(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115136005 A
(43)申请公布日 2022.09.30

(21)申请号 202080096399.1
(22)申请日 2020.12.11
(30)优先权数据
1918313.6 2019.12.12 GB
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.08.11
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/GB2020/053199 2020.12.11
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/116713 EN 2021.06.17
(71)申请人 LIFT生物科学有限公司
地址 英国布莱顿
(72)发明人 A·布莱斯
(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
专利代理师 张莉 黄革生
(51)Int.Cl.
*G01N 33/50*(2006.01)
*G01N 33/569*(2006.01)
*A61K 35/15*(2006.01)
*C12N 5/0787*(2006.01)
*C12Q 1/6886*(2006.01)
*A61P 35/00*(2006.01)

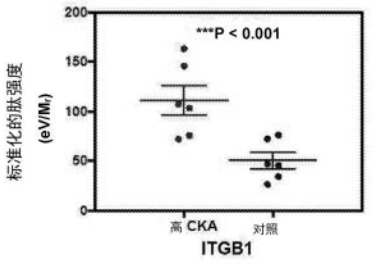
权利要求书6页 说明书178页 附图10页

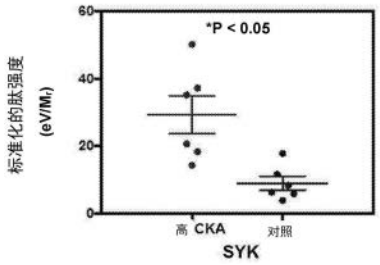
(54)发明名称

用于治疗癌症的细胞

(57)摘要

本发明涉及用于确定粒细胞用于治疗癌症的适用性的方法。本发明还涉及所述粒细胞、用于鉴定所述粒细胞的方法和能够分化成所述粒细胞的干细胞，包含其的组合物和试剂盒，及其用于治疗癌症的用途。




CN 115136005 A

1.一种用于确定粒细胞用于治疗癌症的适用性的方法,该方法包括:

a.将测量的粒细胞的一种或多种基因的表达水平与参考标准中相同的一种或多种基因的表达水平进行比较,其中一种或多种基因与用于治疗癌症的适用性相关并且选自:GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1和PSMB2;和

b.基于比较确定粒细胞用于治疗癌症的适用性。

2.一种用于鉴定供体是否产生适用于治疗癌症的粒细胞的方法,该方法包括:

a.将可从供体获得的样品中包含的粒细胞的一种或多种基因的测量表达水平与参考标准中相同的一种或多种基因的表达水平进行比较,其中一种或多种基因与治疗癌症的适用性相关并且选自:GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1和PSMB2;和

b.基于比较鉴定供体是否产生适用于治疗癌症的粒细胞。

3.根据权利要求1或2的方法,其中步骤b.包括:

出现以下情况时,确定粒细胞适用于治疗癌症或鉴定供体产生适用于治疗癌症的粒细胞:

i.与参考标准相比时,参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞时,GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1和PSMB2中的一种或多种的测量表达水平增加;或

ii.与参考标准相比时,参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞时,ANXA1和/或PPP3CB的测量表达水平降低;或

iii.与参考标准相比时,参考标准来自适用于治疗癌症的粒细胞时,GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1和PSMB2中的一种或多种的测量表达水平增加或相同;或

iv.与参考标准相比时,参考标准来自适用于治疗癌症的粒细胞时,ANXA1和/或PPP3CB的测量表达水平降低或相同;或

出现以下情况时,确定粒细胞不适用于治疗癌症或鉴定供体产生不适用于治疗癌症的粒细胞:

v.与参考标准相比时,参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞时,GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1和PSMB2中的一种或多种的测量表达水平降低或相同;或

vi.与参考标准相比时,参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞时,ANXA1和/或PPP3CB的测量表达水平增加或相同;或

vii.与参考标准相比时,参考标准来自适用于治疗癌症的粒细胞时,GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1和PSMB2中的一种或多种的测量表达水平降低;或

viii.与参考标准相比时,参考标准来自适用于治疗癌症的粒细胞时,ANXA1和/或PPP3CB的测量表达水平增加。

4.一种用于选择受试者是否适于使用用于治疗癌症的粒细胞或干细胞治疗的方法,该方法包括:

a.将可从受试者获得的样品中包含的粒细胞的一种或多种基因的测量表达水平与参考标准中相同的一种或多种基因的表达水平进行比较,其中一种或多种基因与治疗癌症的适用性相关并且选自:GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1和PSMB2;和

b.基于比较鉴定受试者是否适于使用用于治疗癌症的粒细胞或干细胞治疗。

5.一种用于确定受试者发展癌症的风险的方法,该方法包括:

a.将可从受试者获得的样品中包含的粒细胞的一种或多种基因的测量表达水平与参考标准中相同的一种或多种基因的表达水平进行比较,其中一种或多种基因与治疗癌症的适用性相关并且选自:GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1和PSMB2;和

b.基于比较确定受试者发展癌症的风险。

6.根据权利要求4或5的方法,其中步骤b.包括:

出现以下情况时,鉴定受试者为适于使用用于治疗癌症的粒细胞或干细胞治疗或确定受试者处于发展癌症的风险中:

i.与参考标准相比时,参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞时,GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1和PSMB2中的一种或多种的测量表达水平降低或相同;或

ii.与参考标准相比时,参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞时,ANXA1和/或PPP3CB的测量表达水平增加或相同;或

iii.与参考标准相比时,参考标准来自适用于治疗癌症的粒细胞时,GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1和PSMB2中的一种或多种的测量表达水平降低;或

iv.与参考标准相比时,参考标准来自适用于治疗癌症的粒细胞时,ANXA1和/或PPP3CB的测量表达水平增加;或

出现以下情况时,鉴定受试者为不适于使用用于治疗癌症的粒细胞或干细胞治疗或确定受试者未处于发展癌症的风险中:

v.与参考标准相比时,参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞时,GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1和PSMB2中的一种或多种的测量表达水平增加;或

vi.与参考标准相比时,参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞时,ANXA1和/或PPP3CB的测量表达水平降低;或

vii.与参考标准相比时,参考标准来自适用于治疗癌症的粒细胞时,GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1和PSMB2中的一种或多种的测量表达水平增加或相同;或

viii.与参考标准相比时,参考标准来自适用于治疗癌症的粒细胞时,ANXA1和/或PPP3CB的测量表达水平降低或相同。

7.根据之前任一项权利要求的方法,其中该方法进一步包括测量一种或多种基因的表达。

8.根据之前任一项权利要求的方法,其中粒细胞是嗜中性粒细胞。

9.根据之前任一项权利要求的方法，进一步包括测量选自S100A9和S100A8的一种或多种基因的表达水平。

10.根据之前任一项权利要求的方法，其中一种或多种与用于治疗癌症的适用性相关的基因是与以下相关的一种或多种基因：

a.杀灭癌细胞并选自：GM2A、CTSG、CAP37、CYBB、GZMK、ATM、PERM、ACSL1、ATG7、SYK、DOCK8、RAC1和PSMB2，和/或

b.定位和/或结合癌细胞并选自：ANXA1、ITGB1、COMP、SLC2A1和PLEC；和/或

c.免疫介质的募集并选自：BCAP31、TAPBP、IKBKB和PPP3CB。

11.根据之前任一项权利要求的方法，其中通过蛋白质组学技术来测量表达水平。

12.根据之前任一项权利要求的方法，其中通过转录组学技术来测量表达水平。

13.根据权利要求1-3或7-12任一项的方法，进一步包括当粒细胞已被确定为适用于治疗癌症时选择粒细胞，或者当供体已被鉴定为产生用于治疗癌症的粒细胞的供体时从可从供体获得的样品中选择粒细胞，优选其中选择包括分离粒细胞。

14.一种用于获得用于治疗癌症的粒细胞的体外方法，所述方法包括从可从供体获得的样品获得粒细胞，其中所述供体产生粒细胞，所述粒细胞包括：

a.与参考标准相比时，ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2中的一种或多种的表达增加，其中参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞；和/或

b.与参考标准相比时，ANXA1和/或PPP3CB的表达降低，其中参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞。

15.一种用于获得用于治疗癌症的干细胞的体外方法，所述方法包括从可从供体获得的样品获得干细胞，其中所述供体产生粒细胞，所述粒细胞包括：

a.与参考标准相比时，ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2中的一种或多种的表达增加，其中参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞；和/或

b.与参考标准相比时，ANXA1和/或PPP3CB的表达降低，其中参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞。

16.一种制备适用于治疗癌症的干细胞的方法，该方法包括：

a.根据权利要求2-3或7-13任一项的方法鉴定产生适用于治疗癌症的粒细胞的供体；和

b.从可从所述供体获得的样品获得干细胞。

17.一种用于生产用于治疗癌症的干细胞的方法，该方法包括：

a.提供可从来自供体的样品获得的干细胞，其中所述供体产生粒细胞，所述粒细胞包括：

i.与参考标准相比时，ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2中的一种或多种的表达增加，其中参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞；和/或

ii.与参考标准相比时，ANXA1和/或PPP3CB的表达降低，其中参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞；和

b.将干细胞分化成不同的干细胞(优选前体细胞);和

c.任选分离不同的干细胞(优选前体细胞)。

18.根据权利要求15-17任一项的方法,其中样品包含体细胞,并且从样品获得干细胞包括将体细胞重编程为干细胞。

19.一种用于分离用于治疗癌症的粒细胞或干细胞的方法,该方法包括:

a.使粒细胞样品或干细胞样品与结合工具接触,其中结合工具结合选自GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1和PSMB2的一种或多种多肽;和

b.基于结合工具和一种或多种多肽之间的结合的存在或不存在来分别分离粒细胞或干细胞。

20.一种用于生产用于治疗癌症的工程化粒细胞或干细胞的方法,该方法包括:

a.分别提供粒细胞或干细胞;和

b.分别将粒细胞或干细胞工程化成:

i.增加选自GM2A、CTSG、CAP 37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP 31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1和PSMB2的一种或多种基因的表达;和/或

ii.降低ANXA1和/或PPP3CB的表达;

从而分别产生工程化的粒细胞或干细胞,其中工程化的粒细胞或干细胞分别适用于治疗癌症。

21.一种用于治疗癌症的干细胞,其可通过根据权利要求15-20任一项的方法获得。

22.一种干细胞,其能够分化成用于治疗癌症的粒细胞,其中粒细胞包括:

a.与参考标准相比时,ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2中的一种或多种的表达增加,其中参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞;和/或

b.与参考标准相比时,ANXA1和/或PPP3CB的表达降低,其中参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞。

23.根据权利要求21或22的干细胞,其中干细胞是诱导的多能干细胞,或其中干细胞是造血干细胞、共同骨髓祖细胞、成髓细胞、N.前幼粒细胞、N.髓细胞、N.晚幼粒细胞、N.带或其组合;优选,其中干细胞是造血干细胞。

24.一种用于产生用于治疗癌症的粒细胞的方法,该方法包括:

a.提供细胞;和

b.将细胞转变成粒细胞,其中:

i.与参考标准相比时,参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞时,粒细胞中GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1和PSMB2中的一种或多种的测量表达水平增加;或

ii.与参考标准相比时,参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞时,粒细胞中ANXA1和/或PPP3CB的测量表达水平降低;或

iii.与参考标准相比时,参考标准来自适用于治疗癌症的粒细胞时,GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、

PLEC、ACSL1、RAC1和PSMB2中的一种或多种的测量表达水平增加或相同;或

iv.与参考标准相比时,参考标准来自适用于治疗癌症的粒细胞时,ANXA1和/或PPP3CB的测量表达水平降低或相同;和

任选分离粒细胞。

25.根据权利要求24的方法,其中细胞是根据权利要求21-23任一项的干细胞。

26.根据权利要求25的方法,其中将干细胞转变成粒细胞包括将干细胞分化为粒细胞。

27.根据权利要求24的方法,其中细胞是体细胞/分化的细胞,任选来自如根据权利要求2-3或7-13任一项确定的产生适用于治疗癌症的粒细胞的供体。

28.根据权利要求27的方法,其中将体细胞/分化的细胞转变成粒细胞包括将体细胞/分化细胞转分化成粒细胞。

29.一种粒细胞(例如,通过根据权利要求13,9-20或24-28任一项的方法可获得的),其中粒细胞包括:

a.与参考标准相比时,GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1和PSMB2中的一种或多种的表达增加,其中参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞;和/或

b.与参考标准相比时,ANXA1和/或PPP3CB的表达降低,其中参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞。

30.一种用于治疗癌症的组合物(例如,通过根据权利要求13,19-20或24-28任一项的方法可获得的),该组合物包括粒细胞,其中组合物中包含的至少90%的粒细胞具有:

a.与参考标准相比时,GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1和PSMB2中的一种或多种的表达增加,其中参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞;和/或

b.与参考标准相比时,ANXA1和/或PPP3CB的表达降低,其中参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞。

31.根据权利要求30的组合物,其中组合物中包含的至少95%、99%或100%的粒细胞具有:

a.与参考标准相比时,GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1和PSMB2中的一种或多种的表达增加,其中参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞;和/或

b.与参考标准相比时,ANXA1和/或PPP3CB的表达降低,其中参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞。

32.一种药物组合物,其包含:

a.根据权利要求29的粒细胞、根据权利要求21-23任一项的干细胞或根据权利要求30或31的组合物;和

b.药学上可接受的载体、赋形剂、佐剂和/或盐。

33.根据权利要求32的药物组合物,进一步包含TNF-α。

34.根据权利要求32-33任一项的药物组合物,进一步包含粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、生长激素、和血清素、维生素C、维生素D、谷氨酰胺(Gln)、花生四烯酸、AGE-白蛋白、白细胞介素、TNF-α、Flt-3配体、血小板生成素、胎牛

血清(FBS)、视黄酸、脂多糖(LPS)、IFN-γ、IFN-β或其组合。

35.根据权利要求32-34任一项的药物组合物,进一步包含粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和IFN-γ。

36.一种试剂盒,其包含:

a.根据权利要求29的粒细胞、根据权利要求21-23任一项的干细胞、根据权利要求30或31的组合物或根据权利要求32-35任一项的药物组合物;和

b.其在医学中的使用说明书。

37.根据权利要求29的粒细胞、根据权利要求21-23任一项的干细胞、根据权利要求30或31的组合物、根据权利要求32-35任一项的药物组合物或根据权利要求36的试剂盒,其用于治疗癌症。

38.根据权利要求29的粒细胞、根据权利要求21-23任一项的干细胞、根据权利要求30或31的组合物、根据权利要求32-35中任一项的药物组合物或根据权利要求36的试剂盒在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

39.一种用于治疗癌症的方法,其包括:向有需要的受试者施用根权利要求29的粒细胞、根据权利要求21-23任一项的干细胞、根据权利要求30或31的组合物、根据权利要求32-35任一项的药物组合物或根据权利要求36的试剂盒。

40.根据权利要求37的供使用的粒细胞、供使用的干细胞、供使用的组合物、供使用的药物组合物或供使用的试剂盒,根据权利要求38的用途或根据权利要求39的方法,其中癌症是以下的一种或多种:胰腺癌、肝癌、食道癌、胃癌、宫颈癌、卵巢癌、肺癌、膀胱癌、肾癌、脑癌、前列腺癌、骨髓瘤癌、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、喉癌、子宫癌或乳腺癌;优选,其中癌症是胰腺癌。

41.一种细胞库,其包含根据权利要求29的粒细胞、根据权利要求21-23任一项的干细胞、根据权利要求30或31的组合物,或根据权利要求32-35任一项的药物组合物。

# 用于治疗癌症的细胞

[0001] 本发明涉及适用于治疗癌症的基于细胞的疗法。

[0002] 癌症是世界范围内发病率和死亡率的主要原因，发达国家的癌症发病率每年都在增加。世界卫生组织指出，仅在2012年就有大约1400万新癌症病例(和820万相关死亡)，预计在接下来的二十年中增加到2200万病例。目前的治疗策略包括手术、放射和细胞毒性化疗的组合，然而这些治疗中的许多最终是无效的并且与有害的副作用相关。

[0003] 已经评估了造血干细胞移植(HSCT)作为治疗某些癌症(如肾细胞癌)的治疗技术的安全性和功效。然而，由于潜在致命的安全性问题，这种治疗仍然在很大程度上被视为实验性的，其中接受者由于多能干细胞的不受控制的增殖而表现出严重的移植物抗宿主病(GVHD)。因此，需要改进的和替代的癌症疗法。

[0004] 尽管癌症发病率增加，但已经观察到大约50-60％的个体在其一生中不发展癌症。实际上，在极少数情况下，一些个体表现出自发性癌症消退。这个观察结果导致对来自自发性消退个体的白细胞的研究，以及所述白细胞在白细胞输注疗法(LIFT)中的用途。

[0005] 常规的LIFT使用单采血液成分术进行，用于将取自供体的粒细胞(例如嗜中性粒细胞)直接转移至癌症患者。目前在临床中使用的常规方法对于用作可靠的癌症治疗剂是不实用的或不可扩展的。首先，粒细胞(如嗜中性粒细胞)具有非常有限的保质期(通常小于24小时)，使得它们难以储存。其次，单采血液成分术需要大约5个(非常罕见的)供体以获得所需的细胞数量。第三，为了避免来自重复暴露的同种异体免疫应答，在随后的施用中不能使用相同的供体，因此需要增加适当供体的库。第四，实际上不能预期供体将可根据请求获得，或者愿意提供无穷无尽的用于LIFT程序的粒细胞来源。因此，需要快速且可靠地鉴定产生具有足够癌症杀灭活性的粒细胞的合适供体。

[0006] 鉴定产生这种粒细胞的供体通常使用测量杀灭的癌细胞百分比的功能测定来进行。然而，此类测定可能是耗时的。因此，需要改进的/替代的测定，其可以灵敏地和特异性地和/或快速地鉴定这样的粒细胞和供体和/或验证使用功能测定获得的任何结果。

[0007] 本发明提供了对上述问题中的至少一个的解决方案。

[0008] 本发明的发明人令人惊讶地鉴定了与粒细胞用于治疗癌症的适用性相关的许多基因(及其表达水平)。有利地，可以使用转录组学、蛋白质组学或基因组技术来确定此类基因的表达水平，以灵敏且特异性地鉴定和/或快速鉴定具有治疗功效的粒细胞和/或产生此类粒细胞的供体。

[0009] 此外，通过测定本文所述的一种或多种基因的表达，本发明允许制备适用于治疗癌症的基本上同质的粒细胞群(例如，其中存在的粒细胞的至少90％是适用于治疗癌症的粒细胞)。

[0010] 在一个方面中，本发明提供了一种用于确定粒细胞用于治疗癌症的适用性的方法，该方法包括：

[0011] a.将测量的粒细胞的一种或多种基因的表达水平与参考标准中相同的一种或多种基因的表达水平进行比较，其中一种或多种基因与用于治疗癌症的适用性相关并且选自：CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、

TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A和PSMB2;和

[0012] b.基于比较确定粒细胞用于治疗癌症的适用性。

[0013] 用于本发明的基因的代表性序列与适当的Ensembl登录号一起描述于本文的序列表中。用于本发明的基因可以是如SEQ ID NO:1-24或83-87所示的一种或多种或其变体。用于本发明方法中的基因可包含与SEQ ID NO:1-24或83-87中的任一个具有至少70％、80％、90％或95％序列同一性的核苷酸序列(或由其组成)。优选,用于本发明方法中的基因包含SEQ ID NO:1-24或83-87中的任一个(更优选地由其组成)。

[0014] 在一个方面中,本发明提供了一种用于确定粒细胞用于治疗癌症的适用性的方法,该方法包括:

[0015] a.测量粒细胞的一种或多种基因的表达水平,其中一种或多种基因与用于治疗癌症的适用性相关,并且选自:ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2;

[0016] b.将测量的表达水平与参考标准中相同的一种或多种基因的表达水平进行比较;和

[0017] c.基于比较确定粒细胞用于治疗癌症的适用性。

[0018] 在另一个方面中,本发明提供了一种用于鉴定供体是否产生适用于治疗癌症的粒细胞的方法,该方法包括:

[0019] a.将可从供体获得的样品中包含的粒细胞的一种或多种基因的测量表达水平与参考标准中相同的一种或多种基因的表达水平进行比较,其中一种或多种基因与用于治疗癌症的适用性相关,并且选自:CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A和PSMB2;和

[0020] b.基于比较鉴定供体是否产生适用于治疗癌症的粒细胞。

[0021] 在一个相关方面中,本发明提供了一种用于鉴定供体是否产生适用于治疗癌症的粒细胞的方法,该方法包括:

[0022] a.测量可从供体获得的样品中包含的粒细胞的一种或多种基因的测量表达水平,其中一种或多种基因与用于治疗癌症的适用性相关,并且选自:ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2;

[0023] b.将测量的表达水平与参考标准中相同的一种或多种基因的表达水平进行比较;和

[0024] c.基于比较鉴定供体是否产生用于治疗癌症的粒细胞。

[0025] 在优选实施方案中,本文提及的方法包括测量和/或比较测量的GM2A、PLEC、CYBB、DOCK8和/或PPP3CB和任选一种或多种其他基因的表达水平。最优选,本文提及的方法包括测量和/或比较测量的GM2A和任选一种或多种其他基因的表达水平。有利地,所述基因的表达在适用于治疗癌症的粒细胞和不适用于治疗癌症的粒细胞之间具有高度统计学显著性差异。因此,测量和/或比较那些基因中的至少一种的测量的表达水平具有特别高的预测值。因此,本文所述的任何方法中使用的基因可以是GM2A、PLEC、CYBB、DOCK8和/或PPP3CB和任选一种或多种其他基因。因此,本文所述的任何方法中使用的蛋白质可以是GM2A、PLEC、CYBB、DOCK8和/或PPP3CB和任选一种或多种其他蛋白质。最优选,GM2A或GM2A和任选一种或

多种其他基因/蛋白质。

[0026] 在一个实施方案中,本文提及的方法是体外方法,如离体方法。

[0027] 如本文所用的术语“供体”是指从其可获得(例如获得)样品的受试者(合适地人受试者)。从供体可获得从其可获得干细胞或粒细胞的任何合适的样品。可以基于以下特征中的一个或多个来选择供体:性别、年龄、病史和/或血型类型。在一个实施方案中,如果供体是健康供体,则可以选择所述供体。在一个实施方案中,如果供体没有癌症,则可以选择所述供体。在一个实施方案中,如果供体是男性,则可以选择所述供体。在另一个实施方案中,如果供体年龄为18-55岁,且优选18-35岁(更优选18-24岁),则可以选择所述供体。合适地,如果供体是年龄在18-55岁之间,且优选18-35岁(更优选18-24岁)的男性,则可以选择所述供体。不希望受理论束缚,认为成年早期的男性产生适用于治疗癌症的粒细胞(例如嗜中性粒细胞)的可能性更高。

[0028] 如关于本发明的一种或多种基因的表达所使用的术语“测量”涵盖测量阴性(例如无表达)和阳性表达(例如表达)两者。在一个实施方案中,表达是阳性表达。

[0029] 测量表达可以通过本领域技术人员已知的任何手段进行。在一些实施方案中,可以使用高通量技术测量表达。例如,测量表达可以在转录(例如转录组学技术)或翻译(例如蛋白质组学技术)的水平。可选地或另外地,本发明可以采用使用基因组学,例如以检测单核苷酸多态性(SNP)、启动子序列、基因拷贝数(例如重复)和/或增强子或其他相关遗传特征的存在或不存在,优选确定本发明的一种或多种基因的表达水平的那些。高通量技术可用于快速分析全基因组、蛋白质组和转录组,提供数据,包括细胞中所有基因、多肽和转录物的表达水平。蛋白质组学是用于分析(例如在特定时间点)细胞的蛋白质组的技术。蛋白质组在不同细胞类型中是不同的。通常,蛋白质组学通过质谱法(包括串联质谱法)和基于凝胶的技术(包括差异凝胶内电泳)进行。蛋白质组学可用于检测在特定细胞类型中表达的多肽,并产生蛋白质组谱以允许鉴定特定细胞类型。

[0030] 在一个实施方案中,可以通过例如Northern印迹或通过定量逆转录PCR(RT-PCR)来检测和定量靶基因的mRNA。单细胞基因表达分析也可以使用市售系统(例如Fluidigm Dynamic Array)进行。可选地或另外地,可以通过分析多肽水平来确定基因表达水平,例如通过使用蛋白质印迹技术,如基于ELISA的测定。

[0031] 因此,在一个实施方案中,通过测量本发明基因的mRNA/cDNA水平,如RNA测序(RNA-seq),来确定基因表达水平。

[0032] 在优选实施方案中,通过测量由本发明的基因产生的多肽水平来确定基因表达水平,如通过质谱法,例如液相色谱和质谱法(LC-MS/MS)。

[0033] 在一个实施方案中,可以使用酶联免疫吸附测定(ELISA)或Luminex测定(可从R&D Systems,USA商购获得)检测用于治疗癌症的粒细胞(或干细胞)。

[0034] 因此,在一个实施方案中,本发明的方法包括测量和/或比较粒细胞的一种或多种多肽的表达水平,其中所述一种或多种多肽选自:CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2。

[0035] 用于本发明的多肽的代表性序列与适当的UniProt登录号一起描述于本文的序列表中。用于本发明的多肽可以是如SEQ ID NO:25-82所示的一种或多种或其变体,如其转录

物同种型。用于本发明方法中的多肽可包含与SEQ ID NO:25-82中的任一个具有至少20％、30％、40％、50％或60％序列同一性的多肽序列(或由其组成)。在一个实施方案中,用于本发明方法中的多肽可包含与SEQ ID NO:25-82中的任一个具有至少70％、80％、90％或95％序列同一性的多肽序列(或由其组成)。优选,用于本发明方法中的多肽包含SEQ ID NO:25-82中的任一个(更优选由其组成)。

[0036] 在一个实施方案中,本发明的方法包括测量和/或比较由粒细胞产生的一种或多种多肽的量,其中所述一种或多种多肽选自:CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2。

[0037] 在一个实施方案中,本发明的方法包括测量和/或比较干细胞的一种或多种多肽的表达水平,其中所述一种或多种多肽选自:CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2。

[0038] 在一个实施方案中,本发明的方法包括测量和/或比较由干细胞产生的一种或多种多肽的量,其中所述一种或多种多肽选自:CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2。

[0039] 在一个实施方案中,本发明的方法采用全基因组关联研究,将其与参考标准(例如来自参考群的参考标准,如来自以下的参考标准:合适或不合适的供体,或合适或不合适的粒细胞,或适合或不适合用本发明的粒细胞或干细胞治疗的受试者,或处于癌症风险或不处于癌症风险的受试者或其组合)进行比较。

[0040] 适用于建立用于比较表达水平的基线或参考值的方法是本领域技术人员已知的常规技术。

[0041] 如本文关于本发明的一种或多种基因的表达所用的术语“增加的”可以指与参考标准相比时统计学上显著增加的表达水平。这种基因可以被认为是上调的。

[0042] 在一个实施方案中,增加的表达意指相对于参考标准大于1倍、1.25倍至约10倍或更多的表达。在一些实施方案中,增加的表达意指与参考标准相比时大于至少约1.1倍、1.2倍、1.25倍、1.5倍、1.75倍、2倍、4倍、5倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、50倍、75倍、100倍、150倍、200倍,或至少约300倍的表达。

[0043] 如本文关于本发明的一种或多种基因的表达所用的术语“降低的”可以指与参考标准相比时统计学上显著降低的表达水平。这样的基因可以被认为是下调的。

[0044] 在一个实施方案中,降低的表达意指相对于参考标准小于1倍、1.25倍至约10倍或更多的表达。在一些实施方案中,降低的表达意指与参考标准相比时,小于至少约1.1倍、1.2倍、1.25倍、1.5倍、1.75倍、2倍、4倍、5倍、10倍、15倍、20倍,25倍、30倍、35倍、40倍、50倍、75倍、100倍、150倍、200倍,或至少约300倍的表达。

[0045] 倍数变化差异可以是样品中表达水平的绝对值(例如CMP:每百万的计数)或log2CPM(本领域中的标准量度)。优选,倍数变化是log2倍数变化。在一个实施方案中,log2变化是增加至少0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6或2.7。在一个实施方案中,log2变化是

降低0.1或更多、0.2或更多、0.3或更多、0.4或更多、0.5或更多、0.6或更多、0.7或更多、0.8或更多、0.9或更多、1.0或更多、1.1或更多、1.2或更多或1.3或更多。可以通过在该值之前存在符号“-”来指示降低。

[0046] 在一个实施方案中，所述倍数变化通过RNA测序(RNA-seq)测量和/或确定，例如整体测量和/或确定。

[0047] 如本文所用的，关于本发明的一种或多种基因的表达的术语“未改变的”或“相同的”可以指与参考标准没有统计学显著差异的表达水平。优选，表达水平与参考标准相同。

[0048] 表达水平可以是平均值，如平均表达水平。在一个实施方案中，使用双因素ANOVA确定统计学显著性，例如其中n为至少3，并且数据表示为平均+/-平均的标准误差。

[0049] 在一个实施方案中，本发明的方法包括测量本文所述基因组合的表达。

[0050] 在本文所述基因的内容中使用时，术语“一种或多种”可以意指至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21或22种基因。优选，术语“一种或多种”意指所有基因。同样，在本文所述多肽的内容中使用时，术语“一种或多种”可以意指至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21或22种多肽。优选，术语“一种或多种”意指所有多肽。

[0051] ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2中的一种或多种的表达与粒细胞用于治疗癌症的适用性相关。因此，所述基因在本文中称为与用于治疗癌症的适用性相关的基因。因此，术语“与用于治疗癌症的适用性相关的一种或多种基因”(等)可以与术语“ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2中的一种或多种”同义(并因此被其替换)。因此，术语“与用于治疗癌症的适用性相关的一种或多种多肽”(等)可以与术语“ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2中的一种或多种”同义(并因此被其替换)。

[0052] 不希望受理论束缚，发明人认为基于实施例中获得的数据和发明人的理论作用机制，一种或多种基因可以具有以下功能，使得它们适用于治疗癌症：

[0053] a.杀灭癌细胞:GM2A、CTSG、CAP37、CYBB、GZMK、ATM、PERM、ACSL1、ATG7、SYK、DOCK8、RAC1和PSMB2，和/或

[0054] b.定位和/或结合癌细胞:ANXA1、ITGB1、COMP、SLC2A1和PLEC;和/或

[0055] c.免疫介质的募集:BCAP31、TAPBP、IKBKB和PPP3CB。

[0056] 在优选实施方案中，本发明的方法包括测量和/或比较ANXA1的表达。有利地，发明人已经显示了低水平的ANXA1表达与高癌症杀灭活性相关，并且因此适用于治疗癌症。不希望受理论束缚，发明人认为ANXA1调节粒细胞的趋化性和/或运动性，并且特别是ANXA1的低表达促进粒细胞运动性，从而促进癌细胞的定位/结合。

[0057] 在一个实施方案中，与不适用于治疗癌症的粒细胞相比时，适用于治疗癌症的粒细胞中的ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2中的一种或多种的表达增加。可选地或另外地，在一个实施方案中，与不适用于治疗癌症的粒细胞相比时，ANXA1和/或PPP3CB的表

达在适用于治疗癌症的粒细胞中降低。

[0058] 在一个实施方案中，本发明的方法可以进一步包括测量和/或比较选自S100A9和S100A8的一种或多种基因的表达。在一个实施方案中，与参考标准相比时，参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞时，S100A9和/或S100A8的表达在本发明的粒细胞中增加。

[0059] 在一个实施方案中，本发明的方法包括测量和/或比较CTSG和至少一种选自以下的其他基因的表达：CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A和PSMB2。类似地，本发明的粒细胞可包含增加表达的CTSG和：

[0060] 至少一种选自以下的其他基因：CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A和PSMB2；与参考标准相比时，其中参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞，或

[0061] 降低表达的ANXA1和/或PPP3CB，与参考标准相比时，其中参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞。

[0062] 在特别优选的实施方案中，本发明的方法包括测量和/或比较GM2A和至少一种选自以下的其他基因的表达：CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、CTSG和PSMB2。类似地，与参考标准相比时，其中参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞，本发明的粒细胞可以包含增加表达的GM2A和：

[0063] 至少一种选自以下的其他基因：CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、CTSG和PSMB2；或

[0064] 与参考标准相比时，其中参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞，降低表达的ANXA1和/或PPP3CB。

[0065] 在一个实施方案中，本发明的方法包括测量和/或比较CAP37和至少一种选自以下的其他基因的表达：CTSG、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A和PSMB2。类似地，与参考标准相比时，其中参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞(或干细胞)，本发明的粒细胞可以包含增加表达的CAP37和：

[0066] 至少一种选自以下的其他基因：CTSG、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A和PSMB2；或

[0067] 与参考标准相比时，其中参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞，降低表达的ANXA1和/或PPP3CB。

[0068] 在另一个实施方案中，本发明的方法包括测量和/或比较ANXA1和至少一种选自以下的其他基因的表达：CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A和PSMB2。类似地，与参考标准相比时，其中参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞，本发明的粒细胞可包含降低表达的ANXA1和至少一种选自以下的其他基因：CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A和PSMB2；或

[0069] 与参考标准相比时，其中参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞，降低表达的PPP3CB。

[0070] 如本文所用的术语“用于治疗癌症”意指“适用于治疗癌症”。如本文所用的，“适用于治疗癌症”的粒细胞意指粒细胞在本文所述的“癌症杀灭活性(CKA)测定”中能够杀灭至少51.5％的癌细胞。在一个实施方案中，粒细胞在本文所述的“癌症杀灭活性(CKA)测定”中能够杀灭至少70％的癌细胞。优选，粒细胞在本文所述的“癌症杀灭活性(CKA)测定”中能够杀灭至少80％(例如至少90％或95％)的癌细胞。提及“用于治疗癌症”或“适用于治疗癌症”的干细胞意指所述干细胞能够分化成适用于治疗癌症的粒细胞。

[0071] 相比之下，“不适用于治疗癌症”或“不适合用于治疗癌症”的粒细胞是在本文所述的“癌症杀灭活性(CKA)测定”中不能杀灭至少51.5％的癌细胞的粒细胞，即在本文所述的“癌症杀灭活性(CKA)测定”中杀灭小于51.5％的癌细胞的粒细胞。在一个实施方案中，“不适用于治疗癌症”或“不适合用于治疗癌症”的粒细胞是在本文所述的“癌症杀灭活性(CKA)测定”中不能杀灭至少70％的癌细胞的粒细胞，即在本文所述的“癌症杀灭活性(CKA)测定”中杀灭小于70％的癌细胞的粒细胞。

[0072] 同样，提及“不适用于治疗癌症”或“不适合用于治疗癌症”的干细胞是不分化成适用于治疗癌症的粒细胞和/或分化成不适用于治疗癌症的粒细胞的干细胞。

[0073] 根据制造商的说明使用ACEA Biosciences xCELLigence RTCA DP分析仪系统®进行“癌症杀灭活性(CKA)测定”或“CKA测定”，并且如下

[0074] a.将6000个癌细胞置于16孔板的底部；

[0075] b.将细胞生长至汇合，如通过细胞指数(CI)值的平台期(即“标准化点”)来确定；

[0076] c.加入60,000个粒细胞(即给出10个粒细胞比1个癌细胞的比例)并在37℃下孵育；和

[0077] d.杀灭的癌细胞的％是在添加粒细胞后48小时杀灭的癌细胞的最大％，如使用下式来确定：((细胞指数$_{无效应子}$-细胞指数$_{效应子}$)/细胞指数$_{无效应子}$)×100。

[0078] 杀灭的癌细胞的最大％在本文中可称为“％CKA”。

[0079] 优选，癌细胞是PANC-1细胞，其可从美国典型培养物保藏中心(U.K.)，Guernsey，Ireland，Jersey and Liechtenstein，LGC Standards，Queens Road，Teddington，Middlesex，TW11 Oly，UK商购获得，并且具有目录号ATCC CRL-1469。

[0080] 在特别优选的实施方案中，如本文所用的术语“适用于治疗癌症”还意指粒细胞在本文所述的“非癌症杀灭活性(NCKA)测定”中杀灭小于15％的非癌细胞。优选，粒细胞在本文所述的“非癌症杀灭活性(NCKA)测定”中杀灭小于10％(例如小于5％或小于1％)的非癌细胞。

[0081] 根据制造商的说明使用ACEA Biosciences xCELLigence RTCA DP分析仪系统®进行“非癌症杀灭活性(NCKA)测定”或“NCKA测定”，并且如下：

[0082] a.将6000个非癌细胞置于16孔板的底部；

[0083] b.将细胞生长至汇合，如通过细胞指数(CI)值的平台期(即“标准化点”)来确定；

[0084] c.加入60,000个粒细胞(即给出10个粒细胞比1个非癌细胞的比例)并在37℃下孵育；和

[0085] d.杀灭的非癌细胞的％是在添加粒细胞后48小时杀灭的非癌细胞的最大％，如使用下式来确定：((细胞指数$_{无效应子}$-细胞指数$_{效应子}$)/细胞指数$_{无效应子}$)×100。

[0086] 优选，非癌细胞是MCF-12F非癌细胞，其可从美国典型培养物保藏中心，

10801University Boulevard.Manassas,VA 20110USA商购获得,并具有目录号ATCC® CRL-10783™。在另一个实施方案中,非癌细胞是肝细胞(例如原代不可移植的肝组织细胞)。

[0087] 可以将本发明的一种或多种基因的表达水平与参考标准进行比较。比较可以通过本领域技术人员已知的任何合适的技术来进行,例如生物信息学技术。参考标准中检测到的基因表达可以在本发明的方法前获得(例如定量的)。本文所述的基因表达水平在所述参考标准中适当地已知。参考标准优选来自与本发明方法中提及的样品类型相同的样品类型。例如,样品和参考标准都可以是血液样品。

[0088] 在一个实施方案中,如本文所用的术语"样品"(例如,关于来自供体的样品)可以是包含粒细胞和/或干细胞和/或能够分化成粒细胞的其他细胞的任何样品,优选包含粒细胞。样品可以是任何合适的生物流体样品,从其可获得粒细胞和/或干细胞和/或能够分化成粒细胞的其他细胞,优选从其可获得粒细胞。样品可以是血液样品,如外周血样品。如本文所用的术语"血液"涵盖全血、血清和血浆。可以对血液进行离心以分离红细胞、白细胞和血浆。离心后,可以取出单核细胞层用于本发明。

[0089] 参考标准可以是蛋白质组谱(指示由粒细胞表达的多肽的量)、转录组谱(指示粒细胞的基因表达的量,例如通过由所述粒细胞产生的RNA测量)或基因组谱。基因组谱可用于检测存在或不存在SNP、启动子序列、基因拷贝数(例如重复)和/或增强子或其他相关遗传特征,优选确定本发明的一种或多种基因的表达水平的那些。本领域技术人员将理解,蛋白质组学和转录组学谱都是基因表达的量度,并且将根据用于测量根据本发明的基因表达的技术采用适当的参考标准。例如,在蛋白质组学用于实施本发明的情况下,技术人员将采用是蛋白质组谱的参考标准,而在转录组学用于实施本发明的情况下,技术人员将采用是转录组谱的参考标准,并且在基因组学用于实施本发明的情况下,技术人员将采用是基因组谱的参考标准。参考标准可以指数据库(例如基因组数据库),例如其可以包括来自一个或多个来源(如一个或多个受试者和/或细胞)的数据。

[0090] 参考标准优选是不适用于治疗癌症的粒细胞的参考标准(例如,不适用于治疗癌症的粒细胞的转录组或蛋白质组谱)。这样的参考标准可以来自未患有癌症的受试者(健康受试者)或来自患有癌症的受试者。优选,这样的参考标准来自未患有癌症的受试者。图1表示来自患有癌症的受试者、产生不适用于治疗癌症的粒细胞的正常受试者和产生适用于治疗癌症的粒细胞的受试者的那些细胞之间不同的特征的选择。可以测量所述性质中的任一种来表征样品中存在的粒细胞(例如在参考标准中)。

[0091] 在一个实施方案中,与参考标准相比时,参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞时,ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2中的一种或多种的表达增加。在一个实施方案中,与参考标准相比时,参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞时,ANXA1和/或PPP3CB的表达降低。在一个实施方案中,与参考标准相比时,参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞时,ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2中的一种或多种的表达增加,并且与参考标准相比时,参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞时,ANXA1和/或PPP3CB的表达降低。

[0092] 参考标准可以是适用于治疗癌症的粒细胞的参考标准(例如,适用于治疗癌症的粒细胞的转录组或蛋白质组谱)。在一个实施方案中,与参考标准相比时,参考标准来自适

用于治疗癌症的粒细胞时，ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2中的一种或多种的表达增加或相同。在一个实施方案中，与参考标准相比时，参考标准来自适用于治疗癌症的粒细胞时，ANXA1和/或PPP3CB的表达降低或相同。

[0093] 在一些实施方案中，本发明可包括使用不适用于治疗癌症的粒细胞的参考标准和适用于治疗癌症的粒细胞的参考标准。

[0094] 本发明的方法可以包括基于本发明的一种或多种基因的测量的表达水平与参考标准之间的比较来确定粒细胞用于治疗癌症的适用性。

[0095] 在一个实施方案中，出现以下情况时，粒细胞被确定为适用于治疗癌症：

[0096] i.与参考标准相比时，参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞时，ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2中的一种或多种的测量表达水平增加；和/或

[0097] ii.与参考标准相比时，参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞时，ANXA1和/或PPP3CB的测量表达水平降低；和/或

[0098] iii.与参考标准相比时，参考标准来自适用于治疗癌症的粒细胞时，ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2中的一种或多种的测量的表达水平增加或相同；和/或

[0099] iv.与参考标准相比时，参考标准来自适用于治疗癌症的粒细胞时，ANXA1和/或PPP3CB的测量表达水平降低或相同。

[0100] 在一个实施方案中，出现以下情况时，粒细胞被确定为不适用于治疗癌症：

[0101] i.与参考标准相比时，参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞时，ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2中的一种或多种的测量表达水平降低或相同；和/或

[0102] ii.与参考标准相比时，参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞时，ANXA1和/或PPP3CB的测量表达水平增加或相同；和/或

[0103] iii.与参考标准相比时，参考标准来自适用于治疗癌症的粒细胞时，ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2中的一种或多种的测量的表达水平降低；和/或

[0104] iv.与参考标准相比时，参考标准来自适用于治疗癌症的粒细胞时，ANXA1和/或PPP3CB的测量表达水平增加。

[0105] 本发明的方法还可以包括基于方法的结果选择(或取消选择/丢弃)粒细胞。在一个实施方案中，在已经确定粒细胞适用合于治疗癌症的情况下，粒细胞可以从最初获得测试粒细胞的样品中获得。可选地或另外地，可以从所述样品获得干细胞。

[0106] 因此，在一个方面中，提供了一种用于获得适用于治疗癌症的粒细胞的体外方法，所述方法包括从可从供体获得的样品获得粒细胞，其中所述供体产生粒细胞，所述粒细胞包括：

[0107] a.与参考标准相比时，ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2中的一种或多种的表达增加，其中参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞；和/或

[0108] b.与参考标准相比时,ANXA1和/或PPP3CB的表达降低,其中参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞。

[0109] 在相关方面中,提供了用于获得适用于治疗癌症的干细胞的体外方法,所述方法包括从可从供体获得的样品获得干细胞,其中所述供体产生粒细胞,所述粒细胞包括:

[0110] a.与参考标准相比时,ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2中的一种或多种的表达增加,其中参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞;和/或

[0111] b.与参考标准相比时,ANXA1和/或PPP3CB的表达降低,其中参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞。

[0112] 本发明的方法可以包括基于本发明的一种或多种基因的测量表达水平与参考标准之间的比较来鉴定供体是否产生适用于治疗癌症的粒细胞。

[0113] 在一个实施方案中,出现以下情况时,供体被鉴定为产生适用于治疗癌症的粒细胞的供体:

[0114] i.与参考标准相比时,参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞时,ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2中的一种或多种的测量表达水平增加;和/或

[0115] ii.与参考标准相比时,参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞时,ANXA1和/或PPP3CB的测量表达水平降低;和/或

[0116] iii.与参考标准相比时,参考标准来自适用于治疗癌症的粒细胞时,ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2中的一种或多种的测量的表达水平增加或相同;和/或

[0117] iv.与参考标准相比时,参考标准来自适用于治疗癌症的粒细胞时,ANXA1和/或PPP3CB的测量表达水平降低或相同。

[0118] 在一个实施方案中,出现以下情况时,供体未被鉴定为产生适用于治疗癌症的粒细胞的供体(或被鉴定为产生不适用于治疗癌症的粒细胞的供体):

[0119] i.与参考标准相比时,参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞时,ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2中的一种或多种的测量表达水平降低或相同;和/或

[0120] ii.与参考标准相比时,参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞时,ANXA1和/或PPP3CB的测量表达水平增加或相同;和/或

[0121] iii.与参考标准相比时,参考标准来自适用于治疗癌症的粒细胞时,ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2中的一种或多种的测量的表达水平降低;和/或

[0122] iv.与参考标准相比时,参考标准来自适用于治疗癌症的粒细胞时,ANXA1和/或PPP3CB的测量表达水平增加。

[0123] 本发明的方法还可以包括基于方法的结果选择(或取消选择)供体。在一个实施方案中,在供体已被鉴定为产生适用于治疗癌症的粒细胞的供体的情况下,可以从可从所述供体获得的样品获得粒细胞。

[0124] 在一个方面中,本发明提供了通过本发明的方法可获得的粒细胞。

[0125] 可选地或另外地，可以从可从所述供体获得的样品获得干细胞。因此，在一个方面中，本发明提供了一种方法，包括：

[0126] a.鉴定产生适用于根据本发明的方法治疗癌症的粒细胞的供体；和

[0127] b.从可从所述供体获得的样品获得干细胞。

[0128] 因此，在一个方面中，本发明提供了通过本发明的方法可获得的干细胞。所述干细胞能够分化成用于治疗癌症的粒细胞，其中所述粒细胞包含：

[0129] a.与参考标准相比时，ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2中的一种或多种的表达增加，其中参考标准来自不适于治疗癌症的粒细胞；和/或

[0130] b.ANXA1和/或PPP3CB的表达降低，其中参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞。

[0131] 如本文所用的术语“可获得的”还涵盖术语“获得的”。在一个实施方案中，术语“可获得的”意指获得的。

[0132] 在相关方面中，提供了能够分化成用于治疗癌症的粒细胞的干细胞，其中所述粒细胞包含：

[0133] a.与参考标准相比时，ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2中的一种或多种的表达增加，其中参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞；和/或

[0134] b.ANXA1和/或PPP3CB的表达降低，其中参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞。

[0135] 如本文所用的术语“干细胞”涵盖能够分化成粒细胞(优选嗜中性粒细胞)的任何细胞。例如，术语“干细胞”可以涵盖全能、多能、专能或单能细胞。在一个实施方案中，术语“干细胞”涵盖造血干细胞以及前体细胞(例如从造血干细胞分化的)，其中所述前体细胞能够分化成粒细胞(优选嗜中性粒细胞)。优选地，如本文所用的术语“干细胞”不涵盖人胚胎干细胞。

[0136] 干细胞可以是干细胞培养物的一部分。

[0137] “干细胞”可以是天然干细胞或人工干细胞。在一个实施方案中，天然干细胞可以是造血途径的细胞或其等同细胞。在一个实施方案中，人工干细胞可以是诱导多能干细胞(iPSC)或其细胞等同物。

[0138] 在一个实施方案中，iPSC可获自体细胞，如供体的体细胞。iPSC的产生是本领域熟知的技术，参见Yu等(2007)，Science，318:1917-1920，其教导通过引用并入本文中。

[0139] 在另一个实施方案中，iPSC可从干细胞(例如可从供体获得)获得，如从造血途径的干细胞获得。优选地，iPSC可从本文所述的造血干细胞或前体细胞获得。

[0140] 在一个实施方案中，干细胞是核移植胚胎干细胞(NT-ESC)或其等同物。在一个实施方案中，NT-ESC可通过将来自供体的细胞核注射到已除去原始细胞核的卵细胞中而获得。NT-ESC的产生是本领域熟知的技术，参见Tachibana M，Amato P，Sparman M等(2013)，Cell，154(2):465-466，其教导通过引用并入本文中。

[0141] 在从来自供体的样品获得干细胞的一个实施方案中，所述干细胞可以从所述样品分离。在从来自供体的样品获得干细胞的另一个实施方案中，所述样品是包含干细胞或体

细胞的样品，并且通过诱导所述样品中的细胞(例如体细胞)的多能性和/或重编程所述样品中的细胞(例如体细胞)以获得干细胞(例如iPSC)来获得干细胞。

[0142] 在一个实施方案中，将细胞重编程为诱导的多能干细胞。使用基于通过引用并入本文中的Ohmine等，Stem Cell Res Ther 2011年11月，2(6)：46和/或Rim等，J Vis Exp 2016，(118)中的公开内容的方法，重编程的细胞可以是造血祖细胞、单核骨髓细胞或外周血单核细胞。

[0143] 在另一个实施方案中，将细胞重编程为多能干细胞，例如造血干细胞，或祖细胞，例如多谱系血液祖细胞。使用基于Riddell等，Cell 2014;157(3)549-64和/或Szabo等，Nature 2010;468(7323)521-526中公开的方法，重编程的细胞可以是成纤维细胞或血液细胞。

[0144] 在干细胞获自来自供体的样品的另一个实施方案中，所述样品是包含干细胞或体细胞的样品，并且干细胞通过将所述样品的细胞(例如体细胞)的细胞核注射到卵细胞(例如已经从中去除原始细胞核)中以获得NT-ESC来获得。

[0145] 在优选的实施方案中，干细胞是造血干细胞。在一个实施方案中，造血干细胞可以基于细胞表面多肽标志物来选择，所述标志物例如选自CD34(例如UniProt登录号P28906)、CD59(例如UniProt登录号P13987)、Thy1(例如UniProt登录号P04216)、CD38(例如UniProt登录号P28907)、C-kit(例如UniProt登录号P10721)和lin。在一个实施方案中，造血干细胞包含细胞表面多肽标志物$CD34^{+}$、$CD59^{+}$、$Thy1^{+}$、$CD38^{low/-}$、$C\text{-}kit^{low/-}$和$lin^{-}$。优选地，造血细胞表达CD34。用于检测所述标志物的存在或不存在的抗体是可商购的，并且可以从例如BD Biosciences Europe、eBioscience、Beckman Coulter和Pharmingen获得。

[0146] 最优选，干细胞是前体细胞(其在本文中可以称为“粒细胞前体细胞”)。在一个实施方案中，前体细胞是粒细胞定向祖细胞，优选嗜中性粒细胞定向祖细胞。前体细胞可以是选自共同骨髓祖细胞、成髓细胞、早幼粒细胞(例如N.早幼粒细胞)、髓细胞(例如N.髓细胞)、晚幼粒细胞(例如N.晚幼粒细胞)、带(例如N.带)或其组合的一种或多种。优选地，前体细胞是N.早幼粒细胞。

[0147] 本发明的干细胞优选是分离的干细胞，例如已经从其生理环境中分离的干细胞，如离体干细胞。

[0148] 干细胞可以分化成粒细胞。干细胞(例如造血干细胞、iPSC或NT-ESC)可以分化成另一种类型的干细胞(例如前体细胞)。可以使用任何合适的方法进行分化，如基于Lengerke等，Ann N Y Acad Sci，2009年9月;1176:219-217，Pawlowski等，Stem Cell Reports 2017年4月11日;8(4):803-812，Doulatov等，Cell Stem Cell，2013年10月3日;13(4)459-470，Lieber等，Blood，2004年2月1日;103(3):852-9和/或Choi等，Nat.Protoc.，2011年3月;6(3):296-313，和/或Timmins等，Biotechnology and bioengineering.2009;104(4):832-40中公开的方法，其通过引用并入本文。

[0149] 在一个方面中，本发明提供了一种制备适用于治疗癌症的干细胞的方法，该方法包括：

[0150] a.鉴定产生根据本发明的方法用于治疗癌症的粒细胞的供体;和

[0151] b.从可从所述供体获得的样品获得干细胞。

[0152] 在另一个方面中，本发明提供了一种产生用于治疗癌症的干细胞的方法，该方法

包括：

[0153] a.提供可从来自供体的样品获得的干细胞，其中所述供体产生粒细胞，所述粒细胞包括：

[0154] i.与参考标准相比时，ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2中的一种或多种的表达增加，其中参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞；和/或

[0155] ii.与参考标准相比时，ANXA1和/或PPP3CB的表达降低，其中参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞；和

[0156] b.使干细胞分化成不同的干细胞(优选前体细胞)；和

[0157] c.任选分离不同的干细胞(优选前体细胞)。

[0158] 在干细胞是前体细胞的实施方案中，不同的干细胞可以是不同的前体细胞。

[0159] 在一个实施方案中，样品包含体细胞，并且从样品获得干细胞包括将体细胞重编程为干细胞。

[0160] 在一个方面中，本发明提供了一种产生用于治疗癌症的粒细胞的方法，该方法包括：

[0161] a.提供细胞；和

[0162] b.将细胞转化成具有本文所述的表达谱的粒细胞，其中：

[0163] i.与参考标准相比时，参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞时，粒细胞中的GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1和PSMB2中的一种或多种测量表达水平增加；或

[0164] ii.与参考标准相比时，参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞时，粒细胞中的ANXA1和/或PPP3CB的测量表达水平降低；或

[0165] iii.与参考标准相比时，参考标准来自适用于治疗癌症的粒细胞时，GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1和PSMB2中的一种或多种的测量表达水平增加或相同；或

[0166] iv.与参考标准相比时，参考标准来自适用于治疗癌症的粒细胞时，ANXA1和/或PPP3CB的测量表达水平降低或相同；和

[0167] c.任选分离粒细胞。

[0168] 在一个实施方案中，产生用于治疗癌症的粒细胞的方法包括：

[0169] a.提供细胞；和

[0170] b.将细胞转化成具有本文所述的表达谱的粒细胞，例如，其中：

[0171] i.与参考标准相比时，参考标准来自不适于治疗癌症的粒细胞时，粒细胞中的GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1和PSMB2中的一种或多种的测量表达水平增加；和/或(优选和)

[0172] ii.与参考标准相比时，参考标准来自不适于治疗癌症的粒细胞时，粒细胞中的ANXA1和/或PPP3CB的测量表达水平降低；和/或(优选和)

[0173] iii.与参考标准相比时，参考标准来自适于治疗癌症的粒细胞时，GM2A、CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、

PLEC、ACSL1、RAC1和PSMB2中的一种或多种的测量表达水平增加或相同;和/或(优选地和)

[0174] iv.与参考标准相比时,参考标准来自适用于治疗癌症的粒细胞时,ANXA1和/或PPP3CB的测量表达水平降低或相同;和

[0175] c.任选分离粒细胞。

[0176] 细胞可以是根据本发明的干细胞或任选地来自供体的体细胞/分化细胞,所述供体产生适用于治疗如通过本发明的方法确定的癌症的粒细胞。在一个实施方案中,将细胞转化成粒细胞包括使用本领域已知的标准技术将体细胞/分化细胞转分化成粒细胞,例如基于Szabo等,Nature 2010;468(7323)521-526的那些。

[0177] 在一个实施方案中,将细胞转化成粒细胞包括基于本领域已知的标准技术(例如本文提及的那些)将干细胞分化成粒细胞。例如,在一个实施方案中,分化干细胞的方法包括将所述干细胞与粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、生长激素;血清素、维生素C、维生素D、谷氨酰胺、花生四烯酸、AGE-白蛋白、白细胞介素、TNF-α、Flt-3配体、血小板生成素、胎牛血清(FBS)、视黄酸、脂多糖(LPS)、IFN-γ、IFN-β或其组合混合。在一些实施方案中,分化干细胞的方法包括将所述干细胞与IFN-γ和GM-CSF混合。在优选实施方案中,分化干细胞的方法包括将所述干细胞与TNF-α混合。

[0178] 在一个实施方案中,本发明提供了一种分化干细胞的方法,包括将所述干细胞与粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF),以及粒细胞集落刺激因子(G-CSF),以及生长激素,以及血清素,以及维生素C,以及维生素D,以及谷氨酰胺(Gln),以及花生四烯酸,以及AGE-白蛋白,以及白介素,以及TNF-α,以及Flt-3配体,以及血小板生成素,以及胎牛血清(FBS)混合。

[0179] 在一个实施方案中,本发明提供了一种分化干细胞的方法,其包括将所述干细胞与粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF),以及粒细胞集落刺激因子(G-CSF),以及生长激素,以及血清素,以及维生素C,以及维生素D,以及谷氨酰胺(Gln),以及花生四烯酸,以及AGE-白蛋白,以及白介素,以及TNF-α,以及Flt-3配体,以及血小板生成素,以及胎牛血清(FBS),以及视黄酸,以及脂多糖(LPS),以及IFN-γ和IFN-β混合。

[0180] 如本文所用的术语“混合”意指将一种或多种组分以任何顺序混合在一起,无论是按序地还是同时地。在一个实施方案中,“混合”意指使第一组分与第二组分(例如干细胞和GM-CSF)接触。

[0181] 在一个实施方案中,干细胞的分化包括用一种或多种饲养细胞培养所述干细胞。合适地,饲养细胞可以是OP9细胞。OP9细胞(ATCC®CRL-2749™)可从美国典型培养物保藏中心英国(英国),Guernsey,Ireland,Jersey and Liechtenstein,LGC Standards,Queens Road,Teddington,Middlesex,TW11 0LY,UK商购获得。在一个实施方案中,干细胞可以与一种或多种饲养细胞和Flt-3配体、血小板生成素、胎牛血清(FBS)或其组合一起培养。

[0182] 因此,在一个实施方案中,本发明的药物组合物或细胞培养物可以进一步包含饲养细胞,如OP9细胞。

[0183] 干细胞可以是永生化的。本领域技术人员熟悉永生化技术,其尤其包括引入使细胞周期失调的病毒基因(例如腺病毒5型E1基因)和端粒酶的人工表达。永生化有利地允许制备可以在体外稳定培养的细胞系。因此,在一个方面中,本发明提供了从选择的干细胞可获得(例如获得)的永生化细胞系,以及稳定的干细胞培养物。合适地,永生化细胞系或稳定

的干细胞培养物可通过本发明的方法获得(例如获得)。

[0184] 关于干细胞培养物或细胞系使用的术语“稳定的”是指细胞培养物或细胞系已经被修饰,使得其比未修饰的细胞(即从供体获得并直接进行体外细胞培养的细胞)更适合于体外细胞培养。因此,与未修饰的细胞相比时,所述“稳定的”细胞培养物或细胞系能够经历更多轮复制(优选延长的时间段)。

[0185] 在一个方面中,本发明提供了一种用于选择受试者是否适合用粒细胞或干细胞治疗癌症的方法,该方法包括:

[0186] a.将测量的可从所述受试者获得的样品中包含的粒细胞的一种或多种基因的表达水平与参考标准中相同的一种或多种基因的表达水平进行比较,其中一种或多种基因与用于治疗癌症的适用性相关并且选自:CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A和PSMB2;和。

[0187] b.基于比较鉴定受试者是否适合用粒细胞或干细胞治疗癌症。

[0188] 在一个方面中,本发明提供了一种选择受试者是否适合用粒细胞或干细胞治疗癌症的方法,该方法包括:

[0189] a.测量可从受试者获得的样品中包含的粒细胞的一种或多种基因的表达水平,其中所述一种或多种基因与用于治疗癌症的适用性相关并且选自:ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2;

[0190] b.将测量的表达水平与参考标准中相同的一种或多种基因的表达水平进行比较;和

[0191] c.基于比较鉴定受试者是否适合用粒细胞或干细胞治疗癌症。

[0192] 前述方法允许鉴定具有不适用于治疗癌症的粒细胞并且是用本发明的粒细胞或干细胞治疗的适当候选者的受试者。有利地,可以选择最可能对治疗积极响应的患者,从而允许更有成本效益和/或经济地开出本发明的粒细胞和/或干细胞的处方和/或避免选择不正确的患者群用于临床试验。

[0193] 在一个实施方案中,出现以下情况时,受试者被鉴定为适合用本发明的粒细胞或干细胞治疗:

[0194] i.与参考标准相比时,参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞时,ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2中的一种或多种的测量的表达水平降低或相同;或

[0195] ii.与参考标准相比时,参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞时,ANXA1和/或PPP3CB的测量表达水平增加或相同;或。

[0196] iii.与参考标准相比时,参考标准来自适用于治疗癌症的粒细胞时,ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2中的一种或多种的测量的表达水平降低;或。

[0197] iv.与参考标准相比时,参考标准来自适用于治疗癌症的粒细胞时,ANXA1和/或PPP3CB的测量表达水平增加。

[0198] 在一个实施方案中,出现以下情况时,受试者被鉴定为不适合用本发明的粒细胞

或干细胞治疗：

[0199] i.与参考标准相比时，参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞时，ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2中的一种或多种的测量的表达水平增加；或

[0200] ii.与参考标准相比时，参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞时，ANXA1和/或PPP3CB的测量表达水平降低；或

[0201] iii.与参考标准相比时，参考标准来自适用于治疗癌症的粒细胞时，ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2中的一种或多种的测量的表达水平增加或相同；或

[0202] iv.与参考标准相比时，参考标准来自适用于治疗癌症的粒细胞时，ANXA1和/或PPP3CB的测量的表达水平降低或相同。

[0203] 术语“受试者”和“患者”在本文中同义使用。“受试者”可以是哺乳动物，并且优选受试者是人受试者。

[0204] 在另一方面中，本发明提供了一种用于确定受试者发展癌症的风险的方法，该方法包括：

[0205] a.将测量的可从受试者获得的样品中包含的粒细胞的一种或多种基因的表达水平与参考标准中相同的一种或多种基因的表达水平进行比较，其中所述一种或多种基因与用于治疗癌症的适用性相关并且选自：CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A和PSMB2；和

[0206] b.基于比较确定受试者发展癌症的风险。

[0207] 在相关方面中，提供了一种用于确定受试者发展癌症的风险的方法，该方法包括：

[0208] a.测量可从受试者获得的样品中包含的粒细胞的一种或多种基因的表达水平，其中所述一种或多种基因与用于治疗癌症的适用性相关并且选自：ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2；

[0209] b.将测量的表达水平与参考标准中相同的一种或多种基因的表达水平进行比较；和

[0210] c.基于比较确定受试者发展癌症的风险。

[0211] 在一个实施方案中，出现以下情况时，受试者被确定为处于发展癌症的风险中：

[0212] i.与参考标准相比时，参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞时，ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2中的一种或多种的测量表达水平降低或相同；或

[0213] ii.与参考标准相比时，参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞时，ANXA1和/或PPP3CB的测量表达水平增加或相同；或

[0214] iii.与参考标准相比时，参考标准来自适用于治疗癌症的粒细胞时，ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2中的一种或多种的测量的表达水平降低；或

[0215] iv.与参考标准相比时，参考标准来自适用于治疗癌症的粒细胞时，ANXA1和/或

PPP3CB的测量表达水平增加。

[0216] 在一个实施方案中，出现以下情况时，受试者被确定为不处于发展癌症的风险中：

[0217] i.与参考标准相比时，参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞时，ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2中的一种或多种的测量表达水平增加；或

[0218] ii.与参考标准相比时，参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞时，ANXA1和/或PPP3CB的测量表达水平降低；或

[0219] iii.与参考标准相比时，参考标准来自适用于治疗癌症的粒细胞时，ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2中的一种或多种的测量的表达水平增加或相同；或

[0220] iv.与参考标准相比时，参考标准来自适用于治疗癌症的粒细胞时，ANXA1和/或PPP3CB的测量的表达水平降低或相同。

[0221] 术语“粒细胞”涵盖以下细胞类型：嗜中性粒细胞、嗜碱性粒细胞和嗜酸性粒细胞。优选，粒细胞是嗜中性粒细胞。粒细胞可以表达细胞表面多肽标志物CD11b(例如UniProt登录号P11215)和CD15。粒细胞还可以产生活性氧物质($O_2^-$)。优选粒细胞$CD11b^{high}$。可选地或另外地，粒细胞可以比不适用于治疗癌症的粒细胞具有更高的密度，和/或正细胞表面电荷(例如净细胞电荷)。

[0222] 本发明的粒细胞优选是分离的粒细胞，例如已经从其生理环境分离的粒细胞，如离体粒细胞。

[0223] 在一些实施方案中，粒细胞可从可从供体获得的样品获得。在另一个实施方案中，粒细胞可以是工程化粒细胞。这种粒细胞可以通过包括以下步骤的方法产生：

[0224] a.提供粒细胞；和

[0225] b.将粒细胞工程至：

[0226] i.增加选自以下的一种或多种基因的表达：ITGB1、[114]CYBB,SYK,DOCK8,COMP,ATG7,SLC2A1,GZMK,CTSG,ATM,IKBKB,BCAP31,TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2；和/或

[0227] ii.降低ANXA1和/或PPP3CB的表达；

[0228] 从而产生所述工程化粒细胞，其中工程化粒细胞适用于治疗癌症。在一些实施方案中，工程化粒细胞可用作本发明方法中的参考标准(即，作为来自适用于治疗癌症的粒细胞的参考标准)。

[0229] 提供用于该方法的粒细胞优选是不适用于治疗癌症的粒细胞。因此，在一些实施方案中，本发明的方法将不适用于治疗癌症的细胞转化成适用于治疗癌症的粒细胞。所述粒细胞可以通过本文所述的方法鉴定，从通过本文所述的方法鉴定的供体(例如，从适合用本发明的粒细胞或干细胞治疗的受试者)获得，和/或从被鉴定为处于发展癌症的风险中的受试者获得。

[0230] 在相关方面中，本发明提供了一种用于生产工程化干细胞的方法，该方法包括：

[0231] a.提供干细胞；和

[0232] b.将干细胞工程化至：

[0233] i.增加选自以下的一种或多种基因的表达：ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、

SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2;和/或

[0234] ii.降低ANXA1和/或PPP3CB的表达;

[0235] 从而产生工程化干细胞,其中工程化干细胞适用于治疗癌症。在一些实施方案中,工程化干细胞可以用作本发明方法中的参考标准(即,作为来自适用于治疗癌症的干细胞的参考标准)。

[0236] 在相关方面中,本发明提供了一种用于生产工程化干细胞的方法,该方法包括:

[0237] a.提供干细胞;和

[0238] b.工程化干细胞,使其能够分化成粒细胞,所述粒细胞具有:

[0239] i.增加的选自以下的一种或多种基因的表达:ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP 31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2;和/或

[0240] ii.降低的ANXA1和/或PPP3CB的表达;

[0241] 从而产生工程化干细胞,其中工程化干细胞适用于治疗癌症。在一些实施方案中,工程化干细胞可以用作本发明方法中的参考标准(即,作为来自适用于治疗癌症的干细胞的参考标准)。

[0242] 提供用于该方法中的干细胞优选是不适用于治疗癌症的干细胞。因此,在一些实施方案中,本发明的方法将不适用于治疗癌症的干细胞转化成适用于治疗癌症的干细胞。所述干细胞可以通过本文所述的方法鉴定,从通过本文所述的方法鉴定的供体(例如,从适合用本发明的粒细胞或干细胞治疗的受试者)获得,和/或从被鉴定为处于发展癌症的风险中的受试者获得。

[0243] 工程化干细胞或粒细胞可以在体内进行,例如在一个方面中,本发明包括在受试者中工程化干细胞或粒细胞,优选工程化干细胞。在一个实施方案中,本发明可包括在受试者中原位工程化干细胞或粒细胞(例如在受试者的骨髓中)。适当地,所述受试者可以是产生不适用于治疗癌症的干细胞或粒细胞的受试者、适合用本发明的粒细胞或干细胞治疗的受试者、处于发展癌症的风险中的受试者,或其组合。

[0244] 可以使用本领域技术人员已知的任何手段进行工程化。在一个实施方案中,可以使用基因组编辑增加或减少表达。在一个实施方案中,可以使用CRISPR(例如DNA片段CRISPR相关核酸内切酶Cas9基因组编辑系统)、TALEN、锌指蛋白、腺病毒(AV)、逆转录病毒、载体(例如诱导型和/或过表达型载体)、转基因插入、顺式基因过表达或低表达、沉默或通过组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂对启动子区的表观遗传调节或其组合来增加或减少表达。可以使用培养方法(改编自Gupta D,Shah HP,Malu K,Berliner N,Gaines P.Differentiation and characterization of myeloid cells.Curr Protoc Immunol.2014;104:Unit 22F 25.)在干细胞(例如成髓细胞)中调节与治疗癌症的适用性相关的基因的表达,并且通过使用CRISPR方法(改编自N.E.Sanjana,O.Shalem,F.Zhang Improved vectors and genome-wide libraries for CRISPR screening Nat.Methods,11(2014),pp.783-784)、TALEN系统(改编自A.A.Nemudryi,K.R.Valetdinova,S.P.Medvedev,和S.M.Neworth,Zakian TALEN和CRISPR/Cas genome editing systems:tools of discovery.Acta Naturase.2014;6(3);19-40),和锌指蛋白(改编自

M.C.Keightley等,Pu.1target gene Zbtb11 regulates neutrophil development through its integrase-like HHCC zinc finger.Nat Commun.2017;8;14911)在任何合适的细胞中产生具有敲入或敲除的关键基因的细胞。当细胞是干细胞时,所述细胞可以分化以产生粒细胞。简言之,通过使用单指导CRISPR-Cas9载体的慢病毒转导,可以从Genscript或Addgene订购在慢病毒载体lentiCRISPRv2中针对与治疗癌症的适用性相关的基因的预先验证的CRISPR(指导)gRNA序列。CRISPR敲除实验可以使用外显子内的靶向序列,而CRISPR激活或抑制实验可以使用启动子内的靶标。例如,可以使用预先验证的靶向其外显子的gRNA从细胞中敲除ANXA1以改善癌症杀灭活性。可以制备慢病毒载体并转导合适的细胞(根据先前公开的方案(Satchwell TJ,Hawley BR,Bell AJ,Ribeiro ML,Toye AM.The cytoskeletal binding domain of band 3is required for multiprotein complex formation and retention during erythropoiesis.Haematologica 2015;100(1):133-142。)。CRISPR中靶和脱靶效应的验证可以通过比较未编辑的对照和修饰的样品之间的基因组差异经由全基因组测序来确认。然后可以使用Gupta及其同事(2014)的方法区分和鉴定修饰的成髓细胞。在一个实施方案中,所述方法可以应用于粒细胞或干细胞。

[0245] 在一些实施方案中,工程化可以是调节干细胞中的一种或多种细胞因子驱动谱系和/或与治疗癌症的适用性相关的基因。

[0246] 在本发明的一个方面中,提供了用于治疗癌症的粒细胞(或工程化粒细胞),其中粒细胞包含:

[0247] a.与参考标准相比时,ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2中的一种或多种的表达增加,其中参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞;和/或

[0248] b.与参考标准相比时,ANXA1和/或PPP3CB的表达降低,其中参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞。

[0249] 在一个实施方案中,粒细胞包含:

[0250] a.与参考标准相比时,ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2中的一种或多种的表达增加,其中参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞;和

[0251] b.与参考标准相比时,ANXA1和/或PPP3CB的表达降低,其中参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞。

[0252] 在特别优选的实施方案中,本发明的粒细胞具有带正电荷的细胞表面(或与不适用于治疗癌症的粒细胞相比时带更多正电荷的细胞表面)。

[0253] 本领域技术人员将理解,本发明的粒细胞或干细胞不需要离体激活以适用于治疗癌症。就本发明的粒细胞或干细胞离体激活而言,本领域技术人员将理解,任何激活将进一步提高粒细胞或干细胞的癌症杀灭活性。因此,在一些实施方案中,用于治疗癌症的粒细胞或干细胞尚未离体激活。在一些实施方案中,用于治疗癌症的粒细胞或干细胞尚未用趋化因子或细胞因子离体激活。例如,在一些实施方案中,用于治疗癌症的粒细胞或干细胞尚未用TGFβ、CCL2、CCL3、CCL5、CXC1、CXC12和/或CXC16离体激活。在优选实施方案中,用于治疗癌症的粒细胞或干细胞尚未用CCL2离体激活。在优选的实施方案中,用于治疗癌症粒细胞或干细胞尚未用TGFβ离体激活。在一些实施方案中,用于治疗癌症的粒细胞或干细胞尚未

用粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、生长激素;血清素、维生素C、维生素D、谷氨酰胺(Gln)、花生四烯酸、AGE-白蛋白、白细胞介素、TNF-α、Flt-3配体、血小板生成素、胎牛血清(FBS)、视黄酸、脂多糖(LPS)、IFN-γ、IFN-β或其组合激活。因此,在一些实施方案中,用于治疗癌症的粒细胞或干细胞是未激活的粒细胞或干细胞。

[0254] 因此,在本发明方法的一些实施方案中,该方法不包括激活粒细胞或干细胞用于离体治疗癌症。例如,在一些实施方案中,该方法不包括激活粒细胞或干细胞以治疗癌症。在一些实施方案中,该方法不包括用趋化因子或细胞因子激活粒细胞或干细胞用于离体治疗癌症。例如,在一些实施方案中,该方法不包括用TGFβ、CCL2、CCL3、CCL5、CXC1、CXC12和/或CXC16激活粒细胞或干细胞用于离体治疗癌症。在优选实施方案中,该方法不包括用CCL2激活粒细胞或干细胞用于离体治疗癌症。在优选实施方案中,该方法不包括用TGFβ激活粒细胞或干细胞用于离体治疗癌症。在一些实施方案中,该方法不包括用粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、生长激素;血清素、维生素C、维生素D、谷氨酰胺(Gln)、花生四烯酸、AGE-白蛋白、白细胞介素、TNF-α、Flt-3配体、血小板生成素、胎牛血清(FBS)、视黄酸、脂多糖(LPS)、IFN-γ、IFN-β或其组合激活粒细胞或干细胞用于离体治疗癌症。

[0255] 在替代实施方案中,用于治疗癌症的粒细胞或干细胞已经离体激活。在一些实施方案中,已经用趋化因子或细胞因子离体激活用于治疗癌症的粒细胞或干细胞。例如,在一些实施方案中,用于治疗癌症的粒细胞或干细胞已经用TGFβ、CCL2、CCL3、CCL5、CXC1、CXC12和/或CXC16离体激活。在优选实施方案中,用于治疗癌症的粒细胞或干细胞已经用CCL2离体激活。在优选的实施方案中,用于治疗癌症的粒细胞或干细胞已经用TGFβ离体激活。在一些实施方案中,粒细胞或干细胞已经用粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、生长激素;血清素、维生素C、维生素D、谷氨酰胺(Gln)、花生四烯酸、AGE-白蛋白、白细胞介素、TNF-α、Flt-3配体、血小板生成素、胎牛血清(FBS)、视黄酸、脂多糖(LPS)、IFN-γ、IFN-β或其组合激活。在一些实施方案中,用于治疗癌症的粒细胞或干细胞已经用IFN-γ和GM-CSF激活。在优选的实施方案中,用于治疗癌症的粒细胞或干细胞已经用TNF-α激活。因此,在一些实施方案中,用于治疗癌症的粒细胞或干细胞是激活的粒细胞或干细胞。

[0256] 因此,在本发明方法的一些实施方案中,该方法包括激活粒细胞或干细胞用于离体治疗癌症。例如,在一些实施方案中,该方法包括激活粒细胞或干细胞用于治疗癌症。在一些实施方案中,该方法包括用趋化因子或细胞因子激活粒细胞或干细胞用于离体治疗癌症。例如,在一些实施方案中,该方法包括用TGFβ、CCL2、CCL3、CCL5、CXC1、CXC12和/或CXC16激活粒细胞或干细胞用于离体治疗癌症。在一些实施方案中,该方法包括用CCL2激活粒细胞或干细胞用于离体治疗癌症。在一些实施方案中,该方法包括用TGFβ激活粒细胞或干细胞用于离体治疗癌症。在一些实施方案中,该方法包括用粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、生长激素;血清素、维生素C、维生素D、谷氨酰胺(Gln)、花生四烯酸、AGE-白蛋白、白细胞介素、TNF-α、Flt-3配体、血小板生成素、胎牛血清(FBS)、视黄酸、脂多糖(LPS)、IFN-γ、IFN-β或其组合激活粒细胞或干细胞用于离体治疗癌症。

[0257] 本发明还可以包括通过不同的方式,例如通过细胞表面电荷和/或通过功能测定

来验证粒细胞或干细胞用于治疗癌症的适用性。

[0258] 在一个实施方案中，粒细胞表面电荷与用于治疗癌症的适用性相关，其中带更多正电荷(或带更少负电荷)的粒细胞(例如嗜中性粒细胞)适用于治疗癌症和/或在治疗癌症中更有效。与参考标准相比时，可以确定细胞表面电荷的水平，优选其中参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞。在一个实施方案中，如果干细胞能够分化成具有带更多正电荷(或带更少负电荷)的细胞表面的粒细胞，则可以认为干细胞适用于治疗癌症。可以使用本领域已知的任何合适的技术来确定细胞表面电荷。在一个实施方案中，使用Johann Bauer编辑的“Cell Electrophoresis”(CRC Press，Inc.出版的ISBN 0-8493-8918-6)中描述的电泳迁移率测定电泳测定细胞表面电荷，将其教导以其整体并入本文。在另一个实施方案中，可以使用带负电荷和/或带正电荷的工具来确定细胞表面电荷。在一个实施方案中，当粒细胞可以通过带负电荷的工具而不是带正电荷的工具结合时，粒细胞具有正细胞表面电荷。在一个实施方案中，当粒细胞可以通过带正电荷的工具而不是带负电荷的工具结合时，粒细胞具有负细胞表面电荷。这种带负电荷和/或带正电荷的工具也可用于测量样品中粒细胞的浓度。带正电荷的工具可以是带正电荷的颗粒、纳米探针或纳米颗粒，或阳离子交换介质。合适的纳米颗粒可以是通过将超顺磁性铁(II，III)氧化物($Fe_3SO_4$)纳米颗粒(NP)与(3-氨基丙基)三乙氧基硅烷(APTES)缀合以在与原硅酸四乙酯(TEOS)和氢氧化铵($NH_4OH$)反应时在NP的表面上形成二氧化硅($SiO_2$)壳的薄层来制备。异硫氰酸荧光素(FITC)可以嵌入$SiO_2$壳中，从而暴露Si连接的羟基($SiO_2$-OH)并形成负表面电荷。分支聚(乙烯亚胺)(PEI)分子不仅可用于以非共价方式覆盖$SiO_2$-OH基团，而且暴露携带正电荷的其他胺基团。因此，在一个实施方案中，通过将$Fe_3SO_4$纳米颗粒与APTES缀合以在与原硅酸四乙酯(TEOS)和氢氧化铵($NH_4OH$)反应时在纳米颗粒表面上形成$SiO_2$壳的薄层，并将FITC包埋在$SiO_2$壳中，从而暴露$SiO_2$-OH基团(形成负表面电荷)来制备带负电荷的纳米颗粒。在另一个实施方案中，通过使带负电荷的纳米颗粒(如本文所述的)与PEI分子接触(例如以暴露携带正电荷的其他胺基)来制备带正电荷的纳米颗粒。在一个实施方案中，带负电荷的工具(例如纳米颗粒)可具有至少-5mV、10mV、20mV、30mV或-40mV的负表面电荷。优选地，带负电荷的工具(例如纳米颗粒)可以具有至少-35mV的负表面电荷。在一个实施方案中，带正电荷的工具(例如纳米颗粒)可具有至少+5mV、+10mV、+20mV、+30mV或+40mV的正表面电荷。优选地，带正电荷的工具(例如纳米颗粒)可具有至少+35mV的正表面电荷。所述带正电或带负电的工具(例如纳米颗粒)的表面电荷可以指带正电或带负电的工具(例如纳米颗粒)的表面ζ电位。表面ζ电位可以用动态光散射粒度分析仪(例如Zetasizer Nano-ZS90，Malvern，UK)来测量。在一个方面中，本发明涉及通过所述电荷分离包含(更多)阳性细胞表面电荷的粒细胞。例如，可以使用带负电荷的工具，如带负电荷的颗粒、纳米探针或纳米颗粒，或阴离子交换介质，来分离所述细胞。在前述实施方案中，此类技术可用于测量粒细胞的细胞表面电荷或具有正细胞表面电荷的粒细胞的浓度。可以从带负电荷、中性电荷或带较少正电荷的粒细胞中分离细胞。在一个实施方案中，可以通过荧光检测带正电或带负电的工具(例如纳米颗粒)。在另一个实施方案中，带正电荷或带负电荷的工具(例如纳米颗粒)能够通过磁性捕获，从而允许分离与所述工具相互作用的细胞。

[0259] 一种用于验证粒细胞或干细胞用于治疗癌症的适用性的功能测定可以包括：

[0260] a.使癌细胞与粒细胞接触以形成测试样品；

[0261] b.孵育测试样品;和

[0262] c.测量测试样品中杀灭的癌细胞的%。

[0263] 为了验证干细胞的适用性,可以将所述干细胞分化成粒细胞,将其用于上述测定中。

[0264] 在一个实施方案中,粒细胞杀灭测试样品中至少70%的癌细胞时,根据测定验证粒细胞或干细胞。优选地,粒细胞杀灭测试样品中至少80%或90%的癌细胞时,根据测定验证粒细胞或干细胞。

[0265] 用于测定中的癌细胞可以是选自胰腺癌细胞系、肝癌细胞系、食道癌细胞系、胃癌细胞系、宫颈癌细胞系、卵巢癌细胞系、肺癌细胞系、膀胱癌细胞系、肾癌细胞系、脑癌细胞系、前列腺癌细胞系、骨髓瘤癌细胞系、非霍奇金淋巴瘤(NHL)细胞系、喉癌细胞系、子宫癌细胞系或乳腺癌细胞系的一种或多种。合适的细胞系可从American Type Culture Collection United Kingdom(U.K.),Guernsey,Ireland,Jersey and Liechtenstein,LGC Standards,Queens Road,Teddington,Middlesex,TW11OLY,UK商购获得。例如,前列腺细胞系可以是Capan-2,ATCC HTB-80;Panc 10.05,ATCC CRL-2547;CFPAC-1,ATCC CRL-1918;HPAF-II,ATCC CRL-1997;SW 1990,ATCC CRL-2172;BxPC-3,ATCC CRL-1687;AsPC-1,ATCC CRL-1682;ATCC®TCP-1026™;SW1990,ATCC CRL-2172;SU.86.86,ATCC CRL-1837;BxPC-3,ATCC CRL-1687;Panc 10.05,ATCC CRL-2547;MIA-PaCa-2,ATCC CRL-1420;PANC-1,ATCC CRL-1469;或ATCC®TCP-2060™中的一种或多种。优选,癌细胞系是胰腺癌细胞系,如PANC-1。在一个实施方案中,癌细胞系是宫颈癌细胞系,如HeLa细胞。

[0266] 孵育步骤可以进行1小时至100小时。合适地,孵育步骤可以进行5小时至75小时,例如10小时至20小时。孵育步骤可以进行6小时至6天。合适地,孵育步骤可以进行6小时至2天,例如12小时至36小时,例如16至24小时。在一个实施方案中,孵育步骤进行24小时。在另一个实施方案中,孵育步骤进行48小时。孵育步骤可以在适于细胞生长和活力的任何温度下进行,例如在35℃至42℃之间的温度下,合适地在37℃或39℃下。优选,孵育步骤在37或39℃下进行24小时。优选,孵育步骤在30-40℃(例如37℃)下进行16-24小时。

[0267] 杀灭的癌细胞的%可以通过参考起始癌细胞的总数来测量。杀灭的癌细胞数量可以使用任何合适的手段测量,例如通过活力染色(例如台盼蓝染色)和显微镜检查,或使用其他自动化手段,例如通过细胞电子传感设备,如可从ACEA Biosciences,Inc.(11585Sorrento Valley Rd.,Suite 103,San Diego,CA 92121,USA)获得的RT-CES™系统。在一些实施方案中,杀灭的癌细胞的%可以在24小时内测定(例如孵育癌细胞系和粒细胞)。杀灭的癌细胞的百分比优选是进行本发明的方法时杀灭的癌细胞的最大数量。

[0268] 杀灭的癌细胞的数量也可以使用ACEA Biosciences xCELLigence RTCA DP分析仪系统®来测量。xCELLigence系统是实时细胞分析仪,允许通过测量电阻抗连续地无标记和动态监测细胞表型变化。这样的测量可以如实施例11中详述的那样进行。所述系统可从ACEABiosciences 6779Mesa Ridge Road#100,San Diego,CA 92121USA商购获得。

[0269] 可以使用至少1:1、5:1或10:1的粒细胞与癌细胞的比例。优选使用5:1比例的粒细胞与癌细胞。更优选使用10:1比例的粒细胞与癌细胞。

[0270] 本文所述的粒细胞或干细胞可以是细胞培养物(例如体外细胞培养物)的一部分。因此,在一个方面中,提供了本发明的粒细胞的体外培养物。在相关方面中,提供了本发明

的干细胞的体外培养物。

[0271] 本发明的粒细胞或干细胞可以经受一个或多个进一步的处理步骤，如低温冷冻。进一步的处理步骤可以包括：将所述粒细胞或干细胞与保存介质，例如低温保存介质混合。

[0272] 在一个方面中，本发明提供了用于治疗癌症的组合物，该组合物包含粒细胞：其中组合物中包含的粒细胞的至少90％具有：

[0273] a.与参考标准相比时，ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2中的一种或多种的表达增加，其中参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞；和/或

[0274] b.与参考标准相比时，ANXA1和/或PPP3CB的表达降低，其中参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞。

[0275] 在一个方面中，本发明提供了用于治疗癌症的组合物，该组合物包含粒细胞：其中组合物中包含的粒细胞的至少95％具有：

[0276] a.与参考标准相比时，ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2中的一种或多种的表达增加，其中参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞；和/或

[0277] b.与参考标准相比时，ANXA1和/或PPP3CB的表达降低，其中参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞。

[0278] 在一个方面，本发明提供了用于治疗癌症的组合物，该组合物包含粒细胞：其中组合物中包含的粒细胞的至少99％具有：

[0279] a.与参考标准相比时，ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP 37和PSMB2中的一种或多种的表达增加，其中参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞；和/或

[0280] b.与参考标准相比时，ANXA1和/或PPP3CB的表达降低，其中参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞。

[0281] 在一个方面，本发明提供了用于治疗癌症的组合物，该组合物包含粒细胞：其中组合物中包含的粒细胞的至少100％具有：

[0282] a.与参考标准相比时，ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP 37和PSMB2中的一种或多种的表达增加，其中参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞；和/或

[0283] b.与参考标准相比时，ANXA1和/或PPP3CB的表达降低，其中参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞。

[0284] 在一个实施方案中，组合物中包含的粒细胞的至少90％、95％、99％或100％具有：

[0285] a.与参考标准相比时，ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP 37和PSMB2中的一种或多种的表达增加，其中参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞；和/或

[0286] b.与参考标准相比时，ANXA1和/或PPP3CB的表达降低，其中参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞。

[0287] 有利地，本发明的组合物含有适用于治疗癌症的基本上同质的粒细胞群。

[0288] 本发明还提供了基于本发明的一种或多种基因的表达分离适用于治疗癌症的粒

细胞的方法。此类方法可以提供适用于治疗癌症的基本上同质的粒细胞群体。在一个实施方案中，使用一种或多种细胞表面表达的多肽的表达来分离用于治疗癌症的粒细胞，所述多肽选自ATG7、CYBB、DOCK8、CTSG、S100A9、COMP、S100A8、CTSG、SYK、ITGB1、SLC2A1、GZMK、ANXA1、RAC1和CAP37，优选选自ATG7、S100A9、COMP、S100A8、CTSG、SYK、ITGB1、SLC2A1、GZMK、ANXA1、RAC1和CAP37的一种或多种。可以使用任何合适的技术进行分离。在一个实施方案中，用于分离粒细胞的方法包括使用结合本发明的多肽的结合工具。优选地，结合工具是抗体。检测本发明多肽存在与否的抗体可商购获得：抗CYBB抗体(目录号#M03328，BosterBio)、抗DOCK8抗体(Ab227529，Abcam)、抗ATG7抗体(目录号HPA007639，Atlas Antibodies)、抗S100A9抗体(HPA004193，Atlas Antibodies)、抗ACSL1抗体(目录号HPA011964，Atlas Antibodies)、抗ATM抗体(目录号HPA067142，Atlas Antibodies)、抗COMP抗体(目录号AF3134，R&D Systems)、抗TAPBP抗体(目录号HPA007066，Atlas Antibodies)、抗S100A8抗体(目录号AF4570，R&D Systems)、抗PLEC抗体(目录号HPA029906，Atlas Antibodies)、抗BCAP31抗体(目录号HPA003906，Atlas Antibodies)、抗BCAP31抗体(目录号HPA003906，Atlas Antibodies)、抗CTSG抗体(目录号C35667，Sab Biotech)、抗SYK抗体(目录号Ab40781，AbCam)、抗ITGB1抗体(目录号P260111，Sino Biological)、抗PSMB2抗体(目录号HPA026322，Atlas Antibodies)、抗GM2A抗体(目录号HPA008063，Atlas Antibodies)、抗SLC2A1抗体(目录号HPA031345，Atlas Antibodies)、抗GZMK抗体(目录号HPA063181，Atlas Antibodies)、抗IKBKB抗体(目录号HPA001249，Atlas Antibodies)、抗PPP3CB抗体(目录号HPA008233，Atlas Antibodies)、抗ANXA1抗体(目录号HPA011271，Atlas Antibodies)、抗PERM抗体(目录号HPA021147，Atlas Antibodies)、抗RAC1抗体(目录号HPA047820，Atlas Antibodies)和抗CAP37抗体(目录号HPA055851，Atlas Antibodies)。该方法可以包括使用流式细胞术技术，优选荧光激活细胞分选(FACS)，例如与适当的“门控”一起使用。当该方法使用与可检测标记(如荧光团)偶联的结合手段时，流式细胞术技术可能是特别合适的。

[0289] 在一个方面中，提供了一种分离用于治疗癌症的粒细胞的方法，所述方法包括：

[0290] a)使粒细胞样品与结合工具接触，其中结合工具与选自CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A和PSMB2的一种或多种多肽结合；和

[0291] b)基于结合工具与一种或多种多肽之间存在或不存在结合来分离粒细胞。

[0292] 当结合量在统计学上显著时(例如，与“背景”对照相比时)，可以确定存在结合。当结合量在统计学上不显著时(例如与“背景”对照相比时)，可以确定不存在结合。优选，不存在任何结合时，确定不存在结合。

[0293] 在一个实施方案中，本发明包括检测选自CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A和PSMB2的一种或多种多肽的存在。检测到所述一种或多种多肽时(即在结合工具和多肽之间存在结合的情况下)，可以分离粒细胞。合适地，所述分离的粒细胞可以是用于治疗癌症的粒细胞。

[0294] 在另一个实施方案中，本发明可以包括检测ANXA1和/或PPP3CB的不存在(例如，没有检测到ANXA1和/或PPP3CB)。未检测到所述一种或多种多肽时(即在结合工具和多肽之间

不存在结合的情况下)，可以分离粒细胞。合适地，所述分离的粒细胞可以是用于治疗癌症的粒细胞。

[0295] 优选，本发明包括检测：

[0296] 选自CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A和PSMB2的一种或多种多肽的存在；和

[0297] 本发明不存在ANXA1和/或PPP3CB。在一个实施方案中，检测到或未检测到所述多肽时(如所示的)，分离粒细胞。

[0298] 在一个实施方案中，分离粒细胞的方法包括使用固定化的结合工具(例如与珠粒(如磁珠或色谱树脂)缀合的结合工具)来分离本发明的粒细胞。此类方法可以是免疫亲和方法。

[0299] 该方法可以包括定量结合工具与一种或多种多肽之间或结合工具与粒细胞之间的结合量。该方法可以包括基于定量的结合量分离用于治疗癌症的粒细胞。

[0300] 在一个实施方案中，当结合工具与选自CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A和PSMB2的一种或多种多肽之间存在高水平的结合时，分离用于治疗癌症的粒细胞。

[0301] 在一个实施方案中，当结合手段与ANXA1和/或PPP3CB之间存在低水平的结合时，分离用于治疗癌症的粒细胞。

[0302] 优选地，当存在以下情况时，分离用于治疗癌症的粒细胞：

[0303] 结合工具与选自CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A和PSMB2的一种或多种多肽之间的高水平结合；和

[0304] 结合工具与ANXA1和/或PPP3CB之间的低水平结合。

[0305] 高/低水平的结合优选是相对于在相同条件下对于不适用于治疗癌症的粒细胞相同结合共价和多肽之间的结合水平。

[0306] 术语“分离”可以意指提供粒细胞群，其中至少50％、60％、70％、80％或90％(优选至少95％、99％或100％)是适用于治疗癌症的粒细胞。换句话说，术语“分离”可以意指从粒细胞群中除去至少50％、60％、70％、80％或90％(优选至少95％、99％或100％)的不适用于治疗癌症的粒细胞。

[0307] 因此，用于分离的方法适当地允许将用于治疗癌症的粒细胞与不适用于治疗癌症的粒细胞分离。

[0308] 在一些实施方案中，本文所述的方法包括丢弃不适用于治疗癌症的粒细胞。

[0309] 在一个方面，本发明提供了一种药物组合物，其包含：

[0310] a.本发明的粒细胞、干细胞或组合物；和

[0311] b.药学上可接受的载体、赋形剂、佐剂和/或盐。

[0312] 如本文所用的术语“药学上可接受的载体、赋形剂、佐剂和/或盐”是指可以通过静脉内、动脉内、腹膜内、肿瘤内、鞘内或其组合(优选静脉内)施用于受试者(例如患者)而不对所述受试者造成伤害的载体。在一个实施方案中，药学上可接受的载体是可注射的载体，如无菌生理盐水溶液。在一个实施方案中，药学上可接受的载体、赋形剂、佐剂和/或盐可以是Plasma-Lyte A(例如可从Baxter，USA商购获得)、右旋糖、氯化钠、人血清白蛋白、葡聚糖

(例如葡聚糖40(LMD))、右旋糖、DMS或其组合。Plasma-Lyte A可以以10-50％v/v(优选31.25％v/v)的浓度存在。5％右旋糖/0.45％氯化钠可以以10-50％v/v(优选31.25％v/v)的浓度存在。25％HAS可以10-30％v/v(优选20％v/v)存在。10％葡聚糖40(LMD)/5％右旋糖可以以1-30％v/v(优选10％v/v)的浓度存在。DMS可以1-15％v/v(优选7.5％v/v)存在。

[0313] 药物组合物可包含粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、生长激素;血清素、维生素C、维生素D、谷氨酰胺(Gln)、花生四烯酸、AGE-白蛋白、白细胞介素、TNF-α、Flt-3配体、血小板生成素、血清(例如胎牛血清[FBS])、视黄酸、脂多糖(LPS)、IFN-γ、IFN-β或其组合。合适地,药物组合物包含IFN-γ和GM-CSF。优选,药物组合物包含TNF-α。特别优选地,药物组合物包含粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、以及粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、以及生长激素、以及血清素、以及维生素C、以及维生素D、以及谷氨酰胺(Gln)、以及花生四烯酸、以及AGE-白蛋白、以及白介素、以及TNF-α、以及Flt-3配体、以及血小板生成素、以及胎牛血清(FBS)。优选地,药物组合物包含粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、以及粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、以及生长激素、以及血清素、以及维生素C、以及维生素D、以及谷氨酰胺(Gln)、以及花生四烯酸、以及AGE-白蛋白、以及白介素、以及TNF-α、以及Flt-3配体、以及血小板生成素、以及胎牛血清(FBS)、以及视黄酸、以及脂多糖(LPS)、以及IFN-γ、以及IFN-β。

[0314] 在相关方面中,本发明提供了试剂盒,其包含本发明的粒细胞、干细胞、组合物或药物组合物;及其在医学中(例如在治疗癌症中)的使用说明书。合适地,说明书可以是关于其在前述任一实施方案中所述的治疗癌症中的用途。在一些实施方案中,说明书还详述了适当的剂量方案(例如,如前述实施方案中所述的)。在一个实施方案中,说明书用于使用所述试剂盒治疗癌症,优选胰腺癌。

[0315] 本发明还可以包括将本发明的粒细胞、干细胞、组合物或药物组合物沉积在细胞库中,并因此在相关方面中,提供粒细胞、干细胞、组合物或药物组合物。如本文所用的术语“细胞库”是指在细胞活力的合适条件下维持细胞的储存设施。例如,细胞可以以代谢休眠状态(例如低温冷冻)储存。合适地,将细胞库中包含的细胞编目以进行适当的检索(例如基于血型和/或人白细胞抗原(HLA)类型)。在一个实施方案中,可以基于其(或由其分化的细胞)杀灭的癌症的类型对细胞进行分类。细胞库是粒细胞库时,可以使用本发明的干细胞补充所述细胞库。在一些实施方案中,可以储存从供体获得的干细胞或粒细胞,然后将其施用于所述供体(例如,如果所述供体被诊断患有癌症),从而构成个性化药物。

[0316] 本发明的粒细胞或干细胞可以基于其下游应用(例如在细胞库中储存,或在治疗中使用)以任何合适的方式配制。

[0317] 因此,本发明的一个方面提供了包含本发明的干细胞、粒细胞、组合物或药物组合物的细胞库。

[0318] 本发明提供了用于药物,特别是用于治疗癌症的粒细胞、干细胞、药物组合物和试剂盒。

[0319] 因此,在一个方面中,本发明提供了用于治疗癌症的本发明的粒细胞。在另一个方面中,本发明提供了用于治疗癌症的本发明的干细胞。在另一个方面中,本发明提供了用于治疗癌症的本发明的组合物。在另一个方面中,本发明提供了用于治疗癌症的本发明的药物组合物。在另一个方面中,本发明提供了用于治疗癌症的本发明的试剂盒。类似地,在一

个方面中，本发明提供了本发明的粒细胞、干细胞、组合物、药物组合物或试剂盒在制备用于治疗癌症的药物中的用途。在相关方面中，提供了一种用于治疗癌症的方法，其包括：向有需要的受试者施用本发明的粒细胞、干细胞、组合物、药物组合物或试剂盒。

[0320] 在一个实施方案中，癌症是实体瘤癌症。术语“实体瘤癌”是指不含囊肿或液体内含物的异常恶性组织块。实体瘤癌症的实例包括癌、肉瘤和淋巴瘤。

[0321] 实体瘤癌症可以是癌。癌可以选自腺癌、基底细胞癌、鳞状细胞癌、腺鳞癌、肾细胞癌、原位导管癌(DCIS)、浸润性导管癌、间变性癌、大细胞癌、小细胞癌或其组合中的一种或多种。癌还可以选自上皮赘生物、鳞状细胞赘生物、鳞状细胞癌、基底细胞赘生物、基底细胞癌、移行细胞癌、腺癌(如未另外指定的腺癌(NOS)、子宫内膜炎、血管活性肠肽瘤、胆管癌、肝细胞癌NOS、腺样囊性癌、肾细胞癌、Grawitz肿瘤)、附件和皮肤附属物赘生物、粘液表皮样赘生物、囊性粘液性和浆液性赘生物、导管小叶和髓质赘生物、腺泡细胞赘生物或复杂的上皮赘生物。

[0322] 或者，实体瘤癌症可以是肉瘤。肉瘤可以选自阿斯金氏瘤、葡萄状肉瘤、软骨肉瘤、尤因氏肉瘤、恶性血管内皮瘤、恶性神经鞘瘤、骨肉瘤或软组织肉瘤(包括肺泡软组织肉瘤、血管肉瘤、叶状囊肉瘤、隆突性皮肤纤维肉瘤(DFSP)、硬纤维瘤、促结缔组织增生性小圆细胞瘤、上皮样肉瘤、骨外软骨肉瘤、骨外骨肉瘤、纤维肉瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、血管外皮细胞瘤、血管肉瘤、卡波济氏肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、淋巴管肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、未分化多形性肉瘤、恶性周围神经鞘瘤(MPNST)、神经纤维肉瘤、横纹肌肉瘤和滑膜肉瘤)。

[0323] 或者，实体瘤可以是淋巴瘤，如B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、NK细胞淋巴瘤或霍奇金淋巴瘤。

[0324] 在一个实施方案中，本发明的粒细胞、干细胞、组合物、药物组合物或试剂盒用于治疗以下的一种或多种：胰腺癌、肝癌、食道癌、胃癌、宫颈癌、卵巢癌、肺癌、膀胱癌、肾癌、脑癌、前列腺癌、骨髓瘤癌、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、喉癌、子宫癌或乳腺癌。

[0325] 优选，本发明的粒细胞、干细胞、组合物、药物组合物或试剂盒用于治疗胰腺癌。胰腺癌可以是胰腺实体瘤癌，如胰腺腺癌(例如胰腺导管腺癌)。

[0326] 已知胰腺癌是最难治疗的癌症之一。然而，令人惊讶的是，本发明人已经成功地提供了对胰腺癌细胞具有特定功效的粒细胞(和分化成粒细胞的干细胞)。

[0327] 在一些实施方案中，干细胞可以在施用之前分化成粒细胞。在优选实施方案中，干细胞可以在施用之前分化成不同的干细胞(优选前体细胞)。在其他实施方案中，可以将干细胞施用于受试者。可以通过本领域已知的任何合适的技术施用干细胞。在一个实施方案中，可以给予受试者干细胞移植，如骨髓移植。

[0328] 在施用之前，在本发明的药物(例如本发明的粒细胞、干细胞、组合物、药物组合物或试剂盒)与待治疗的受试者之间可以存在匹配步骤。匹配可以基于源自产生干细胞或粒细胞的供体的数据，以及从待治疗的受试者获得的类似数据。匹配可以基于血型类型、人白细胞抗原(HLA)类型相似性或其组合来实现。

[0329] 本发明的粒细胞、干细胞、组合物、药物组合物或试剂盒可以以治疗有效量或预防有效量施用于受试者。

[0330] 如本文所用的术语“治疗(treat)”或“治疗(treating)”涵盖预防性治疗(例如预

防疾病发作)以及矫正性治疗(治疗已经患有疾病的受试者)。优选,如本文所用的“治疗(treat)”或“治疗(treating)”意指矫正性治疗。

[0331] 如本文所用的术语“治疗(treat)”或“治疗(treating)”是指病症和/或其症状。

[0332] “治疗有效量”是本发明的粒细胞、干细胞、组合物、药物组合物或试剂盒在单独或组合施用于受试者时的任何量,所述量用于治疗癌症(或其症状)足以实现对病症或其症状的这种治疗。

[0333] “预防有效量”是单独或组合施用于受试者时抑制或延迟癌症(或其症状)的发作或复发的本发明的粒细胞、干细胞、组合物、药物组合物或试剂盒的任何量。在一些实施方案中,预防有效量完全预防癌症的发作或复发。“抑制”发作意指降低癌症发作(或其症状)的可能性,或完全预防发作。

[0334] 在一个实施方案中,将粒细胞施用于受试者。优选,粒细胞是嗜中性粒细胞。

[0335] 在一个实施方案中,将干细胞施用于受试者。优选,干细胞是前体细胞,例如选自共同的骨髓祖细胞、成髓细胞、早幼粒细胞(例如N.早幼粒细胞)、髓细胞(例如N.髓细胞)、晚幼粒细胞(例如N.晚幼粒细胞)、带(例如N.带)或其组合。

[0336] 在一些实施方案中,向受试者施用干细胞和粒细胞。优选,将前体细胞和嗜中性粒细胞施用于受试者。

[0337] 合适的剂量范围是产生所需治疗效果的剂量范围(例如,其中本发明的粒细胞、干细胞、组合物、药物组合物或试剂盒以治疗或预防有效量给药)。

[0338] 典型的治疗方案可包括将$10^6$、$10^7$、$10^8$或$10^9$个细胞(例如粒细胞或干细胞)施用于受试者,或多达$10^{12}$、$10^{13}$或$10^{14}$个细胞(例如粒细胞或干细胞)施用于受试者。在一个实施方案中,治疗方案包括将至少$1\times10^9$个细胞的剂量施用于受试者。合适地,治疗方案可以包括将至少$2\times10^9$或至少$5\times10^9$个细胞的剂量施用于受试者。在一个实施方案中,治疗方案可以包括将至少$1\times10^{10}$或至少$5\times10^{10}$个细胞的剂量施用于受试者。可以将至少$1\times10^{11}$或至少$2\times10^{11}$个细胞施用于受试者。在一些实施方案中,将至少$1\times10^9$至$3\times10^{11}$或$1\times10^{10}$至$3\times10^{11}$个细胞施用于受试者。合适地,将$5\times10^{10}$至$2.5\times10^{11}$个细胞施用于受试者。在一个实施方案中,细胞是干细胞时,例如,本文定义的前体细胞,与使用的粒细胞剂量相比,治疗方案包括施用$1/100^{th}$至$1/700^{th}$的剂量,优选$1/200^{th}$至$1/400^{th}$的剂量,如$1/300^{th}$的剂量。

[0339] 用于治疗的受试者可以每周给药一次、两次、三次、四次、五次或六次。或者,受试者可以每天给药(例如每天一次或两次)。在其他实施方案中,受试者可以每周一次或每两周一次给药。优选地,剂量为每周。技术人员将理解,可以基于受试者的需要和药物的功效来定制剂量。例如,在药物高度有效的情况下,可以降低剂量。

[0340] 在一个实施方案中,用于治疗的受试者每周(例如每周一次)给药至少$2\times10^9$个细胞或至少$2\times10^{10}$个细胞。适当地,用于治疗的受试者可以每周给药至少$1\times10^{11}$或至少$2\times10^{11}$个细胞。

[0341] 治疗期可以基于受试者对治疗的反应和/或癌症的类型和/或严重程度而变化。例如,用于治疗的受试者可以给药至少1或2周。合适地,用于治疗的受试者可以给药至少3或4周。在一个实施方案中,用于治疗的受试者给药至少5或6周,合适地至少7或8周。

[0342] 在一个实施方案中,用于治疗的受试者给药至少$2\times10^9$个细胞持续4-8周,其中所述细胞每周给药一次。适当地,用于治疗的受试者给药至少$2\times10^9$个细胞(优选至少$2\times10^{10}$

或$2\times10^{11}$个细胞)持续8周,其中所述细胞每周给药一次。

[0343] 施用可以通过任何合适的技术或途径,包括但不限于静脉内注射、动脉内注射、腹膜内注射、注射到肿瘤切除腔中、鞘内注射或其组合。合适地,药物可以静脉内施用。

[0344] 白细胞生长因子可以与本发明的药物一起施用。施用可以是按序的或同时的(适当地同时)。合适的白细胞生长因子可包括粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、生长激素;血清素、维生素C、维生素D、谷氨酰胺(Gln)、花生四烯酸、AGE-白蛋白、白细胞介素、TNF-α、Flt-3配体、血小板生成素、胎牛血清(FBS)、视黄酸、脂多糖(LPS)、IFN-γ、IFN-β或其组合。合适地,白细胞生长因子包括IFN-γ和GM-CSF。优选,白细胞生长因子包括TNF-α。合适地,白细胞生长因子可以包括粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF),以及粒细胞集落刺激因子(G-CSF),以及生长激素,以及血清素,以及维生素C,以及维生素D,以及谷氨酰胺(Gln),以及花生四烯酸,以及AGE-白蛋白,以及白细胞介素,以及TNF-α,以及Flt-3配体,以及血小板生成素,以及胎牛血清(FBS)。合适地,白细胞生长因子可以包括粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF),以及粒细胞集落刺激因子(G-CSF),以及生长激素,以及血清素,以及维生素C,以及维生素D,以及谷氨酰胺(Gln),以及花生四烯酸,以及AGE-白蛋白,以及白细胞介素,以及TNF-α,以及Flt-3配体,以及血小板生成素,以及胎牛血清(FBS),以及视黄酸,以及脂多糖(LPS),以及IFN-γ和IFN-β。前述物质的特定实例包括但不限于LEUKINE®牌沙格司亭、NEUPOGEN®品牌非格司亭和NEULASTA®品牌5PEG-非格司亭。

[0345] 在一个实施方案中,干细胞可以与粒细胞集落刺激因子;和生长激素;和血清素;和白介素一起施用(例如,按序或同时,优选同时)。在一个实施方案中,粒细胞前体细胞(例如粒细胞前体细胞培养物)与粒细胞集落刺激因子;和生长激素;和血清素;和白介素一起施用(例如,按序或同时,优选同时)。

[0346] 在一些实施方案中,本发明的粒细胞或干细胞可以与另一种治疗剂组合使用,例如与现有的癌症疗法(如放疗、化疗和/或免疫疗法)组合使用。

[0347] 在一个方面中,本发明提供了一种用于确定用于治疗癌症的干细胞的适用性的方法,该方法包括:

[0348] a.将测量的干细胞的一种或多种基因的表达水平与参考标准中相同的一种或多种基因的表达水平进行比较,其中所述一种或多种基因与治疗癌症的适用性相关并且选自:CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A和PSMB2;和

[0349] b.基于比较确定干细胞用于治疗癌症的适用性。

[0350] 在一个方面中,本发明提供了一种用于确定干细胞用于治疗癌症的适用性的方法,该方法包括:

[0351] a.测量干细胞的一种或多种基因的表达水平,其中一种或多种基因与治疗癌症的适用性相关并且选自:ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2;

[0352] b.将测量的表达水平与参考标准中相同的一种或多种基因的表达水平进行比较;和

[0353] c.基于所述比较确定干细胞用于治疗癌症的适用性。

[0354] 在另一个方面中，本发明提供了一种用于鉴定供体是否产生适用于治疗癌症的干细胞的方法，该方法包括：

[0355] a.将可从所述供体获得的样品中包含的干细胞的测量的一种或多种基因的表达水平与参考标准中相同的一个或多个基因的表达水平进行比较，其中一种或多种基因与治疗癌症的适用性相关并且选自：CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A和PSMB2；和

[0356] b.基于比较鉴定供体是否产生适用于治疗癌症的干细胞。

[0357] 在相关方面中，本发明提供了一种鉴定供体是否产生用于治疗癌症的干细胞的方法，该方法包括：

[0358] a.测量可从供体获得的样品中包含的干细胞的一种或多种基因的表达水平，其中一种或多种基因与治疗癌症的适用性相关并且选自：ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2；

[0359] b.将该测量的表达水平与参考标准中相同的一种或多种基因的表达水平进行比较；和

[0360] c.基于比较鉴定供体是否产生用于治疗癌症的干细胞。

[0361] 在一个实施方案中，出现以下情况时，确定干细胞适用于治疗癌症或将供体鉴定为产生适用于治疗癌症的干细胞：

[0362] i.与参考标准相比时，参考标准来自不适用于治疗癌症的干细胞时，ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2中的一种或多种的测量表达水平增加；或

[0363] ii.与参考标准相比时，参考标准来自不适用于治疗癌症的干细胞时，ANXA1和/或PPP3CB的测量表达水平降低；或

[0364] iii.与参考标准相比时，参考标准来自适用于治疗癌症的干细胞时，ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2中的一种或多种的测量表达水平增加或相同；或

[0365] iv.与参考标准相比时，参考标准来自适用于治疗癌症的干细胞时，ANXA1和/或PPP3CB的测量表达水平降低或相同。

[0366] 或者，在一个实施方案中，出现以下情况时，确定干细胞不适用于治疗癌症或鉴定供体产生不适用于治疗癌症的干细胞：

[0367] i.与参考标准相比时，参考标准来自不适用于治疗癌症的干细胞时，ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2中的一种或多种的测量表达水平降低或相同；或

[0368] ii.与参考标准相比时，参考标准来自不适用于治疗癌症的干细胞时，ANXA1和/或PPP3CB的测量表达水平增加或相同；或

[0369] iii.与参考标准相比时，参考标准来自适用于治疗癌症的干细胞时，ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2中的一种或多种的测量的表达水平降低；或

[0370] iv.与参考标准相比时，参考标准来自适用于治疗癌症的干细胞时，ANXA1和/或

PPP3CB的测量表达水平增加。

[0371] 在一个方面中，本发明提供了干细胞，其中干细胞包含：

[0372] a.与参考标准相比时，ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP 31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2中的一种或多种的表达增加，其中参考标准来自不适用于治疗癌症的干细胞；和/或

[0373] b.ANXA1和/或PPP3CB的表达降低，其中参考标准来自不适用于治疗癌症的干细胞。

[0374] 在一个方面中，本发明提供了一种用于选择受试者是否适合用干细胞或粒细胞治疗癌症的方法，该方法包括：

[0375] a.将可从受试者获得的样品中包含的干细胞的一种或多种基因的测量表达水平与参考标准中相同的一种或多种基因的表达水平进行比较，其中一种或多种基因与治疗癌症的适用性相关并且选自：CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A和PSMB2；

[0376] b.基于比较鉴定受试者是否适合用干细胞或粒细胞治疗癌症。

[0377] 在一个方面中，本发明提供了一种选择受试者是否适合用干细胞或粒细胞治疗癌症的方法，该方法包括：

[0378] a.测量可从受试者获得的样品中包含的干细胞的一种或多种基因的表达水平，其中一种或多种基因与治疗癌症的适用性相关并且选自：CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A和PSMB2；

[0379] b.将该测量的表达水平与参考标准中相同的一种或多种基因的表达水平进行比较；和

[0380] c.基于比较鉴定受试者是否适合用干细胞或粒细胞治疗癌症。

[0381] 在另一个方面中，本发明提供了一种用于确定受试者发展癌症的风险的方法，该方法包括：

[0382] a.将可从受试者获得的样品中包含的干细胞的一种或多种基因的测量表达水平与参考标准中相同的一种或多种基因的表达水平进行比较，其中一种或多种基因与治疗癌症的适用性相关并且选自：CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A和PSMB2；和

[0383] b.基于比较确定受试者发展癌症的风险。

[0384] 在另一个方面中，本发明提供了一种用于确定受试者发展癌症的风险的方法，该方法包括：

[0385] a.测量可从受试者获得的样品中包含的干细胞的一种或多种基因的表达水平，其中一种或多种基因与治疗癌症的适用性相关并且选自：CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A和PSMB2；

[0386] b.将测量的表达水平与参考标准中相同的一种或多种基因的表达水平进行比较；和

[0387] c.基于比较确定受试者发展癌症的风险。

[0388] 在一个实施方案中,之前任一个方面的步骤c.包括:

[0389] 出现以下情况时,鉴定受试者为适于使用用于治疗癌症的粒细胞或干细胞治疗或确定受试者处于发展癌症的风险中:

[0390] i.与参考标准相比时,参考标准来自不适用于治疗癌症的干细胞时,CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMKATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A和PSMB2中的一种或多种的测量表达水平降低或相同;或

[0391] ii.与参考标准相比时,参考标准来自不适用于治疗癌症的干细胞时,ANXA1和/或PPP3CB的测量表达水平增加或相同;或

[0392] iii.与参考标准相比时,参考标准来自适用于治疗癌症的干细胞时,CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A和PSMB2中的一种或多种的测量的表达水平降低;或

[0393] iv.与参考标准相比时,参考标准来自适用于治疗癌症的干细胞时,ANXA1和/或PPP3CB的测量表达水平增加;或

[0394] 出现以下情况时,将受试者鉴定为对于治疗癌症不适合用粒细胞或干细胞治疗或确定受试者不处于发展癌症的风险中:

[0395] v.与参考标准相比时,参考标准来自不适用于治疗癌症的干细胞时,CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMKATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A和PSMB2中的一种或多种的测量表达水平增加;或

[0396] vi.与参考标准相比时,参考标准来自不适用于治疗癌症的干细胞时,ANXA1和/或PPP3CB的测量表达水平降低;或

[0397] vii.与参考标准相比时,参考标准来自适用于治疗癌症的干细胞时,CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A和PSMB2中的一种或多种的测量的表达水平增加或相同;或

[0398] viii.与参考标准相比时,参考标准来自适用于治疗癌症的干细胞时,ANXA1和/或PPP3CB的测量表达水平降低或相同。

[0399] 在前述任一个方面的一些实施方案中,该方法不包括测量来自供体的样品中包含的粒细胞或干细胞的CD10和/或CD101的表达水平。在前述任一个方面的一些实施方案中,该方法不包括将测量的CD10和/或CD101的表达水平与参考标准中相同基因的表达水平进行比较。

[0400] 在可替换的实施方案中,该方法包括测量来自供体的样品中包含的粒细胞或干细胞的CD10和/或CD101的表达水平。在前述任一个方面中的一些实施方案中,该方法包括将测量的CD10和/或CD101的表达水平与参考标准中相同基因的表达水平进行比较。

[0401] 在一个方面中,本发明提供了用于治疗癌症的组合物,该组合物包含干细胞:其中组合物中包含的干细胞的至少90%(优选至少95%、99%或100%)具有:

[0402] a.与参考标准相比时,CTSG、CAP 37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP 31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A和PSMB2中的一种或多种的表达增加,其中参考标准来自不适用于治疗癌症的干细胞;和/或

[0403] b.与参考标准相比时,ANXA1和/或PPP3CB的表达降低,其中参考标准来自不适用于治疗癌症的干细胞。

[0404] 本发明还提供了基于本发明的一种或多种基因的表达分离适用于治疗癌症的干细胞的方法。此类方法可以提供适用于治疗癌症的基本上同质的干细胞群。在一个实施方案中，使用选自：ATG7、CYBB、DOCK8、CTSG、S100A9、COMP、S100A8、CTSG、SYK、ITGB1、SLC2A1、GZMK、ANXA1、RAC1和CAP37，优选选自ATG7、S100A9、COMP、S100A8、CTSG、SYK、ITGB1、SLC2A1、GZMK、ANXA1、RAC1和CAP37的一种或多种细胞表面表达的多肽的表达来分离用于治疗癌症的干细胞。可以使用任何合适的技术进行分离。在一个实施方案中，用于分离粒细胞的方法包括使用结合本发明的多肽的结合工具。优选地，结合工具是抗体。用于检测本发明多肽的存在或不存在的抗体可商购获得，并且可以是本文所述的一种或多种抗体。该方法可以包括使用流式细胞术技术，优选荧光激活细胞分选(FACS)，例如与适当的“门控”一起使用。当该方法使用与可检测标记(如荧光团)偶联的结合工具时，流式细胞术技术可能是特别合适的。

[0405] 在一个方面中，提供了一种分离用于治疗癌症的干细胞的方法，该方法包括：

[0406] a)使干细胞样品与结合工具接触，其中结合工具与选自CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PPP3CB、ANXA1、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A和PSMB2的一种或多种多肽结合；和

[0407] b)基于结合工具与一种或多种多肽之间存在或不存在结合来分离干细胞。

[0408] 当结合量在统计学上显著时(例如，与“背景”对照相比时)，可以确定存在结合。当结合量在统计学上不显著时(例如，与“背景”对照相比时)，可以确定结合不存在。优选地，不存在任何结合时，确定不存在结合。

[0409] 在一个实施方案中，本发明包括检测选自CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A和PSMB2的一种或多种多肽的存在。检测到所述一种或多种多肽时(即在结合工具和多肽之间存在结合的情况下)，可以分离干细胞。适当地，所述分离的干细胞可以是用于治疗癌症的干细胞。

[0410] 在另一个实施方案中，本发明可以包括检测ANXA1和/或PPP3CB的不存在(例如，未检测到ANXA1和/或PPP3CB)。未检测到所述一种或多种多肽时(即在结合工具和多肽之间不存在结合的情况下)，可以分离干细胞。适当地，所述分离的干细胞可以是用于治疗癌症的干细胞。

[0411] 优选地，本发明包括检测：

[0412] 选自CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A和PSMB2的一种或多种多肽的存在；和

[0413] 本发明不存在ANXA1和/或PPP3CB。在一个实施方案中，检测到或未检测到所述多肽时(如所示的)，分离干细胞。

[0414] 在一个实施方案中，分离干细胞的方法包括使用固定化的结合工具(例如，与珠(如磁珠)或色谱树脂缀合的结合工具)来分离本发明的干细胞。此类方法可以是免疫亲和方法。

[0415] 该方法可以包括定量结合工具与一种或多种多肽之间或结合工具与干细胞之间的结合量。该方法可以包括基于定量的结合量分离用于治疗癌症的干细胞。

[0416] 在一个实施方案中，当结合工具与选自CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、

COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A和PSMB2的一种或多种多肽之间存在高水平的结合时，分离用于治疗癌症的干细胞。

[0417] 在一个实施方案中，当结合手段与ANXA1和/或PPP3CB之间存在低水平的结合时，分离用于治疗癌症的干细胞。

[0418] 优选地，存在以下情况时，分离用于治疗癌症的干细胞：

[0419] 结合工具与选自CTSG、CAP37、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A和PSMB2的一种或多种多肽之间的高水平结合；和

[0420] 结合工具与ANXA1和/或PPP3CB之间的低水平结合。

[0421] 对于不适用于治疗癌症的干细胞，高/低水平的结合优选是相对于在相同条件下相同结合工具和多肽之间的结合水平。

[0422] 术语“分离”可以意指提供干细胞群，其中至少50％、60％、70％、80％或90％(优选至少95％、99％或100％)是适用于治疗癌症的干细胞。换句话说，术语“分离”可以意指从干细胞群中除去至少50％、60％、70％、80％或90％(优选至少95％、99％或100％)的不适用于治疗癌症的干细胞。

[0423] 因此，用于分离的方法适当地允许将用于治疗癌症的干细胞与不适用于治疗癌症的干细胞分离。

[0424] 在一些实施方案中，本文所述的方法包括丢弃不适用于治疗癌症的干细胞。

[0425] 在一个方面，本发明提供了可通过本发明的方法获得的用于治疗癌症的干细胞(例如能够分化成适于治疗癌症的粒细胞的干细胞)。

[0426] 在一个方面中，提供了一种产生用于治疗癌症的干细胞的方法，该方法包括：

[0427] a.提供细胞；和

[0428] b.将细胞转化成具有本文所述的表达谱的干细胞，例如能够分化成具有本文所述表达谱的粒细胞的干细胞，例如其中：

[0429] i.与参考标准相比时，参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞时，粒细胞中的GM2A、CTSG、CAP37，ITGB1，CYBB，SYK，DOCK8，COMP，ATG7，SLC2A1，GZMK，ATM，IKBKB，BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1和PSMB2中的一种或多种的测量表达水平增加；或

[0430] ii.与参考标准相比时，参考标准来自不适用于治疗癌症的粒细胞时，粒细胞中的ANXA1和/或PPP3CB的测量表达水平降低；或

[0431] iii.与参考标准相比时，参考标准来自适用于治疗癌症的粒细胞时，GM2A、CTSG、CAP37，ITGB1，CYBB，SYK，DOCK8，COMP，ATG7，SLC2A1，GZMK，ATM，IKBKB，BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1和PSMB2中的一种或多种的测量表达水平增加或相同；或

[0432] iv.与参考标准相比时，参考标准来自适用于治疗癌症的粒细胞时，ANXA1和/或PPP3CB的测量表达水平降低或相同；和

[0433] c.任选分离干细胞。

[0434] 在一个实施方案中，细胞是体细胞/分化的细胞，任选来自产生适用于治疗癌症的粒细胞的供体，例如根据本发明的方法确定的。

[0435] 在前述任一个方面的一些实施方案中，不适用于治疗癌症的粒细胞是活的粒细胞。

[0436] 涉及本发明的各种方法的实施方案旨在等同地应用于其他方法、粒细胞、干细胞、组合物、药物组合物或用途，反之亦然。

[0437] 序列同一性

[0438] 可以使用多种序列比对方法中的任一种来确定同一性百分比，包括但不限于全局方法、局部方法和杂交方法，如，例如，区段逼近方法。确定同一性百分比的方案是本领域技术人员范围内的常规程序。全局方法从分子的开始到结束比对序列，并通过将各个残基对的得分相加并通过施加空位罚分来确定最佳比对。非限制性方法包括例如Clustal W，参见，例如Julie D.Thompson等，Clustal W:Improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting,position-specific gap penalties and weight matrix choice,22(22)Nucleic Acids Research 4673-4680(1994)；和迭代精修，参见，例如Osamu Gotoh,Significant improvement in accuracy of multiple protein。Sequence Alignments by Iterative Refinement as Assessed by Reference to Structural Alignments,264(4)J.MoI.Biol.823-838(1996)。局部方法通过鉴定由所有输入序列共享的一个或多个保守基序来比对序列。非限制性方法包括例如匹配框，参见，例如Eric Depiereux和Ernest Feytmans,Match-Box:A Fundamentally New Algorithm for the Simultaneous Alignment of Seumber Protein Sequences,8(5)CABIOS 501-509(1992)；Gibbs取样，参见，例如C.E.Lawrence等，Detecting subtle sequence signals:a Gibbs sampling strategy for multiple alignment,262(5131)Science 208-214(1993)；ALIGN-M，参见，例如Ivo van Walle等，ALIGN-M-A new algorithm for multiple alignment of highly divergent sequences,20(9)Bioinformatics:1428-1435(2004)。

[0439] 因此，通过常规方法测定序列同一性百分比。参见，例如，Altschul等，Bull.Math.Bio.48:603-16,1986以及Henikoff和Henikoff,Proc.Natl.Acad.Sci.USA89:10915-19,1992。简而言之，使用空位开放罚分10、空位延伸罚分1和如下所示的Henikoff和Henikoff(同上)的“BLOSUM 62”评分矩阵(氨基酸由标准单字母代码表示)比对两个氨基酸序列以优化比对评分。

[0440] 两个或更多个核酸或氨基酸序列之间的“序列同一性百分比”是序列共有的相同位置的数目的函数。因此，%同一性可以计算为相同核苷酸/氨基酸的数目除以核苷酸/氨基酸的总数，乘以100。序列同一性%的计算还可以考虑空位的数量，以及需要引入以优化两个或更多个序列的比对的每个空位的长度。序列比较和两个或更多个序列之间的同一性百分比的确定可以使用本领域技术人员熟悉的特定数学算法(例如BLAST)进行。

[0441] 用于确定序列同一性的比对评分

| | A | R | N | D | C | Q | E | G | H | I | L | K | M | F | P | S | T | W | Y | V |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A | 4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| R | -1 | 5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| N | -2 | 0 | 6 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| D | -2 | -2 | 1 | 6 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C | 0 | -3 | -3 | -3 | 9 | | | | | | | | | | | | | | | |
| Q | -1 | 1 | 0 | 0 | -3 | 5 | | | | | | | | | | | | | | |
| E | -1 | 0 | 0 | 2 | -4 | 2 | 5 | | | | | | | | | | | | | |
| G | 0 | -2 | 0 | -1 | -3 | -2 | -2 | 6 | | | | | | | | | | | | |
| H | -2 | 0 | 1 | -1 | -3 | 0 | 0 | -2 | 8 | | | | | | | | | | | |
| I | -1 | -3 | -3 | -3 | -1 | -3 | -3 | -4 | -3 | 4 | | | | | | | | | | |
| L | -1 | -2 | -3 | -4 | -1 | -2 | -3 | -4 | -3 | 2 | 4 | | | | | | | | | |
| K | -1 | 2 | 0 | -1 | -3 | 1 | 1 | -2 | -1 | -3 | -2 | 5 | | | | | | | | |
| M | -1 | -1 | -2 | -3 | -1 | 0 | -2 | -3 | -2 | 1 | 2 | -1 | 5 | | | | | | | |
| F | -2 | -3 | -3 | -3 | -2 | -3 | -3 | -3 | -1 | 0 | 0 | -3 | 0 | 6 | | | | | | |
| P | -1 | -2 | -2 | -1 | -3 | -1 | -1 | -2 | -2 | -3 | -3 | -1 | -2 | -4 | 7 | | | | | |
| S | 1 | -1 | 1 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | -1 | -2 | -2 | 0 | -1 | -2 | -1 | 4 | | | | |
| T | 0 | -1 | 0 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | -2 | -1 | -1 | -1 | -1 | -2 | -1 | 1 | 5 | | | |
| W | -3 | -3 | -4 | -4 | -2 | -2 | -3 | -2 | -2 | -3 | -2 | -3 | -1 | 1 | -4 | -3 | -2 | 11 | | |
| Y | -2 | -2 | -2 | -3 | -2 | -1 | -2 | -3 | 2 | -1 | -1 | -2 | -1 | 3 | -3 | -2 | -2 | 2 | 7 | |
| V | 0 | -3 | -3 | -3 | -1 | -2 | -2 | -3 | -3 | 3 | 1 | -2 | 1 | -1 | -2 | -2 | 0 | -3 | -1 | 4 |

[0443] 然后将同一性百分比计算为：

[0444] 相同匹配的总数/[较长序列的长度加上为了比对两个序列引入较长序列中的空位数]×100

[0445] 基本上同源的多肽的特征在于具有一个或多个氨基酸取代、缺失或添加。这些变化优选具有较小的性质，即保守性氨基酸取代(参见下文)和不显著影响多肽的折叠或活性的其他取代；小缺失，通常为1至约30个氨基酸；和小的氨基末端或羧基末端延伸，如氨基末端或羧基末端延伸，如氨基末端甲硫氨酸残基，多达约20-25个残基的小接头肽，或亲和标签。

[0446] 保守性氨基酸取代：

[0447] 碱性：精氨酸

[0448] 赖氨酸

[0449] 组氨酸

[0450] 酸性:谷氨酸

[0451] 天冬氨酸

[0452] 极性:谷氨酰胺

[0453] 天冬酰胺

[0454] 疏水性:亮氨酸

[0455] 异亮氨酸

[0456] 缬氨酸

[0457] 芳香族:苯丙氨酸

[0458] 色氨酸

[0459] 酪氨酸

[0460] 小的:甘氨酸

[0461] 丙氨酸

[0462] 丝氨酸

[0463] 苏氨酸

[0464] 甲硫氨酸

[0465] 除了20种标准氨基酸之外,非标准氨基酸(如4-羟基脯氨酸、6-N-甲基赖氨酸、2-氨基异丁酸、异缬氨酸和α-甲基丝氨酸)可以取代本发明多肽的氨基酸残基。有限数量的非保守性氨基酸、不由遗传密码编码的氨基酸和非天然氨基酸可以取代多肽氨基酸残基。本发明的多肽还可以包含非天然存在的氨基酸残基。

[0466] 非天然存在的氨基酸包括但不限于反式-3-甲基脯氨酸、2,4-亚甲基-脯氨酸、顺式-4-羟基脯氨酸、反式-4-羟基-脯氨酸、N-甲基甘氨酸、别苏氨酸、甲基-苏氨酸、羟基-乙基半胱氨酸、羟基乙基高半胱氨酸、硝基-谷氨酰胺、高谷氨酰胺、哌啶酸、叔亮氨酸、正缬氨酸、2-氮杂苯丙氨酸、3-氮杂苯丙氨酸、4-氮杂苯丙氨酸和4-氟苯丙氨酸。几种方法是本领域已知用于将非天然存在的氨基酸残基掺入蛋白质中。例如,可以采用体外系统,其中使用化学氨基酰化的抑制子tRNA抑制无义突变。用于合成氨基酸和氨酰化tRNA的方法是本领域已知的。含有无义突变的质粒的转录和翻译在包含大肠杆菌S30提取物和市售酶和其他试剂的无细胞系统中进行。通过色谱法纯化蛋白质。参见,例如,Robertson等,J.Am.Chem.Soc.113,2722,1991;Ellman等,Methods Enzymol.202:301,1991;Chung等,Science 259:806-9,193;和Chung等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA90:10145-9,1993)。在第二种方法中,通过显微注射突变的mRNA和化学氨基酰化的抑制子tRNAs在非洲爪蟾卵母细胞中进行翻译(Turcatti等,J.Biol.Chem.271:19991-8,1996)。在第三种方法中,在不存在待置换的天然氨基酸(例如苯丙氨酸)和存在所需的非天然存在的氨基酸(例如2-氮杂苯丙氨酸、3-氮杂苯丙氨酸、4-氮杂苯丙氨酸或4-氟苯丙氨酸)的情况下培养大肠杆菌细胞。将非天然存在的氨基酸掺入多肽中以代替其天然对应物。参见,Koide等,Biochem.33:7470-6,1994。天然存在的氨基酸残基可以通过体外化学修饰转化成非天然存在的种类。化学修饰可以与定点诱变组合以进一步扩大取代范围(Wynn和Richards,Protein Sci.2:395-403,1993)。

[0467] 有限数量的非保守性氨基酸、不由遗传密码编码的氨基酸、非天然存在的氨基酸和非天然氨基酸可以取代本发明多肽的氨基酸残基。

[0468] 本发明的多肽中的必需氨基酸可以根据本领域已知的程序鉴定，如定点诱变或丙氨酸扫描诱变(Cunningham和Wells，Science 244:1081-5,1989)。生物相互作用的位点也可以通过结构的物理分析来确定，如通过诸如核磁共振、晶体学、电子衍射或光亲和标记的技术结合推定的接触位点氨基酸的突变来确定。参见，例如de Vos等，Science 255:306-12,199 2;Smith等，J.Mol.Biol.224:899-904,1992;Wlodaver等，FEBS Lett.309:59-64,1992。还可以从与本发明多肽的相关组分(例如，易位或蛋白酶组分)的同源性分析推断必需氨基酸的身份。

[0469] 可以使用已知的诱变和筛选方法进行和测试多个氨基酸取代，如Reidhaar-Olson和Sauer(Science 241:53-7,1988)或Bowie和Sauer(Proc.Natl.Acad.Sci.USA 86:2152-6,1989)公开的那些。简言之，这些作者公开了用于同时随机化多肽中的两个或更多个位置，选择功能性多肽，然后对诱变的多肽进行测序以确定每个位置处可允许的取代谱的方法。可以使用的其他方法包括噬菌体展示(例如，Lowman等，Biochem.30:10832-7,1991;Ladner等，美国专利号5,223,409;Huse，WIPO公开WO 92/06204)和区域定向诱变(Derbyshire等，Gene 46:145,1986;Ner等，DNA 7:127,1988)。

[0470] 除非另有定义，否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同的含义。Singleton等，Dictionary of Microbiology and Molecular Biology，第20版，John Wiley and Sons，New York(1994)和Hale&Marham，THE HARPER COLLINS DICTIONARY OF BIOLOGY，Harper Perennial，NY(1991)为技术人员提供了本公开中使用的许多术语的通用词典。

[0471] 本公开不受本文公开的示例性方法和材料的限制，并且与本文描述的那些类似或等同的任何方法和材料可用于实践或测试本公开的实施方案。数值范围包括限定该范围的数字。除非另有说明，否则任何核酸序列以5'至3'方向从左到右书写；氨基酸序列分别以氨基至羧基方向从左至右书写。

[0472] 本文提供的标题不是对本公开的各个方面或实施方案的限制。

[0473] 氨基酸在本文中使用氨基酸名称、三字母缩写或单字母缩写来提及。如本文使用的，术语“蛋白质”包括但蛋白质、多肽和肽。如本文使用的，术语“氨基酸序列”与术语“多肽”和/或术语“蛋白质”同义。在一些情况下，术语“氨基酸序列”与术语“肽”同义。在一些情况下，术语“氨基酸序列”与术语“酶”同义。术语“蛋白质”和“多肽”在本文中可互换使用。在本公开和权利要求中，可以使用氨基酸残基的常规单字母和三字母代码。氨基酸的字母代码根据IUPACIUB生物化学命名联合委员会(JCBN)定义。还应当理解，由于遗传密码的简并性，多肽可以由多于一个核苷酸序列编码。

[0474] 术语的其他定义可以出现在整个说明书中。在更详细地描述示例性实施方案之前，应当理解，本公开不限于所描述的特定实施方案，并且因此可以变化。还应理解，本文使用的术语仅用于描述特定实施方案的目的，并不旨在限制，因为本公开的范围将仅由所附权利要求限定。

[0475] 在提供数值范围的情况下，应当理解，除非上下文另有明确规定，否则还具体公开了该范围的上限和下限之间的每个中间值，至下限单位的十分之一。在所述范围内的任何所述值或中间值与所述范围内的任何其他所述值或中间值之间的每个较小范围都包含在本公开内。这些较小范围的上限和下限可以独立地包括在该范围内或排除在该范围外，并

且其中任一限值、没有限值或两个限值都包括在较小范围内的每个范围也包括在本公开内，受制于所述范围内的任何具体排除的限值。在所述范围包括限值中的一个或两个的情况下，排除那些所包括的限值中的任一个或两个的范围也包括在本公开中。

[0476] 必须注意，除非上下文另有明确规定，否则如本文和所附权利要求书中所用的，单数形式“一个(a)”、“一个(an)”和“该(the)”包括复数指代物。因此，例如，提及“一个粒细胞”包括多个这样的候选物质，并且提及“该粒细胞”包括提及一个或多个粒细胞及其本领域技术人员已知的等同物，等等。

[0477] 提供本文所讨论的出版物仅仅是因为它们在本申请的提交日之前的公开内容。本文中的任何内容都不应被解释为承认这些出版物构成所附权利要求的现有技术。

## 附图说明

[0478] 现在将参考以下附图和实施例仅通过举例的方式来描述本发明的实施方案。

[0479] 图1显示了一般群体中不同类型的嗜中性粒细胞的分布。有缺陷的嗜中性粒细胞的特征在于抗炎和促血管生成表型，而健康的嗜中性粒细胞的特征在于促炎和抗血管生成表型。最后，异常的嗜中性粒细胞存在于一般群体的一部分中，并且表现出健康嗜中性粒细胞中发现的所有品质的极端。

[0480] 图2显示与低CKA对照嗜中性粒细胞相比，高CKA嗜中性粒细胞(>80％CKA)中ITGB1、SYK、DOCK8和CYBB的显著(***P<0.001、**P<0.01、*P<0.05)上调的表达。数据是通过双向ANOVA比较的平均(n＝3个供体样品，一式两份)±平均的标准误差。

[0481] 图3显示了与低CKA对照嗜中性粒细胞相比，高CKA嗜中性粒细胞(>80％CKA)中PLEC和COMP的显著(**P<0.01、*P<0.05)上调的表达。数据是通过双向ANOVA比较的平均(n＝3个供体样品，一式两份)±平均的标准误差。

[0482] 图4显示了与低CKA对照嗜中性粒细胞相比，高CKA嗜中性粒细胞(>80％CKA)中ATG7、SLC2A1、S100A9、ACSL1、CTSG、PSMB2、ATM和S100A8的显著(**P<0.01、*P<0.05)上调的表达。数据是通过双向ANOVA比较的平均(n＝3个供体样品，一式两份)±平均的标准误差。

[0483] 图5显示了与低CKA对照嗜中性粒细胞相比，高CKA嗜中性粒细胞(>80％CKA)中ANXA1的显著(**P<0.01、*P<0.05)下调的表达。数据是通过双向ANOVA比较的平均(n＝3个供体样品，一式两份)±平均的标准误差。

[0484] 图6显示了与低CKA对照嗜中性粒细胞相比，高CKA嗜中性粒细胞(>80％CKA)中BCAP31和TAPBP的显著(**P<0.01、*P<0.05)上调的表达。数据是通过双向ANOVA比较的平均(n＝3个供体样品，一式两份)±平均的标准误差。

[0485] 序列表

[0486] 基因序列

[0487]

| SEQ ID NO. | 基因 | 登录 No. | Ensembl Release No. |
|---|---|---|---|
| 1 | *CTSG* | ENSG00000100448 | 97 |
| 2 | *CAP37* | ENSG00000172232 | 97 |
| 3 | *ITGB1* | ENSG00000150093 | 97 |
| 4 | *CYBB* | ENSG00000165168 | 97 |
| 5 | *SYK* | ENSG00000165025 | 97 |
| 6 | *DOCK8* | ENSG00000107099 | 97 |
| 7 | *COMP* | ENSG00000105664 | 97 |
| 8 | *ATG7* | ENSG00000197548 | 97 |
| 9 | *SLC2A1* | ENSG00000117394 | 97 |
| 10 | *GZMK* | ENSG00000113088 | 97 |
| 11 | *S100A9* | ENSG00000163220 | 97 |
| 12 | *S100A8* | ENSG00000143546 | 97 |
| 13 | *ATM* | ENSG00000149311 | 97 |

[0488]

| | | | |
|---|---|---|---|
| 14 | *IKBKB* | ENSG00000104365 | 97 |
| 15 | *BCAP31* | ENSG00000185825 | 97 |
| 16 | *TAPBP* | ENSG00000231925 | 97 |
| 17 | *PPP3CB* | ENSG00000107758 | 97 |
| 18 | *ANXA1* | ENSG00000135046 | 97 |
| 19 | *PERM* | ENSG00000005381 | 97 |
| 20 | *PLEC* | ENSG00000178209 | 97 |
| 21 | *ACSL1* | ENSG00000151726 | 97 |
| 22 | *RAC1* | ENSG00000136238 | 97 |
| 23 | *PSMB2* | ENSG00000126067 | 97 |
| 24 | *GM2A* | ENSG00000196743 | 97 |

[0489] 多肽序列

| SEQ ID NO. | 多肽 | 同工型 | UniProt ID | UniProt 版本号 | 序列 |
|---|---|---|---|---|---|
| 25 | CTSG | 1 | P08311 | Entry 版本 191(2019年9月18日) 序列版本 2(1990年1月1日) | MQPLLLLLAF LLPTGAEAGE IIGGRESRPH SRPYMAYLQI QSPAGQSRCG GFLVREDFVL TAAHCWGSNI NVTLGAHNIQ RRENTQQHIT ARRAIRHPQY NQRTIQNDIM LLQLSRRVRR NRNVNPVALP RAQEGLRPGT LCTVAGWGRV SMRRGTDTLR EVQLRVQRDR QCLRIFGSYD PRRQICVGDR RERKAAFKGD SGGPLLCNNV AHGIVSYGKS SGVPPEVFTR VSSFLPWIRT TMRSFKLLDQ METPL |
| 26 | CAP37 | 1 | P20160 | Entry 版本 191(2019年9月18日) 序列版本 3(1993年10月1日) | MTRLTVLALL AGLLASSRAG SSPLLDIVGG RKARPRQFPF LASIQNQGRH FCGGALIHAR FVMTAASCFQ SQNPGVSTVV LGAYDLRRRE RQSRQTFSIS |

[0490]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | SMSENGYDPQ<br>QNLNDLMLLQ<br>LDREANLTSS VTILPLPLQN<br>ATVEAGTRCQ<br>VAGWGSQRSG<br>GRLSRFPRFV<br>NVTVTPEDQC<br>RPNNVCTGVL<br>TRRGGICNGD<br>GGTPLVCEGL<br>AHGVASFSLG PCGRGPDFFT<br>RVALFRDWID<br>GVLNNPGPGP A |
| 27 | ITGB1 | 1 | P05556 | Entry 版本 242(2019年9月18日)<br>序列版本 2(2008年12月16日) | MNLQPIFWIG LISSVCCVFA<br>QTDENRCLKA<br>NAKSCGECIQ<br>AGPNCGWCTN<br>STFLQEGMPT<br>SARCDDLEAL<br>KKKGCPPDDI ENPRGSKDIK<br>KNKNVTNRSK<br>GTAEKLKPED ITQIQPQQLV<br>LRLRSGEPQT FTLKFKRAED<br>YPIDLYYLMD<br>LSYSMKDDLE<br>NVKSLGTDLM<br>NEMRRITSDF RIGFGSFVEK<br>TVMPYISTTP AKLRNPCTSE<br>QNCTSPFSYK<br>NVLSLTNKGE<br>VFNELVGKQR ISGNLDSPEG<br>GFDAIMQVAV<br>CGSLIGWRNV<br>TRLLVFSTDA<br>GFHFAGDGKL<br>GGIVLPNDGQ<br>CHLENNMYTM<br>SHYYDYPSIA<br>HLVQKLSENN IQTIFAVTEE<br>FQPVYKELKN LIPKSAVGTL<br>SANSSNVIQL IIDAYNSLSS<br>EVILENGKLS EGVTISYKSY<br>CKNGVNGTGE |

[0491]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | NGRKCSNISI GDEVQFEISI<br>TSNKCPKKDS DSFKIRPLGF<br>TEEVEVILQY ICECECQSEG<br>IPESPKCHEG NGTFECGACR<br>CNEGRVGRHC<br>ECSTDEVNSE<br>DMDAYCRKEN<br>SSEICSNNGE<br>CVCGQCVCRK<br>RDNTNEIYSG<br>KFCECDNFNC<br>DRSNGLICGG<br>NGVCKCRVCE<br>CNPNYTGSAC<br>DCSLDTSTCE ASNGQICNGR<br>GICECGVCKC<br>TDPKFQGQTC<br>EMCQTCLGVC<br>AEHKECVQCR<br>AFNKGEKKDT<br>CTQECSYFNI TKVESRDKLP<br>QPVQPDPVSH<br>CKEKDVDDCW<br>FYFTYSVNGN<br>NEVMVHVVEN PECPTGPDII<br>PIVAGVVAGI VLIGLALLLI<br>WKLLMIIHDR<br>REFAKFEKEK<br>MNAKWDTGEN<br>PIYKSAVTTV VNPKYEGK |
| 28 | ITGB1 | 2 | P05556-2 | Entry 版本 242(2019年9月18日)<br>序列版本 2(2008年12月16日) | MNLQPIFWIG LISSVCCVFA<br>QTDENRCLKA<br>NAKSCGECIQ<br>AGPNCGWCTN<br>STFLQEGMPT<br>SARCDDLEAL<br>KKKGCPPDDI ENPRGSKDIK<br>KNKNVTNRSK<br>GTAEKLKPED ITQIQPQQLV<br>LRLRSGEPQT FTLKFKRAED<br>YPIDLYYLMD<br>LSYSMKDDLE<br>NVKSLGTDLM |

[0492]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | NEMRRITSDF RIGFGSFVEK<br>TVMPYISTTP AKLRNPCTSE<br>QNCTSPFSYK<br>NVLSLTNKGE<br>VFNELVGKQR ISGNLDSPEG<br>GFDAIMQVAV<br>CGSLIGWRNV<br>TRLLVFSTDA<br>GFHFAGDGKL<br>GGIVLPNDGQ<br>CHLENNMYTM<br>SHYYDYPSIA<br>HLVQKLSENN IQTIFAVTEE<br>FQPVYKELKN LIPKSAVGTL<br>SANSSNVIQL IIDAYNSLSS<br>EVILENGKLS EGVTISYKSY<br>CKNGVNGTGE<br>NGRKCSNISI GDEVQFEISI<br>TSNKCPKKDS DSFKIRPLGF<br>TEEVEVILQY ICECECQSEG<br>IPESPKCHEG NGTFECGACR<br>CNEGRVGRHC<br>ECSTDEVNSE<br>DMDAYCRKEN<br>SSEICSNNGE<br>CVCGQCVCRK<br>RDNTNEIYSG<br>KFCECDNFNC<br>DRSNGLICGG<br>NGVCKCRVCE<br>CNPNYTGSAC<br>DCSLDTSTCE ASNGQICNGR<br>GICECGVCKC<br>TDPKFQGQTC<br>EMCQTCLGVC<br>AEHKECVQCR<br>AFNKGEKKDT<br>CTQECSYFNI TKVESRDKLP<br>QPVQPDPVSH<br>CKEKDVDDCW<br>FYFTYSVNGN<br>NEVMVHVVEN PECPTGPDII<br>PIVAGVVAGI VLIGLALLLI<br>WKLLMIIHDR |

[0493]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | REFAKFEKEK<br>MNAKWDTVSY<br>KTSKKQSGL |
| 29 | ITGB1 | 3 | P05556-3 | Entry 版本 242(2019年9月18日)<br>序列版本 2(2008年12月16日) | MNLQPIFWIG LISSVCCVFA<br>QTDENRCLKA<br>NAKSCGECIQ<br>AGPNCGWCTN<br>STFLQEGMPT<br>SARCDDLEAL<br>KKKGCPPDDI ENPRGSKDIK<br>KNKNVTNRSK<br>GTAEKLKPED ITQIQPQQLV<br>LRLRSGEPQT FTLKFKRAED<br>YPIDLYYLMD<br>LSYSMKDDLE<br>NVKSLGTDLM<br>NEMRRITSDF RIGFGSFVEK<br>TVMPYISTTP AKLRNPCTSE<br>QNCTSPFSYK<br>NVLSLTNKGE<br>VFNELVGKQR ISGNLDSPEG<br>GFDAIMQVAV<br>CGSLIGWRNV<br>TRLLVFSTDA<br>GFHFAGDGKL<br>GGIVLPNDGQ<br>CHLENNMYTM<br>SHYYDYPSIA<br>HLVQKLSENN IQTIFAVTEE<br>FQPVYKELKN LIPKSAVGTL<br>SANSSNVIQL IIDAYNSLSS<br>EVILENGKLS EGVTISYKSY<br>CKNGVNGTGE<br>NGRKCSNISI GDEVQFEISI<br>TSNKCPKKDS DSFKIRPLGF<br>TEEVEVILQY ICECECQSEG<br>IPESPKCHEG NGTFECGACR<br>CNEGRVGRHC<br>ECSTDEVNSE<br>DMDAYCRKEN<br>SSEICSNNGE<br>CVCGQCVCRK<br>RDNTNEIYSG<br>KFCECDNFNC |

[0494]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | DRSNGLICGG<br>NGVCKCRVCE<br>CNPNYTGSAC<br>DCSLDTSTCE ASNGQICNGR<br>GICECGVCKC<br>TDPKFQGQTC<br>EMCQTCLGVC<br>AEHKECVQCR<br>AFNKGEKKDT<br>CTQECSYFNI TKVESRDKLP<br>QPVQPDPVSH<br>CKEKDVDDCW<br>FYFTYSVNGN<br>NEVMVHVVEN PECPTGPDII<br>PIVAGVVAGI VLIGLALLLI<br>WKLLMIIHDR<br>REFAKFEKEK<br>MNAKWDTSLS<br>VAQPGVQWCD ISSLQPLTSR<br>FQQFSCLSLP STWDYRVKIL<br>FIRVP |
| 30 | ITGB1 | 4 | P05556-4 | Entry 版本 242(2019年9月18日)<br>序列版本 2(2008年12月16日) | MNLQPIFWIG LISSVCCVFA<br>QTDENRCLKA<br>NAKSCGECIQ<br>AGPNCGWCTN<br>STFLQEGMPT<br>SARCDDLEAL<br>KKKGCPPDDI ENPRGSKDIK<br>KNKNVTNRSK<br>GTAEKLKPED ITQIQPQQLV<br>LRLRSGEPQT FTLKFKRAED<br>YPIDLYYLMD<br>LSYSMKDDLE<br>NVKSLGTDLM<br>NEMRRITSDF RIGFGSFVEK<br>TVMPYISTTP AKLRNPCTSE<br>QNCTSPFSYK<br>NVLSLTNKGE<br>VFNELVGKQR ISGNLDSPEG<br>GFDAIMQVAV<br>CGSLIGWRNV<br>TRLLVFSTDA<br>GFHFAGDGKL |

[0495]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | GGIVLPNDGQ<br>CHLENNMYTM<br>SHYYDYPSIA<br>HLVQKLSENN IQTIFAVTEE<br>FQPVYKELKN LIPKSAVGTL<br>SANSSNVIQL IIDAYNSLSS<br>EVILENGKLS EGVTISYKSY<br>CKNGVNGTGE<br>NGRKCSNISI GDEVQFEISI<br>TSNKCPKKDS DSFKIRPLGF<br>TEEVEVILQY ICECECQSEG<br>IPESPKCHEG NGTFECGACR<br>CNEGRVGRHC<br>ECSTDEVNSE<br>DMDAYCRKEN<br>SSEICSNNGE<br>CVCGQCVCRK<br>RDNTNEIYSG<br>KFCECDNFNC<br>DRSNGLICGG<br>NGVCKCRVCE<br>CNPNYTGSAC<br>DCSLDTSTCE ASNGQICNGR<br>GICECGVCKC<br>TDPKFQGQTC<br>EMCQTCLGVC<br>AEHKECVQCR<br>AFNKGEKKDT<br>CTQECSYFNI TKVESRDKLP<br>QPVQPDPVSH<br>CKEKDVDDCW<br>FYFTYSVNGN<br>NEVMVHVVEN PECPTGPDII<br>PIVAGVVAGI VLIGLALLLI<br>WKLLMIIHDR<br>REFAKFEKEK<br>MNAKWDTPGV<br>QWCDISSLQP LTSRFQQFSC<br>LSLPSTWDYR VKILFIRVP |
| 31 | ITGB1 | 5 | P05556-5 | Entry 版本 242(2019年9月 18日)<br>序列版本 2(2008年12月 | MNLQPIFWIG LISSVCCVFA<br>QTDENRCLKA<br>NAKSCGECIQ<br>AGPNCGWCTN<br>STFLQEGMPT |

[0496]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 16 日) | SARCDDLEAL<br>KKKGCPPDDI ENPRGSKDIK<br>KNKNVTNRSK<br>GTAEKLKPED ITQIQPQQLV<br>LRLRSGEPQT FTLKFKRAED<br>YPIDLYYLMD<br>LSYSMKDDLE<br>NVKSLGTDLM<br>NEMRRITSDF RIGFGSFVEK<br>TVMPYISTTP AKLRNPCTSE<br>QNCTSPFSYK<br>NVLSLTNKGE<br>VFNELVGKQR ISGNLDSPEG<br>GFDAIMQVAV<br>CGSLIGWRNV<br>TRLLVFSTDA<br>GFHFAGDGKL<br>GGIVLPNDGQ<br>CHLENNMYTM<br>SHYYDYPSIA<br>HLVQKLSENN IQTIFAVTEE<br>FQPVYKELKN LIPKSAVGTL<br>SANSSNVIQL IIDAYNSLSS<br>EVILENGKLS EGVTISYKSY<br>CKNGVNGTGE<br>NGRKCSNISI GDEVQFEISI<br>TSNKCPKKDS DSFKIRPLGF<br>TEEVEVILQY ICECECQSEG<br>IPESPKCHEG NGTFECGACR<br>CNEGRVGRHC<br>ECSTDEVNSE<br>DMDAYCRKEN<br>SSEICSNNGE<br>CVCGQCVCRK<br>RDNTNEIYSG<br>KFCECDNFNC<br>DRSNGLICGG<br>NGVCKCRVCE<br>CNPNYTGSAC<br>DCSLDTSTCE ASNGQICNGR<br>GICECGVCKC<br>TDPKFQGQTC<br>EMCQTCLGVC<br>AEHKECVQCR |

[0497]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | AFNKGEKKDT CTQECSYFNI TKVESRDKLP QPVQPDPVSH CKEKDVDDCW FYFTYSVNGN NEVMVHVVEN PECPTGPDII PIVAGVVAGI VLIGLALLLI WKLLMIIHDR REFAKFEKEK MNAKWDTQEN PIYKSPINNF KNPNYGRKAG L |
| | 32 | CYBB | 1 | P04839 | Entry 版本 242(2019年9月 18日) 序列版本 2(2007年1月 23日) | MGNWAVNEGL SIFVILVWLG LNVFLFVWYY RVYDIPPKFF YTRKLLGSAL ALARAPAACL NFNCMLILLP VCRNLLSFLR GSSACCSTRV RRQLDRNLTF HKMVAWMIAL HSAIHTIAHL FNVEWCVNAR VNNSDPYSVA LSELGDRQNE SYLNFARKRI KNPEGGLYLA VTLLAGITGV VITLCLILII TSSTKTIRRS YFEVFWYTHH LFVIFFIGLA IHGAERIVRG QTAESLAVHN ITVCEQKISE WGKIKECPIP QFAGNPPMTW KWIVGPMFLY LCERLVRFWR SQQKVVITKV VTHPFKTIEL QMKKKGFKME VGQYIFVKCP KVSKLEWHPF TLTSAPEEDF FSIHIRIVGD WTEGLFNACG CDKQEFQDAW KLPKIAVDGP FGTASEDVFS YEVVMLVGAG IGVTPFASIL KSVWYKYCNN ATNLKLKKIY |

[0498]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | FYWLCRDTHA<br>FEWFADLLQL<br>LESQMQERNN<br>AGFLSYNIYL<br>TGWDESQANH<br>FAVHHDEEKD<br>VITGLKQKTL<br>YGRPNWDNEF<br>KTIASQHPNT RIGVFLCGPE<br>ALAETLSKQS ISNSESGPRG<br>VHFIFNKENF |
| | 33 | SYK | 1 | P43405 | Entry 版本224(2019年9月18日)<br>序列版本1(1995年11月1日) | MASSGMADSA<br>NHLPFFFGNI TREEAEDYLV<br>QGGMSDGLYL<br>LRQSRNYLGG<br>FALSVAHGRK AHHYTIEREL<br>NGTYAIAGGR<br>THASPADLCH<br>YHSQESDGLV<br>CLLKKPFNRP<br>QGVQPKTGPF EDLKENLIRE<br>YVKQTWNLQG<br>QALEQAIISQ KPQLEKLIAT<br>TAHEKMPWFH<br>GKISREESEQ IVLIGSKTNG<br>KFLIRARDNN<br>GSYALCLLHE<br>GKVLHYRIDK DKTGKLSIPE<br>GKKFDTLWQL<br>VEHYSYKADG<br>LLRVLTVPCQ<br>KIGTQGNVNF<br>GGRPQLPGSH PATWSAGGII<br>SRIKSYSFPK PGHRKSSPAQ<br>GNRQESTVSF<br>NPYEPELAPW<br>AADKGPQREA<br>LPMDTEVYES PYADPEEIRP<br>KEVYLDRKLL<br>TLEDKELGSG<br>NFGTVKKGYY<br>QMKKVVKTVA<br>VKILKNEAND |

[0499]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | PALKDELLAE<br>ANVMQQLDNP<br>YIVRMIGICE<br>AESWMLVMEM<br>AELGPLNKYL<br>QQNRHVKDKN<br>IIELVHQVSM<br>GMKYLEESNF<br>VHRDLAARNV<br>LLVTQHYAKI SDFGLSKALR<br>ADENYYKAQT<br>HGKWPVKWYA<br>PECINYYKFS<br>SKSDVWSFGV<br>LMWEAFSYGQ<br>KPYRGMKGSE<br>VTAMLEKGER<br>MGCPAGCPRE<br>MYDLMNLCWT<br>YDVENRPGFA<br>AVELRLRNYY YDVVN |
| 34 | SYK | 2 | P43405-2 | Entry 版本 224(2019年9月18日)<br>序列版本 1(1995年11月1日) | MASSGMADSA<br>NHLPFFFGNI TREEAEDYLV<br>QGGMSDGLYL<br>LRQSRNYLGG<br>FALSVAHGRK AHHYTIEREL<br>NGTYAIAGGR<br>THASPADLCH<br>YHSQESDGLV<br>CLLKKPFNRP<br>QGVQPKTGPF EDLKENLIRE<br>YVKQTWNLQG<br>QALEQAIISQ KPQLEKLIAT<br>TAHEKMPWFH<br>GKISREESEQ IVLIGSKTNG<br>KFLIRARDNN<br>GSYALCLLHE<br>GKVLHYRIDK DKTGKLSIPE<br>GKKFDTLWQL<br>VEHYSYKADG<br>LLRVLTVPCQ<br>KIGTQGNVNF<br>GGRPQLPGSH |

[0500]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | PASSPAQGNR QESTVSFNPY<br>EPELAPWAAD<br>KGPQREALPM<br>DTEVYESPYA DPEEIRPKEV<br>YLDRKLLTLE<br>DKELGSGNFG<br>TVKKGYYQMK<br>KVVKTVAVKI<br>LKNEANDPAL<br>KDELLAEANV<br>MQQLDNPYIV RMIGICEAES<br>WMLVMEMAEL<br>GPLNKYLQQN<br>RHVKDKNIIE<br>LVHQVSMGMK<br>YLEESNFVHR<br>DLAARNVLLV<br>TQHYAKISDF<br>GLSKALRADE<br>NYYKAQTHGK<br>WPVKWYAPEC<br>INYYKFSSKS<br>DVWSFGVLMW<br>EAFSYGQKPY<br>RGMKGSEVTA<br>MLEKGERMGC<br>PAGCPREMYD<br>LMNLCWTYDV<br>ENRPGFAAVE<br>LRLRNYYYDV VN |
| 35 | DOCK8 | 1 | Q8NF50 | Entry 版本160(2019年9月18日)<br>序列版本3(2007年8月21日) | MATLPSAERR AFALKINRYS<br>SAEIRKQFTL PPNLGQYHRQ<br>SISTSGFPSL QLPQFYDPVE<br>PVDFEGLLMT<br>HLNSLDVQLA<br>QELGDFTDDD<br>LDVVFTPKEC RTLQPSLPEE<br>GVELDPHVRD<br>CVQTYIREWL<br>IVNRKNQGSP EICGFKKTGS<br>RKDFHKTLPK QTFESETLEC<br>SEPAAQAGPR<br>HLNVLCDVSG |

[0501]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | KGPVTACDFD<br>LRSLQPDKRL<br>ENLLQQVSAE<br>DFEKQNEEAR<br>RTNRQAELFA LYPSVDEEDA<br>VEIRPVPECP KEHLGNRILV<br>KLLTLKFEIE IEPLFASIAL<br>YDVKERKKIS<br>ENFHCDLNSD<br>QFKGFLRAHT<br>PSVAASSQAR SAVFSVTYPS<br>SDIYLVVKIE KVLQQGEIGD<br>CAEPYTVIKE SDGGKSKEKI<br>EKLKLQAESF<br>CQRLGKYRMP FAWAPISLSS<br>FFNVSTLERE<br>VTDVDSVVGR<br>SSVGERRTLA QSRRLSERAL<br>SLEENGVGSN FKTSTLSVSS<br>FFKQEGDRLS<br>DEDLFKFLAD<br>YKRSSSLQRR VKSIPGLLRL<br>EISTAPEIIN CCLTPEMLPV<br>KPFPENRTRP HKEILEFPTR<br>EVYVPHTVYR<br>NLLYVYPQRL<br>NFVNKLASAR NITIKIQFMC<br>GEDASNAMPV IFGKSSGPEF<br>LQEVYTAVTY<br>HNKSPDFYEE VKIKLPAKLT<br>VNHHLLFTFY<br>HISCQQKQGA<br>SVETLLGYSW LPILLNERLQ<br>TGSYCLPVAL<br>EKLPPNYSMH<br>SAEKVPLQNP<br>PIKWAEGHKG<br>VFNIEVQAVS<br>SVHTQDNHLE<br>KFFTLCHSLE SQVTFPIRVL<br>DQKISEMALE HELKLSIICL<br>NSSRLEPLVL FLHLVLDKLF<br>QLSVQPMVIA<br>GQTANFSQFA FESVVAIANS |

[0502]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | LHNSKDLSKD<br>QHGRNCLLAS<br>YVHYVFRLPE<br>VQRDVPKSGA<br>PTALLDPRSY<br>HTYGRTSAAA<br>VSSKLLQARV<br>MSSSNPDLAG<br>THSAADEEVK<br>NIMSSKIADR<br>NCSRMSYYCS GSSDAPSSPA<br>APRPASKKHF<br>HEELALQMVV<br>STGMVRETVF<br>KYAWFFFELL<br>VKSMAQHVHN<br>MDKRDSFRRT<br>RFSDRFMDDI TTIVNVVTSE<br>IAALLVKPQK<br>ENEQAEKMNI SLAFFLYDLL<br>SLMDRGFVFN<br>LIRHYCSQLS AKLSNLPTLI<br>SMRLEFLRIL CSHEHYLNLN<br>LFFMNADTAP TSPCPSISSQ<br>NSSSCSSFQD QKIASMFDLT<br>SEYRQQHFLT GLLFTELAAA<br>LDAEGEGISK VQRKAVSAIH<br>SLLSSHDLDP<br>RCVKPEVKVK<br>IAALYLPLVG IILDALPQLC<br>DFTVADTRRY RTSGSDEEQE<br>GAGAINQNVA<br>LAIAGNNFNL KTSGIVLSSL<br>PYKQYNMLNA<br>DTTRNLMICF<br>LWIMKNADQS<br>LIRKWIADLP STQLNRILDL<br>LFICVLCFEY KGKQSSDKVS<br>TQVLQKSRDV<br>KARLEEALLR<br>GEGARGEMMR<br>RRAPGNDRFP<br>GLNENLRWKK<br>EQTHWRQANE |

[0503]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | KLDKTKAELD<br>QEALISGNLA TEAHLIILDM<br>QENIIQASSA LDCKDSLLGG<br>VLRVLVNSLN<br>CDQSTTYLTH CFATLRALIA<br>KFGDLLFEEE<br>VEQCFDLCHQ<br>VLHHCSSSMD<br>VTRSQACATL<br>YLLMRFSFGA<br>TSNFARVKMQ<br>VTMSLASLVG<br>RAPDFNEEHL RRSLRTILAY<br>SEEDTAMQMT<br>PFPTQVEELL CNLNSILYDT<br>VKMREFQEDP<br>EMLMDLMYRI<br>AKSYQASPDL<br>RLTWLQNMAE<br>KHTKKKCYTE<br>AAMCLVHAAA<br>LVAEYLSMLE<br>DHSYLPVGSV SFQNISSNVL<br>EESVVSEDTL<br>SPDEDGVCAG<br>QYFTESGLVG LLEQAAELFS<br>TGGLYETVNE VYKLVIPILE<br>AHREFRKLTL<br>THSKLQRAFD<br>SIVNKDHKRM<br>FGTYFRVGFF<br>GSKFGDLDEQ EFVYKEPAIT<br>KLPEISHRLE AFYGQCFGAE<br>FVEVIKDSTP<br>VDKTKLDPNK AYIQITFVEP<br>YFDEYEMKDR<br>VTYFEKNFNL<br>RRFMYTTPFT<br>LEGRPRGELH<br>EQYRRNTVLT<br>TMHAFPYIKT RISVIQKEEF<br>VLTPIEVAIE DMKKKTLQLA<br>VAINQEPPDA<br>KMLQMVLQGS |

[0504]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | VGATVNQGPL EVAQVFLAEI PADPKLYRHH NKLRLCFKEF IMRCGEAVEK NKRLITADQR EYQQELKKNY NKLKENLRPM IERKIPELYK PIFRVESQKR DSFHRSSFRK CETQLSQGS |
| 36 | DOCK8 | 2 | Q8NF50-2 | Entry 版本224(2019年9月18日) 序列版本1(2007年8月21日) | MATLPSAERR AFALKINRYS SAEIRKQFTL PPNLGQYHRQ SISTSGFPSL QLPQFYDPVE PVDFEGLLMT HLNSLDVQLA QELGDFTDDD LDVVFTPKEC RTLQPSLPEE GVELDPHVRD CVQTYIREWL IVNRKNQGSP EICGFKKTGS RKDFHKTLPK QTFESETLEC SEPAAQAGPR HLNVLCDVSG KGPVTACDFD LRSLQPDKRL ENLLQQVSAE DFEKQNEEAR RTNRQAELFA LYPSVDEEDA VEIRPVPECP KEHLGNRILV KLLTLKFEIE IEPLFASIAL YDVKERKKIS ENFHCDLNSD QFKGFLRAHT PSVAASSQAR SAVFSVTYPS SDIYLVVKIE KVLQQGEIGD CAEPYTVIKE SDGGKSKEKI EKLKLQAESF CQRLGKYRMP FAWAPISLSS FFNVSTLERE VTDVDSVVGR SSVGERRTLA QSRRLSERAL SLEENGVGSN FKTSTLSVSS FFKQEGDRLS DEDLFKFLAD |

[0505]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | YKRSSSLQRR VKSIPGLLRL<br>EISTAPEIIN CCLTPEMLPV<br>KPFPENRTRP HKEILEFPTR<br>EVYVPHTVYR<br>NLLYVYPQRL<br>NFVNKLASAR NITIKIQFMC<br>GEDASNAMPV IFGKSSGPEF<br>LQEVYTAVTY<br>HNKSPDFYEE VKIKLPAKLT<br>VNHHLLFTFY<br>HISCQQKQGA<br>SVETLLGYSW LPILLNERLQ<br>TGSYCLPVAL<br>EKLPPNYSMH<br>SAEKVPLQNP<br>PIKWAEGHKG<br>VFNIEVQAVS<br>SVHTQDNHLE<br>KFFTLCHSLE SQVTFPIRVL<br>DQKISEMALE HELKLSIICL<br>NSSRLEPLVL FLHLVLDKLF<br>QLSVQPMVIA<br>GQTANFSQFA FESVVAIANS<br>LHNSKDLSKD<br>QHGRNCLLAS<br>YVHYVFRLPE<br>VQRDVPKSGA<br>PTALLDPRSY<br>HTYGRTSAAA<br>VSSKLLQARV<br>MSSSNPDLAG<br>THSAADEEVK<br>NIMSSKHFHE<br>ELALQMVVST<br>GMVRETVFKY<br>AWFFFELLVK<br>SMAQHVHNMD<br>KRDSFRRTRF SDRFMDDITT<br>IVNVVTSEIA ALLVKPQKEN<br>EQAEKMNISL AFFLYDLLSL<br>MDRGFVFNLI<br>RHYCSQLSAK LSNLPTLISM<br>RLEFLRILCS HEHYLNLNLF<br>FMNADTAPTS PCPSISSQNS |

[0506]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | SSCSSFQDQK IASMFDLTSE<br>YRQQHFLTGL<br>LFTELAAALD<br>AEGEGISKVQ RKAVSAIHSL<br>LSSHDLDPRC<br>VKPEVKVKIA ALYLPLVGII<br>LDALPQLCDF<br>TVADTRRYRT<br>SGSDEEQEGA<br>GAINQNVALA<br>IAGNNFNLKT SGIVLSSLPY<br>KQYNMLNADT<br>TRNLMICFLW<br>IMKNADQSLI RKWIADLPST<br>QLNRILDLLF ICVLCFEYKG<br>KQSSDKVSTQ<br>VLQKSRDVKA<br>RLEEALLRGE<br>GARGEMMRRR<br>APGNDRFPGL<br>NENLRWKKEQ<br>THWRQANEKL<br>DKTKAELDQE ALISGNLATE<br>AHLIILDMQE NIIQASSALD<br>CKDSLLGGVL<br>RVLVNSLNCD<br>QSTTYLTHCF ATLRALIAKF<br>GDLLFEEEVE<br>QCFDLCHQVL<br>HHCSSSMDVT<br>RSQACATLYL LMRFSFGATS<br>NFARVKMQVT<br>MSLASLVGRA<br>PDFNEEHLRR SLRTILAYSE<br>EDTAMQMTPF<br>PTQVEELLCN LNSILYDTVK<br>MREFQEDPEM<br>LMDLMYRIAK<br>SYQASPDLRL<br>TWLQNMAEKH<br>TKKKCYTEAA<br>MCLVHAAALV<br>AEYLSMLEDH<br>SYLPVGSVSF QNISSNVLEE |

[0507]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | SVVSEDTLSP<br>DEDGVCAGQY<br>FTESGLVGLL EQAAELFSTG<br>GLYETVNEVY KLVIPILEAH<br>REFRKLTLTH SKLQRAFDSI<br>VNKDHKRMFG<br>TYFRVGFFGS<br>KFGDLDEQEF VYKEPAITKL<br>PEISHRLEAF YGQCFGAEFV<br>EVIKDSTPVD<br>KTKLDPNKAY IQITFVEPYF<br>DEYEMKDRVT<br>YFEKNFNLRR<br>FMYTTPFTLE<br>GRPRGELHEQ<br>YRRNTVLTTM HAFPYIKTRI<br>SVIQKEEFVL TPIEVAIEDM<br>KKKTLQLAVA<br>INQEPPDAKM<br>LQMVLQGSVG<br>ATVNQGPLEV AQVFLAEIPA<br>DPKLYRHHNK<br>LRLCFKEFIM<br>RCGEAVEKNK<br>RLITADQREY<br>QQELKKNYNK<br>LKENLRPMIE RKIPELYKPI<br>FRVESQKRDS FHRSSFRKCE<br>TQLSQGS |
| | 37 | DOCK8 | 3 | Q8NF50-3 | Entry 版本160(2019年9月18日)<br>序列版本3(2007年8月21日) | MTHLNSLDVQ<br>LAQELGDFTD<br>DDLDVVFTPK ECRTLQPSLP<br>EEGVELDPHV<br>RDCVQTYIRE<br>WLIVNRKNQG<br>SPEICGFKKT GSRKDFHKTL<br>PKQTFESETL ECSEPAAQAG<br>PRHLNVLCDV<br>SGKGPVTACD<br>FDLRSLQPDK<br>RLENLLQQVS<br>AEDFEKQNEE<br>ARRTNRQAEL FALYPSVDEE<br>DAVEIRPVPE CPKEHLGNRI |

[0508]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | LVKLLTLKFE IEIEPLFASI<br>ALYDVKERKK<br>ISENFHCDLN SDQFKGFLRA<br>HTPSVAASSQ ARSAVFSVTY<br>PSSDIYLVVK IEKVLQQGEI<br>GDCAEPYTVI<br>KESDGGKSKE<br>KIEKLKLQAE<br>SFCQRLGKYR MPFAWAPISL<br>SSFFNVSTLE REVTDVDSVV<br>GRSSVGERRT LAQSRRLSER<br>ALSLEENGVG SNFKTSTLSV<br>SSFFKQEGDR LSDEDLFKFL<br>ADYKRSSSLQ RRVKSIPGLL<br>RLEISTAPEI INCCLTPEML<br>PVKPFPENRT RPHKEILEFP<br>TREVYVPHTV<br>YRNLLYVYPQ<br>RLNFVNKLAS ARNITIKIQF<br>MCGEDASNAM<br>PVIFGKSSGP EFLQEVYTAV<br>TYHNKSPDFY EEVKIKLPAK<br>LTVNHHLLFT FYHISCQQKQ<br>GASVETLLGY SWLPILLNER<br>LQTGSYCLPV ALEKLPPNYS<br>MHSAEKVPLQ<br>NPPIKWAEGH<br>KGVFNIEVQA<br>VSSVHTQDNH<br>LEKFFTLCHS LESQVTFPIR<br>VLDQKISEMA LEHELKLSII<br>CLNSSRLEPL VLFLHLVLDK<br>LFQLSVQPMV<br>IAGQTANFSQ FAFESVVAIA<br>NSLHNSKDLS<br>KDQHGRNCLL<br>ASYVHYVFRL<br>PEVQRDVPKS<br>GAPTALLDPR<br>SYHTYGRTSA<br>AAVSSKLLQA<br>RVMSSSNPDL<br>AGTHSAADEE<br>VKNIMSSKIA |

[0509]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | DRNCSRMSYY<br>CSGSSDAPSS PAAPRPASKK<br>HFHEELALQM<br>VVSTGMVRET<br>VFKYAWFFFE<br>LLVKSMAQHV<br>HNMDKRDSFR<br>RTRFSDRFMD DITTIVNVVT<br>SEIAALLVKP<br>QKENEQAEKM<br>NISLAFFLYD LLSLMDRGFV<br>FNLIRHYCSQ LSAKLSNLPT<br>LISMRLEFLR ILCSHEHYLN<br>LNLFFMNADT APTSPCPSIS<br>SQNSSSCSSF QDQKIASMFD<br>LTSEYRQQHF LTGLLFTELA<br>AALDAEGEGI<br>SKVQRKAVSA IHSLLSSHDL<br>DPRCVKPEVK<br>VKIAALYLPL VGIILDALPQ<br>LCDFTVADTR RYRTSGSDEE<br>QEGAGAINQN<br>VALAIAGNNF NLKTSGIVLS<br>SLPYKQYNML<br>NADTTRNLMI<br>CFLWIMKNAD<br>QSLIRKWIAD LPSTQLNRIL<br>DLLFICVLCF EYKGKQSSDK<br>VSTQVLQKSR<br>DVKARLEEAL<br>LRGEGARGEM<br>MRRRAPGNDR<br>FPGLNENLRW<br>KKEQTHWRQA<br>NEKLDKTKAE<br>LDQEALISGN LATEAHLIIL<br>DMQENIIQAS SALDCKDSLL<br>GGVLRVLVNS<br>LNCDQSTTYL THCFATLRAL<br>IAKFGDLLFE EEVEQCFDLC<br>HQVLHHCSSS<br>MDVTRSQACA<br>TLYLLMRFSF GATSNFARVK<br>MQVTMSLASL |

[0510]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | VGRAPDFNEE HLRRSLRTIL AYSEEDTAMQ MTPFPTQVEE LLCNLNSILY DTVKMREFQE DPEMLMDLMY RIAKSYQASP DLRLTWLQNM AEKHTKKKCY TEAAMCLVHA AALVAEYLSM LEDHSYLPVG SVSFQNISSN VLEESVVSED TLSPDEDGVC AGQYFTESGL VGLLEQAAEL FSTGGLYETV NEVYKLVIPI LEAHREFRKL TLTHSKLQRA FDSIVNKDHK RMFGTYFRVG FFGSKFGDLD EQEFVYKEPA ITKLPEISHR LEAFYGQCFG AEFVEVIKDS TPVDKTKLDP NKAYIQITFV EPYFDEYEMK DRVTYFEKNF NLRRFMYTTP FTLEGRPRGE LHEQYRRNTV LTTMHAFPYI KTRISVIQKE EFVLTPIEVA IEDMKKKTLQ LAVAINQEPP DAKMLQMVLQ GSVGATVNQG PLEVAQVFLA EIPADPKLYR HHNKLRLCFK EFIMRCGEAV EKNKRLITAD QREYQQELKK NYNKLKENLR PMIERKIPEL YKPIFRVESQ KRDSFHRSSF RKCETQLSQG S |
| 38 | DOCK8 | 4 | Q8NF50-4 | Entry 版本 160(2019年9月 | MTHLNSLDVQ LAQELGDFTD |

[0511]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 18 日)<br>序 列 版 本 3(2007 年 8 月 21 日) | DDLDVVFTPK ECRTLQPSLP<br>EEGVELDPHV<br>RDCVQTYIRE<br>WLIVNRKNQG<br>SPEICGFKKT GSRKDFHKTL<br>PKQTFESETL ECSEPAAQAG<br>PRHLNVLCDV<br>SGKGPVTACD<br>FDLRSLQPDK<br>RLENLLQQVS<br>AEDFEKQNEE<br>ARRTNRQAEL FALYPSVDEE<br>DAVEIRPVPE CPKEHLGNRI<br>LVKLLTLKFE IEIEPLFASI<br>ALYDVKERKK<br>ISENFHCDLN SDQFKGFLRA<br>HTPSVAASSQ ARSAVFSVTY<br>PSSDIYLVVK IEKVLQQGEI<br>GDCAEPYTVI<br>KESDGGKSKE<br>KIEKLKLQAE<br>SFCQRLGKYR MPFAWAPISL<br>SSFFNVSTLE REVTDVDSVV<br>GRSSVGERRT LAQSRRLSER<br>ALSLEENGVG SNFKTSTLSV<br>SSFFKQEGDR LSDEDLFKFL<br>ADYKRSSSLQ RRVKSIPGLL<br>RLEISTAPEI INCCLTPEML<br>PVKPFPENRT RPHKEILEFP<br>TREVYVPHTV<br>YRNLLYVYPQ<br>RLNFVNKLAS ARNITIKIQF<br>MCGEDASNAM<br>PVIFGKSSGP EFLQEVYTAV<br>TYHNKSPDFY EEVKIKLPAK<br>LTVNHHLLFT FYHISCQQKQ<br>GASVETLLGY SWLPILLNER<br>LQTGSYCLPV ALEKLPPNYS<br>MHSAEKVPLQ<br>NPPIKWAEGH<br>KGVFNIEVQA<br>VSSVHTQDNH<br>LEKFFTLCHS LESQVTFPIR<br>VLDQKISEMA LEHELKLSII |

[0512]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | CLNSSRLEPL VLFLHLVLDK<br>LFQLSVQPMV<br>IAGQTANFSQ FAFESVVAIA<br>NSLHNSKDLS<br>KDQHGRNCLL<br>ASYVHYVFRL<br>PEVQRDVPKS<br>GAPTALLDPR<br>SYHTYGRTSA<br>AAVSSKLLQA<br>RVMSSSNPDL<br>AGTHSAADEE<br>VKNIMSSKIA<br>DRNCSRMSYY<br>CSGSSDAPSS PAAPRPASKK<br>HFHEELALQM<br>VVSTGMVRET<br>VFKYAWFFFE<br>LLVKSMAQHV<br>HNMDKRDSFR<br>RTRFSDRFMD DITTIVNVVT<br>SEIAALLVKP<br>QKENEQAEKM<br>NISLAFFLYD LLSLMDRGFV<br>FNLIRHYCSQ LSAKLSNLPT<br>LISMRLEFLR ILCSHEHYLN<br>LNLFFMNADT APTSPCPSIS<br>SQNSSSCSSF QDQKIASMFD<br>LTSEYRQQHF LTGLLFTELA<br>AALDAEGEGI<br>SKVQRKAVSA IHSLLSSHDL<br>DPRCVKPEVK<br>VKIAALYLPL VGIILDALPQ<br>LCDFTVADTR RYRTSGSDEE<br>QEGAGAINQN<br>VALAIAGNNF NLKTSGIVLS<br>SLPYKQYNML<br>NADTTRNLMI<br>CFLWIMKNAD<br>QSLIRKWIAD LPSTQLNRIL<br>DLLFICVLCF EYKGKQSSDK<br>VSTQVLQKSR<br>DVKARLEEAL<br>LRGEGARGEM |

[0513]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | MRRRAPGNDR<br>FPGLNENLRW<br>KKEQTHWRQA<br>NEKLDKTKAE<br>LDQEALISGN LATEAHLIIL<br>DMQENIIQAS SALDCKDSLL<br>GGVLRVLVNS<br>LNCDQSTTYL THCFATLRAL<br>IAKFGDLLFE EEVEQCFDLC<br>HQVLHHCSSS<br>MDVTRSQACA<br>TLYLLMRFSF GATSNFARVK<br>MQVTMSLASL<br>VGRAPDFNEE HLRRSLRTIL<br>AYSEEDTAMQ<br>MTPFPTQVEE LLCNLNSILY<br>DTVKMREFQE<br>DPEMLMDLMY<br>RIAKSYQASP<br>DLRLTWLQNM<br>AEKHTKKKCY<br>TEAAMCLVHA<br>AALVAEYLSM<br>LEDHSYLPVG SVSFQNISSN<br>VLEESVVSED<br>TLSPDEDGVC<br>AGQYFTESGL<br>VGLLEQAAEL<br>FSTGGLYETV NEVYKLVIPI<br>LEAHREFRKL<br>TLTHSKLQRA<br>FDSIVNKDHK<br>RMFGTYFRVG<br>FFGSKFGDLD<br>EQEFVYKEPA ITKLPEISHR<br>LEAFYGQCFG AEFVEVIKDS<br>TPVDKTKLDP NKAYIQITFV<br>EPYFDEYEMK<br>DRVTYFEKNF<br>NLRRFMYTTP<br>FTLEGRPRGE<br>LHEQYRRNTV<br>LTTMHAFPYI KTRISVIQKE<br>EFVLTPIEVA IEDMKKKTLQ |

[0514]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | LAVAINQEPP<br>DAKMLQMVLQ<br>GSVGATVNQG<br>PLEVAQVFLA EIPADPKLYR<br>HHNKLRLCFK<br>EFIMRCGEAV EKNKRLITAD<br>QREYQQELKK<br>NYNKLKENLR PMIERKIPEL<br>YKPIFRVESQ KRDSFHRSSF<br>RKCETQLSQG S |
| 39 | COMP | 1 | P49747 | Entry version 160(2019年9月18日)<br>序列版本 2（2008年10月14日） | MVPDTACVLL<br>LTLAALGASG<br>QGQSPLGSDL<br>GPQMLRELQE<br>TNAALQDVRE<br>LLRQQVREIT<br>FLKNTVMECD<br>ACGMQQSVRT<br>GLPSVRPLLH CAPGFCFPGV<br>ACIQTESGAR CGPCPAGFTG<br>NGSHCTDVNE<br>CNAHPCFPRV RCINTSPGFR<br>CEACPPGYSG<br>PTHQGVGLAF<br>AKANKQVCTD<br>INECETGQHN CVPNSVCINT<br>RGSFQCGPCQ<br>PGFVGDQASG<br>CQRRAQRFCP<br>DGSPSECHEH<br>ADCVLERDGS<br>RSCVCAVGWA<br>GNGILCGRDT<br>DLDGFPDEKL<br>RCPERQCRKD<br>NCVTVPNSGQ<br>EDVDRDGIGD<br>ACDPDADGDG<br>VPNEKDNCPL<br>VRNPDQRNTD<br>EDKWGDACDN<br>CRSQKNDDQK<br>DTDQDGRGDA |

[0515]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | CDDDIDGDRI<br>RNQADNCPRV<br>PNSDQKDSDG<br>DGIGDACDNC<br>PQKSNPDQAD<br>VDHDFVGDAC<br>DSDQDQDGDG<br>HQDSRDNCPT<br>VPNSAQEDSD<br>HDGQGDACDD<br>DDDNDGVPDS<br>RDNCRLVPNP<br>GQEDADRDGV<br>GDVCQDDFDA<br>DKVVDKIDVC<br>PENAEVTLTD<br>FRAFQTVVLD<br>PEGDAQIDPN<br>WVVLNQGREI<br>VQTMNSDPGL<br>AVGYTAFNGV<br>DFEGTFHVNT<br>VTDDDYAGFI FGYQDSSSFY<br>VVMWKQMEQT<br>YWQANPFRAV<br>AEPGIQLKAV KSSTGPGEQL<br>RNALWHTGDT<br>ESQVRLLWKD<br>PRNVGWKDKK<br>SYRWFLQHRP<br>QVGYIRVRFY EGPELVADSN<br>VVLDTTMRGG<br>RLGVFCFSQE NIIWANLRYR<br>CNDTIPEDYE THQLRQA |
| | 40 | COMP | 2 | P49747-2 | Entry version 195(2019年9月18日)<br>序列版本 2（2008年10月14日） | MVPDTACVLL<br>LTLAALGASG<br>QGQSPLGSDL<br>GPQMLRELQE<br>TNAALQDVRE<br>LLRQQVREIT<br>FLKNTVMECD<br>ACGMQQSVRT<br>GLPSVRPLLH CAPGFCFPGV |

[0516]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | ACIQTESGAR CGPCPAGFTG |
| | | | | | NGSHCTDVNE |
| | | | | | CETGQHNCVP |
| | | | | | NSVCINTRGS FQCGPCQPGF |
| | | | | | VGDQASGCQR |
| | | | | | RAQRFCPDGS |
| | | | | | PSECHEHADC |
| | | | | | VLERDGSRSC |
| | | | | | VCAVGWAGNG |
| | | | | | ILCGRDTDLD GFPDEKLRCP |
| | | | | | ERQCRKDNCV |
| | | | | | TVPNSGQEDV |
| | | | | | DRDGIGDACD |
| | | | | | PDADGDGVPN |
| | | | | | EKDNCPLVRN |
| | | | | | PDQRNTDEDK |
| | | | | | WGDACDNCRS |
| | | | | | QKNDDQKDTD |
| | | | | | QDGRGDACDD |
| | | | | | DIDGDRIRNQ ADNCPRVPNS |
| | | | | | DQKDSDGDGI |
| | | | | | GDACDNCPQK |
| | | | | | SNPDQADVDH |
| | | | | | DFVGDACDSD |
| | | | | | QDQDGDGHQD |
| | | | | | SRDNCPTVPN |
| | | | | | SAQEDSDHDG |
| | | | | | QGDACDDDDD |
| | | | | | NDGVPDSRDN |
| | | | | | CRLVPNPGQE |
| | | | | | DADRDGVGDV |
| | | | | | CQDDFDADKV |
| | | | | | VDKIDVCPEN |
| | | | | | AEVTLTDFRA |
| | | | | | FQTVVLDPEG |
| | | | | | DAQIDPNWVV |
| | | | | | LNQGREIVQT |
| | | | | | MNSDPGLAVG |
| | | | | | YTAFNGVDFE |
| | | | | | GTFHVNTVTD |
| | | | | | DDYAGFIFGY |
| | | | | | QDSSSFYVVM |
| | | | | | WKQMEQTYWQ |
| | | | | | ANPFRAVAEP GIQLKAVKSS |

[0517]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | TGPGEQLRNA<br>LWHTGDTESQ<br>VRLLWKDPRN<br>VGWKDKKSYR<br>WFLQHRPQVG<br>YIRVRFYEGP ELVADSNVVL<br>DTTMRGGRLG VFCFSQENII<br>WANLRYRCND<br>TIPEDYETHQ LRQA |
| | 41 | ATG7 | 1 | O95352 | Entry version 168(2019年9月18日)<br>序列版本 1（1999年5月1日） | MAAATGDPGL<br>SKLQFAPFSS<br>ALDVGFWHEL<br>TQKKLNEYRL<br>DEAPKDIKGY<br>YYNGDSAGLP ARLTLEFSAF<br>DMSAPTPARC CPAIGTLYNT<br>NTLESFKTAD<br>KKLLLEQAAN EIWESIKSGT<br>ALENPVLLNK FLLLTFADLK<br>KYHFYYWFCY<br>PALCLPESLP LIQGPVGLDQ<br>RFSLKQIEAL ECAYDNLCQT<br>EGVTALPYFL<br>IKYDENMVLV<br>SLLKHYSDFF QGQRTKITIG<br>VYDPCNLAQY<br>PGWPLRNFLV<br>LAAHRWSSSF<br>QSVEVVCFRD<br>RTMQGARDVA HSIIFEVKLP<br>EMAFSPDCPK<br>AVGWEKNQKG<br>GMGPRMVNLS<br>ECMDPKRLAE<br>SSVDLNLKLM<br>CWRLVPTLDL<br>DKVVSVKCLL<br>LGAGTLGCNV<br>ARTLMGWGVR<br>HITFVDNAKI SYSNPVRQPL<br>YEFEDCLGGG<br>KPKALAAADR<br>LQKIFPGVNA RGFNMSIPMP |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | GHPVNFSSVT<br>LEQARRDVEQ<br>LEQLIESHDV VFLLMDTRES<br>RWLPAVIAAS KRKLVINAAL<br>GFDTFVVMRH<br>GLKKPKQQGA<br>GDLCPNHPVA SADLLGSSLF<br>ANIPGYKLGC<br>YFCNDVVAPG<br>DSTRDRTLDQ<br>QCTVSRPGLA VIAGALAVEL<br>MVSVLQHPEG<br>GYAIASSSDD RMNEPPTSLG<br>LVPHQIRGFL SRFDNVLPVS<br>LAFDKCTACS<br>SKVLDQYERE<br>GFNFLAKVFN SSHSFLEDLT<br>GLTLLHQETQ<br>AAEIWDMSDD ETI |
| [0518] | 42 | ATG7 | 2 | O95352-2 | Entry 版本168(2019年9月18日)<br>序列版本 1（1999年5月1日） | MAAATGDPGL<br>SKLQFAPFSS<br>ALDVGFWHEL<br>TQKKLNEYRL<br>DEAPKDIKGY<br>YYNGDSAGLP ARLTLEFSAF<br>DMSAPTPARC CPAIGTLYNT<br>NTLESFKTAD<br>KKLLLEQAAN EIWESIKSGT<br>ALENPVLLNK FLLLTFADLK<br>KYHFYYWFCY<br>PALCLPESLP LIQGPVGLDQ<br>RFSLKQIEAL ECAYDNLCQT<br>EGVTALPYFL<br>IKYDENMVLV<br>SLLKHYSDFF QGQRTKITIG<br>VYDPCNLAQY<br>PGWPLRNFLV<br>LAAHRWSSSF<br>QSVEVVCFRD<br>RTMQGARDVA HSIIFEVKLP<br>EMAFSPDCPK<br>AVGWEKNQKG<br>GMGPRMVNLS |

[0519]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | ECMDPKRLAE<br>SSVDLNLKLM<br>CWRLVPTLDL<br>DKVVSVKCLL<br>LGAGTLGCNV<br>ARTLMGWGVR<br>HITFVDNAKI SYSNPVRQPL<br>YEFEDCLGGG<br>KPKALAAADR<br>LQKIFPGVNA RGFNMSIPMP<br>GHPVNFSSVT<br>LEQARRDVEQ<br>LEQLIESHDV VFLLMDTRES<br>RWLPAVIAAS KRKLVINAAL<br>GFDTFVVMRH<br>GLKKPKQQGA<br>GDLCPNHPVA SADLLGSSLF<br>ANIPGYKLGC<br>YFCNDVVAPG<br>DSTRDRTLDQ<br>QCTVSRPGLA VIAGALAVEL<br>MVSVLQHPEG<br>GYAIASSSDD RMNEPPTSLG<br>LVPHQVLDQY<br>EREGFNFLAK VFNSSHSFLE<br>DLTGLTLLHQ<br>ETQAAEIWDM SDDETI |
| 43 | ATG7 | 3 | O95352-3 | Entry 版本168(2019年9月18日)<br>序列版本 1（1999年5月1日） | MAAATGDPGL<br>SKLQFAPFSS<br>ALDVGFWHEL<br>TQKKLNEYRL<br>DEAPKDIKGY<br>YYNGDSAGLP<br>ARLTLEFSAF DMSAPTPARC<br>CPAIGTLYNT NTLESFKTAD<br>KKLLLEQAAN EIWESIKSGT<br>ALENPVLLNK FLLLTFAIEA<br>LECAYDNLCQ<br>TEGVTALPYF<br>LIKYDENMVL<br>VSLLKHYSDF FQGQRTKITI<br>GVYDPCNLAQ<br>YPGWPLRNFL |

[0520]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | VLAAHRWSSS<br>FQSVEVVCFR<br>DRTMQGARDV<br>AHSIIFEVKL PEMAFSPDCP<br>KAVGWEKNQK<br>GGMGPRMVNL<br>SECMDPKRLA<br>ESSVDLNLKL<br>MCWRLVPTLD<br>LDKVVSVKCL<br>LLGAGTLGCN<br>VARTLMGWGV<br>RHITFVDNAK ISYSNPVRQP<br>LYEFEDCLGG<br>GKPKALAAAD<br>RLQKIFPGVN<br>ARGFNMSIPM<br>PGHPVNFSSV<br>TLEQARRDVE QLEQLIESHD<br>VVFLLMDTRE<br>SRWLPAVIAA<br>SKRKLVINAA<br>LGFDTFVVMR<br>HGLKKPKQQG<br>AGDLCPNHPV<br>ASADLLGSSL FANIPGYKLG<br>CYFCNDVVAP<br>GDSTRDRTLD<br>QQCTVSRPGL<br>AVIAGALAVE<br>LMVSVLQHPE<br>GGYAIASSSD DRMNEPPTSL<br>GLVPHQIRGF LSRFDNVLPV<br>SLAFDKCTAC<br>SSKIWDMSDD ETI |
| | 44 | SLC2A1 | 1 | P11166 | Entry 版本 230(2019年9月 18日)<br>序列版本 2(2006年10月 3日) | MEPSSKKLTG<br>RLMLAVGGAV<br>LGSLQFGYNT GVINAPQKVI<br>EEFYNQTWVH<br>RYGESILPTT LTTLWSLSVA<br>IFSVGGMIGS FSVGLFVNRF<br>GRRNSMLMMN<br>LLAFVSAVLM |

[0521]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | GFSKLGKSFE MLILGRFIIG VYCGLTTGFV PMYVGEVSPT ALRGALGTLH QLGIVVGILI AQVFGLDSIM GNKDLWPLLL SIIFIPALLQ CIVLPFCPES PRFLLINRNE ENRAKSVLKK LRGTADVTHD LQEMKEESRQ MMREKKVTIL ELFRSPAYRQ PILIAVVLQL SQQLSGINAV FYYSTSIFEK AGVQQPVYAT IGSGIVNTAF TVVSLFVVER AGRRTLHLIG LAGMAGCAIL MTIALALLEQ LPWMSYLSIV AIFGFVAFFE VGPGPIPWFI VAELFSQGPR PAAIAVAGFS NWTSNFIVGM CFQYVEQLCG PYVFIIFTVL LVLFFIFTYF KVPETKGRTF DEIASGFRQG GASQSDKTPE ELFHPLGADS QV |
| 45 | GZMK | 1 | P49863 | Entry 版本 152(2019年9月 18日) 序列版本 1(1996年10月 1日) | MTKFSSFSLF FLIVGAYMTH VCFNMEIIGG KEVSPHSRPF MASIQYGGHH VCGGVLIDPQ WVLTAAHCQY RFTKGQSPTV VLGAHSLSKN EASKQTLEIK KFIPFSRVTS DPQSNDIMLV KLQTAAKLNK HVKMLHIRSK TSLRSGTKCK VTGWGATDPD SLRPSDTLRE VTVTVLSRKL CNSQSYYNGD PFITKDMVCA GDAKGQKDSC KGDSGGPLIC KGVFHAIVSG GHECGVATKP GIYTLLTKKY QTWIKSNLVP PHTN |

[0522]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 46 | S100A9 | 1 | P06702 | Entry 版本 218(2019年9月18日) 序列版本 1(1988年1月1日) | MTCKMSQLER NIETIINTFH QYSVKLGHPD TLNQGEFKEL VRKDLQNFLK KENKNEKVIE HIMEDLDTNA DKQLSFEEFI MLMARLTWAS HEKMHEGDEG PGHHHKPGLG EGTP |
| 47 | S100A8 | 1 | P05109 | Entry 版本 209(2019年9月18日) 序列版本 1(1988年1月1日) | MLTELEKALN SIIDVYHKYS LIKGNFHAVY RDDLKKLLET ECPQYIRKKG ADVWFKELDI NTDGAVNFQE FLILVIKMGV AAHKKSHEES HKE |
| 48 | ATM | 1 | Q13315 | Entry 版本 236(2019年9月18日) 序列版本 4(2014年1月22日) | MSLVLNDLLI CCRQLEHDRA TERKKEVEKF KRLIRDPETI KHLDRHSDSK QGKYLNWDAV FRFLQKYIQK ETECLRIAKP NVSASTQASR QKKMQEISSL VKYFIKCANR RAPRLKCQEL LNYIMDTVKD SSNGAIYGAD CSNILLKDIL SVRKYWCEIS QQQWLELFSV YFRLYLKPSQ DVHRVLVARI IHAVTKGCCS QTDGLNSKFL DFFSKAIQCA RQEKSSSGLN HILAALTIFL KTLAVNFRIR VCELGDEILP TLLYIWTQHR LNDSLKEVII ELFQLQIYIH HPKGAKTQEK GAYESTKWRS ILYNLYDLLV NEISHIGSRG KYSSGFRNIA VKENLIELMA DICHQVFNED TRSLEISQSY TTTQRESSDY SVPCKRKKIE |

[0523]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | LGWEVIKDHL<br>QKSQNDFDLV PWLQIATQLI<br>SKYPASLPNC ELSPLLMILS<br>QLLPQQRHGE<br>RTPYVLRCLT<br>EVALCQDKRS<br>NLESSQKSDL<br>LKLWNKIWCI TFRGISSEQI<br>QAENFGLLGA IIQGSLVEVD<br>REFWKLFTGS ACRPSCPAVC<br>CLTLALTTSI VPGTVKMGIE<br>QNMCEVNRSF<br>SLKESIMKWL<br>LFYQLEGDLE NSTEVPPILH<br>SNFPHLVLEK ILVSLTMKNC<br>KAAMNFFQSV<br>PECEHHQKDK EELSFSEVEE<br>LFLQTTFDKM DFLTIVRECG<br>IEKHQSSIGF SVHQNLKESL<br>DRCLLGLSEQ LLNNYSSEIT<br>NSETLVRCSR<br>LLVGVLGCYC<br>YMGVIAEEEA<br>YKSELFQKAK<br>SLMQCAGESI<br>TLFKNKTNEE<br>FRIGSLRNMM<br>QLCTRCLSNC TKKSPNKIAS<br>GFFLRLLTSK LMNDIADICK<br>SLASFIKKPF DRGEVESMED<br>DTNGNLMEVE<br>DQSSMNLFND<br>YPDSSVSDAN EPGESQSTIG<br>AINPLAEEYL<br>SKQDLLFLDM<br>LKFLCLCVTT<br>AQTNTVSFRA<br>ADIRRKLLML IDSSTLEPTK<br>SLHLHMYLML<br>LKELPGEEYP LPMEDVLELL<br>KPLSNVCSLY<br>RRDQDVCKTI<br>LNHVLHVVKN<br>LGQSNMDSEN |

[0524]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | TRDAQGQFLT<br>VIGAFWHLTK<br>ERKYIFSVRM<br>ALVNCLKTLL<br>EADPYSKWAI<br>LNVMGKDFPV<br>NEVFTQFLAD<br>NHHQVRMLAA<br>ESINRLFQDT KGDSSRLLKA<br>LPLKLQQTAF<br>ENAYLKAQEG<br>MREMSHSAEN<br>PETLDEIYNR KSVLLTLIAV<br>VLSCSPICEK QALFALCKSV<br>KENGLEPHLV<br>KKVLEKVSET<br>FGYRRLEDFM<br>ASHLDYLVLE<br>WLNLQDTEYN LSSFPFILLN<br>YTNIEDFYRS CYKVLIPHLV<br>IRSHFDEVKS IANQIQEDWK<br>SLLTDCFPKI LVNILPYFAY<br>EGTRDSGMAQ<br>QRETATKVYD<br>MLKSENLLGK QIDHLFISNL<br>PEIVVELLMT LHEPANSSAS<br>QSTDLCDFSG DLDPAPNPPH<br>FPSHVIKATF AYISNCHKTK<br>LKSILEILSK SPDSYQKILL<br>AICEQAAETN<br>NVYKKHRILK IYHLFVSLLL<br>KDIKSGLGGA<br>WAFVLRDVIY TLIHYINQRP<br>SCIMDVSLRS FSLCCDLLSQ<br>VCQTAVTYCK<br>DALENHLHVI VGTLIPLVYE<br>QVEVQKQVLD<br>LLKYLVIDNK DNENLYITIK<br>LLDPFPDHVV<br>FKDLRITQQK IKYSRGPFSL<br>LEEINHFLSV SVYDALPLTR<br>LEGLKDLRRQ<br>LELHKDQMVD<br>IMRASQDNPQ |

[0525]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | DGIMVKLVVN<br>LLQLSKMAIN<br>HTGEKEVLEA<br>VGSCLGEVGP IDFSTIAIQH<br>SKDASYTKAL<br>KLFEDKELQW<br>TFIMLTYLNN<br>TLVEDCVKVR<br>SAAVTCLKNI<br>LATKTGHSFW<br>EIYKMTTDPM<br>LAYLQPFRTS RKKFLEVPRF<br>DKENPFEGLD DINLWIPLSE<br>NHDIWIKTLT CAFLDSGGTK<br>CEILQLLKPM<br>CEVKTDFCQT VLPYLIHDIL<br>LQDTNESWRN<br>LLSTHVQGFF TSCLRHFSQT<br>SRSTTPANLD SESEHFFRCC<br>LDKKSQRTML<br>AVVDYMRRQK<br>RPSSGTIFND AFWLDLNYLE<br>VAKVAQSCAA HFTALLYAEI<br>YADKKSMDDQ<br>EKRSLAFEEG SQSTTISSLS<br>EKSKEETGIS LQDLLLEIYR<br>SIGEPDSLYG CGGGKMLQPI<br>TRLRTYEHEA<br>MWGKALVTYD<br>LETAIPSSTR QAGIIQALQN<br>LGLCHILSVY<br>LKGLDYENKD<br>WCPELEELHY<br>QAAWRNMQWD<br>HCTSVSKEVE<br>GTSYHESLYN<br>ALQSLRDREF STFYESLKYA<br>RVKEVEEMCK<br>RSLESVYSLY PTLSRLQAIG<br>ELESIGELFS RSVTHRQLSE<br>VYIKWQKHSQ<br>LLKDSDFSFQ EPIMALRTVI<br>LEILMEKEMD NSQRECIKDI<br>LTKHLVELSI LARTFKNTQL |

[0526]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | PERAIFQIKQ YNSVSCGVSE<br>WQLEEAQVFW<br>AKKEQSLALS<br>ILKQMIKKLD<br>ASCAANNPSL<br>KLTYTECLRV<br>CGNWLAETCL<br>ENPAVIMQTY<br>LEKAVEVAGN<br>YDGESSDELR<br>NGKMKAFLSL<br>ARFSDTQYQR<br>IENYMKSSEF<br>ENKQALLKRA<br>KEEVGLLREH<br>KIQTNRYTVK<br>VQRELELDEL<br>ALRALKEDRK<br>RFLCKAVENY INCLLSGEEH<br>DMWVFRLCSL<br>WLENSGVSEV<br>NGMMKRDGMK<br>IPTYKFLPLM<br>YQLAARMGTK<br>MMGGLGFHEV<br>LNNLISRISM DHPHHTLFII<br>LALANANRDE<br>FLTKPEVARR SRITKNVPKQ<br>SSQLDEDRTE AANRIICTIR<br>SRRPQMVRSV EALCDAYIIL<br>ANLDATQWKT<br>QRKGINIPAD QPITKLKNLE<br>DVVVPTMEIK<br>VDHTGEYGNL<br>VTIQSFKAEF<br>RLAGGVNLPK<br>IIDCVGSDGK<br>ERRQLVKGRD<br>DLRQDAVMQQ<br>VFQMCNTLLQ<br>RNTETRKRKL TICTYKVVPL<br>SQRSGVLEWC TGTVPIGEFL<br>VNNEDGAHKR<br>YRPNDFSAFQ |

[0527]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | CQKKMMEVQK<br>KSFEEKYEVF<br>MDVCQNFQPV<br>FRYFCMEKFL DPAIWFEKRL<br>AYTRSVATSS IVGYILGLGD<br>RHVQNILINE QSAELVHIDL<br>GVAFEQGKIL PTPETVPFRL<br>TRDIVDGMGI<br>TGVEGVFRRC<br>CEKTMEVMRN<br>SQETLLTIVE VLLYDPLFDW<br>TMNPLKALYL<br>QQRPEDETEL<br>HPTLNADDQE<br>CKRNLSDIDQ SFNKVAERVL<br>MRLQEKLKGV<br>EEGTVLSVGG QVNLLIQQAI<br>DPKNLSRLFP GWKAWV |
| | 49 | IKBKB | 1 | O14920 | Entry 版本 217(2019年9月 18日)<br>序列版本 1(1998年1月1 日) | MSWSPSLTTQ<br>TCGAWEMKER<br>LGTGGFGNVI<br>RWHNQETGEQ<br>IAIKQCRQEL SPRNRERWCL<br>EIQIMRRLTH PNVVAARDVP<br>EGMQNLAPND<br>LPLLAMEYCQ<br>GGDLRKYLNQ<br>FENCCGLREG AILTLLSDIA<br>SALRYLHENR IIHRDLKPEN<br>IVLQQGEQRL IHKIIDLGYA<br>KELDQGSLCT<br>SFVGTLQYLA<br>PELLEQQKYT<br>VTVDYWSFGT<br>LAFECITGFR PFLPNWQPVQ<br>WHSKVRQKSE<br>VDIVVSEDLN GTVKFSSSLP<br>YPNNLNSVLA<br>ERLEKWLQLM<br>LMWHPRQRGT<br>DPTYGPNGCF<br>KALDDILNLK<br>LVHILNMVTG TIHTYPVTED<br>ESLQSLKARI QQDTGIPEED |

[0528]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | QELLQEAGLA LIPDKPATQC<br>ISDGKLNEGH<br>TLDMDLVFLF<br>DNSKITYETQ ISPRPQPESV<br>SCILQEPKRN<br>LAFFQLRKVW<br>GQVWHSIQTL<br>KEDCNRLQQG<br>QRAAMMNLLR<br>NNSCLSKMKN<br>SMASMSQQLK<br>AKLDFFKTSI QIDLEKYSEQ<br>TEFGITSDKL<br>LLAWREMEQA<br>VELCGRENEV<br>KLLVERMMAL<br>QTDIVDLQRS<br>PMGRKQGGTL<br>DDLEEQAREL<br>YRRLREKPRD<br>QRTEGDSQEM<br>VRLLLQAIQS FEKKVRVIYT<br>QLSKTVVCKQ<br>KALELLPKVE<br>EVVSLMNEDE<br>KTVVRLQEKR<br>QKELWNLLKI<br>ACSKVRGPVS<br>GSPDSMNASR<br>LSQPGQLMSQ PSTASNSLPE<br>PAKKSEELVA EAHNLCTLLE<br>NAIQDTVREQ<br>DQSFTALDWS<br>WLQTEEEEHS CLEQAS |
| 50 | IKBKB | 2 | O14920-2 | Entry 版本 217(2019年9月18日)<br>序列版本 1(1998年1月1日) | MFSGGCHSPG FGRPSPAFPA<br>PGSPPPAPRP CRQETGEQIA<br>IKQCRQELSP RNRERWCLEI<br>QIMRRLTHPN<br>VVAARDVPEG<br>MQNLAPNDLP<br>LLAMEYCQGG<br>DLRKYLNQFE<br>NCCGLREGAI LTLLSDIASA<br>LRYLHENRII HRDLKPENIV |

[0529]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | LQQGEQRLIH KIIDLGYAKE<br>LDQGSLCTSF<br>VGTLQYLAPE<br>LLEQQKYTVT<br>VDYWSFGTLA FECITGFRPF<br>LPNWQPVQWH<br>SKVRQKSEVD<br>IVVSEDLNGT VKFSSSLPYP<br>NNLNSVLAER<br>LEKWLQLMLM<br>WHPRQRGTDP<br>TYGPNGCFKA<br>LDDILNLKLV HILNMVTGTI<br>HTYPVTEDES LQSLKARIQQ<br>DTGIPEEDQE LLQEAGLALI<br>PDKPATQCIS DGKLNEGHTL<br>DMDLVFLFDN SKITYETQIS<br>PRPQPESVSC ILQEPKRNLA<br>FFQLRKVWGQ<br>VWHSIQTLKE<br>DCNRLQQGQR<br>AAMMNLLRNN<br>SCLSKMKNSM<br>ASMSQQLKAK LDFFKTSIQI<br>DLEKYSEQTE FGITSDKLLL<br>AWREMEQAVE<br>LCGRENEVKL<br>LVERMMALQT<br>DIVDLQRSPM<br>GRKQGGTLDD<br>LEEQARELYR<br>RLREKPRDQR<br>TEGDSQEMVR<br>LLLQAIQSFE KKVRVIYTQL<br>SKTVVCKQKA<br>LELLPKVEEV<br>VSLMNEDEKT<br>VVRLQEKRQK<br>ELWNLLKIAC<br>SKVRGPVSGS<br>PDSMNASRLS<br>QPGQLMSQPS TASNSLPEPA<br>KKSEELVAEA<br>HNLCTLLENA |

[0530]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | IQDTVREQDQ<br>SFTALDWSWL<br>QTEEEEHSCL EQAS |
| 51 | IKBKB | 3 | O14920-3 | Entry 版本 217(2019年9月18日)<br>序列版本 1(1998年1月1日) | MSWSPSLTTQ<br>TCGAWEMKER<br>LGTGGFGNVI<br>RWHNQETGEQ<br>IAIKQCRQEL SPRNRERWCL<br>EIQIMRRLTH<br>PNVVAARDVP<br>EGMQNLAPND<br>LPLLAMEYCQ<br>GGDLRKYLNQ<br>FENCCGLREG AILTLLSDIA<br>SALRYLHENR IIHRDLKPEN<br>IVLQQGEQRL IHKIIDLGYA<br>KELDQGSLCT<br>SFVGTLQYLA<br>PELLEQQKYT<br>VTVDYWSFGT<br>LAFECITGFR PFLPNWQPVQ<br>CVRMWPGTVA<br>HSCNPSTLGG RGRWIS |
| 52 | IKBKB | 4 | O14920-4 | Entry 版本 217(2019年9月18日)<br>序列版本 1(1998年1月1日) | MSSDGTIRLT<br>HPNVVAARDV<br>PEGMQNLAPN<br>DLPLLAMEYC<br>QGGDLRKYLN<br>QFENCCGLRE GAILTLLSDI<br>ASALRYLHEN RIIHRDLKPE<br>NIVLQQGEQR LIHKIIDLGY<br>AKELDQGSLC<br>TSFVGTLQYL<br>APELLEQQKY<br>TVTVDYWSFG<br>TLAFECITGF RPFLPNWQPV<br>QWHSKVRQKS<br>EVDIVVSEDL NGTVKFSSSL<br>PYPNNLNSVL<br>AERLEKWLQL<br>MLMWHPRQRG<br>TDPTYGPNGC<br>FKALDDILNL |

[0531]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | KLVHILNMVT GTIHTYPVTE<br>DESLQSLKAR IQQDTGIPEE<br>DQELLQEAGL ALIPDKPATQ<br>CISDGKLNEG<br>HTLDMDLVFL FDNSKITYET<br>QISPRPQPES VSCILQEPKR<br>NLAFFQLRKV<br>WGQVWHSIQT<br>LKEDCNRLQQ<br>GQRAAMMNLL<br>RNNSCLSKMK<br>NSMASMSQQL<br>KAKLDFFKTS IQIDLEKYSE<br>QTEFGITSDK<br>LLLAWREMEQ<br>AVELCGRENE<br>VKLLVERMMA<br>LQTDIVDLQR<br>SPMGRKQGGT<br>LDDLEEQARE<br>LYRRLREKPR<br>DQRTEGDSQE<br>MVRLLLQAIQ SFEKKVRVIY<br>TQLSKTVVCK<br>QKALELLPKV<br>EEVVSLMNED<br>EKTVVRLQEK<br>RQKELWNLLK<br>IACSKVRGPV<br>SGSPDSMNAS<br>RLSQPGQLMS QPSTASNSLP<br>EPAKKSEELV AEAHNLCTLL<br>ENAIQDTVRE<br>QDQSFTALDW<br>SWLQTEEEEH SCLEQAS |
| 53 | BCAP31 | 1 | P51572 | Entry 版本186(2019年9月18日)<br>序列版本3(2007年1月23日) | MSLQWTAVAT<br>FLYAEVFVVL LLCIPFISPK<br>RWQKIFKSRL<br>VELLVSYGNT FFVVLIVILV<br>LLVIDAVREI RKYDDVTEKV<br>NLQNNPGAME<br>HFHMKLFRAQ<br>RNLYIAGFSL LLSFLLRRLV<br>TLISQQATLL ASNEAFKKQA |

[0532]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | ESASEAAKKY<br>MEENDQLKKG<br>AAVDGGKLDV<br>GNAEVKLEEE<br>NRSLKADLQK<br>LKDELASTKQ<br>KLEKAENQVL<br>AMRKQSEGLT<br>KEYDRLLEEH<br>AKLQAAVDGP MDKKEE |
| 54 | BCAP31 | 2 | P51572-2 | Entry 版本186(2019年9月18日)<br>序列版本3(2007年1月23日) | MGAEASSSWC<br>PGTALPEERL SVKRASEISG<br>FLGQGSSGEA<br>ALDVLTHVLE<br>GAGNKLTSSC<br>GKPSSNRMSL<br>QWTAVATFLY<br>AEVFVVLLLC IPFISPKRWQ<br>KIFKSRLVEL LVSYGNTFFV<br>VLIVILVLLV IDAVREIRKY<br>DDVTEKVNLQ<br>NNPGAMEHFH<br>MKLFRAQRNL YIAGFSLLLS<br>FLLRRLVTLI SQQATLLASN<br>EAFKKQAESA<br>SEAAKKYMEE<br>NDQLKKGAAV<br>DGGKLDVGNA<br>EVKLEEENRS<br>LKADLQKLKD<br>ELASTKQKLE<br>KAENQVLAMR<br>KQSEGLTKEY<br>DRLLEEHAKL<br>QAAVDGPMDK KEE |
| 55 | TAPBP | 1 | O15533 | Entry 版本190(2019年9月18日)<br>序列版本1(1998年1月1日) | MKSLSLLLAV ALGLATAVSA<br>GPAVIECWFV<br>EDASGKGLAK<br>RPGALLLRQG PGEPPPRPDL<br>DPELYLSVHD<br>PAGALQAAFR<br>RYPRGAPAPH CEMSRFVPLP<br>ASAKWASGLT<br>PAQNCPRALD |

[0533]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | GAWLMVSISS PVLSLSSLLR<br>PQPEPQQEPV LITMATVVLT<br>VLTHTPAPRV<br>RLGQDALLDL<br>SFAYMPPTSE AASSLAPGPP<br>PFGLEWRRQH<br>LGKGHLLLAA<br>TPGLNGQMPA<br>AQEGAVAFAA<br>WDDDEPWGPW<br>TGNGTFWLPR<br>VQPFQEGTYL ATIHLPYLQG<br>QVTLELAVYK<br>PPKVSLMPAT<br>LARAAPGEAP PELLCLVSHF<br>YPSGGLEVEW<br>ELRGGPGGRS<br>QKAEGQRWLS<br>ALRHHSDGSV SLSGHLQPPP<br>VTTEQHGARY ACRIHHPSLP<br>ASGRSAEVTL EVAGLSGPSL<br>EDSVGLFLSA FLLLGLFKAL<br>GWAAVYLSTC KDSKKKAE |
| 56 | TAPBP | 2 | O15533-2 | Entry 版本190(2019年9月18日)<br>序列版本1(1998年1月1日) | MKSLSLLLAV<br>ALGLATAVSA<br>GPAVIECWFV<br>EDASGKGLAK<br>RPGALLLRQG PGEPPPRPDL<br>DPELYLSVHD<br>PAGALQAAFR<br>RYPRGAPAPH<br>CEMSRFVPLP<br>ASAKWASGLT<br>PAQNCPRALD<br>GAWLMVSISS PVLSLSSLLR<br>PQPEPQQEPV LITMATVVLT<br>VLTHTPAPRV<br>RLGQDALLDL<br>SFAYMPPTSE AASSLAPGPP<br>PFGLEWRRQH<br>LGKGHLLLAA<br>TPGLNGQMPA<br>AQEGAVAFAA<br>WDDDEPWGPW |

[0534]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | TGNGTFWLPR<br>VQPFQEGTYL ATIHLPYLQG<br>QVTLELAVYK<br>PPKVSLMPAT<br>LARAAPGEAP PELLCLVSHF<br>YPSGGLEVEW<br>ELRGGPGGRS<br>QKAEGQRWLS<br>ALRHHSDGSV SLSGHLQPPP<br>VTTEQHGARY<br>ACRIHHPSLP ASGRSAEVTL<br>EVAGKSWELC GI |
| 57 | TAPBP | 3 | O15533-3 | Entry 版本190(2019年9月18日)<br>序列版本1(1998年1月1日) | MKSLSLLLAV ALGLATAVSA<br>GPAVIECWFV<br>EDASGKGLAK<br>RPGALLLRQG PGEPPPRPDL<br>DPELYLSVHD<br>PAGALQAAFR<br>RYPRGAPAPH CEMSRFVPLP<br>ASAKWASGLT<br>PAQNCPRALD<br>GAWLMVSISS PVLSLSSLLR<br>PQPEPQQEPV LITMATVVLT<br>VLTHTPAPRV<br>RLGQDALLDL<br>SFAYMPPTSE AASSLAPGPP<br>PFGLEWRRQH<br>LGKGHLLLAA<br>TPGLNGQMPA<br>AQEGAVAFAA<br>WDDDEPWGPW<br>TGNGTFWLPR<br>VQPFQEGTYL ATIHLPYLQG<br>QVTLELAVYK<br>PPKVSLMPAT<br>LARAAPGEAP PELLCLVSHF<br>YPSGGLEVEW<br>ELRGGPGGRS<br>QKAEGQRWLS<br>ALRHHSDGSV SLSGHLQPPP<br>VTTEQHGARY ACRIHHPSLP<br>ASGRSAEVTL EVAGLSGPSL<br>EDSVGLFLSA FLLLGLFKAL |

[0535]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | GWAAVYLSTC KDSKKVQCST SLYLSLVTLS PHPISKPMEG GCWCGRQNLG LEFTLIWVKT WHYILTVGLF EHAT |
| 58 | TAPBP | 4 | O15533-4 | Entry 版本190(2019年9月18日) 序列版本1(1998年1月1日) | MKSLSLLLAV ALGLATAVSA GPAVIECWFV EDASGKGLAK RPGALLLRQG PGEPPPRPDL DPELYLSVHV VLTVLTHTPA PRVRLGQDAL LDLSFAYMPP TSEAASSLAP GPPPFGLEWR RQHLGKGHLL LAATPGLNGQ MPAAQEGAVA FAAWDDDEPW GPWTGNGTFW LPRVQPFQEG TYLATIHLPY LQGQVTLELA VYKPPKVSLM PATLARAAPG EAPPELLCLV SHFYPSGGLE VEWELRGGPG GRSQKAEGQR WLSALRHHSD GSVSLSGHLQ PPPVTTEQHG ARYACRIHHP SLPASGRSAE VTLEVAGLSG PSLEDSVGLF LSAFLLLGLF KALGWAAVYL STCKDSKKKA E |
| 59 | PPP3CB | 1 | P16298 | Entry 版本166(2019年9月18日) 序列版本2(2005年2月1日) | MAAPEPARAA PPPPPPPPPP PGADRVVKAV PFPPTHRLTS EEVFDLDGIP RVDVLKNHLV KEGRVDEEIA LRIINEGAAI LRREKTMIEV EAPITVCGDI HGQFFDLMKL FEVGGSPANT RYLFLGDYVD RGYFSIECVL YLWVLKILYP STLFLLRGNH ECRHLTEYFT |

[0536]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | FKQECKIKYS<br>ERVYEACMEA<br>FDSLPLAALL<br>NQQFLCVHGG<br>LSPEIHTLDD IRRLDRFKEP<br>PAFGPMCDLL<br>WSDPSEDFGN<br>EKSQEHFSHN<br>TVRGCSYFYN<br>YPAVCEFLQN NNLLSIIRAH<br>EAQDAGYRMY<br>RKSQTTGFPS LITIFSAPNY<br>LDVYNNKAAV<br>LKYENNVMNI<br>RQFNCSPHPY<br>WLPNFMDVFT<br>WSLPFVGEKV<br>TEMLVNVLSI<br>CSDDELMTEG<br>EDQFDGSAAA RKEIIRNKIR<br>AIGKMARVFS VLREESESVL<br>TLKGLTPTGM<br>LPSGVLAGGR<br>QTLQSATVEA IEAEKAIRGF<br>SPPHRICSFE EAKGLDRINE<br>RMPPRKDAVQ<br>QDGFNSLNTA<br>HATENHGTGN HTAQ |
| | 60 | PPP3CB | 2 | P16298-2 | Entry 版本166(2019年9月18日)<br>序列版本2(2005年2月1日) | MAAPEPARAA PPPPPPPPPP<br>PGADRVVKAV PFPPTHRLTS<br>EEVFDLDGIP<br>RVDVLKNHLV<br>KEGRVDEEIA LRIINEGAAI<br>LRREKTMIEV EAPITVCGDI<br>HGQFFDLMKL<br>FEVGGSPANT<br>RYLFLGDYVD<br>RGYFSIEHVL GTEDISINPH<br>NNINECVLYL WVLKILYPST<br>LFLLRGNHEC RHLTEYFTFK<br>QECKIKYSER<br>VYEACMEAFD<br>SLPLAALLNQ |

[0537]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | QFLCVHGGLS PEIHTLDDIR<br>RLDRFKEPPA<br>FGPMCDLLWS<br>DPSEDFGNEK<br>SQEHFSHNTV<br>RGCSYFYNYP<br>AVCEFLQNNN LLSIIRAHEA<br>QDAGYRMYRK<br>SQTTGFPSLI TIFSAPNYLD<br>VYNNKAAVLK<br>YENNVMNIRQ<br>FNCSPHPYWL<br>PNFMDVFTWS<br>LPFVGEKVTE MLVNVLSICS<br>DDELMTEGED<br>QFDGSAAARK EIIRNKIRAI<br>GKMARVFSVL REESESVLTL<br>KGLTPTGMLP<br>SGVLAGGRQT<br>LQSGNDVMQL<br>AVPQMDWGTP<br>HSFANNSHNA CREFLLFFSS<br>CLSS |
| 61 | PPP3CB | 3 | P16298-3 | Entry 版本 166(2019年9月 18日)<br>序列版本 2(2005年2月1 日) | MAAPEPARAA PPPPPPPPPP<br>PGADRVVKAV PFPPTHRLTS<br>EEVFDLDGIP<br>RVDVLKNHLV<br>KEGRVDEEIA LRIINEGAAI<br>LRREKTMIEV EAPITVCGDI<br>HGQFFDLMKL<br>FEVGGSPANT<br>RYLFLGDYVD<br>RGYFSIECVL YLWVLKILYP<br>STLFLLRGNH ECRHLTEYFT<br>FKQECKIKYS<br>ERVYEACMEA<br>FDSLPLAALL<br>NQQFLCVHGG<br>LSPEIHTLDD IRRLDRFKEP<br>PAFGPMCDLL<br>WSDPSEDFGN<br>EKSQEHFSHN<br>TVRGCSYFYN<br>YPAVCEFLQN NNLLSIIRAH |

[0538]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | EAQDAGYRMY<br>RKSQTTGFPS LITIFSAPNY<br>LDVYNNKAAV<br>LKYENNVMNI<br>RQFNCSPHPY<br>WLPNFMDVFT<br>WSLPFVGEKV<br>TEMLVNVLSI<br>CSDDELMTEG<br>EDQFDVGSAA ARKEIIRNKI<br>RAIGKMARVF<br>SVLREESESV LTLKGLTPTG<br>MLPSGVLAGG<br>RQTLQSAIRG FSPPHRICSF<br>EEAKGLDRIN<br>ERMPPRKDAV<br>QQDGFNSLNT<br>AHATENHGTG NHTAQ |
| 62 | PPP3CB | 4 | P16298-4 | Entry 版本166(2019年9月18日)<br>序列版本2(2005年2月1日) | MAAPEPARAA PPPPPPPPPP<br>PGADRVVKAV PFPPTHRLTS<br>EEVFDLDGIP<br>RVDVLKNHLV<br>KEGRVDEEIA LRIINEGAAI<br>LRREKTMIEV EAPITVCGDI<br>HGQFFDLMKL<br>FEVGGSPANT<br>RYLFLGDYVD<br>RGYFSIECVL YLWVLKILYP<br>STLFLLRGNH ECRHLTEYFT<br>FKQECKIKYS<br>ERVYEACMEA<br>FDSLPLAALL<br>NQQFLCVHGG<br>LSPEIHTLDD IRRLDRFKEP<br>PAFGPMCDLL<br>WSDPSEDFGN<br>EKSQEHFSHN<br>TVRGCSYFYN<br>YPAVCEFLQN NNLLSIIRAH<br>EAQDAGYRMY<br>RKSQTTGFPS LITIFSAPNY<br>LDVYNNKAAV<br>LKYENNVMNI<br>RQFNCSPHPY |

[0539]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | WLPNFMDVFT<br>WSLPFVGEKV<br>TEMLVNVLSI<br>CSDDELMTEG<br>EDQFDVGSAA ARKEIIRNKI<br>RAIGKMARVF<br>SVLREESESV LTLKGLTPTG<br>MLPSGVLAGG<br>RQTLQSATVE AIEAEKAIRG<br>FSPPHRICSF EEAKGLDRIN<br>ERMPPRKDAV<br>QQDGFNSLNT<br>AHATENHGTG NHTAQ |
| 63 | ANXA1 | 1 | P04083 | Entry 版本 244(2019年9月18日)<br>序列版本 2(2007年1月23日) | MAMVSEFLKQ<br>AWFIENEEQE<br>YVQTVKSSKG<br>GPGSAVSPYP TFNPSSDVAA<br>LHKAIMVKGV DEATIIDILT<br>KRNNAQRQQI<br>KAAYLQETGK<br>PLDETLKKAL<br>TGHLEEVVLA<br>LLKTPAQFDA<br>DELRAAMKGL<br>GTDEDTLIEI LASRTNKEIR<br>DINRVYREEL KRDLAKDITS<br>DTSGDFRNAL<br>LSLAKGDRSE<br>DFGVNEDLAD<br>SDARALYEAG<br>ERRKGTDVNV FNTILTTRSY<br>PQLRRVFQKY<br>TKYSKHDMNK<br>VLDLELKGDI EKCLTAIVKC<br>ATSKPAFFAE<br>KLHQAMKGVG<br>TRHKALIRIM VSRSEIDMND<br>IKAFYQKMYG ISLCQAILDE<br>TKGDYEKILV ALCGGN |
| 64 | PERM | 1 | P05164 | Entry 版本 221(2019年9月18日)<br>序列版本 | MGVPFFSSLR<br>CMVDLGPCWA<br>GGLTAEMKLL<br>LALAGLLAIL ATPQPSEGAA |

[0540]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 1(1987 年 8 月 13 日) | PAVLGEVDTS<br>LVLSSMEEAK<br>QLVDKAYKER<br>RESIKQRLRS GSASPMELLS<br>YFKQPVAATR<br>TAVRAADYLH<br>VALDLLERKL<br>RSLWRRPFNV<br>TDVLTPAQLN VLSKSSGCAY<br>QDVGVTCPEQ<br>DKYRTITGMC<br>NNRRSPTLGA<br>SNRAFVRWLP<br>AEYEDGFSLP<br>YGWTPGVKRN<br>GFPVALARAV SNEIVRFPTD<br>QLTPDQERSL<br>MFMQWGQLLD<br>HDLDFTPEPA<br>ARASFVTGVN<br>CETSCVQQPP CFPLKIPPND<br>PRIKNQADCI PFFRSCPACP<br>GSNITIRNQI NALTSFVDAS<br>MVYGSEEPLA<br>RNLRNMSNQL<br>GLLAVNQRFQ<br>DNGRALLPFD<br>NLHDDPCLLT NRSARIPCFL<br>AGDTRSSEMP<br>ELTSMHTLLL REHNRLATEL<br>KSLNPRWDGE<br>RLYQEARKIV GAMVQIITYR<br>DYLPLVLGPT<br>AMRKYLPTYR<br>SYNDSVDPRI<br>ANVFTNAFRY<br>GHTLIQPFMF<br>RLDNRYQPME<br>PNPRVPLSRV FFASWRVVLE<br>GGIDPILRGL MATPAKLNRQ<br>NQIAVDEIRE RLFEQVMRIG<br>LDLPALNMQR<br>SRDHGLPGYN<br>AWRRFCGLPQ |

[0541]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | PETVGQLGTV<br>LRNLKLARKL<br>MEQYGTPNNI<br>DIWMGGVSEP<br>LKRKGRVGPL LACIIGTQFR<br>KLRDGDRFWW<br>ENEGVFSMQQ<br>RQALAQISLP RIICDNTGIT<br>TVSKNNIFMS<br>NSYPRDFVNC STLPALNLAS<br>WREAS |
| 65 | PERM | 2 | P05164-2 | Entry 版本 221(2019年9月18日)<br>序列版本 1(1987年8月13日) | MELLSYFKQP VAATRTAVRA<br>ADYLHVALDL<br>LERKLRSLWR<br>RPFNVTDVLT PAQLNVLSKS<br>SGCAYQDVGV<br>TCPEQDKYRT<br>ITGMCNNRRS<br>PTLGASNRAF<br>VRWLPAEYED<br>GFSLPYGWTP<br>GVKRNGFPVA<br>LARAVSNEIV RFPTDQLTPD<br>QERSLMFMQW<br>GQLLDHDLDF<br>TPEPAARASF VTGVNCETSC<br>VQQPPCFPLK IPPNDPRIKN<br>QADCIPFFRS CPACPGSNIT<br>IRNQINALTS FVDASMVYGS<br>EEPLARNLRN<br>MSNQLGLLAV<br>NQRFQDNGRA<br>LLPFDNLHDD<br>PCLLTNRSAR IPCFLAGDTR<br>SSEMPELTSM<br>HTLLLREHNR LATELKSLNP<br>RWDGERLYQE<br>ARKIVGAMVQ IITYRDYLPL<br>VLGPTAMRKY<br>LPTYRSYNDS VDPRIANVFT<br>NAFRYGHTLI<br>QPFMFRLDNR<br>YQPMEPNPRV |

[0542]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | PLSRVFFASW RVVLEGGIDP<br>ILRGLMATPA KLNRQNQIAV<br>DEIRERLFEQ VMRIGLDLPA<br>LNMQRSRDHG<br>LPGYNAWRRF<br>CGLPQPETVG<br>QLGTVLRNLK<br>LARKLMEQYG<br>TPNNIDIWMG<br>GVSEPLKRKG RVGPLLACII<br>GTQFRKLRDG<br>DRFWWENEGV<br>FSMQQRQALA QISLPRIICD<br>NTGITTVSKN NIFMSNSYPR<br>DFVNCSTLPA<br>LNLASWREAS |
| 66 | PERM | 3 | P05164-3 | Entry 版本221(2019年9月18日)<br>序列版本1(1987年8月13日) | MGVPFFSSLR<br>CMVDLGPCWA<br>GGLTAEMKLL<br>LALAGLLAIL ATPQPSEGAA<br>PAVLGEVDTS<br>LVLSSMEEAK<br>QLVDKAYKER<br>RESIKQRLRS GSASPMELLS<br>YFKQPVAATR<br>TAVRAADYLH<br>VALDLLERKL<br>RSLWRRPFNV<br>TDVLTPAQLN VLSKSSGCAY<br>QDVGVTCPEQ<br>DKYRTITGMC<br>NNRCGWLGVA<br>AGTGLREASR<br>TPQASRCQRP VLPCRRSPTL<br>GASNRAFVRW<br>LPAEYEDGFS<br>LPYGWTPGVK<br>RNGFPVALAR AVSNEIVRFP<br>TDQLTPDQER<br>SLMFMQWGQL<br>LDHDLDFTPE<br>PAARASFVTG<br>VNCETSCVQQ PPCFPLKIPP<br>NDPRIKNQAD CIPFFRSCPA |

[0543]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | CPGSNITIRN QINALTSFVD<br>ASMVYGSEEP<br>LARNLRNMSN<br>QLGLLAVNQR<br>FQDNGRALLP<br>FDNLHDDPCL LTNRSARIPC<br>FLAGDTRSSE<br>MPELTSMHTL<br>LLREHNRLAT<br>ELKSLNPRWD<br>GERLYQEARK IVGAMVQIIT<br>YRDYLPLVLG<br>PTAMRKYLPT<br>YRSYNDSVDP<br>RIANVFTNAF RYGHTLIQPF<br>MFRLDNRYQP<br>MEPNPRVPLS<br>RVFFASWRVV LEGGIDPILR<br>GLMATPAKLN RQNQIAVDEI<br>RERLFEQVMR<br>IGLDLPALNM<br>QRSRDHGLPG<br>YNAWRRFCGL<br>PQPETVGQLG<br>TVLRNLKLAR<br>KLMEQYGTPN<br>NIDIWMGGVS<br>EPLKRKGRVG PLLACIIGTQ<br>FRKLRDGDRF<br>WWENEGVFSM<br>QQRQALAQIS LPRIICDNTG<br>ITTVSKNNIF MSNSYPRDFV<br>NCSTLPALNL ASWREAS |
| 67 | PLEC | 1 | Q15149 | Entry 版本 224(2019年9月 18日)<br>序列版本 3(14 Oct 2008) | MVAGMLMPRD<br>QLRAIYEVLF<br>REGVMVAKKD<br>RRPRSLHPHV<br>PGVTNLQVMR<br>AMASLRARGL<br>VRETFAWCHF<br>YWYLTNEGIA<br>HLRQYLHLPP EIVPASLQRV<br>RRPVAMVMPA<br>RRTPHVQAVQ |

[0544]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | GPLGSPPKRG PLPTEEQRVY<br>RRKELEEVSP ETPVVPATTQ<br>RTLARPGPEP APATDERDRV<br>QKKTFTKWVN<br>KHLIKAQRHI SDLYEDLRDG<br>HNLISLLEVL SGDSLPREKG<br>RMRFHKLQNV<br>QIALDYLRHR<br>QVKLVNIRND<br>DIADGNPKLT LGLIWTIILH<br>FQISDIQVSG QSEDMTAKEK<br>LLLWSQRMVE<br>GYQGLRCDNF<br>TSSWRDGRLF NAIIHRHKPL<br>LIDMNKVYRQ<br>TNLENLDQAF<br>SVAERDLGVT<br>RLLDPEDVDV PQPDEKSIIT<br>YVSSLYDAMP<br>RVPDVQDGVR<br>ANELQLRWQE<br>YRELVLLLLQ<br>WMRHHTAAFE<br>ERRFPSSFEE IEILWSQFLK<br>FKEMELPAKE<br>ADKNRSKGIY<br>QSLEGAVQAG<br>QLKVPPGYHP<br>LDVEKEWGKL<br>HVAILEREKQ LRSEFERLEC<br>LQRIVTKLQM<br>EAGLCEEQLN<br>QADALLQSDV<br>RLLAAGKVPQ<br>RAGEVERDLD<br>KADSMIRLLF<br>NDVQTLKDGR<br>HPQGEQMYRR<br>VYRLHERLVA IRTEYNLRLK<br>AGVAAPATQV<br>AQVTLQSVQR<br>RPELEDSTLR<br>YLQDLLAWVE<br>ENQHRVDGAE |

[0545]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | WGVDLPSVEA |
| | | | | | QLGSHRGLHQ SIEEFRAKIE |
| | | | | | RARSDEGQLS |
| | | | | | PATRGAYRDC |
| | | | | | LGRLDLQYAK |
| | | | | | LLNSSKARLR SLESLHSFVA |
| | | | | | AATKELMWLN |
| | | | | | EKEEEEVGFD |
| | | | | | WSDRNTNMTA |
| | | | | | KKESYSALMR |
| | | | | | ELELKEKKIK |
| | | | | | ELQNAGDRLL |
| | | | | | REDHPARPTV |
| | | | | | ESFQAALQTQ |
| | | | | | WSWMLQLCCC |
| | | | | | IEAHLKENAA YFQFFSDVRE |
| | | | | | AEGQLQKLQE |
| | | | | | ALRRKYSCDR |
| | | | | | SATVTRLEDL |
| | | | | | LQDAQDEKEQ |
| | | | | | LNEYKGHLSG |
| | | | | | LAKRAKAVVQ |
| | | | | | LKPRHPAHPM |
| | | | | | RGRLPLLAVC |
| | | | | | DYKQVEVTVH |
| | | | | | KGDECQLVGP |
| | | | | | AQPSHWKVLS |
| | | | | | SSGSEAAVPS VCFLVPPPNQ |
| | | | | | EAQEAVTRLE |
| | | | | | AQHQALVTLW |
| | | | | | HQLHVDMKSL |
| | | | | | LAWQSLRRDV |
| | | | | | QLIRSWSLAT FRTLKPEEQR |
| | | | | | QALHSLELHY |
| | | | | | QAFLRDSQDA |
| | | | | | GGFGPEDRLM |
| | | | | | AEREYGSCSH |
| | | | | | HYQQLLQSLE |
| | | | | | QGAQEESRCQ RCISELKDIR |
| | | | | | LQLEACETRT |
| | | | | | VHRLRLPLDK EPARECAQRI |
| | | | | | AEQQKAQAEV |
| | | | | | EGLGKGVARL |
| | | | | | SAEAEKVLAL PEPSPAAPTL |

[0546]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | RSELELTLGK LEQVRSLSAI<br>YLEKLKTISL VIRGTQGAEE<br>VLRAHEEQLK<br>EAQAVPATLP ELEATKASLK<br>KLRAQAEAQQ<br>PTFDALRDEL<br>RGAQEVGERL<br>QQRHGERDVE<br>VERWRERVAQ<br>LLERWQAVLA<br>QTDVRQRELE<br>QLGRQLRYYR<br>ESADPLGAWL<br>QDARRRQEQI<br>QAMPLADSQA<br>VREQLRQEQA LLEEIERHGE<br>KVEECQRFAK<br>QYINAIKDYE<br>LQLVTYKAQL EPVASPAKKP<br>KVQSGSESVI<br>QEYVDLRTHY SELTTLTSQY<br>IKFISETLRR MEEEERLAEQ<br>QRAEERERLA<br>EVEAALEKQR<br>QLAEAHAQAK<br>AQAEREAKEL<br>QQRMQEEVVR<br>REEAAVDAQQ<br>QKRSIQEELQ QLRQSSEAEI<br>QAKARQAEAA<br>ERSRLRIEEE IRVVRLQLEA<br>TERQRGGAEG<br>ELQALRARAE<br>EAEAQKRQAQ<br>EEAERLRRQV<br>QDESQRKRQA<br>EVELASRVKA<br>EAEAAREKQR<br>ALQALEELRL<br>QAEEAERRLR<br>QAEVERARQV<br>QVALETAQRS<br>AEAELQSKRA<br>SFAEKTAQLE RSLQEEHVAV |

[0547]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | AQLREEAERR |
| | | | | | AQQQAEAERA |
| | | | | | REEAERELER |
| | | | | | WQLKANEALR |
| | | | | | LRLQAEEVAQ |
| | | | | | QKSLAQAEAE |
| | | | | | KQKEEAEREA |
| | | | | | RRRGKAEEQA |
| | | | | | VRQRELAEQE |
| | | | | | LEKQRQLAEG |
| | | | | | TAQQRLAAEQ ELIRLRAETE |
| | | | | | QGEQQRQLLE |
| | | | | | EELARLQREA |
| | | | | | AAATQKRQEL |
| | | | | | EAELAKVRAE |
| | | | | | MEVLLASKAR |
| | | | | | AEEESRSTSE KSKQRLEAEA |
| | | | | | GRFRELAEEA |
| | | | | | ARLRALAEEA |
| | | | | | KRQRQLAEED |
| | | | | | AARQRAEAER |
| | | | | | VLAEKLAAIG |
| | | | | | EATRLKTEAE IALKEKEAEN |
| | | | | | ERLRRLAEDE |
| | | | | | AFQRRRLEEQ |
| | | | | | AAQHKADIEE |
| | | | | | RLAQLRKASD |
| | | | | | SELERQKGLV |
| | | | | | EDTLRQRRQV EEEILALKAS |
| | | | | | FEKAAAGKAE LELELGRIRS |
| | | | | | NAEDTLRSKE |
| | | | | | QAELEAARQR |
| | | | | | QLAAEEERRR |
| | | | | | REAEERVQKS |
| | | | | | LAAEEEAARQ |
| | | | | | RKAALEEVER |
| | | | | | LKAKVEEARR |
| | | | | | LRERAEQESA |
| | | | | | RQLQLAQEAA |
| | | | | | QKRLQAEEKA |
| | | | | | HAFAVQQKEQ |
| | | | | | ELQQTLQQEQ |
| | | | | | SVLDQLRGEA |
| | | | | | EAARRAAEEA |

[0548]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | EEARVQAERE<br>AAQSRRQVEE<br>AERLKQSAEE<br>QAQARAQAQA<br>AAEKLRKEAE<br>QEAARRAQAE<br>QAALRQKQAA<br>DAEMEKHKKF<br>AEQTLRQKAQ<br>VEQELTTLRL<br>QLEETDHQKN<br>LLDEELQRLK<br>AEATEAARQR<br>SQVEEELFSV<br>RVQMEELSKL<br>KARIEAENRA<br>LILRDKDNTQ<br>RFLQEEAEKM<br>KQVAEEAARL<br>SVAAQEAARL<br>RQLAEEDLAQ<br>QRALAEKMLK<br>EKMQAVQEAT<br>RLKAEAELLQ<br>QQKELAQEQA<br>RRLQEDKEQM<br>AQQLAEETQG<br>FQRTLEAERQ<br>RQLEMSAEAE<br>RLKLRVAEMS<br>RAQARAEEDA<br>QRFRKQAEEI GEKLHRTELA<br>TQEKVTLVQT<br>LEIQRQQSDH DAERLREAIA<br>ELEREKEKLQ<br>QEAKLLQLKS<br>EEMQTVQQEQ<br>LLQETQALQQ SFLSEKDSLL<br>QRERFIEQEK AKLEQLFQDE<br>VAKAQQLREE<br>QQRQQQQMEQ<br>ERQRLVASME<br>EARRRQHEAE<br>EGVRRKQEEL |

[0549]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | QQLEQQRRQQ |
| | | | | | EELLAEENQR |
| | | | | | LREQLQLLEE |
| | | | | | QHRAALAHSE |
| | | | | | EVTASQVAAT |
| | | | | | KTLPNGRDAL |
| | | | | | DGPAAEAEPE |
| | | | | | HSFDGLRRKV |
| | | | | | SAQRLQEAGI LSAEELQRLA |
| | | | | | QGHTTVDELA |
| | | | | | RREDVRHYLQ |
| | | | | | GRSSIAGLLL KATNEKLSVY |
| | | | | | AALQRQLLSP GTALILLEAQ |
| | | | | | AASGFLLDPV |
| | | | | | RNRRLTVNEA |
| | | | | | VKEGVVGPEL |
| | | | | | HHKLLSAERA |
| | | | | | VTGYKDPYTG |
| | | | | | QQISLFQAMQ KGLIVREHGI |
| | | | | | RLLEAQIATG GVIDPVHSHR |
| | | | | | VPVDVAYRRG |
| | | | | | YFDEEMNRVL |
| | | | | | ADPSDDTKGF |
| | | | | | FDPNTHENLT |
| | | | | | YLQLLERCVE DPETGLCLLP |
| | | | | | LTDKAAKGGE |
| | | | | | LVYTDSEARD |
| | | | | | VFEKATVSAP |
| | | | | | FGKFQGKTVT IWEIINSEYF |
| | | | | | TAEQRRDLLR QFRTGRITVE |
| | | | | | KIIKIIITVV EEQEQKGRLC |
| | | | | | FEGLRSLVPA AELLESRVID |
| | | | | | RELYQQLQRG |
| | | | | | ERSVRDVAEV |
| | | | | | DTVRRALRGA |
| | | | | | NVIAGVWLEE |
| | | | | | AGQKLSIYNA |
| | | | | | LKKDLLPSDM |
| | | | | | AVALLEAQAG TGHIIDPATS |
| | | | | | ARLTVDEAVR |
| | | | | | AGLVGPEFHE |
| | | | | | KLLSAEKAVT |
| | | | | | GYRDPYTGQS |
| | | | | | VSLFQALKKG LIPREQGLRL |

[0550]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | LDAQLSTGGI VDPSKSHRVP<br>LDVACARGCL<br>DEETSRALSA<br>PRADAKAYSD<br>PSTGEPATYG<br>ELQQRCRPDQ LTGLSLLPLS<br>EKAARARQEE<br>LYSELQARET FEKTPVEVPV<br>GGFKGRTVTV WELISSEYFT<br>AEQRQELLRQ<br>FRTGKVTVEK VIKILITIVE<br>EVETLRQERL SFSGLRAPVP<br>ASELLASGVL<br>SRAQFEQLKD<br>GKTTVKDLSE<br>LGSVRTLLQG SGCLAGIYLE<br>DTKEKVSIYE<br>AMRRGLLRAT<br>TAALLLEAQA<br>ATGFLVDPVR<br>NQRLYVHEAV<br>KAGVVGPELH<br>EQLLSAEKAV<br>TGYRDPYSGS<br>TISLFQAMQK<br>GLVLRQHGIR LLEAQIATGG<br>IIDPVHSHRV PVDVAYQRGY<br>FSEEMNRVLA<br>DPSDDTKGFF<br>DPNTHENLTY<br>RQLLERCVED PETGLRLLPL<br>KGAEKAEVVE<br>TTQVYTEEET RRAFEETQID<br>IPGGGSHGGS<br>TMSLWEVMQS<br>DLIPEEQRAQ<br>LMADFQAGRV TKERMIIIII<br>EIIEKTEIIR QQGLASYDYV<br>RRRLTAEDLF EARIISLETY<br>NLLREGTRSL<br>REALEAESAW<br>CYLYGTGSVA<br>GVYLPGSRQT<br>LSIYQALKKG LLSAEVARLL |

[0551]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | LEAQAATGFL<br>LDPVKGERLT<br>VDEAVRKGLV<br>GPELHDRLLS<br>AERAVTGYRD PYTEQTISLF<br>QAMKKELIPT<br>EEALRLLDAQ<br>LATGGIVDPR LGFHLPLEVA<br>YQRGYLNKDT<br>HDQLSEPSEV RSYVDPSTDE<br>RLSYTQLLRR<br>CRRDDGTGQL<br>LLPLSDARKL TFRGLRKQIT<br>MEELVRSQVM<br>DEATALQLRE GLTSIEEVTK<br>NLQKFLEGTS CIAGVFVDAT<br>KERLSVYQAM<br>KKGIIRPGTA FELLEAQAAT<br>GYVIDPIKGL KLTVEEAVRM<br>GIVGPEFKDK LLSAERAVTG<br>YKDPYSGKLI<br>SLFQAMKKGL ILKDHGIRLL<br>EAQIATGGII DPEESHRLPV<br>EVAYKRGLFD EEMNEILTDP<br>SDDTKGFFDP<br>NTEENLTYLQ<br>LMERCITDPQ TGLCLLPLKE<br>KKRERKTSSK SSVRKRRVVI<br>VDPETGKEMS<br>VYEAYRKGLI<br>DHQTYLELSE QECEWEEITI<br>SSSDGVVKSM IIDRRSGRQY<br>DIDDAIAKNL IDRSALDQYR<br>AGTLSITEFA<br>DMLSGNAGGF<br>RSRSSSVGSS SSYPISPAVS<br>RTQLASWSDP TEETGPVAGI<br>LDTETLEKVS<br>ITEAMHRNLV DNITGQRLLE<br>AQACTGGIID PSTGERFPVT<br>DAVNKGLVDK<br>IMVDRINLAQ<br>KAFCGFEDPR<br>TKTKMSAAQA |

[0552]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | LKKGWLYYEA<br>GQRFLEVQYL TGGLIEPDTP<br>GRVPLDEALQ<br>RGTVDARTAQ<br>KLRDVGAYSK<br>YLTCPKTKLK ISYKDALDRS<br>MVEEGTGLRL<br>LEAAAQSTKG<br>YYSPYSVSGS GSTAGSRTGS<br>RTGSRAGSRR GSFDATGSGF<br>SMTFSSSSYS SSGYGRRYAS<br>GSSASLGGPE SAVA |
| | 68 | PLEC | 2 | Q15149-2 | Entry 版本 224(2019年9月 18日)<br>序列版本 3(14 Oct 2008) | MSGEDAEVRA<br>VSEDVSNGSS GSPSPGDTLP<br>WNLGKTQRSR<br>RSGGGAGSNG<br>SVLDPAERAV IRIADERDRV<br>QKKTFTKWVN<br>KHLIKAQRHI SDLYEDLRDG<br>HNLISLLEVL SGDSLPREKG<br>RMRFHKLQNV<br>QIALDYLRHR<br>QVKLVNIRND<br>DIADGNPKLT LGLIWTIILH<br>FQISDIQVSG QSEDMTAKEK<br>LLLWSQRMVE<br>GYQGLRCDNF<br>TSSWRDGRLF NAIIHRHKPL<br>LIDMNKVYRQ<br>TNLENLDQAF<br>SVAERDLGVT<br>RLLDPEDVDV PQPDEKSIIT<br>YVSSLYDAMP<br>RVPDVQDGVR<br>ANELQLRWQE<br>YRELVLLLLQ<br>WMRHHTAAFE<br>ERRFPSSFEE IEILWSQFLK<br>FKEMELPAKE<br>ADKNRSKGIY<br>QSLEGAVQAG<br>QLKVPPGYHP<br>LDVEKEWGKL<br>HVAILEREKQ LRSEFERLEC |

[0553]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | LQRIVTKLQM<br>EAGLCEEQLN<br>QADALLQSDV<br>RLLAAGKVPQ<br>RAGEVERDLD<br>KADSMIRLLF<br>NDVQTLKDGR<br>HPQGEQMYRR<br>VYRLHERLVA IRTEYNLRLK<br>AGVAAPATQV<br>AQVTLQSVQR<br>RPELEDSTLR<br>YLQDLLAWVE<br>ENQHRVDGAE<br>WGVDLPSVEA<br>QLGSHRGLHQ SIEEFRAKIE<br>RARSDEGQLS<br>PATRGAYRDC<br>LGRLDLQYAK<br>LLNSSKARLR SLESLHSFVA<br>AATKELMWLN<br>EKEEEEVGFD<br>WSDRNTNMTA<br>KKESYSALMR<br>ELELKEKKIK<br>ELQNAGDRLL<br>REDHPARPTV<br>ESFQAALQTQ<br>WSWMLQLCCC<br>IEAHLKENAA YFQFFSDVRE<br>AEGQLQKLQE<br>ALRRKYSCDR<br>SATVTRLEDL<br>LQDAQDEKEQ<br>LNEYKGHLSG<br>LAKRAKAVVQ<br>LKPRHPAHPM<br>RGRLPLLAVC<br>DYKQVEVTVH<br>KGDECQLVGP<br>AQPSHWKVLS<br>SSGSEAAVPS VCFLVPPPNQ<br>EAQEAVTRLE<br>AQHQALVTLW |

[0554]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | HQLHVDMKSL<br>LAWQSLRRDV<br>QLIRSWSLAT FRTLKPEEQR<br>QALHSLELHY<br>QAFLRDSQDA<br>GGFGPEDRLM<br>AEREYGSCSH<br>HYQQLLQSLE<br>QGAQEESRCQ RCISELKDIR<br>LQLEACETRT<br>VHRLRLPLDK EPARECAQRI<br>AEQQKAQAEV<br>EGLGKGVARL<br>SAEAEKVLAL PEPSPAAPTL<br>RSELELTLGK LEQVRSLSAI<br>YLEKLKTISL VIRGTQGAEE<br>VLRAHEEQLK<br>EAQAVPATLP ELEATKASLK<br>KLRAQAEAQQ<br>PTFDALRDEL<br>RGAQEVGERL<br>QQRHGERDVE<br>VERWRERVAQ<br>LLERWQAVLA<br>QTDVRQRELE<br>QLGRQLRYYR<br>ESADPLGAWL<br>QDARRRQEQI<br>QAMPLADSQA<br>VREQLRQEQA LLEEIERHGE<br>KVEECQRFAK<br>QYINAIKDYE<br>LQLVTYKAQL EPVASPAKKP<br>KVQSGSESVI<br>QEYVDLRTHY SELTTLTSQY<br>IKFISETLRR MEEEERLAEQ<br>QRAEERERLA<br>EVEAALEKQR<br>QLAEAHAQAK<br>AQAEREAKEL<br>QQRMQEEVVR<br>REEAAVDAQQ<br>QKRSIQEELQ QLRQSSEAEI<br>QAKARQAEAA |

[0555]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | ERSRLRIEEE IRVVRLQLEA |
| | | | | | TERQRGGAEG |
| | | | | | ELQALRARAE |
| | | | | | EAEAQKRQAQ |
| | | | | | EEAERLRRQV |
| | | | | | QDESQRKRQA |
| | | | | | EVELASRVKA |
| | | | | | EAEAAREKQR |
| | | | | | ALQALEELRL |
| | | | | | QAEEAERRLR |
| | | | | | QAEVERARQV |
| | | | | | QVALETAQRS |
| | | | | | AEAELQSKRA |
| | | | | | SFAEKTAQLE RSLQEEHVAV |
| | | | | | AQLREEAERR |
| | | | | | AQQQAEAERA |
| | | | | | REEAERELER |
| | | | | | WQLKANEALR |
| | | | | | LRLQAEEVAQ |
| | | | | | QKSLAQAEAE |
| | | | | | KQKEEAEREA |
| | | | | | RRRGKAEEQA |
| | | | | | VRQRELAEQE |
| | | | | | LEKQRQLAEG |
| | | | | | TAQQRLAAEQ ELIRLRAETE |
| | | | | | QGEQQRQLLE |
| | | | | | EELARLQREA |
| | | | | | AAATQKRQEL |
| | | | | | EAELAKVRAE |
| | | | | | MEVLLASKAR |
| | | | | | AEEESRSTSE KSKQRLEAEA |
| | | | | | GRFRELAEEA |
| | | | | | ARLRALAEEA |
| | | | | | KRQRQLAEED |
| | | | | | AARQRAEAER |
| | | | | | VLAEKLAAIG |
| | | | | | EATRLKTEAE IALKEKEAEN |
| | | | | | ERLRRLAEDE |
| | | | | | AFQRRRLEEQ |
| | | | | | AAQHKADIEE |
| | | | | | RLAQLRKASD |
| | | | | | SELERQKGLV |
| | | | | | EDTLRQRRQV EEEILALKAS |
| | | | | | FEKAAAGKAE LELELGRIRS |

[0556]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | NAEDTLRSKE |
| | | | | | QAELEAARQR |
| | | | | | QLAAEEERRR |
| | | | | | REAEERVQKS |
| | | | | | LAAEEEAARQ |
| | | | | | RKAALEEVER |
| | | | | | LKAKVEEARR |
| | | | | | LRERAEQESA |
| | | | | | RQLQLAQEAA |
| | | | | | QKRLQAEEKA |
| | | | | | HAFAVQQKEQ |
| | | | | | ELQQTLQQEQ |
| | | | | | SVLDQLRGEA |
| | | | | | EAARRAAEEA |
| | | | | | EEARVQAERE |
| | | | | | AAQSRRQVEE |
| | | | | | AERLKQSAEE |
| | | | | | QAQARAQAQA |
| | | | | | AAEKLRKEAE |
| | | | | | QEAARRAQAE |
| | | | | | QAALRQKQAA |
| | | | | | DAEMEKHKKF |
| | | | | | AEQTLRQKAQ |
| | | | | | VEQELTTLRL |
| | | | | | QLEETDHQKN |
| | | | | | LLDEELQRLK |
| | | | | | AEATEAARQR |
| | | | | | SQVEEELFSV |
| | | | | | RVQMEELSKL |
| | | | | | KARIEAENRA |
| | | | | | LILRDKDNTQ |
| | | | | | RFLQEEAEKM |
| | | | | | KQVAEEAARL |
| | | | | | SVAAQEAARL |
| | | | | | RQLAEEDLAQ |
| | | | | | QRALAEKMLK |
| | | | | | EKMQAVQEAT |
| | | | | | RLKAEAELLQ |
| | | | | | QQKELAQEQA |
| | | | | | RRLQEDKEQM |
| | | | | | AQQLAEETQG |
| | | | | | FQRTLEAERQ |
| | | | | | RQLEMSAEAE |
| | | | | | RLKLRVAEMS |

[0557]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | RAQARAEEDA |
| | | | | | QRFRKQAEEI GEKLHRTELA |
| | | | | | TQEKVTLVQT |
| | | | | | LEIQRQQSDH DAERLREAIA |
| | | | | | ELEREKEKLQ |
| | | | | | QEAKLLQLKS |
| | | | | | EEMQTVQQEQ |
| | | | | | LLQETQALQQ SFLSEKDSLL |
| | | | | | QRERFIEQEK AKLEQLFQDE |
| | | | | | VAKAQQLREE |
| | | | | | QQRQQQQMEQ |
| | | | | | ERQRLVASME |
| | | | | | EARRRQHEAE |
| | | | | | EGVRRKQEEL |
| | | | | | QQLEQQRRQQ |
| | | | | | EELLAEENQR |
| | | | | | LREQLQLLEE |
| | | | | | QHRAALAHSE |
| | | | | | EVTASQVAAT |
| | | | | | KTLPNGRDAL |
| | | | | | DGPAAEAEPE |
| | | | | | HSFDGLRRKV |
| | | | | | SAQRLQEAGI LSAEELQRLA |
| | | | | | QGHTTVDELA |
| | | | | | RREDVRHYLQ |
| | | | | | GRSSIAGLLL KATNEKLSVY |
| | | | | | AALQRQLLSP GTALILLEAQ |
| | | | | | AASGFLLDPV |
| | | | | | RNRRLTVNEA |
| | | | | | VKEGVVGPEL |
| | | | | | HHKLLSAERA |
| | | | | | VTGYKDPYTG |
| | | | | | QQISLFQAMQ KGLIVREHGI |
| | | | | | RLLEAQIATG GVIDPVHSHR |
| | | | | | VPVDVAYRRG |
| | | | | | YFDEEMNRVL |
| | | | | | ADPSDDTKGF |
| | | | | | FDPNTHENLT |
| | | | | | YLQLLERCVE DPETGLCLLP |
| | | | | | LTDKAAKGGE |
| | | | | | LVYTDSEARD |
| | | | | | VFEKATVSAP |
| | | | | | FGKFQGKTVT IWEIINSEYF |
| | | | | | TAEQRRDLLR QFRTGRITVE |

[0558]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | KIIKIIITVV EEQEQKGRLC<br>FEGLRSLVPA AELLESRVID<br>RELYQQLQRG<br>ERSVRDVAEV<br>DTVRRALRGA<br>NVIAGVWLEE<br>AGQKLSIYNA<br>LKKDLLPSDM<br>AVALLEAQAG TGHIIDPATS<br>ARLTVDEAVR<br>AGLVGPEFHE<br>KLLSAEKAVT<br>GYRDPYTGQS<br>VSLFQALKKG LIPREQGLRL<br>LDAQLSTGGI VDPSKSHRVP<br>LDVACARGCL<br>DEETSRALSA<br>PRADAKAYSD<br>PSTGEPATYG<br>ELQQRCRPDQ LTGLSLLPLS<br>EKAARARQEE<br>LYSELQARET FEKTPVEVPV<br>GGFKGRTVTV WELISSEYFT<br>AEQRQELLRQ<br>FRTGKVTVEK VIKILITIVE<br>EVETLRQERL SFSGLRAPVP<br>ASELLASGVL<br>SRAQFEQLKD<br>GKTTVKDLSE<br>LGSVRTLLQG SGCLAGIYLE<br>DTKEKVSIYE<br>AMRRGLLRAT<br>TAALLLEAQA<br>ATGFLVDPVR<br>NQRLYVHEAV<br>KAGVVGPELH<br>EQLLSAEKAV<br>TGYRDPYSGS<br>TISLFQAMQK<br>GLVLRQHGIR LLEAQIATGG<br>IIDPVHSHRV PVDVAYQRGY<br>FSEEMNRVLA<br>DPSDDTKGFF<br>DPNTHENLTY |

[0559]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | RQLLERCVED PETGLRLLPL<br>KGAEKAEVVE<br>TTQVYTEEET RRAFEETQID<br>IPGGGSHGGS<br>TMSLWEVMQS<br>DLIPEEQRAQ<br>LMADFQAGRV TKERMIIIII<br>EIIEKTEIIR QQGLASYDYV<br>RRRLTAEDLF EARIISLETY<br>NLLREGTRSL<br>REALEAESAW<br>CYLYGTGSVA<br>GVYLPGSRQT<br>LSIYQALKKG LLSAEVARLL<br>LEAQAATGFL<br>LDPVKGERLT<br>VDEAVRKGLV<br>GPELHDRLLS<br>AERAVTGYRD PYTEQTISLF<br>QAMKKELIPT<br>EEALRLLDAQ<br>LATGGIVDPR LGFHLPLEVA<br>YQRGYLNKDT<br>HDQLSEPSEV RSYVDPSTDE<br>RLSYTQLLRR<br>CRRDDGTGQL<br>LLPLSDARKL TFRGLRKQIT<br>MEELVRSQVM<br>DEATALQLRE GLTSIEEVTK<br>NLQKFLEGTS CIAGVFVDAT<br>KERLSVYQAM<br>KKGIIRPGTA FELLEAQAAT<br>GYVIDPIKGL KLTVEEAVRM<br>GIVGPEFKDK LLSAERAVTG<br>YKDPYSGKLI<br>SLFQAMKKGL ILKDHGIRLL<br>EAQIATGGII DPEESHRLPV<br>EVAYKRGLFD EEMNEILTDP<br>SDDTKGFFDP<br>NTEENLTYLQ<br>LMERCITDPQ TGLCLLPLKE<br>KKRERKTSSK SSVRKRRVVI<br>VDPETGKEMS<br>VYEAYRKGLI |

[0560]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | DHQTYLELSE QECEWEEITI<br>SSSDGVVKSM IIDRRSGRQY<br>DIDDAIAKNL IDRSALDQYR<br>AGTLSITEFA<br>DMLSGNAGGF<br>RSRSSSVGSS SSYPISPAVS<br>RTQLASWSDP TEETGPVAGI<br>LDTETLEKVS<br>ITEAMHRNLV DNITGQRLLE<br>AQACTGGIID PSTGERFPVT<br>DAVNKGLVDK<br>IMVDRINLAQ<br>KAFCGFEDPR<br>TKTKMSAAQA<br>LKKGWLYYEA<br>GQRFLEVQYL TGGLIEPDTP<br>GRVPLDEALQ<br>RGTVDARTAQ<br>KLRDVGAYSK<br>YLTCPKTKLK ISYKDALDRS<br>MVEEGTGLRL<br>LEAAAQSTKG<br>YYSPYSVSGS GSTAGSRTGS<br>RTGSRAGSRR GSFDATGSGF<br>SMTFSSSSYS SSGYGRRYAS<br>GSSASLGGPE SAVA |
| 69 | PLEC | 3 | Q15149-3 | Entry 版本 224(2019年9月 18日)<br>序列版本 3(14 Oct 2008) | MSGEDAEVRA<br>VSEDVSNGSS GSPSPGDTLP<br>WNLGKTQRSR<br>RSGGGAGSNG<br>SVLDPAERAV IRIADERDRV<br>QKKTFTKWVN<br>KHLIKAQRHI SDLYEDLRDG<br>HNLISLLEVL SGDSLPREKG<br>RMRFHKLQNV<br>QIALDYLRHR<br>QVKLVNIRND<br>DIADGNPKLT LGLIWTIILH<br>FQISDIQVSG QSEDMTAKEK<br>LLLWSQRMVE<br>GYQGLRCDNF<br>TSSWRDGRLF NAIIHRHKPL<br>LIDMNKVYRQ<br>TNLENLDQAF |

[0561]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | SVAERDLGVT<br>RLLDPEDVDV PQPDEKSIIT<br>YVSSLYDAMP<br>RVPDVQDGEL<br>QLRWQEYREL<br>VLLLLQWMRH<br>HTAAFEERRF PSSFEEIEIL<br>WSQFLKFKEM<br>ELPAKEADKN<br>RSKGIYQSLE<br>GAVQAGQLKV<br>PPGYHPLDVE<br>KEWGKLHVAI<br>LEREKQLRSE FERLECLQRI<br>VTKLQMEAGL<br>CEEQLNQADA<br>LLQSDVRLLA<br>AGKVPQRAGE<br>VERDLDKADS<br>MIRLLFNDVQ<br>TLKDGRHPQG<br>EQMYRRVYRL<br>HERLVAIRTE YNLRLKAGVA<br>APATQVAQVT<br>LQSVQRRPEL<br>EDSTLRYLQD<br>LLAWVEENQH<br>RVDGAEWGVD<br>LPSVEAQLGS HRGLHQSIEE<br>FRAKIERARS DEGQLSPATR<br>GAYRDCLGRL<br>DLQYAKLLNS<br>SKARLRSLES LHSFVAAATK<br>ELMWLNEKEE<br>EEVGFDWSDR<br>NTNMTAKKES<br>YSALMRELEL<br>KEKKIKELQN<br>AGDRLLREDH<br>PARPTVESFQ<br>AALQTQWSWM<br>LQLCCCIEAH<br>LKENAAYFQF<br>FSDVREAEGQ |

[0562]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | LQKLQEALRR |
| | | | | | KYSCDRSATV |
| | | | | | TRLEDLLQDA |
| | | | | | QDEKEQLNEY |
| | | | | | KGHLSGLAKR |
| | | | | | AKAVVQLKPR |
| | | | | | HPAHPMRGRL |
| | | | | | PLLAVCDYKQ |
| | | | | | VEVTVHKGDE |
| | | | | | CQLVGPAQPS |
| | | | | | HWKVLSSSGS |
| | | | | | EAAVPSVCFL VPPPNQEAQE |
| | | | | | AVTRLEAQHQ |
| | | | | | ALVTLWHQLH |
| | | | | | VDMKSLLAWQ |
| | | | | | SLRRDVQLIR SWSLATFRTL |
| | | | | | KPEEQRQALH |
| | | | | | SLELHYQAFL |
| | | | | | RDSQDAGGFG |
| | | | | | PEDRLMAERE |
| | | | | | YGSCSHHYQQ |
| | | | | | LLQSLEQGAQ EESRCQRCIS |
| | | | | | ELKDIRLQLE ACETRTVHRL |
| | | | | | RLPLDKEPAR |
| | | | | | ECAQRIAEQQ |
| | | | | | KAQAEVEGLG |
| | | | | | KGVARLSAEA |
| | | | | | EKVLALPEPS PAAPTLRSEL |
| | | | | | ELTLGKLEQV RSLSAIYLEK |
| | | | | | LKTISLVIRG TQGAEEVLRA |
| | | | | | HEEQLKEAQA VPATLPELEA |
| | | | | | TKASLKKLRA |
| | | | | | QAEAQQPTFD |
| | | | | | ALRDELRGAQ |
| | | | | | EVGERLQQRH |
| | | | | | GERDVEVERW |
| | | | | | RERVAQLLER |
| | | | | | WQAVLAQTDV |
| | | | | | RQRELEQLGR |
| | | | | | QLRYYRESAD |
| | | | | | PLGAWLQDAR |
| | | | | | RRQEQIQAMP |
| | | | | | LADSQAVREQ |
| | | | | | LRQEQALLEE IERHGEKVEE |

[0563]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | CQRFAKQYIN AIKDYELQLV<br>TYKAQLEPVA<br>SPAKKPKVQS GSESVIQEYV<br>DLRTHYSELT TLTSQYIKFI<br>SETLRRMEEE<br>ERLAEQQRAE<br>ERERLAEVEA<br>ALEKQRQLAE<br>AHAQAKAQAE<br>REAKELQQRM<br>QEEVVRREEA<br>AVDAQQQKRS<br>IQEELQQLRQ SSEAEIQAKA<br>RQAEAAERSR LRIEEEIRVV<br>RLQLEATERQ<br>RGGAEGELQA<br>LRARAEEAEA<br>QKRQAQEEAE<br>RLRRQVQDES<br>QRKRQAEVEL<br>ASRVKAEAEA<br>AREKQRALQA<br>LEELRLQAEE<br>AERRLRQAEV<br>ERARQVQVAL<br>ETAQRSAEAE<br>LQSKRASFAE<br>KTAQLERSLQ<br>EEHVAVAQLR<br>EEAERRAQQQ<br>AEAERAREEA<br>ERELERWQLK<br>ANEALRLRLQ<br>AEEVAQQKSL<br>AQAEAEKQKE<br>EAEREARRRG<br>KAEEQAVRQR<br>ELAEQELEKQ<br>RQLAEGTAQQ<br>RLAAEQELIR<br>LRAETEQGEQ<br>QRQLLEEELA<br>RLQREAAAAT<br>QKRQELEAEL |

[0564]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | AKVRAEMEVL<br>LASKARAEEE SRSTSEKSKQ<br>RLEAEAGRFR<br>ELAEEAARLR<br>ALAEEAKRQR<br>QLAEEDAARQ<br>RAEAERVLAE<br>KLAAIGEATR LKTEAEIALK<br>EKEAENERLR<br>RLAEDEAFQR<br>RRLEEQAAQH<br>KADIEERLAQ LRKASDSELE<br>RQKGLVEDTL<br>RQRRQVEEEI LALKASFEKA<br>AAGKAELELE<br>LGRIRSNAED TLRSKEQAEL<br>EAARQRQLAA<br>EEERRRREAE<br>ERVQKSLAAE<br>EEAARQRKAA<br>LEEVERLKAK<br>VEEARRLRER<br>AEQESARQLQ<br>LAQEAAQKRL<br>QAEEKAHAFA<br>VQQKEQELQQ<br>TLQQEQSVLD<br>QLRGEAEAAR<br>RAAEEAEEAR<br>VQAEREAAQS<br>RRQVEEAERL<br>KQSAEEQAQA<br>RAQAQAAAEK<br>LRKEAEQEAA<br>RRAQAEQAAL<br>RQKQAADAEM<br>EKHKKFAEQT<br>LRQKAQVEQE<br>LTTLRLQLEE<br>TDHQKNLLDE<br>ELQRLKAEAT<br>EAARQRSQVE<br>EELFSVRVQM EELSKLKARI<br>EAENRALILR |

[0565]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | DKDNTQRFLQ |
| | | | | | EEAEKMKQVA |
| | | | | | EEAARLSVAA |
| | | | | | QEAARLRQLA |
| | | | | | EEDLAQQRAL |
| | | | | | AEKMLKEKMQ |
| | | | | | AVQEATRLKA |
| | | | | | EAELLQQQKE |
| | | | | | LAQEQARRLQ |
| | | | | | EDKEQMAQQL |
| | | | | | AEETQGFQRT |
| | | | | | LEAERQRQLE |
| | | | | | MSAEAERLKL |
| | | | | | RVAEMSRAQA |
| | | | | | RAEEDAQRFR |
| | | | | | KQAEEIGEKL HRTELATQEK |
| | | | | | VTLVQTLEIQ |
| | | | | | RQQSDHDAER |
| | | | | | LREAIAELER |
| | | | | | EKEKLQQEAK |
| | | | | | LLQLKSEEMQ |
| | | | | | TVQQEQLLQE |
| | | | | | TQALQQSFLS |
| | | | | | EKDSLLQRER FIEQEKAKLE |
| | | | | | QLFQDEVAKA |
| | | | | | QQLREEQQRQ |
| | | | | | QQQMEQERQR |
| | | | | | LVASMEEARR |
| | | | | | RQHEAEEGVR |
| | | | | | RKQEELQQLE |
| | | | | | QQRRQQEELL |
| | | | | | AEENQRLREQ |
| | | | | | LQLLEEQHRA |
| | | | | | ALAHSEEVTA SQVAATKTLP |
| | | | | | NGRDALDGPA |
| | | | | | AEAEPEHSFD |
| | | | | | GLRRKVSAQR |
| | | | | | LQEAGILSAE |
| | | | | | ELQRLAQGHT |
| | | | | | TVDELARRED |
| | | | | | VRHYLQGRSS |
| | | | | | IAGLLLKATN |
| | | | | | EKLSVYAALQ |
| | | | | | RQLLSPGTAL ILLEAQAASG |

[0566]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | FLLDPVRNRR<br>LTVNEAVKEG<br>VVGPELHHKL<br>LSAERAVTGY<br>KDPYTGQQIS<br>LFQAMQKGLI<br>VREHGIRLLE AQIATGGVID<br>PVHSHRVPVD<br>VAYRRGYFDE<br>EMNRVLADPS<br>DDTKGFFDPN<br>THENLTYLQL LERCVEDPET<br>GLCLLPLTDK<br>AAKGGELVYT<br>DSEARDVFEK<br>ATVSAPFGKF QGKTVTIWEI<br>INSEYFTAEQ RRDLLRQFRT<br>GRITVEKIIK IIITVVEEQE<br>QKGRLCFEGL RSLVPAAELL<br>ESRVIDRELY QQLQRGERSV<br>RDVAEVDTVR<br>RALRGANVIA<br>GVWLEEAGQK<br>LSIYNALKKD<br>LLPSDMAVAL<br>LEAQAGTGHI IDPATSARLT<br>VDEAVRAGLV<br>GPEFHEKLLS<br>AEKAVTGYRD<br>PYTGQSVSLF QALKKGLIPR<br>EQGLRLLDAQ LSTGGIVDPS<br>KSHRVPLDVA<br>CARGCLDEET<br>SRALSAPRAD<br>AKAYSDPSTG<br>EPATYGELQQ RCRPDQLTGL<br>SLLPLSEKAA RARQEELYSE<br>LQARETFEKT<br>PVEVPVGGFK<br>GRTVTVWELI SSEYFTAEQR<br>QELLRQFRTG KVTVEKVIKI<br>LITIVEEVET LRQERLSFSG<br>LRAPVPASEL LASGVLSRAQ<br>FEQLKDGKTT |

[0567]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | VKDLSELGSV<br>RTLLQGSGCL AGIYLEDTKE<br>KVSIYEAMRR<br>GLLRATTAAL<br>LLEAQAATGF<br>LVDPVRNQRL<br>YVHEAVKAGV<br>VGPELHEQLL<br>SAEKAVTGYR DPYSGSTISL<br>FQAMQKGLVL<br>RQHGIRLLEA QIATGGIIDP<br>VHSHRVPVDV<br>AYQRGYFSEE<br>MNRVLADPSD<br>DTKGFFDPNT<br>HENLTYRQLL<br>ERCVEDPETG<br>LRLLPLKGAE<br>KAEVVETTQV<br>YTEEETRRAF EETQIDIPGG<br>GSHGGSTMSL<br>WEVMQSDLIP<br>EEQRAQLMAD<br>FQAGRVTKER MIIIIIEIIE<br>KTEIIRQQGL ASYDYVRRRL<br>TAEDLFEARI ISLETYNLLR<br>EGTRSLREAL<br>EAESAWCYLY<br>GTGSVAGVYL PGSRQTLSIY<br>QALKKGLLSA<br>EVARLLLEAQ<br>AATGFLLDPV<br>KGERLTVDEA<br>VRKGLVGPEL<br>HDRLLSAERA<br>VTGYRDPYTE<br>QTISLFQAMK KELIPTEEAL<br>RLLDAQLATG<br>GIVDPRLGFH LPLEVAYQRG<br>YLNKDTHDQL<br>SEPSEVRSYV DPSTDERLSY<br>TQLLRRCRRD<br>DGTGQLLLPL<br>SDARKLTFRG LRKQITMEEL |

[0568]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | VRSQVMDEAT<br>ALQLREGLTS IEEVTKNLQK<br>FLEGTSCIAG VFVDATKERL<br>SVYQAMKKGI IRPGTAFELL<br>EAQAATGYVI DPIKGLKLTV<br>EEAVRMGIVG<br>PEFKDKLLSA<br>ERAVTGYKDP YSGKLISLFQ<br>AMKKGLILKD HGIRLLEAQI<br>ATGGIIDPEE SHRLPVEVAY<br>KRGLFDEEMN EILTDPSDDT<br>KGFFDPNTEE<br>NLTYLQLMER<br>CITDPQTGLC LLPLKEKKRE<br>RKTSSKSSVR KRRVVIVDPE<br>TGKEMSVYEA<br>YRKGLIDHQT YLELSEQECE<br>WEEITISSSD GVVKSMIIDR<br>RSGRQYDIDD AIAKNLIDRS<br>ALDQYRAGTL<br>SITEFADMLS GNAGGFRSRS<br>SSVGSSSSYP ISPAVSRTQL<br>ASWSDPTEET GPVAGILDTE<br>TLEKVSITEA MHRNLVDNIT<br>GQRLLEAQAC TGGIIDPSTG<br>ERFPVTDAVN<br>KGLVDKIMVD<br>RINLAQKAFC<br>GFEDPRTKTK<br>MSAAQALKKG<br>WLYYEAGQRF<br>LEVQYLTGGL IEPDTPGRVP<br>LDEALQRGTV<br>DARTAQKLRD<br>VGAYSKYLTC<br>PKTKLKISYK<br>DALDRSMVEE<br>GTGLRLLEAA<br>AQSTKGYYSP<br>YSVSGSGSTA GSRTGSRTGS<br>RAGSRRGSFD<br>ATGSGFSMTF SSSSYSSSGY<br>GRRYASGSSA SLGGPESAVA |

[0569]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 70 | PLEC | 4 | Q15149-4 | Entry 版本 224(2019年9月18日) 序列版本 3(14 Oct 2008) | MSQHQLRVPQ<br>PEGLGRKRTS SEDNLYLAVL<br>RASEGKKDER<br>DRVQKKTFTK<br>WVNKHLIKAQ<br>RHISDLYEDL RDGHNLISLL<br>EVLSGDSLPR<br>EKGRMRFHKL<br>QNVQIALDYL<br>RHRQVKLVNI<br>RNDDIADGNP KLTLGLIWTI<br>ILHFQISDIQ VSGQSEDMTA<br>KEKLLLWSQR<br>MVEGYQGLRC<br>DNFTSSWRDG RLFNAIIHRH<br>KPLLIDMNKV<br>YRQTNLENLD<br>QAFSVAERDL<br>GVTRLLDPED<br>VDVPQPDEKS IITYVSSLYD<br>AMPRVPDVQD<br>GVRANELQLR<br>WQEYRELVLL<br>LLQWMRHHTA<br>AFEERRFPSS FEEIEILWSQ<br>FLKFKEMELP<br>AKEADKNRSK<br>GIYQSLEGAV<br>QAGQLKVPPG<br>YHPLDVEKEW<br>GKLHVAILER EKQLRSEFER<br>LECLQRIVTK<br>LQMEAGLCEE<br>QLNQADALLQ<br>SDVRLLAAGK<br>VPQRAGEVER<br>DLDKADSMIR<br>LLFNDVQTLK<br>DGRHPQGEQM<br>YRRVYRLHER LVAIRTEYNL<br>RLKAGVAAPA<br>TQVAQVTLQS<br>VQRRPELEDS<br>TLRYLQDLLA |

[0570]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | WVEENQHRVD |
| | | | | | GAEWGVDLPS |
| | | | | | VEAQLGSHRG LHQSIEEFRA |
| | | | | | KIERARSDEG QLSPATRGAY |
| | | | | | RDCLGRLDLQ |
| | | | | | YAKLLNSSKA RLRSLESLHS |
| | | | | | FVAAATKELM |
| | | | | | WLNEKEEEEV |
| | | | | | GFDWSDRNTN |
| | | | | | MTAKKESYSA |
| | | | | | LMRELELKEK |
| | | | | | KIKELQNAGD |
| | | | | | RLLREDHPAR PTVESFQAAL |
| | | | | | QTQWSWMLQL |
| | | | | | CCCIEAHLKE NAAYFQFFSD |
| | | | | | VREAEGQLQK |
| | | | | | LQEALRRKYS |
| | | | | | CDRSATVTRL |
| | | | | | EDLLQDAQDE |
| | | | | | KEQLNEYKGH |
| | | | | | LSGLAKRAKA |
| | | | | | VVQLKPRHPA |
| | | | | | HPMRGRLPLL |
| | | | | | AVCDYKQVEV |
| | | | | | TVHKGDECQL |
| | | | | | VGPAQPSHWK |
| | | | | | VLSSSGSEAA VPSVCFLVPP |
| | | | | | PNQEAQEAVT |
| | | | | | RLEAQHQALV |
| | | | | | TLWHQLHVDM |
| | | | | | KSLLAWQSLR |
| | | | | | RDVQLIRSWS LATFRTLKPE |
| | | | | | EQRQALHSLE |
| | | | | | LHYQAFLRDS |
| | | | | | QDAGGFGPED |
| | | | | | RLMAEREYGS |
| | | | | | CSHHYQQLLQ |
| | | | | | SLEQGAQEES RCQRCISELK |
| | | | | | DIRLQLEACE TRTVHRLRLP |
| | | | | | LDKEPARECA |
| | | | | | QRIAEQQKAQ |
| | | | | | AEVEGLGKGV |
| | | | | | ARLSAEAEKV LALPEPSPAA |
| | | | | | PTLRSELELT LGKLEQVRSL |

[0571]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | SAIYLEKLKT ISLVIRGTQG<br>AEEVLRAHEE<br>QLKEAQAVPA TLPELEATKA<br>SLKKLRAQAE<br>AQQPTFDALR<br>DELRGAQEVG<br>ERLQQRHGER<br>DVEVERWRER<br>VAQLLERWQA<br>VLAQTDVRQR<br>ELEQLGRQLR<br>YYRESADPLG<br>AWLQDARRRQ<br>EQIQAMPLAD<br>SQAVREQLRQ EQALLEEIER<br>HGEKVEECQR<br>FAKQYINAIK<br>DYELQLVTYK<br>AQLEPVASPA KKPKVQSGSE<br>SVIQEYVDLR THYSELTTLT<br>SQYIKFISET LRRMEEEERL<br>AEQQRAEERE<br>RLAEVEAALE<br>KQRQLAEAHA<br>QAKAQAEREA<br>KELQQRMQEE<br>VVRREEAAVD<br>AQQQKRSIQE<br>ELQQLRQSSE<br>AEIQAKARQA EAAERSRLRI<br>EEEIRVVRLQ LEATERQRGG<br>AEGELQALRA<br>RAEEAEAQKR<br>QAQEEAERLR<br>RQVQDESQRK<br>RQAEVELASR<br>VKAEAEAARE<br>KQRALQALEE<br>LRLQAEEAER<br>RLRQAEVERA<br>RQVQVALETA<br>QRSAEAELQS<br>KRASFAEKTA<br>QLERSLQEEH VAVAQLREEA |

[0572]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | ERRAQQQAEA |
| | | | | | ERAREEAERE |
| | | | | | LERWQLKANE |
| | | | | | ALRLRLQAEE |
| | | | | | VAQQKSLAQA |
| | | | | | EAEKQKEEAE |
| | | | | | REARRRGKAE |
| | | | | | EQAVRQRELA |
| | | | | | EQELEKQRQL |
| | | | | | AEGTAQQRLA |
| | | | | | AEQELIRLRA |
| | | | | | ETEQGEQQRQ |
| | | | | | LLEEELARLQ |
| | | | | | REAAAATQKR |
| | | | | | QELEAELAKV |
| | | | | | RAEMEVLLAS |
| | | | | | KARAEEESRS TSEKSKQRLE |
| | | | | | AEAGRFRELA |
| | | | | | EEAARLRALA |
| | | | | | EEAKRQRQLA |
| | | | | | EEDAARQRAE |
| | | | | | AERVLAEKLA AIGEATRLKT |
| | | | | | EAEIALKEKE AENERLRRLA |
| | | | | | EDEAFQRRRL |
| | | | | | EEQAAQHKAD |
| | | | | | IEERLAQLRK ASDSELERQK |
| | | | | | GLVEDTLRQR RQVEEEILAL |
| | | | | | KASFEKAAAG |
| | | | | | KAELELELGR IRSNAEDTLR |
| | | | | | SKEQAELEAA |
| | | | | | RQRQLAAEEE |
| | | | | | RRRREAEERV |
| | | | | | QKSLAAEEEA |
| | | | | | ARQRKAALEE |
| | | | | | VERLKAKVEE |
| | | | | | ARRLRERAEQ |
| | | | | | ESARQLQLAQ |
| | | | | | EAAQKRLQAE |
| | | | | | EKAHAFAVQQ |
| | | | | | KEQELQQTLQ |
| | | | | | QEQSVLDQLR |
| | | | | | GEAEAARRAA |
| | | | | | EEAEEARVQA |
| | | | | | EREAAQSRRQ |

[0573]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | VEEAERLKQS<br>AEEQAQARAQ<br>AQAAAEKLRK<br>EAEQEAARRA<br>QAEQAALRQK<br>QAADAEMEKH<br>KKFAEQTLRQ<br>KAQVEQELTT<br>LRLQLEETDH<br>QKNLLDEELQ<br>RLKAEATEAA<br>RQRSQVEEEL<br>FSVRVQMEEL SKLKARIEAE<br>NRALILRDKD<br>NTQRFLQEEA<br>EKMKQVAEEA<br>ARLSVAAQEA<br>ARLRQLAEED<br>LAQQRALAEK<br>MLKEKMQAVQ<br>EATRLKAEAE<br>LLQQQKELAQ<br>EQARRLQEDK<br>EQMAQQLAEE<br>TQGFQRTLEA<br>ERQRQLEMSA<br>EAERLKLRVA<br>EMSRAQARAE<br>EDAQRFRKQA<br>EEIGEKLHRT ELATQEKVTL<br>VQTLEIQRQQ<br>SDHDAERLRE AIAELEREKE<br>KLQQEAKLLQ<br>LKSEEMQTVQ<br>QEQLLQETQA<br>LQQSFLSEKD SLLQRERFIE<br>QEKAKLEQLF<br>QDEVAKAQQL<br>REEQQRQQQQ<br>MEQERQRLVA<br>SMEEARRRQH<br>EAEEGVRRKQ<br>EELQQLEQQR<br>RQQEELLAEE |

[0574]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | NQRLREQLQL |
| | | | | | LEEQHRAALA |
| | | | | | HSEEVTASQV |
| | | | | | AATKTLPNGR |
| | | | | | DALDGPAAEA |
| | | | | | EPEHSFDGLR |
| | | | | | RKVSAQRLQE |
| | | | | | AGILSAEELQ |
| | | | | | RLAQGHTTVD |
| | | | | | ELARREDVRH |
| | | | | | YLQGRSSIAG LLLKATNEKL |
| | | | | | SVYAALQRQL LSPGTALILL |
| | | | | | EAQAASGFLL |
| | | | | | DPVRNRRLTV |
| | | | | | NEAVKEGVVG |
| | | | | | PELHHKLLSA |
| | | | | | ERAVTGYKDP |
| | | | | | YTGQQISLFQ |
| | | | | | AMQKGLIVRE HGIRLLEAQI |
| | | | | | ATGGVIDPVH |
| | | | | | SHRVPVDVAY |
| | | | | | RRGYFDEEMN |
| | | | | | RVLADPSDDT |
| | | | | | KGFFDPNTHE |
| | | | | | NLTYLQLLER |
| | | | | | CVEDPETGLC |
| | | | | | LLPLTDKAAK |
| | | | | | GGELVYTDSE |
| | | | | | ARDVFEKATV |
| | | | | | SAPFGKFQGK TVTIWEIINS |
| | | | | | EYFTAEQRRD LLRQFRTGRI |
| | | | | | TVEKIIKIII TVVEEQEQKG |
| | | | | | RLCFEGLRSL VPAAELLESR |
| | | | | | VIDRELYQQL |
| | | | | | QRGERSVRDV |
| | | | | | AEVDTVRRAL |
| | | | | | RGANVIAGVW |
| | | | | | LEEAGQKLSI |
| | | | | | YNALKKDLLP |
| | | | | | SDMAVALLEA QAGTGHIIDP |
| | | | | | ATSARLTVDE |
| | | | | | AVRAGLVGPE |
| | | | | | FHEKLLSAEK |
| | | | | | AVTGYRDPYT |

[0575]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | GQSVSLFQAL<br>KKGLIPREQG LRLLDAQLST<br>GGIVDPSKSH<br>RVPLDVACAR<br>GCLDEETSRA<br>LSAPRADAKA YSDPSTGEPA<br>TYGELQQRCR<br>PDQLTGLSLL PLSEKAARAR<br>QEELYSELQA RETFEKTPVE<br>VPVGGFKGRT<br>VTVWELISSE YFTAEQRQEL<br>LRQFRTGKVT VEKVIKILIT<br>IVEEVETLRQ ERLSFSGLRA<br>PVPASELLAS GVLSRAQFEQ<br>LKDGKTTVKD<br>LSELGSVRTL LQGSGCLAGI<br>YLEDTKEKVS<br>IYEAMRRGLL RATTAALLLE<br>AQAATGFLVD<br>PVRNQRLYVH<br>EAVKAGVVGP<br>ELHEQLLSAE<br>KAVTGYRDPY SGSTISLFQA<br>MQKGLVLRQH<br>GIRLLEAQIA TGGIIDPVHS<br>HRVPVDVAYQ<br>RGYFSEEMNR<br>VLADPSDDTK<br>GFFDPNTHEN<br>LTYRQLLERC VEDPETGLRL<br>LPLKGAEKAE<br>VVETTQVYTE<br>EETRRAFEET QIDIPGGGSH<br>GGSTMSLWEV<br>MQSDLIPEEQ<br>RAQLMADFQA<br>GRVTKERMII IIIEIIEKTE<br>IIRQQGLASY DYVRRRLTAE<br>DLFEARIISL ETYNLLREGT<br>RSLREALEAE<br>SAWCYLYGTG<br>SVAGVYLPGS RQTLSIYQAL<br>KKGLLSAEVA<br>RLLLEAQAAT |

[0576]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | GFLLDPVKGE<br>RLTVDEAVRK<br>GLVGPELHDR<br>LLSAERAVTG YRDPYTEQTI<br>SLFQAMKKEL IPTEEALRLL<br>DAQLATGGIV DPRLGFHLPL<br>EVAYQRGYLN<br>KDTHDQLSEP<br>SEVRSYVDPS TDERLSYTQL<br>LRRCRRDDGT<br>GQLLLPLSDA<br>RKLTFRGLRK QITMEELVRS<br>QVMDEATALQ LREGLTSIEE<br>VTKNLQKFLE<br>GTSCIAGVFV DATKERLSVY<br>QAMKKGIIRP GTAFELLEAQ<br>AATGYVIDPI KGLKLTVEEA<br>VRMGIVGPEF<br>KDKLLSAERA<br>VTGYKDPYSG<br>KLISLFQAMK KGLILKDHGI<br>RLLEAQIATG GIIDPEESHR<br>LPVEVAYKRG LFDEEMNEIL<br>TDPSDDTKGF FDPNTEENLT<br>YLQLMERCIT DPQTGLCLLP<br>LKEKKRERKT<br>SSKSSVRKRR VVIVDPETGK<br>EMSVYEAYRK<br>GLIDHQTYLE<br>LSEQECEWEE ITISSSDGVV<br>KSMIIDRRSG RQYDIDDAIA<br>KNLIDRSALD QYRAGTLSIT<br>EFADMLSGNA<br>GGFRSRSSSV GSSSSYPISP<br>AVSRTQLASW<br>SDPTEETGPV AGILDTETLE<br>KVSITEAMHR<br>NLVDNITGQR<br>LLEAQACTGG IIDPSTGERF<br>PVTDAVNKGL<br>VDKIMVDRIN<br>LAQKAFCGFE<br>DPRTKTKMSA<br>AQALKKGWLY |

[0577]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | YEAGQRFLEV QYLTGGLIEP<br>DTPGRVPLDE<br>ALQRGTVDAR<br>TAQKLRDVGA<br>YSKYLTCPKT KLKISYKDAL<br>DRSMVEEGTG<br>LRLLEAAAQS<br>TKGYYSPYSV<br>SGSGSTAGSR TGSRTGSRAG<br>SRRGSFDATG SGFSMTFSSS<br>SYSSSGYGRR YASGSSASLG<br>GPESAVA |
| 71 | PLEC | 5 | Q15149-5 | Entry 版本 224(2019年9月 18日)<br>序列版本 3(14 Oct 2008) | MEPSGSLFPS<br>LVVVGHVVTL<br>AAVWHWRRGR<br>RWAQDEQDER<br>DRVQKKTFTK<br>WVNKHLIKAQ<br>RHISDLYEDL RDGHNLISLL<br>EVLSGDSLPR<br>EKGRMRFHKL<br>QNVQIALDYL<br>RHRQVKLVNI<br>RNDDIADGNP KLTLGLIWTI<br>ILHFQISDIQ VSGQSEDMTA<br>KEKLLLWSQR<br>MVEGYQGLRC<br>DNFTSSWRDG RLFNAIIHRH<br>KPLLIDMNKV<br>YRQTNLENLD<br>QAFSVAERDL<br>GVTRLLDPED<br>VDVPQPDEKS IITYVSSLYD<br>AMPRVPDVQD<br>GVRANELQLR<br>WQEYRELVLL<br>LLQWMRHHTA<br>AFEERRFPSS FEEIEILWSQ<br>FLKFKEMELP<br>AKEADKNRSK<br>GIYQSLEGAV<br>QAGQLKVPPG<br>YHPLDVEKEW |

[0578]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | GKLHVAILER EKQLRSEFER<br>LECLQRIVTK<br>LQMEAGLCEE<br>QLNQADALLQ<br>SDVRLLAAGK<br>VPQRAGEVER<br>DLDKADSMIR<br>LLFNDVQTLK<br>DGRHPQGEQM<br>YRRVYRLHER LVAIRTEYNL<br>RLKAGVAAPA<br>TQVAQVTLQS<br>VQRRPELEDS<br>TLRYLQDLLA<br>WVEENQHRVD<br>GAEWGVDLPS<br>VEAQLGSHRG LHQSIEEFRA<br>KIERARSDEG QLSPATRGAY<br>RDCLGRLDLQ<br>YAKLLNSSKA RLRSLESLHS<br>FVAAATKELM<br>WLNEKEEEEV<br>GFDWSDRNTN<br>MTAKKESYSA<br>LMRELELKEK<br>KIKELQNAGD<br>RLLREDHPAR PTVESFQAAL<br>QTQWSWMLQL<br>CCCIEAHLKE NAAYFQFFSD<br>VREAEGQLQK<br>LQEALRRKYS<br>CDRSATVTRL<br>EDLLQDAQDE<br>KEQLNEYKGH<br>LSGLAKRAKA<br>VVQLKPRHPA<br>HPMRGRLPLL<br>AVCDYKQVEV<br>TVHKGDECQL<br>VGPAQPSHWK<br>VLSSSGSEAA VPSVCFLVPP<br>PNQEAQEAVT<br>RLEAQHQALV<br>TLWHQLHVDM |

[0579]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | KSLLAWQSLR |
| | | | | | RDVQLIRSWS LATFRTLKPE |
| | | | | | EQRQALHSLE |
| | | | | | LHYQAFLRDS |
| | | | | | QDAGGFGPED |
| | | | | | RLMAEREYGS |
| | | | | | CSHHYQQLLQ |
| | | | | | SLEQGAQEES RCQRCISELK |
| | | | | | DIRLQLEACE TRTVHRLRLP |
| | | | | | LDKEPARECA |
| | | | | | QRIAEQQKAQ |
| | | | | | AEVEGLGKGV |
| | | | | | ARLSAEAEKV LALPEPSPAA |
| | | | | | PTLRSELELT LGKLEQVRSL |
| | | | | | SAIYLEKLKT ISLVIRGTQG |
| | | | | | AEEVLRAHEE |
| | | | | | QLKEAQAVPA TLPELEATKA |
| | | | | | SLKKLRAQAE |
| | | | | | AQQPTFDALR |
| | | | | | DELRGAQEVG |
| | | | | | ERLQQRHGER |
| | | | | | DVEVERWRER |
| | | | | | VAQLLERWQA |
| | | | | | VLAQTDVRQR |
| | | | | | ELEQLGRQLR |
| | | | | | YYRESADPLG |
| | | | | | AWLQDARRRQ |
| | | | | | EQIQAMPLAD |
| | | | | | SQAVREQLRQ EQALLEEIER |
| | | | | | HGEKVEECQR |
| | | | | | FAKQYINAIK |
| | | | | | DYELQLVTYK |
| | | | | | AQLEPVASPA KKPKVQSGSE |
| | | | | | SVIQEYVDLR THYSELTTLT |
| | | | | | SQYIKFISET LRRMEEEERL |
| | | | | | AEQQRAEERE |
| | | | | | RLAEVEAALE |
| | | | | | KQRQLAEAHA |
| | | | | | QAKAQAEREA |
| | | | | | KELQQRMQEE |
| | | | | | VVRREEAAVD |
| | | | | | AQQQKRSIQE |
| | | | | | ELQQLRQSSE |
| | | | | | AEIQAKARQA EAAERSRLRI |

[0580]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | EEEIRVVRLQ LEATERQRGG |
| | | | | | AEGELQALRA |
| | | | | | RAEEAEAQKR |
| | | | | | QAQEEAERLR |
| | | | | | RQVQDESQRK |
| | | | | | RQAEVELASR |
| | | | | | VKAEAEAARE |
| | | | | | KQRALQALEE |
| | | | | | LRLQAEEAER |
| | | | | | RLRQAEVERA |
| | | | | | RQVQVALETA |
| | | | | | QRSAEAELQS |
| | | | | | KRASFAEKTA |
| | | | | | QLERSLQEEH VAVAQLREEA |
| | | | | | ERRAQQQAEA |
| | | | | | ERAREEAERE |
| | | | | | LERWQLKANE |
| | | | | | ALRLRLQAEE |
| | | | | | VAQQKSLAQA |
| | | | | | EAEKQKEEAE |
| | | | | | REARRRGKAE |
| | | | | | EQAVRQRELA |
| | | | | | EQELEKQRQL |
| | | | | | AEGTAQQRLA |
| | | | | | AEQELIRLRA |
| | | | | | ETEQGEQQRQ |
| | | | | | LLEEELARLQ |
| | | | | | REAAAATQKR |
| | | | | | QELEAELAKV |
| | | | | | RAEMEVLLAS |
| | | | | | KARAEEESRS TSEKSKQRLE |
| | | | | | AEAGRFRELA |
| | | | | | EEAARLRALA |
| | | | | | EEAKRQRQLA |
| | | | | | EEDAARQRAE |
| | | | | | AERVLAEKLA AIGEATRLKT |
| | | | | | EAEIALKEKE AENERLRRLA |
| | | | | | EDEAFQRRRL |
| | | | | | EEQAAQHKAD |
| | | | | | IEERLAQLRK ASDSELERQK |
| | | | | | GLVEDTLRQR RQVEEEILAL |
| | | | | | KASFEKAAAG |
| | | | | | KAELELELGR IRSNAEDTLR |
| | | | | | SKEQAELEAA |

[0581]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | RQRQLAAEEE |
| | | | | | RRRREAEERV |
| | | | | | QKSLAAEEEA |
| | | | | | ARQRKAALEE |
| | | | | | VERLKAKVEE |
| | | | | | ARRLRERAEQ |
| | | | | | ESARQLQLAQ |
| | | | | | EAAQKRLQAE |
| | | | | | EKAHAFAVQQ |
| | | | | | KEQELQQTLQ |
| | | | | | QEQSVLDQLR |
| | | | | | GEAEAARRAA |
| | | | | | EEAEEARVQA |
| | | | | | EREAAQSRRQ |
| | | | | | VEEAERLKQS |
| | | | | | AEEQAQARAQ |
| | | | | | AQAAAEKLRK |
| | | | | | EAEQEAARRA |
| | | | | | QAEQAALRQK |
| | | | | | QAADAEMEKH |
| | | | | | KKFAEQTLRQ |
| | | | | | KAQVEQELTT |
| | | | | | LRLQLEETDH |
| | | | | | QKNLLDEELQ |
| | | | | | RLKAEATEAA |
| | | | | | RQRSQVEEEL |
| | | | | | FSVRVQMEEL SKLKARIEAE |
| | | | | | NRALILRDKD |
| | | | | | NTQRFLQEEA |
| | | | | | EKMKQVAEEA |
| | | | | | ARLSVAAQEA |
| | | | | | ARLRQLAEED |
| | | | | | LAQQRALAEK |
| | | | | | MLKEKMQAVQ |
| | | | | | EATRLKAEAE |
| | | | | | LLQQQKELAQ |
| | | | | | EQARRLQEDK |
| | | | | | EQMAQQLAEE |
| | | | | | TQGFQRTLEA |
| | | | | | ERQRQLEMSA |
| | | | | | EAERLKLRVA |
| | | | | | EMSRAQARAE |
| | | | | | EDAQRFRKQA |
| | | | | | EEIGEKLHRT ELATQEKVTL |

[0582]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | VQTLEIQRQQ |
| | | | | | SDHDAERLRE AIAELEREKE |
| | | | | | KLQQEAKLLQ |
| | | | | | LKSEEMQTVQ |
| | | | | | QEQLLQETQA |
| | | | | | LQQSFLSEKD SLLQRERFIE |
| | | | | | QEKAKLEQLF |
| | | | | | QDEVAKAQQL |
| | | | | | REEQQRQQQQ |
| | | | | | MEQERQRLVA |
| | | | | | SMEEARRRQH |
| | | | | | EAEEGVRRKQ |
| | | | | | EELQQLEQQR |
| | | | | | RQQEELLAEE |
| | | | | | NQRLREQLQL |
| | | | | | LEEQHRAALA |
| | | | | | HSEEVTASQV |
| | | | | | AATKTLPNGR |
| | | | | | DALDGPAAEA |
| | | | | | EPEHSFDGLR |
| | | | | | RKVSAQRLQE |
| | | | | | AGILSAEELQ |
| | | | | | RLAQGHTTVD |
| | | | | | ELARREDVRH |
| | | | | | YLQGRSSIAG LLLKATNEKL |
| | | | | | SVYAALQRQL LSPGTALILL |
| | | | | | EAQAASGFLL |
| | | | | | DPVRNRRLTV |
| | | | | | NEAVKEGVVG |
| | | | | | PELHHKLLSA |
| | | | | | ERAVTGYKDP |
| | | | | | YTGQQISLFQ |
| | | | | | AMQKGLIVRE HGIRLLEAQI |
| | | | | | ATGGVIDPVH |
| | | | | | SHRVPVDVAY |
| | | | | | RRGYFDEEMN |
| | | | | | RVLADPSDDT |
| | | | | | KGFFDPNTHE |
| | | | | | NLTYLQLLER |
| | | | | | CVEDPETGLC |
| | | | | | LLPLTDKAAK |
| | | | | | GGELVYTDSE |
| | | | | | ARDVFEKATV |
| | | | | | SAPFGKFQGK TVTIWEIINS |

[0583]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | EYFTAEQRRD LLRQFRTGRI<br>TVEKIIKIII TVVEEQEQKG<br>RLCFEGLRSL VPAAELLESR<br>VIDRELYQQL<br>QRGERSVRDV<br>AEVDTVRRAL<br>RGANVIAGVW<br>LEEAGQKLSI<br>YNALKKDLLP<br>SDMAVALLEA QAGTGHIIDP<br>ATSARLTVDE<br>AVRAGLVGPE<br>FHEKLLSAEK<br>AVTGYRDPYT<br>GQSVSLFQAL<br>KKGLIPREQG LRLLDAQLST<br>GGIVDPSKSH<br>RVPLDVACAR<br>GCLDEETSRA<br>LSAPRADAKA YSDPSTGEPA<br>TYGELQQRCR<br>PDQLTGLSLL PLSEKAARAR<br>QEELYSELQA RETFEKTPVE<br>VPVGGFKGRT<br>VTVWELISSE YFTAEQRQEL<br>LRQFRTGKVT VEKVIKILIT<br>IVEEVETLRQ ERLSFSGLRA<br>PVPASELLAS GVLSRAQFEQ<br>LKDGKTTVKD<br>LSELGSVRTL LQGSGCLAGI<br>YLEDTKEKVS<br>IYEAMRRGLL RATTAALLLE<br>AQAATGFLVD<br>PVRNQRLYVH<br>EAVKAGVVGP<br>ELHEQLLSAE<br>KAVTGYRDPY SGSTISLFQA<br>MQKGLVLRQH<br>GIRLLEAQIA TGGIIDPVHS<br>HRVPVDVAYQ<br>RGYFSEEMNR<br>VLADPSDDTK<br>GFFDPNTHEN<br>LTYRQLLERC VEDPETGLRL |

[0584]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | LPLKGAEKAE |
| | | | | | VVETTQVYTE |
| | | | | | EETRRAFEET QIDIPGGGSH |
| | | | | | GGSTMSLWEV |
| | | | | | MQSDLIPEEQ |
| | | | | | RAQLMADFQA |
| | | | | | GRVTKERMII IIIEIIEKTE |
| | | | | | IIRQQGLASY DYVRRRLTAE |
| | | | | | DLFEARIISL ETYNLLREGT |
| | | | | | RSLREALEAE |
| | | | | | SAWCYLYGTG |
| | | | | | SVAGVYLPGS RQTLSIYQAL |
| | | | | | KKGLLSAEVA |
| | | | | | RLLLEAQAAT |
| | | | | | GFLLDPVKGE |
| | | | | | RLTVDEAVRK |
| | | | | | GLVGPELHDR |
| | | | | | LLSAERAVTG YRDPYTEQTI |
| | | | | | SLFQAMKKEL IPTEEALRLL |
| | | | | | DAQLATGGIV DPRLGFHLPL |
| | | | | | EVAYQRGYLN |
| | | | | | KDTHDQLSEP |
| | | | | | SEVRSYVDPS TDERLSYTQL |
| | | | | | LRRCRRDDGT |
| | | | | | GQLLLPLSDA |
| | | | | | RKLTFRGLRK QITMEELVRS |
| | | | | | QVMDEATALQ LREGLTSIEE |
| | | | | | VTKNLQKFLE |
| | | | | | GTSCIAGVFV DATKERLSVY |
| | | | | | QAMKKGIIRP GTAFELLEAQ |
| | | | | | AATGYVIDPI KGLKLTVEEA |
| | | | | | VRMGIVGPEF |
| | | | | | KDKLLSAERA |
| | | | | | VTGYKDPYSG |
| | | | | | KLISLFQAMK KGLILKDHGI |
| | | | | | RLLEAQIATG GIIDPEESHR |
| | | | | | LPVEVAYKRG LFDEEMNEIL |
| | | | | | TDPSDDTKGF FDPNTEENLT |
| | | | | | YLQLMERCIT DPQTGLCLLP |
| | | | | | LKEKKRERKT |
| | | | | | SSKSSVRKRR VVIVDPETGK |
| | | | | | EMSVYEAYRK |
| | | | | | GLIDHQTYLE |
| | | | | | LSEQECEWEE ITISSSDGVV |

[0585]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | KSMIIDRRSG RQYDIDDAIA KNLIDRSALD QYRAGTLSIT EFADMLSGNA GGFRSRSSSV GSSSSYPISP AVSRTQLASW SDPTEETGPV AGILDTETLE KVSITEAMHR NLVDNITGQR LLEAQACTGG IIDPSTGERF PVTDAVNKGL VDKIMVDRIN LAQKAFCGFE DPRTKTKMSA AQALKKGWLY YEAGQRFLEV QYLTGGLIEP DTPGRVPLDE ALQRGTVDAR TAQKLRDVGA YSKYLTCPKT KLKISYKDAL DRSMVEEGTG LRLLEAAAQS TKGYYSPYSV SGSGSTAGSR TGSRTGSRAG SRRGSFDATG SGFSMTFSSS SYSSSGYGRR YASGSSASLG GPESAVA |
| 72 | PLEC | 6 | Q15149-6 | Entry 版本 224(2019年9月 18日) 序列版本 3(2008年10月 14日) | MSGAGGAFAS PREVLLERPC WLDGGCEPAR RGYLYQQLCC VDERDRVQKK TFTKWVNKHL IKAQRHISDL YEDLRDGHNL ISLLEVLSGD SLPREKGRMR FHKLQNVQIA LDYLRHRQVK LVNIRNDDIA DGNPKLTLGL IWTIILHFQI SDIQVSGQSE DMTAKEKLLL WSQRMVEGYQ GLRCDNFTSS WRDGRLFNAI IHRHKPLLID MNKVYRQTNL |

[0586]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | ENLDQAFSVA<br>ERDLGVTRLL<br>DPEDVDVPQP DEKSIITYVS<br>SLYDAMPRVP<br>DVQDGVRANE<br>LQLRWQEYRE<br>LVLLLLQWMR<br>HHTAAFEERR FPSSFEEIEI<br>LWSQFLKFKE<br>MELPAKEADK<br>NRSKGIYQSL<br>EGAVQAGQLK<br>VPPGYHPLDV<br>EKEWGKLHVA<br>ILEREKQLRS EFERLECLQR<br>IVTKLQMEAG<br>LCEEQLNQAD<br>ALLQSDVRLL<br>AAGKVPQRAG<br>EVERDLDKAD<br>SMIRLLFNDV<br>QTLKDGRHPQ<br>GEQMYRRVYR<br>LHERLVAIRT EYNLRLKAGV<br>AAPATQVAQV<br>TLQSVQRRPE LEDSTLRYLQ<br>DLLAWVEENQ<br>HRVDGAEWGV<br>DLPSVEAQLG SHRGLHQSIE<br>EFRAKIERAR SDEGQLSPAT<br>RGAYRDCLGR<br>LDLQYAKLLN<br>SSKARLRSLE SLHSFVAAAT<br>KELMWLNEKE<br>EEEVGFDWSD<br>RNTNMTAKKE<br>SYSALMRELE<br>LKEKKIKELQ<br>NAGDRLLRED<br>HPARPTVESF<br>QAALQTQWSW<br>MLQLCCCIEA<br>HLKENAAYFQ<br>FFSDVREAEG |

[0587]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | QLQKLQEALR |
| | | | | | RKYSCDRSAT |
| | | | | | VTRLEDLLQD |
| | | | | | AQDEKEQLNE |
| | | | | | YKGHLSGLAK |
| | | | | | RAKAVVQLKP |
| | | | | | RHPAHPMRGR |
| | | | | | LPLLAVCDYK |
| | | | | | QVEVTVHKGD |
| | | | | | ECQLVGPAQP |
| | | | | | SHWKVLSSSG |
| | | | | | SEAAVPSVCF LVPPPNQEAQ |
| | | | | | EAVTRLEAQH |
| | | | | | QALVTLWHQL |
| | | | | | HVDMKSLLAW |
| | | | | | QSLRRDVQLI RSWSLATFRT |
| | | | | | LKPEEQRQAL |
| | | | | | HSLELHYQAF |
| | | | | | LRDSQDAGGF |
| | | | | | GPEDRLMAER |
| | | | | | EYGSCSHHYQ |
| | | | | | QLLQSLEQGA QEESRCQRCI |
| | | | | | SELKDIRLQL EACETRTVHR |
| | | | | | LRLPLDKEPA RECAQRIAEQ |
| | | | | | QKAQAEVEGL |
| | | | | | GKGVARLSAE |
| | | | | | AEKVLALPEP SPAAPTLRSE |
| | | | | | LELTLGKLEQ VRSLSAIYLE |
| | | | | | KLKTISLVIR GTQGAEEVLR |
| | | | | | AHEEQLKEAQ AVPATLPELE |
| | | | | | ATKASLKKLR |
| | | | | | AQAEAQQPTF |
| | | | | | DALRDELRGA |
| | | | | | QEVGERLQQR |
| | | | | | HGERDVEVER |
| | | | | | WRERVAQLLE |
| | | | | | RWQAVLAQTD |
| | | | | | VRQRELEQLG |
| | | | | | RQLRYYRESA |
| | | | | | DPLGAWLQDA |
| | | | | | RRRQEQIQAM |
| | | | | | PLADSQAVRE |
| | | | | | QLRQEQALLE |
| | | | | | EIERHGEKVE ECQRFAKQYI |

[0588]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | NAIKDYELQL |
| | | | | | VTYKAQLEPV |
| | | | | | ASPAKKPKVQ SGSESVIQEY |
| | | | | | VDLRTHYSEL TTLTSQYIKF |
| | | | | | ISETLRRMEE EERLAEQQRA |
| | | | | | EERERLAEVE |
| | | | | | AALEKQRQLA |
| | | | | | EAHAQAKAQA |
| | | | | | EREAKELQQR |
| | | | | | MQEEVVRREE |
| | | | | | AAVDAQQQKR |
| | | | | | SIQEELQQLR QSSEAEIQAK |
| | | | | | ARQAEAAERS RLRIEEEIRV |
| | | | | | VRLQLEATER |
| | | | | | QRGGAEGELQ |
| | | | | | ALRARAEEAE |
| | | | | | AQKRQAQEEA |
| | | | | | ERLRRQVQDE |
| | | | | | SQRKRQAEVE |
| | | | | | LASRVKAEAE |
| | | | | | AAREKQRALQ |
| | | | | | ALEELRLQAE |
| | | | | | EAERRLRQAE |
| | | | | | VERARQVQVA |
| | | | | | LETAQRSAEA ELQSKRASFA |
| | | | | | EKTAQLERSL QEEHVAVAQL |
| | | | | | REEAERRAQQ |
| | | | | | QAEAERAREE |
| | | | | | AERELERWQL |
| | | | | | KANEALRLRL |
| | | | | | QAEEVAQQKS |
| | | | | | LAQAEAEKQK |
| | | | | | EEAEREARRR |
| | | | | | GKAEEQAVRQ |
| | | | | | RELAEQELEK |
| | | | | | QRQLAEGTAQ |
| | | | | | QRLAAEQELI |
| | | | | | RLRAETEQGE |
| | | | | | QQRQLLEEEL |
| | | | | | ARLQREAAAA |
| | | | | | TQKRQELEAE |
| | | | | | LAKVRAEMEV |
| | | | | | LLASKARAEE ESRSTSEKSK |
| | | | | | QRLEAEAGRF |

[0589]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | RELAEEAARL |
| | | | | | RALAEEAKRQ |
| | | | | | RQLAEEDAAR |
| | | | | | QRAEAERVLA |
| | | | | | EKLAAIGEAT RLKTEAEIAL |
| | | | | | KEKEAENERL |
| | | | | | RRLAEDEAFQ |
| | | | | | RRRLEEQAAQ |
| | | | | | HKADIEERLA |
| | | | | | QLRKASDSEL |
| | | | | | ERQKGLVEDT |
| | | | | | LRQRRQVEEE ILALKASFEK |
| | | | | | AAAGKAELEL |
| | | | | | ELGRIRSNAE DTLRSKEQAE |
| | | | | | LEAARQRQLA |
| | | | | | AEEERRRREA |
| | | | | | EERVQKSLAA |
| | | | | | EEEAARQRKA |
| | | | | | ALEEVERLKA |
| | | | | | KVEEARRLRE |
| | | | | | RAEQESARQL |
| | | | | | QLAQEAAQKR |
| | | | | | LQAEEKAHAF |
| | | | | | AVQQKEQELQ |
| | | | | | QTLQQEQSVL |
| | | | | | DQLRGEAEAA |
| | | | | | RRAAEEAEEA |
| | | | | | RVQAEREAAQ |
| | | | | | SRRQVEEAER |
| | | | | | LKQSAEEQAQ |
| | | | | | ARAQAQAAAE |
| | | | | | KLRKEAEQEA |
| | | | | | ARRAQAEQAA |
| | | | | | LRQKQAADAE |
| | | | | | MEKHKKFAEQ |
| | | | | | TLRQKAQVEQ |
| | | | | | ELTTLRLQLE |
| | | | | | ETDHQKNLLD |
| | | | | | EELQRLKAEA |
| | | | | | TEAARQRSQV |
| | | | | | EEELFSVRVQ |
| | | | | | MEELSKLKAR IEAENRALIL |
| | | | | | RDKDNTQRFL |
| | | | | | QEEAEKMKQV |

[0590]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | AEEAARLSVA<br>AQEAARLRQL<br>AEEDLAQQRA<br>LAEKMLKEKM<br>QAVQEATRLK<br>AEAELLQQQK<br>ELAQEQARRL<br>QEDKEQMAQQ<br>LAEETQGFQR<br>TLEAERQRQL<br>EMSAEAERLK<br>LRVAEMSRAQ<br>ARAEEDAQRF<br>RKQAEEIGEK LHRTELATQE<br>KVTLVQTLEI<br>QRQQSDHDAE<br>RLREAIAELE REKEKLQQEA<br>KLLQLKSEEM<br>QTVQQEQLLQ<br>ETQALQQSFL SEKDSLLQRE<br>RFIEQEKAKL EQLFQDEVAK<br>AQQLREEQQR<br>QQQQMEQERQ<br>RLVASMEEAR<br>RRQHEAEEGV<br>RRKQEELQQL<br>EQQRRQQEEL<br>LAEENQRLRE<br>QLQLLEEQHR<br>AALAHSEEVT<br>ASQVAATKTL<br>PNGRDALDGP<br>AAEAEPEHSF<br>DGLRRKVSAQ<br>RLQEAGILSA<br>EELQRLAQGH<br>TTVDELARRE<br>DVRHYLQGRS<br>SIAGLLLKAT NEKLSVYAAL<br>QRQLLSPGTA LILLEAQAAS<br>GFLLDPVRNR<br>RLTVNEAVKE<br>GVVGPELHHK<br>LLSAERAVTG |

[0591]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | YKDPYTGQQI<br>SLFQAMQKGL IVREHGIRLL<br>EAQIATGGVI DPVHSHRVPV<br>DVAYRRGYFD<br>EEMNRVLADP<br>SDDTKGFFDP<br>NTHENLTYLQ<br>LLERCVEDPE TGLCLLPLTD<br>KAAKGGELVY<br>TDSEARDVFE<br>KATVSAPFGK<br>FQGKTVTIWE IINSEYFTAE<br>QRRDLLRQFR TGRITVEKII<br>KIIITVVEEQ EQKGRLCFEG<br>LRSLVPAAEL LESRVIDREL<br>YQQLQRGERS<br>VRDVAEVDTV<br>RRALRGANVI<br>AGVWLEEAGQ<br>KLSIYNALKK<br>DLLPSDMAVA<br>LLEAQAGTGH IIDPATSARL<br>TVDEAVRAGL<br>VGPEFHEKLL<br>SAEKAVTGYR<br>DPYTGQSVSL FQALKKGLIP<br>REQGLRLLDA<br>QLSTGGIVDP SKSHRVPLDV<br>ACARGCLDEE<br>TSRALSAPRA DAKAYSDPST<br>GEPATYGELQ<br>QRCRPDQLTG LSLLPLSEKA<br>ARARQEELYS<br>ELQARETFEK<br>TPVEVPVGGF<br>KGRTVTVWEL ISSEYFTAEQ<br>RQELLRQFRT<br>GKVTVEKVIK ILITIVEEVE<br>TLRQERLSFS GLRAPVPASE<br>LLASGVLSRA<br>QFEQLKDGKT<br>TVKDLSELGS<br>VRTLLQGSGC<br>LAGIYLEDTK |

[0592]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | EKVSIYEAMR |
| | | | | | RGLLRATTAA |
| | | | | | LLLEAQAATG |
| | | | | | FLVDPVRNQR |
| | | | | | LYVHEAVKAG |
| | | | | | VVGPELHEQL |
| | | | | | LSAEKAVTGY RDPYSGSTIS |
| | | | | | LFQAMQKGLV |
| | | | | | LRQHGIRLLE AQIATGGIID |
| | | | | | PVHSHRVPVD |
| | | | | | VAYQRGYFSE |
| | | | | | EMNRVLADPS |
| | | | | | DDTKGFFDPN |
| | | | | | THENLTYRQL |
| | | | | | LERCVEDPET |
| | | | | | GLRLLPLKGA |
| | | | | | EKAEVVETTQ |
| | | | | | VYTEEETRRA FEETQIDIPG |
| | | | | | GGSHGGSTMS |
| | | | | | LWEVMQSDLI |
| | | | | | PEEQRAQLMA |
| | | | | | DFQAGRVTKE RMIIIIIEII |
| | | | | | EKTEIIRQQG LASYDYVRRR |
| | | | | | LTAEDLFEAR IISLETYNLL |
| | | | | | REGTRSLREA |
| | | | | | LEAESAWCYL |
| | | | | | YGTGSVAGVY LPGSRQTLSI |
| | | | | | YQALKKGLLS |
| | | | | | AEVARLLLEA QAATGFLLDP |
| | | | | | VKGERLTVDE |
| | | | | | AVRKGLVGPE |
| | | | | | LHDRLLSAER |
| | | | | | AVTGYRDPYT |
| | | | | | EQTISLFQAM KKELIPTEEA |
| | | | | | LRLLDAQLAT GGIVDPRLGF |
| | | | | | HLPLEVAYQR |
| | | | | | GYLNKDTHDQ |
| | | | | | LSEPSEVRSY VDPSTDERLS |
| | | | | | YTQLLRRCRR |
| | | | | | DDGTGQLLLP |
| | | | | | LSDARKLTFR |
| | | | | | GLRKQITMEE |
| | | | | | LVRSQVMDEA |
| | | | | | TALQLREGLT SIEEVTKNLQ |

[0593]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | KFLEGTSCIA GVFVDATKER LSVYQAMKKG IIRPGTAFEL LEAQAATGYV IDPIKGLKLT VEEAVRMGIV GPEFKDKLLS AERAVTGYKD PYSGKLISLF QAMKKGLILK DHGIRLLEAQ IATGGIIDPE ESHRLPVEVA YKRGLFDEEM NEILTDPSDD TKGFFDPNTE ENLTYLQLME RCITDPQTGL CLLPLKEKKR ERKTSSKSSV RKRRVVIVDP ETGKEMSVYE AYRKGLIDHQ TYLELSEQEC EWEEITISSS DGVVKSMIID RRSGRQYDID DAIAKNLIDR SALDQYRAGT LSITEFADML SGNAGGFRSR SSSVGSSSSY PISPAVSRTQ LASWSDPTEE TGPVAGILDT ETLEKVSITE AMHRNLVDNI TGQRLLEAQA CTGGIIDPST GERFPVTDAV NKGLVDKIMV DRINLAQKAF CGFEDPRTKT KMSAAQALKK GWLYYEAGQR FLEVQYLTGG LIEPDTPGRV PLDEALQRGT VDARTAQKLR DVGAYSKYLT CPKTKLKISY KDALDRSMVE EGTGLRLLEA AAQSTKGYYS PYSVSGSGST AGSRTGSRTG SRAGSRRGSF DATGSGFSMT FSSSSYSSSG YGRRYASGSS ASLGGPESAV A |

[0594]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 73 | PLEC | 7 | Q15149-7 | Entry 版本 224(2019年9月 18日) 序列版本 3(2008年10月 14日) | MKIVPDERDR<br>VQKKTFTKWV<br>NKHLIKAQRH ISDLYEDLRD<br>GHNLISLLEV LSGDSLPREK<br>GRMRFHKLQN<br>VQIALDYLRH<br>RQVKLVNIRN<br>DDIADGNPKL TLGLIWTIIL<br>HFQISDIQVS GQSEDMTAKE<br>KLLLWSQRMV<br>EGYQGLRCDN<br>FTSSWRDGRL FNAIIHRHKP<br>LLIDMNKVYR<br>QTNLENLDQA<br>FSVAERDLGV<br>TRLLDPEDVD VPQPDEKSII<br>TYVSSLYDAM<br>PRVPDVQDGV<br>RANELQLRWQ<br>EYRELVLLLL<br>QWMRHHTAAF<br>EERRFPSSFE EIEILWSQFL<br>KFKEMELPAK<br>EADKNRSKGI<br>YQSLEGAVQA<br>GQLKVPPGYH<br>PLDVEKEWGK<br>LHVAILEREK QLRSEFERLE<br>CLQRIVTKLQ<br>MEAGLCEEQL<br>NQADALLQSD<br>VRLLAAGKVP<br>QRAGEVERDL<br>DKADSMIRLL<br>FNDVQTLKDG<br>RHPQGEQMYR<br>RVYRLHERLV AIRTEYNLRL<br>KAGVAAPATQ<br>VAQVTLQSVQ<br>RRPELEDSTL<br>RYLQDLLAWV<br>EENQHRVDGA<br>EWGVDLPSVE<br>AQLGSHRGLH QSIEEFRAKI |

[0595]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | ERARSDEGQL |
| | | | | | SPATRGAYRD |
| | | | | | CLGRLDLQYA |
| | | | | | KLLNSSKARL RSLESLHSFV |
| | | | | | AAATKELMWL |
| | | | | | NEKEEEEVGF |
| | | | | | DWSDRNTNMT |
| | | | | | AKKESYSALM |
| | | | | | RELELKEKKI |
| | | | | | KELQNAGDRL |
| | | | | | LREDHPARPT |
| | | | | | VESFQAALQT |
| | | | | | QWSWMLQLCC |
| | | | | | CIEAHLKENA AYFQFFSDVR |
| | | | | | EAEGQLQKLQ |
| | | | | | EALRRKYSCD |
| | | | | | RSATVTRLED |
| | | | | | LLQDAQDEKE |
| | | | | | QLNEYKGHLS |
| | | | | | GLAKRAKAVV |
| | | | | | QLKPRHPAHP |
| | | | | | MRGRLPLLAV |
| | | | | | CDYKQVEVTV |
| | | | | | HKGDECQLVG |
| | | | | | PAQPSHWKVL SSSGSEAAVP |
| | | | | | SVCFLVPPPN QEAQEAVTRL |
| | | | | | EAQHQALVTL |
| | | | | | WHQLHVDMKS |
| | | | | | LLAWQSLRRD |
| | | | | | VQLIRSWSLA TFRTLKPEEQ |
| | | | | | RQALHSLELH |
| | | | | | YQAFLRDSQD |
| | | | | | AGGFGPEDRL |
| | | | | | MAEREYGSCS |
| | | | | | HHYQQLLQSL |
| | | | | | EQGAQEESRC QRCISELKDI |
| | | | | | RLQLEACETR |
| | | | | | TVHRLRLPLD |
| | | | | | KEPARECAQR |
| | | | | | IAEQQKAQAE |
| | | | | | VEGLGKGVAR |
| | | | | | LSAEAEKVLA LPEPSPAAPT |
| | | | | | LRSELELTLG KLEQVRSLSA |
| | | | | | IYLEKLKTIS LVIRGTQGAE |

[0596]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | EVLRAHEEQL |
| | | | | | KEAQAVPATL PELEATKASL |
| | | | | | KKLRAQAEAQ |
| | | | | | QPTFDALRDE |
| | | | | | LRGAQEVGER |
| | | | | | LQQRHGERDV |
| | | | | | EVERWRERVA |
| | | | | | QLLERWQAVL |
| | | | | | AQTDVRQREL |
| | | | | | EQLGRQLRYY |
| | | | | | RESADPLGAW |
| | | | | | LQDARRRQEQ |
| | | | | | IQAMPLADSQ |
| | | | | | AVREQLRQEQ ALLEEIERHG |
| | | | | | EKVEECQRFA |
| | | | | | KQYINAIKDY |
| | | | | | ELQLVTYKAQ |
| | | | | | LEPVASPAKK PKVQSGSESV |
| | | | | | IQEYVDLRTH YSELTTLTSQ |
| | | | | | YIKFISETLR RMEEEERLAE |
| | | | | | QQRAEERERL |
| | | | | | AEVEAALEKQ |
| | | | | | RQLAEAHAQA |
| | | | | | KAQAEREAKE |
| | | | | | LQQRMQEEVV |
| | | | | | RREEAAVDAQ |
| | | | | | QQKRSIQEEL QQLRQSSEAE |
| | | | | | IQAKARQAEA AERSRLRIEE |
| | | | | | EIRVVRLQLE ATERQRGGAE |
| | | | | | GELQALRARA |
| | | | | | EEAEAQKRQA |
| | | | | | QEEAERLRRQ |
| | | | | | VQDESQRKRQ |
| | | | | | AEVELASRVK |
| | | | | | AEAEAAREKQ |
| | | | | | RALQALEELR |
| | | | | | LQAEEAERRL |
| | | | | | RQAEVERARQ |
| | | | | | VQVALETAQR |
| | | | | | SAEAELQSKR ASFAEKTAQL |
| | | | | | ERSLQEEHVA |
| | | | | | VAQLREEAER |
| | | | | | RAQQQAEAER |
| | | | | | AREEAERELE |

[0597]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | RWQLKANEAL |
| | | | | | RLRLQAEEVA |
| | | | | | QQKSLAQAEA |
| | | | | | EKQKEEAERE |
| | | | | | ARRRGKAEEQ |
| | | | | | AVRQRELAEQ |
| | | | | | ELEKQRQLAE |
| | | | | | GTAQQRLAAE |
| | | | | | QELIRLRAET EQGEQQRQLL |
| | | | | | EEELARLQRE |
| | | | | | AAAATQKRQE |
| | | | | | LEAELAKVRA |
| | | | | | EMEVLLASKA |
| | | | | | RAEEESRSTS EKSKQRLEAE |
| | | | | | AGRFRELAEE |
| | | | | | AARLRALAEE |
| | | | | | AKRQRQLAEE |
| | | | | | DAARQRAEAE |
| | | | | | RVLAEKLAAI GEATRLKTEA |
| | | | | | EIALKEKEAE |
| | | | | | NERLRRLAED |
| | | | | | EAFQRRRLEE |
| | | | | | QAAQHKADIE |
| | | | | | ERLAQLRKAS |
| | | | | | DSELERQKGL |
| | | | | | VEDTLRQRRQ |
| | | | | | VEEEILALKA |
| | | | | | SFEKAAAGKA ELELELGRIR |
| | | | | | SNAEDTLRSK |
| | | | | | EQAELEAARQ |
| | | | | | RQLAAEEERR |
| | | | | | RREAEERVQK |
| | | | | | SLAAEEEAAR |
| | | | | | QRKAALEEVE |
| | | | | | RLKAKVEEAR |
| | | | | | RLRERAEQES |
| | | | | | ARQLQLAQEA |
| | | | | | AQKRLQAEEK |
| | | | | | AHAFAVQQKE |
| | | | | | QELQQTLQQE |
| | | | | | QSVLDQLRGE |
| | | | | | AEAARRAAEE |
| | | | | | AEEARVQAER |
| | | | | | EAAQSRRQVE |

[0598]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | EAERLKQSAE |
| | | | | | EQAQARAQAQ |
| | | | | | AAAEKLRKEA |
| | | | | | EQEAARRAQA |
| | | | | | EQAALRQKQA |
| | | | | | ADAEMEKHKK |
| | | | | | FAEQTLRQKA |
| | | | | | QVEQELTTLR |
| | | | | | LQLEETDHQK |
| | | | | | NLLDEELQRL |
| | | | | | KAEATEAARQ |
| | | | | | RSQVEEELFS |
| | | | | | VRVQMEELSK |
| | | | | | LKARIEAENR ALILRDKDNT |
| | | | | | QRFLQEEAEK |
| | | | | | MKQVAEEAAR |
| | | | | | LSVAAQEAAR |
| | | | | | LRQLAEEDLA |
| | | | | | QQRALAEKML |
| | | | | | KEKMQAVQEA |
| | | | | | TRLKAEAELL |
| | | | | | QQQKELAQEQ |
| | | | | | ARRLQEDKEQ |
| | | | | | MAQQLAEETQ |
| | | | | | GFQRTLEAER |
| | | | | | QRQLEMSAEA |
| | | | | | ERLKLRVAEM |
| | | | | | SRAQARAEED |
| | | | | | AQRFRKQAEE |
| | | | | | IGEKLHRTEL ATQEKVTLVQ |
| | | | | | TLEIQRQQSD HDAERLREAI |
| | | | | | AELEREKEKL |
| | | | | | QQEAKLLQLK |
| | | | | | SEEMQTVQQE |
| | | | | | QLLQETQALQ |
| | | | | | QSFLSEKDSL LQRERFIEQE |
| | | | | | KAKLEQLFQD |
| | | | | | EVAKAQQLRE |
| | | | | | EQQRQQQQME |
| | | | | | QERQRLVASM |
| | | | | | EEARRRQHEA |
| | | | | | EEGVRRKQEE |
| | | | | | LQQLEQQRRQ |
| | | | | | QEELLAEENQ |

[0599]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | RLREQLQLLE<br>EQHRAALAHS<br>EEVTASQVAA<br>TKTLPNGRDA<br>LDGPAAEAEP<br>EHSFDGLRRK<br>VSAQRLQEAG ILSAEELQRL<br>AQGHTTVDEL<br>ARREDVRHYL<br>QGRSSIAGLL LKATNEKLSV<br>YAALQRQLLS PGTALILLEA<br>QAASGFLLDP<br>VRNRRLTVNE<br>AVKEGVVGPE<br>LHHKLLSAER<br>AVTGYKDPYT<br>GQQISLFQAM<br>QKGLIVREHG IRLLEAQIAT<br>GGVIDPVHSH<br>RVPVDVAYRR<br>GYFDEEMNRV<br>LADPSDDTKG<br>FFDPNTHENL<br>TYLQLLERCV EDPETGLCLL<br>PLTDKAAKGG<br>ELVYTDSEAR<br>DVFEKATVSA<br>PFGKFQGKTV TIWEIINSEY<br>FTAEQRRDLL RQFRTGRITV<br>EKIIKIIITV VEEQEQKGRL<br>CFEGLRSLVP AAELLESRVI<br>DRELYQQLQR<br>GERSVRDVAE<br>VDTVRRALRG<br>ANVIAGVWLE<br>EAGQKLSIYN<br>ALKKDLLPSD<br>MAVALLEAQA GTGHIIDPAT<br>SARLTVDEAV<br>RAGLVGPEFH<br>EKLLSAEKAV<br>TGYRDPYTGQ<br>SVSLFQALKK GLIPREQGLR<br>LLDAQLSTGG IVDPSKSHRV |

[0600]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | PLDVACARGC<br>LDEETSRALS<br>APRADAKAYS<br>DPSTGEPATY GELQQRCRPD<br>QLTGLSLLPL SEKAARARQE<br>ELYSELQARE TFEKTPVEVP<br>VGGFKGRTVT<br>VWELISSEYF TAEQRQELLR<br>QFRTGKVTVE KVIKILITIV<br>EEVETLRQER LSFSGLRAPV<br>PASELLASGV LSRAQFEQLK<br>DGKTTVKDLS<br>ELGSVRTLLQ GSGCLAGIYL<br>EDTKEKVSIY<br>EAMRRGLLRA<br>TTAALLLEAQ<br>AATGFLVDPV<br>RNQRLYVHEA<br>VKAGVVGPEL<br>HEQLLSAEKA<br>VTGYRDPYSG<br>STISLFQAMQ KGLVLRQHGI<br>RLLEAQIATG GIIDPVHSHR<br>VPVDVAYQRG<br>YFSEEMNRVL<br>ADPSDDTKGF<br>FDPNTHENLT<br>YRQLLERCVE<br>DPETGLRLLP<br>LKGAEKAEVV<br>ETTQVYTEEE TRRAFEETQI<br>DIPGGGSHGG<br>STMSLWEVMQ<br>SDLIPEEQRA<br>QLMADFQAGR VTKERMIIII<br>IEIIEKTEII RQQGLASYDY<br>VRRRLTAEDL FEARIISLET<br>YNLLREGTRS<br>LREALEAESA<br>WCYLYGTGSV<br>AGVYLPGSRQ<br>TLSIYQALKK GLLSAEVARL<br>LLEAQAATGF<br>LLDPVKGERL |

[0601]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | TVDEAVRKGL<br>VGPELHDRLL<br>SAERAVTGYR DPYTEQTISL<br>FQAMKKELIP TEEALRLLDA<br>QLATGGIVDP RLGFHLPLEV<br>AYQRGYLNKD<br>THDQLSEPSE VRSYVDPSTD<br>ERLSYTQLLR<br>RCRRDDGTGQ<br>LLLPLSDARK LTFRGLRKQI<br>TMEELVRSQV<br>MDEATALQLR EGLTSIEEVT<br>KNLQKFLEGT<br>SCIAGVFVDA<br>TKERLSVYQA<br>MKKGIIRPGT AFELLEAQAA<br>TGYVIDPIKG LKLTVEEAVR<br>MGIVGPEFKD<br>KLLSAERAVT<br>GYKDPYSGKL<br>ISLFQAMKKG LILKDHGIRL<br>LEAQIATGGI IDPEESHRLP<br>VEVAYKRGLF<br>DEEMNEILTD PSDDTKGFFD<br>PNTEENLTYL QLMERCITDP<br>QTGLCLLPLK<br>EKKRERKTSS<br>KSSVRKRRVV<br>IVDPETGKEM<br>SVYEAYRKGL<br>IDHQTYLELS EQECEWEEIT<br>ISSSDGVVKS MIIDRRSGRQ<br>YDIDDAIAKN LIDRSALDQY<br>RAGTLSITEF<br>ADMLSGNAGG<br>FRSRSSSVGS SSSYPISPAV<br>SRTQLASWSD<br>PTEETGPVAG ILDTETLEKV<br>SITEAMHRNL VDNITGQRLL<br>EAQACTGGII DPSTGERFPV<br>TDAVNKGLVD<br>KIMVDRINLA<br>QKAFCGFEDP<br>RTKTKMSAAQ |

[0602]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | ALKKGWLYYE<br>AGQRFLEVQY LTGGLIEPDT<br>PGRVPLDEAL<br>QRGTVDARTA<br>QKLRDVGAYS<br>KYLTCPKTKL<br>KISYKDALDR<br>SMVEEGTGLR<br>LLEAAAQSTK<br>GYYSPYSVSG<br>SGSTAGSRTG SRTGSRAGSR<br>RGSFDATGSG FSMTFSSSSY<br>SSSGYGRRYA SGSSASLGGP<br>ESAVA |
| 74 | PLEC | 8 | Q15149-8 | Entry 版本 224(2019年9月18日)<br>序列版本 3(2008年10月14日) | MDPSRAIQNE ISSLKDERDR<br>VQKKTFTKWV<br>NKHLIKAQRH ISDLYEDLRD<br>GHNLISLLEV LSGDSLPREK<br>GRMRFHKLQN<br>VQIALDYLRH<br>RQVKLVNIRN<br>DDIADGNPKL TLGLIWTIIL<br>HFQISDIQVS GQSEDMTAKE<br>KLLLWSQRMV<br>EGYQGLRCDN<br>FTSSWRDGRL FNAIIHRHKP<br>LLIDMNKVYR<br>QTNLENLDQA<br>FSVAERDLGV<br>TRLLDPEDVD VPQPDEKSII<br>TYVSSLYDAM<br>PRVPDVQDGV<br>RANELQLRWQ<br>EYRELVLLLL<br>QWMRHHTAAF<br>EERRFPSSFE EIEILWSQFL<br>KFKEMELPAK<br>EADKNRSKGI<br>YQSLEGAVQA<br>GQLKVPPGYH<br>PLDVEKEWGK<br>LHVAILEREK QLRSEFERLE<br>CLQRIVTKLQ |

[0603]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | MEAGLCEEQL<br>NQADALLQSD<br>VRLLAAGKVP<br>QRAGEVERDL<br>DKADSMIRLL<br>FNDVQTLKDG<br>RHPQGEQMYR<br>RVYRLHERLV AIRTEYNLRL<br>KAGVAAPATQ<br>VAQVTLQSVQ<br>RRPELEDSTL<br>RYLQDLLAWV<br>EENQHRVDGA<br>EWGVDLPSVE<br>AQLGSHRGLH QSIEEFRAKI<br>ERARSDEGQL<br>SPATRGAYRD<br>CLGRLDLQYA<br>KLLNSSKARL RSLESLHSFV<br>AAATKELMWL<br>NEKEEEEVGF<br>DWSDRNTNMT<br>AKKESYSALM<br>RELELKEKKI<br>KELQNAGDRL<br>LREDHPARPT<br>VESFQAALQT<br>QWSWMLQLCC<br>CIEAHLKENA AYFQFFSDVR<br>EAEGQLQKLQ<br>EALRRKYSCD<br>RSATVTRLED<br>LLQDAQDEKE<br>QLNEYKGHLS<br>GLAKRAKAVV<br>QLKPRHPAHP<br>MRGRLPLLAV<br>CDYKQVEVTV<br>HKGDECQLVG<br>PAQPSHWKVL SSSGSEAAVP<br>SVCFLVPPPN QEAQEAVTRL<br>EAQHQALVTL<br>WHQLHVDMKS<br>LLAWQSLRRD |

[0604]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | VQLIRSWSLA TFRTLKPEEQ<br>RQALHSLELH<br>YQAFLRDSQD<br>AGGFGPEDRL<br>MAEREYGSCS<br>HHYQQLLQSL<br>EQGAQEESRC QRCISELKDI<br>RLQLEACETR<br>TVHRLRLPLD<br>KEPARECAQR<br>IAEQQKAQAE<br>VEGLGKGVAR<br>LSAEAEKVLA LPEPSPAAPT<br>LRSELELTLG KLEQVRSLSA<br>IYLEKLKTIS LVIRGTQGAE<br>EVLRAHEEQL<br>KEAQAVPATL PELEATKASL<br>KKLRAQAEAQ<br>QPTFDALRDE<br>LRGAQEVGER<br>LQQRHGERDV<br>EVERWRERVA<br>QLLERWQAVL<br>AQTDVRQREL<br>EQLGRQLRYY<br>RESADPLGAW<br>LQDARRRQEQ<br>IQAMPLADSQ<br>AVREQLRQEQ ALLEEIERHG<br>EKVEECQRFA<br>KQYINAIKDY<br>ELQLVTYKAQ<br>LEPVASPAKK PKVQSGSESV<br>IQEYVDLRTH YSELTTLTSQ<br>YIKFISETLR RMEEEERLAE<br>QQRAEERERL<br>AEVEAALEKQ<br>RQLAEAHAQA<br>KAQAEREAKE<br>LQQRMQEEVV<br>RREEAAVDAQ<br>QQKRSIQEEL QQLRQSSEAE<br>IQAKARQAEA AERSRLRIEE<br>EIRVVRLQLE ATERQRGGAE |

[0605]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | GELQALRARA |
| | | | | | EEAEAQKRQA |
| | | | | | QEEAERLRRQ |
| | | | | | VQDESQRKRQ |
| | | | | | AEVELASRVK |
| | | | | | AEAEAAREKQ |
| | | | | | RALQALEELR |
| | | | | | LQAEEAERRL |
| | | | | | RQAEVERARQ |
| | | | | | VQVALETAQR |
| | | | | | SAEAELQSKR ASFAEKTAQL |
| | | | | | ERSLQEEHVA |
| | | | | | VAQLREEAER |
| | | | | | RAQQQAEAER |
| | | | | | AREEAERELE |
| | | | | | RWQLKANEAL |
| | | | | | RLRLQAEEVA |
| | | | | | QQKSLAQAEA |
| | | | | | EKQKEEAERE |
| | | | | | ARRRGKAEEQ |
| | | | | | AVRQRELAEQ |
| | | | | | ELEKQRQLAE |
| | | | | | GTAQQRLAAE |
| | | | | | QELIRLRAET EQGEQQRQLL |
| | | | | | EEELARLQRE |
| | | | | | AAAATQKRQE |
| | | | | | LEAELAKVRA |
| | | | | | EMEVLLASKA |
| | | | | | RAEEESRSTS EKSKQRLEAE |
| | | | | | AGRFRELAEE |
| | | | | | AARLRALAEE |
| | | | | | AKRQRQLAEE |
| | | | | | DAARQRAEAE |
| | | | | | RVLAEKLAAI GEATRLKTEA |
| | | | | | EIALKEKEAE |
| | | | | | NERLRRLAED |
| | | | | | EAFQRRRLEE |
| | | | | | QAAQHKADIE |
| | | | | | ERLAQLRKAS |
| | | | | | DSELERQKGL |
| | | | | | VEDTLRQRRQ |
| | | | | | VEEEILALKA |
| | | | | | SFEKAAAGKA ELELELGRIR |
| | | | | | SNAEDTLRSK |

[0606]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | EQAELEAARQ |
| | | | | | RQLAAEEERR |
| | | | | | RREAEERVQK |
| | | | | | SLAAEEEAAR |
| | | | | | QRKAALEEVE |
| | | | | | RLKAKVEEAR |
| | | | | | RLRERAEQES |
| | | | | | ARQLQLAQEA |
| | | | | | AQKRLQAEEK |
| | | | | | AHAFAVQQKE |
| | | | | | QELQQTLQQE |
| | | | | | QSVLDQLRGE |
| | | | | | AEAARRAAEE |
| | | | | | AEEARVQAER |
| | | | | | EAAQSRRQVE |
| | | | | | EAERLKQSAE |
| | | | | | EQAQARAQAQ |
| | | | | | AAAEKLRKEA |
| | | | | | EQEAARRAQA |
| | | | | | EQAALRQKQA |
| | | | | | ADAEMEKHKK |
| | | | | | FAEQTLRQKA |
| | | | | | QVEQELTTLR |
| | | | | | LQLEETDHQK |
| | | | | | NLLDEELQRL |
| | | | | | KAEATEAARQ |
| | | | | | RSQVEEELFS |
| | | | | | VRVQMEELSK |
| | | | | | LKARIEAENR ALILRDKDNT |
| | | | | | QRFLQEEAEK |
| | | | | | MKQVAEEAAR |
| | | | | | LSVAAQEAAR |
| | | | | | LRQLAEEDLA |
| | | | | | QQRALAEKML |
| | | | | | KEKMQAVQEA |
| | | | | | TRLKAEAELL |
| | | | | | QQQKELAQEQ |
| | | | | | ARRLQEDKEQ |
| | | | | | MAQQLAEETQ |
| | | | | | GFQRTLEAER |
| | | | | | QRQLEMSAEA |
| | | | | | ERLKLRVAEM |
| | | | | | SRAQARAEED |
| | | | | | AQRFRKQAEE |

[0607]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | IGEKLHRTEL ATQEKVTLVQ<br>TLEIQRQQSD HDAERLREAI<br>AELEREKEKL<br>QQEAKLLQLK<br>SEEMQTVQQE<br>QLLQETQALQ<br>QSFLSEKDSL LQRERFIEQE<br>KAKLEQLFQD<br>EVAKAQQLRE<br>EQQRQQQQME<br>QERQRLVASM<br>EEARRRQHEA<br>EEGVRRKQEE<br>LQQLEQQRRQ<br>QEELLAEENQ<br>RLREQLQLLE<br>EQHRAALAHS<br>EEVTASQVAA<br>TKTLPNGRDA<br>LDGPAAEAEP<br>EHSFDGLRRK<br>VSAQRLQEAG ILSAEELQRL<br>AQGHTTVDEL<br>ARREDVRHYL<br>QGRSSIAGLL LKATNEKLSV<br>YAALQRQLLS PGTALILLEA<br>QAASGFLLDP<br>VRNRRLTVNE<br>AVKEGVVGPE<br>LHHKLLSAER<br>AVTGYKDPYT<br>GQQISLFQAM<br>QKGLIVREHG IRLLEAQIAT<br>GGVIDPVHSH<br>RVPVDVAYRR<br>GYFDEEMNRV<br>LADPSDDTKG<br>FFDPNTHENL<br>TYLQLLERCV EDPETGLCLL<br>PLTDKAAKGG<br>ELVYTDSEAR<br>DVFEKATVSA<br>PFGKFQGKTV TIWEIINSEY<br>FTAEQRRDLL RQFRTGRITV |

[0608]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | EKIIKIIITV VEEQEQKGRL<br>CFEGLRSLVP AAELLESRVI<br>DRELYQQLQR<br>GERSVRDVAE<br>VDTVRRALRG<br>ANVIAGVWLE<br>EAGQKLSIYN<br>ALKKDLLPSD<br>MAVALLEAQA GTGHIIDPAT<br>SARLTVDEAV<br>RAGLVGPEFH<br>EKLLSAEKAV<br>TGYRDPYTGQ<br>SVSLFQALKK GLIPREQGLR<br>LLDAQLSTGG IVDPSKSHRV<br>PLDVACARGC<br>LDEETSRALS<br>APRADAKAYS<br>DPSTGEPATY GELQQRCRPD<br>QLTGLSLLPL SEKAARARQE<br>ELYSELQARE TFEKTPVEVP<br>VGGFKGRTVT<br>VWELISSEYF TAEQRQELLR<br>QFRTGKVTVE KVIKILITIV<br>EEVETLRQER LSFSGLRAPV<br>PASELLASGV LSRAQFEQLK<br>DGKTTVKDLS<br>ELGSVRTLLQ GSGCLAGIYL<br>EDTKEKVSIY<br>EAMRRGLLRA<br>TTAALLLEAQ<br>AATGFLVDPV<br>RNQRLYVHEA<br>VKAGVVGPEL<br>HEQLLSAEKA<br>VTGYRDPYSG<br>STISLFQAMQ KGLVLRQHGI<br>RLLEAQIATG GIIDPVHSHR<br>VPVDVAYQRG<br>YFSEEMNRVL<br>ADPSDDTKGF<br>FDPNTHENLT<br>YRQLLERCVE<br>DPETGLRLLP |

[0609]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | LKGAEKAEVV<br>ETTQVYTEEE TRRAFEETQI<br>DIPGGGSHGG<br>STMSLWEVMQ<br>SDLIPEEQRA<br>QLMADFQAGR VTKERMIIII<br>IEIIEKTEII RQQGLASYDY<br>VRRRLTAEDL FEARIISLET<br>YNLLREGTRS<br>LREALEAESA<br>WCYLYGTGSV<br>AGVYLPGSRQ<br>TLSIYQALKK GLLSAEVARL<br>LLEAQAATGF<br>LLDPVKGERL<br>TVDEAVRKGL<br>VGPELHDRLL<br>SAERAVTGYR DPYTEQTISL<br>FQAMKKELIP TEEALRLLDA<br>QLATGGIVDP RLGFHLPLEV<br>AYQRGYLNKD<br>THDQLSEPSE VRSYVDPSTD<br>ERLSYTQLLR<br>RCRRDDGTGQ<br>LLLPLSDARK LTFRGLRKQI<br>TMEELVRSQV<br>MDEATALQLR EGLTSIEEVT<br>KNLQKFLEGT<br>SCIAGVFVDA<br>TKERLSVYQA<br>MKKGIIRPGT AFELLEAQAA<br>TGYVIDPIKG LKLTVEEAVR<br>MGIVGPEFKD<br>KLLSAERAVT<br>GYKDPYSGKL<br>ISLFQAMKKG LILKDHGIRL<br>LEAQIATGGI IDPEESHRLP<br>VEVAYKRGLF<br>DEEMNEILTD PSDDTKGFFD<br>PNTEENLTYL QLMERCITDP<br>QTGLCLLPLK<br>EKKRERKTSS<br>KSSVRKRRVV<br>IVDPETGKEM |

[0610]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | SVYEAYRKGL<br>IDHQTYLELS EQECEWEEIT<br>ISSSDGVVKS MIIDRRSGRQ<br>YDIDDAIAKN LIDRSALDQY<br>RAGTLSITEF<br>ADMLSGNAGG<br>FRSRSSSVGS SSSYPISPAV<br>SRTQLASWSD<br>PTEETGPVAG ILDTETLEKV<br>SITEAMHRNL VDNITGQRLL<br>EAQACTGGII DPSTGERFPV<br>TDAVNKGLVD<br>KIMVDRINLA<br>QKAFCGFEDP<br>RTKTKMSAAQ<br>ALKKGWLYYE<br>AGQRFLEVQY LTGGLIEPDT<br>PGRVPLDEAL<br>QRGTVDARTA<br>QKLRDVGAYS<br>KYLTCPKTKL<br>KISYKDALDR<br>SMVEEGTGLR<br>LLEAAAQSTK<br>GYYSPYSVSG<br>SGSTAGSRTG SRTGSRAGSR<br>RGSFDATGSG FSMTFSSSSY<br>SSSGYGRRYA SGSSASLGGP<br>ESAVA |
| | 75 | PLEC | 9 | Q15149-9 | Entry 版本224(2019年9月18日)<br>序列版本3(2008年10月14日) | MAGPLPDEQD<br>FIQAYEEVRE<br>KYKDERDRVQ<br>KKTFTKWVNK<br>HLIKAQRHIS DLYEDLRDGH<br>NLISLLEVLS GDSLPREKGR<br>MRFHKLQNVQ<br>IALDYLRHRQ<br>VKLVNIRNDD IADGNPKLTL<br>GLIWTIILHF QISDIQVSGQ<br>SEDMTAKEKL<br>LLWSQRMVEG<br>YQGLRCDNFT<br>SSWRDGRLFN AIIHRHKPLL<br>IDMNKVYRQT |

[0611]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | NLENLDQAFS |
| | | | | | VAERDLGVTR |
| | | | | | LLDPEDVDVP QPDEKSIITY |
| | | | | | VSSLYDAMPR |
| | | | | | VPDVQDGVRA |
| | | | | | NELQLRWQEY |
| | | | | | RELVLLLLQW |
| | | | | | MRHHTAAFEE RRFPSSFEEI |
| | | | | | EILWSQFLKF KEMELPAKEA |
| | | | | | DKNRSKGIYQ |
| | | | | | SLEGAVQAGQ |
| | | | | | LKVPPGYHPL |
| | | | | | DVEKEWGKLH |
| | | | | | VAILEREKQL RSEFERLECL |
| | | | | | QRIVTKLQME |
| | | | | | AGLCEEQLNQ |
| | | | | | ADALLQSDVR |
| | | | | | LLAAGKVPQR |
| | | | | | AGEVERDLDK |
| | | | | | ADSMIRLLFN |
| | | | | | DVQTLKDGRH |
| | | | | | PQGEQMYRRV |
| | | | | | YRLHERLVAI RTEYNLRLKA |
| | | | | | GVAAPATQVA |
| | | | | | QVTLQSVQRR |
| | | | | | PELEDSTLRY |
| | | | | | LQDLLAWVEE |
| | | | | | NQHRVDGAEW |
| | | | | | GVDLPSVEAQ |
| | | | | | LGSHRGLHQS IEEFRAKIER |
| | | | | | ARSDEGQLSP |
| | | | | | ATRGAYRDCL |
| | | | | | GRLDLQYAKL |
| | | | | | LNSSKARLRS LESLHSFVAA |
| | | | | | ATKELMWLNE |
| | | | | | KEEEEVGFDW |
| | | | | | SDRNTNMTAK |
| | | | | | KESYSALMRE |
| | | | | | LELKEKKIKE |
| | | | | | LQNAGDRLLR |
| | | | | | EDHPARPTVE |
| | | | | | SFQAALQTQW |
| | | | | | SWMLQLCCCI |
| | | | | | EAHLKENAAY |

[0612]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | FQFFSDVREA |
| | | | | | EGQLQKLQEA |
| | | | | | LRRKYSCDRS |
| | | | | | ATVTRLEDLL |
| | | | | | QDAQDEKEQL |
| | | | | | NEYKGHLSGL |
| | | | | | AKRAKAVVQL |
| | | | | | KPRHPAHPMR |
| | | | | | GRLPLLAVCD |
| | | | | | YKQVEVTVHK |
| | | | | | GDECQLVGPA |
| | | | | | QPSHWKVLSS |
| | | | | | SGSEAAVPSV CFLVPPPNQE |
| | | | | | AQEAVTRLEA |
| | | | | | QHQALVTLWH |
| | | | | | QLHVDMKSLL |
| | | | | | AWQSLRRDVQ |
| | | | | | LIRSWSLATF RTLKPEEQRQ |
| | | | | | ALHSLELHYQ |
| | | | | | AFLRDSQDAG |
| | | | | | GFGPEDRLMA |
| | | | | | EREYGSCSHH |
| | | | | | YQQLLQSLEQ |
| | | | | | GAQEESRCQR CISELKDIRL |
| | | | | | QLEACETRTV |
| | | | | | HRLRLPLDKE PARECAQRIA |
| | | | | | EQQKAQAEVE |
| | | | | | GLGKGVARLS |
| | | | | | AEAEKVLALP EPSPAAPTLR |
| | | | | | SELELTLGKL EQVRSLSAIY |
| | | | | | LEKLKTISLV IRGTQGAEEV |
| | | | | | LRAHEEQLKE AQAVPATLPE |
| | | | | | LEATKASLKK |
| | | | | | LRAQAEAQQP |
| | | | | | TFDALRDELR |
| | | | | | GAQEVGERLQ |
| | | | | | QRHGERDVEV |
| | | | | | ERWRERVAQL |
| | | | | | LERWQAVLAQ |
| | | | | | TDVRQRELEQ |
| | | | | | LGRQLRYYRE |
| | | | | | SADPLGAWLQ |
| | | | | | DARRRQEQIQ |
| | | | | | AMPLADSQAV |

[0613]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | REQLRQEQAL<br>LEEIERHGEK<br>VEECQRFAKQ YINAIKDYEL<br>QLVTYKAQLE<br>PVASPAKKPK VQSGSESVIQ<br>EYVDLRTHYS ELTTLTSQYI<br>KFISETLRRM EEEERLAEQQ<br>RAEERERLAE<br>VEAALEKQRQ<br>LAEAHAQAKA<br>QAEREAKELQ<br>QRMQEEVVRR<br>EEAAVDAQQQ<br>KRSIQEELQQ LRQSSEAEIQ<br>AKARQAEAAE RSRLRIEEEI<br>RVVRLQLEAT<br>ERQRGGAEGE<br>LQALRARAEE<br>AEAQKRQAQE<br>EAERLRRQVQ<br>DESQRKRQAE<br>VELASRVKAE<br>AEAAREKQRA<br>LQALEELRLQ<br>AEEAERRLRQ<br>AEVERARQVQ<br>VALETAQRSA<br>EAELQSKRAS<br>FAEKTAQLER SLQEEHVAVA<br>QLREEAERRA<br>QQQAEAERAR<br>EEAERELERW<br>QLKANEALRL<br>RLQAEEVAQQ<br>KSLAQAEAEK<br>QKEEAEREAR<br>RRGKAEEQAV<br>RQRELAEQEL<br>EKQRQLAEGT<br>AQQRLAAEQE<br>LIRLRAETEQ GEQQRQLLEE<br>ELARLQREAA<br>AATQKRQELE<br>AELAKVRAEM |

[0614]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | EVLLASKARA EEESRSTSEK |
| | | | | | SKQRLEAEAG |
| | | | | | RFRELAEEAA |
| | | | | | RLRALAEEAK |
| | | | | | RQRQLAEEDA |
| | | | | | ARQRAEAERV |
| | | | | | LAEKLAAIGE ATRLKTEAEI |
| | | | | | ALKEKEAENE |
| | | | | | RLRRLAEDEA |
| | | | | | FQRRRLEEQA |
| | | | | | AQHKADIEER |
| | | | | | LAQLRKASDS |
| | | | | | ELERQKGLVE |
| | | | | | DTLRQRRQVE EEILALKASF |
| | | | | | EKAAAGKAEL |
| | | | | | ELELGRIRSN AEDTLRSKEQ |
| | | | | | AELEAARQRQ |
| | | | | | LAAEEERRRR |
| | | | | | EAEERVQKSL |
| | | | | | AAEEEAARQR |
| | | | | | KAALEEVERL |
| | | | | | KAKVEEARRL |
| | | | | | RERAEQESAR |
| | | | | | QLQLAQEAAQ |
| | | | | | KRLQAEEKAH |
| | | | | | AFAVQQKEQE |
| | | | | | LQQTLQQEQS |
| | | | | | VLDQLRGEAE |
| | | | | | AARRAAEEAE |
| | | | | | EARVQAEREA |
| | | | | | AQSRRQVEEA |
| | | | | | ERLKQSAEEQ |
| | | | | | AQARAQAQAA |
| | | | | | AEKLRKEAEQ |
| | | | | | EAARRAQAEQ |
| | | | | | AALRQKQAAD |
| | | | | | AEMEKHKKFA |
| | | | | | EQTLRQKAQV |
| | | | | | EQELTTLRLQ |
| | | | | | LEETDHQKNL |
| | | | | | LDEELQRLKA |
| | | | | | EATEAARQRS |
| | | | | | QVEEELFSVR |
| | | | | | VQMEELSKLK |

[0615]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | ARIEAENRAL |
| | | | | | ILRDKDNTQR |
| | | | | | FLQEEAEKMK |
| | | | | | QVAEEAARLS |
| | | | | | VAAQEAARLR |
| | | | | | QLAEEDLAQQ |
| | | | | | RALAEKMLKE |
| | | | | | KMQAVQEATR |
| | | | | | LKAEAELLQQ |
| | | | | | QKELAQEQAR |
| | | | | | RLQEDKEQMA |
| | | | | | QQLAEETQGF |
| | | | | | QRTLEAERQR |
| | | | | | QLEMSAEAER |
| | | | | | LKLRVAEMSR |
| | | | | | AQARAEEDAQ |
| | | | | | RFRKQAEEIG EKLHRTELAT |
| | | | | | QEKVTLVQTL |
| | | | | | EIQRQQSDHD AERLREAIAE |
| | | | | | LEREKEKLQQ |
| | | | | | EAKLLQLKSE |
| | | | | | EMQTVQQEQL |
| | | | | | LQETQALQQS |
| | | | | | FLSEKDSLLQ RERFIEQEKA |
| | | | | | KLEQLFQDEV |
| | | | | | AKAQQLREEQ |
| | | | | | QRQQQQMEQE |
| | | | | | RQRLVASMEE |
| | | | | | ARRRQHEAEE |
| | | | | | GVRRKQEELQ |
| | | | | | QLEQQRRQQE |
| | | | | | ELLAEENQRL |
| | | | | | REQLQLLEEQ |
| | | | | | HRAALAHSEE |
| | | | | | VTASQVAATK |
| | | | | | TLPNGRDALD |
| | | | | | GPAAEAEPEH |
| | | | | | SFDGLRRKVS |
| | | | | | AQRLQEAGIL |
| | | | | | SAEELQRLAQ |
| | | | | | GHTTVDELAR |
| | | | | | REDVRHYLQG |
| | | | | | RSSIAGLLLK ATNEKLSVYA |
| | | | | | ALQRQLLSPG TALILLEAQA |

[0616]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | ASGFLLDPVR<br>NRRLTVNEAV<br>KEGVVGPELH<br>HKLLSAERAV<br>TGYKDPYTGQ<br>QISLFQAMQK GLIVREHGIR<br>LLEAQIATGG VIDPVHSHRV<br>PVDVAYRRGY<br>FDEEMNRVLA<br>DPSDDTKGFF<br>DPNTHENLTY<br>LQLLERCVED PETGLCLLPL<br>TDKAAKGGEL<br>VYTDSEARDV<br>FEKATVSAPF GKFQGKTVTI<br>WEIINSEYFT AEQRRDLLRQ<br>FRTGRITVEK IIKIIITVVE<br>EQEQKGRLCF<br>EGLRSLVPAA ELLESRVIDR<br>ELYQQLQRGE<br>RSVRDVAEVD<br>TVRRALRGAN<br>VIAGVWLEEA<br>GQKLSIYNAL<br>KKDLLPSDMA<br>VALLEAQAGT GHIIDPATSA<br>RLTVDEAVRA<br>GLVGPEFHEK<br>LLSAEKAVTG<br>YRDPYTGQSV<br>SLFQALKKGL IPREQGLRLL<br>DAQLSTGGIV DPSKSHRVPL<br>DVACARGCLD<br>EETSRALSAP<br>RADAKAYSDP<br>STGEPATYGE<br>LQQRCRPDQL TGLSLLPLSE<br>KAARARQEEL<br>YSELQARETF<br>EKTPVEVPVG<br>GFKGRTVTVW ELISSEYFTA<br>EQRQELLRQF<br>RTGKVTVEKV IKILITIVEE<br>VETLRQERLS FSGLRAPVPA |

[0617]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | SELLASGVLS<br>RAQFEQLKDG<br>KTTVKDLSEL<br>GSVRTLLQGS<br>GCLAGIYLED TKEKVSIYEA<br>MRRGLLRATT<br>AALLLEAQAA<br>TGFLVDPVRN<br>QRLYVHEAVK<br>AGVVGPELHE<br>QLLSAEKAVT<br>GYRDPYSGST<br>ISLFQAMQKG LVLRQHGIRL<br>LEAQIATGGI IDPVHSHRVP<br>VDVAYQRGYF<br>SEEMNRVLAD<br>PSDDTKGFFD<br>PNTHENLTYR<br>QLLERCVEDP ETGLRLLPLK<br>GAEKAEVVET<br>TQVYTEEETR RAFEETQIDI<br>PGGGSHGGST<br>MSLWEVMQSD<br>LIPEEQRAQL<br>MADFQAGRVT KERMIIIIIE<br>IIEKTEIIRQ QGLASYDYVR<br>RRLTAEDLFE ARIISLETYN<br>LLREGTRSLR<br>EALEAESAWC<br>YLYGTGSVAG<br>VYLPGSRQTL<br>SIYQALKKGL LSAEVARLLL<br>EAQAATGFLL<br>DPVKGERLTV<br>DEAVRKGLVG<br>PELHDRLLSA<br>ERAVTGYRDP YTEQTISLFQ<br>AMKKELIPTE<br>EALRLLDAQL ATGGIVDPRL<br>GFHLPLEVAY<br>QRGYLNKDTH<br>DQLSEPSEVR SYVDPSTDER<br>LSYTQLLRRC<br>RRDDGTGQLL |

[0618]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | LPLSDARKLT FRGLRKQITM EELVRSQVMD EATALQLREG LTSIEEVTKN LQKFLEGTSC IAGVFVDATK ERLSVYQAMK KGIIRPGTAF ELLEAQAATG YVIDPIKGLK LTVEEAVRMG IVGPEFKDKL LSAERAVTGY KDPYSGKLIS LFQAMKKGLI LKDHGIRLLE AQIATGGIID PEESHRLPVE VAYKRGLFDE EMNEILTDPS DDTKGFFDPN TEENLTYLQL MERCITDPQT GLCLLPLKEK KRERKTSSKS SVRKRRVVIV DPETGKEMSV YEAYRKGLID HQTYLELSEQ ECEWEEITIS SSDGVVKSMI IDRRSGRQYD IDDAIAKNLI DRSALDQYRA GTLSITEFAD MLSGNAGGFR SRSSSVGSSS SYPISPAVSR TQLASWSDPT EETGPVAGIL DTETLEKVSI TEAMHRNLVD NITGQRLLEA QACTGGIIDP STGERFPVTD AVNKGLVDKI MVDRINLAQK AFCGFEDPRT KTKMSAAQAL KKGWLYYEAG QRFLEVQYLT GGLIEPDTPG RVPLDEALQR GTVDARTAQK LRDVGAYSKY LTCPKTKLKI SYKDALDRSM VEEGTGLRLL EAAAQSTKGY YSPYSVSGSG STAGSRTGSR TGSRAGSRRG SFDATGSGFS MTFSSSSYSS SGYGRRYASG SSASLGGPES AVA |
| 76 | ACSLI | 1 | P33121 | Entry 版 本 | MQAHELFRYF |

[0619]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 186(2019年9月18日)<br>序列版本1(1993年10月1日) | RMPELVDFRQ<br>YVRTLPTNTL<br>MGFGAFAALT<br>TFWYATRPKP<br>LKPPCDLSMQ<br>SVEVAGSGGA<br>RRSALLDSDE<br>PLVYFYDDVT TLYEGFQRGI<br>QVSNNGPCLG<br>SRKPDQPYEW<br>LSYKQVAELS ECIGSALIQK<br>GFKTAPDQFI GIFAQNRPEW<br>VIIEQGCFAY SMVIVPLYDT<br>LGNEAITYIV NKAELSLVFV<br>DKPEKAKLLL<br>EGVENKLIPG LKIIVVMDAY<br>GSELVERGQR<br>CGVEVTSMKA<br>MEDLGRANRR<br>KPKPPAPEDL AVICFTSGTT<br>GNPKGAMVTH<br>RNIVSDCSAF VKATENTVNP<br>CPDDTLISFL PLAHMFERVV<br>ECVMLCHGAK<br>IGFFQGDIRL LMDDLKVLQP<br>TVFPVVPRLL<br>NRMFDRIFGQ<br>ANTTLKRWLL<br>DFASKRKEAE LRSGIIRNNS<br>LWDRLIFHKV<br>QSSLGGRVRL<br>MVTGAAPVSA<br>TVLTFLRAAL<br>GCQFYEGYGQ<br>TECTAGCCLT<br>MPGDWTAGHV<br>GAPMPCNLIK<br>LVDVEEMNYM<br>AAEGEGEVCV<br>KGPNVFQGYL<br>KDPAKTAEAL<br>DKDGWLHTGD<br>IGKWLPNGTL KIIDRKKHIF<br>KLAQGEYIAP EKIENIYMRS |

[0620]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | EPVAQVFVHG ESLQAFLIAI<br>VVPDVETLCS<br>WAQKRGFEGS<br>FEELCRNKDV<br>KKAILEDMVR<br>LGKDSGLKPF EQVKGITLHP<br>ELFSIDNGLL TPTMKAKRPE<br>LRNYFRSQID DLYSTIK |
| 77 | ACSLI | 2 | P33121-2 | Entry 版本186(2019年9月18日)<br>序列版本1(1993年10月1日) | MQAHELFRYF<br>RMPELVDFRQ<br>YVRTLPTNTL<br>MGFGAFAALT<br>TFWYATRPKP<br>LKPPCDLSMQ<br>SVEVAGSGGA<br>RRSALLDSDE<br>PLVYFYDDVT TLYEGFQRGI<br>QVSNNGPCLG<br>SRKPDQPYEW<br>LSYKQVAELS ECIGSALIQK<br>GFKTAPDQFI GIFAQNRPEW<br>VIIEQGCFAY SMVIVPLYDT<br>LGNEAITYIV NKAELSLVFV<br>DKPEKAKLLL<br>EGVENKLIPG LKIIVVMDAY<br>GSELVERGQR<br>CGVEVTSMKA<br>MEDLGRANRR<br>KPKPPAPEDL AVICFTSGTT<br>GNPKGAMVTH<br>RNIVSDCSAF VKATENTVNP<br>CPDDTLISFL PLAHMFERVV<br>ECVMLCHGAK<br>IGFFQGDIRL LMDDLKVLQP<br>TVFPVVPRLL<br>NRMFDRIFGQ<br>ANTTLKRWLL<br>DFASKRKEAE LRSGIIRNNS<br>LWDRLIFHKV<br>QSSLGGRVRL<br>MVTGAAPVSA<br>TVLTFLRAAL<br>GCQFYEGYGQ<br>TECTAGCCLT |

[0621]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | MPGDWTAGHV<br>GAPMPCNLIK<br>LVDVEEMNYM<br>AAEGEGEGYL<br>KDPAKTAEAL<br>DKDGWLHTGD<br>IGKWLPNGTL KIIDRKKHIF<br>KLAQGEYIAP EKIENIYMRS<br>EPVAQVFVHG ESLQAFLIAI<br>VVPDVETLCS<br>WAQKRGFEGS<br>FEELCRNKDV<br>KKAILEDMVR<br>LGKDSGLKPF EQVKGITLHP<br>ELFSIDNGLL TPTMKAKRPE<br>LRNYFRSQID DLYSTIKV |
| 78 | ACSLI | 3 | P33121-3 | Entry 版本186(2019年9月18日)<br>序列版本1(1993年10月1日) | MQAHELFRYF<br>RMPELVDFRQ<br>YVRTLPTNTL<br>MGFGAFAALT<br>TFWYATRPKP<br>LKPPCDLSMQ<br>SVEVAGSGGA<br>RRSALLDSDE<br>PLVYFYDDVT TLYEGFQRGI<br>QVSNNGPCLG<br>SRKPDQPYEW<br>LSYKQVAELS ECIGSALIQK<br>GFKTAPDQFI GIFAQNRPEW<br>VIIEQGCFAY SMVIVPLYDT<br>LGNEAITYIV NKAELSLVFV<br>DKPEKAKLLL<br>EGVENKLIPG LKIIVVMDAY<br>GSELVERGQR<br>CGVEVTSMKA<br>MEDLGRANRR<br>KPKPPAPEDL AVICFTSGTT<br>GNPKGAMVTH<br>RNIVSDCSAF VKATEKALPL<br>SASDTHISYL PLAHIYEQLL<br>KCVMLCHGAK<br>IGFFQGDIRL LMDDLKVLQP<br>TVFPVVPRLL<br>NRMFDRIFGQ |

[0622]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | ANTTLKRWLL<br>DFASKRKEAE LRSGIIRNNS<br>LWDRLIFHKV<br>QSSLGGRVRL<br>MVTGAAPVSA<br>TVLTFLRAAL<br>GCQFYEGYGQ<br>TECTAGCCLT<br>MPGDWTAGHV<br>GAPMPCNLIK<br>LVDVEEMNYM<br>AAEGEGEVCV<br>KGPNVFQGYL<br>KDPAKTAEAL<br>DKDGWLHTGD<br>IGKWLPNGTL KIIDRKKHIF<br>KLAQGEYIAP EKIENIYMRS<br>EPVAQVFVHG ESLQAFLIAI<br>VVPDVETLCS<br>WAQKRGFEGS<br>FEELCRNKDV<br>KKAILEDMVR<br>LGKDSGLKPF EQVKGITLHP<br>ELFSIDNGLL TPTMKAKRPE<br>LRNYFRSQID DLYSTIKV |
| 79 | RAC1 | 1 | P63000 | Entry 版本 192(2019年9月18日)<br>序列版本 1(2004年8月31日) | MQAIKCVVVG<br>DGAVGKTCLL ISYTTNAFPG<br>EYIPTVFDNY<br>SANVMVDGKP<br>VNLGLWDTAG<br>QEDYDRLRPL SYPQTDVFLI<br>CFSLVSPASF<br>ENVRAKWYPE<br>VRHHCPNTPI ILVGTKLDLR<br>DDKDTIEKLK EKKLTPITYP<br>QGLAMAKEIG<br>AVKYLECSAL<br>TQRGLKTVFD EAIRAVLCPP<br>PVKKRKRKCL LL |
| 80 | RAC1 | 2 | P63000-2 | Entry 版本 192(2019年9月18日)<br>序列版本 | MQAIKCVVVG<br>DGAVGKTCLL ISYTTNAFPG<br>EYIPTVFDNY<br>SANVMVDGKP |

[0623]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 1(2004 年 8 月 31 日) | VNLGLWDTAG QEDYDRLRPL SYPQTVGETY GKDITSRGKD KPIADVFLIC FSLVSPASFE NVRAKWYPEV RHHCPNTPII LVGTKLDLRD DKDTIEKLKE KKLTPITYPQ GLAMAKEIGA VKYLECSALT QRGLKTVFDE AIRAVLCPPP VKKRKRKCLL L |
| 81 | PSMB2 | 1 | P49721 | Entry 版本 201(2019 年 9 月 18 日) 序列版本 1(1996 年 10 月 1 日) | MEYLIGIQGP DYVLVASDRV AASNIVQMKD DHDKMFKMSE KILLLCVGEA GDTVQFAEYI QKNVQLYKMR NGYELSPTAA ANFTRRNLAD CLRSRTPYHV NLLLAGYDEH EGPALYYMDY LAALAKAPFA AHGYGAFLTL SILDRYYTPT ISRERAVELL RKCLEELQKR FILNLPTFSV RIIDKNGIHD LDNISFPKQG S |
| 82 | GM2A | 1 | P17900 | Entry 版本 190(2019 年 9 月 18 日) 序列版本 4(2007 年 11 月 13 日) | MQSLMQAPLL IALGLLLAAP AQAHLKKPSQ LSSFSWDNCD EGKDPAVIRS LTLEPDPIIV PGNVTLSVMG STSVPLSSPL KVDLVLEKEV AGLWIKIPCT DYIGSCTFEH FCDVLDMLIP TGEPCPEPLR TYGLPCHCPF KEGTYSLPKS EFVVPDLELP SWLTTGNYRI ESVLSSSGKR LGCIKIAASL KGI |

[0624] 变体基因序列

[0625]

| SEQ ID NO. | 基因 | 登录No. | Ensembl Release No. |
|---|---|---|---|
| 83 | CAP37 | ENSG00000278624 | 98 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 84 | TAPBP | ENSG00000112493 | 98 |
| 85 | TAPBP | ENSG00000206281 | 98 |
| 86 | TAPBP | ENSG00000112493 | 98 |
| 87 | TAPBP | ENSG00000236490 | 98 |

## 实施例

[0626] 材料和方法

[0627] 干细胞衍生的中性粒细胞的分离

[0628] 根据标准技术合成干细胞衍生的嗜中性粒细胞(SCDN)，并在Ficoll分离后离体培养25天，以从十个一次性供体血沉棕黄白细胞锥中获得PBMC和CD34+分离物。将等分试样的SCDN($50\times10^6$/ml)在冷冻保存剂(DMSO中10％FBS)中在-80℃下冷冻。

[0629] 使用xCelligence测定评估癌杀灭活性(CKA)

[0630] 将SCDN解冻并倾析到完全Dulbecco's改良Eagle's培养基(DMEM)中，然后与胰腺癌(PANC-1)细胞和“健康的”乳腺上皮细胞(MCF-12F)(可从美国典型培养物保藏中心-英国(U.K.)，Guernsey，Ireland，Jersey和Liechtenstein，LGC Standards，Queens Road，Teddington，Middlesex TW11 OLY，UK商购获得)一起孵育72小时。通过xCelligence测定在整个72小时培养期间定期记录CKA。

[0631] 使用ACEABiosciences xCELLigence RTCA DP分析仪系统®，并遵循制造商的说明书。xCELLigence系统是实时细胞分析仪，允许通过测量电阻抗连续地无标记和动态监测细胞表型变化。该系统使用集成到组织培养E-板的每个孔底部中的叉指型金微电极来测量阻抗。阻抗测量结果显示为细胞指数(CI)值，提供关于细胞的生物状态的定量信息，包括活力。基于阻抗的细胞活力监测与细胞数量和基于MTT的读数相关。当嗜中性粒细胞用于诱导细胞毒性作用时，基于阻抗的细胞活力测量的动力学方面提供了必要的时间信息。特别地，xCELLigence系统还可以精确定位嗜中性粒细胞在细胞毒性和细胞死亡测定中实现其最大效果(在需要此类数据的情况中)的最佳时间点，如最低CL值所示。将6,000个癌细胞(PANC-1)或健康的非癌细胞(MCF-12F)置于16孔板的底部(该系统可以同时读取多达3块板)。将细胞加入孔后的前几个小时，阻抗快速增加。这是由细胞从悬浮液中脱落、沉积到电极上并形成粘着斑引起的。如果添加的细胞的初始数量低并且孔底上存在空的空间，则细胞将增殖，导致CI逐渐但稳定地增加。细胞达到汇合时，CI值达到稳定，这反映了本体介质可接近的电极表面积不再改变的事实。此时，将其称为“标准化点”，添加嗜中性粒细胞(60,000个细胞)(给出10:1的效应物:靶比率)并在37℃下孵育。使用简单的公式容易地计算细胞溶解的百分比：细胞溶解的百分比＝((细胞指数$_{无效应物}$-细胞指数$_{效应物}$)/细胞指数$_{无效应物}$)×100。

[0632] 将在添加后48小时证明了>80％CKA(对抗PANC-1)和<10％脱靶杀灭(即在添加后48小时杀灭<10％的“健康的”乳腺上皮细胞(MCF-12F))的SCDN指定为高CKA嗜中性粒细胞，并且证明了<51.5％CKA的细胞指定为低CKA对照嗜中性粒细胞。

[0633] 蛋白质组学分析

[0634] 将嗜中性粒细胞裂解并进行超声处理，并根据制造商的说明书(可从ThermoFisher，Waltham，MA商购获得，目录号：23225)使用Pierce二辛可宁酸(BCA)蛋白质测定进行分析以确定蛋白质浓度。通常，样品在<500μl中含有约20微克蛋白质。将样品消

化、脱盐和冻干，然后使用Thermo Q-Exactive(Orbitrap)Plus质谱仪(Thermo Scientific™)进行液相色谱和质谱(LC-MS/MS)。首先，层析分离溶液中的肽，较小的亲水性肽在第一级分中离开柱，并且较大的疏水性肽在2小时内最后离开。其次，强酸性pH2溶液确保所有肽都具有质子并因此被赋予正电荷，质谱仪仅允许给定级分的带正电荷的离子撞击检测器。Orbitrap装置在分离物和片段之间在约20Hz波动，因此首先定量给定质/荷比的最小“粘性”肽。波动与检测到的肽的强度成比例，从而提供每种细胞类型的蛋白质量。

[0635] 使用在线DAVID系统(Huang DW,Sherman BT,Lempicki RA.Bioinformatics enrichment tools:paths toward the comprehensive functional analysis of large gene lists.Nucleic Acids Res.2009;37:1-13.;和Huang DW,Sherman BT,Lempicki RA.Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources.Nat Protoc.2009;4:44-57)进行生物信息学。

[0636] 实施例1

[0637] 根据本文的材料和方法部分进行蛋白质组学分析。有利地，与低CKA对照相比时，许多蛋白质在高CKA嗜中性粒细胞中显著上调。

[0638] 与低CKA对照相比，以下蛋白质(和因此基因)上调：

[0639] S100A9、S100A8、ITGB1、CYBB、SYK、DOCK8、COMP、ATG7、SLC2A1、GZMK、CTSG、ATM、IKBKB、BCAP31、TAPBP、PERM、PLEC、ACSL1、RAC1、GM2A、CAP37和PSMB2。

[0640] 与低CKA对照相比，以下蛋白质(以及因此基因)下调：

[0641] ANXA1和PPP3CB。

[0642] 表1呈现了与典型的低CKA细胞相比在高CKA细胞中具有改变的表达的许多蛋白质。

[0643]

| 蛋白质 | log2(高 CKA/典型的) | p-值(t-检验) |
|---|---|---|
| GM2A | 1.943649 | 7.66E-06 |
| PLEC | 0.855651 | 0.000199 |
| CYBB | 1.609576 | 0.00024 |
| DOCK8 | 1.454172 | 0.000455 |
| ATG7 | 1.163505 | 0.000737 |
| SLC2A1 | 1.4505 | 0.001259 |
| S100A9 | 1.435349 | 0.001681 |
| ACSL1 | 1.065324 | 0.001746 |
| CTSG | 2.155855 | 0.002295 |
| PSMB2 | 1.058384 | 0.002481 |
| ATM | 2.011409 | 0.002754 |
| BCAP31 | 2.707073 | 0.003322 |
| S100A8 | 0.699763 | 0.003776 |
| ITGB1 | 1.143777 | 0.005138 |
| TAPBP | 1.277103 | 0.005596 |
| COMP | 0.99287 | 0.005695 |
| SYK | 1.722188 | 0.006851 |
| GZMK | 1.8696069 | 0.040591 |
| IKBKB | 2.2958852 | 0.017181 |
| PPP3CB | -1.36037 | 0.000127 |
| ANXA1 | -1.17725 | 0.000792 |

[0644]

| | | |
|---|---|---|
| PERM | 2.00962408 | 0.0379030 |
| RAC1 | 1.9456240 | 0.0100812 |
| CAP37 | 2.70390702 | 0.01459156 |

[0645] 许多蛋白质的结果在图2-6中以图形方式呈现,包括双向ANOVA统计分析。有利地,所述蛋白质水平(和因此基因表达水平)提供了用于鉴定和区分高CKA细胞与低CKA细胞的稳健手段。

[0646] 有利地,许多基因的表达(即在蛋白质水平)在高CKA细胞和低CKA细胞之间具有高度统计学显著性差异(例如GM2A),表明可以仅使用所示基因之一鉴定高CKA粒细胞。

[0647] 上述说明书中提及的所有出版物均通过引用并入本文。本发明所述的方法和系统的各种修改和变化对于本领域技术人员将是显而易见的,而没有脱离本发明的范围和精神。尽管已经结合具体的优选实施方案描述了本发明,但是应当理解,所要求保护的本发明不应不适当地限于这些具体实施方案。实际上,对于生物化学和生物技术或相关领域的技术人员显而易见的用于实施本发明的所述模式的各种修改旨在落入所附权利要求的范围内。

一般人群中不同类型的嗜中性粒细胞的分布。FSC-A，前向散射A；RB1，视网膜母细胞瘤蛋白1

图1

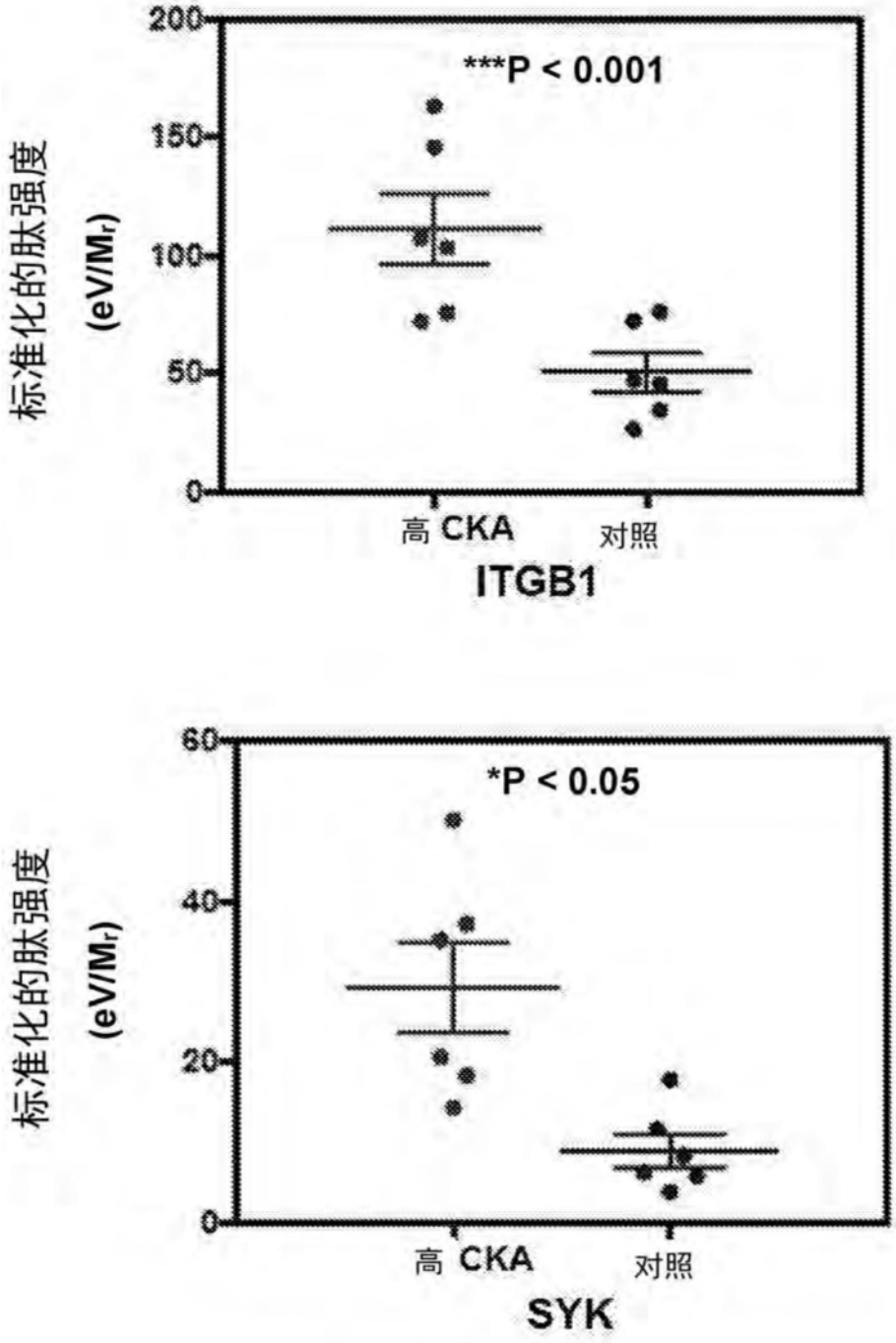
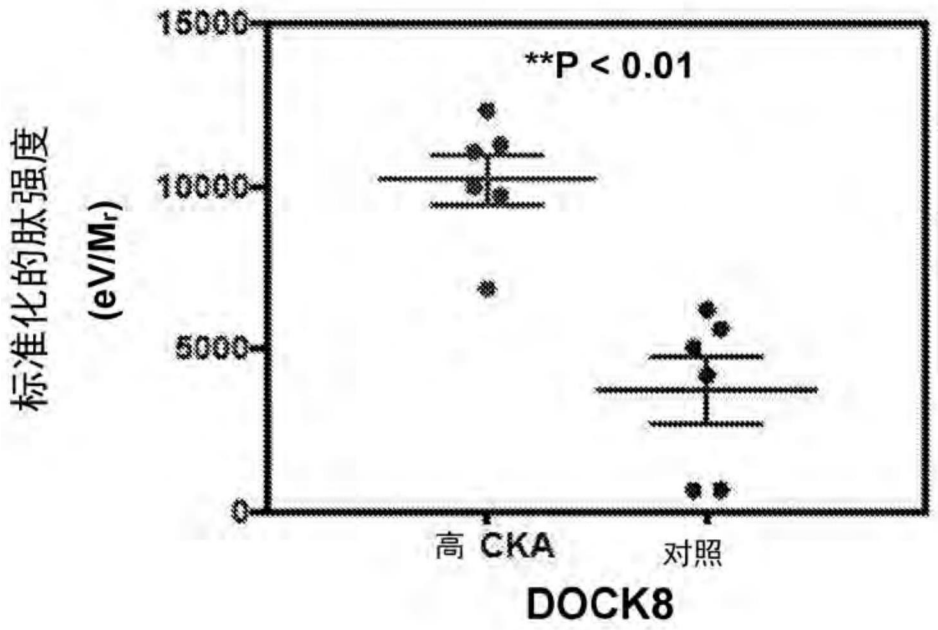

***P < 0.001
标准化的肽强度
(eV/Mr)
200
150
100
50
0
高 CKA
对照
ITGB1
*P < 0.05
标准化的肽强度
(eV/Mr)
60
40
20
0
高 CKA
对照
SYK

图2


15000
10000
5000
0
**P < 0.01
标准化的肽强度
(eV/Mr)
高 CKA
对照
DOCK8

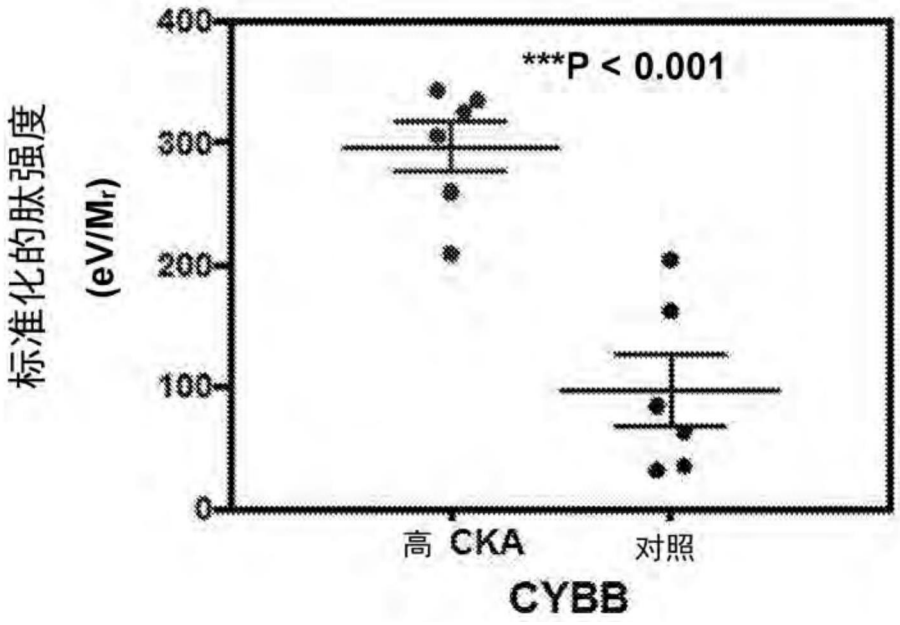

400
300
200
100
0
***P < 0.001
标准化的肽强度
(eV/Mr)
高 CKA
对照
CYBB

图2续

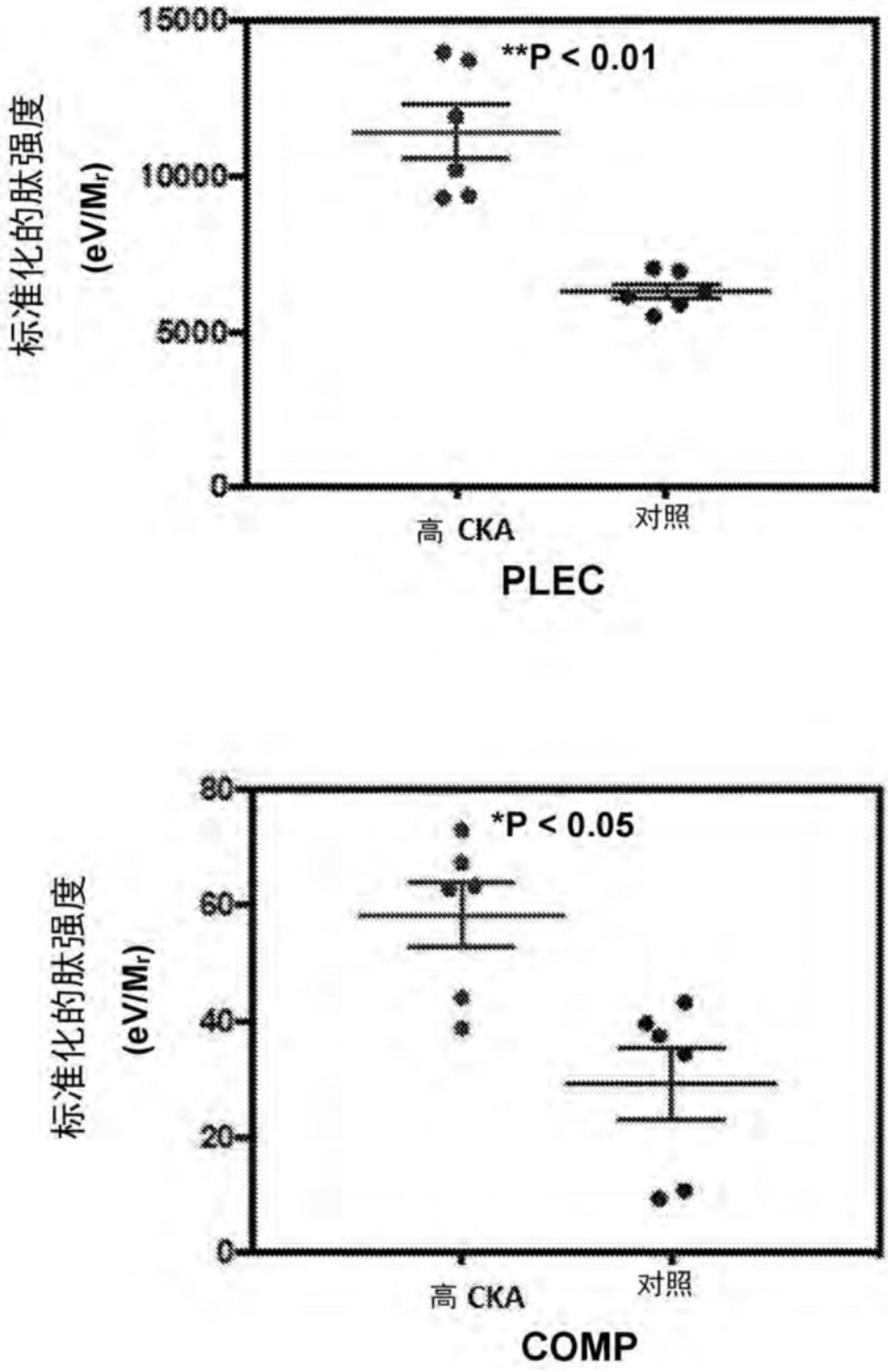

15000
10000
5000
0
标准化的肽强度
(eV/Mr)
**P < 0.01
高 CKA
对照
PLEC
80
60
40
20
0
*P < 0.05
高 CKA
对照
COMP

图3

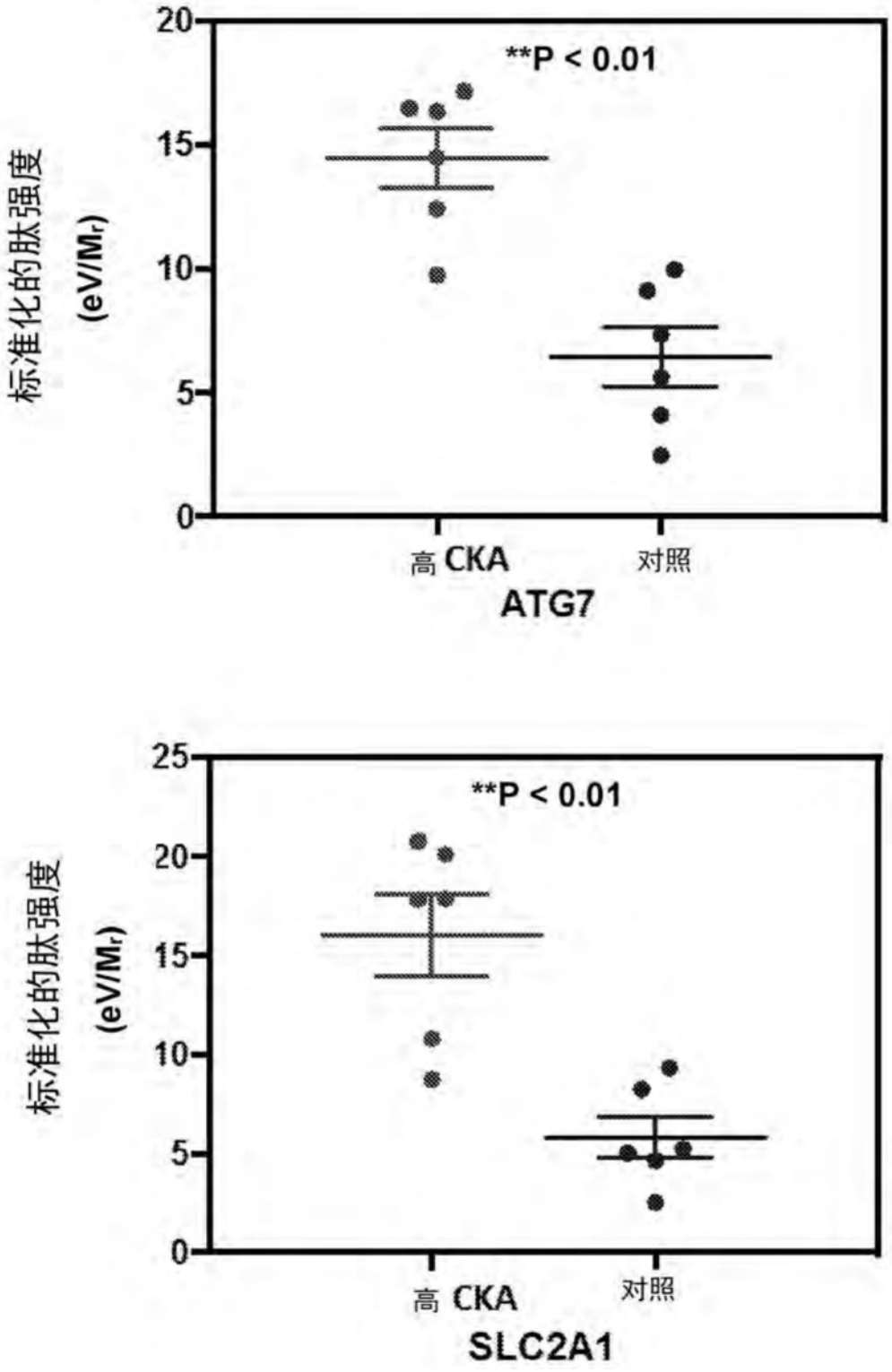
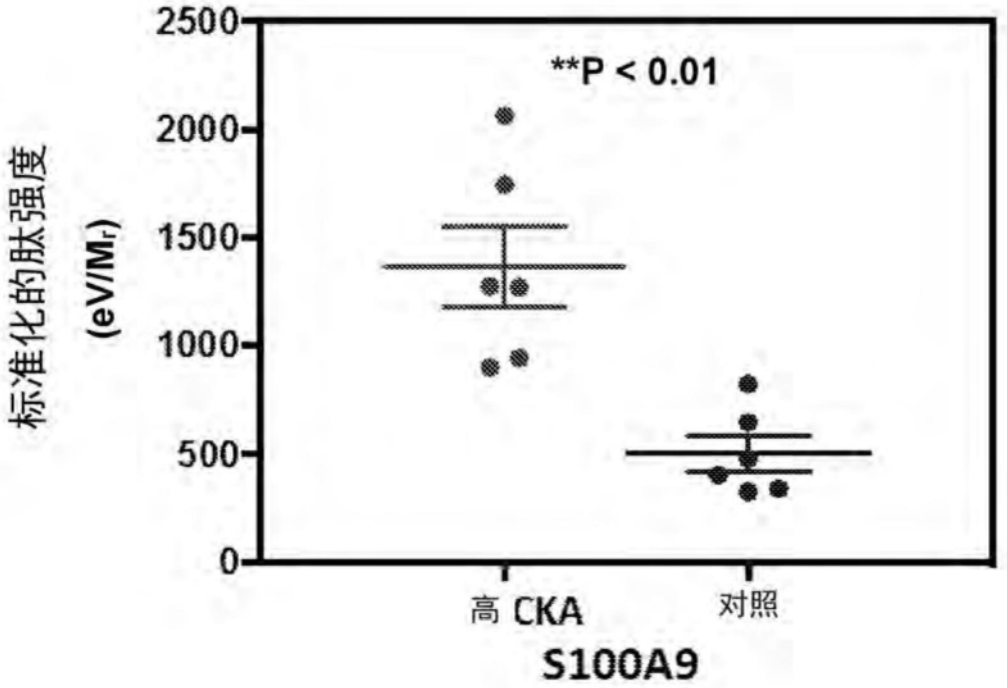

20
15
10
5
0
**P < 0.01
标准化的肽强度
(eV/Mr)
高 CKA
对照
ATG7
25
20
15
10
5
0
**P < 0.01
标准化的肽强度
(eV/Mr)
高 CKA
对照
SLC2A1

图4


2500
2000
1500
1000
500
0
**P < 0.01
标准化的肽强度
(eV/Mr)
高 CKA
对照
S100A9

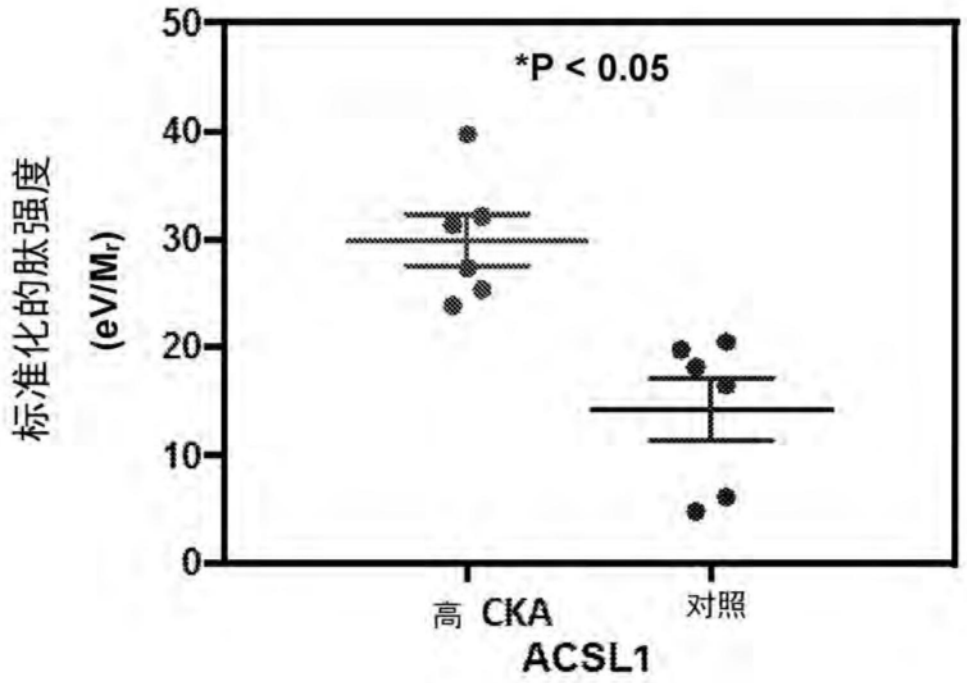

50
40
30
20
10
0
*P < 0.05
标准化的肽强度
(eV/Mr)
高 CKA
对照
ACSL1

图4续

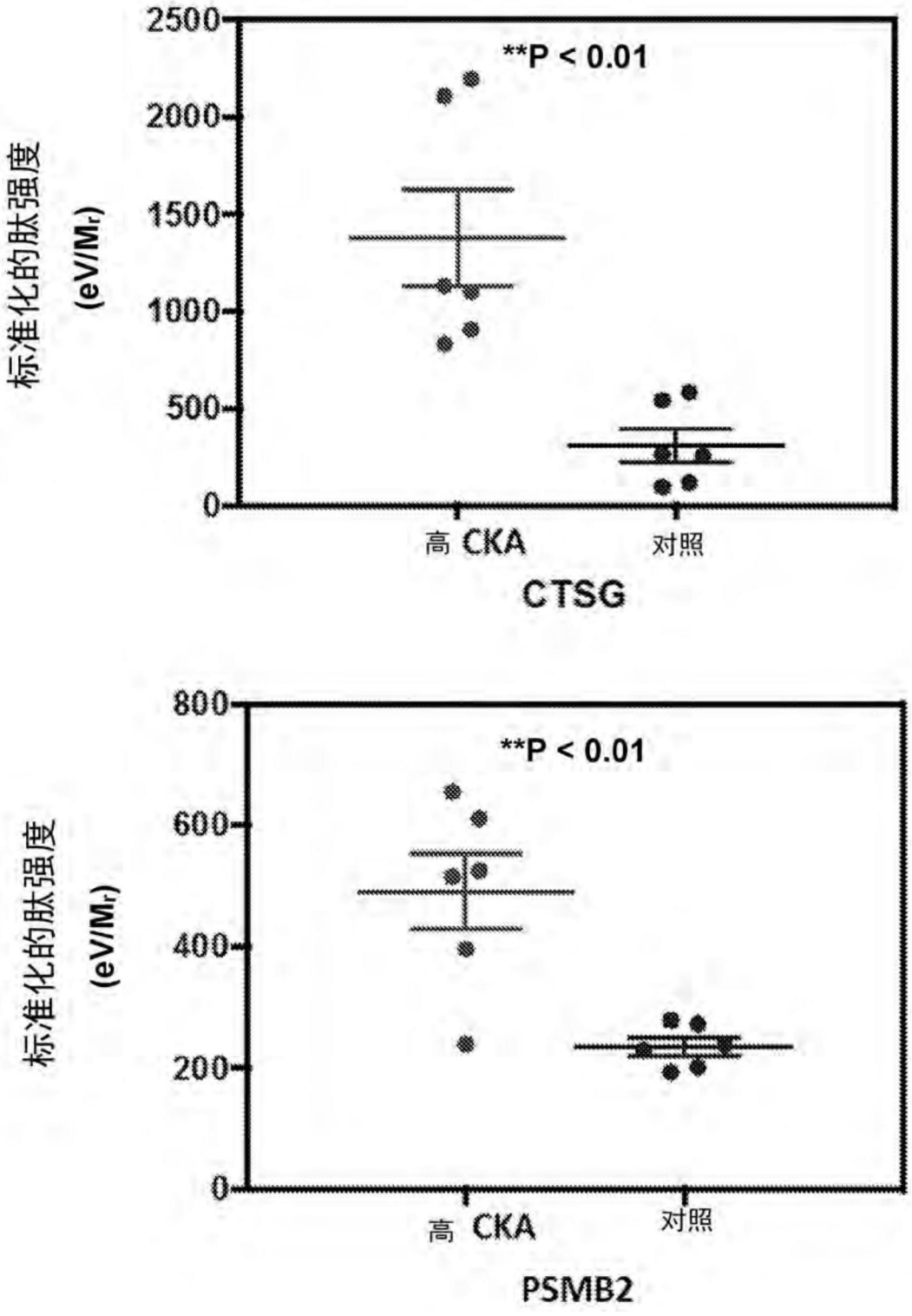

2500
2000
1500
1000
500
0
标准化的肽强度
(eV/Mr)
**P < 0.01
高 CKA
对照
CTSG
800
600
400
200
0
标准化的肽强度
(eV/Mr)
**P < 0.01
高 CKA
对照
PSMB2

图4续

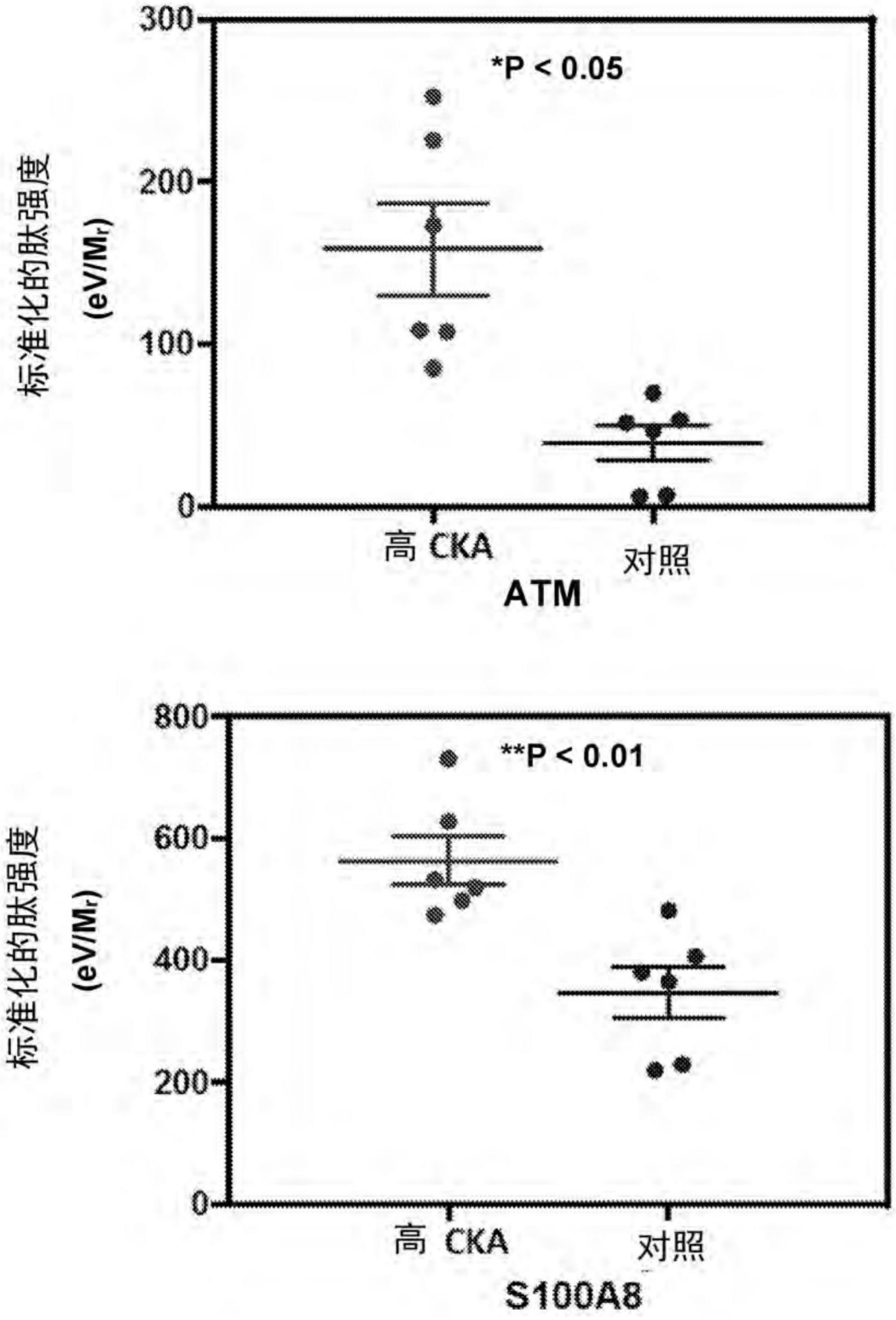

300
200
100
0
*P < 0.05
标准化的肽强度
(eV/Mr)
高 CKA
对照
ATM
800
600
400
200
0
**P < 0.01
标准化的肽强度
(eV/Mr)
高 CKA
对照
S100A8

图4续

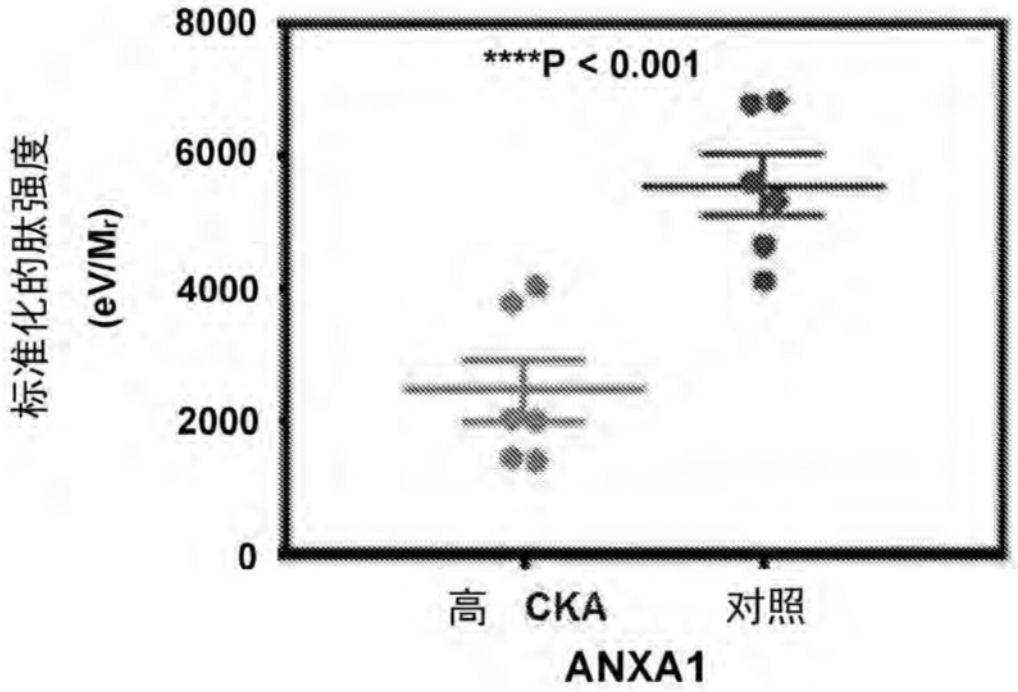



图5

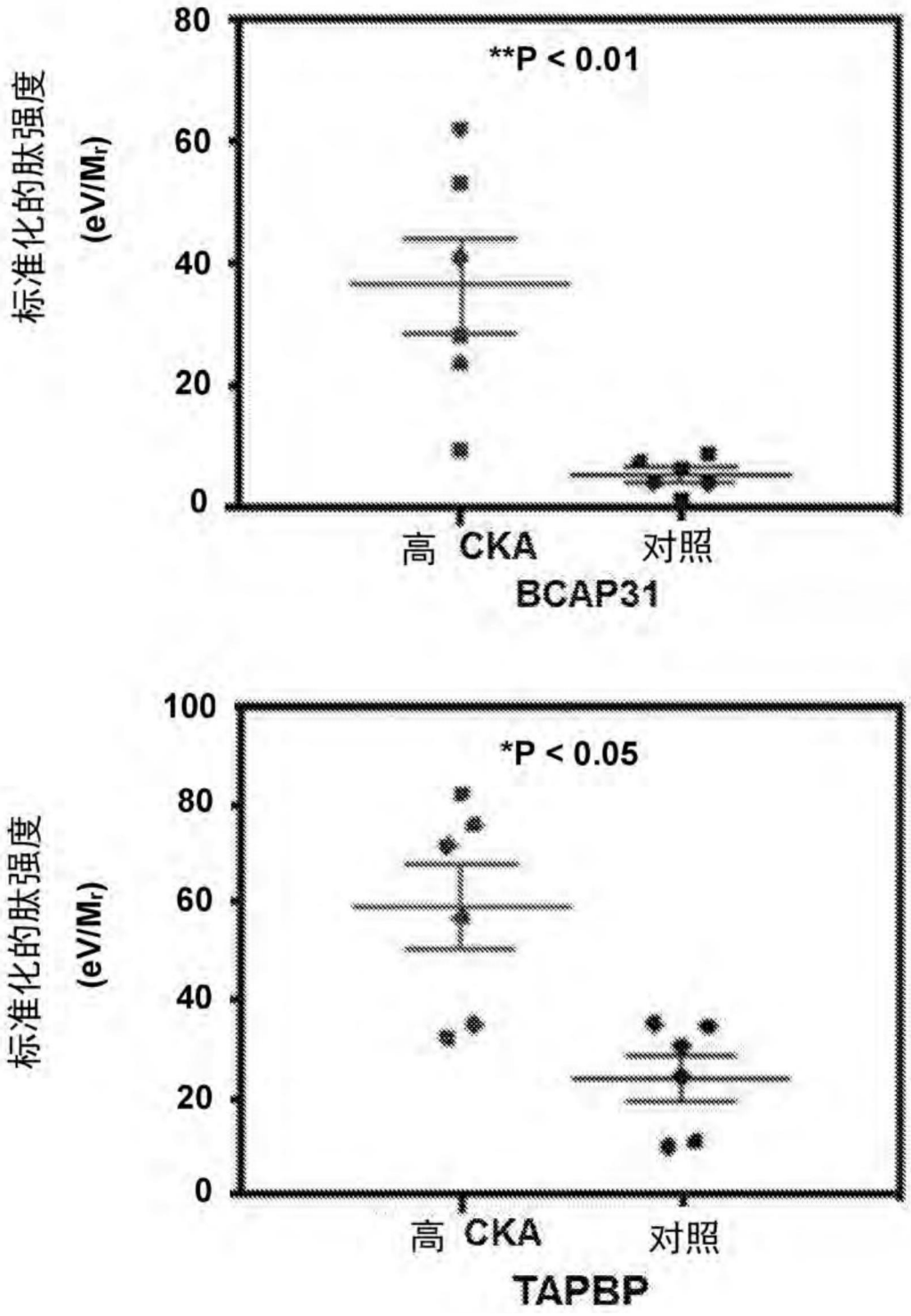

标准化的肽强度
(eV/Mr)
80
60
40
20
0
**P < 0.01
高 CKA
对照
BCAP31
标准化的肽强度
(eV/Mr)
100
80
60
40
20
0
*P < 0.05
高 CKA
对照
TAPBP

图6