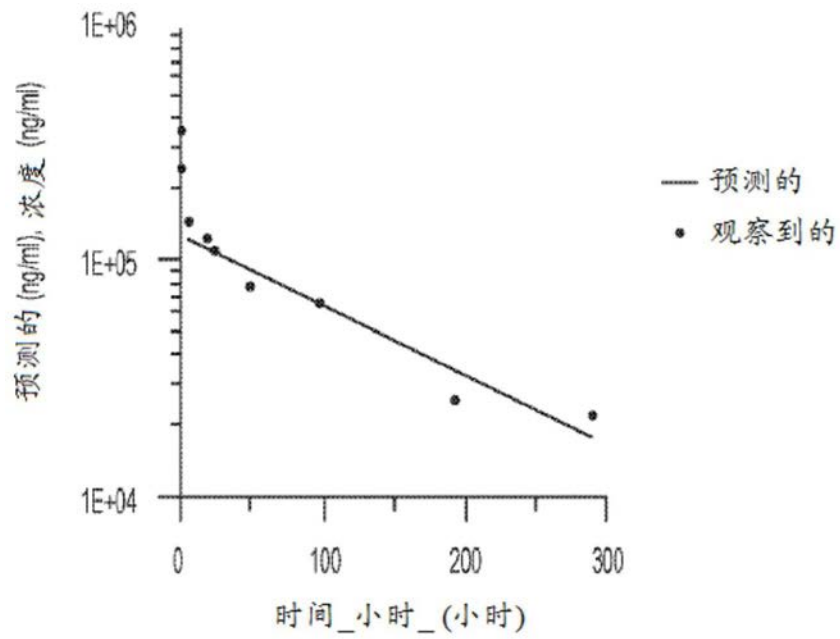


图1B

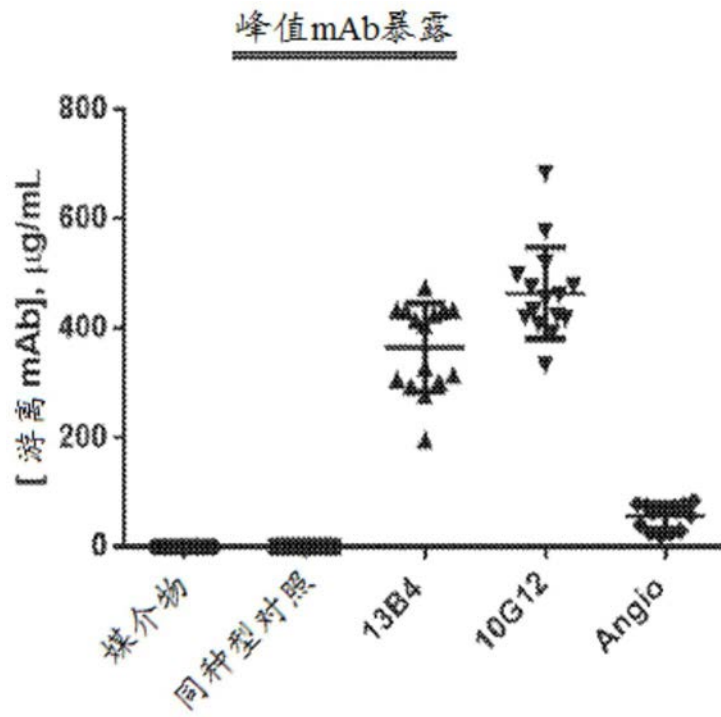


图2A

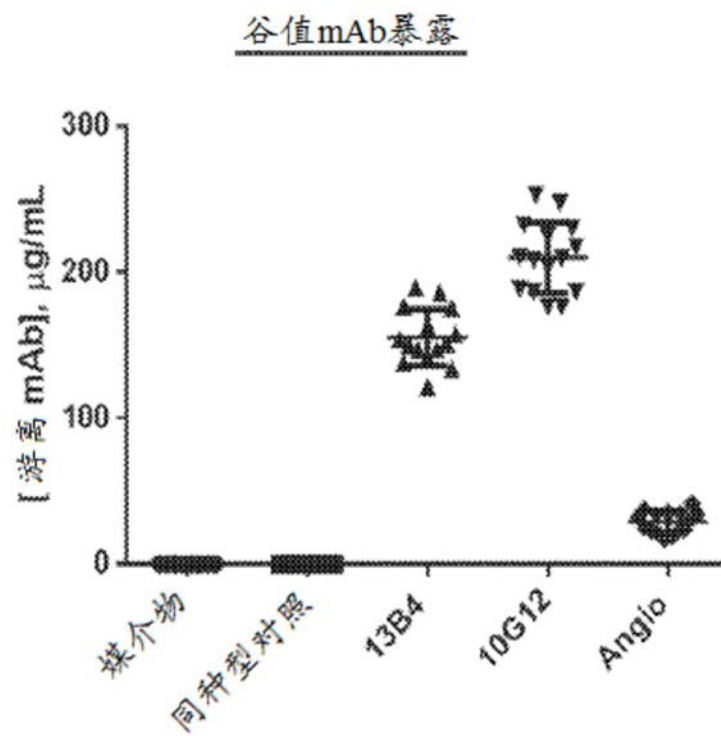


图2B

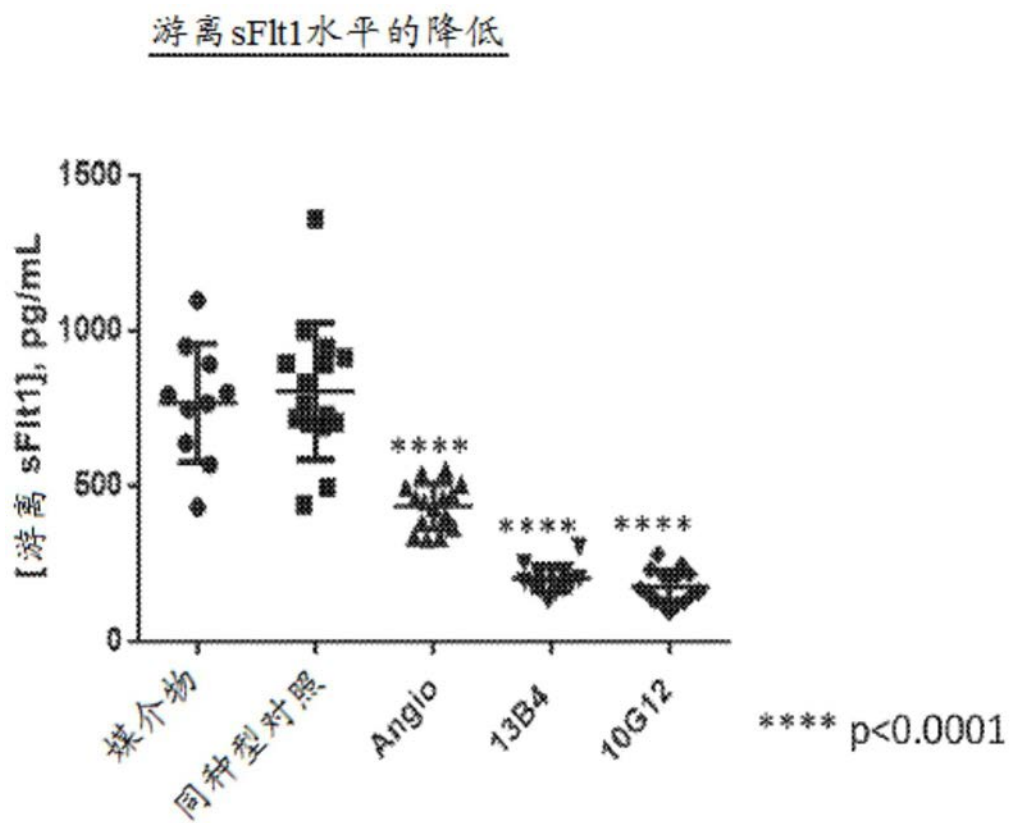


图3

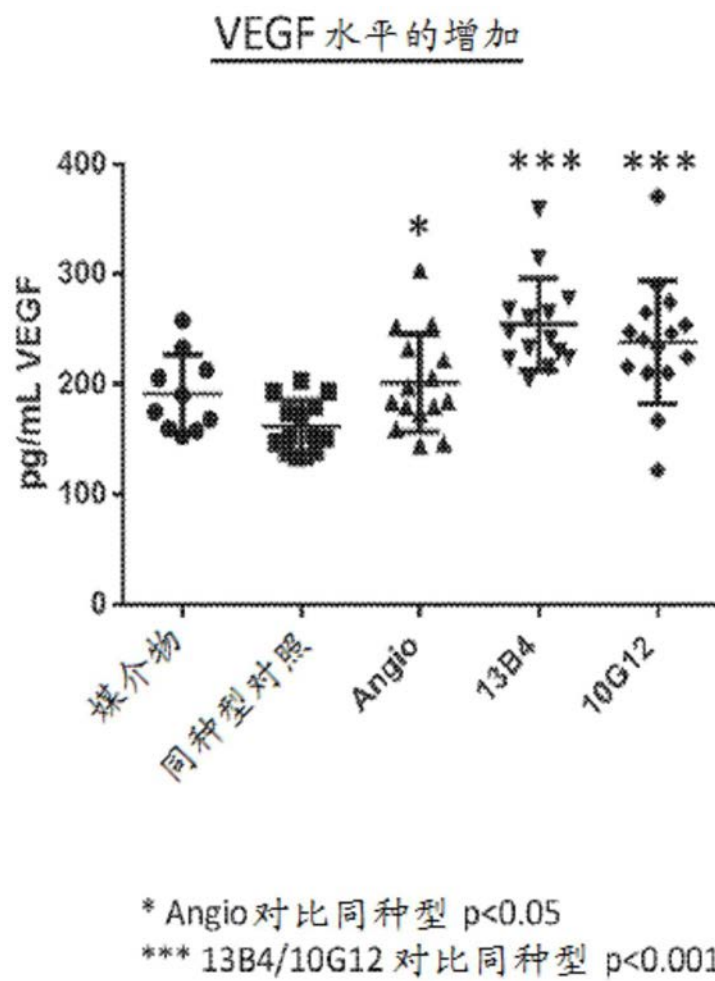


图4

同种型对照

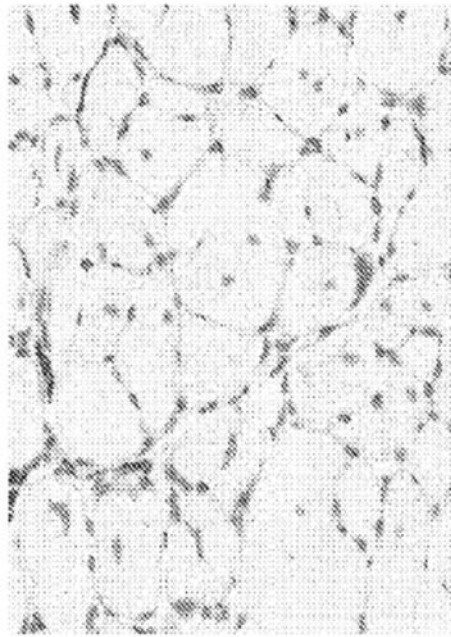


图5A

商业对照Ab

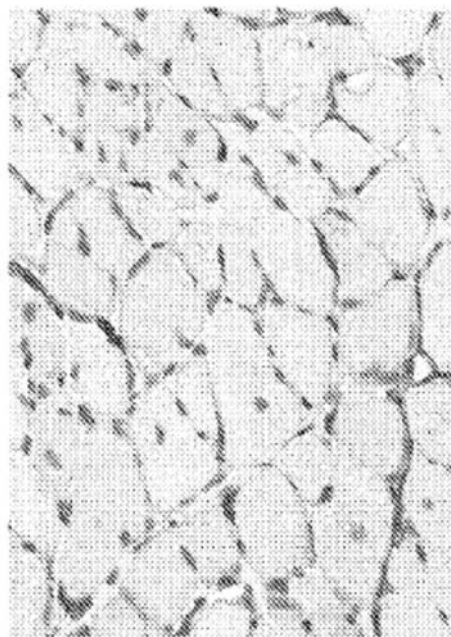


图5B

13B4

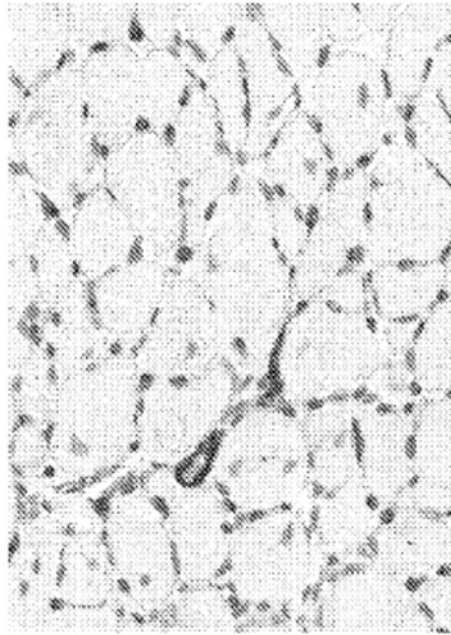


图5C

10G12

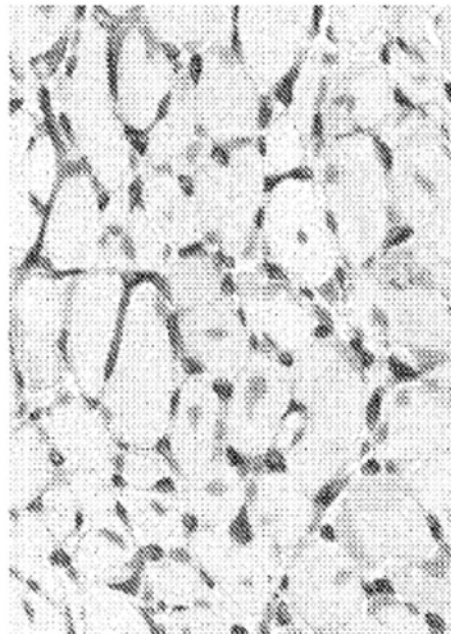


图5D

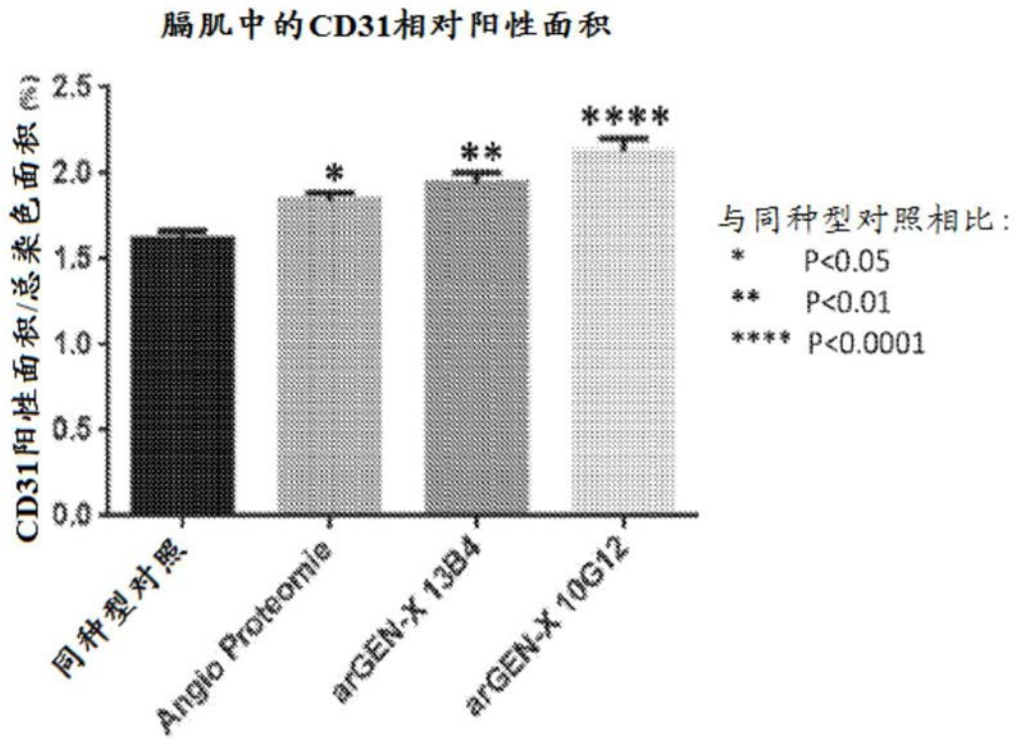


图6A

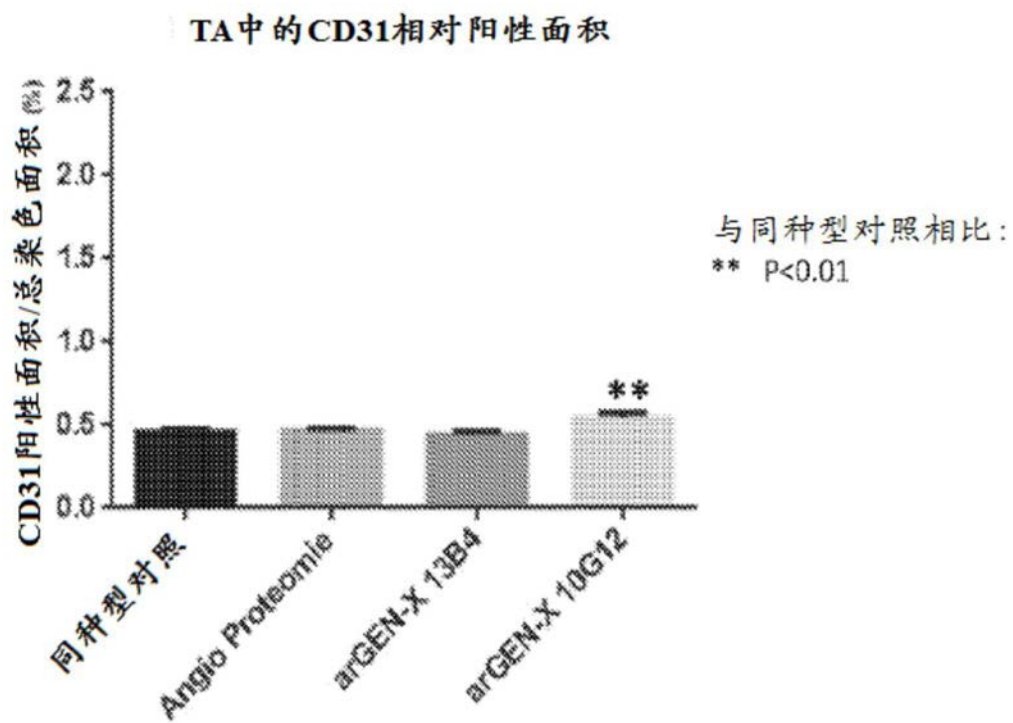


图6B

在ELISA中与重组sFlt1结合

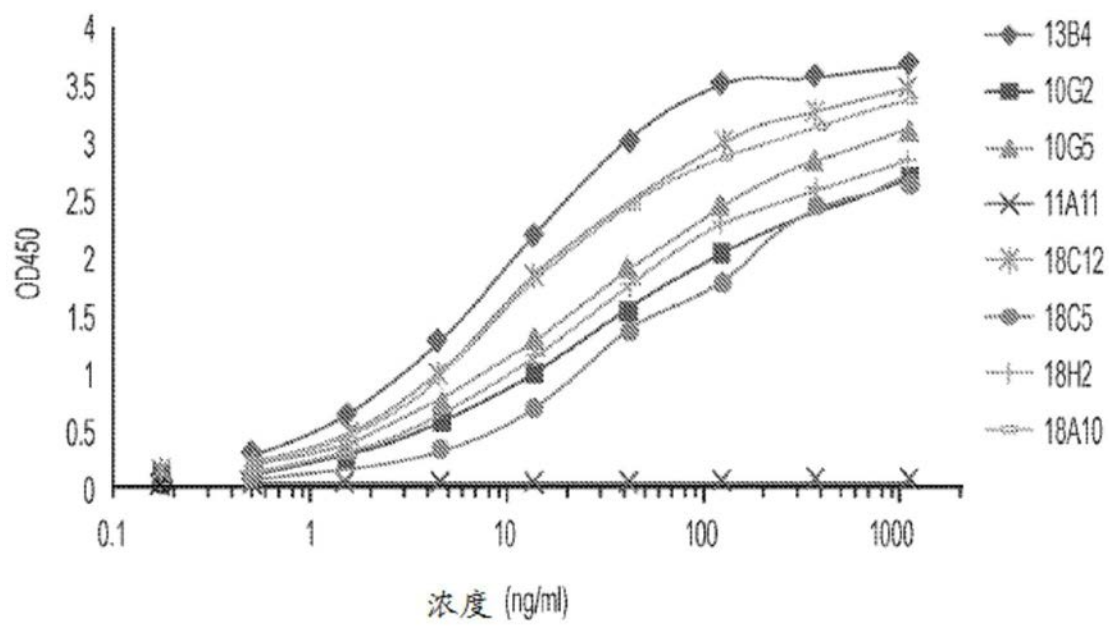


图7

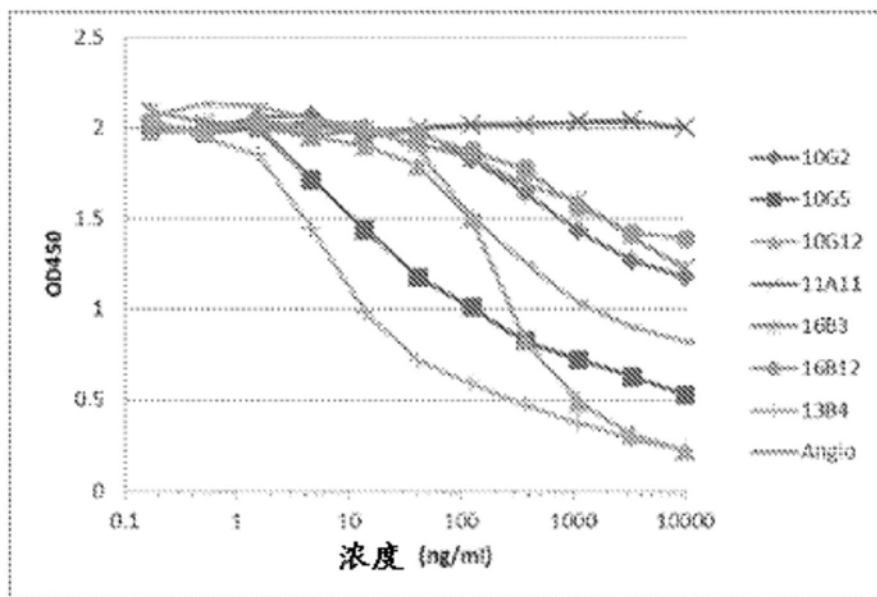


图8

939

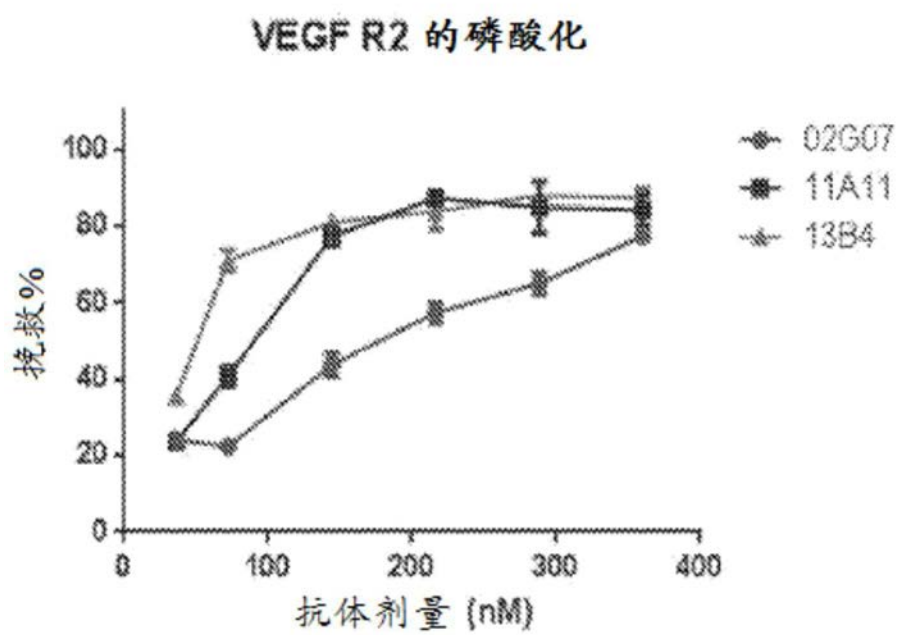


图9

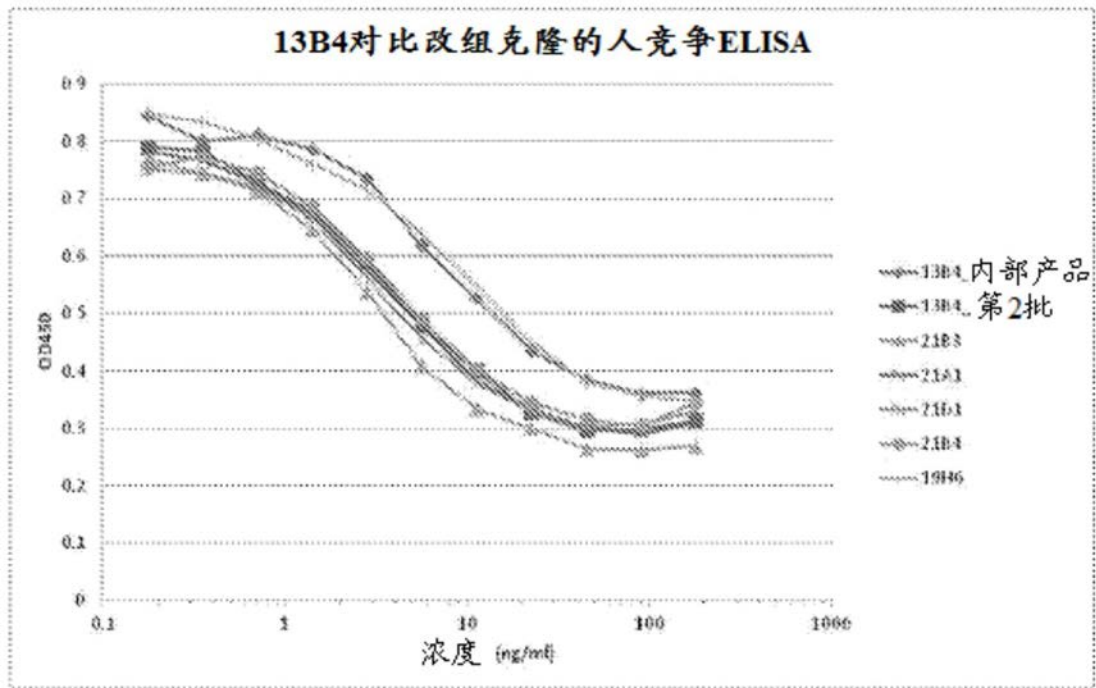


图10

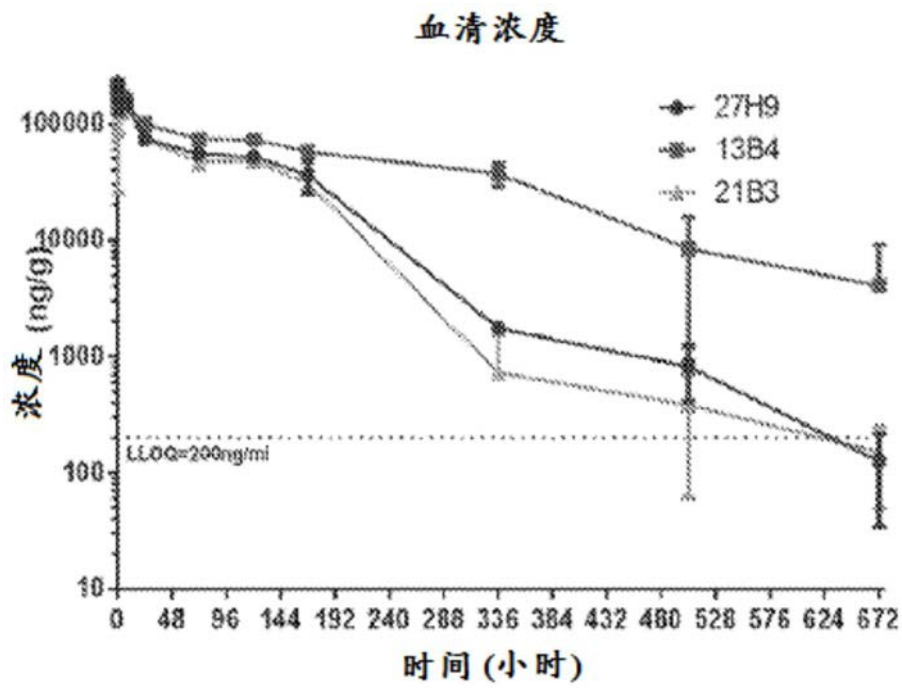


图11

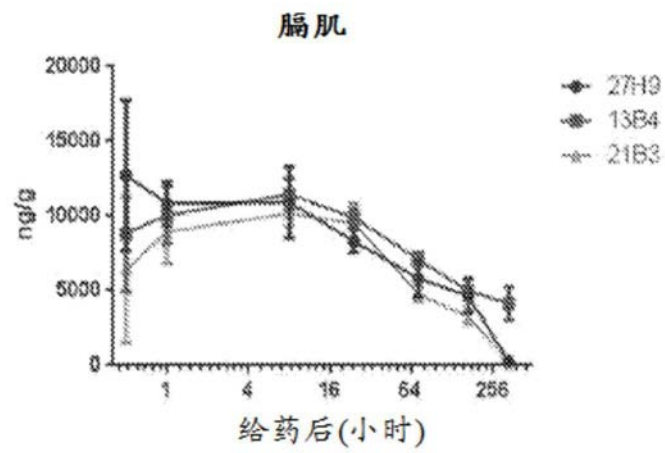
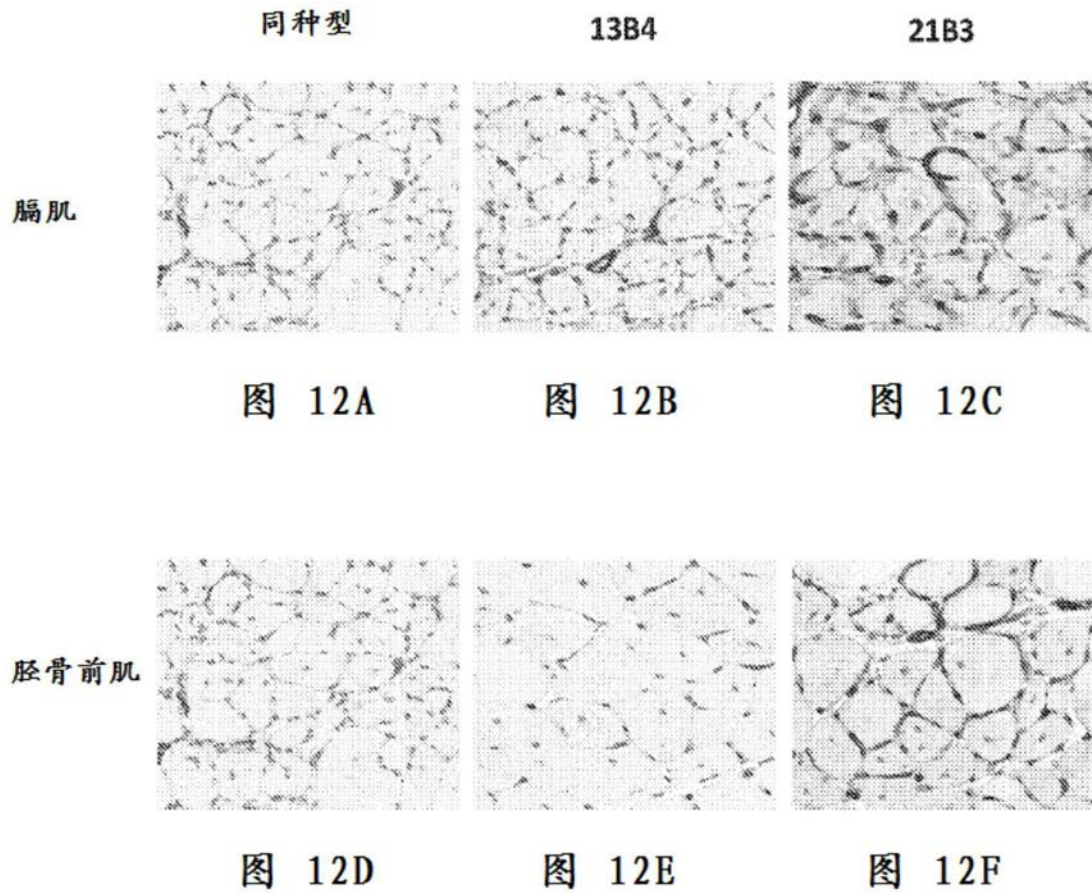


图13A

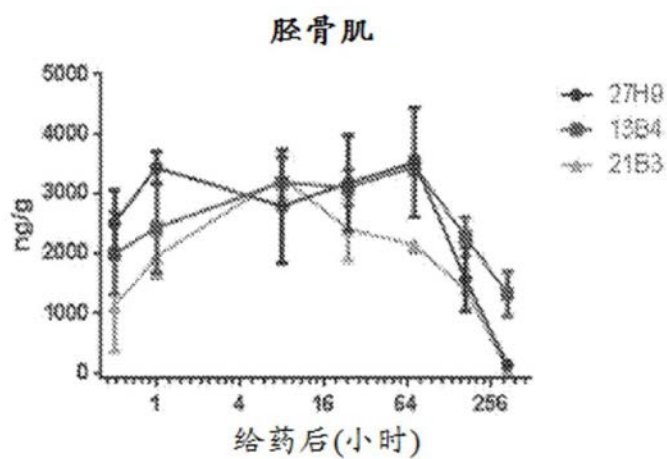


图13B

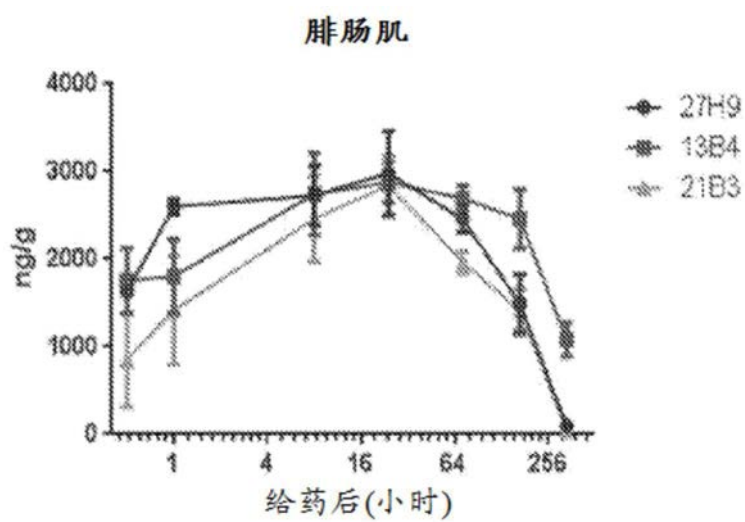


图13C

血清中mAb的峰值水平

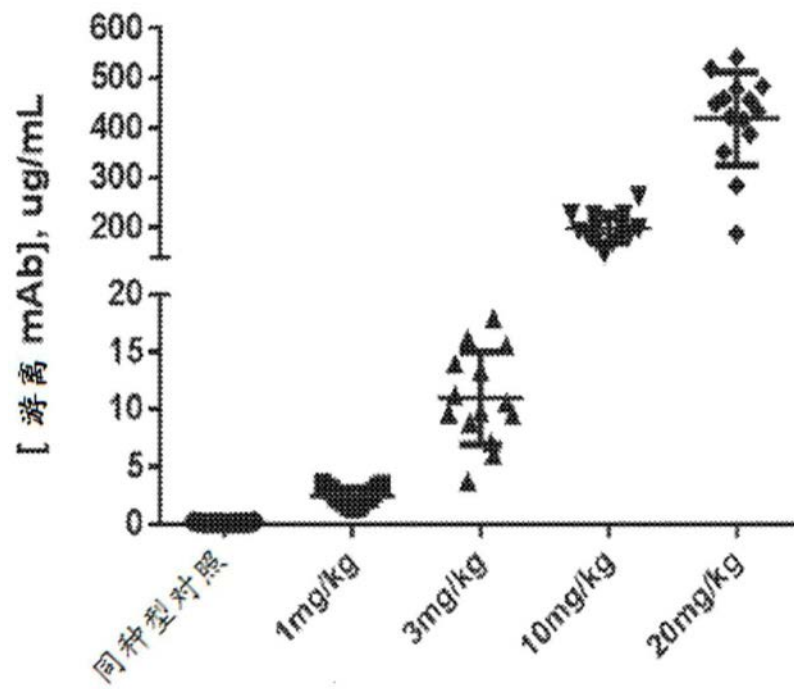


图14A

血清中mAb的谷值水平

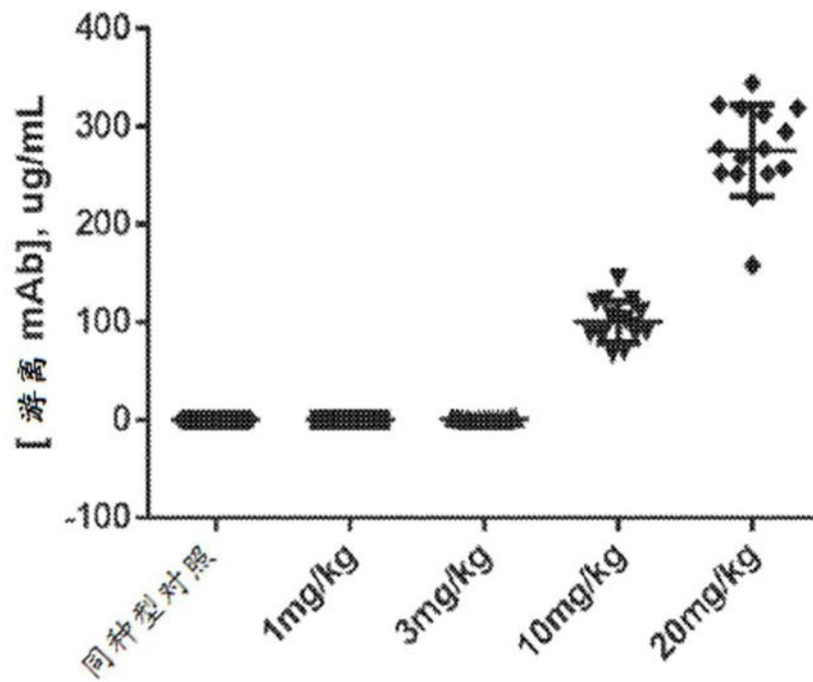


图14B

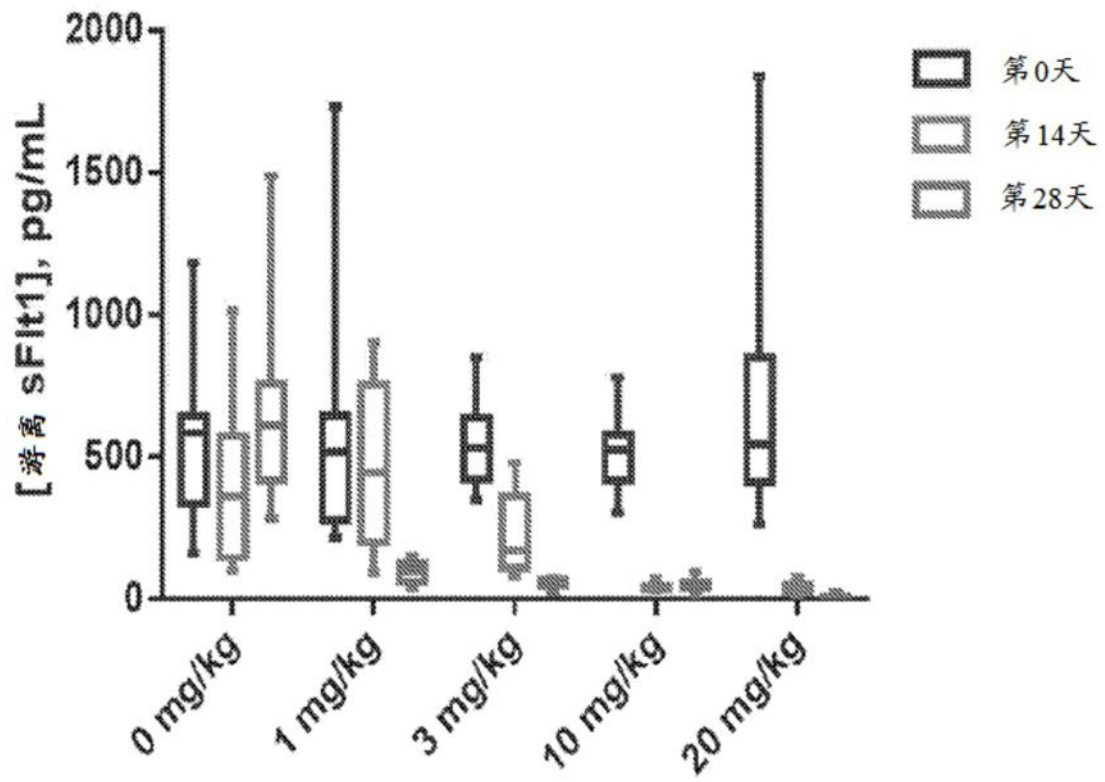


图15

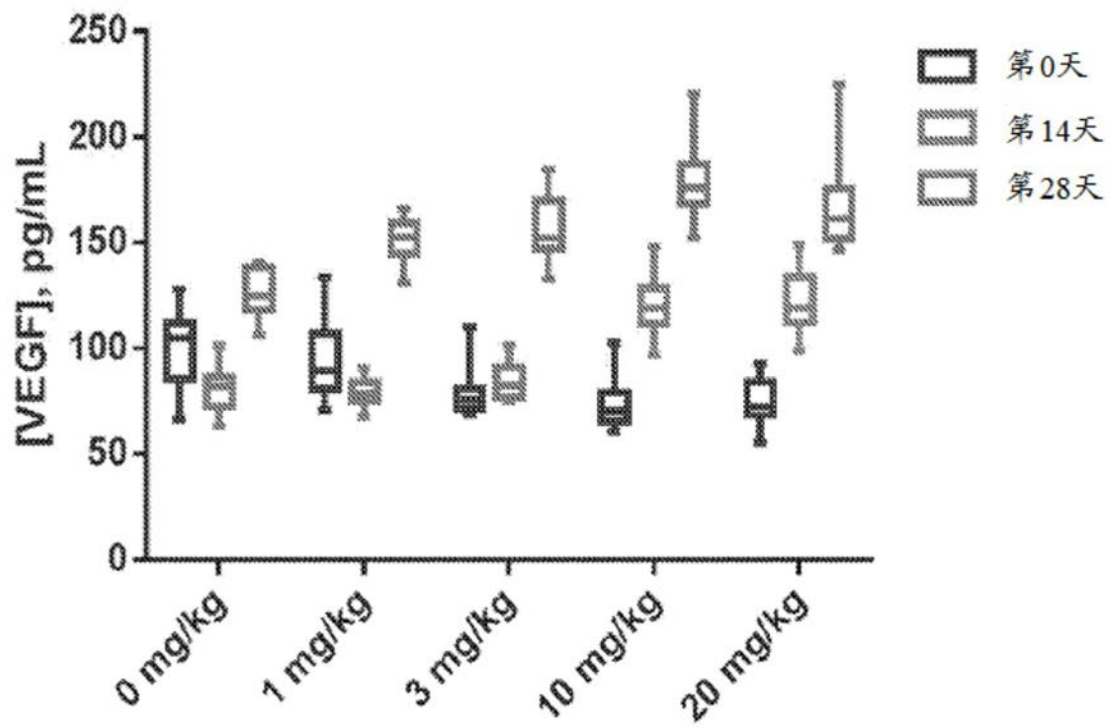


图16

同种型对照

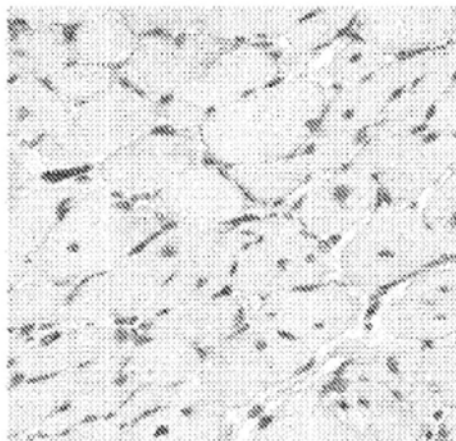


图17A

2183 1mg/kg

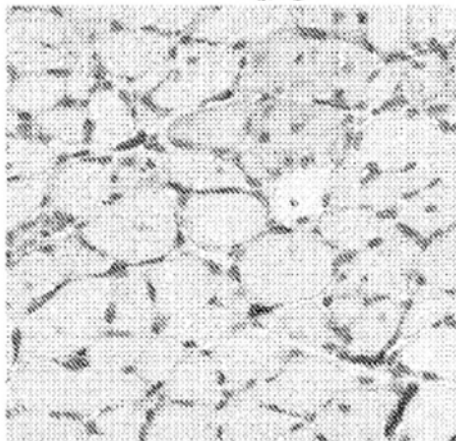


图17B

21B3 3mg/kg

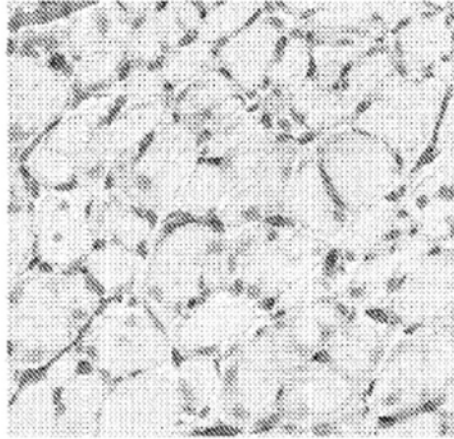


图17C

21B3 10mg/kg

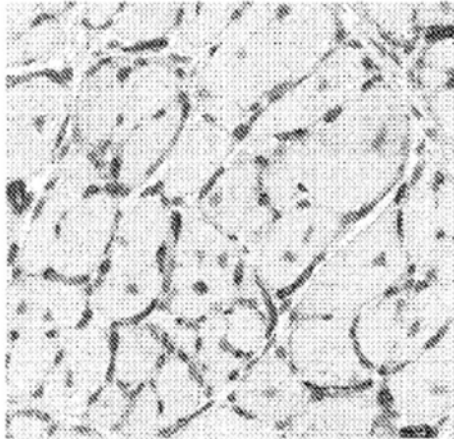


图17D

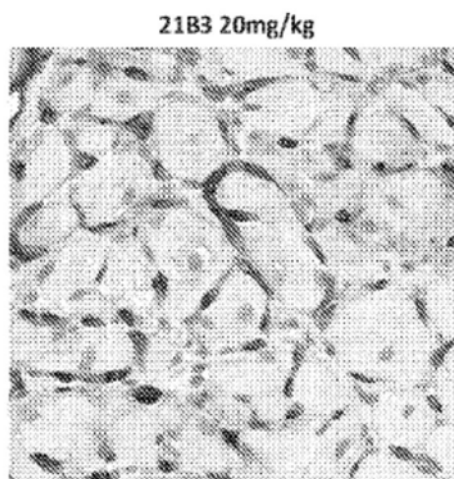


图17E

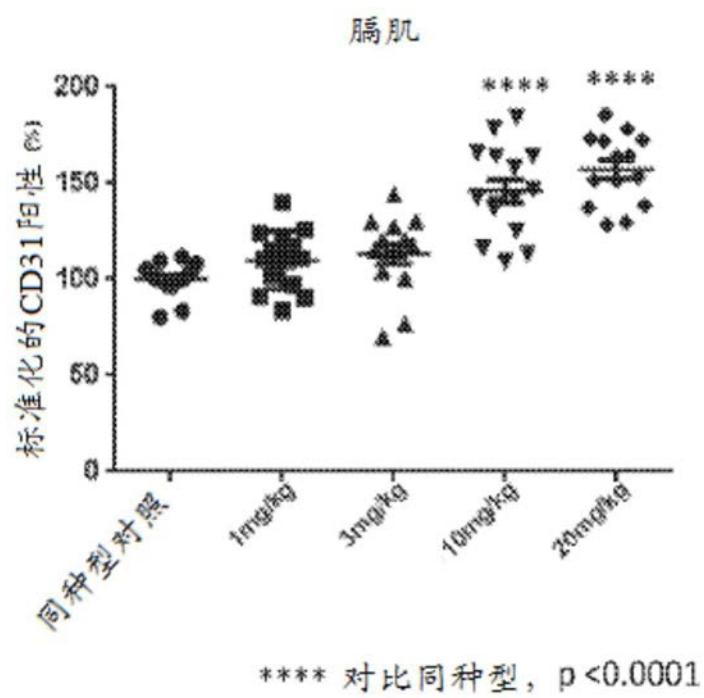


图18

同种型对照

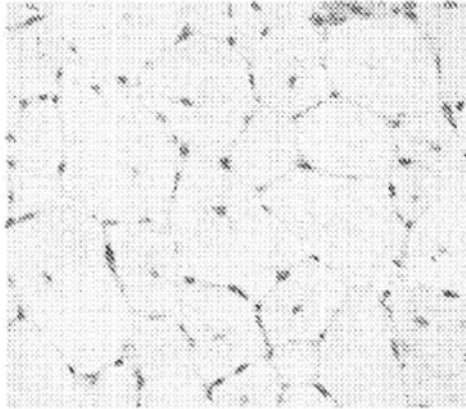


图19A

21B3 1mg/kg

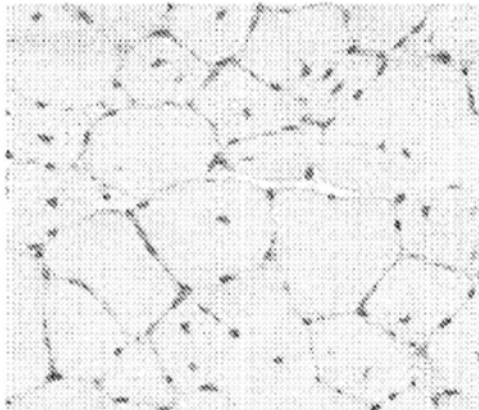


图19B

21B3 3mg/kg

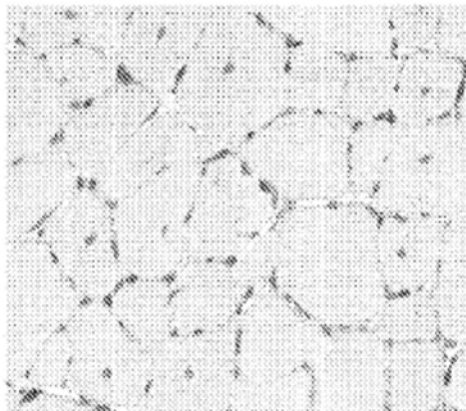


图19C

21B3 10mg/kg

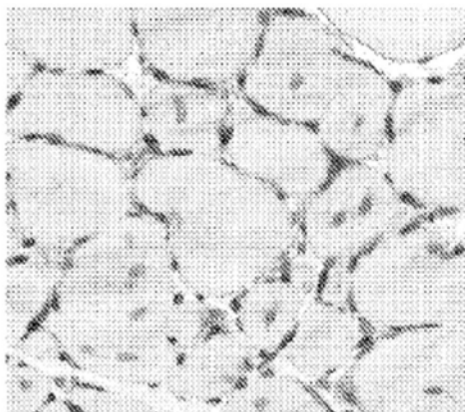


图19D

21B3 20mg/kg

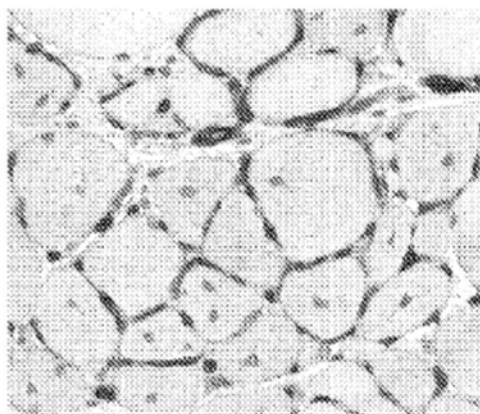


图19E

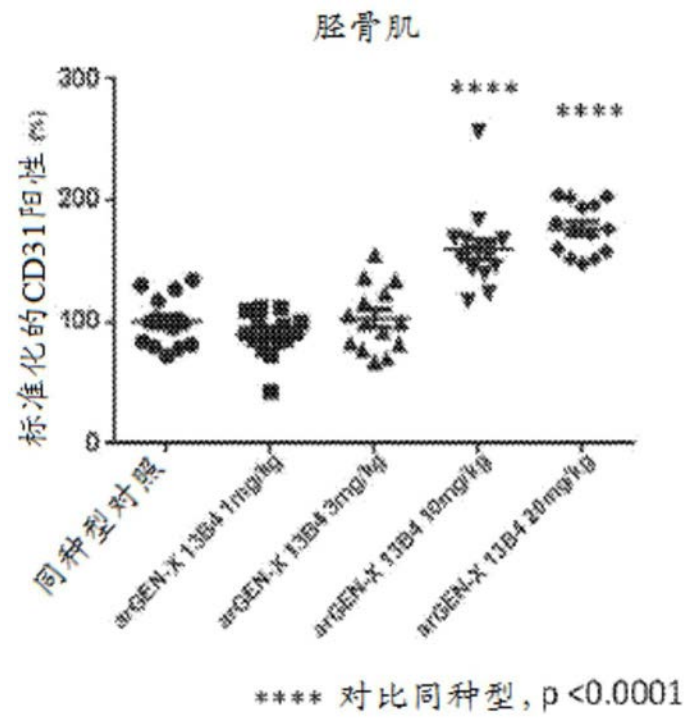


图20

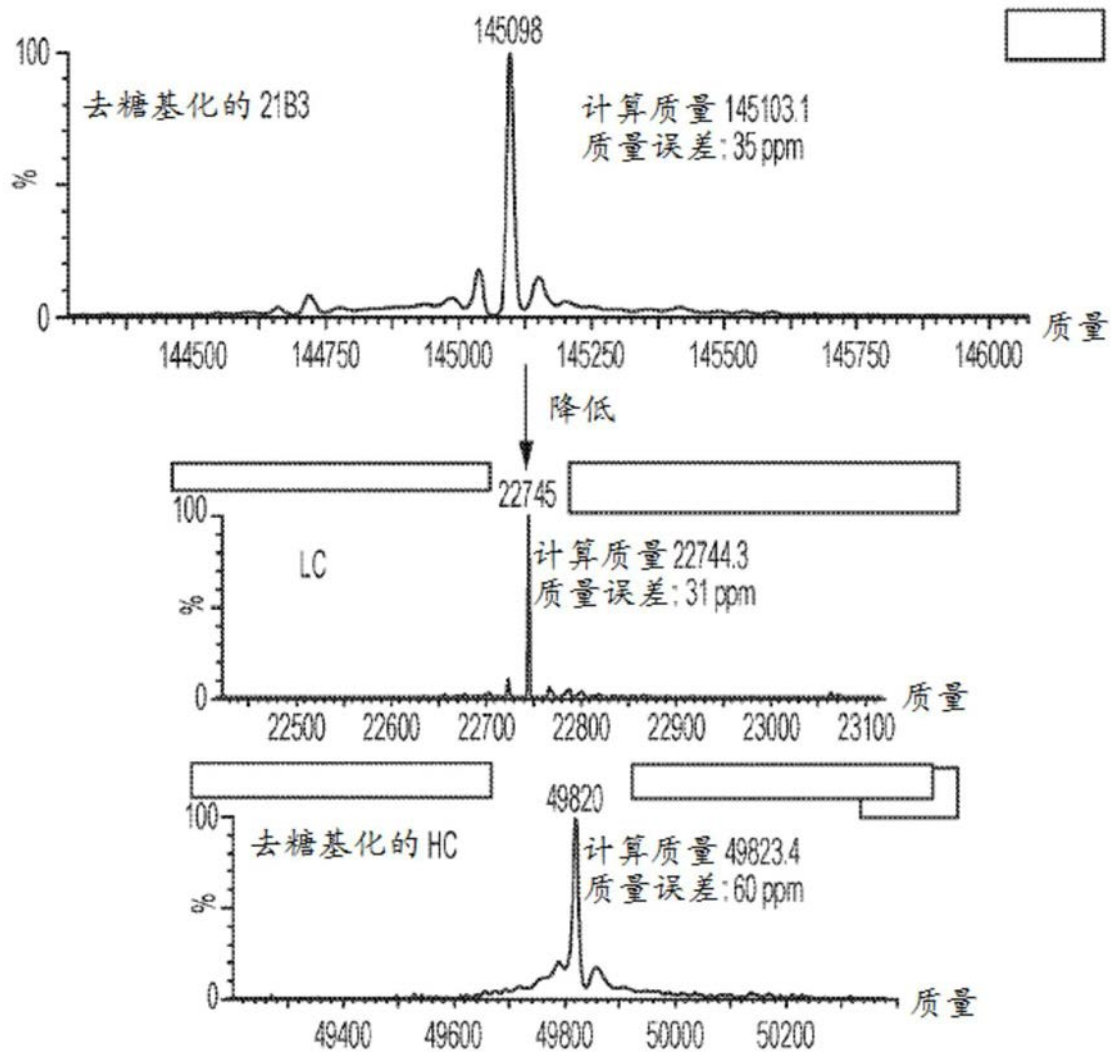


图21A

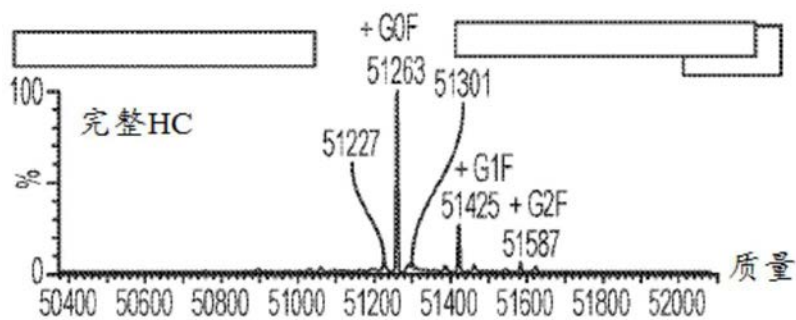


图21B

VEGF:sFlt1 基于细胞的测定

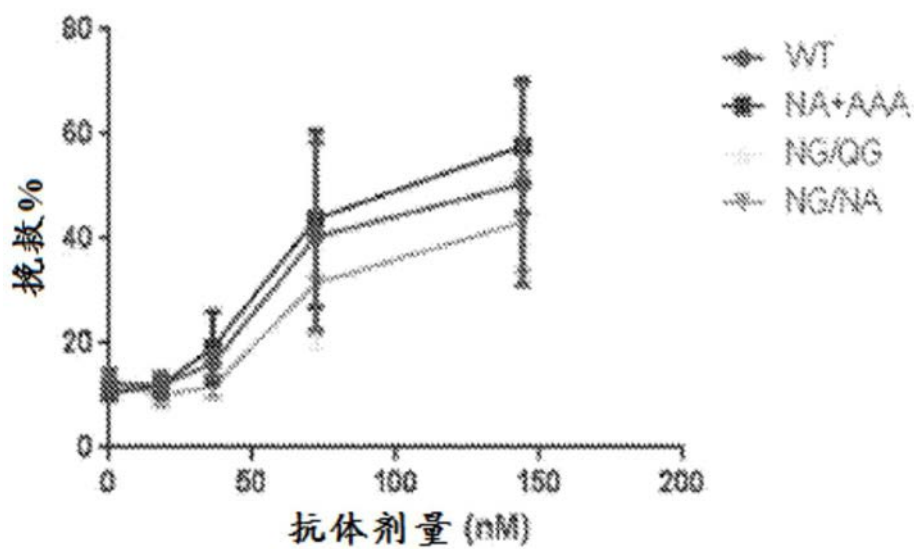


图22A

VEGF:sFlt1 基于细胞的测定

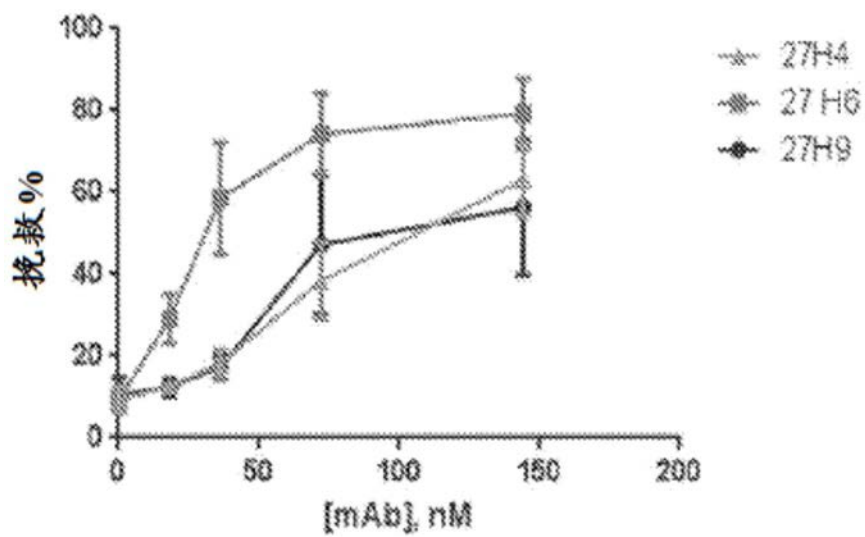


图22B

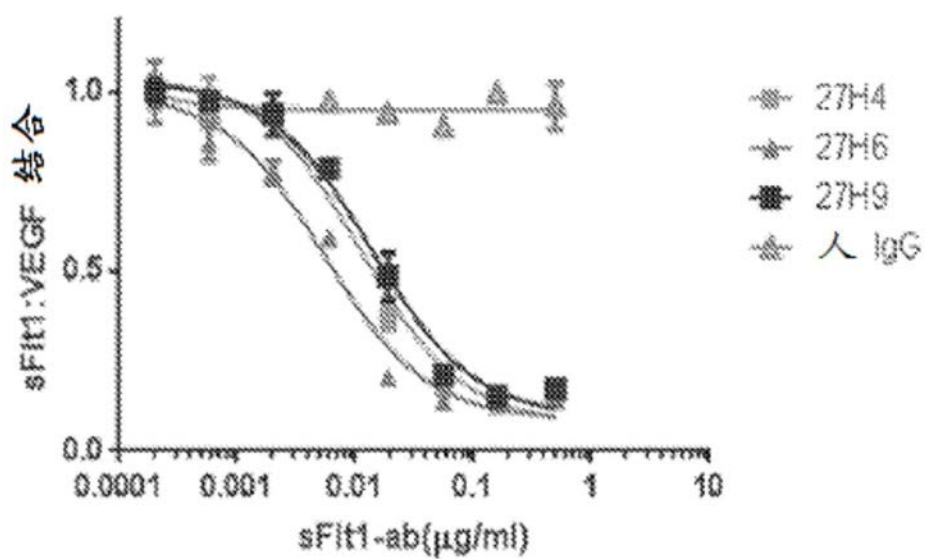
VEGF:sFlt1 结合测定

图23

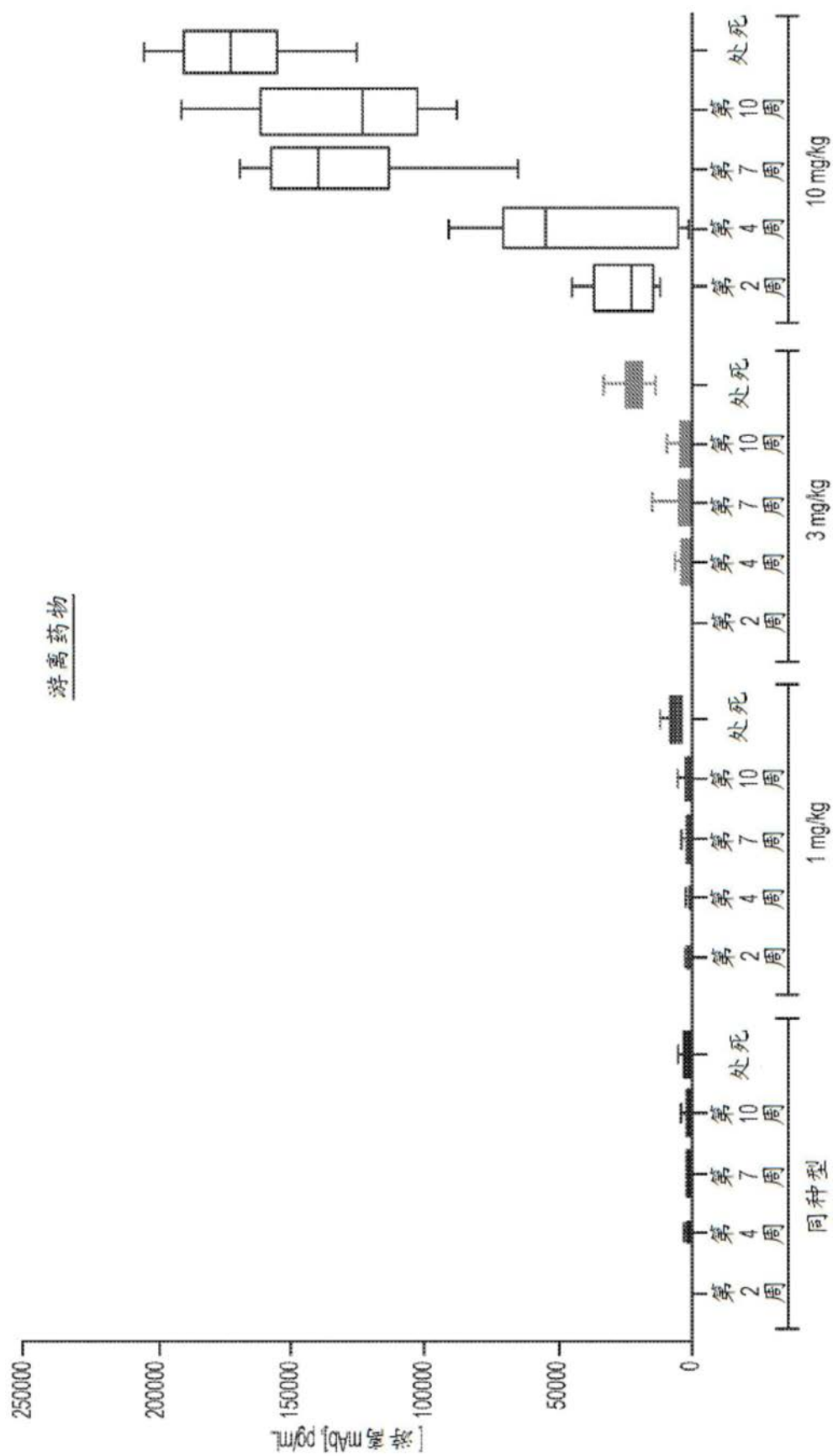


图24

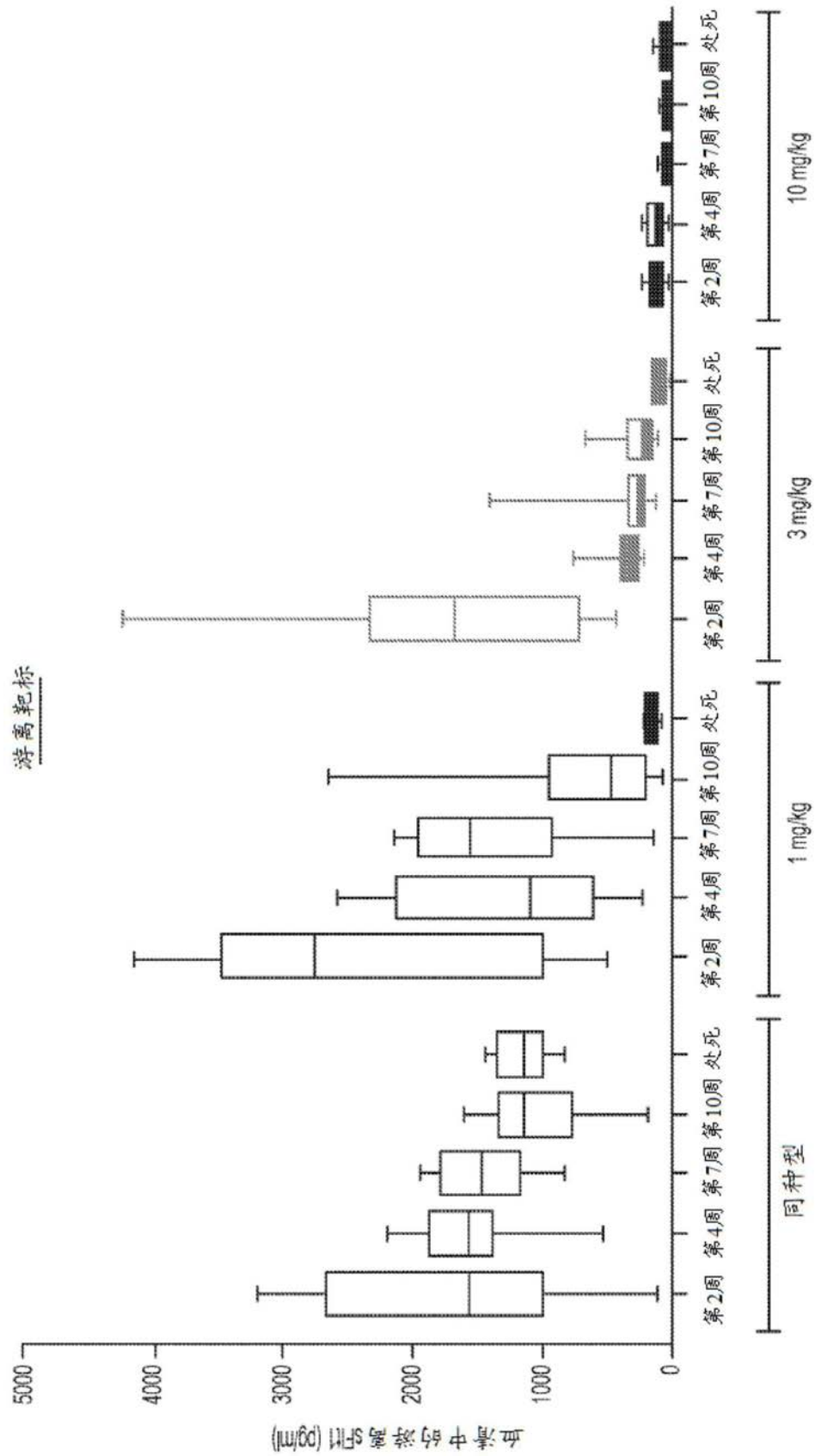


图25

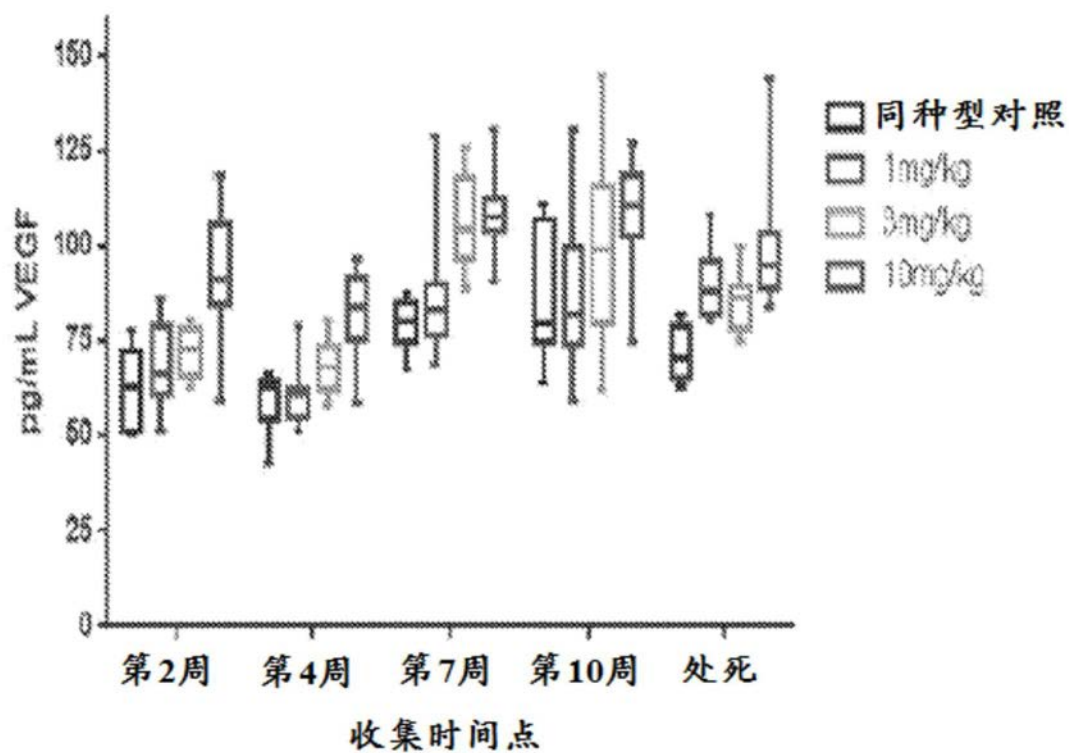


图26

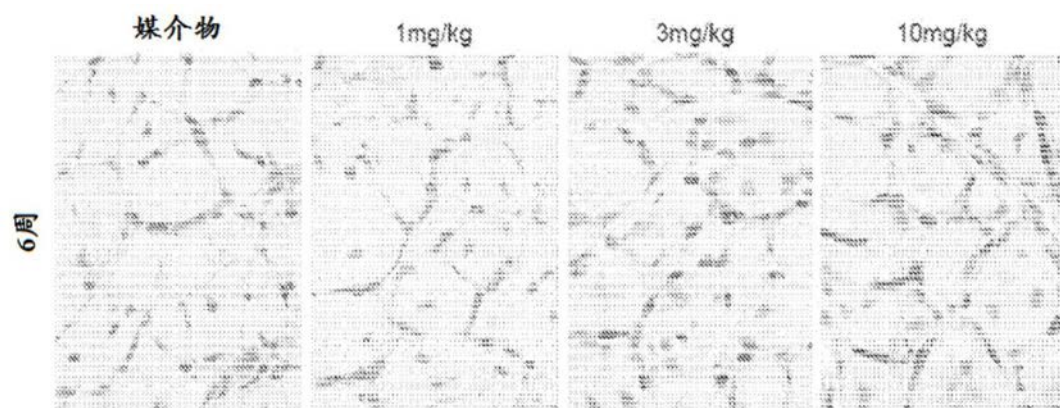


图 27A

图 27B

图 27C

图 27D

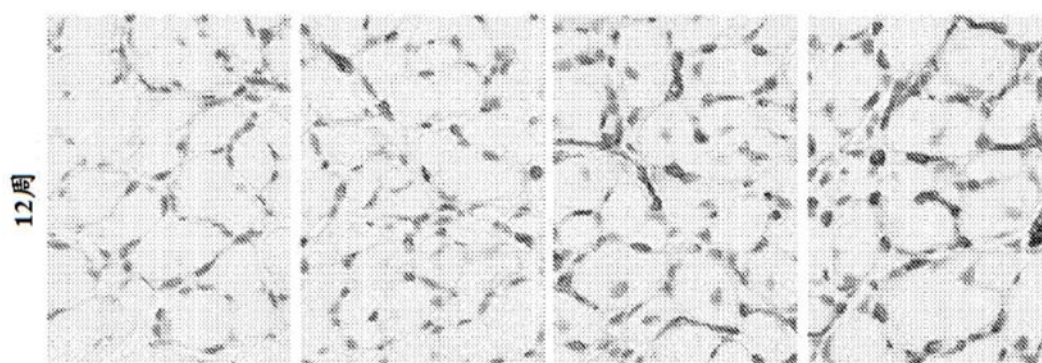


图 27E

图 27F

图 27G

图 27H

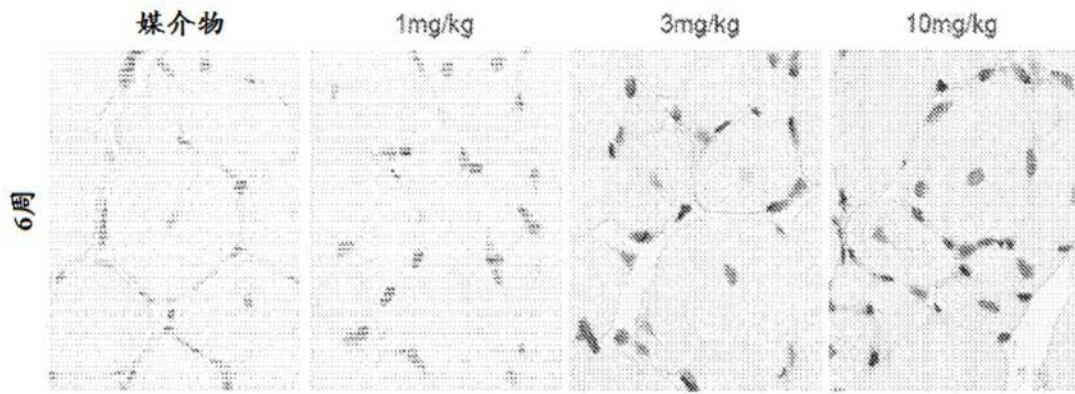


图 28A

图 28B

图 28C

图 28D

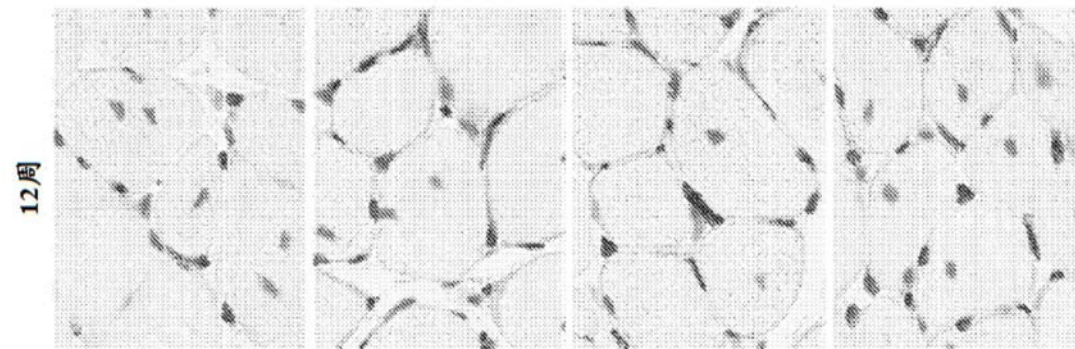


图 28E

图 28F

图 28G

图 28H

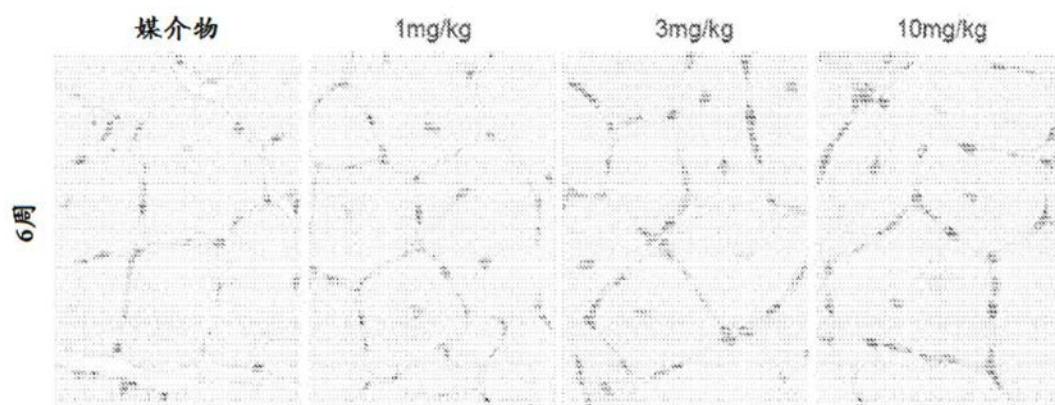


图 29A

图 29B

图 29C

图 29D

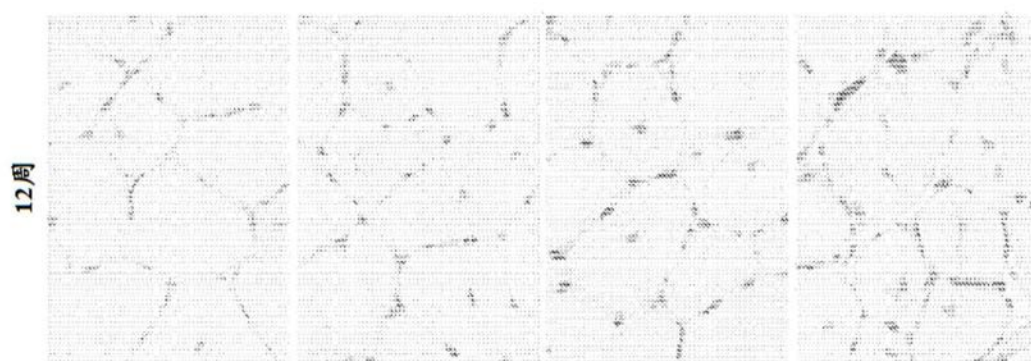


图 29E

图 29F

图 29G

图 29H

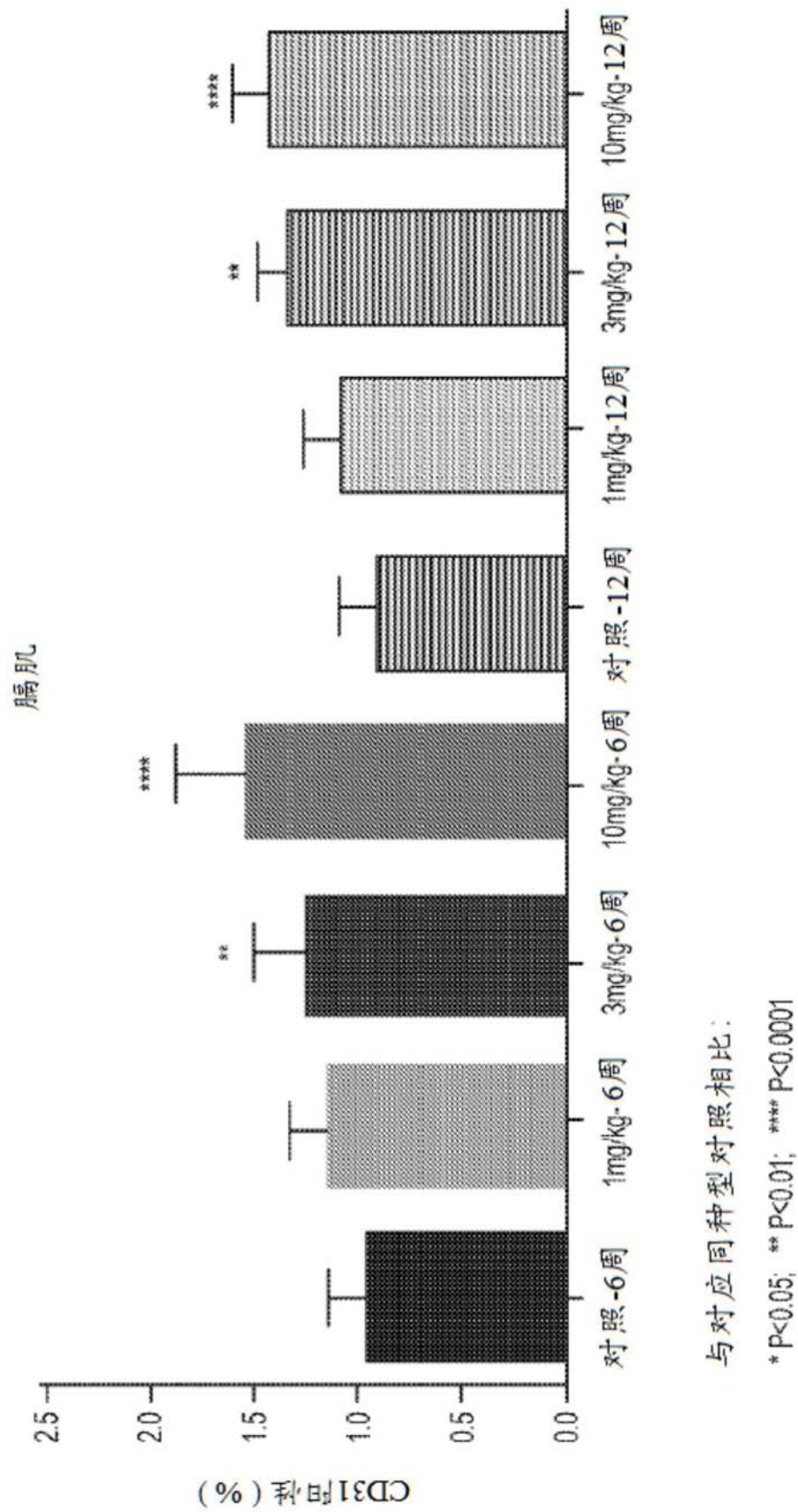


图30A

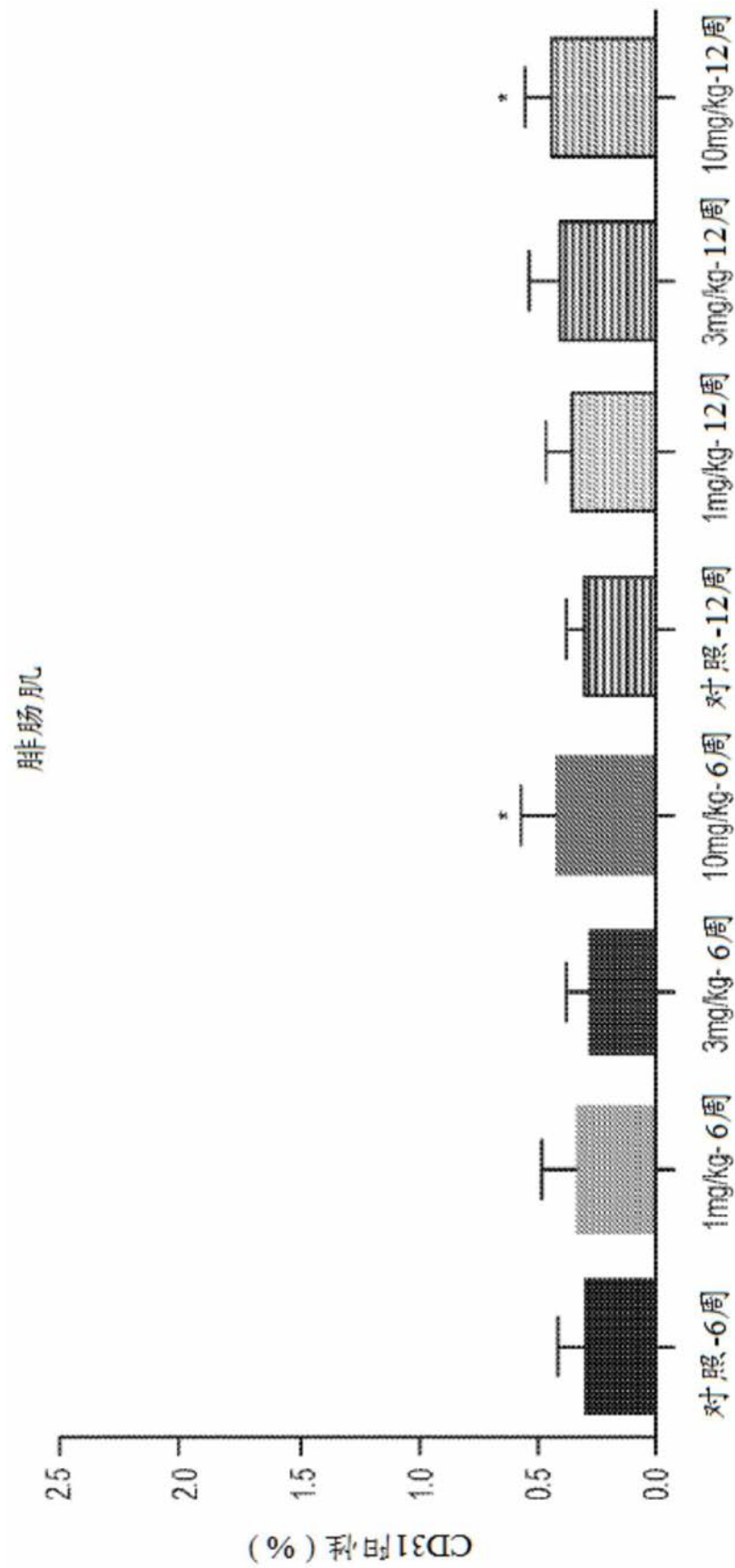


图30B

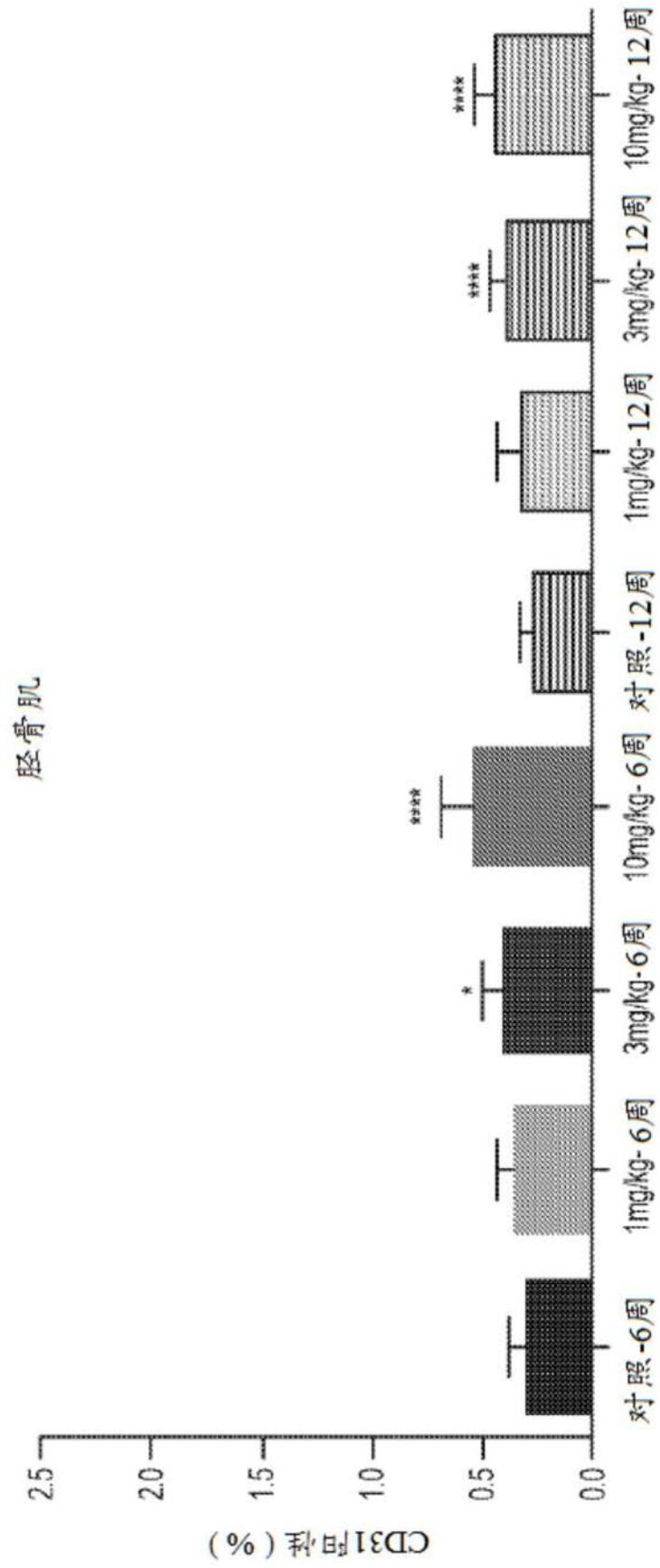


图30C

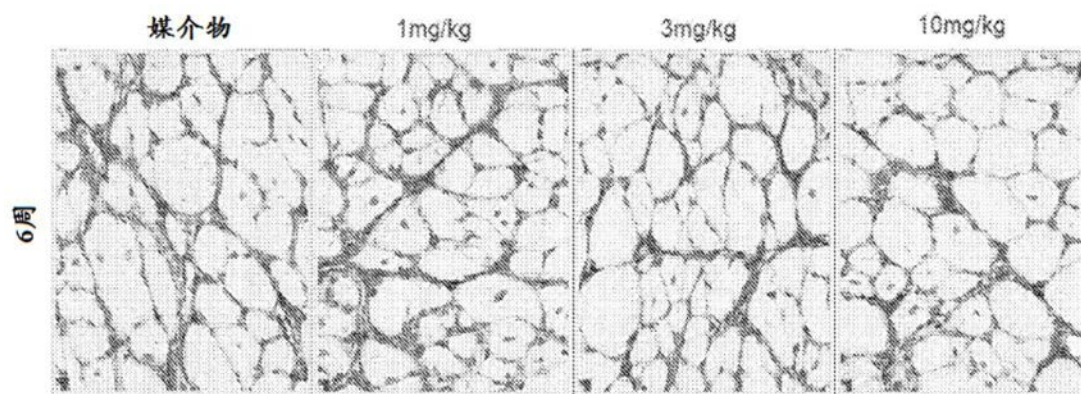


图 31A

图 31B

图 31C

图 31D

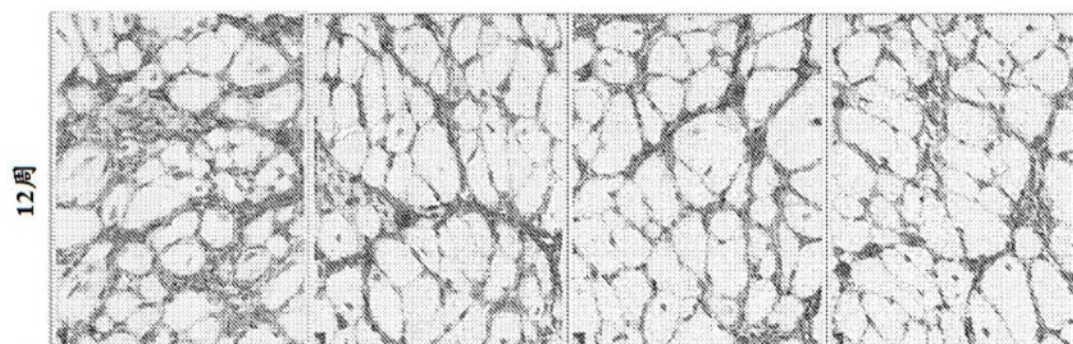


图 31E

图 31F

图 31G

图 31H

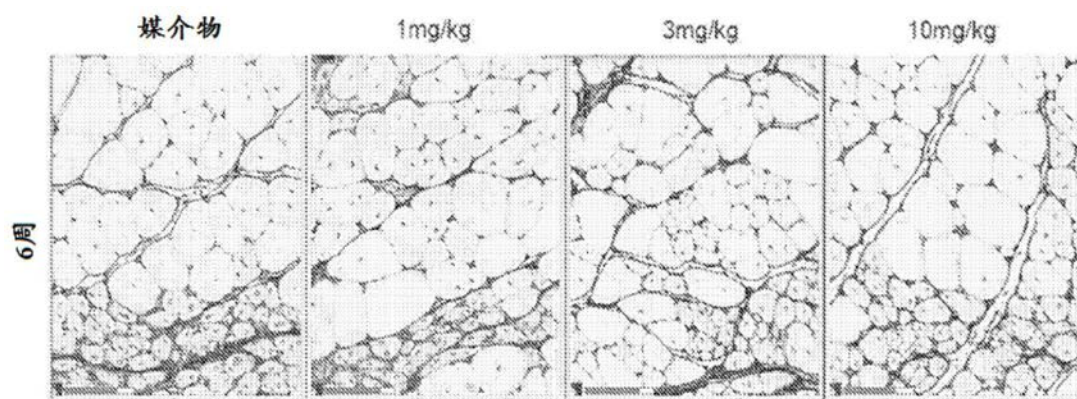


图 32A

图 32B

图 32C

图 32D

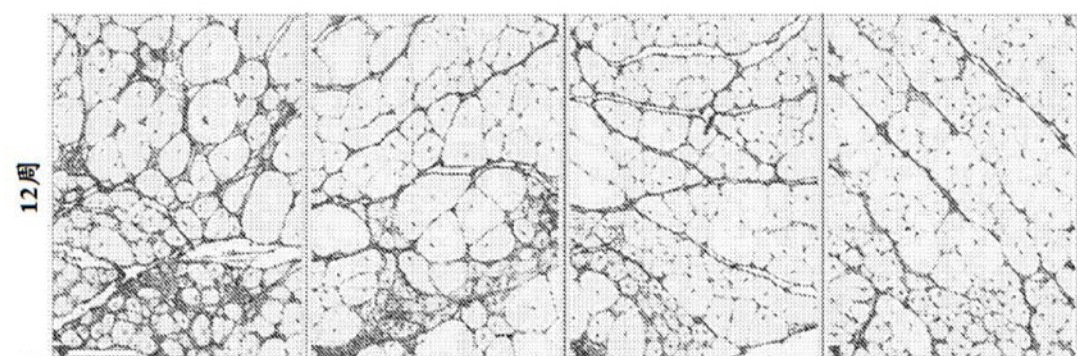


图 32E

图 32F

图 32G

图 32H

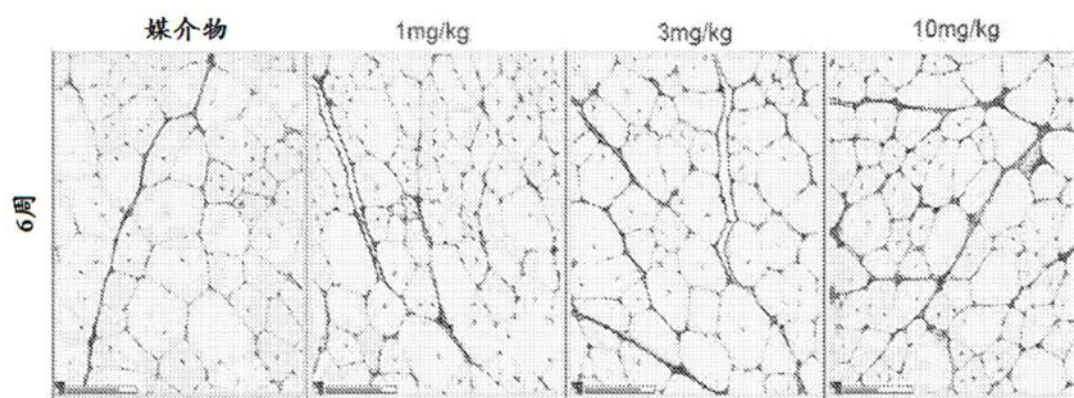


图 33A

图 33B

图 33C

图 33D

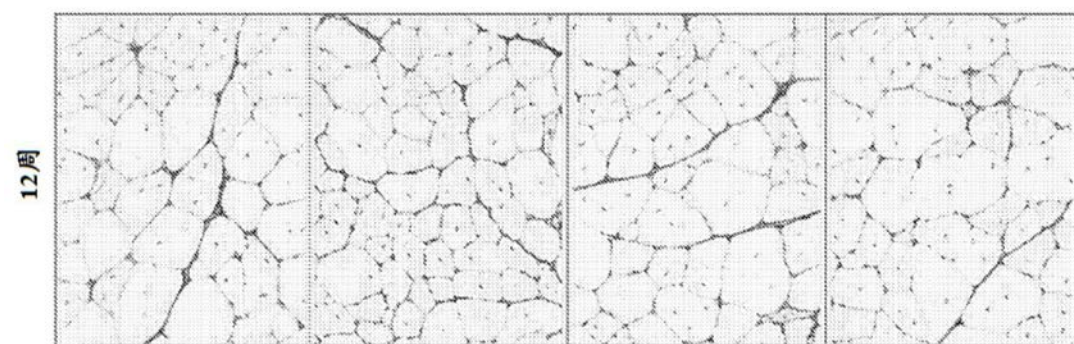


图 33E

图 33F

图 33G

图 33H

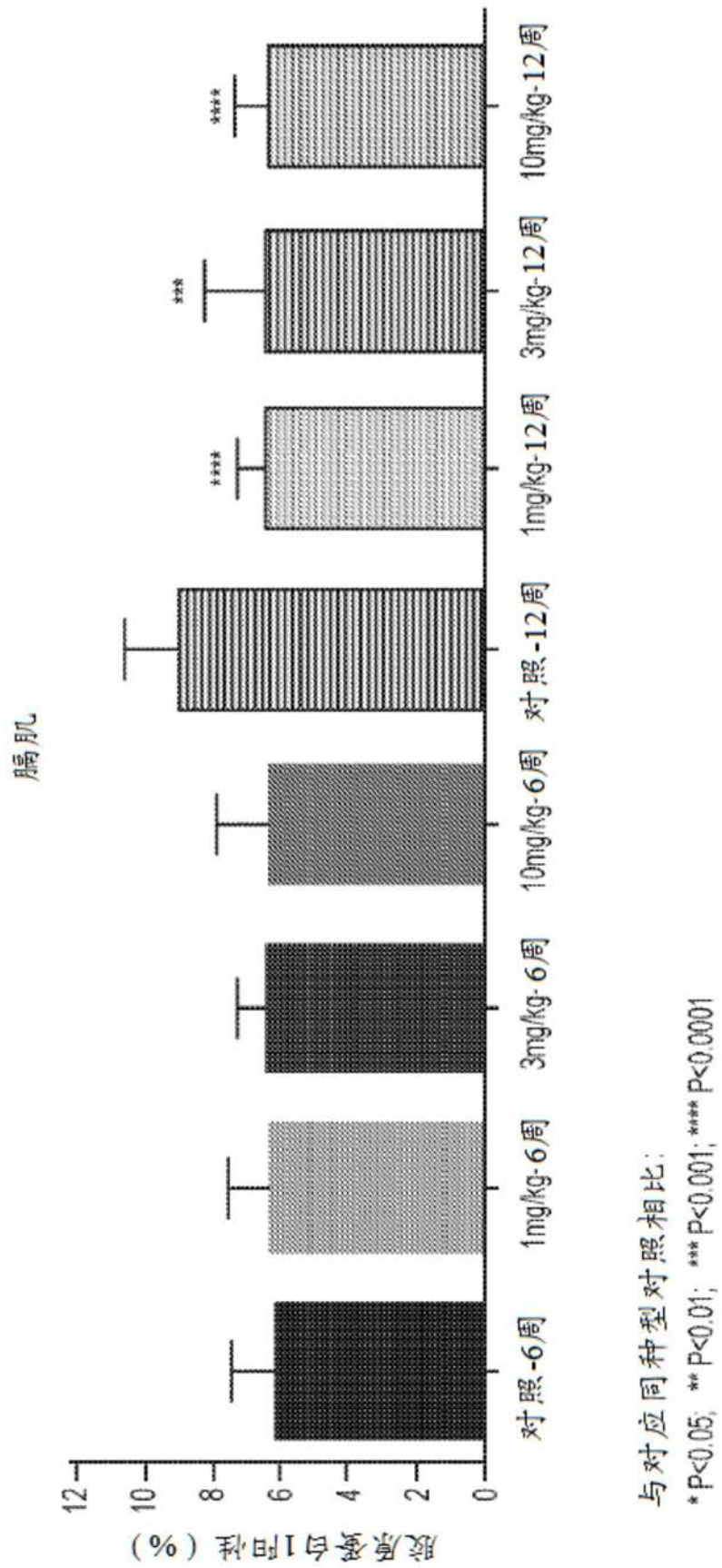


图34A

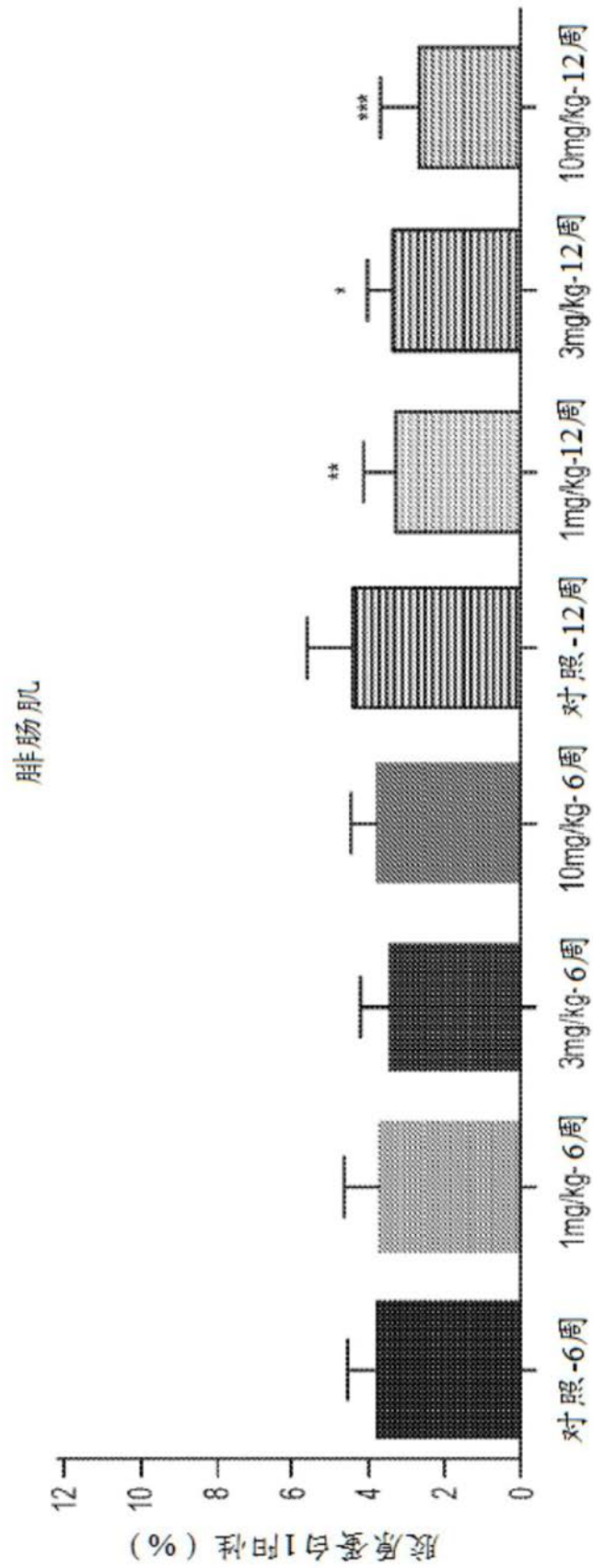


图34B

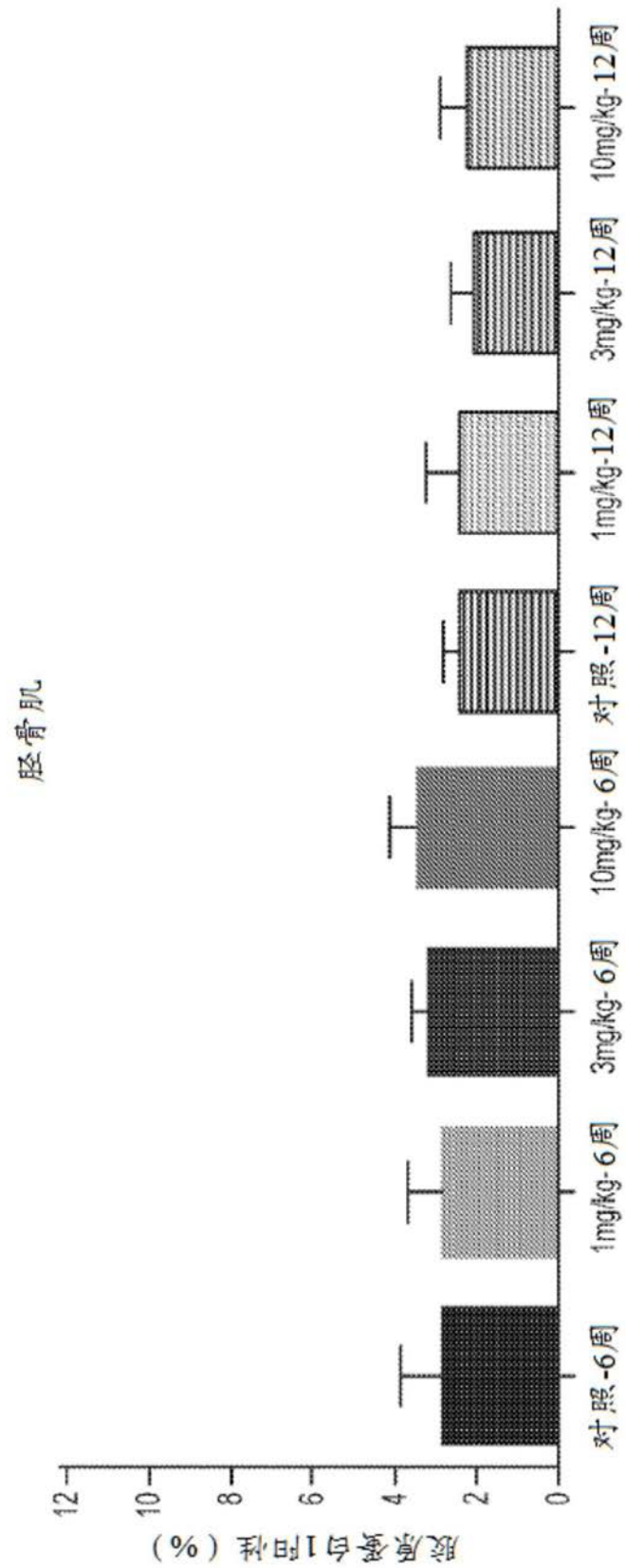


图34C

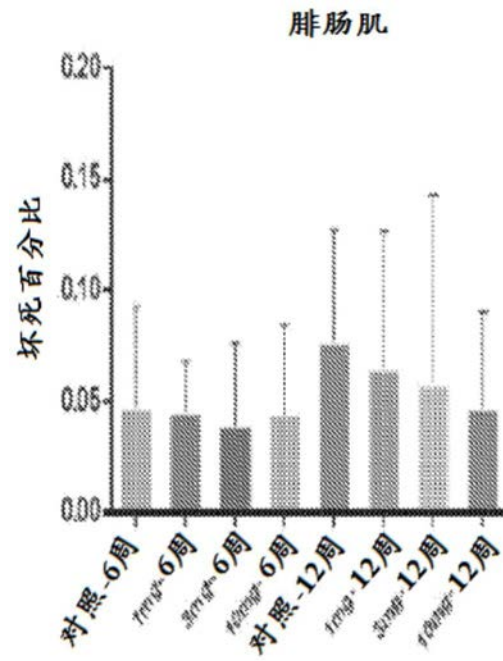


图35A

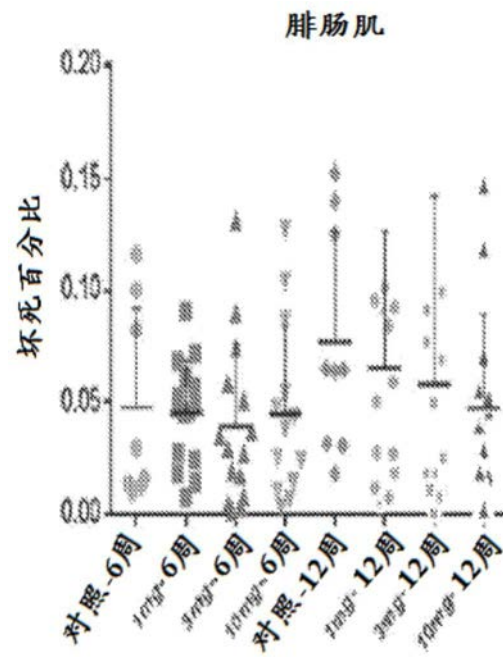


图35B

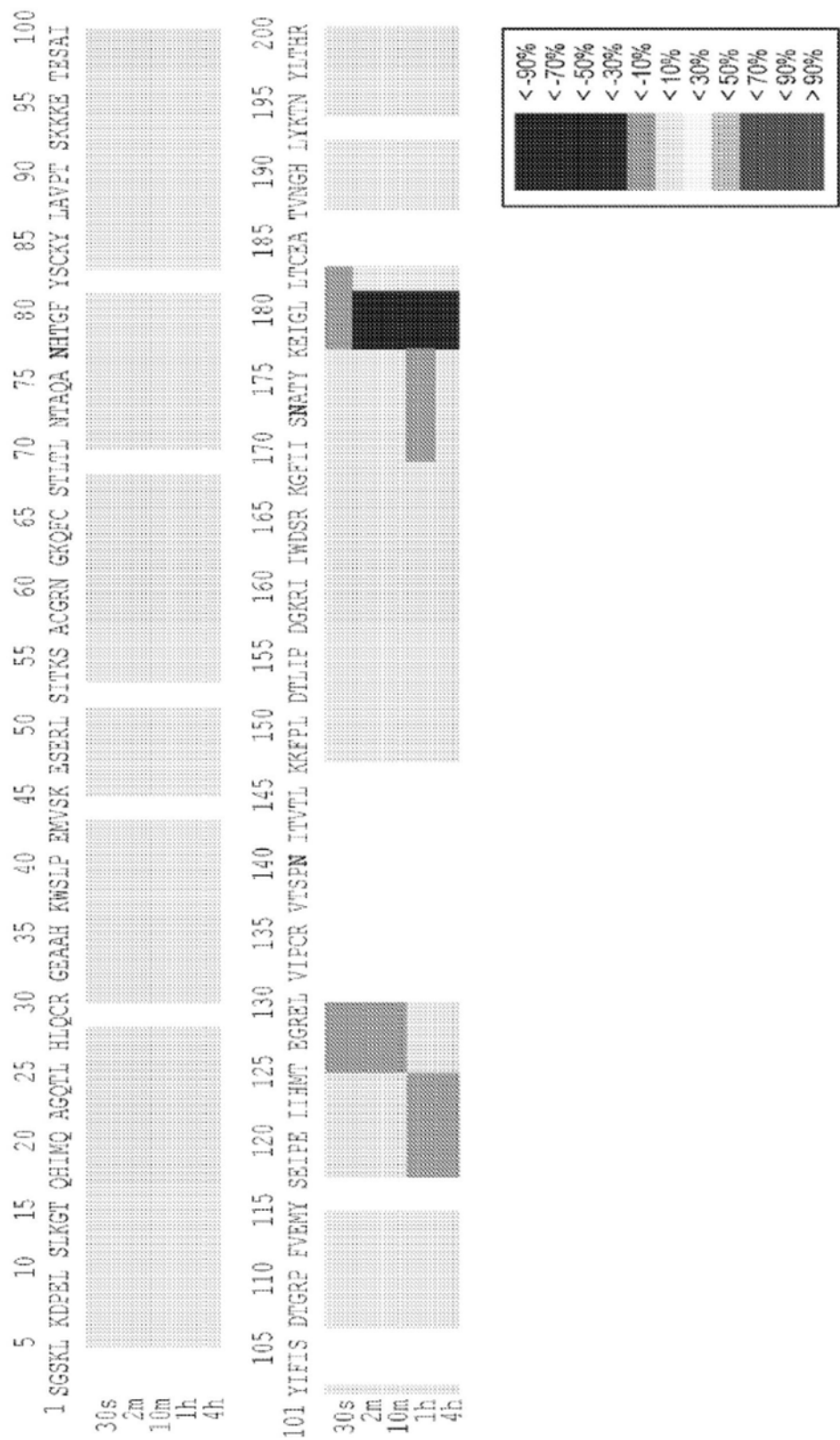


图36

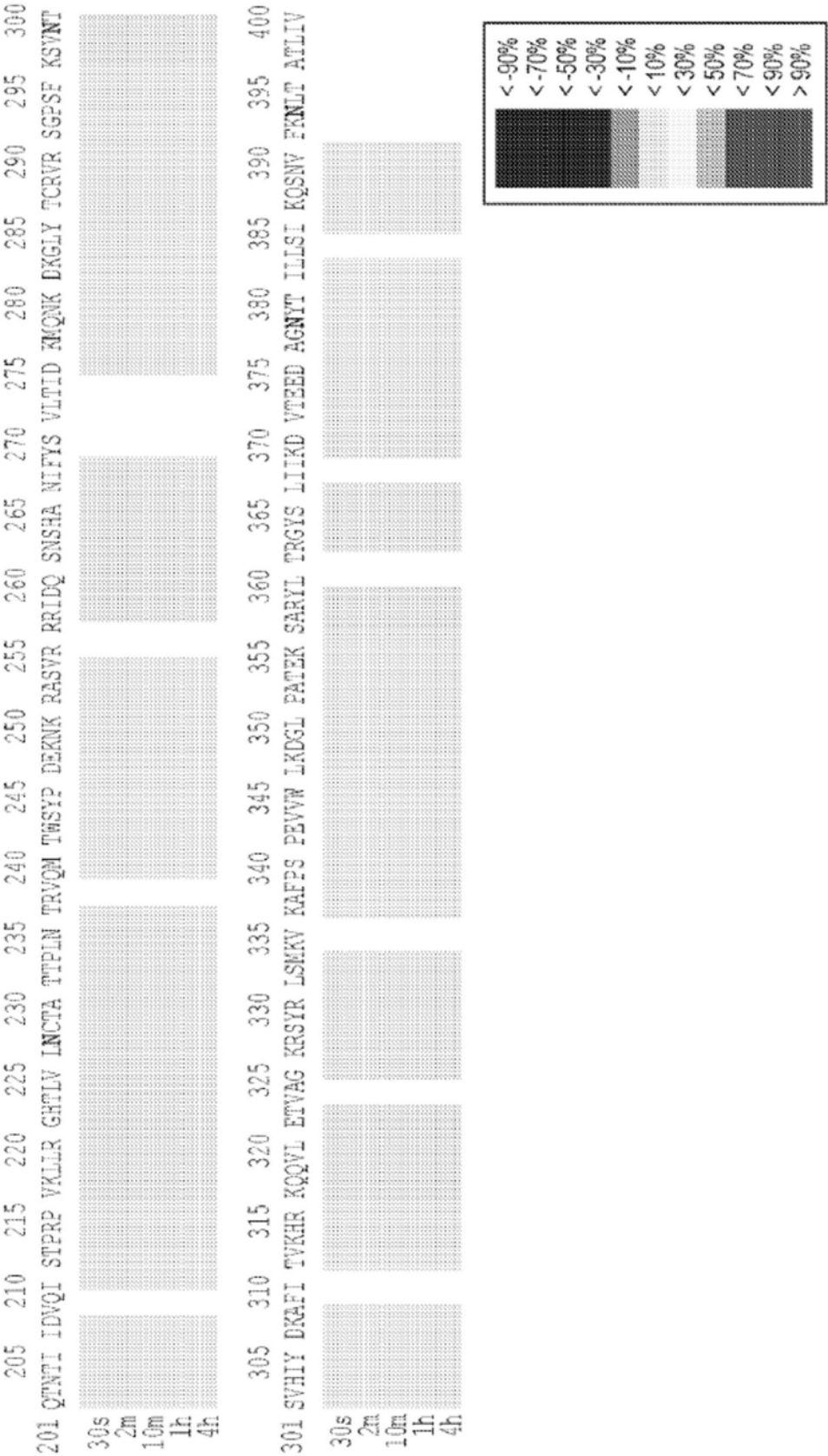


图36续

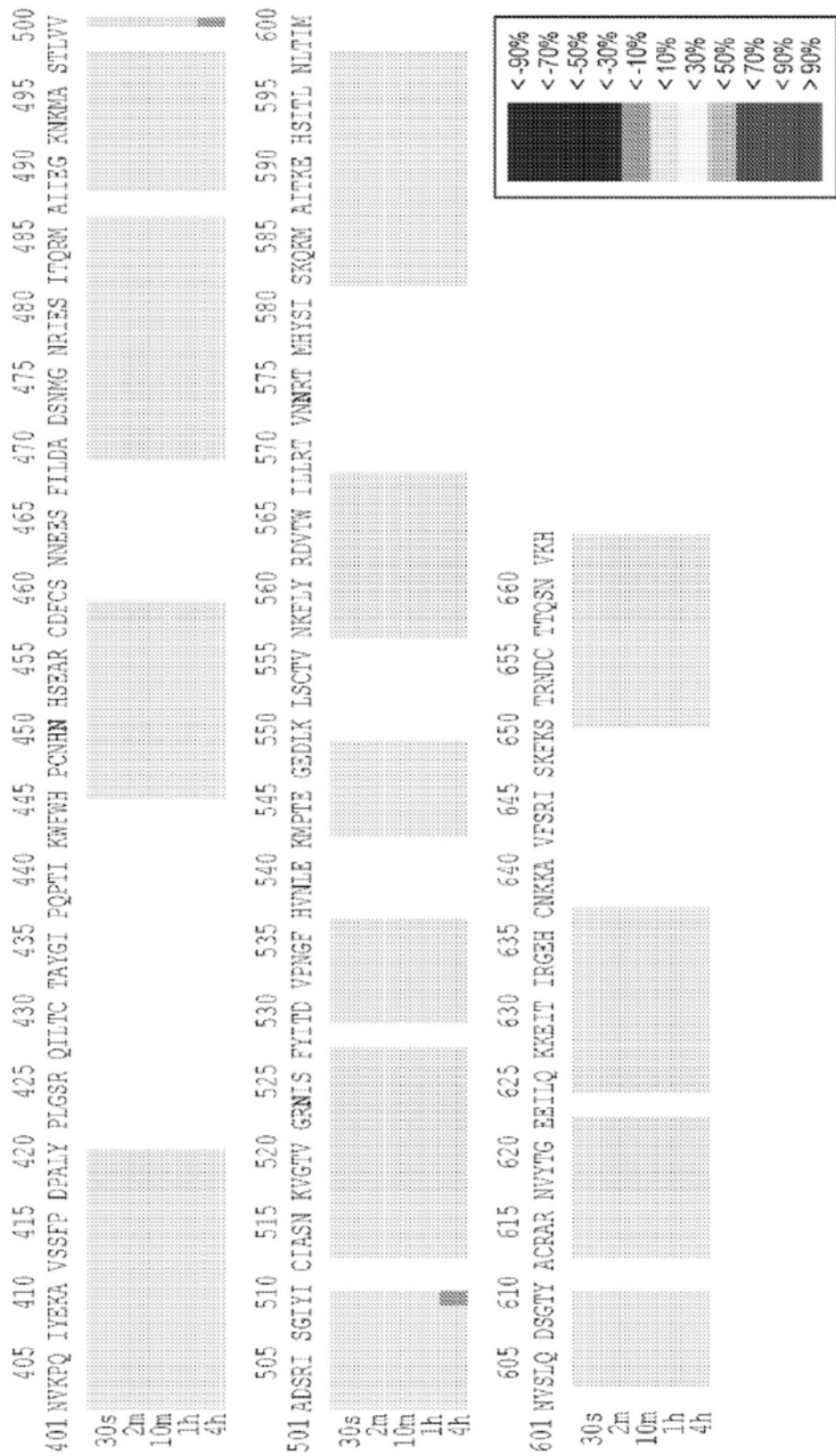


图36续

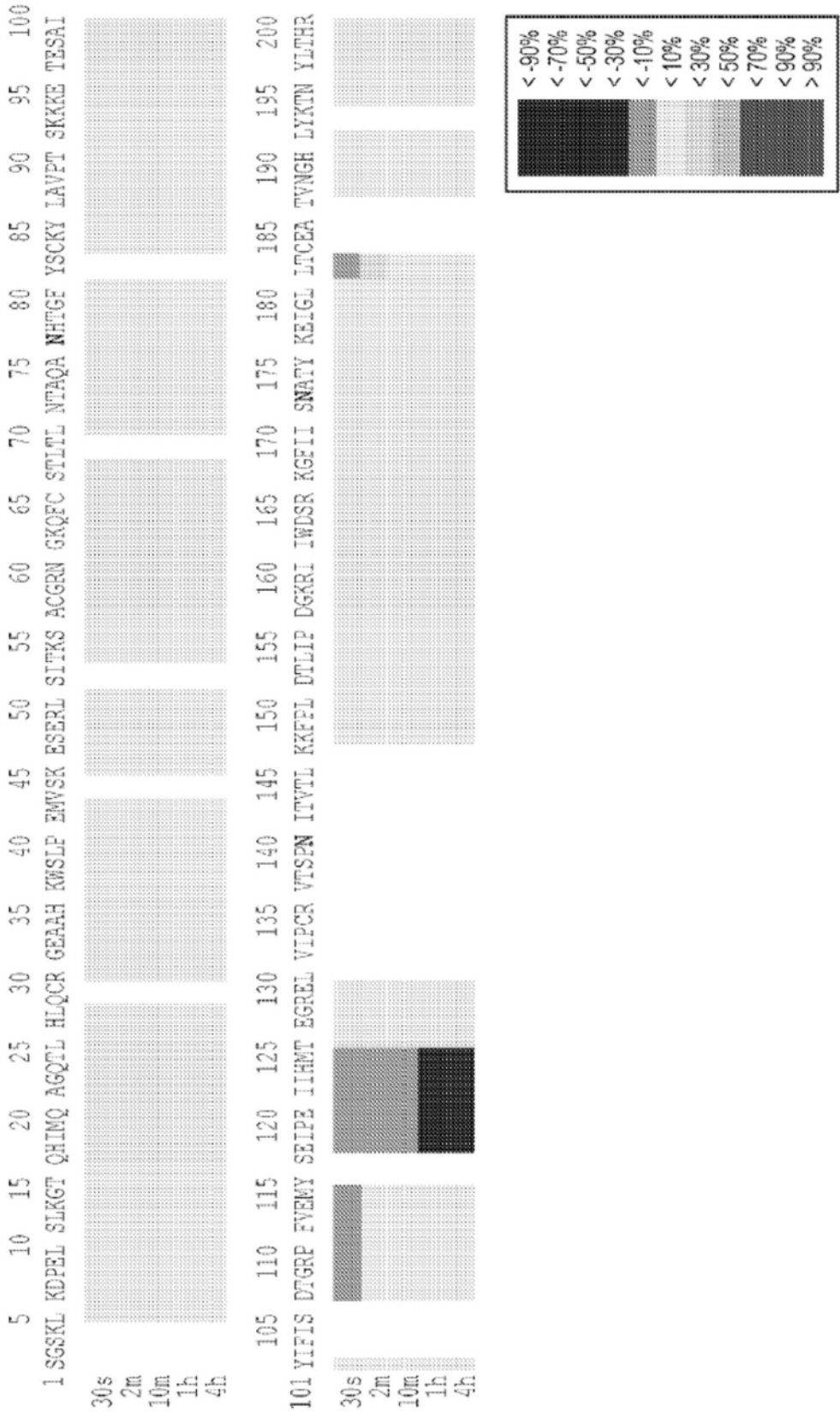


图37

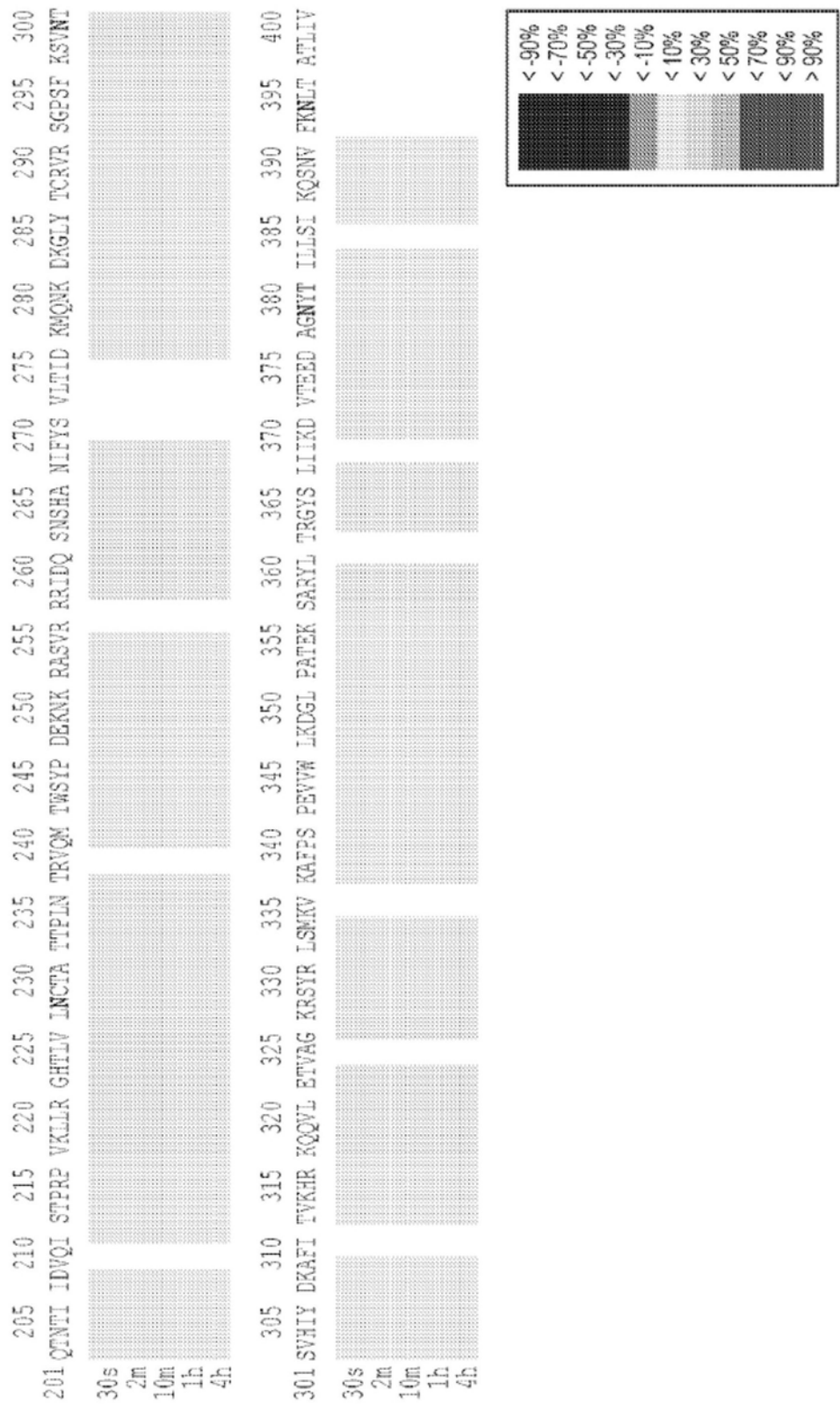


图37续

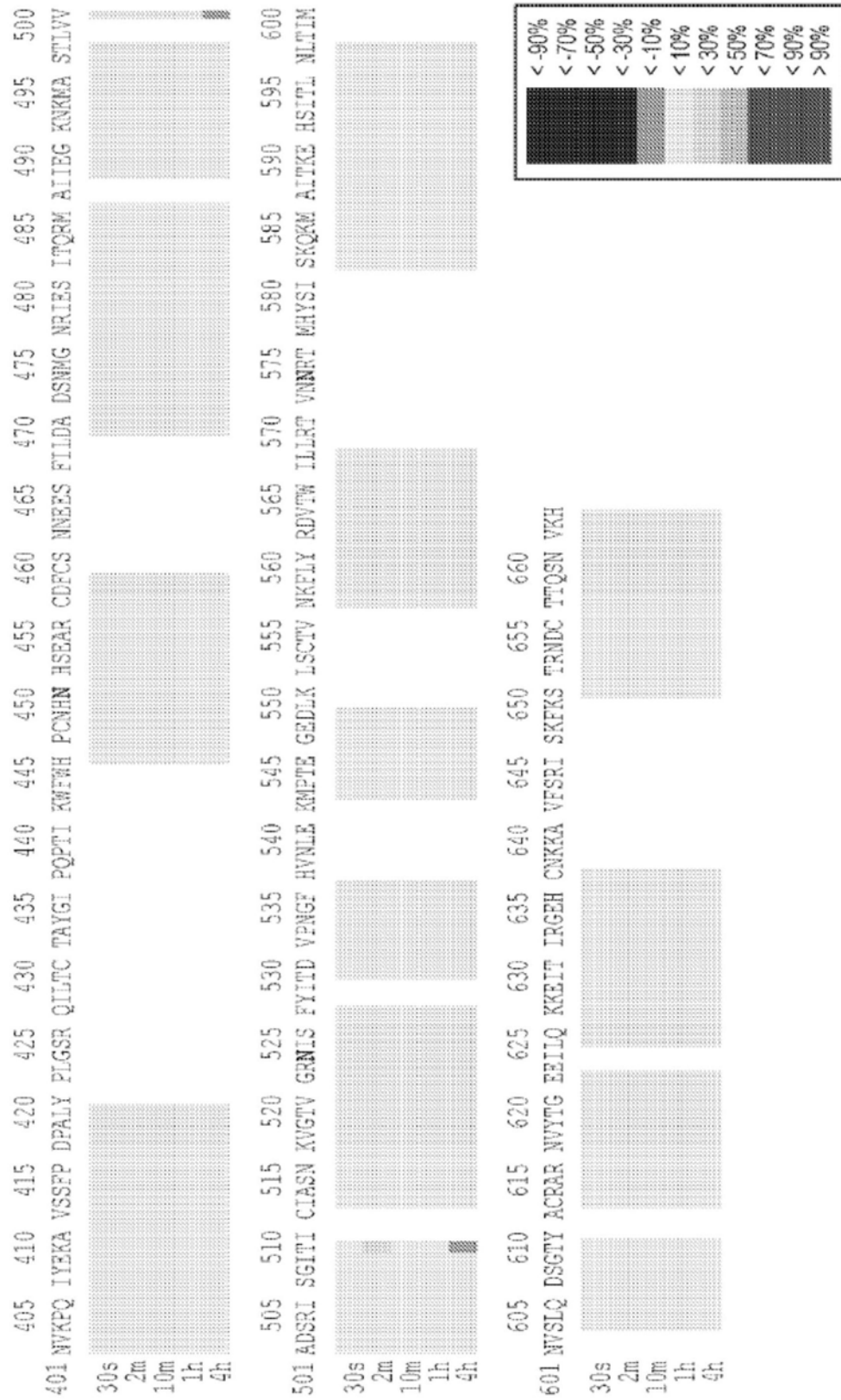


图37续

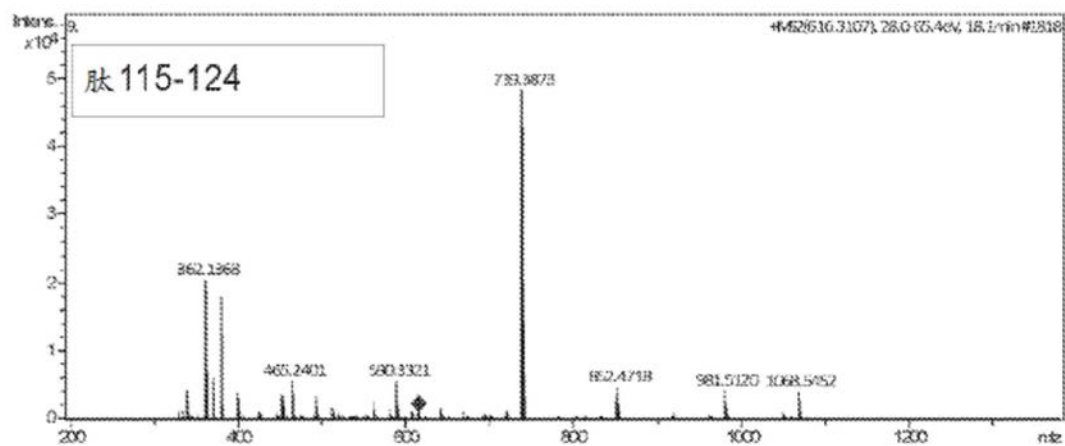


图38A

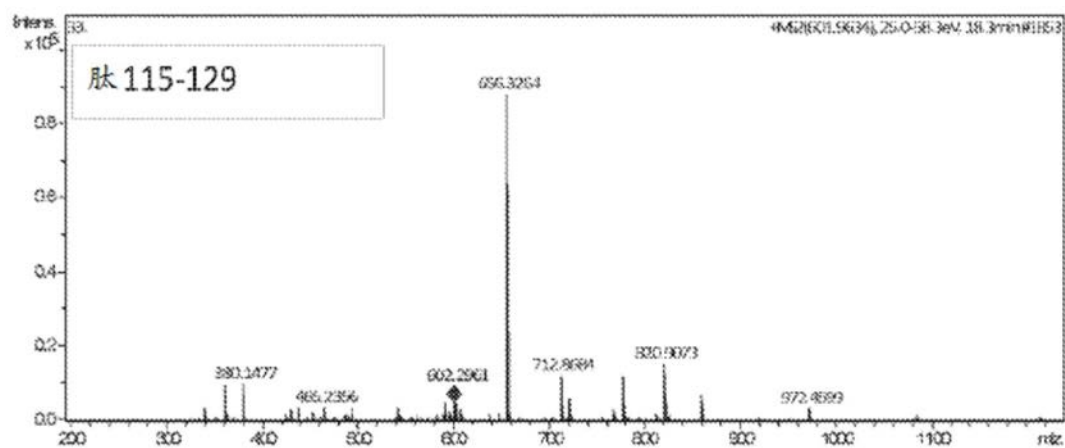


图38B

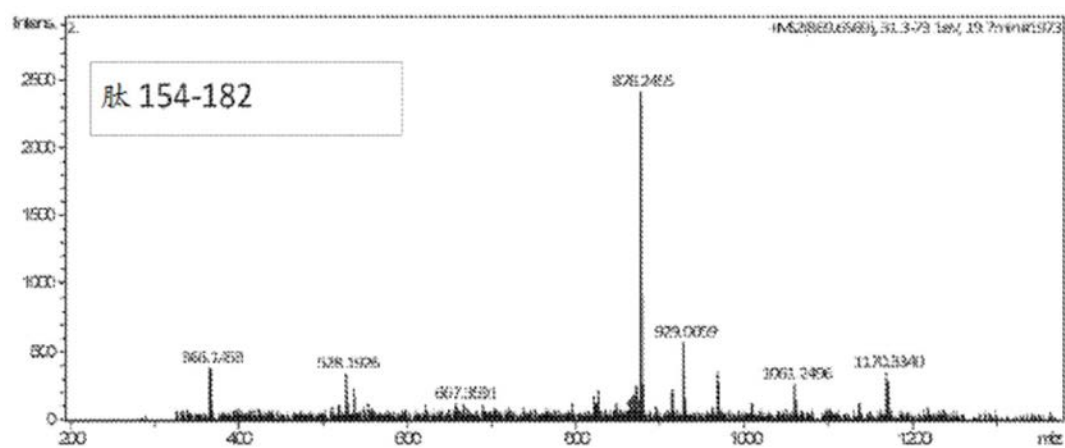


图38C

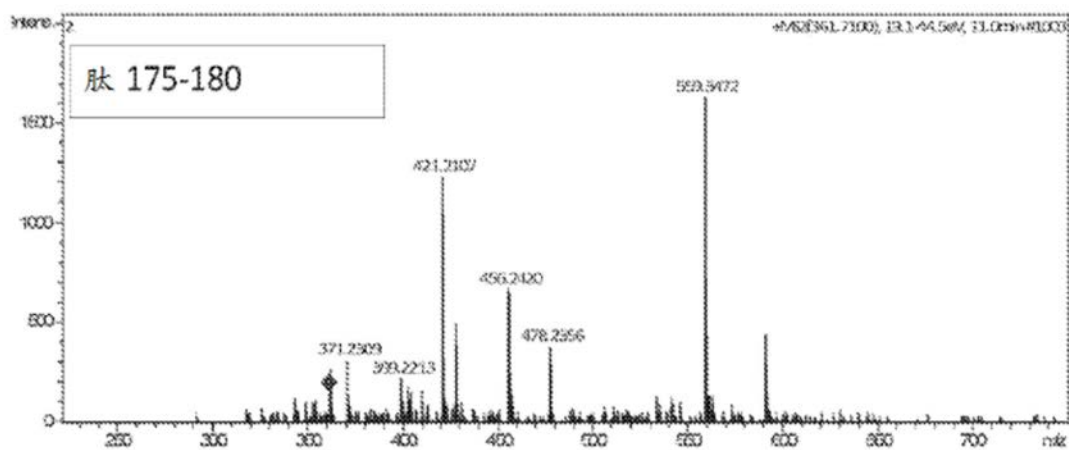


图38D

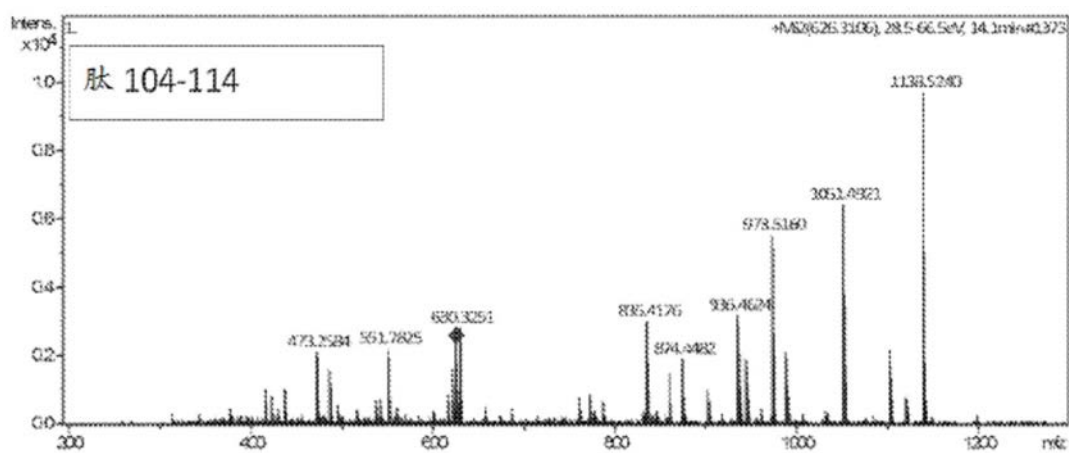


图38E