



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108473571 B

(45) 授权公告日 2022. 04. 15

(21) 申请号 201680039811.X

(22) 申请日 2016.07.06

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108473571 A

(43) 申请公布日 2018.08.31

(30) 优先权数据
1511787.2 2015.07.06 GB

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.01.05

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2016/065914 2016.07.06

(87) PCT国际申请的公布数据
W02017/005767 EN 2017.01.12

(73) 专利权人 UCB生物制药有限责任公司
地址 比利时布鲁塞尔

(72) 发明人 R·A·格里芬 D·P·哈姆费雷斯
S·J·彼特斯

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

代理人 唐宏

(51) Int.Cl.

C07K 16/28 (2006.01)

C07K 16/32 (2006.01)

(56) 对比文件

US 2004175786 A1,2004.09.09

WO 2011073692 A1,2011.06.23

US 2002147326 A1,2002.10.10

Roberto Sitia等.Developmental

Regulation of IgM Secretion: The Role of
the Carboxy-Terminal Cysteine.《Cell》
.1990,第60卷第781-790页.

Roberto Sitia等.Developmental

Regulation of IgM Secretion: The Role of
the Carboxy-Terminal Cysteine.《Cell》
.1990,第60卷第781-790页.

(续)

审查员 赵建民

权利要求书1页 说明书15页

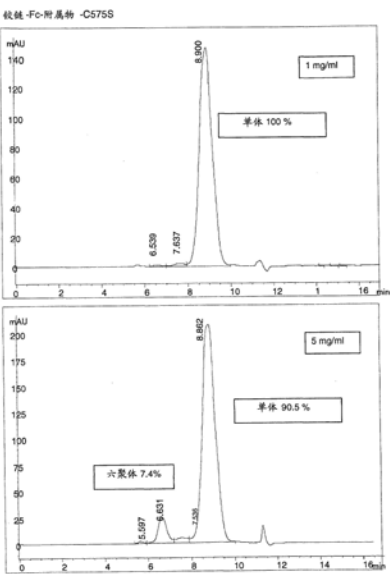
序列表42页 附图29页

(54) 发明名称

结合人Fc受体的融合蛋白

(57) 摘要

本发明涉及结合人Fc-受体的融合蛋白。融合蛋白最初作为单体产生,并且能够在感兴趣的靶位点组装成多聚体。本发明还涉及包含融合蛋白的治疗组合物,以及其在治疗疾病中的广泛应用。



[接上页]

(56) 对比文件

Richard I. F.等.Addition of a μ -Tailpiece to IgG Results in Polymeric Antibodies with Enhanced Effector Functions Including Complement-Mediated Cytolysis by IgG4.《The Journal of Immunology》.1995,第154卷(第5期),第2226-

2236页.

Christina Brunke等.Effect of a tail piece cysteine deletion on biochemical and functional properties of an epidermal growth factor receptor-directed IgA2m(1) antibody.《mAbs》.2013,第5卷(第6期),第936-945页.

1. 药物组合物,其包含与药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体组合的单体融合蛋白,其中所述单体融合蛋白包含含有来自人IgG1或IgG4的两个重链Fc区的抗体Fc结构域;其中一个或每个重链Fc区在其C-末端与来自人IgM的抗体附属物融合;其中附属物半胱氨酸残基被修饰以防止二硫键形成;和其中所述单体融合蛋白还包含抗原结合区。
2. 权利要求1的药物组合物,其中所述半胱氨酸残基被缺失、取代或被巯基封端剂封闭。
3. 权利要求1至2中任一项的药物组合物,其中所述抗原结合区是VH或VL抗原结合区。
4. 权利要求1至2中任一项的药物组合物,其中所述抗原结合区选自Fab、scFv、dAb、VHH和DARPin。
5. 权利要求1至2中任一项的药物组合物,其中所述抗原结合区与CD20或HER2/neu结合。
6. 权利要求1至2中任一项的药物组合物,其中每个重链Fc区在其N端具有铰链区。
7. 权利要求6的药物组合物,其中所述铰链区包含突变的序列CPPC。
8. 权利要求1至2中任一项的药物组合物,其包含改变其Fc-受体结合特征的一个或多个突变。
9. 权利要求1的药物组合物,其中每个重链Fc区包含SEQ ID NO26或27中任一个的氨基酸6至222所给出的序列或SEQ ID NO 30或31的氨基酸6至333所给出的序列或SEQ ID NO 32或33中任一个的氨基酸6至221所给出的序列或SEQ ID NO 36或37的氨基酸6至332所给出的序列或由其组成。
10. 权利要求9的药物组合物,其中每个重链Fc区还包含具有SEQ ID NO 3至25中任一个所给出的序列的铰链区。
11. 权利要求1的药物组合物,其中所述单体融合蛋白包含两条相同的多肽链,每条多肽链由SEQ ID NO 26至37中任一个所给出的序列组成。
12. 权利要求5的药物组合物,其中所述单体融合蛋白包含SEQ ID NO 52和53或由其组成。
13. 权利要求5的药物组合物,其中所述单体融合蛋白包含SEQ ID NO 68和69或由其组成。
14. 权利要求1至2中任一项的药物组合物,其中所述单体融合蛋白是纯化的单体。
15. 权利要求14的药物组合物,其包含稳定所述蛋白质的单体形式的组分。
16. 权利要求15的药物组合物,其另外包含其它活性成分。
17. 权利要求1至4中任一项的药物组合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。
18. 权利要求1至4中任一项的药物组合物在制备用于治疗免疫疾病的药物中的用途。

结合人Fc受体的融合蛋白

[0001] 本发明涉及结合人Fc-受体的融合蛋白。融合蛋白最初作为单体产生,并且能够在感兴趣的靶位点组装成多聚体。本发明还涉及包含融合蛋白的治疗组合物,以及其在治疗疾病中的广泛应用。

[0002] 背景

[0003] 单克隆抗体 (mAb) 代表增长最快的医疗领域之一。它们现在已经成功地用于许多疾病的治疗,范围包括癌症到自身免疫。由于人口老龄化,这些疾病正在迅速增加,因此需要新的更有效的治疗手段。为了在基于单克隆抗体的治疗中保持这种增长,并提高其有效性,我们需要更好地了解单克隆抗体的作用机制,并开发新的技术和形式,其可进一步提高其天然治疗能力。

[0004] 几乎所有的mAb都依赖于它们的Fc区来发挥与免疫系统的关键元件(最值得注意的是补体和免疫效应细胞)相互作用的功能。这种相互作用的关键是单克隆抗体Fc区和免疫受体分子(补体(C1)的第一组分和各种Fc γ 受体(Fc γ R))之间的结构关系。但是,这些关系只被部分理解。

[0005] 最近发现补体可以通过在细胞表面组装的IgG六聚体活化。观察到IgG抗体的Fc区段之间的特异性非共价相互作用导致抗原在细胞上结合后形成有序的抗体六聚体。六聚体招募和激活C1,触发补体级联。(Diebold C.A.等人,Science 343,1260-1263,(2014)。

[0006] 抗体疗法的进展主要集中在使mAb更有效。在效应子功能增强的情况下,这通常可导致具有更大副作用和剂量限制性毒性的耐受性较差的药物。因此,临床上仍然非常需要具有更好的安全性的改进的抗体疗法,其高效且强力,并且具有较少的不良副作用和低毒性。

[0007] 因此,在本发明中,我们提供了与人Fc-受体结合的改进的融合蛋白。融合蛋白最初以单体形式产生,并且能够在感兴趣的靶位点组装成多聚体。融合蛋白可以用于设计一类新的抗体治疗剂,其作为相对惰性的单体施用,并且只有当它们到达感兴趣的靶位点的期望位置时才组装成高效多聚体。因此,融合蛋白可以提供具有更高安全性的改进的治疗组合物,其将增强的功效和效力与更少的不良副作用和低毒性相结合。

[0008] 发明描述

[0009] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的技术人员通常理解的相同的含义。本文提及的所有出版物和专利都通过引用并入本文。

[0010] 将理解,可以组合本文描述的任何实施方案。

[0011] 在本说明书中,除非另外指明,否则使用EU编号系统来指代抗体结构域中的残基。该系统最初由Edelman等人于1969年设计,并在Kabat等人,1987中有详细描述。

[0012] Edelman等人,1969;“The covalent structure of an entire γ G immunoglobulin molecule,”PNAS Biochemistry Vol.63pp78-85.

[0013] Kabat等人,1987;in Sequences of Proteins of Immunological Interest,US Department of Health and Human Services,NIH,USA.

[0014] 在针对特定抗体同种型给出位置编号和/或氨基酸残基的情况下,如本领域技术

人员已知的那样,其旨在适用于任何其它抗体同种型的对应位置和/或氨基酸残基。当提到来源于IgM或IgA的附属物(tailpiece)中的氨基酸残基时,根据本领域的常规实践,给出的位置编号是天然存在的IgM或IgA中残基的位置编号。

[0015] 本发明提供了单体融合蛋白,其包含具有来源于IgG的两个重链Fc区的抗体Fc结构域;

[0016] 其中一个或每个重链Fc区在其C-末端与抗体附属物融合;

[0017] 其中附属物半胱氨酸残基被修饰以防止二硫键形成。

[0018] 在一个实施方案中,附属物半胱氨酸残基被缺失、取代或被巯基封端剂封闭。

[0019] 在一个实施方案中,本发明的融合蛋白进一步包含抗原结合区。抗原结合区可以包含任何合适的抗原结合结构域。在一个实例中,抗原结合区可以来自抗体并且可以例如包含VH和/或VL抗原结合结构域。在一个实施方案中,抗原结合区选自Fab, scFv, 单结构域抗体(dAb)和DARPin。在一个实例中,单结构域抗体可以是VH, VL或VHH结构域。在一个实施方案中,抗原结合区与重链Fc区的N端融合。抗原结合区可以直接融合到重链Fc区的N端。或者其可以通过插入的氨基酸序列间接融合。例如,可以在融合伴侣和重链Fc区之间提供短肽接头或铰链序列。

[0020] 在一个实施方案中,本发明的融合蛋白进一步包含融合伴侣。通常,术语“融合伴侣”是指抗原,病原体相关分子模式(PAMP), 药物, 配体, 受体, 细胞因子或趋化因子。在一个实例中,“融合伴侣”不包括抗体或来源于抗体的可变结构域。在一个实施方案中,融合伴侣融合至重链Fc区的N端。融合伴侣可以直接融合到重链Fc区的N-末端。或者其可以通过插入的氨基酸序列间接融合。例如,可以在融合伴侣和重链Fc区之间提供短肽接头或铰链序列。

[0021] 本发明的单体的抗体Fc结构域组分可以来源于任何合适的物种。在一个实施方案中,抗体Fc结构域来源于人Fc结构域。

[0022] 抗体Fc结构域可以来源于任何合适类别的抗体,包括IgA(包括亚类IgA1和IgA2), IgD, IgE, IgG(包括亚类IgG1, IgG2, IgG3和IgG4)和IgM。通常,抗体Fc结构域来源于IgG。在一个实施方案中,抗体Fc结构域来源于IgG1。在一个实施方案中,抗体Fc结构域来源于IgG2。在一个实施方案中,抗体Fc结构域来源于IgG3。在一个实施方案中,抗体Fc结构域来源于IgG4。

[0023] 抗体Fc结构域包含两条单独的多肽链,各自称为重链Fc区。两个重链Fc区二聚化以产生抗体Fc结构域。虽然一起形成抗体Fc结构域的两个重链Fc区可以彼此不同,但应理解,这些通常彼此相同。

[0024] 通常,每个重链Fc区包含两个或三个重链恒定结构域或由其组成。

[0025] 在天然抗体中, IgA、IgD和IgG的重链Fc区由两个重链恒定结构域(CH2和CH3)组成,而IgE和IgM的Fc区由三个重链恒定结构域(CH2, CH3和CH4)组成。这些二聚化以产生抗体Fc结构域。

[0026] 在本发明中,重链Fc区可以包含来自一种或多种不同类别(例如一种,两种或三种不同的类别)抗体的重链恒定结构域。

[0027] 在一个实施方案中,重链Fc区包含来源于IgG1的CH2和CH3结构域。

[0028] 在一个实施方案中,重链Fc区包含来源于IgG2的CH2和CH3结构域。

[0029] 在一个实施方案中,重链Fc区包含来源于IgG3的CH2和CH3结构域。

[0030] 在一个实施方案中,重链Fc区包含来源于IgG4的CH2和CH3结构域。

[0031] 在我们先前的申请PCT/EP2015/054687中,我们公开了CH3结构域在包含抗体Fc结构域和附属物序列的融合蛋白的聚合中起重要作用。发现CH3结构域355位的氨基酸具有特别强的作用。

[0032] 因此在一个实施方案中,重链Fc区包含来源于IgG1的CH3结构域。

[0033] 在一个实施方案中,重链Fc区包含来源于IgG4的CH2结构域和来源于IgG1的CH3结构域。

[0034] 在一个实施方案中,重链Fc区在355位包含精氨酸残基。

[0035] 在一个实施方案中,重链Fc区包含来自IgM的CH4结构域。IgM CH4结构域通常位于CH3结构域和附属物之间。

[0036] 在一个实施方案中,重链Fc区包含来源于IgG的CH2和CH3结构域和来源于IgM的CH4结构域。

[0037] 将理解,用于产生本发明的重链Fc区的重链恒定结构域可以包括上述天然存在的恒定结构域的变体。与野生型恒定结构域相比,这种变体可以包含一个或多个氨基酸变异。在一个实例中,本发明的重链Fc区包含至少一个在序列上与野生型恒定结构域不同的恒定结构域。将理解,变体恒定结构域可以比野生型恒定结构域更长或更短。优选地,变体恒定结构域与野生型恒定结构域至少50%同一或相似。如本文所用,术语“同一性”表示在比对序列中的任何特定位置,氨基酸残基在序列之间是相同的。如本文所用,术语“相似性”表示在比对序列中的任何特定位置,氨基酸残基在序列之间是相似的类型。例如,可用亮氨酸取代异亮氨酸或缬氨酸。通常可彼此取代的其它氨基酸包括但不限于:

[0038] -苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸(具有芳香族侧链的氨基酸);

[0039] -赖氨酸、精氨酸和组氨酸(具有碱性侧链的氨基酸);

[0040] -天冬氨酸和谷氨酸(具有酸性侧链的氨基酸);

[0041] -天冬酰胺和谷氨酰胺(具有酰胺侧链的氨基酸);和

[0042] -半胱氨酸和甲硫氨酸(具有含硫侧链的氨基酸)。

[0043] 可容易地计算同一性和相似性的程度(Computational Molecular Biology, Lesk, A.M., 编辑, Oxford University Press, New York, 1988; Biocomputing. Informatics and Genome Projects, Smith, D.W., 编辑, Academic Press, New York, 1993; Computer Analysis of Sequence Data, Part 1, Griffin, A.M. 和 Griffin, H.G., 编辑, Humana Press, New Jersey, 1994; Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987; 和 Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. 和 Devereux, J., 编辑, M Stockton Press, New York, 1991)。在一个实例中,变体恒定结构域与野生型恒定结构域具有至少60%同一性或相似性。在另一个实例中,变体恒定结构域具有至少70%同一性或相似性。在另一个实例中,变体恒定结构域具有至少80%同一性或相似性。在另一个实例中,变体恒定结构域具有至少90%同一性或相似性。在另一个实例中,变体恒定结构域具有至少95%同一性或相似性。

[0044] 在本发明的融合蛋白中,一个或每个重链Fc区在其C-末端与抗体附属物融合,其中附属物半胱氨酸残基被修饰以防止二硫键形成。

[0045] 本发明的抗体附属物可以来自任何合适的物种。抗体附属物是进化保守的,并且

发现于大多数物种,包括原始物种,如硬骨鱼。在一个实施方案中,抗体附属物来源于人抗体。

[0046] 在人中,IgM已整合J链时其以五聚体形式存在,或者当其不存在J链时,其以六聚体形式存在。IgA以单体和二聚体的形式存在。IgM和IgA的重链具有至C末端恒定结构域的18个氨基酸延伸(称为附属物(tailpiece))。该附属物天然地包括与多聚体的相邻重链形成二硫键的半胱氨酸残基,并且据信在多聚化中具有重要作用。所述附属物还含有糖基化位点。

[0047] 在我们较早的申请PCT/EP2015/054687中,我们公开了包含来源于IgG的抗体Fc结构域和附属物的重组融合蛋白,其主要合成为六聚体。

[0048] 本发明人意外地发现,附属物半胱氨酸残基的修饰导致具有非常不寻常的多聚化性质的融合蛋白。如图1所示,本发明的融合蛋白主要作为单体合成,并且能够在高浓度下组装成多聚体。融合蛋白可用于设计一类新的抗体治疗剂,其作为相对惰性的单体施用,并且只有当它们到达感兴趣的靶位点的期望位置时才组装成高度有效的多聚体。因此,融合蛋白可以提供具有更高安全性的改进的治疗组合物,其将增强的功效和效力与更少的不良副作用和低毒性相结合。

[0049] 在一个实例中,本发明的单体经由Fc结构域和/或(当存在时)抗原结合区和/或融合伴侣被引导至感兴趣的靶位点。例如,本发明的单体可以包含抗原结合区,其可以结合细胞如肿瘤细胞或免疫细胞表面上表达的抗原,以使得单体至高度有效的多聚体的组装可在肿瘤细胞或免疫细胞表面上发生。合适的抗原的实例包括HER2/neu或CD20。

[0050] 在本发明的融合蛋白中,附属物半胱氨酸残基被修饰以防止形成二硫键。半胱氨酸残基可以使用任何防止二硫键形成的合适方法进行修饰。

[0051] 在一个实施方案中,附属物半胱氨酸残基是突变的。在一个实施方案中,附属物半胱氨酸残基被删除。在一个实施方案中,附属物半胱氨酸残基被另一个氨基酸残基取代。

[0052] 在一个实施方案中,抗体附属物来源于人IgM或IgA,其中通常在IgM的575位或IgA的495位发现的附属物半胱氨酸残基已被缺失或被另一个氨基酸残基取代。

[0053] 在一个实施方案中,通常在IgM的575位发现的附属物半胱氨酸残基被丝氨酸、苏氨酸或丙氨酸残基取代(C575S,C575T或C575A)。

[0054] 在一个实施方案中,通常在IgA的495位发现的附属物半胱氨酸残基被丝氨酸、苏氨酸或丙氨酸残基取代(C495S,C495T或C495A)。

[0055] 在一个实施方案中,附属物半胱氨酸残基用巯基封端剂封闭。巯基封端剂是与还原的半胱氨酸残基中的巯基反应从而防止其形成二硫键的化合物。合适的巯基封端剂的实例包括N-乙基马来酰亚胺,碘乙酸或碘乙酰胺。

[0056] 在一个实施方案中,用于封闭附属物半胱氨酸残基的巯基封端剂与药物缀合。封端反应因此有效地在药物与靶蛋白中的半胱氨酸残基之间形成桥接,从而使药物与附属物缀合。

[0057] 在一个实施方案中,附属物包含如表1中所示的来自人IgM或IgA的18个氨基酸的附属物序列的全部或部分,其中通常在IgM的575位或IgA的495位发现的半胱氨酸残基被缺失、取代或用巯基封端剂封闭。

[0058] 附属物可直接融合至重链Fc区的C端。或者,其可以通过插入的氨基酸序列间接融

合。例如,可以在附属物和重链Fc区之间提供短接头序列。

[0059] 本发明的附属物可包括上述附属物序列的变体或片段。IgM或IgA附属物的变体通常具有与表1中显示的18个氨基酸位置中的8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个或17个位置中的所述序列同一的氨基酸序列。片段通常包含8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个或17个氨基酸。附属物可以是杂合IgM/IgA附属物。还设想了变体的片段。

[0060] 表1 附属物序列

附属物	序列
IgM	PTLYNVSLVMSDTAGTCY SEQ ID NO:1
IgA	PTHVNVSVVMAEVDGTCY SEQ ID NO:2

[0062] 本发明的每一个重链Fc区可任选地在其N末端具有天然铰链区或经修饰的铰链区。

[0063] 天然铰链区是通常发现于天然存在的抗体中Fab与Fc结构域之间的铰链区。经修饰的铰链区是在长度和/或组成上与天然铰链区相异的任何铰链。此类铰链可以包括来自其它物种的铰链区,诸如人、小鼠、大鼠、兔、鲨鱼、猪、仓鼠、骆驼、美洲驼(1lama)或山羊的铰链区。其它经修饰的铰链区可包含来源于与所述重链Fc区的抗体种类或亚类不同的种类或亚类的抗体的铰链区。或者,所述经修饰的铰链区可包含天然铰链的部分或重复单元(其中所述重复中的每一个单元来源于天然铰链区)。在其它替代方案中,可通过将一个或多个半胱氨酸或其它残基转换成中性残基诸如丝氨酸或丙氨酸,或通过将适当地放置的残基转换成半胱氨酸残基来改变天然铰链区。通过此类方法,可增加或减少该铰链区中的半胱氨酸残基的数目。其它经修饰的铰链区可以是完全合成的,并且可被设计来具有所需的性质,诸如长度、半胱氨酸组成和柔性。

[0064] 许多经修饰的铰链区早已在例如US5677425、W09915549、W02005003170、W02005003169、W02005003170、W09825971和W02005003171中进行了描述,并且这些通过引用并入本文。

[0065] 合适的铰链序列的实例示于表2中。

[0066] 在一个实施方案中,重链Fc区在其N末端具有完整铰链区。

[0067] 在一个实施方案中,重链Fc区和铰链区来源于IgG4,并且铰链区包含突变序列CPPC(SEQ ID NO:11)。相较于含有序列CPPC的IgG1,人IgG4的核心铰链区天然地含有序列CPSC(SEQ ID NO:12)。存在于IgG4序列中的丝氨酸残基导致该区域中柔性增加,因此一定比例的分子在同一蛋白质链内形成二硫键(链内二硫化键),而非桥连IgG分子中的另一重链以形成链间二硫化键。(Angal S.等,Mol Immunol,第30卷(1),p105-108,1993)。将丝氨酸残基改变成脯氨酸以产生与IgG1相同的核心序列允许完全形成IgG4铰链区中的链间二硫化键,从而减少在纯化的产物中的异质性。该改变的同种型被称为IgG4P。

[0068] 表2. 铰链序列

[0069]

铰链	序列	
人 IgA1	VPSTPPTPSPSTPPTSPSPS	SEQ ID NO: 3
人 IgA2	VPPPPP	SEQ ID NO: 4
人 IgD	ESPKAQASSVPTAQPQAEGSLAKATTAPATTRNTGRGGE EKKKEKEKEEQEERETKTP	SEQ ID NO: 5
人 IgG1	EPKSCDKTHTCPPCP	SEQ ID NO: 6
人 IgG2	ERKCCVECP	SEQ ID NO: 7
人 IgG3	ELKTPLGDTTHTCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTP PPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCP	SEQ ID NO: 8
人 IgG4	ESKYGPPCPSCP	SEQ ID NO: 9
人 IgG4 (P)	ESKYGPPCPPCP	SEQ ID NO: 10
重组 v1	CPPC	SEQ ID NO: 11
重组 v2	CPSC	SEQ ID NO: 12

[0070]

重组 v3	CPRC	SEQ ID NO: 13
重组 v4	SPPC	SEQ ID NO: 14
重组 v5	CPPS	SEQ ID NO: 15
重组 v6	SPPS	SEQ ID NO: 16
重组 v7	DKTHTCAA	SEQ ID NO: 17
重组 v8	DKTHTCPPCPA	SEQ ID NO: 18
重组 v9	DKTHTCPPCPATCPPCPA	SEQ ID NO: 19
重组 v10	DKTHTCPPCPATCPPCPATCPPCPA	SEQ ID NO: 20
重组 v11	DKTHTCPPCPAGKPTLYNSLVMSDTAGTCY	SEQ ID NO: 21
重组 v12	DKTHTCPPCPAGKPTHVNVSVVMAEVDGTCY	SEQ ID NO: 22
重组 v13	DKTHTCCVECPCPA	SEQ ID NO: 23
重组 v14	DKTHTCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPA	SEQ ID NO: 24
重组 v15	DKTHTCPSCPA	SEQ ID NO: 25

[0071] 在一个实施方案中,本发明的单体融合蛋白包含图2中提供的氨基酸序列,任选地具有可选的铰链或附属物序列。

[0072] 因此,在一个实例中,本发明提供了包含两条相同多肽链的单体融合蛋白,每条多肽链包含SEQ ID NO 26至37中任一个所给出的序列或由其组成。

[0073] 在其中铰链可以与SEQ ID NO 26至37所给出的序列不同的一个实例中,本发明提供了包含两条相同多肽链的单体融合蛋白,每条多肽链包含SEQ ID NO 26至29中任一个的氨基酸6至222所给出的序列或SEQ ID NO 30或31的氨基酸6至333所给出的序列或SEQ ID NO 32至35中任一个的氨基酸6至221所给出的序列或SEQ ID NO 36或37的氨基酸6至332所

给出的序列或由其组成。

[0074] 在一个实施方案中,本发明的单体融合蛋白包含图3中提供的氨基酸序列。因此,在一个实例中,本发明提供了单体融合蛋白,其包含SEQ ID NO 38至69中任一个所给出的氨基酸序列或由其组成。

[0075] 本发明的单体融合蛋白能够浓度依赖性组装成多聚体。多聚体可以包含2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个或更多个单体单元。这种多聚体也可以替代性地被称为二聚体,三聚体,四聚体,五聚体,六聚体,七聚体,八聚体,九聚体,十聚体,十一聚体,十二聚体等。在一个实例中,单体融合蛋白组装成六聚体。

[0076] 因此,在一个实施方案中,本发明提供了包含本发明的单体融合蛋白和多聚体的混合物,所述多聚体包含两个或更多个单体单元。

[0077] 在一个实施方案中,混合物包含本发明的单体融合蛋白和六聚体。

[0078] 在一个实施方案中,混合物包含大于55%的单体,例如大于65%,大于75%,大于85%,大于90%或大于95%的单体。

[0079] 在一个实施方案中,混合物富含单体形式的本发明的融合蛋白。在一个实例中,术语“富含”是指大于80%的本发明的融合蛋白以单体形式存在于混合物中,例如大于90%或大于95%。将理解,样品中单体的比例可以使用任何合适的方法如分析型尺寸排阻色谱来测定,如下文所述。

[0080] 在一个实施方案中,使用稳定蛋白质的单体形式的组分来生产或配制本发明的单体融合蛋白。该组分可以提高混合物中单体对多聚体的比例,从而使蛋白质以单体形式存在的比例比其他情况下更高。合适组分的实例包括药物赋形剂,稀释剂或载体,其使得本发明的单体融合蛋白在施用之前能够以高浓度配制。

[0081] 本发明的单体融合蛋白可以包含一个或多个改变蛋白质的功能特性(例如结合Fc-受体如白细胞受体,补体或FcRn)的突变。在我们先前的申请PCT/EP2015/054687中详细描述了改变蛋白质的功能特性的突变的例子。将理解,这些突变中的任何一种可以以任何合适的方式组合以实现所需的功能特性,和/或与其他突变组合以改变蛋白质的功能特性。

[0082] 本发明还提供了编码本发明多肽链的分离的DNA序列或其组分部分。DNA序列可以包含例如通过化学处理产生的合成DNA,cDNA,基因组DNA或其任何组合。

[0083] 编码本发明多肽链的DNA序列可以通过本领域技术人员熟知的方法获得。例如,编码部分或全部多肽链的DNA序列可根据需要从所测定的DNA序列或基于相应的氨基酸序列合成。

[0084] 在一个实例中,本发明的单体融合蛋白由图3中提供的DNA序列编码。因此,在一个实例中,本发明提供了SEQ ID No 38至69中任一个给出的DNA序列。

[0085] 分子生物学的标准技术可用于制备编码本发明多肽链的DNA序列。所需的DNA序列可以使用寡核苷酸合成技术完全或部分合成。可酌情使用定点诱变和聚合酶链式反应(PCR)技术。

[0086] 本发明还涉及包含一个或多个本发明DNA序列的克隆或表达载体。因此,提供了包含一个或多个编码本发明多肽链的DNA序列或其组成部分的克隆或表达载体。

[0087] 籍以构建载体的一般方法、转染方法和培养方法对于本领域技术人员来说是众所周知的。在这方面,参考“Current Protocols in Molecular Biology”,1999,F.M.Ausubel

(编辑), Wiley Interscience, New York 和由 Cold Spring Harbor Publishing 制作的 Maniatis Manual。

[0088] 还提供了包含含有编码本发明的单体融合蛋白的一个或多个 DNA 序列的一个或多个克隆载体或表达载体的宿主细胞。任何合适的宿主细胞/载体系统可用于表达编码本发明的单体融合蛋白的 DNA 序列。可使用细菌例如大肠杆菌 (*E. coli*) 和其它微生物系统诸如酿酒酵母 (*Saccharomyces*) 或毕赤酵母 (*Pichia*), 或还可使用真核生物 (例如哺乳动物) 宿主细胞表达系统。合适的哺乳动物宿主细胞包括 CHO 细胞。用于本发明的中国仓鼠卵巢 (CHO 细胞) 的合适类型可包括 CHO 和 CHO-K1 细胞, 包括 dhfr-CHO 细胞, 诸如 CHO-DG44 细胞和 CHO-DXB11 细胞 (可将所述细胞与 DHFR 选择标记一起使用), 或 CHOK1-SV 细胞 (可将所述细胞与谷氨酰胺合成酶选择标记一起使用)。其它合适的宿主细胞包括 NS0 细胞。

[0089] 本发明还提供了用于产生根据本发明的单体融合蛋白的方法, 所述方法包括在适合用于表达单体融合蛋白的条件下培养含有本发明的载体的宿主细胞, 以及分离和任选地纯化单体融合蛋白。

[0090] 本发明的单体融合蛋白以高水平从宿主细胞表达。因此, 单体融合蛋白的性质有利于商业化加工。

[0091] 本发明的单体融合蛋白使用任何合适的方法来产生。在一个实施方案中, 可在使聚集降至最低的条件下产生本发明的单体融合蛋白。在一个实例中, 可通过向培养基、培养上清液或纯化介质中添加防腐剂来使聚集降至最低。合适的防腐剂的实例包括乙二胺四乙酸 (EDTA), 乙二醇四乙酸 (EGTA), 或低于 pH6.0 的酸化。

[0092] 在一个实施方案中, 提供了用于纯化本发明的单体融合蛋白的方法, 所述方法包括以下步骤: 以非结合模式进行阴离子交换色谱, 以便杂质保留在柱子上并且单体融合蛋白被洗脱。

[0093] 在一个实施方案中, 纯化使用在 FcRn、Fc γ R 或 C 反应蛋白柱上的亲和捕获。

[0094] 在一个实施方案中, 纯化使用蛋白 A。

[0095] 用于所述方法的合适的离子交换树脂包括 Q.FF 树脂 (由 GE-Healthcare 提供)。可以例如在约 8 的 pH 下进行所述步骤。

[0096] 所述方法还可包括例如在约 4 至 5 (诸如 4.5) 的 pH 下进行的应用阳离子交换色谱的初始捕获步骤。所述阳离子交换色谱可以例如应用树脂诸如 CaptoS 树脂或 SP sepharose FF (由 GE-Healthcare 提供)。随后可使用离子盐溶液诸如氯化钠 (例如以 200mM 的浓度) 从树脂洗脱单体融合蛋白。

[0097] 适当时, 色谱步骤可包括一个或多个洗涤步骤。

[0098] 纯化方法还可包括一个或多个过滤步骤, 诸如渗滤步骤。

[0099] 可根据分子尺寸, 例如通过尺寸排阻色谱纯化本发明的单体融合蛋白。

[0100] 因此, 在一个实施方案中, 提供了以基本上纯的形式 (特别地不含或基本上不含内毒素和/或宿主细胞蛋白或 DNA) 存在的根据本发明的纯化的单体融合蛋白。

[0101] 如本文中使用的纯的形式旨在指至少 90% 的纯度, 诸如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% w/w 或更纯。

[0102] 基本上不含内毒素通常旨在指 1EU/mg 蛋白产物或更少诸如 0.5 或 0.1EU/mg 产物的内毒素含量。

[0103] 基本上不含宿主细胞蛋白或DNA通常旨在指400 μ g/mg蛋白产物或更少,诸如100 μ g/mg产物或更少,特别地20 μ g/mg产物的宿主细胞蛋白和/或DNA含量。

[0104] 由于本发明的单体融合蛋白在病理性病况的治疗和/或预防中是有用的,因此本发明还提供了包含与药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体的一种或多种组合的本发明的单体融合蛋白的药物或诊断组合物。

[0105] 本发明还提供了用于制备药物或诊断组合物的方法,所述方法包括添加本发明的单体融合蛋白并将其与药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体的一种或多种混合在一起。

[0106] 在一个实施方案中,药物组合物包含稳定蛋白质的单体形式或增加混合物中单体对多聚体的比例的组分。

[0107] 单体融合蛋白可以是药物或诊断组合物中的唯一活性成分,或可伴有其它活性成分(包括抗体成分或非抗体成分诸如其它药物分子)。

[0108] 药物组合物适当地包含治疗有效量的本发明的单体融合蛋白。如本文中所用,术语“治疗有效量”是指治疗、改善或预防被靶向的疾病或病况,或表现出可检测的治疗或预防效果所需的治疗剂的量。对于任何药,最初可在细胞培养测定中或在动物模型中(通常在啮齿类动物、兔、狗、猪或灵长类动物中)评估治疗有效量。还可使用动物模型来测定适当的施用浓度范围和途径。随后使用这样的信息来决定用于在人中施用的有用剂量和途径。

[0109] 用于人受试者的精确的治疗有效量将取决于疾病状态的严重度、受试者的一般健康、受试者的年龄、体重和性别、饮食、施用时间和频率、药物组合、反应敏感性和对疗法的耐受性/响应。该量可通过常规实验来测定并且在临床医生的判断内。一般地,治疗有效量会是0.01mg/kg至500mg/kg,例如0.1mg/kg至200mg/kg,诸如100mg/kg。可方便地以含有每剂量预定量的本发明的单体融合蛋白的单位剂量形式提供药物组合物。

[0110] 可单独地向患者施用组合物,或可将其与其它药剂、药物或激素组合(例如,同时地、相继地或分开地)施用。

[0111] 施用本发明的单体融合蛋白的剂量取决于待治疗的病况的性质、现有疾病的程度,以及取决于单体融合蛋白是被预防性使用还是用于治疗现有病况。

[0112] 剂量的频率将取决于单体融合蛋白的半寿期和其作用的持续时间。如果单体融合蛋白具有短的半寿期(例如2至10小时),则可能必需提供每日一个或多个剂量。或者,如果单体融合蛋白长的半寿期(例如2至15天)和/或长效药效学效应,则可只需提供每日一次、每周一次或甚至每1或2个月一次的剂量。

[0113] 在一个实施方案中,每两周即每月两次递送剂量。

[0114] 如本文中使用的半寿期旨在指单体融合蛋白在循环中,例如在血清或血浆中的持续时间。

[0115] 如本文中使用的药效学是指单体融合蛋白的生物作用的特征谱和具体地持续时间。

[0116] 药学上可接受的载体本身不应当诱导对接受组合物的个体有害的抗体产生并且应当是无毒的。合适的载体可以是大的缓慢代谢的大分子诸如蛋白质、多肽、脂质体、多糖、聚乳酸、聚乙醇酸、聚合氨基酸、氨基酸共聚物和无活性病毒颗粒。

[0117] 可使用药学上可接受的盐,例如无机酸盐诸如盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐和硫酸盐,或有机酸盐诸如乙酸盐、丙酸盐、丙二酸盐和苯甲酸盐。

[0118] 治疗组合物中的药学上可接受的载体可额外地含有液体,诸如水、盐水、甘油和乙醇。此外,辅助性物质,诸如润湿剂或乳化剂或pH缓冲物质,可以存在于此类组合物中。

[0119] 药学上可接受的载体的详细讨论可以从Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company, N.J. 1991) 中获得。

[0120] 治疗性混悬液或溶液制剂还可以含有一种或多种赋形剂。赋形剂在本领域中是众所周知的,并且包括缓冲剂(例如,柠檬酸盐缓冲剂、磷酸盐缓冲剂、乙酸盐缓冲剂和碳酸氢盐缓冲剂)、氨基酸、尿素、醇、抗坏血酸、磷脂、蛋白质(例如,血清白蛋白)、EDTA、氯化钠、脂质体、甘露醇、山梨糖醇和甘油。可将溶液或悬浮液包封在脂质体或可生物降解的微球中。

[0121] 通常将使用无菌生产方法以基本上无菌的形式提供制剂。这可包括生产和过滤灭菌用于制剂的经缓冲的溶剂/溶液,蛋白质在无菌的经缓冲的溶剂溶液中的无菌悬浮,以及通过本领域普通技术人员熟悉的方法将制剂分配至无菌容器中。

[0122] 用于施用的合适形式包括适于肠胃外(例如通过注射或输注,例如通过快速团注或连续输注)施用的形式。当该产品用于注射或输注时,其可采用油性或含水媒介物中的悬浮液、溶液或乳液的形式,并且其可含有配制剂,诸如悬浮剂、防腐剂、稳定剂和/或分散剂。单体融合蛋白可以以纳米颗粒的形式存在。或者,抗体分子可以干燥形式存在,用于在使用前利用适当的无菌液体重构。

[0123] 一旦配制,就可向受试者直接施用本发明的组合物。待治疗的受试者可以是动物。然而,在一个或多个实施方案中,组合物适用于向人受试者施用。

[0124] 本发明的药物组合物可以通过许多途径施用,包括、但不限于口服、静脉内、肌内、动脉内、髓内、鞘内、心室内、透皮、经皮(例如,参见W098/20734)、皮下、腹膜内、鼻内、肠内、局部、舌下、阴道内或经直肠途径。通常,可将药物组合物制备为可注射剂,制备为液体溶液或悬浮液。也可制备适合用于液体介质中的溶液或悬浮液的固体形式(在注射之前)。

[0125] 组合物的直接递送通常通过皮下、腹膜内、静脉内或肌内注射来实现,或其被递送至组织的间隙空间。还可将组合物施用至病灶中。剂量治疗可以是单次剂量方案或多次剂量方案。

[0126] 将理解,组合物中的活性成分将是蛋白质分子。这样,其在胃肠道中会易于降解。因此,如果将通过使用胃肠道的途径施用组合物,则组合物将需要含有保护蛋白质免受降解但在其已被从胃肠道吸收后释放蛋白质的药剂。

[0127] 在一个实施方案中,可将制剂提供为用于局部施用(包括吸入)的制剂。

[0128] 在一个实施方案中,我们提供了用于治疗的本发明的单体融合蛋白。在一个实施方案中,我们提供了本发明的单体融合蛋白用于制造药物的用途。

[0129] 在一个实施方案中,我们提供了用于治疗癌症的本发明的单体融合蛋白。

[0130] 在一个实施方案中,我们提供了本发明的单体融合蛋白在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

[0131] 可以使用本发明的单体融合蛋白治疗的癌症的实例包括结直肠癌,肝癌,前列腺癌,胰腺癌,乳腺癌,卵巢癌,甲状腺癌,肾癌,膀胱癌,头颈癌或肺癌。在一个实施方案中,癌症是皮肤癌,如黑素瘤。在一个实施方案中,癌症是白血病。在一个实施方案中,癌症是成胶质细胞瘤,成神经管细胞瘤或神经母细胞瘤。在一个实施方案中,癌症是神经内分泌癌症。在一个实施方案中,癌症是何杰金氏或非何杰金氏淋巴瘤。

[0132] 在一个实施方案中,我们提供了用于治疗免疫疾病的本发明的单体融合蛋白。

[0133] 在一个实施方案中,我们提供了本发明的单体融合蛋白在制备用于治疗免疫疾病的药物中的用途。

[0134] 可以使用本发明的单体融合蛋白治疗的免疫疾病的例子包括自身免疫疾病,例如急性播散性脑脊髓炎(ADEM)、急性坏死性出血性白质脑炎、艾迪生病、丙种球蛋白血症、斑秃、淀粉样变性、ANCA相关性血管炎、强直性脊柱炎、抗GBM/抗TBM肾炎、抗磷脂综合征(APS)、自身免疫性血管性水肿、自身免疫性再生障碍性贫血、自身免疫性自主神经功能异常、自身免疫性肝炎、自身免疫性高脂血症、自身免疫性免疫缺陷、自身免疫性内耳病(AIED)、自身免疫性心肌炎、自身免疫性胰腺炎、自身免疫性视网膜病、自身免疫性血小板减少性紫癜(ATP)、自身免疫性甲状腺疾病、自身免疫性荨麻疹、轴突&纳尔神经病变、巴洛病、白塞病、大疱性类天疱疮、心肌病、Castleman病、乳糜泻、美洲锥虫病、慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病(CIDP)、慢性复发性多灶性骨髓炎(CRMO)、变应性肉芽肿性血管炎(Churg-Strauss syndrome)、瘢痕性类天疱疮/良性黏膜类天疱疮、克罗恩病、Cogans综合征、冷凝集素病、先天性心脏传导阻滞、柯萨奇病毒性心肌炎、CREST病、原发性混合型冷球蛋白血症、脱髓鞘神经病变、疱疹样皮炎、皮炎、德维克病(视神经脊髓炎)、扩张型心肌病、盘状红斑狼疮、心肌梗死后综合征、子宫内膜异位症、嗜酸性血管中心纤维化、嗜酸性筋膜炎、结节性红斑、实验性变应性脑脊髓炎、伊文思综合征、纤维化肺炎、巨细胞性动脉炎(颞动脉炎)、肾小球肾炎、肺出血肾炎综合征、多血管炎肉芽肿肉芽肿病(GPA)(见Wegener's)、格雷夫斯病、Guillain-Barre综合征、桥本氏脑炎、桥本氏甲状腺炎、溶血性贫血、Henoch-Schonlein紫癜、妊娠疱疹、低丙球蛋白血症、特发性血补体过少小管间质性肾炎、特发性血小板减少性紫癜(ITP)、IgA肾病、IgG4相关疾病、IgG4相关性硬化性疾病、免疫调节脂蛋白、炎症性主动脉瘤、炎性假瘤、包涵体肌炎、胰岛素依赖型糖尿病(I型)、间质性膀胱炎、幼年型关节炎、幼年型糖尿病、川崎综合征、Kuttner's瘤、Lambert-Eaton综合征、白细胞碎裂性血管炎、扁平苔藓、硬化性苔藓、木样结膜炎、线状IgA病(LAD)、红斑狼疮(SLE)、莱姆病、慢性纵隔纤维化病、梅尼埃病、显微镜下多血管炎(Microscopic polyangiitis)、米库利兹综合征、混合型结缔组织病(MCTD)、蚕蚀性角膜溃疡(Mooren's ulcer)、Mucha-Habermann病、多灶性纤维硬化、多发性硬化症、重症肌无力、肌炎、发作性睡病、视神经脊髓炎(Devic's)、中性粒细胞减少症、眼瘢痕性类天疱疮、视神经炎、Ormond's病(腹膜后纤维化)、复发性风湿病、PANDAS(与链球菌相关的小儿自身免疫性神经精神障碍)、副肿瘤性小脑变性、副蛋白血症多神经病(Paraproteinemic polyneuropathies)、阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)、Parry Romberg综合征、Parsonnage-Turner综合征、睫状体扁平部炎(外周葡萄膜炎)、寻常型天疱疮、主动脉周围炎、动脉周围炎、周围神经病变、静脉周围脑脊髓炎、恶性贫血、POEMS综合征、结节性多动脉炎、I型、II型&III型自身免疫性多腺综合征、风湿性多肌痛、多肌炎、心肌梗塞后综合征、心包切开后综合征、孕激素性皮炎、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、银屑病、银屑病性关节炎、特发性肺纤维化、坏疽性脓皮病、单纯红细胞再生障碍、雷诺现象、反射性交感神经营养不良、Reiter's综合征、复发性多软骨病、下肢不宁综合征、腹膜后纤维化(Ormond's病)、风湿热、类风湿关节炎、慢性纤维性甲状腺炎、结节病、施密特综合征、巩膜炎、硬皮病、舍格伦综合征、精子与睾丸自身免疫、僵硬人综合征、亚急性细菌性心内膜炎(SBE)、Susac's综合征、交感性眼炎、大动脉炎、颞动脉炎/巨

细胞动脉炎、血栓性血小板减少性紫癜 (TTP)、托洛萨-亨特综合征、横贯性脊髓炎、溃疡性结肠炎、未分化结缔组织病 (UCTD)、葡萄膜炎、血管炎、水疱性皮肤病、白癜风、Waldenstrom 巨球蛋白血症、暖特发性溶血性贫血和韦格纳肉芽肿 (现称为具有多血管炎肉芽肿 (GPA))。

[0135] 在一个实施方案中,自身免疫性疾病选自免疫性血小板减少症 (ITP),慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病 (CIDP),川崎病和格林-巴利综合征 (GBS)。

[0136] 在一个实施方案中,本发明的单体融合蛋白用于治疗或预防癫痫或惊厥。

[0137] 在一个实施方案中,根据本公开的单体融合蛋白和片段用于治疗或预防多发性硬化。

[0138] 根据本公开内容的单体融合蛋白可以用于治疗或预防。

[0139] 本发明的单体融合蛋白也可以用于诊断,例如用于涉及Fc受体的疾病状态如B细胞相关淋巴瘤的体内诊断和成像。

附图说明

[0140] 图1

[0141] 1 (a) 其中附属物半胱氨酸残基已经缺失或被另一个氨基酸残基取代的融合蛋白主要表达为单体并且能够浓度依赖性地组装成六聚体。

[0142] 1 (b) 缺乏修饰的附属物的对照蛋白质即使在测试的最高浓度下也不能组装成六聚体。

[0143] 1 (c) 包含具有完整半胱氨酸残基的未修饰附属物的对照蛋白主要以六聚体形式表达。

[0144] 图2

[0145] 单体融合蛋白的多肽链的示例性氨基酸序列。在每个序列中,附属物序列都加下划线,并且任何突变都用粗体和下划线标出。铰链是粗体的。在含有来自IgM的CH4结构域的构建体中,该区域以斜体显示。

[0146] 图3

[0147] 本发明的抗体融合蛋白的示例性氨基酸和DNA序列。附属物序列加下划线。

[0148] 图4

[0149] 证明包含本发明的修饰的附属物的全长抗体融合蛋白显示浓度依赖性多聚化成高分子量种类 (HMWS) 的色谱图。

[0150] 4 (a) 利妥昔单抗IgG1FL IgM tp C575S

[0151] 4 (b) 曲妥珠单抗IgG1FL IgM tp C575S

[0152] 图5

[0153] 通过本发明的融合蛋白的细胞的补体杀伤。该图显示CD20阳性拉吉 (Raji) 细胞和CD20阳性Ramos细胞的补体杀伤。结果表明,当用本发明的附属物修饰时,抗CD20抗体利妥昔单抗显示增强的CDC。

实施例

[0154] 实施例1:分子生物学

[0155] 使用标准分子生物学方法 (包括PCR、限制性连接克隆、点突变 (Quikchange) 和

Sanger测序) 组装DNA序列。将表达构建体克隆到适于在CHO细胞中瞬时和稳定表达的表达质粒(pNAFL, pNAFH) 中。合适的表达载体的其他例子包括pCDNA3 (Invitrogen)。

[0156] 图2中提供了显示单体融合蛋白的多肽链的示例性氨基酸序列的图。在每个序列中, 附属物序列用下划线表示, 并且任何突变用粗体和下划线表示。铰链是粗体的。在含有来自IgM的CH4结构域的构建体中, 该区域以斜体显示。

[0157] 实施例2: 表达

[0158] 使用lipofectamine或电穿孔转染的HEK293或CHO细胞的“瞬时”表达进行小规模表达。将培养物在CD-CHO (Lonza) 或ProCHO5 (Life Technologies) 培养基中以50-2000ml的规模在摇瓶或摇动袋中生长5-10天。通过离心除去细胞, 并将培养物上清液保存在4℃直至纯化。除去细胞后, 将防腐剂加入到一些培养物中。

[0159] 实施例3: 纯化和分析

[0160] 在检查/调节pH到 ≥ 6.5 后, 通过使用pH3.4缓冲液的分级洗脱进行蛋白质A色谱, 从培养上清液中纯化蛋白质。立即使用1M Tris pH8.5将洗脱液中性和至pH7.0。

[0161] 使用压力搅拌池将样品浓缩在0.1M柠檬酸钠缓冲液pH7.5中, 并使用10kDa截留膜浓缩至 $>100\text{mg/ml}$ 。然后在如下所述的多聚体形式的SE-HPLC分析之前, 将样品在PBS中稀释至如表3中所示的一系列不同的最终浓度。使用鲎变形细胞裂解物 (LAL) 测定测试内毒素。用于测定的样品 $<1\text{EU/mg}$ 。

[0162] 多聚体形式的SE-HPLC分析

[0163] TSK-G3000

[0164] 使用尺寸排阻HPLC分析蛋白质, 所使用的柱是在系统Agilent 1100 Series上的15ml TSKgel-G3000SW (Tosoh)。流动相为0.2M磷酸钠, pH7.0, 流速 1ml/min , 注入蛋白 $50\mu\text{g}$ 。使用280nm波长的UV吸光度检测器检测信号。

[0165] uPLC

[0166] 使用尺寸排阻HPLC分析蛋白质, 所使用的柱是在系统Agilent 1100 Series上的2.5ml BEH 200 (Waters)。流动相为0.2M磷酸钠, pH7.0, 流速 0.4ml/分钟 , 注入 $2.5\mu\text{g}$ 和 $5\mu\text{g}$ 蛋白质。使用荧光检测器检测信号, 激发: 350nm , 发射: 390nm 。

[0167] Superdex 200 SEC-MALS

[0168] 使用尺寸排阻HPLC分析蛋白质, 所使用的柱是在系统Agilent 1100 Series上的24ml Superdex 200 10/300 (GE)。流动相为 10mM HEPES, 100mM NaCl pH7.5, 流速 0.5ml/分钟 , 注入 $100\mu\text{g}$ 蛋白质。使用280nm波长的UV吸光度检测器和另外的折射率检测器 (Viscotek VE3580) 和MALS检测器 (Viscotek SEC-MALS 20, Malvern) 检测信号,

[0169] 结果

[0170] 结果表明, 本发明的融合蛋白主要作为单体合成, 并且能够在高浓度下组装成多聚体, 如图1所示。

[0171] 铰链-Fc-附属物-C575S:

[0172] 其中附属物半胱氨酸残基已经缺失或被另一个氨基酸残基取代的融合蛋白主要表达为单体并且能够浓度依赖性地组装成六聚体。图1 (a)。

[0173] 对照蛋白: 铰链-Fc (无附属物):

[0174] 缺乏修饰的附属物的对照蛋白质即使在测试的最高浓度下也不能组装成六聚体。

图1 (b)。

[0175] 对照蛋白:铰链-Fc-附属物 (C575) :

[0176] 包含具有完整半胱氨酸残基的未修饰附属物的对照蛋白主要以六聚体形式表达。

图1 (c)。

[0177] 实施例5:补体依赖性细胞毒性 (CDC)

[0178] 如下表3所示制备全长抗体构建体。利妥昔单抗和曲妥珠单抗是众所周知的分别识别CD20和HER2/neu的抗体。CA1151识别艰难梭菌外毒素,并被包括在本研究中作为阴性对照抗体进行比较。图3中提供了抗体构建体的氨基酸和DNA序列。

[0179] 表3

[0180]

抗体构建体
利妥昔单抗IgG1 IgM 附属物C575
利妥昔单抗IgG1 IgM 附属物C575S
利妥昔单抗IgG1 野生型
CA1151 IgG1 IgM 附属物C575
CA1151 IgG1 IgM 附属物C575S
CA1151 IgG1 野生型
曲妥珠单抗IgG1 IgM 附属物C575
曲妥珠单抗IgG1 IgM 附属物C575S
曲妥珠单抗IgG1 野生型

[0181] 浓缩和分析HPLC

[0182] 使用Amicon Ultra-15 Centrifugal Filter Units通过离心浓缩蛋白质。样品在4000RPM下离心直至达到所需浓度。使用尺寸排阻HPLC分析蛋白质,所使用的柱是在系统Agilent 1100Series上的15ml TSKgel-G3000SW (Tosoh)。流动相为0.2M磷酸钠,pH7.0,流速1ml/min,注入50μg蛋白。使用280nm波长的UV吸光度检测器检测信号。

[0183] 结果证明,包含本发明的修饰的附属物的全长抗体融合蛋白显示浓度依赖性多聚化成高分子量种类 (HMWS)。图4。

[0184] CDC测定

[0185] 使用补体依赖性细胞毒性测定来检查修饰的抗体的生物学活性。将靶细胞 (50×10^5) 在平底96孔板中以抗体浓度系列孵育,终体积为100μl,并使其在室温下调理15分钟。将调理的靶细胞与终浓度为30%的正常人血清 (加入42μl) 一起孵育,并在37℃培养箱中孵育30分钟。细胞裂解测量为通过BD FACSCalibur流式细胞仪测定的PI+细胞的一部分。图使用GraphPad Prism软件绘制。

[0186] 包含抗-CD20抗体利妥昔单抗的融合蛋白的结果显示在图5中。该图显示CD20阳性拉吉细胞和CD20阳性Ramos细胞的补体杀伤。结果表明利妥昔单抗当用本发明的附属物修饰时表现出增强的CDC。

- [0001] 序列表
- [0002] <110> UCB Biopharma SPRL
- [0003] <120> 结合人Fc受体的融合蛋白
- [0004] <130> PF0015-W0-PCT
- [0005] <140> PCT/EP2016/065914
- [0006] <141> 2016-07-06
- [0007] <160> 69
- [0008] <170> PatentIn version 3.5
- [0009] <210> 1
- [0010] <211> 18
- [0011] <212> PRT
- [0012] <213> 人工序列
- [0013] <220>
- [0014] <223> 重组序列
- [0015] <400> 1
- [0016] Pro Thr Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr
- [0017] 1 5 10 15
- [0018] Cys Tyr
- [0019] <210> 2
- [0020] <211> 18
- [0021] <212> PRT
- [0022] <213> 人工序列
- [0023] <220>
- [0024] <223> 重组序列
- [0025] <400> 2
- [0026] Pro Thr His Val Asn Val Ser Val Val Met Ala Glu Val Asp Gly Thr
- [0027] 1 5 10 15
- [0028] Cys Tyr
- [0029] <210> 3
- [0030] <211> 19
- [0031] <212> PRT
- [0032] <213> 人工序列
- [0033] <220>
- [0034] <223> 重组序列
- [0035] <400> 3
- [0036] Val Pro Ser Thr Pro Pro Thr Pro Ser Pro Ser Thr Pro Pro Thr Pro
- [0037] 1 5 10 15
- [0038] Ser Pro Ser
- [0039] <210> 4
- [0040] <211> 6
- [0041] <212> PRT

[0042]	<213> 人工序列
[0043]	<220>
[0044]	<223> 重组序列
[0045]	<400> 4
[0046]	Val Pro Pro Pro Pro Pro
[0047]	1 5
[0048]	<210> 5
[0049]	<211> 58
[0050]	<212> PRT
[0051]	<213> 人工序列
[0052]	<220>
[0053]	<223> 重组序列
[0054]	<400> 5
[0055]	Glu Ser Pro Lys Ala Gln Ala Ser Ser Val Pro Thr Ala Gln Pro Gln
[0056]	1 5 10 15
[0057]	Ala Glu Gly Ser Leu Ala Lys Ala Thr Thr Ala Pro Ala Thr Thr Arg
[0058]	20 25 30
[0059]	Asn Thr Gly Arg Gly Gly Glu Glu Lys Lys Lys Glu Lys Glu Lys Glu
[0060]	35 40 45
[0061]	Glu Gln Glu Glu Arg Glu Thr Lys Thr Pro
[0062]	50 55
[0063]	<210> 6
[0064]	<211> 15
[0065]	<212> PRT
[0066]	<213> 人工序列
[0067]	<220>
[0068]	<223> 重组序列
[0069]	<400> 6
[0070]	Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
[0071]	1 5 10 15
[0072]	<210> 7
[0073]	<211> 12
[0074]	<212> PRT
[0075]	<213> 人工序列
[0076]	<220>
[0077]	<223> 重组序列
[0078]	<400> 7
[0079]	Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro
[0080]	1 5 10
[0081]	<210> 8
[0082]	<211> 62
[0083]	<212> PRT

[0084]	<213> 人工序列
[0085]	<220>
[0086]	<223> 重组序列
[0087]	<400> 8
[0088]	Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Arg Cys
[0089]	1 5 10 15
[0090]	Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
[0091]	20 25 30
[0092]	Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu
[0093]	35 40 45
[0094]	Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
[0095]	50 55 60
[0096]	<210> 9
[0097]	<211> 12
[0098]	<212> PRT
[0099]	<213> 人工序列
[0100]	<220>
[0101]	<223> 重组序列
[0102]	<400> 9
[0103]	Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro
[0104]	1 5 10
[0105]	<210> 10
[0106]	<211> 12
[0107]	<212> PRT
[0108]	<213> 人工序列
[0109]	<220>
[0110]	<223> 重组序列
[0111]	<400> 10
[0112]	Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
[0113]	1 5 10
[0114]	<210> 11
[0115]	<211> 4
[0116]	<212> PRT
[0117]	<213> 人工序列
[0118]	<220>
[0119]	<223> 重组序列
[0120]	<400> 11
[0121]	Cys Pro Pro Cys
[0122]	1
[0123]	<210> 12
[0124]	<211> 4
[0125]	<212> PRT

[0126]	<213> 人工序列
[0127]	<220>
[0128]	<223> 重组序列
[0129]	<400> 12
[0130]	Cys Pro Ser Cys
[0131]	1
[0132]	<210> 13
[0133]	<211> 4
[0134]	<212> PRT
[0135]	<213> 人工序列
[0136]	<220>
[0137]	<223> 重组序列
[0138]	<400> 13
[0139]	Cys Pro Arg Cys
[0140]	1
[0141]	<210> 14
[0142]	<211> 4
[0143]	<212> PRT
[0144]	<213> 人工序列
[0145]	<220>
[0146]	<223> 重组序列
[0147]	<400> 14
[0148]	Ser Pro Pro Cys
[0149]	1
[0150]	<210> 15
[0151]	<211> 4
[0152]	<212> PRT
[0153]	<213> 人工序列
[0154]	<220>
[0155]	<223> 重组序列
[0156]	<400> 15
[0157]	Cys Pro Pro Ser
[0158]	1
[0159]	<210> 16
[0160]	<211> 4
[0161]	<212> PRT
[0162]	<213> 人工序列
[0163]	<220>
[0164]	<223> 重组序列
[0165]	<400> 16
[0166]	Ser Pro Pro Ser
[0167]	1

[0168]	<210> 17
[0169]	<211> 8
[0170]	<212> PRT
[0171]	<213> 人工序列
[0172]	<220>
[0173]	<223> 重组序列
[0174]	<400> 17
[0175]	Asp Lys Thr His Thr Cys Ala Ala
[0176]	1 5
[0177]	<210> 18
[0178]	<211> 11
[0179]	<212> PRT
[0180]	<213> 人工序列
[0181]	<220>
[0182]	<223> 重组序列
[0183]	<400> 18
[0184]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
[0185]	1 5 10
[0186]	<210> 19
[0187]	<211> 18
[0188]	<212> PRT
[0189]	<213> 人工序列
[0190]	<220>
[0191]	<223> 重组序列
[0192]	<400> 19
[0193]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys
[0194]	1 5 10 15
[0195]	Pro Ala
[0196]	<210> 20
[0197]	<211> 25
[0198]	<212> PRT
[0199]	<213> 人工序列
[0200]	<220>
[0201]	<223> 重组序列
[0202]	<400> 20
[0203]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys
[0204]	1 5 10 15
[0205]	Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
[0206]	20 25
[0207]	<210> 21
[0208]	<211> 30
[0209]	<212> PRT

[0210]	<213>	人工序列
[0211]	<220>	
[0212]	<223>	重组序列
[0213]	<400>	21
[0214]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Gly Lys Pro Thr Leu	
[0215]	1 5 10 15	
[0216]	Tyr Asn Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr	
[0217]	20 25 30	
[0218]	<210>	22
[0219]	<211>	31
[0220]	<212>	PRT
[0221]	<213>	人工序列
[0222]	<220>	
[0223]	<223>	重组序列
[0224]	<400>	22
[0225]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Gly Lys Pro Thr His	
[0226]	1 5 10 15	
[0227]	Val Asn Val Ser Val Val Met Ala Glu Val Asp Gly Thr Cys Tyr	
[0228]	20 25 30	
[0229]	<210>	23
[0230]	<211>	15
[0231]	<212>	PRT
[0232]	<213>	人工序列
[0233]	<220>	
[0234]	<223>	重组序列
[0235]	<400>	23
[0236]	Asp Lys Thr His Thr Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala	
[0237]	1 5 10 15	
[0238]	<210>	24
[0239]	<211>	26
[0240]	<212>	PRT
[0241]	<213>	人工序列
[0242]	<220>	
[0243]	<223>	重组序列
[0244]	<400>	24
[0245]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp	
[0246]	1 5 10 15	
[0247]	Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Ala	
[0248]	20 25	
[0249]	<210>	25
[0250]	<211>	11
[0251]	<212>	PRT

[0252]	<213> 人工序列
[0253]	<220>
[0254]	<223> 重组序列
[0255]	<400> 25
[0256]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Ser Cys Pro Ala
[0257]	1 5 10
[0258]	<210> 26
[0259]	<211> 240
[0260]	<212> PRT
[0261]	<213> 人工序列
[0262]	<220>
[0263]	<223> 重组序列
[0264]	<220>
[0265]	<221> misc_feature
[0266]	<222> (239) .. (239)
[0267]	<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
[0268]	<400> 26
[0269]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
[0270]	1 5 10 15
[0271]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
[0272]	20 25 30
[0273]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
[0274]	35 40 45
[0275]	Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
[0276]	50 55 60
[0277]	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
[0278]	65 70 75 80
[0279]	Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
[0280]	85 90 95
[0281]	Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
[0282]	100 105 110
[0283]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
[0284]	115 120 125
[0285]	Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
[0286]	130 135 140
[0287]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
[0288]	145 150 155 160
[0289]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
[0290]	165 170 175
[0291]	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
[0292]	180 185 190
[0293]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

[0294]	195	200	205
[0295]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Pro Thr		
[0296]	210	215	220
[0297]	Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Xaa Tyr		
[0298]	225	230	235
[0299]	<210> 27		
[0300]	<211> 240		
[0301]	<212> PRT		
[0302]	<213> 人工序列		
[0303]	<220>		
[0304]	<223> 重组序列		
[0305]	<220>		
[0306]	<221> misc_feature		
[0307]	<222> (239) .. (239)		
[0308]	<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸		
[0309]	<400> 27		
[0310]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe		
[0311]	1	5	10
[0312]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
[0313]	20	25	30
[0314]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val		
[0315]	35	40	45
[0316]	Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
[0317]	50	55	60
[0318]	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
[0319]	65	70	75
[0320]	Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
[0321]	85	90	95
[0322]	Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser		
[0323]	100	105	110
[0324]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro		
[0325]	115	120	125
[0326]	Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val		
[0327]	130	135	140
[0328]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly		
[0329]	145	150	155
[0330]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp		
[0331]	165	170	175
[0332]	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp		
[0333]	180	185	190
[0334]	Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His		
[0335]	195	200	205

[0336]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Pro Thr
[0337]	210 215 220
[0338]	Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Xaa Tyr
[0339]	225 230 235 240
[0340]	<210> 28
[0341]	<211> 240
[0342]	<212> PRT
[0343]	<213> 人工序列
[0344]	<220>
[0345]	<223> 重组序列
[0346]	<220>
[0347]	<221> misc_feature
[0348]	<222> (239) .. (239)
[0349]	<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
[0350]	<400> 28
[0351]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
[0352]	1 5 10 15
[0353]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
[0354]	20 25 30
[0355]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
[0356]	35 40 45
[0357]	Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
[0358]	50 55 60
[0359]	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
[0360]	65 70 75 80
[0361]	Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
[0362]	85 90 95
[0363]	Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
[0364]	100 105 110
[0365]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
[0366]	115 120 125
[0367]	Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
[0368]	130 135 140
[0369]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
[0370]	145 150 155 160
[0371]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
[0372]	165 170 175
[0373]	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
[0374]	180 185 190
[0375]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
[0376]	195 200 205
[0377]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Pro Thr

[0378]	210	215	220
[0379]	His Val Asn Val Ser Val Val Met Ala Glu Val Asp Gly Thr Xaa Tyr		
[0380]	225	230	235 240
[0381]	<210> 29		
[0382]	<211> 240		
[0383]	<212> PRT		
[0384]	<213> 人工序列		
[0385]	<220>		
[0386]	<223> 重组序列		
[0387]	<220>		
[0388]	<221> misc_feature		
[0389]	<222> (239) .. (239)		
[0390]	<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸		
[0391]	<400> 29		
[0392]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe		
[0393]	1 5 10 15		
[0394]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
[0395]	20 25 30		
[0396]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val		
[0397]	35 40 45		
[0398]	Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
[0399]	50 55 60		
[0400]	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
[0401]	65 70 75 80		
[0402]	Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
[0403]	85 90 95		
[0404]	Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser		
[0405]	100 105 110		
[0406]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro		
[0407]	115 120 125		
[0408]	Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val		
[0409]	130 135 140		
[0410]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly		
[0411]	145 150 155 160		
[0412]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp		
[0413]	165 170 175		
[0414]	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp		
[0415]	180 185 190		
[0416]	Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His		
[0417]	195 200 205		
[0418]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Pro Thr		
[0419]	210 215 220		

[0420]	His Val Asn Val Ser Val Val Met Ala Glu Val Asp Gly Thr Xaa Tyr
[0421]	225 230 235 240
[0422]	<210> 30
[0423]	<211> 351
[0424]	<212> PRT
[0425]	<213> 人工序列
[0426]	<220>
[0427]	<223> 重组序列
[0428]	<220>
[0429]	<221> misc_feature
[0430]	<222> (350) .. (350)
[0431]	<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
[0432]	<400> 30
[0433]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
[0434]	1 5 10 15
[0435]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
[0436]	20 25 30
[0437]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
[0438]	35 40 45
[0439]	Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
[0440]	50 55 60
[0441]	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
[0442]	65 70 75 80
[0443]	Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
[0444]	85 90 95
[0445]	Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
[0446]	100 105 110
[0447]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
[0448]	115 120 125
[0449]	Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
[0450]	130 135 140
[0451]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
[0452]	145 150 155 160
[0453]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
[0454]	165 170 175
[0455]	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
[0456]	180 185 190
[0457]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
[0458]	195 200 205
[0459]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val Ala
[0460]	210 215 220
[0461]	Leu His Arg Pro Asp Val Tyr Leu Leu Pro Pro Ala Arg Glu Gln Leu

[0462]	225	230	235	240
[0463]	Asn Leu Arg Glu Ser Ala Thr Ile Thr Cys Leu Val Thr Gly Phe Ser			
[0464]		245	250	255
[0465]	Pro Ala Asp Val Phe Val Gln Trp Met Gln Arg Gly Gln Pro Leu Ser			
[0466]		260	265	270
[0467]	Pro Glu Lys Tyr Val Thr Ser Ala Pro Met Pro Glu Pro Gln Ala Pro			
[0468]		275	280	285
[0469]	Gly Arg Tyr Phe Ala His Ser Ile Leu Thr Val Ser Glu Glu Glu Trp			
[0470]		290	295	300
[0471]	Asn Thr Gly Glu Thr Tyr Thr Cys Val Ala His Glu Ala Leu Pro Asn			
[0472]	305	310	315	320
[0473]	Arg Val Thr Glu Arg Thr Val Asp Lys Ser Thr Gly Lys Pro Thr Leu			
[0474]		325	330	335
[0475]	Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Xaa Tyr			
[0476]		340	345	350
[0477]	<210> 31			
[0478]	<211> 351			
[0479]	<212> PRT			
[0480]	<213> 人工序列			
[0481]	<220>			
[0482]	<223> 重组序列			
[0483]	<220>			
[0484]	<221> misc_feature			
[0485]	<222> (350) .. (350)			
[0486]	<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸			
[0487]	<400> 31			
[0488]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe			
[0489]	1	5	10	15
[0490]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro			
[0491]		20	25	30
[0492]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val			
[0493]		35	40	45
[0494]	Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr			
[0495]		50	55	60
[0496]	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val			
[0497]	65	70	75	80
[0498]	Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys			
[0499]		85	90	95
[0500]	Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser			
[0501]		100	105	110
[0502]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro			
[0503]		115	120	125

[0504]	Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
[0505]	130 135 140
[0506]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
[0507]	145 150 155 160
[0508]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
[0509]	165 170 175
[0510]	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
[0511]	180 185 190
[0512]	Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
[0513]	195 200 205
[0514]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Val Ala
[0515]	210 215 220
[0516]	Leu His Arg Pro Asp Val Tyr Leu Leu Pro Pro Ala Arg Glu Gln Leu
[0517]	225 230 235 240
[0518]	Asn Leu Arg Glu Ser Ala Thr Ile Thr Cys Leu Val Thr Gly Phe Ser
[0519]	245 250 255
[0520]	Pro Ala Asp Val Phe Val Gln Trp Met Gln Arg Gly Gln Pro Leu Ser
[0521]	260 265 270
[0522]	Pro Glu Lys Tyr Val Thr Ser Ala Pro Met Pro Glu Pro Gln Ala Pro
[0523]	275 280 285
[0524]	Gly Arg Tyr Phe Ala His Ser Ile Leu Thr Val Ser Glu Glu Glu Trp
[0525]	290 295 300
[0526]	Asn Thr Gly Glu Thr Tyr Thr Cys Val Ala His Glu Ala Leu Pro Asn
[0527]	305 310 315 320
[0528]	Arg Val Thr Glu Arg Thr Val Asp Lys Ser Thr Gly Lys Pro Thr Leu
[0529]	325 330 335
[0530]	Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Xaa Tyr
[0531]	340 345 350
[0532]	<210> 32
[0533]	<211> 239
[0534]	<212> PRT
[0535]	<213> 人工序列
[0536]	<220>
[0537]	<223> 重组序列
[0538]	<400> 32
[0539]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
[0540]	1 5 10 15
[0541]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
[0542]	20 25 30
[0543]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
[0544]	35 40 45
[0545]	Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

[0546]	50	55	60
[0547]	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
[0548]	65	70	75 80
[0549]	Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
[0550]	85	90	95
[0551]	Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser		
[0552]	100	105	110
[0553]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro		
[0554]	115	120	125
[0555]	Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val		
[0556]	130	135	140
[0557]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly		
[0558]	145	150	155 160
[0559]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp		
[0560]	165	170	175
[0561]	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp		
[0562]	180	185	190
[0563]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His		
[0564]	195	200	205
[0565]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Pro Thr		
[0566]	210	215	220
[0567]	Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Tyr		
[0568]	225	230	235
[0569]	<210> 33		
[0570]	<211> 239		
[0571]	<212> PRT		
[0572]	<213> 人工序列		
[0573]	<220>		
[0574]	<223> 重组序列		
[0575]	<400> 33		
[0576]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe		
[0577]	1	5	10 15
[0578]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
[0579]	20	25	30
[0580]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val		
[0581]	35	40	45
[0582]	Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
[0583]	50	55	60
[0584]	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
[0585]	65	70	75 80
[0586]	Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
[0587]	85	90	95

[0588]	Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
[0589]	100 105 110
[0590]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
[0591]	115 120 125
[0592]	Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
[0593]	130 135 140
[0594]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
[0595]	145 150 155 160
[0596]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
[0597]	165 170 175
[0598]	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
[0599]	180 185 190
[0600]	Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
[0601]	195 200 205
[0602]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Pro Thr
[0603]	210 215 220
[0604]	Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Tyr
[0605]	225 230 235
[0606]	<210> 34
[0607]	<211> 239
[0608]	<212> PRT
[0609]	<213> 人工序列
[0610]	<220>
[0611]	<223> 重组序列
[0612]	<400> 34
[0613]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
[0614]	1 5 10 15
[0615]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
[0616]	20 25 30
[0617]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
[0618]	35 40 45
[0619]	Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
[0620]	50 55 60
[0621]	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
[0622]	65 70 75 80
[0623]	Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
[0624]	85 90 95
[0625]	Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
[0626]	100 105 110
[0627]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
[0628]	115 120 125
[0629]	Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

[0630]	130	135	140
[0631]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly		
[0632]	145	150	155 160
[0633]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp		
[0634]	165	170	175
[0635]	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp		
[0636]	180	185	190
[0637]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His		
[0638]	195	200	205
[0639]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Pro Thr		
[0640]	210	215	220
[0641]	His Val Asn Val Ser Val Val Met Ala Glu Val Asp Gly Thr Tyr		
[0642]	225	230	235
[0643]	<210> 35		
[0644]	<211> 239		
[0645]	<212> PRT		
[0646]	<213> 人工序列		
[0647]	<220>		
[0648]	<223> 重组序列		
[0649]	<400> 35		
[0650]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe		
[0651]	1	5	10 15
[0652]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
[0653]	20	25	30
[0654]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val		
[0655]	35	40	45
[0656]	Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
[0657]	50	55	60
[0658]	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
[0659]	65	70	75 80
[0660]	Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
[0661]	85	90	95
[0662]	Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser		
[0663]	100	105	110
[0664]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro		
[0665]	115	120	125
[0666]	Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val		
[0667]	130	135	140
[0668]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly		
[0669]	145	150	155 160
[0670]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp		
[0671]	165	170	175

[0672]	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
[0673]	180 185 190
[0674]	Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
[0675]	195 200 205
[0676]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Pro Thr
[0677]	210 215 220
[0678]	His Val Asn Val Ser Val Val Met Ala Glu Val Asp Gly Thr Tyr
[0679]	225 230 235
[0680]	<210> 36
[0681]	<211> 350
[0682]	<212> PRT
[0683]	<213> 人工序列
[0684]	<220>
[0685]	<223> 重组序列
[0686]	<400> 36
[0687]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
[0688]	1 5 10 15
[0689]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
[0690]	20 25 30
[0691]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
[0692]	35 40 45
[0693]	Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
[0694]	50 55 60
[0695]	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
[0696]	65 70 75 80
[0697]	Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
[0698]	85 90 95
[0699]	Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
[0700]	100 105 110
[0701]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
[0702]	115 120 125
[0703]	Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
[0704]	130 135 140
[0705]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
[0706]	145 150 155 160
[0707]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
[0708]	165 170 175
[0709]	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
[0710]	180 185 190
[0711]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
[0712]	195 200 205
[0713]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val Ala

[0714]	210	215	220
[0715]	Leu His Arg Pro Asp Val Tyr Leu Leu Pro Pro Ala Arg Glu Gln Leu		
[0716]	225	230	235
[0717]	Asn Leu Arg Glu Ser Ala Thr Ile Thr Cys Leu Val Thr Gly Phe Ser		
[0718]	245	250	255
[0719]	Pro Ala Asp Val Phe Val Gln Trp Met Gln Arg Gly Gln Pro Leu Ser		
[0720]	260	265	270
[0721]	Pro Glu Lys Tyr Val Thr Ser Ala Pro Met Pro Glu Pro Gln Ala Pro		
[0722]	275	280	285
[0723]	Gly Arg Tyr Phe Ala His Ser Ile Leu Thr Val Ser Glu Glu Glu Trp		
[0724]	290	295	300
[0725]	Asn Thr Gly Glu Thr Tyr Thr Cys Val Ala His Glu Ala Leu Pro Asn		
[0726]	305	310	315
[0727]	Arg Val Thr Glu Arg Thr Val Asp Lys Ser Thr Gly Lys Pro Thr Leu		
[0728]	325	330	335
[0729]	Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Tyr		
[0730]	340	345	350
[0731]	<210> 37		
[0732]	<211> 350		
[0733]	<212> PRT		
[0734]	<213> 人工序列		
[0735]	<220>		
[0736]	<223> 重组序列		
[0737]	<400> 37		
[0738]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe		
[0739]	1	5	10
[0740]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
[0741]	20	25	30
[0742]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val		
[0743]	35	40	45
[0744]	Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
[0745]	50	55	60
[0746]	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
[0747]	65	70	75
[0748]	Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
[0749]	85	90	95
[0750]	Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser		
[0751]	100	105	110
[0752]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro		
[0753]	115	120	125
[0754]	Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val		
[0755]	130	135	140

[0756]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly		
[0757]	145	150	155 160
[0758]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp		
[0759]		165	170 175
[0760]	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp		
[0761]		180	185 190
[0762]	Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His		
[0763]		195	200 205
[0764]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Val Ala		
[0765]	210	215	220
[0766]	Leu His Arg Pro Asp Val Tyr Leu Leu Pro Pro Ala Arg Glu Gln Leu		
[0767]	225	230	235 240
[0768]	Asn Leu Arg Glu Ser Ala Thr Ile Thr Cys Leu Val Thr Gly Phe Ser		
[0769]		245	250 255
[0770]	Pro Ala Asp Val Phe Val Gln Trp Met Gln Arg Gly Gln Pro Leu Ser		
[0771]		260	265 270
[0772]	Pro Glu Lys Tyr Val Thr Ser Ala Pro Met Pro Glu Pro Gln Ala Pro		
[0773]		275	280 285
[0774]	Gly Arg Tyr Phe Ala His Ser Ile Leu Thr Val Ser Glu Glu Glu Trp		
[0775]		290	295 300
[0776]	Asn Thr Gly Glu Thr Tyr Thr Cys Val Ala His Glu Ala Leu Pro Asn		
[0777]	305	310	315 320
[0778]	Arg Val Thr Glu Arg Thr Val Asp Lys Ser Thr Gly Lys Pro Thr Leu		
[0779]		325	330 335
[0780]	Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Tyr		
[0781]		340	345 350
[0782]	<210> 38		
[0783]	<211> 57		
[0784]	<212> DNA		
[0785]	<213> 人工序列		
[0786]	<220>		
[0787]	<223> 重组序列		
[0788]	<400> 38		
[0789]	atgggttgga gcttgattct cctgttcctt gtggcggtgg caacgcgggt gctgagc 57		
[0790]	<210> 39		
[0791]	<211> 19		
[0792]	<212> PRT		
[0793]	<213> 人工序列		
[0794]	<220>		
[0795]	<223> 重组序列		
[0796]	<400> 39		
[0797]	Met Gly Trp Ser Leu Ile Leu Leu Phe Leu Val Ala Val Ala Thr Arg		

[0798]	1	5	10	15
[0799]	Val Leu Ser			
[0800]	<210> 40			
[0801]	<211> 66			
[0802]	<212> DNA			
[0803]	<213> 人工序列			
[0804]	<220>			
[0805]	<223> 重组序列			
[0806]	<400> 40			
[0807]	atggatttcc aagtcagat catctcgttc ctcctcatct ccgcctccgt catcatgtct 60			
[0808]	aggggc 66			
[0809]	<210> 41			
[0810]	<211> 22			
[0811]	<212> PRT			
[0812]	<213> 人工序列			
[0813]	<220>			
[0814]	<223> 重组序列			
[0815]	<400> 41			
[0816]	Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Ile Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser			
[0817]	1	5	10	15
[0818]	Val Leu Met Ser Arg Gly			
[0819]	20			
[0820]	<210> 42			
[0821]	<211> 1359			
[0822]	<212> DNA			
[0823]	<213> 人工序列			
[0824]	<220>			
[0825]	<223> 重组序列			
[0826]	<400> 42			
[0827]	caagtgcagc tgcagcagcc aggagccgaa ctctgaagc ccggtgcttc agtgaagatg 60			
[0828]	tcctgcaaag cctccgggta cactttcacc tcgtacaaca tgcactgggt caagcagacc 120			
[0829]	cccggtagag gactggagtg gatcggcgcc atctaccctg ggaacggaga cacctcctac 180			
[0830]	aaccaaaagt tcaagggaaa ggccacactg accgctgaca agtcgtcttc gaccgcgtac 240			
[0831]	atgcagctgt cctctctgac ttccgaggac agcgtgtgt actactgtgc ccggtccact 300			
[0832]	tactacggcg gagattggta ctttaacgtc tggggagccg gcaccaccgt gctcgtgact 360			
[0833]	gtctcgagtg cttctacaaa gggcccatcg gtcttcccc tggcaccctc ctccaagagc 420			
[0834]	acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaacctgtg 480			
[0835]	acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540			
[0836]	cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600			
[0837]	accagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt cgataagaaa 660			
[0838]	gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaactc 720			
[0839]	ctggggggac cgtcagtcct cctcttcccc caaaaccca aggacacct catgatctcc 780			

[0840]	cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag	840
[0841]	ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag	900
[0842]	cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtctctaccg tctgcacca ggactggctg	960
[0843]	aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa	1020
[0844]	accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc	1080
[0845]	cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctatccc	1140
[0846]	agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg	1200
[0847]	cctcccgctg tggactccga cggctccttc ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag	1260
[0848]	agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcattgaggc tctgcacaac	1320
[0849]	cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaa	1359
[0850]	<210> 43	
[0851]	<211> 639	
[0852]	<212> DNA	
[0853]	<213> 人工序列	
[0854]	<220>	
[0855]	<223> 重组序列	
[0856]	<400> 43	
[0857]	cagattgtgc tgctgcaatc ccctgcgac ctgtcggcct caccggaga aaaggtcacg	60
[0858]	atgacttgcc gcgcttcctc ctccgtgtca tacattcact ggtttcagca gaagccggga	120
[0859]	agcagcccaa agccttgat ctatgccacc tccaacctgg catccggtgt ccccgtcgg	180
[0860]	ttcagcggtg gcgggtccgg aaccagctac tcttgacca ttctgagagt ggaagccgag	240
[0861]	gacgcggcca cctactactg tcagcagtg actagcaacc cgccgacctt cggagggggc	300
[0862]	actaagctgg agatcaaacg tacggtagcg gcccattctg tcttcatctt cccgccatct	360
[0863]	gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc	420
[0864]	agagaggcca aagtacagtg gaaggtgat aacgcctcc aatcggttaa ctcccaggag	480
[0865]	agtgacacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg	540
[0866]	agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcacca tcagggcctg	600
[0867]	agctcgcccg tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgt	639
[0868]	<210> 44	
[0869]	<211> 453	
[0870]	<212> PRT	
[0871]	<213> 人工序列	
[0872]	<220>	
[0873]	<223> 重组序列	
[0874]	<400> 44	
[0875]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala	
[0876]	1 5 10 15	
[0877]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	
[0878]	20 25 30	
[0879]	Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile	
[0880]	35 40 45	
[0881]	Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe	

[0882]	50	55	60
[0883]	Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr		
[0884]	65	70	75
[0885]	Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys		
[0886]	85	90	95
[0887]	Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly		
[0888]	100	105	110
[0889]	Ala Gly Thr Thr Val Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly		
[0890]	115	120	125
[0891]	Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly		
[0892]	130	135	140
[0893]	Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val		
[0894]	145	150	155
[0895]	Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe		
[0896]	165	170	175
[0897]	Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val		
[0898]	180	185	190
[0899]	Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val		
[0900]	195	200	205
[0901]	Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys		
[0902]	210	215	220
[0903]	Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu		
[0904]	225	230	235
[0905]	Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr		
[0906]	245	250	255
[0907]	Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val		
[0908]	260	265	270
[0909]	Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val		
[0910]	275	280	285
[0911]	Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser		
[0912]	290	295	300
[0913]	Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu		
[0914]	305	310	315
[0915]	Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala		
[0916]	325	330	335
[0917]	Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro		
[0918]	340	345	350
[0919]	Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln		
[0920]	355	360	365
[0921]	Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala		
[0922]	370	375	380
[0923]	Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr		

[0924]	385	390	395	400
[0925]	Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu			
[0926]		405	410	415
[0927]	Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser			
[0928]		420	425	430
[0929]	Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser			
[0930]		435	440	445
[0931]	Leu Ser Pro Gly Lys			
[0932]	450			
[0933]	<210> 45			
[0934]	<211> 213			
[0935]	<212> PRT			
[0936]	<213> 人工序列			
[0937]	<220>			
[0938]	<223> 重组序列			
[0939]	<400> 45			
[0940]	Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly			
[0941]	1	5	10	15
[0942]	Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile			
[0943]		20	25	30
[0944]	His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr			
[0945]		35	40	45
[0946]	Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser			
[0947]		50	55	60
[0948]	Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu			
[0949]	65	70	75	80
[0950]	Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro Pro Thr			
[0951]		85	90	95
[0952]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro			
[0953]		100	105	110
[0954]	Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr			
[0955]		115	120	125
[0956]	Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys			
[0957]		130	135	140
[0958]	Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu			
[0959]	145	150	155	160
[0960]	Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser			
[0961]		165	170	175
[0962]	Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala			
[0963]		180	185	190
[0964]	Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe			
[0965]		195	200	205

[0966]	Asn Arg Gly Glu Cys	
[0967]	210	
[0968]	<210> 46	
[0969]	<211> 1413	
[0970]	<212> DNA	
[0971]	<213> 人工序列	
[0972]	<220>	
[0973]	<223> 重组序列	
[0974]	<400> 46	
[0975]	caagtgcagc tgcagcagcc aggagccgaa ctcgtgaagc ccggtgcttc agtgaagatg	60
[0976]	tcctgcaaag cctccgggta cactttcacc tcgtacaaca tgcactgggt caagcagacc	120
[0977]	cccggtagag gactggagtg gatcgggccc atctaccctg ggaacggaga cacctcctac	180
[0978]	aacccaaagt tcaaggaaa ggccacactg accgctgaca agtcgtcctc gaccgcgtac	240
[0979]	atgcagctgt cctctctgac ttccgaggac agcgtgtgt actactgtgc ccggtccact	300
[0980]	tactacggcg gagattggtg ctttaacgtc tggggagccg gcaccaccgt gctcgtgact	360
[0981]	gtctcgagtg cttctacaaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc	420
[0982]	acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctgggtcaagg actacttccc cgaacctgtg	480
[0983]	acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta	540
[0984]	cagtccctcag gactctactc cctcagcagc gtgggtgaccg tgccctccag cagcttgggc	600
[0985]	accagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt cgataagaaa	660
[0986]	gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgccccagc acctgaactc	720
[0987]	ctggggggac cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaacca aggacaccct catgatctcc	780
[0988]	cggaccctcg aggtcatatg cgtgggtggtg gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag	840
[0989]	ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcc aagacaaagcc gcgggaggag	900
[0990]	cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcttcaccg tcctgcacca ggactggctg	960
[0991]	aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa	1020
[0992]	accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc	1080
[0993]	cgggatgagc tgaccaagaa ccaggctcagc ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctatccc	1140
[0994]	agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg	1200
[0995]	cctcccgtgc tggactccga cggtccttc ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag	1260
[0996]	agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcattgaggc tctgcacaac	1320
[0997]	cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaac cgaccctgta taacgtgagc	1380
[0998]	ctggatgatga gcgataccgc gggcacctgc tat	1413
[0999]	<210> 47	
[1000]	<211> 639	
[1001]	<212> DNA	
[1002]	<213> 人工序列	
[1003]	<220>	
[1004]	<223> 重组序列	
[1005]	<400> 47	
[1006]	cagattgtgc tgtcgcaatc ccctgcgac ctgtcggcct caccgggaga aaaggtcacg	60
[1007]	atgacttgcc gcgtctcctc ctccgtgtca tacattcact ggtttcagca gaagccggga	120

[1008]	agcagcccaa agccttgat ctatgccacc tccaacctgg catccggtgt ccccgtcgg	180
[1009]	ttcagcggtg ggggtccgg aaccagctac tccttgacca tttcgagagt ggaagccgag	240
[1010]	gacgcggcca cctactactg tcagcagtgg actagcaacc cgccgacctt cggagggggc	300
[1011]	actaagctgg agatcaaacg tacggtagcg gcccacatctg tcttcattct cccgccatct	360
[1012]	gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc	420
[1013]	agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag	480
[1014]	agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgtg	540
[1015]	agcaaagcag actacagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg	600
[1016]	agctcgcccg tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgt	639
[1017]	<210>	48
[1018]	<211>	471
[1019]	<212>	PRT
[1020]	<213>	人工序列
[1021]	<220>	
[1022]	<223>	重组序列
[1023]	<400>	48
[1024]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala	
[1025]	1 5 10 15	
[1026]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	
[1027]	20 25 30	
[1028]	Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile	
[1029]	35 40 45	
[1030]	Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe	
[1031]	50 55 60	
[1032]	Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr	
[1033]	65 70 75 80	
[1034]	Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys	
[1035]	85 90 95	
[1036]	Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly	
[1037]	100 105 110	
[1038]	Ala Gly Thr Thr Val Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly	
[1039]	115 120 125	
[1040]	Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly	
[1041]	130 135 140	
[1042]	Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val	
[1043]	145 150 155 160	
[1044]	Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe	
[1045]	165 170 175	
[1046]	Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val	
[1047]	180 185 190	
[1048]	Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val	
[1049]	195 200 205	

[1050]	Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
[1051]	210 215 220
[1052]	Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
[1053]	225 230 235 240
[1054]	Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
[1055]	245 250 255
[1056]	Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
[1057]	260 265 270
[1058]	Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
[1059]	275 280 285
[1060]	Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
[1061]	290 295 300
[1062]	Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
[1063]	305 310 315 320
[1064]	Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
[1065]	325 330 335
[1066]	Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
[1067]	340 345 350
[1068]	Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
[1069]	355 360 365
[1070]	Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
[1071]	370 375 380
[1072]	Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
[1073]	385 390 395 400
[1074]	Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
[1075]	405 410 415
[1076]	Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
[1077]	420 425 430
[1078]	Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
[1079]	435 440 445
[1080]	Leu Ser Pro Gly Lys Pro Thr Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser
[1081]	450 455 460
[1082]	Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
[1083]	465 470
[1084]	<210> 49
[1085]	<211> 213
[1086]	<212> PRT
[1087]	<213> 人工序列
[1088]	<220>
[1089]	<223> 重组序列
[1090]	<400> 49
[1091]	Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly

[1092]	1	5	10	15
[1093]	Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile			
[1094]		20	25	30
[1095]	His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr			
[1096]		35	40	45
[1097]	Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser			
[1098]		50	55	60
[1099]	Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu			
[1100]	65	70	75	80
[1101]	Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro Pro Thr			
[1102]		85	90	95
[1103]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro			
[1104]		100	105	110
[1105]	Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr			
[1106]		115	120	125
[1107]	Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys			
[1108]		130	135	140
[1109]	Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu			
[1110]	145	150	155	160
[1111]	Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser			
[1112]		165	170	175
[1113]	Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala			
[1114]		180	185	190
[1115]	Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe			
[1116]		195	200	205
[1117]	Asn Arg Gly Glu Cys			
[1118]	210			
[1119]	<210> 50			
[1120]	<211> 1413			
[1121]	<212> DNA			
[1122]	<213> 人工序列			
[1123]	<220>			
[1124]	<223> 重组序列			
[1125]	<400> 50			
[1126]	caagtgcagc tgcagcagcc aggagccgaa ctcgtgaagc ccggtgcttc agtgaagatg 60			
[1127]	tcctgcaaag cctccgggta cactttcacc tcgtacaaca tgcactgggt caagcagacc 120			
[1128]	cccggtagag gactggagtg gatcggcgcc atctaccctg ggaacggaga cacctcctac 180			
[1129]	aacaaaaagt tcaaggaaa ggccacactg accgctgaca agtcgtctc gaccgcgtac 240			
[1130]	atgcagctgt cctctctgac ttccgaggac agcgtgtgt actactgtgc ccggtccact 300			
[1131]	tactacggcg gagattggta ctttaacgtc tggggagccg gcaccaccgt gctcgtgact 360			
[1132]	gtctcgagtg cttctacaaa gggcccatcg gtcttcccc tggcaccctc ctccaagagc 420			
[1133]	acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctgggtcaagg actacttccc cgaacctgtg 480			

[1134]	acgggtgctgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta	540
[1135]	cagtccctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc	600
[1136]	accagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt cgataagaaa	660
[1137]	gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaactc	720
[1138]	ctggggggac cgtcagtcctt cctcttcccc caaaaacca aggacaccct catgatctcc	780
[1139]	cggacccttg aggtcacatg cgtgggtgtg gacgtgagcc acgaagaccg tgaggtcaag	840
[1140]	ttcaactggg acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag	900
[1141]	cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtctctaccg tcctgcacca ggactggctg	960
[1142]	aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa	1020
[1143]	accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc	1080
[1144]	cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaagg cttctatccc	1140
[1145]	agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg	1200
[1146]	cctcccgctg tggactccga cggctccttc ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag	1260
[1147]	agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac	1320
[1148]	cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaac cgaccctgta taacgtgagc	1380
[1149]	ctggtgatga gcgataccgc gggcaccagc tat	1413
[1150]	<210> 51	
[1151]	<211> 639	
[1152]	<212> DNA	
[1153]	<213> 人工序列	
[1154]	<220>	
[1155]	<223> 重组序列	
[1156]	<400> 51	
[1157]	cagattgtgc tgctgcaate ccctgcgac cgtctggcct caccgggaga aaaggtcacg	60
[1158]	atgacttgcc gcgcttcctc ctccgtgtca tacattcaact ggtttcagca gaagccggga	120
[1159]	agcagcccaa agccttgat ctatgccacc tccaacctgg catccggtgt ccccgctcgg	180
[1160]	ttcagcggta gcgggtccgg aaccagctac tccttgacca ttctgagagt ggaagccgag	240
[1161]	gacgcggcca cctactactg tcagcagtgg actagcaacc cgccgacctt cggagggggc	300
[1162]	actaagctgg agatcaaagc tacggtagcg gcccatctg tcttcatctt cccgccatct	360
[1163]	gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc	420
[1164]	agagaggcca aagtacagtg gaaggtgat aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag	480
[1165]	agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg	540
[1166]	agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcacca tcagggctg	600
[1167]	agctcgcccg tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgt	639
[1168]	<210> 52	
[1169]	<211> 471	
[1170]	<212> PRT	
[1171]	<213> 人工序列	
[1172]	<220>	
[1173]	<223> 重组序列	
[1174]	<400> 52	
[1175]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala	

[1176]	1	5	10	15
[1177]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr			
[1178]	20	25	30	
[1179]	Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile			
[1180]	35	40	45	
[1181]	Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe			
[1182]	50	55	60	
[1183]	Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr			
[1184]	65	70	75	80
[1185]	Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys			
[1186]	85	90	95	
[1187]	Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly			
[1188]	100	105	110	
[1189]	Ala Gly Thr Thr Val Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly			
[1190]	115	120	125	
[1191]	Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly			
[1192]	130	135	140	
[1193]	Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val			
[1194]	145	150	155	160
[1195]	Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe			
[1196]	165	170	175	
[1197]	Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val			
[1198]	180	185	190	
[1199]	Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val			
[1200]	195	200	205	
[1201]	Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys			
[1202]	210	215	220	
[1203]	Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu			
[1204]	225	230	235	240
[1205]	Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr			
[1206]	245	250	255	
[1207]	Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val			
[1208]	260	265	270	
[1209]	Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val			
[1210]	275	280	285	
[1211]	Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser			
[1212]	290	295	300	
[1213]	Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu			
[1214]	305	310	315	320
[1215]	Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala			
[1216]	325	330	335	
[1217]	Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro			

[1218]	340	345	350
[1219]	Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln		
[1220]	355	360	365
[1221]	Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala		
[1222]	370	375	380
[1223]	Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr		
[1224]	385	390	395
[1225]	Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu		
[1226]	405	410	415
[1227]	Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser		
[1228]	420	425	430
[1229]	Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser		
[1230]	435	440	445
[1231]	Leu Ser Pro Gly Lys Pro Thr Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser		
[1232]	450	455	460
[1233]	Asp Thr Ala Gly Thr Ser Tyr		
[1234]	465	470	
[1235]	<210> 53		
[1236]	<211> 213		
[1237]	<212> PRT		
[1238]	<213> 人工序列		
[1239]	<220>		
[1240]	<223> 重组序列		
[1241]	<400> 53		
[1242]	Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly		
[1243]	1	5	10
[1244]	Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile		
[1245]	20	25	30
[1246]	His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr		
[1247]	35	40	45
[1248]	Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser		
[1249]	50	55	60
[1250]	Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu		
[1251]	65	70	75
[1252]	Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro Pro Thr		
[1253]	85	90	95
[1254]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro		
[1255]	100	105	110
[1256]	Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr		
[1257]	115	120	125
[1258]	Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys		
[1259]	130	135	140

[1260]	Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
[1261]	145 150 155 160
[1262]	Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
[1263]	165 170 175
[1264]	Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
[1265]	180 185 190
[1266]	Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
[1267]	195 200 205
[1268]	Asn Arg Gly Glu Cys
[1269]	210
[1270]	<210> 54
[1271]	<211> 57
[1272]	<212> DNA
[1273]	<213> 人工序列
[1274]	<220>
[1275]	<223> 重组序列
[1276]	<400> 54
[1277]	atggagtgga gctgggtcctt tctgttcttc ctctccgtga ccactggggt tcatagc 57
[1278]	<210> 55
[1279]	<211> 19
[1280]	<212> PRT
[1281]	<213> 人工序列
[1282]	<220>
[1283]	<223> 重组序列
[1284]	<400> 55
[1285]	Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
[1286]	1 5 10 15
[1287]	Val His Ser
[1288]	<210> 56
[1289]	<211> 60
[1290]	<212> DNA
[1291]	<213> 人工序列
[1292]	<220>
[1293]	<223> 重组序列
[1294]	<400> 56
[1295]	atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60
[1296]	<210> 57
[1297]	<211> 19
[1298]	<212> PRT
[1299]	<213> 人工序列
[1300]	<220>
[1301]	<223> 重组序列

[1302]	<400> 57	
[1303]	Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln	
[1304]	1 5 10 15	
[1305]	Thr Arg Cys	
[1306]	<210> 58	
[1307]	<211> 1350	
[1308]	<212> DNA	
[1309]	<213> 人工序列	
[1310]	<220>	
[1311]	<223> 重组序列	
[1312]	<400> 58	
[1313]	gaagtgcagc tgggtggaatc aggtggggga ttggttcaac ctggaggaag tctccgtctg	60
[1314]	tcttgtgcag cctctgggtt caacatcaag gatacctaca tacactgggt gagacaggca	120
[1315]	ccaggtaaag gattggagtg ggtggcaagg atctacccta ccaatggcta caccgatat	180
[1316]	gccgacagtg tgaaaggcag gtacacgatt tccgctgaca caagcaagaa cacagcctac	240
[1317]	ctgcagatga actcactgag agcagaggat acggctgtct attactgtct tagatgggga	300
[1318]	ggggacgggt tctacgtat ggactattgg ggacaggga ctcttgtgac agtctcgagt	360
[1319]	gcttctacaa agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg	420
[1320]	ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaacctgt gacggtgtcg	480
[1321]	tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgtcct acagtctctca	540
[1322]	ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc	600
[1323]	tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tcgataagaa agttgagccc	660
[1324]	aaatcttgtg acaaaactca cacatgcca ccgtgccag cacctgaact cctgggggga	720
[1325]	ccgtcagtct tctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct	780
[1326]	gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg	840
[1327]	tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac	900
[1328]	agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag	960
[1329]	gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc	1020
[1330]	aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggatgag	1080
[1331]	ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc	1140
[1332]	gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccggtg	1200
[1333]	ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg	1260
[1334]	cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacag	1320
[1335]	cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa	1350
[1336]	<210> 59	
[1337]	<211> 642	
[1338]	<212> DNA	
[1339]	<213> 人工序列	
[1340]	<220>	
[1341]	<223> 重组序列	
[1342]	<400> 59	
[1343]	gatatccaga tgactcagag tccaagtagt ctcagtcca gtgtaggtga tagggtaact	60

[1344]	atcacttgtc gtgccagtca ggatgttaat actgctgtag cctggatatca gcagaaacca	120
[1345]	ggtaaagccc caaaactact catctattcg gcctccttcc tctactctgg agtaccatct	180
[1346]	agattcagtg gtagcagaag tggtagtgat ttactctga ctatcagtag tctccagcca	240
[1347]	gaagatttcg ccacttacta ctgccagcaa cattatacta ctctcccccac gttcggtcag	300
[1348]	ggtactaaag tagaaatcaa acgtacggta gcggcccccac ctgtcttcat cttcccgcga	360
[1349]	tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttggtg gcctgctgaa taacttctat	420
[1350]	cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag	480
[1351]	gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg	540
[1352]	ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc	600
[1353]	ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt	642
[1354]	<210> 60	
[1355]	<211> 450	
[1356]	<212> PRT	
[1357]	<213> 人工序列	
[1358]	<220>	
[1359]	<223> 重组序列	
[1360]	<400> 60	
[1361]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[1362]	1 5 10 15	
[1363]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr	
[1364]	20 25 30	
[1365]	Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[1366]	35 40 45	
[1367]	Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val	
[1368]	50 55 60	
[1369]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr	
[1370]	65 70 75 80	
[1371]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[1372]	85 90 95	
[1373]	Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln	
[1374]	100 105 110	
[1375]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val	
[1376]	115 120 125	
[1377]	Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala	
[1378]	130 135 140	
[1379]	Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser	
[1380]	145 150 155 160	
[1381]	Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val	
[1382]	165 170 175	
[1383]	Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro	
[1384]	180 185 190	
[1385]	Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys	

[1386]	195	200	205
[1387]	Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp		
[1388]	210	215	220
[1389]	Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly		
[1390]	225	230	235
[1391]	Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile		
[1392]	245	250	255
[1393]	Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu		
[1394]	260	265	270
[1395]	Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His		
[1396]	275	280	285
[1397]	Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg		
[1398]	290	295	300
[1399]	Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys		
[1400]	305	310	315
[1401]	Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu		
[1402]	325	330	335
[1403]	Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr		
[1404]	340	345	350
[1405]	Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu		
[1406]	355	360	365
[1407]	Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp		
[1408]	370	375	380
[1409]	Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val		
[1410]	385	390	395
[1411]	Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp		
[1412]	405	410	415
[1413]	Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His		
[1414]	420	425	430
[1415]	Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro		
[1416]	435	440	445
[1417]	Gly Lys		
[1418]	450		
[1419]	<210> 61		
[1420]	<211> 214		
[1421]	<212> PRT		
[1422]	<213> 人工序列		
[1423]	<220>		
[1424]	<223> 重组序列		
[1425]	<400> 61		
[1426]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
[1427]	1	5	10
			15

[1428]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala	
[1429]	20	25 30
[1430]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[1431]	35	40 45
[1432]	Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[1433]	50	55 60
[1434]	Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[1435]	65	70 75 80
[1436]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro	
[1437]	85	90 95
[1438]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala	
[1439]	100	105 110
[1440]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly	
[1441]	115	120 125
[1442]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala	
[1443]	130	135 140
[1444]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln	
[1445]	145	150 155 160
[1446]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser	
[1447]	165	170 175
[1448]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr	
[1449]	180	185 190
[1450]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser	
[1451]	195	200 205
[1452]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys	
[1453]	210	
[1454]	<210> 62	
[1455]	<211> 1404	
[1456]	<212> DNA	
[1457]	<213> 人工序列	
[1458]	<220>	
[1459]	<223> 重组序列	
[1460]	<400> 62	
[1461]	gaagtcgacg tgggtggaatc aggtggggga ttggttcaac ctggaggaag tctccgtctg	60
[1462]	tcttgtgcag cctctgggtt caacatcaag gatactaca tacactgggt gagacaggca	120
[1463]	ccaggtaaag gattggagtg ggtggcaagg atctacccta ccaatggcta cacccgatat	180
[1464]	gccgacagtg tgaaaggcag gttcacgatt tccgtgaca caagcaagaa cacagcctac	240
[1465]	ctgcagatga actcactgcg agcagaggat acggctgtct attactgtc tagatgggga	300
[1466]	ggggacgggt tctacgtat ggactattgg ggacaggga ctcttgtgac agtctcgagt	360
[1467]	gcttctacaa agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg	420
[1468]	ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaacctgt gacggtgtcg	480
[1469]	tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgtcct acagtctca	540

[1470]	ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc	600
[1471]	tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tcgataagaa agttgagccc	660
[1472]	aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga	720
[1473]	ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct	780
[1474]	gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg	840
[1475]	tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac	900
[1476]	agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcttgacc aggactggct gaatggcaag	960
[1477]	gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc	1020
[1478]	aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggatgag	1080
[1479]	ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc	1140
[1480]	gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccggt	1200
[1481]	ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg	1260
[1482]	cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacag	1320
[1483]	cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa ccgacctgt ataacgtgag cctggtgatg	1380
[1484]	agcgataccg cgggcacctg ctat	1404
[1485]	<210> 63	
[1486]	<211> 642	
[1487]	<212> DNA	
[1488]	<213> 人工序列	
[1489]	<220>	
[1490]	<223> 重组序列	
[1491]	<400> 63	
[1492]	gatatccaga tgactcagag tccaagtagt ctcagtgccg gtgtaggtga tagggtaact	60
[1493]	atcacttgtc gtgccagtca ggatgttaat actgctgtag cctggtatca gcagaaacca	120
[1494]	ggtaaagccc caaaactact catctattcg gcctccttcc tctactctgg agtaccatct	180
[1495]	agattcagtg gtagcagaag tggtactgat ttactctga ctatcagtag tctccagcca	240
[1496]	gaagatttcg ccacttacta ctgccagcaa cattatacta ctctccac gttcggtcag	300
[1497]	ggtactaaag tagaaatcaa acgtacggtg gcggcccat ctgtcttcat ctcccgcca	360
[1498]	tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgtgaa taacttctat	420
[1499]	cccagagagg ccaaagtaca gtggaagtg gataacgccc tccaatcggg taactccag	480
[1500]	gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg	540
[1501]	ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc	600
[1502]	ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt	642
[1503]	<210> 64	
[1504]	<211> 468	
[1505]	<212> PRT	
[1506]	<213> 人工序列	
[1507]	<220>	
[1508]	<223> 重组序列	
[1509]	<400> 64	
[1510]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[1511]	1 5 10 15	

[1512]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Asn	Ile	Lys	Asp	Thr
[1513]				20					25					30		
[1514]	Tyr	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[1515]			35					40					45			
[1516]	Ala	Arg	Ile	Tyr	Pro	Thr	Asn	Gly	Tyr	Thr	Arg	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
[1517]		50					55					60				
[1518]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Thr	Ala	Tyr
[1519]	65					70				75					80	
[1520]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[1521]				85					90					95		
[1522]	Ser	Arg	Trp	Gly	Gly	Asp	Gly	Phe	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
[1523]			100						105					110		
[1524]	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val
[1525]		115						120					125			
[1526]	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala
[1527]		130					135					140				
[1528]	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser
[1529]	145					150				155				160		
[1530]	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val
[1531]			165						170					175		
[1532]	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro
[1533]			180						185					190		
[1534]	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys
[1535]		195						200				205				
[1536]	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp
[1537]		210					215				220					
[1538]	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly
[1539]	225				230					235				240		
[1540]	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile
[1541]			245						250					255		
[1542]	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu
[1543]			260					265						270		
[1544]	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His
[1545]		275					280					285				
[1546]	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg
[1547]		290					295					300				
[1548]	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys
[1549]	305				310					315				320		
[1550]	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu
[1551]			325					330						335		
[1552]	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr
[1553]			340					345						350		

[1554]	Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
[1555]	355 360 365
[1556]	Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[1557]	370 375 380
[1558]	Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[1559]	385 390 395 400
[1560]	Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[1561]	405 410 415
[1562]	Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[1563]	420 425 430
[1564]	Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[1565]	435 440 445
[1566]	Gly Lys Pro Thr Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala
[1567]	450 455 460
[1568]	Gly Thr Cys Tyr
[1569]	465
[1570]	<210> 65
[1571]	<211> 214
[1572]	<212> PRT
[1573]	<213> 人工序列
[1574]	<220>
[1575]	<223> 重组序列
[1576]	<400> 65
[1577]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[1578]	1 5 10 15
[1579]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
[1580]	20 25 30
[1581]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[1582]	35 40 45
[1583]	Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[1584]	50 55 60
[1585]	Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[1586]	65 70 75 80
[1587]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
[1588]	85 90 95
[1589]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[1590]	100 105 110
[1591]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[1592]	115 120 125
[1593]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[1594]	130 135 140
[1595]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

[1596]	145	150	155	160
[1597]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser			
[1598]		165	170	175
[1599]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr			
[1600]		180	185	190
[1601]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser			
[1602]		195	200	205
[1603]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
[1604]	210			
[1605]	<210> 66			
[1606]	<211> 1404			
[1607]	<212> DNA			
[1608]	<213> 人工序列			
[1609]	<220>			
[1610]	<223> 重组序列			
[1611]	<400> 66			
[1612]	gaagtgcagc tgggtggaatc aggtggggga ttggttcaac ctggaggaag tctccgtctg	60		
[1613]	tcttgtgcag cctctgggtt caacatcaag gatactaca tacactgggt gagacaggca	120		
[1614]	ccaggtaaag gattggagtg ggtggcaagg atctacccta ccaatggcta caccgatata	180		
[1615]	gccgacagtg tgaaaggcag gtacacgatt tccgctgaca caagcaagaa cacagcctac	240		
[1616]	ctgcagatga actcactgcg agcagaggat acggctgtct attactgtct tagatgggga	300		
[1617]	ggggacgggt tctacgtat ggactattgg ggacaggga ctcttgtgac agtctcgagt	360		
[1618]	gcttctacaa agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg	420		
[1619]	ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaacctgt gacggtgtcg	480		
[1620]	tggaactcag gcgcctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgtcct acagtctca	540		
[1621]	ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc	600		
[1622]	tacatctgca acgtgaatca caagccagc aacaccaagg tcgataagaa agttgagccc	660		
[1623]	aaatcttgatg acaaaactca cacatgcca ccgtgccag cacctgaact cctgggggga	720		
[1624]	ccgtcagttc tctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcattgatct ccggaccct	780		
[1625]	gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg	840		
[1626]	tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac	900		
[1627]	agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag	960		
[1628]	gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc	1020		
[1629]	aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggatgag	1080		
[1630]	ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc	1140		
[1631]	gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg	1200		
[1632]	ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg	1260		
[1633]	cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccaactacag	1320		
[1634]	cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa ccgacctgt ataactgtag cctggtgatg	1380		
[1635]	agcgataccg cgggcaccag ctat	1404		
[1636]	<210> 67			
[1637]	<211> 642			

[1638]	<212> DNA
[1639]	<213> 人工序列
[1640]	<220>
[1641]	<223> 重组序列
[1642]	<400> 67
[1643]	gatatccaga tgactcagag tccaagtagt ctcagtgccg gtgtaggtga tagggtaact 60
[1644]	atcacttgtc gtgccagtca ggatgttaat actgctgtag cctgggtatca gcagaaacca 120
[1645]	ggtaaagccc caaaactact catctattcg gcctccttcc tctactctgg agtaccatct 180
[1646]	agattcagtg gtagcagaag tggtagtgat ttactctga ctatcagtag tctccagcca 240
[1647]	gaagatttcg ccacttacta ctgccagcaa cattatacta ctctcccccac gttcgggtcag 300
[1648]	ggtactaaag tagaaatcaa acgtacggta gcggcccccac ctgtcttcat cttcccgcca 360
[1649]	tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgtgaa taacttctat 420
[1650]	cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
[1651]	gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
[1652]	ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
[1653]	ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642
[1654]	<210> 68
[1655]	<211> 468
[1656]	<212> PRT
[1657]	<213> 人工序列
[1658]	<220>
[1659]	<223> 重组序列
[1660]	<400> 68
[1661]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1662]	1 5 10 15
[1663]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
[1664]	20 25 30
[1665]	Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1666]	35 40 45
[1667]	Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
[1668]	50 55 60
[1669]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
[1670]	65 70 75 80
[1671]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1672]	85 90 95
[1673]	Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[1674]	100 105 110
[1675]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[1676]	115 120 125
[1677]	Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[1678]	130 135 140
[1679]	Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

[1680]	145	150	155	160
[1681]	Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val			
[1682]		165	170	175
[1683]	Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro			
[1684]		180	185	190
[1685]	Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys			
[1686]		195	200	205
[1687]	Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp			
[1688]		210	215	220
[1689]	Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly			
[1690]	225	230	235	240
[1691]	Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile			
[1692]		245	250	255
[1693]	Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu			
[1694]		260	265	270
[1695]	Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His			
[1696]		275	280	285
[1697]	Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg			
[1698]		290	295	300
[1699]	Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys			
[1700]	305	310	315	320
[1701]	Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu			
[1702]		325	330	335
[1703]	Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr			
[1704]		340	345	350
[1705]	Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu			
[1706]		355	360	365
[1707]	Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp			
[1708]		370	375	380
[1709]	Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val			
[1710]	385	390	395	400
[1711]	Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp			
[1712]		405	410	415
[1713]	Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His			
[1714]		420	425	430
[1715]	Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro			
[1716]		435	440	445
[1717]	Gly Lys Pro Thr Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala			
[1718]		450	455	460
[1719]	Gly Thr Ser Tyr			
[1720]	465			
[1721]	<210> 69			

[1722]	<211>	214
[1723]	<212>	PRT
[1724]	<213>	人工序列
[1725]	<220>	
[1726]	<223>	重组序列
[1727]	<400>	69
[1728]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[1729]	1 5 10 15	
[1730]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala	
[1731]	20 25 30	
[1732]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[1733]	35 40 45	
[1734]	Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[1735]	50 55 60	
[1736]	Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[1737]	65 70 75 80	
[1738]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro	
[1739]	85 90 95	
[1740]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala	
[1741]	100 105 110	
[1742]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly	
[1743]	115 120 125	
[1744]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala	
[1745]	130 135 140	
[1746]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln	
[1747]	145 150 155 160	
[1748]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser	
[1749]	165 170 175	
[1750]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr	
[1751]	180 185 190	
[1752]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser	
[1753]	195 200 205	
[1754]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys	
[1755]	210	

铰链-Fc-附属物 -C575S

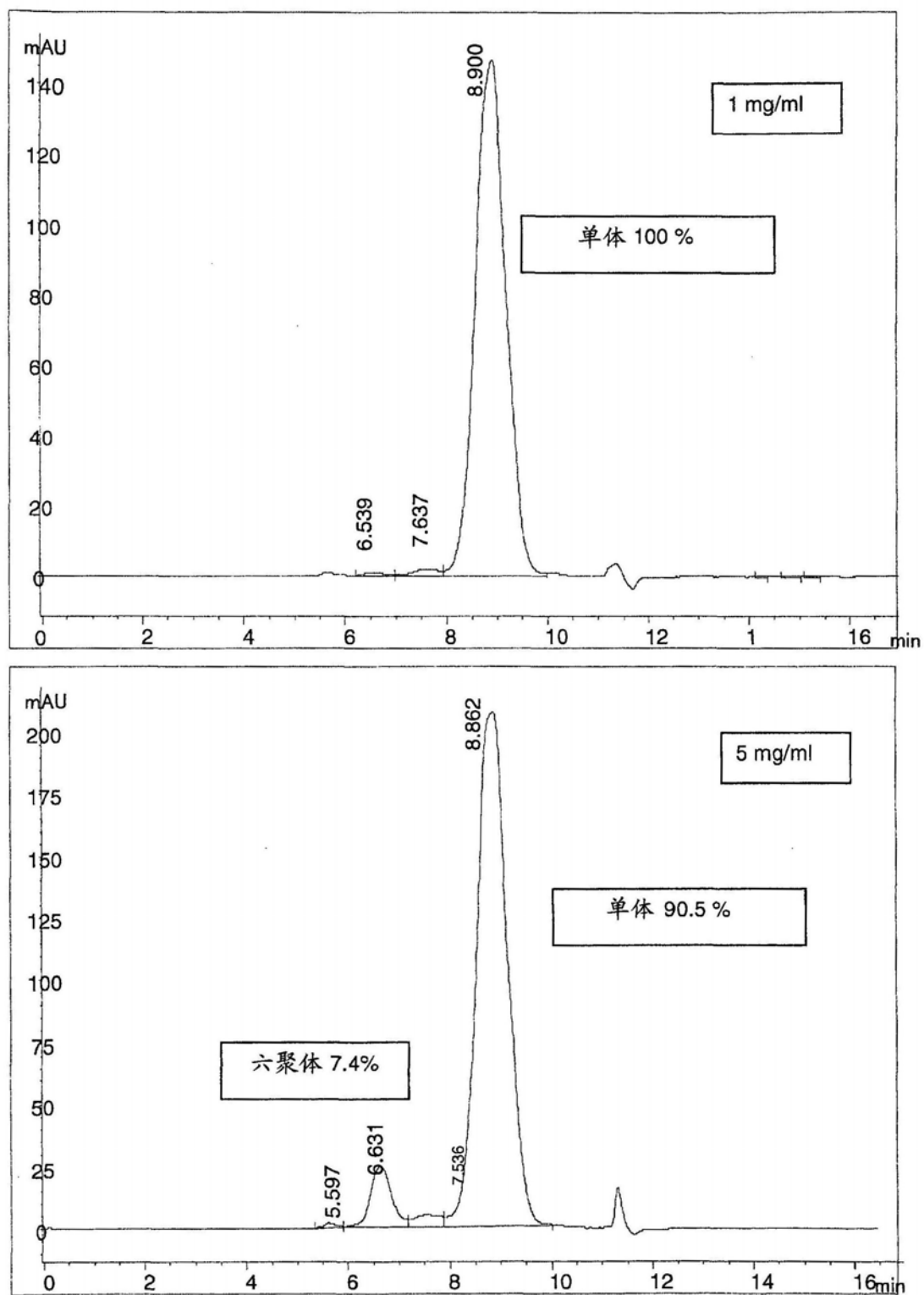


图1(a)

铰链-Fc-附属物 -C575S

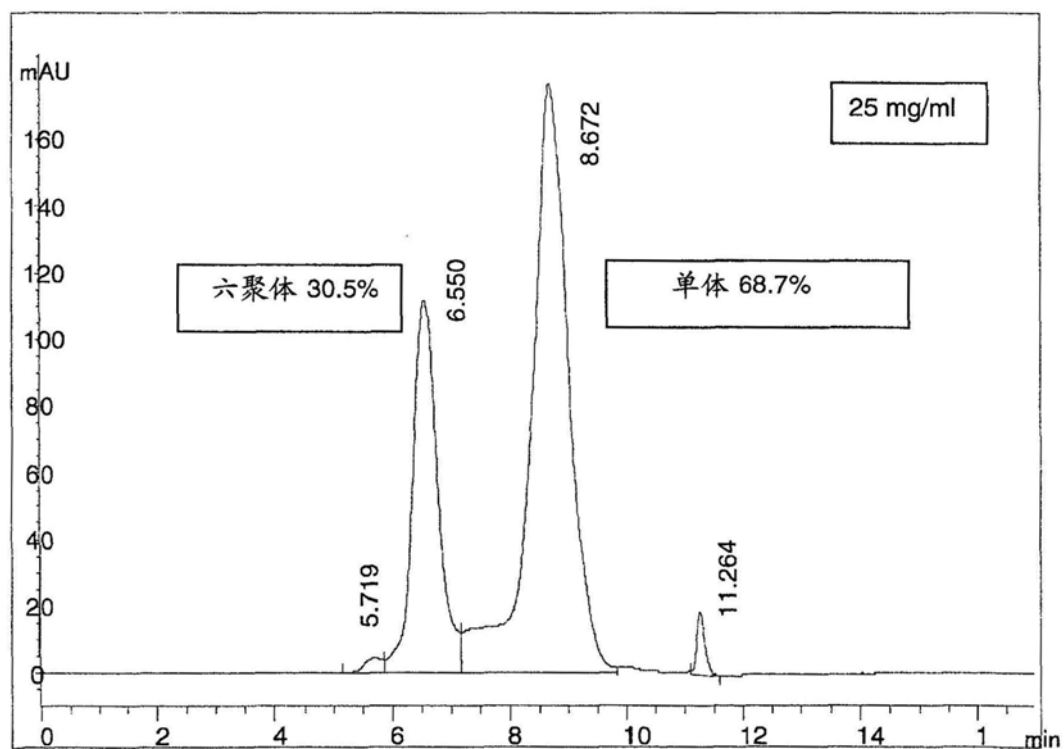
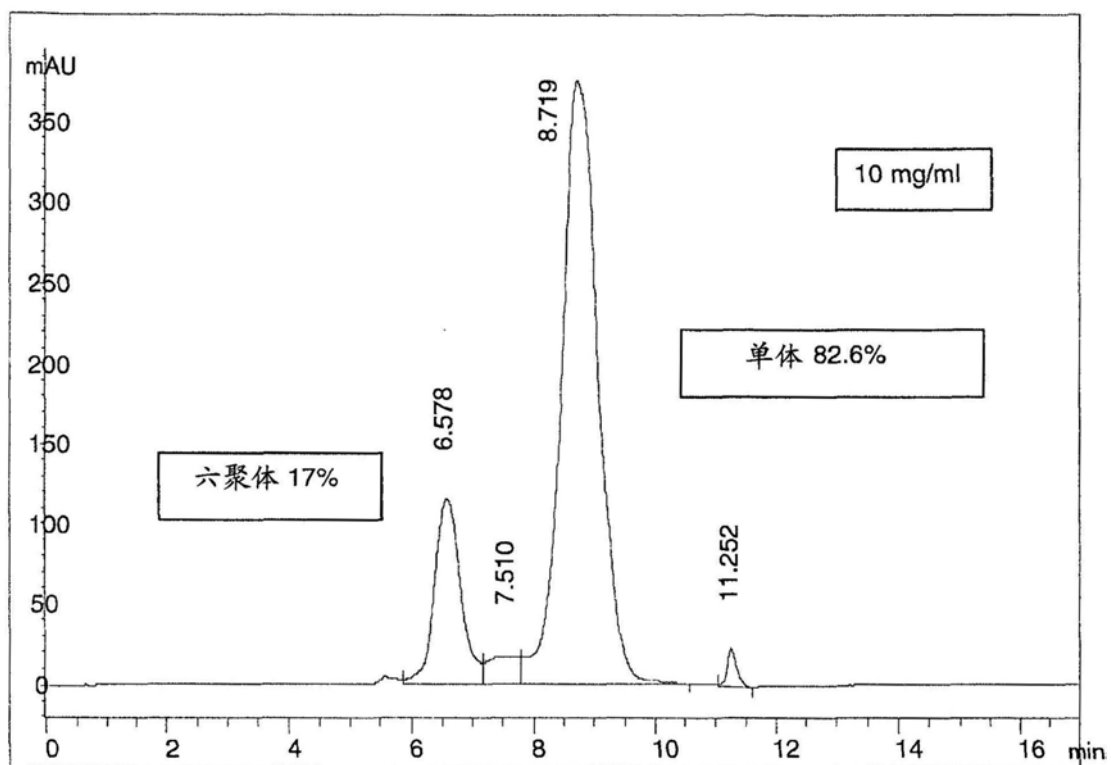


图1(a) 续

铰链-Fc-附属物 -C575S

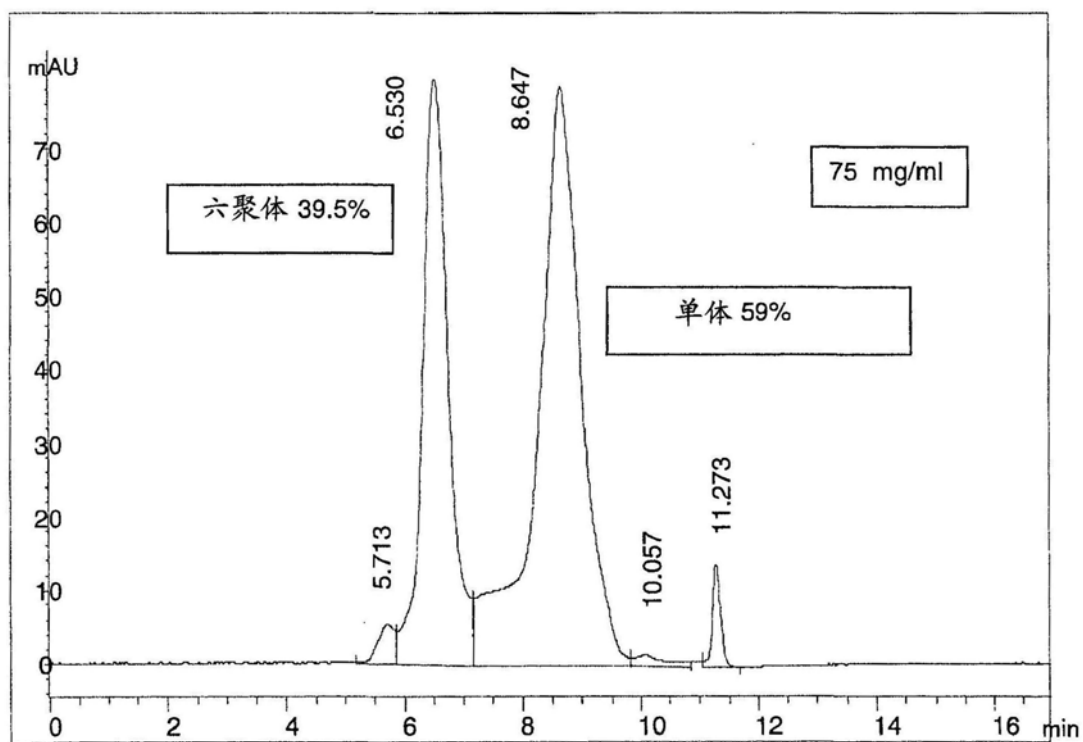
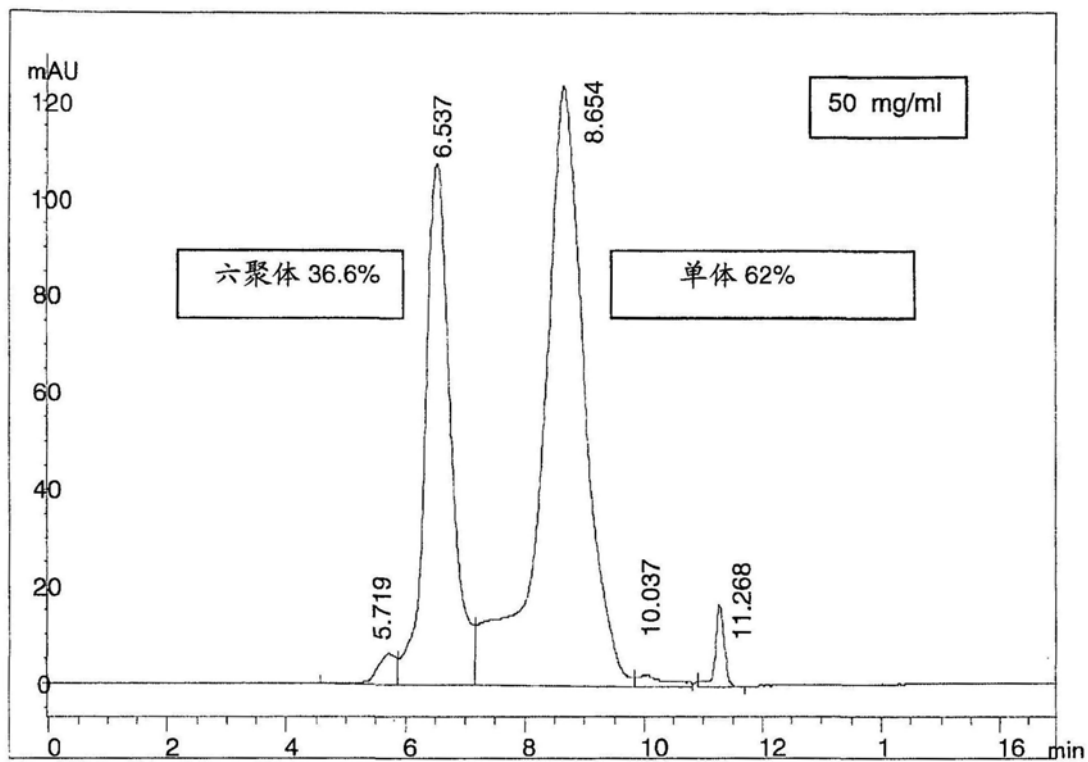


图1 (a)

铰链-Fc-附属物 -C575S

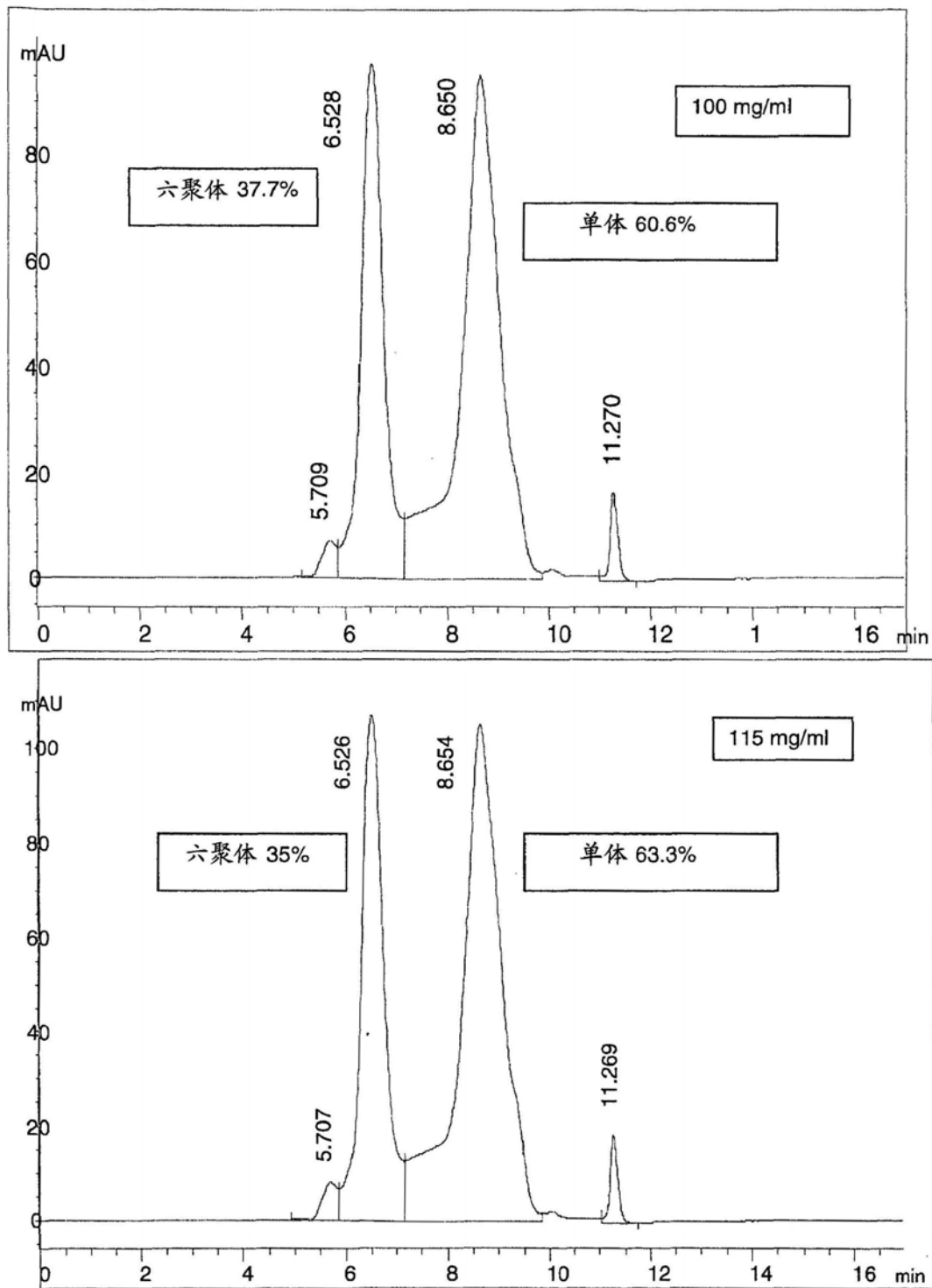


图1(a) 续

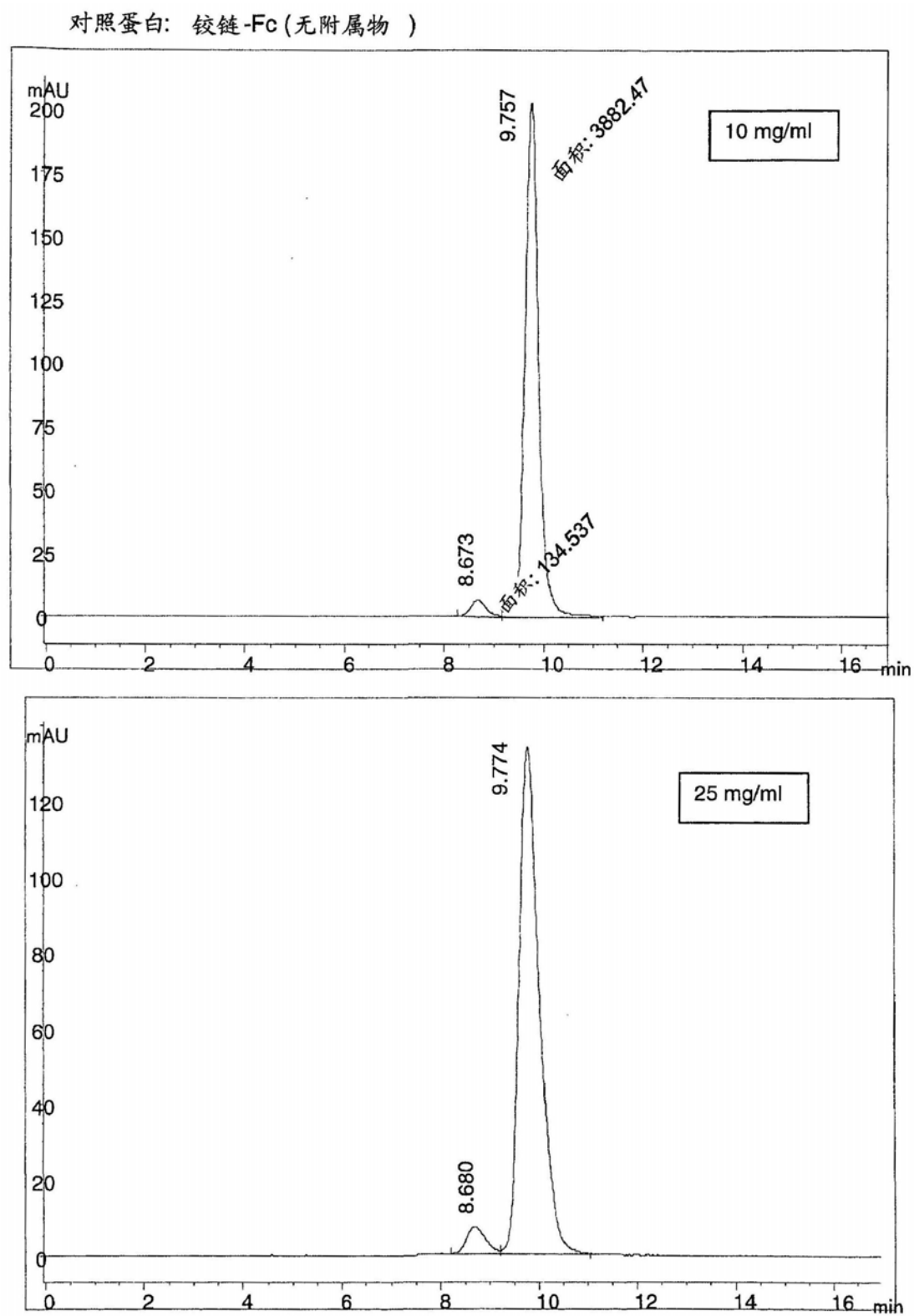


图1 (b)

对照蛋白: 铰链-Fc (无附属物)

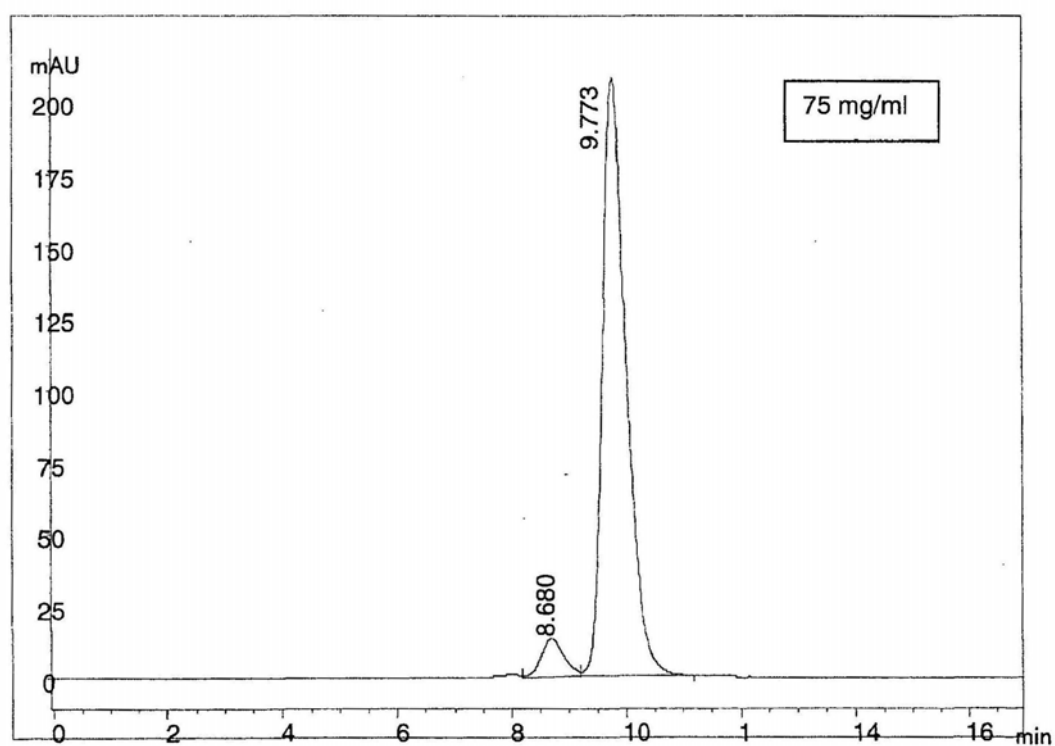
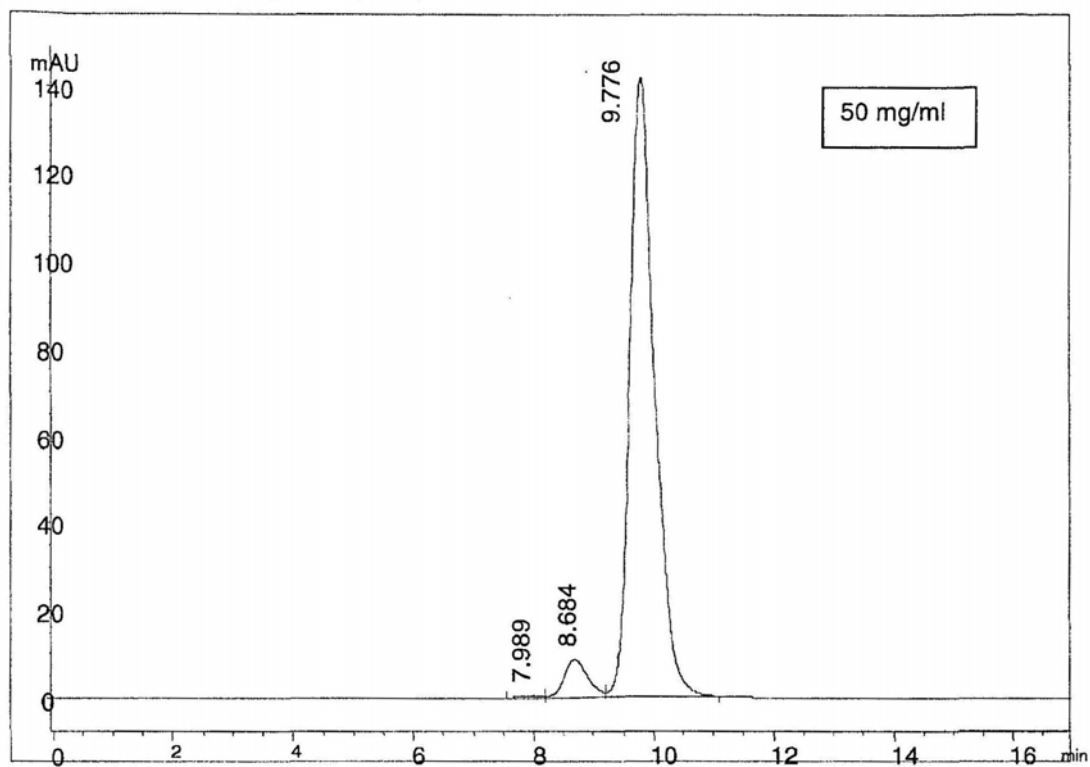


图1 (b) 续

对照蛋白: 铰链-Fc(无附属物)

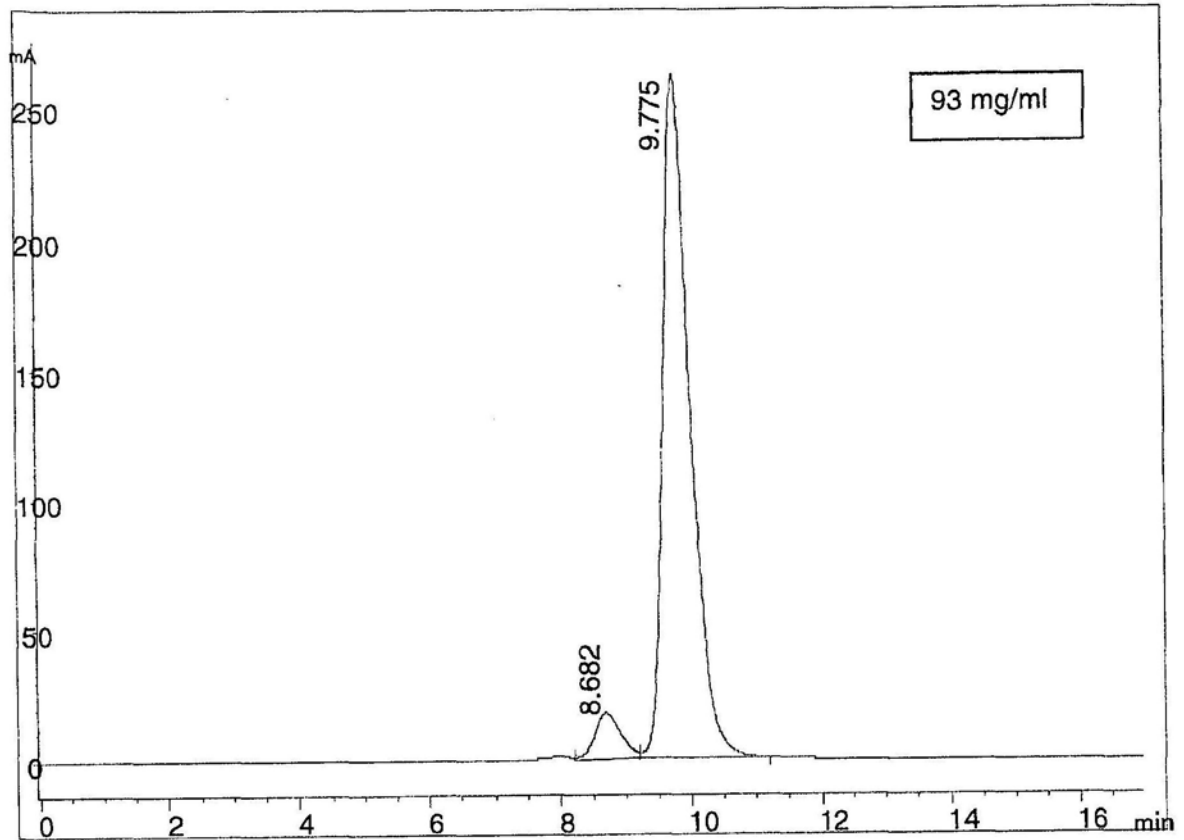


图1 (b) 续

对照蛋白: 铰链-Fc-附属物 (C575)

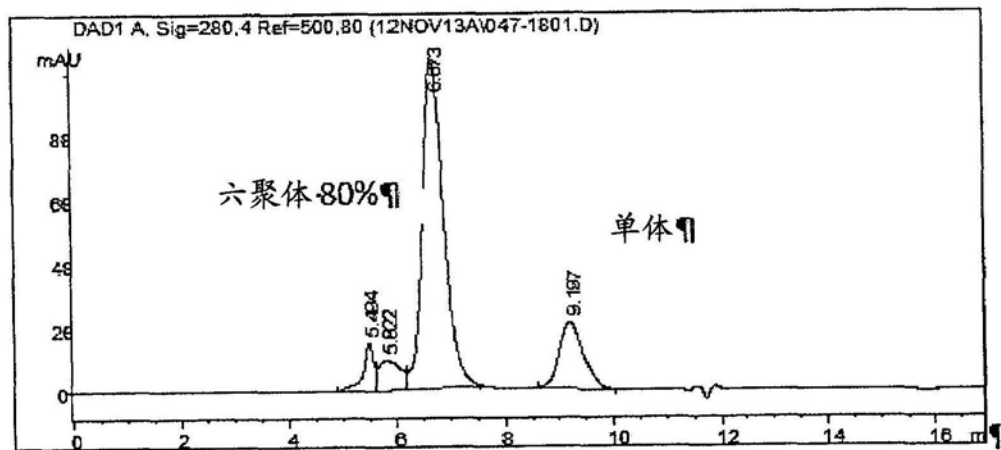


图1 (c)

1. 人 IgG1 Fc-蛋白 IgM tp C575X SEQ ID NO: 26

CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT
VDKSRWQQGNVFSFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKPTLYNVSLVMSDTAGTXY

2. 人 IgG4 Fc-蛋白 IgM tp C575X SEQ ID NO: 27

CPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT
VDKSRWQEGNVFSFSVMHEALHNHYTQKSLSLGLKPTLYNVSLVMSDTAGTXY

3. 人 IgG1 Fc-蛋白 IgA tp C495X SEQ ID NO: 28

CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT
VDKSRWQQGNVFSFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKPTHVNVSVVMAEVDGTXY

4. 人 IgG4 Fc-蛋白 IgA tp C495X SEQ ID NO: 29

CPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT
VDKSRWQEGNVFSFSVMHEALHNHYTQKSLSLGLKPTHVNVSVVMAEVDGTXY

5. 人 IgG1 Fc-蛋白 Cμ4-IgM tp C575X SEQ ID NO: 30

CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT
VDKSRWQQGNVFSFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKVALHRPDVYLLPPAREQLNLRESATI
TCLVTGFSPADVVFQWMQRGQPLSPEKYVTSAPMPEPQAPGRYFAHSILTVSEEWNTGETY
TCVAHEALPNRVTERTVDKSTGKPTLYNVSLVMSDTAGTXY

图2

6. 人 IgG4 Fc-蛋白 Cμ4-IgM tp C575X SEQ ID NO: 31

CPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT
VDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLKVALHRPDVYLLPPAREQLNLRRESATI
TCLVTGFSPADV FVQWMQRGQPLSPEKYVTSAPMPEPQAPGRYFAHSILTVSEEEWNTGETY
TCVAHEALPNRVTERTVDKSTGKPTLYNVSLVMSDTAGTXY

7. 人 IgG1 Fc-蛋白 IgM tp ΔC575 SEQ ID NO: 32

CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT
VDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGKPTLYNVSLVMSDTAGTY

8. 人 IgG4 Fc-蛋白 IgM tp ΔC575 SEQ ID NO: 33

CPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT
VDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLKPTLYNVSLVMSDTAGTY

9. 人 IgG1 Fc-蛋白 IgA tp ΔC495 SEQ ID NO: 34

CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT
VDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGKPTHVNVSVVMAEVDGTY

10. 人 IgG4 Fc-蛋白 IgA tp ΔC495 SEQ ID NO: 35

CPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT
VDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLKPTHVNVSVVMAEVDGTY

图2续

11. 人 IgG1 Fc-蛋白 Cμ4-IgM tp ΔC575 SEQ ID NO: 36

CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT
VDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPGKVALHRPDVYLLPPAREQLNLRESATI
TCLVTGFSFADVFVQWMQRGQPLSPEKYVTSAPMPEPQAPGRYFAHSILTVSEEEWNTGETY
TCVAHEALPNRVTERTVDKSTGKPTLYNVSLVMSDTAGTY

12. 人 IgG4 Fc-蛋白 Cμ4-IgM tp ΔC575 SEQ ID NO: 37

CPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT
VDKSRWQEGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLGLKVALHRPDVYLLPPAREQLNLRESATI
TCLVTGFSFADVFVQWMQRGQPLSPEKYVTSAPMPEPQAPGRYFAHSILTVSEEEWNTGETY
TCVAHEALPNRVTERTVDKSTGKPTLYNVSLVMSDTAGTY

图2续

利妥昔单抗

前导序列 DNA 重链 SEQ ID NO: 38

atgggttgagccttgattctcctgttctgtggcggtggcaacgcgggtgctgagc

前导序列蛋白重链 SEQ ID NO: 39

MGWSLILLFLVAVATRVLS

前导序列 DNA 轻链 SEQ ID NO: 40

atggattccaagtgcagatcatctcgttctcctcatctccgctccgtcatcatgtctagggc

前导序列蛋白轻链 SEQ ID NO: 41

MDFQVQIISFLLISASVLMISRG

图3

利妥昔单抗 IgG1 DNA

重链 SEQ ID NO: 42

caagtgcagctgcagcagccaggagccgaactcgtgaagcccgggtgcttcagtgaagatgtcctgcaaagcctccgggtacactttc
acctgtacaacatgcactgggtcaagcagacccccggtagaggactggagtggatcggcgccatctaccctgggaacggagacac
ctcctacaacaaaaagttcaagggaaggccacactgaccgtgacaagtcgtcctcgaccggtacatgcagctgtcctctctgac
ttccgaggacagcgctgtgtactactgtgccgggtccacttactacggcggagattggtactttaacgtctggggagccggcaccacc
gtgctcgtgactgtctcgagtgttctacaaagggcccatcgggtctccccctggcacccctcctcaagagcacctctgggggacag
cggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaacctgtgacgggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcaca
ccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggacccagacctac
atctgcaacgtgaatcaaacgccagcaacaccaaggctcgataagaaagttgagcccaaatcttgtaaaaaactcacacatgcc
accgtgccagcacctgaactcctggggggaccgtcagttcttcttcccccaaaaccaaggacaccctcatgatctccggacc
cctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgca
taatgccaagacaaagccgcgaggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacgtcctgaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgaagggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctcaaagccaaagggca
gccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcccggtatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctgtaaaag
gcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgctcccgctgtggac
tccgacggctccttcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgc
atgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctcctgtctccgggtaaa

轻链 SEQ ID NO: 43

cagattgtgctgtcgcaatcccctgcgatcctgtcggcctcaccggagaaaaaggtcacgatgacttgccgcgttctcctccgtgtc
atacattcactggtttcagcagaagccgggaagcagcccaaaagccttgatctatgccacctcaacctggcatccggtgtccccgtg
cggttcagcggtagcgggtccggaaccagctactccttgaccatttcgagagtgggaagccgaggacgggccacctactactgtcag
cagtggtactagcaacccgccgaccttcggagggggcactaagctggagatcaaacgtacggtagcggcccatctgtcttcatcttc
ccgcatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgtgtgtgctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagt
ggaaggtggataacgcccctcaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcag
cagcacctgacgtgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtacccatcagggcctgagctcgccc
gtcacaagagacttcaacaggggagagtgt

图3续

利妥昔单抗 IgG1 蛋白

重链 SEQ ID NO: 44

QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGK
ATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVLTVSSASTKGPSVFPLAPS
SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV
NHHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

轻链 SEQ ID NO: 45

QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFFQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSL
TISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

图3续

利妥昔单抗 IgG1 IgM tp DNA

重链 SEQ ID NO: 46

caagtgcagctgcagcagccaggagccgaactcgtgaagcccgggtgcttcagtgaagatgtcctgcaaagcctccgggtacactttc
acctcgtacaacatgactgggtcaagcagacccccggtagaggactggagtggatcggcgccatctaccctgggaacggagacac
ctcctacaacaaaaagttcaagggaaaggccacactgaccgctgacaagtcgtcctcgaccgctacatgcagctgtcctctgtac
ttccgaggacagcgctgtgtactactgtgcccgggtccacttactacggcggagattggactttaacgtctggggagccggcaccacc
gtgctcgtgactgtctcgagtgttctacaaggcccatcggtcttccccctggcacctcctccaagagcacctctgggggacag
cggccctgggctgcttgggtcaaggactacttccccgaacctgtgacgggtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcaca
ccttcccggctgtcctacagtctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctac
atctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggctcgataagaaagttgagcccaaacttctgtgacaaaactcacacatgcc
accgtgccagcacctgaactcctggggggaccgtcagttcttcttcccccaaaacccaaggacacccctcatgatctcccgacc
cctgaggtcacatgcgtggtgggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgca
taatgccaagacaaagccgaggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggca
gccccgagaaccacaggtgtacacctgcccccatcccggtatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctgtgtaaag
gcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctccgtgtggac
tccgacggctccttctcctctacagcaagctcacctggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgtcctgatgc
atgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaacccgaccctgtataacgtgagcctggtgatga
gcgataccgcgggcacctgctat

轻链 SEQ ID NO: 47

cagattgtgctgcgaatcccctgcgatcctgtcggcctcaccggagaaaaggtcacgatgacttgccgcgttcctcctccgtgc
atacattcactggtttcagcagaagccgggaagcagcccaaaagccttggtatctatgccacctcaacctggcatccggtgtccccgtg
cggttcagcggtagcgggtccggaaccagctactccttgaccatttcgagagtggaaagccgaggacgcggccacctactactgtcag
cagtggtactagcaacccgccgaccttcggagggggcactaagctggagatcaaacgtacggtagcggcccatctgtcttcatcttc
ccgcatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgtgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagt
ggaaggtggataacgcccctcaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcag
cagcacccctgacgtgagcaaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtacccatcagggcctgagctcgccc
gtcacaagagcttcaacaggggagagtgt

图3续

利妥昔单抗 IgG1 IgM tp 蛋白

重链 SEQ ID NO: 48

QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGK
ATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVLTVSSASTKGPSVFPLAPS
SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV
NHHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKPTLYNVSLVMSDTAGTCY

轻链 SEQ ID NO: 49

QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFAQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSL
TISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

图3续

利妥昔单抗 IgG1 IgM tp C575S DNA

重链 SEQ ID NO: 50

caagtgcagctgcagcagccaggagccgaactcgtgaagcccgggtgcttcagtgaagatgtcctgcaaagcctccgggtacactttc
acctcgtacaacatgcactgggtcaagcagacccccggtagaggactggagtggatcggcgccatctaccctgggaacggagacac
ctcctacaacaaaagttcaagggaaggccactgaccgctgacaagtcgtcctcgaccggtacatgcagctgtcctctctgac
ttccgaggacagcgtgtgtactactgtgccggtccacttactacggcgagattggtactttaacgtctggggagccggcaccacc
gtgctcgtgactgtctcgagtgttctacaaagggccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacag
cggccctgggctgcctgggtcaaggactactccccgaacctgtgacgggtgctgtggaactcaggcgccctgaccagggcgtgcaca
ccttccgggtgtcctacagtctcaggactctactccctcagcagcgtgggtgacctgcccctcagcagcttgggcacccagacctac
atctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggctgataagaaagttgagccaaatcttgtaaaaaactcacacatgcc
accgtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcagcttctcttccccccaaaaccaaggacacccctcatgatctccggacc
cctgaggtcacatgcgtgggtgggacgtgagccaagaacctgagggtcaagttcaactgtgacgtggacggcgtggagggtgca
taatccaagacaaagccgaggaggagcagtacaacagcacgtacctgtgtgagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggctccaacaaagccctccagccccatcgagaaaaccatctcaaagccaaaggga
gccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcccggtgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctgtgcaag
gcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaaactacaagaccacgctcccgctgtggac
tccgacggtccttcttctctacagcaagctcacctggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgc
atgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaaccgaccctgtataacgtgagcctgggtgatga
gcgataccgcgggcaccagctat

轻链 SEQ ID NO: 51

cagattgtgctgcgaatcccctgcgatcctgtcgccctacccggagaaaaggtcacgatgacttgccgcttctcctccgtgtc
atacattcactggtttcagcagaagccgggaagcagcccaaagccttggtatctatgccacctccaacctggcatccggtgtcccgtg
cggttcagcggtagcgggtccggaaccagctactccttgacctttcgagagtgggaagccgaggacgaggccacactactgtcag
cagtggtgactagcaacccgacgttccggagggggcactaagctggagatcaaactgacggttagcggcccatctgtcttcatctt
ccgcatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgtgtgtgctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagt
gggaaggtggataacgccctccaatcggttaactcccaggagagtggtcacagagcaggacagcaaggacacacctacagcctcag
cagcaccctgacgtgagcaagcagactacgagaaacaaagtctacgctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgccc
gtcacaagagcctcaacaggggagagtgt

图3续

利妥昔单抗 IgG1 IgM tp C575S 蛋白

重链 SEQ ID NO: 52

QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGK
ATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVLTVSSASTKGPSVFPLAPS
SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKPTLYNVSLVMSD TAGTSY

轻链 SEQ ID NO: 53

QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQKQKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSL
TISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

图3续

赫赛汀

前导序列赫赛汀 DNA 重链 SEQ ID NO: 54

atggagtgagctgggtctttctgttcttctctccgtgaccactggggttcatagc

前导序列赫赛汀蛋白重链 SEQ ID NO: 55

MEWSWVFLFFLSVTTGVHS

前导序列赫赛汀 DNA 轻链 SEQ ID NO: 56

atgatgtcctctgctcagttccttggtctcctgttgctctgttttcaaggtaccagatgt

前导序列赫赛汀蛋白轻链 SEQ ID NO: 57

MMSSAQFLGLLLLCFQTRC

图3续

赫赛汀 IgG1 DNA

重链 SEQ ID NO: 58

gaagtgcagctggtggaatcaggtgggggattggttcaacctggaggaagtctccgtctgtcttgtagcagcctctgggttcaacatca
aggatacctacatacactgggtgagacaggcaccaggttaaaggattggagtggtggcaaggatctacctaccaatggctacacc
cgatatgccgacagtgtgaaaggcaggttcacgatttccgctgacacaagcaagaacacagcctacctgcagatgaactcactgcg
agcagaggatacggctgtctattactgtcttagatggggaggggacgggttctacgctatggactattggggacagggcactcttg
acagtctcgagtgttctacaaagggccatcggcttccccctggcacctctccaagagcacctctgggggacagcggccctgg
gtgcctggtcaaggactacttcccgaaacctgtgacggtgtcgtggaaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttccgg
ctgtctacagtctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaa
cgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtcgataagaaagttgagcccaaatcttgtagacaaaactcacatgccaccgtgcc
cagcacctgaaactctggggggaccgtcagcttcttcttcccccaaaaaccaaggacacctcatgatctccggacccctgaggt
cacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcc
agacaaagccgaggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtctcaccgtctgcaccaggactggtgaatggc
aaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgaaaaacctctcaaagccaaagggcagccccgag
aaccacaggtgtacacctgccccatcccggtgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcaaaggcttctatc
ccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagcgggagacaactacaagaccacgcctccctgctggactccgacgg
ctcttcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcagggct
ctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa

轻链 SEQ ID NO: 59

gatatccagatgactcagagtcgaagtagtctcagtgccagtgtaggtgatagggttaactatcacttgcgtgccagtcaggatgtta
atactgctgtagcctggtatcagcagaaaccaggtaaagccccaaaactactcatctattcgccctcttctctactctggagtacca
tctagattcagtggttagcagaagtggtactgatttcaactctgactatcagtagtctccagccagaagatttcgccacttactactgcca
gcaacattatactactcctccacgttcggtcaggggtactaaagtagaaatcaaacgtacggtagcggccccatctgttctatcttcc
cgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatccagagaggccaaagtacagtg
gaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgctcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagc
agcacctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgccc
tcacaaagagcttcaacaggggagagtg

图3续

赫赛汀 IgG1 蛋白

重链 SEQ ID NO: 60

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTI
SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

轻链 SEQ ID NO: 61

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDF
TLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPREA
KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

图3续

赫赛汀 IgG1 IgM tp DNA

重链 SEQ ID NO: 62

gaagtgcagctggtggaatcaggtgggggattggttcaacctggaggaagtctccgtctgtcttgagcctctgggttcaacatca
aggatacctacatacactgggtgagacaggcaccaggtaaaggattggagtggtggcaaggatctacctaccaatggctacacc
cgatatgccgacagtgtgaaaggcaggttcacgatttccgtgacacaagcaagaacacagcctacctgcagatgaactcactgcg
agcagaggatacggctgtctattactgtcttagatggggaggggacggtttctacgctatggactattggggacagggcactcttg
acagtctcgagtgttctacaaagggcccatcggtcttccccctggcacctctccaagagcacctctgggggcacagcgccctgg
gtgcctggtcaaggactacttccccgaacctgtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccgg
ctgtcctacagtctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaa
cgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtcgataagaaagttgagcccaaatcttgtagaaaaactcacacatgccaccgtgcc
cagcacctgaactctggggggaccgtcagtccttcttcccccaaaaacccaaggacacctcatgatctccggacccctgaggt
cacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcc
agacaaagccgaggaggagcagtaacacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggtgaatggc
aaggagtacaagtgaaggtctccaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctcaaagccaaagggcagccccgag
aaccacaggtgtacacctgccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcaaaggcttctatc
ccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgtgactccgacgg
ctcttcttctctacagcaagctcacgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgatgaggt
ctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaacgaccctgtataacgtgagcctggtgatgagcgatacc
gcgggcacctgctat

轻链 SEQ ID NO: 63

gatatccagatgactcagagtccaagtagtctcagtgccagtgtaggtgatagggttaactatcacttgcgtgccagtccagatgta
atactgctgtagcctggtatcagcagaaaccaggtaaagccccaaaactactcatctattcggcctccttctactctggagtacca
tctagattcagtggtagcagaagtggtagtattcactctgactatcagtagtctccagccagaagatttcgccacttactactgcc
gcaacattatactactcctcccagttcggtcagggtactaaagtagaaatcaaacgtacggtagcggccccatctgtcttcatcttcc
cgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagt
gaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagc
agcacctgacgtgagcaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcggccg
tcacaaagagcttcaacaggggagagtg

图3续

赫赛汀 IgG1 IgM tp 蛋白

重链 SEQ ID NO: 64

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTI
SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK PTLYNVSLVMSDTAGTCY

轻链 SEQ ID NO: 65

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDF
TLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREA
KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

图3续

赫赛汀 IgG1 IgM tp C575S DNA

重链 SEQ ID NO: 66

gaagtgcagctggtggaatcaggtgggggattggttcaacctggaggaagtctccgtctgtcttgtgcagcctctgggttcaacatca
aggatacctacatacactgggtgagacaggcaccaggttaaaggattggagtgggtggcaaggatctacctaccaatggctacacc
cgatatgccgacagtgtgaaaggcaggttcacgatttccgtgacacaagcaagaacacagcctacctgcagatgaactcactgcg
agcagaggatacggctgtctattactgtcttagatggggaggggacggtttctacgctatggactattggggacagggcactcttgtg
acagtctcgagtgttctacaaagggccatcggtcttccccctggcacctctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgg
gctgcctggtcaaggactacttccccgaacctgtgacggtgtcgtggaaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccgg
ctgtcctacagtctcaggactctactccctcagcagcgtggtgacctgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaa
cgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtcgataaгааagttgagcccaaatcttgtagaaaaactcacacatgccaccgtgcc
cagcacctgaactcctggggggaccgtcagttcttcttcccccaaaacccaaggacacctcatgatctccggacccttgaggt
cacatgcgtggtggtggacgtgagccagaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcc
agacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggtgaatggc
aaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctcaaagccaaagggcagccccgag
aaccacaggtgtacacctgccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctgtcaaaggcttctatc
ccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaactacaagaccacgcctcccgtgtggactccgacgg
ctccttcttctctacagcaagctcacctggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgatgaggt
ctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaaccgaccctgtataacgtgagcctggtgatgagcgatacc
gcgggcaccagctat

轻链 SEQ ID NO: 67

gatatccagatgactcagagtccaagtagtctcagtgccagtgtaggtgatagggttaactatcacttgcgtgccagtccagatgtta
atactgctgtagcctggtatcagcagaaaccaggtaaagccccaaaactactcatctattcggcctccttctactctggagtacca
tctagattcagtggttagcagaagtggtagtatttactctgactatcagtagtctccagccagaagatttcgccacttactactgcca
gcaacattatactactcctccacgttcggtcagggtagttaaagtagaaatcaaacgtacggtagcggccccatctgtcttcatcttcc
cgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagt
gaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagc
agcaccctgacgtgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtacccatcagggcctgagctcggccg
tcacaaagagcttcaacaggggagagtg

图3续

赫赛汀 IgG1 IgM tp C575S DNA

重链 SEQ ID NO: 68

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTI
SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK PTLYNVSLVMSDTAGTSY

轻链 SEQ ID NO: 69

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGRSGTDF
TLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA
KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

图3续

利妥昔单抗 IgG1 FL IgM tp C575S

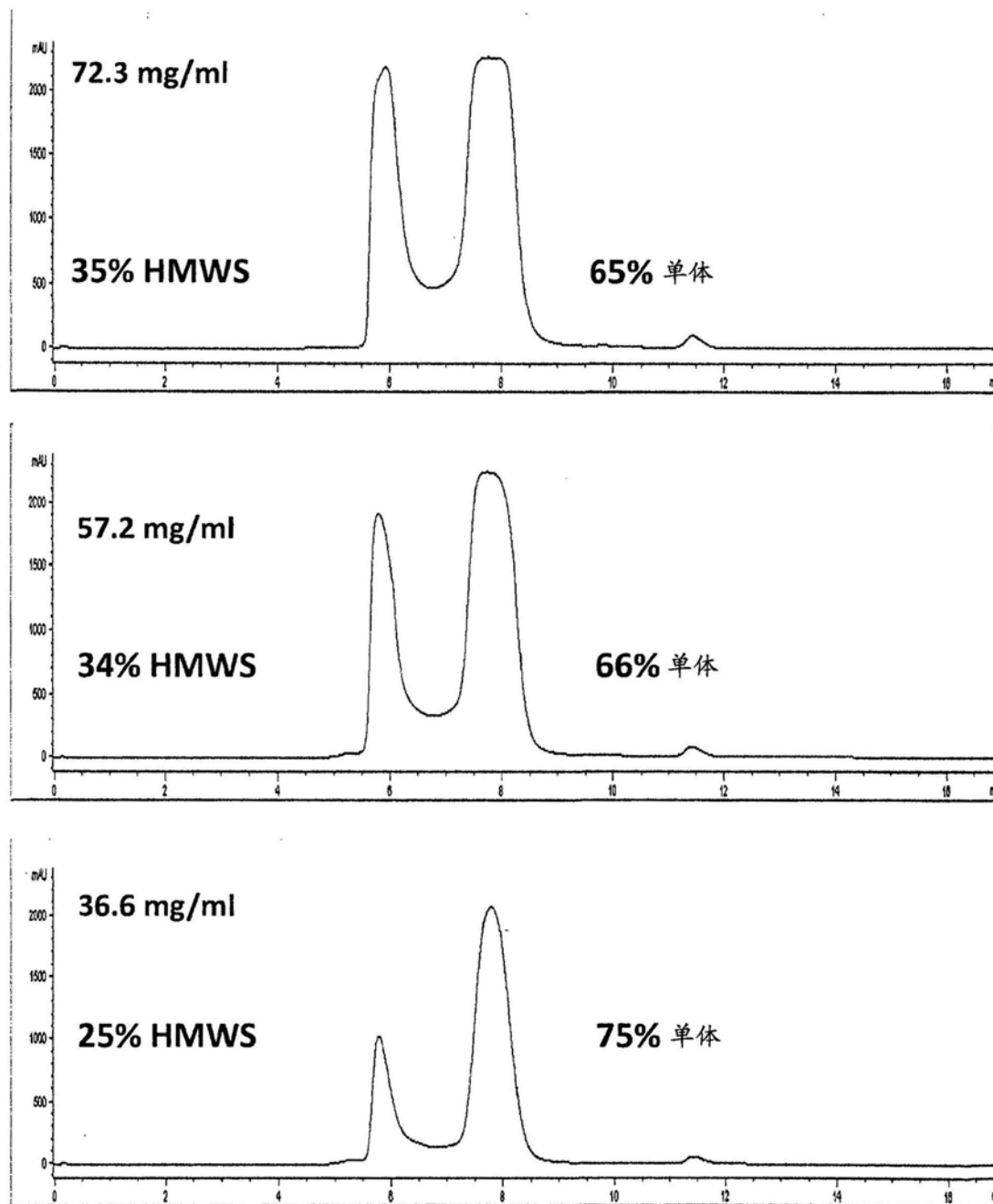


图4 (a)

利妥昔单抗 IgG1 FL IgM tp C575S

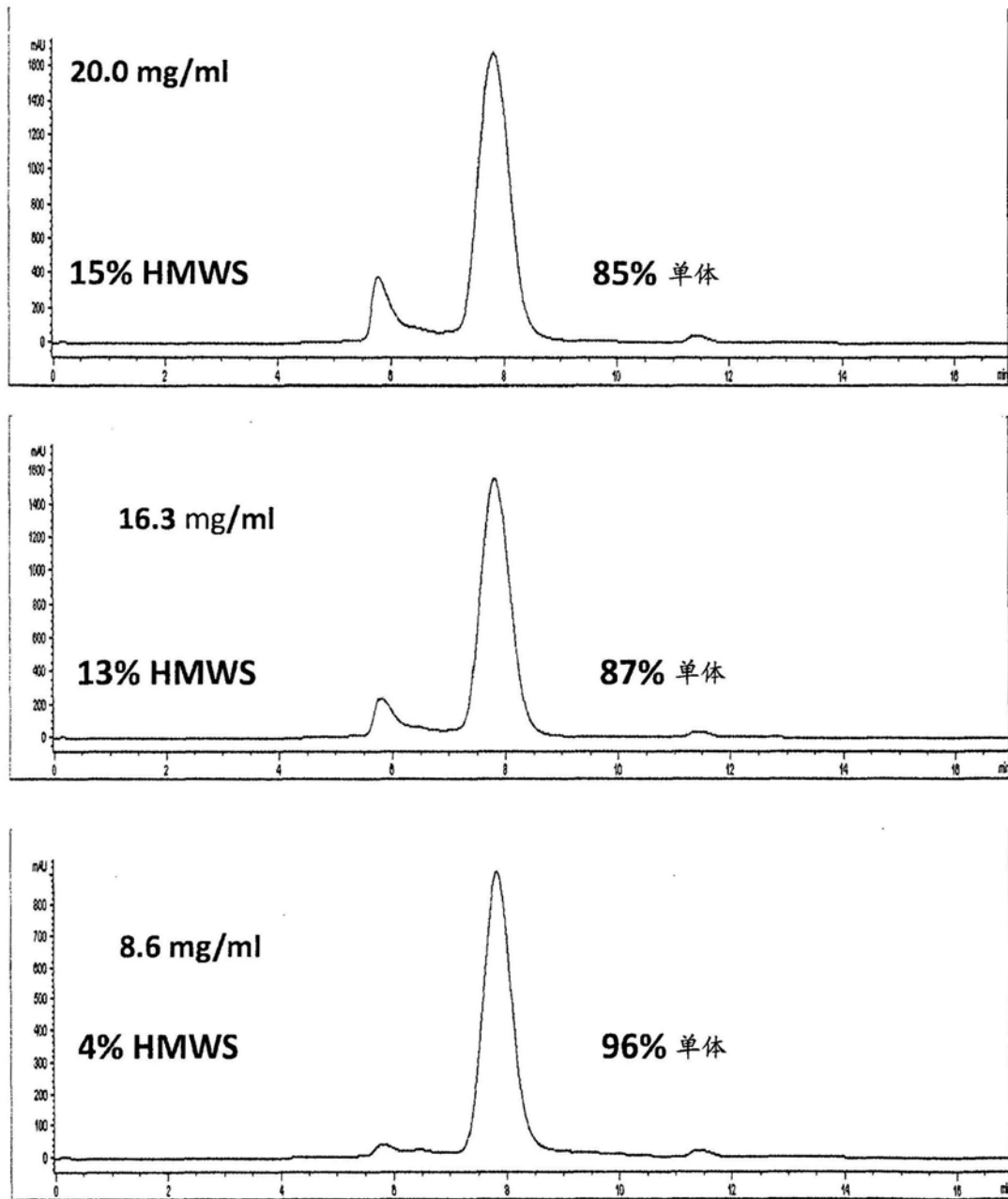


图4(a) 续

利妥昔单抗 IgG1 FL IgM tp C575S

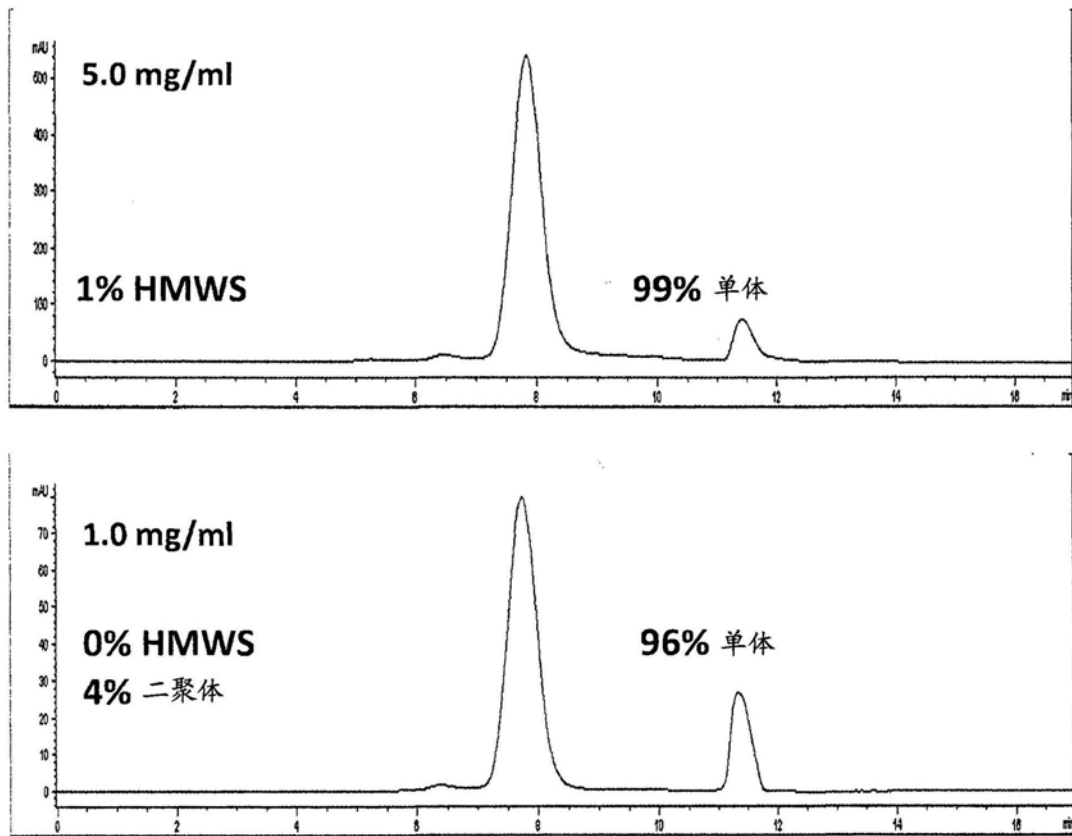


图4(a) 续

曲妥珠单抗 IgG1 FL IgM tp C575S

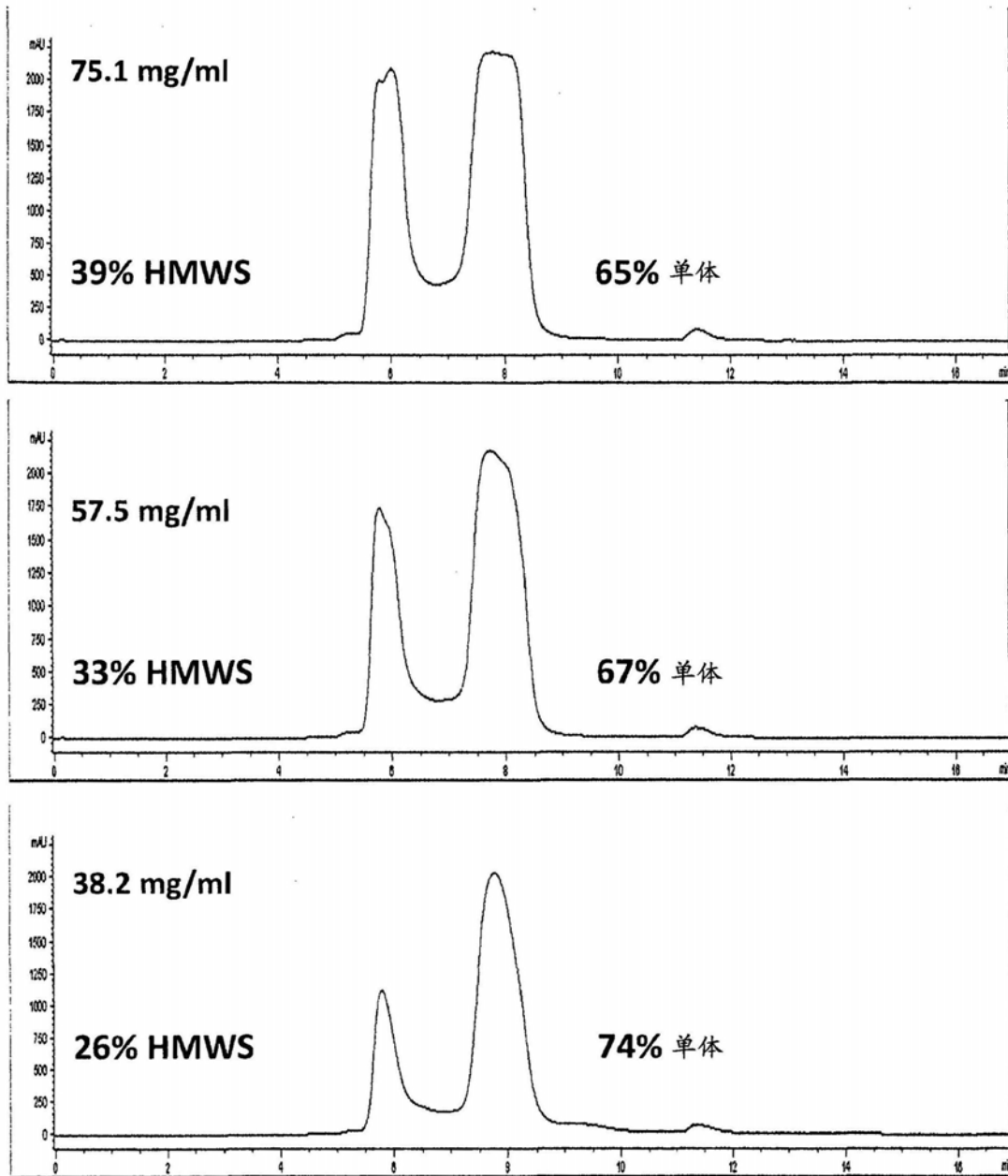


图4 (b)

曲妥珠单抗 IgG1 FL IgM tp C575S

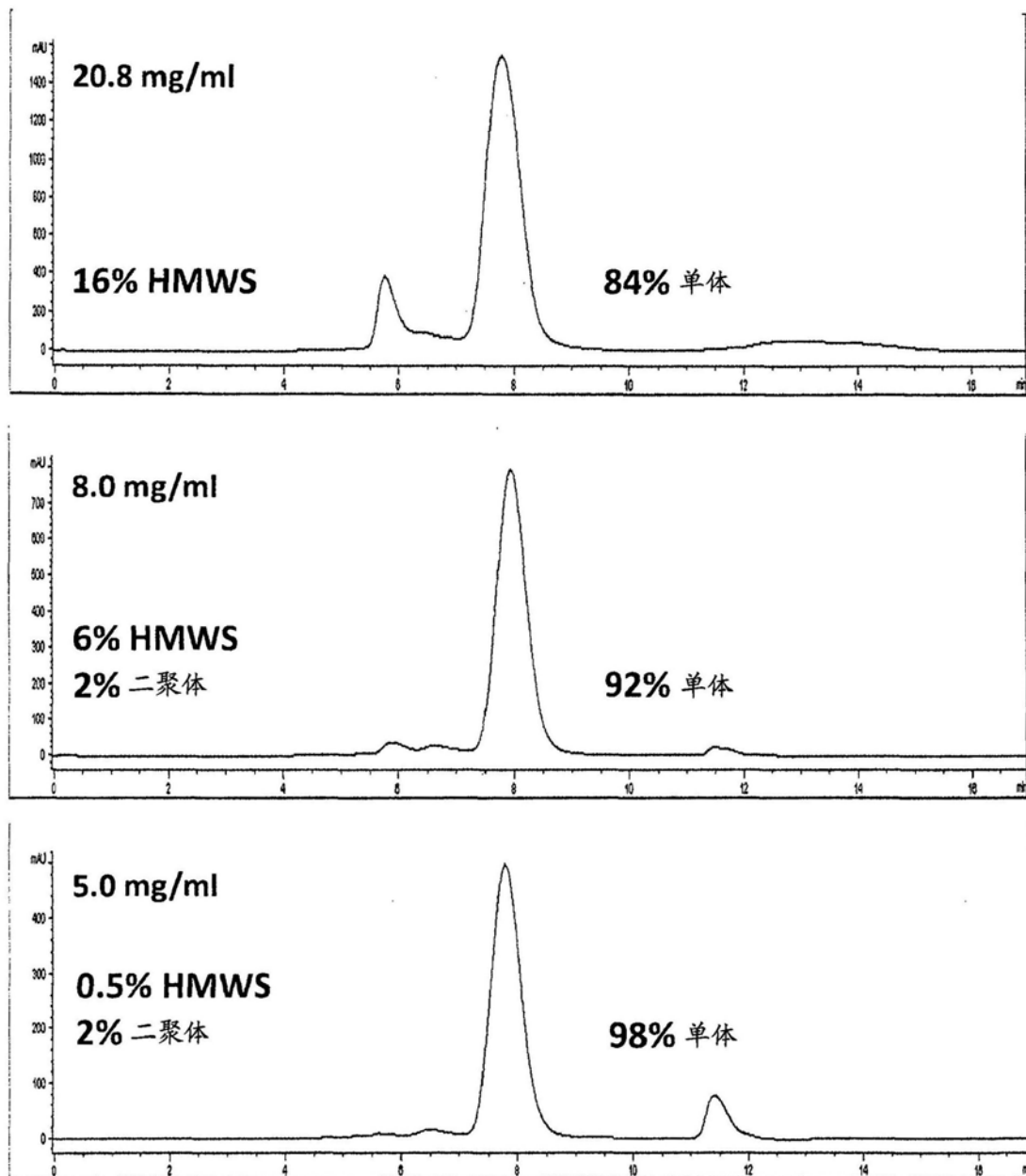


图4 (b) 续

曲妥珠单抗 IgG1 FL IgM tp C575S

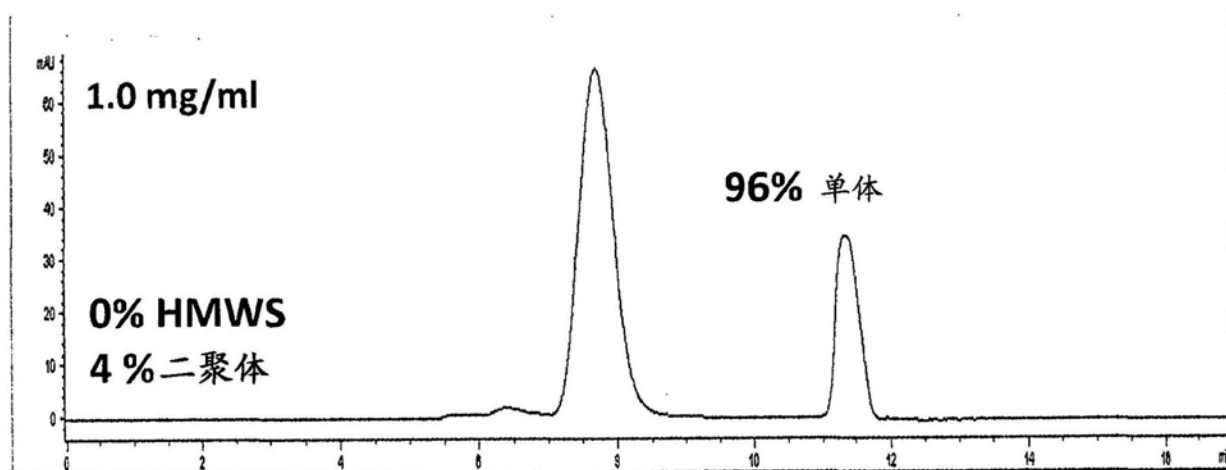


图4b (续)

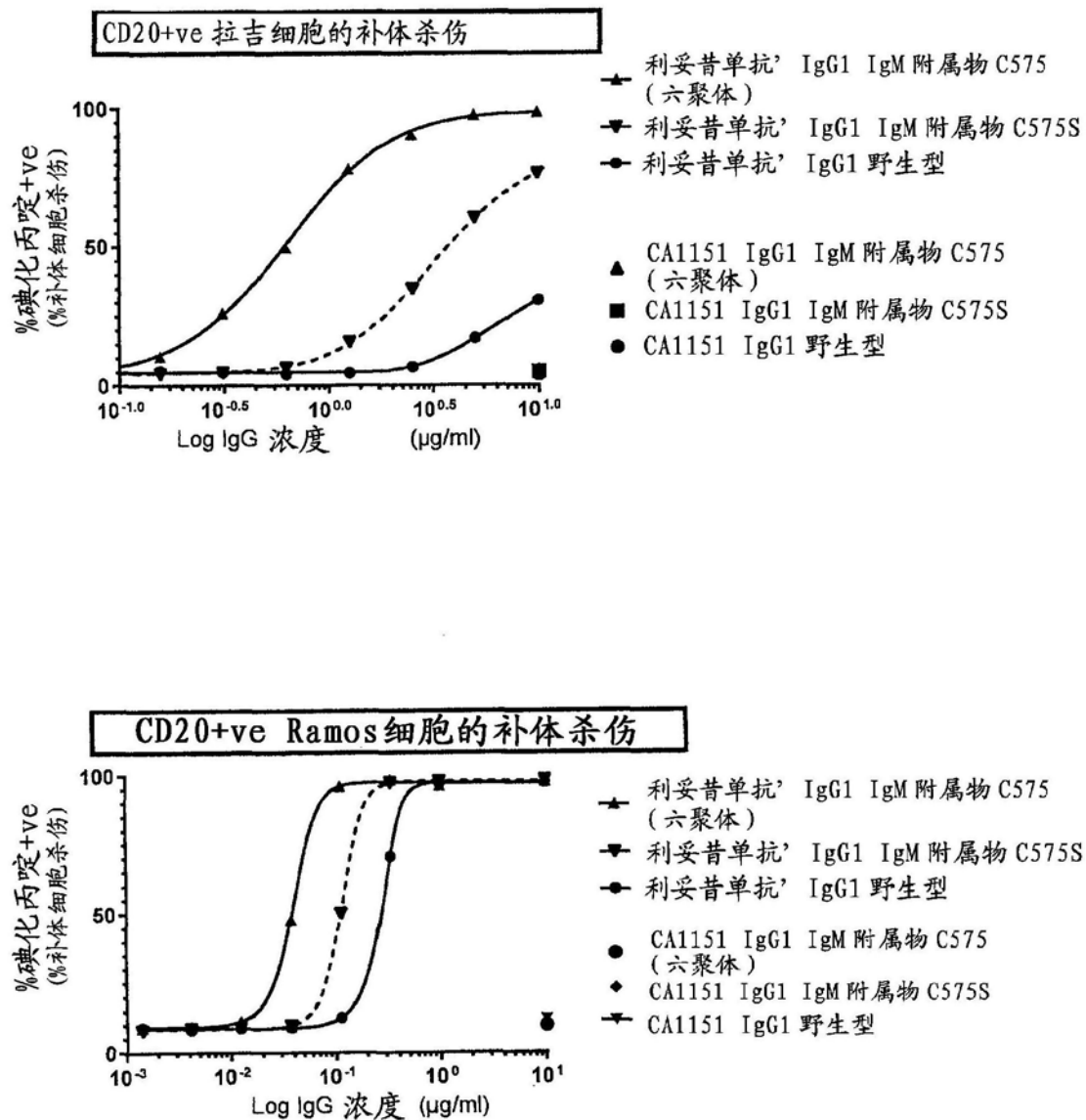


图5