



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本 (11) 公開編號：TW 201726725 A

(43) 公開日：中華民國 106 (2017) 年 08 月 01 日

(21) 申請案號：105135126

(22) 申請日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 14 日

(51) Int. Cl. : C07K14/81 (2006.01)

A61K38/57 (2006.01)

(30) 優先權：2013/03/14 美國
 2013/03/15 美國
 2013/03/18 美國
 2014/02/17 美國

61/782,613
 61/798,160
 61/802,988
 61/940,673

(71) 申請人：安美基公司 (美國) AMGEN INC. (US)
 美國

(72) 發明人：宣廷勳 SUN, JEONGHOON (KR)；歐尼爾 傑森 查理斯 O'NEILL, JASON CHARLES (US)；凱區 藍朵 R KETCHEM, RANDAL R. (US)；海傑特 蘭帝 怡拉 HECHT, RANDY IRA (US)；布羅斯基 艾德華 J BELOUSKI, EDWARD J. (US)；麥克斯 馬克 里歐 MICHAELS, MARK LEO (US)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：6 共 306 頁

(54) 名稱

金屬蛋白酶第三型 (TIMP-3) 之組織抑制劑之變體、組合物及方法

VARIANTS OF TISSUE INHIBITOR OF METALLOPROTEINASE TYPE THREE (TIMP-3), COMPOSITIONS AND METHODS

(57) 摘要

本發明揭示 TIMP-3 突變蛋白質、變體及衍生物、編碼其等之核酸及製造及使用其等之方法。

There are disclosed TIMP-3 muteins, variants and derivatives, nucleic acids encoding them, and methods of making and using them.

指定代表圖：

201726725

TW 201726725 A

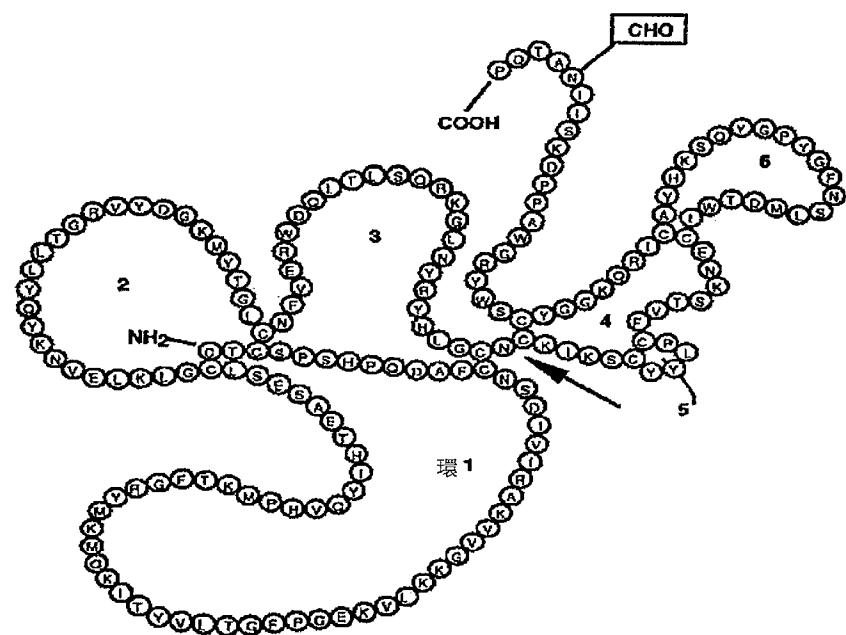


圖3

201726725

201726725

發明摘要

※ 申請案號：105135126（由第103109335號分割）

※ 申請日：103/03/14

※ I P C 分類：**C07K 14/81**(2006.01)
A61K 38/57(2006.01)

【發明名稱】

金屬蛋白酶第三型(TIMP-3)之組織抑制劑之變體、組合物及方法

VARIANTS OF TISSUE INHIBITOR OF METALLOPROTEINASE

TYPE THREE (TIMP-3), COMPOSITIONS AND METHODS

【中文】

本發明揭示TIMP-3突變蛋白質、變體及衍生物、編碼其等之核酸及製造及使用其等之方法。

【英文】

There are disclosed TIMP-3 muteins, variants and derivatives, nucleic acids encoding them, and methods of making and using them.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（3）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

(無)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

金屬蛋白酶第三型(TIMP-3)之組織抑制劑之變體、組合物及方法
VARIANTS OF TISSUE INHIBITOR OF METALLOPROTEINASE
TYPE THREE (TIMP-3), COMPOSITIONS AND METHODS

【技術領域】

本發明大體係關於金屬蛋白酶抑制劑。特定言之，本發明係關於金屬蛋白酶第三型(「TIMP-3」)之組織抑制劑及新型、適用變體、突變蛋白質及其衍生物。

【先前技術】

結締組織及關節軟骨藉由胞外基質合成及降解之可逆效應維持動態平衡。藉由金屬蛋白酶之酶促作用主要引起基質降解，該等金屬蛋白酶包括基質金屬蛋白酶(MMP)及具有凝血栓蛋白基元(ADAMTS)之解整合素金屬蛋白酶。同時此等酶類在許多自然過程中為重要的(包括發育、形態發生、骨重建、創傷癒合及血管生成)，此等酶類之失調導致其含量升高被認為在結締組織退化之疾病(包括類風濕性關節炎及骨關節炎)以及癌症及心臟血管病狀中起不利作用。

金屬蛋白酶之內源性抑制劑包括血漿 α 2-巨球蛋白及金屬蛋白酶之組織抑制劑(TIMP)，在TIMP中已知有四種在人類基因組中待編碼。TIMP-3抑制所有主要降解軟骨之金屬蛋白酶，且多個跡象指示其保護軟骨。向軟骨外植體添加蛋白質防止細胞因子誘導性降解，且在骨關節炎之大鼠內側半月板撕裂模型中進行關節內注射減少軟骨損害。

MMP失調亦發生在充血性心臟衰竭中且認為其在許多促炎過程

中發揮一定作用。但是，TIMP-3作為MMP活性之治療性抑制劑之發生已受到重組蛋白質之產生及TIMP-3之重組形式之較短半衰期之挑戰的妨礙。因此，在本領域中需要展現有利的生產、純化及藥物動力學/藥效學性質之TIMP-3形式。

【發明內容】

在一個實施例中，本發明提供經分離之TIMP-3突變蛋白質，其具有胺基酸序列與SEQ ID NO: 2中所述之TIMP-3之成熟區域至少95%一致的成熟區域，具有至少一個突變，該突變選自由K45E；K45N；K45S；V47T；K49N；K49E；K49S；K50N；L51T；L51N；V52T；K53T；P56N；F57N；G58T；T63E；T63N；K65T；K65N；M67T；K68S；T74E；K75N；P77T；H78D；H78E；H78N；Q80E；Q80T；K94N；E96T；E96N；V97N；N98T；K99T；D110N；K112T；Q126N；K133S；R138T；R138N；H140T；T158N；K160T；T166N；M168T；G173T；H181N；A183T；R186N；R186Q、R186E、K188T；K188Q、K188E、P201N；K203T；I205F、I205Y、A208G、A208V及A208Y組成之群。

在本發明之另一實施例中，提供一種經分離之TIMP-3突變蛋白質，其具有胺基酸序列與SEQ ID NO: 2中所述之TIMP-3之成熟區域至少95%一致的成熟區域，具有F57N突變及至少一個另一突變，其中該突變為TIMP-3之一或多個K殘基處之取代。在本發明之另一態樣中，另一突變將N連接糖基化位點引入胺基酸序列中。

在本發明內亦體現一種經分離之TIMP-3突變蛋白質，其具有胺基酸序列與SEQ ID NO: 2中所述之TIMP-3之成熟區域至少90%一致的成熟區域，其中該突變蛋白質具有至少一個將至少一個N連接糖基化位點引入胺基酸序列中之突變。在另一實施例中，TIMP-3突變蛋白質具有兩個、三個、四個、五個或六個N連接糖基化位點；在又一實

施例中，所引入之N連接糖基化位點之數目為七個、八個、九個或十個。

在本發明之一個實施例中，將N連接糖基化位點引入選自由以下組成之群的TIMP-3胺基酸序列的區域：包含胺基酸48-54之區域；包含胺基酸93-100之區域；包含胺基酸121-125之區域；包含胺基酸143-152；胺基酸156-164之區域；包含胺基酸183-191之區域及其組合。在另一實施例中，TIMP-3突變蛋白質具有兩個、三個、四個、五個或六個N連接糖基化位點；在又一實施例中，所引入之N連接糖基化位點之數目為六個、七個、八個、九個或十個。

進一步提供一種經分離之TIMP-3突變蛋白質，其具有胺基酸序列與SEQ ID NO: 2中所述之TIMP-3之成熟區域至少95%一致的成熟區域，其中該突變蛋白質具有至少一個選自由以下組成之群的突變：(a)引起模擬TIMP-2帶電表面之TIMP-3帶電斑貼之特徵變化的TIMP-3表面暴露的帶正電斑貼中之一或多個突變；(b)降低蛋白質水解分裂敏感性之一或多個突變；(c)引起TIMP-3突變蛋白質與清除劑受體LRP-1之相互作用減小的一或多個突變；(d)引起TIMP-3突變蛋白質肝素或胞外基質組分之相互作用減小的一或多個突變；(e)向天然TIMP-3序列中添加一或多個半胱胺醯基殘基；(f)改良之藥物動力學及/或藥效學性質及(g) (a)-(f)中所示之突變的組合。在一個實施例中，將突變引入位於TIMP-3胺基酸序列選自由以下組成之群的區域：包含胺基酸48-54之區域；包含胺基酸93-100之區域；包含胺基酸121-125之區域；包含胺基酸143-152；胺基酸156-164之區域；包含胺基酸183-191之區域及其組合。

本發明之一個態樣為編碼如前述TIMP-3突變蛋白質中任一者之TIMP-3突變蛋白質的經分離之核酸。本發明之其他態樣為包含該經分離之核酸之表現載體；經表現載體轉型或轉染之經分離之宿主細胞

及製造重組TIMP-3突變蛋白質之方法，其包含在促進TIMP-3突變蛋白質表現之條件下培養經轉型或轉染的宿主細胞且回收TIMP-3突變蛋白質。

進一步提供包含本文所述之TIMP-3突變蛋白質的組合物，以及治療藉由TIMP-3抑制或為可抑制的基質金屬蛋白酶(MMP)及/或其他蛋白酶起致病或惡化作用之病狀的方法，其包含向罹患此類病狀之個體投與一定量足以治療該病狀之該組合物。

在一個實施例中，該病狀係選自由發炎性病狀、骨關節炎、心肌缺血、再灌注損傷及充血性心臟衰竭進展組成之群。在另一實施例中，該病狀係選自由以下組成之群：哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)及特發性肺纖維化(IPF)、發炎性腸病(例如潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病及乳糜瀉)、牛皮癬、包括病毒性心肌炎之心肌炎、與動脈粥樣硬化相關之炎症及包括類風濕性關節炎及牛皮癬性關節炎之關節炎病狀。

在另一實施例中，該病狀係選自由以下組成之群：營養不良性大皚性表皮鬆懈、骨關節炎、萊特氏(Reiter's)症候群、假性痛風、包括青少年類風濕性關節炎之類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎、硬皮病、牙周病、包括角膜、表皮或胃潰瘍之潰瘍、術後創傷癒合、再狹窄、肺氣腫、骨佩吉特氏(Paget's)病、骨質疏鬆症、硬皮病、如褥瘡之骨或組織壓迫性萎縮、膽硬脂瘤、異常創傷癒合、類風濕性關節炎、少關節性類風濕性關節炎、多關節性類風濕性關節炎、全身發作性類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎、腸病性關節炎、反應性關節炎、萊特氏症候群、SEA症候群(血清反應陰性、接骨點病變、關節病症候群)、皮肌炎、牛皮癬性關節炎、硬皮病、全身性紅斑性狼瘡症、血管炎、肌炎、多發性肌炎、皮肌炎、骨關節炎、結節性多動脈炎、韋格納(Wegener's)肉芽腫病、動脈炎、風濕性多肌痛、類肉瘤病、硬

化症、原發性膽道硬化症、硬化性膽管炎、修格蘭氏(Sjogren's)症候群、牛皮癬、斑塊狀牛皮癬、點狀牛皮癬、反轉型牛皮癬、膿皰型牛皮癬、紅皮症型牛皮癬、皮炎、異位性皮膚炎、動脈粥樣硬化、狼瘡、斯蒂爾(Still's)病、全身性紅斑性狼瘡症(SLE)、重症肌無力、發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、克羅恩病、乳糜瀉(非熱帶口炎性腹瀉)、與血清反應陰性之關節病有關之腸病、顯微鏡或膠原性結腸炎、嗜伊紅血球胃腸炎或直腸結腸切除術及迴腸肛管吻合術之後所得結腸袋炎、胰臟炎、胰島素依賴型糖尿病、乳腺炎、膽囊炎、膽管炎、膽管周圍炎、多發性硬化症(MS)、哮喘(包括外因性及內因性哮喘以及相關氣管慢性發炎性病狀或過度反應)、慢性阻塞性肺病(COPD，亦即慢性支氣管炎、肺氣腫)、急性呼吸病症候群(ARDS)、呼吸窘迫症候群、囊腫性纖維化、肺高血壓、肺血管收縮、急性肺損傷、過敏性支氣管肺麴菌病、過敏性肺炎、嗜伊紅血球性肺炎、支氣管炎、過敏性支氣管支氣管擴張、肺結核、過敏性肺炎、職業性哮喘、哮喘樣病症、類肉瘤、反應性氣管病(或功能障礙)症候群、棉塵肺、間質性肺病、超嗜伊紅血球症候群、鼻炎、竇炎及肺寄生蟲病、與病毒誘發性病狀有關之氣管過度反應(例如呼吸道融合性病毒(RSV)、副流感病毒(PIV)、鼻病毒(RV)及腺病毒)、格林巴利(Guillain-Barre)病、葛瑞夫茲氏(Graves's)病、阿狄森氏(Addison's)病、雷諾氏(Raynaud's)現象、自體免疫肝炎、移植物抗宿主疾病(GVHD)、大腦缺血、創傷性腦損傷、多發性硬化症、神經病、肌病、脊髓損傷及肌肉萎縮性側索硬化症(ALS)。

【圖式簡單說明】

圖1呈現天然、全長人類TIMP-3與全長人類TIMP-3之突變形式之比對，其中在該序列中已用字母「X」取代特定胺基酸。信號序列係帶下劃線的；因此，如本文所述其他信號序列可經取代。

圖2呈現天然、全長人類TIMP-3與TIMP-3變體(其中某些胺基酸已經取代)之比對。對於天然、全長TIMP-3序列存在信號序列且帶下劃線以維持編號一致性；因此，如本文所述其他信號序列可經取代。

圖3呈現二維多肽圖，其中胺基酸經排列以識別包含TIMP-3之N-結構域(殘基23-143)及C結構域(144-211)以及形成二硫鍵之半胱胺酸位置的彼等殘基。

圖4呈現天然人類N端TIMP3與人類N端TIMP3之突變形式之比對，其中在該序列中已用字母「X」取代特定胺基酸。信號序列係帶下劃線的；因此，如本文所述其他信號序列可經取代。某些取代預想呈N端TIMP-3之成熟形式，且如本文以「n # m」所示，其中「n」表示在TIMP-3之天然N端結構域中發現之胺基酸。「#」表示胺基酸殘基數目且「m」表示已經取代之胺基酸(『-』指示已缺失之胺基酸)。由此，例如「K45I」指示位於胺基酸45處之離胺酸(K)已經異白胺酸(I)取代。M67缺失藉由M67-指示。殘基71-77經一對甘胺酸替代藉由Y70-GG-H78指示。本文例示之人類TIMP-3之突變形式包含以下突變(單獨或以組合形式)：R43F、K45I、K45T、K53T、E54Y、K65T、M67-、K68T、K68I、Y70-GG-H78、H78W。突變之特定組合包括K45I、K53T、E54Y、K65T、M67-、K68T；K45I、K53T、E54Y、M67-、K68I；K45I、K53T、K65T、M67-、K68T；K45I、K53T、M67-、K68I；K45I、K53T、M67-、K68I、H78W；K45I、K65T、K68I；K45I、K65T、M67-、K68T；K45I、K65T、M67-、K68T、H78W；K45I、M67-、K68I、H78W；K45I、M67-、K68T；K45T、K65T、M67-、K68I；K45T、K65T、M67-、K68T；K53T、E54Y；K53T、H78W；R43F、K45I、K65T、K68I。

圖5呈現天然人類N端TIMP3與人類N端TIMP3之突變形式之比對，其中在該序列中已用字母「X」取代特定胺基酸。信號序列係帶

下劃線的；因此，如本文所述其他信號序列可經取代。某些取代預想呈N端TIMP-3之成熟形式，且如本文以「n # m」所示，其中「n」表示在TIM-3之天然N端結構域中發現之胺基酸。「#」表示胺基酸殘基數目且「m」表示已經取代之胺基酸(『-』指示已缺失之胺基酸)。由此，例如「K45E」指示位於胺基酸45處之離胺酸(K)已經麁醯胺酸(E)取代。本文例示之人類TIMP-3之突變形式包含以下突變(單獨或以組合形式)：T25G；T25H；T25K；T25P；T25R；T25S；T25W；C26A；S27V；S27A；P28A；P28D；P28L；P28S；S29I；H30A；P31A；Q32A；F35A；C36A；N37A；D39A；V41A；I42A；R43A；R43E；R43T；K45E；V46A；G48A；G48S；K49S；K49E；L51E；L51T；K53D；E54S；P56N；L60I；V61Q；T63E；T74E；H78D；H78E；Q80E；G116T；C118A；N119D；C143A及144N-。突變之特定組合包括：S27V S29I；V46A G48S K49E L51E K53D E54S P56N L60I V61Q G116T N119D；C26A C118A；C36A C143A；K45E K49E；K45E K49S；K45E Q80E；K45E T63E；K45E T63E H78E；K45E T63E H78E Q80E；L51T T74E H78D；R43E T74E H78D Q80E；R43T T74E H78D Q80E；T63E H78D；T63E H78E；T63E H78E Q80E；T63E T74E H78D；T63E T74E H78E；T74E H78D Q80E；T74E H78E Q80E；Y70-GG-78H。

圖6呈現天然TIMP-2與天然TIMP-3之比對。在序列下方用星號指出相對應的殘基中胺基酸之同一性。

【實施方式】

本發明提供涉及TIMP-3多肽、變體、衍生物或突變蛋白質之組合物、套組及方法。亦提供核酸及衍生物及其片段，包含一連串編碼所有或部分此類TIMP-3多肽、變體、衍生物或突變蛋白之核苷酸，例如編碼所有或部分該等TIMP-3多肽、變體、衍生物或突變蛋白質

之核酸；包含該等核酸之質體及載體及包含該等核酸及/或載體及質體之細胞或細胞株。提供之方法包括，例如製造、鑑別或分離展現所需性質之TIMP-3多肽、變體、衍生物或突變蛋白質之方法。

存在許多病狀，其中增加哺乳動物中內源性TIMP-3或提高特定組織中之TIMP-3含量將為有利的。因此本文亦提供製造包含TIMP-3多肽、變體、衍生物或突變蛋白質之組合物(諸如醫藥組合物)的方法及用於向個體(例如罹患基質金屬蛋白酶活性失調引起組織過度或不當重建之病狀的個體)投與組合物之方法，該組合物包含TIMP-3多肽、變體、衍生物或突變蛋白質。

除非本文另有定義，否則與本發明有關所使用之科學及技術術語應具有由彼等普通熟習此項技術者通常所理解之含義。此外，除非上下文另有所需，否則單數術語應包括複數且複數術語應包括單數。通常，本文所述之關於細胞及組織培養、分子生物學、免疫學、微生物學、遺傳學及蛋白質與核酸化學及雜交使用之命名法及該等學科之技術為此項技術中所熟知及常用之命名法及技術。除非另有指示，否則通常根據此項技術中所熟知且如貫穿本說明書所引用及討論之各種一般及較特定參考文獻中所述之習知方法來執行本發明之方法及技術。參見例如Sambrook等人，*Molecular Cloning: A Laboratory Manual*，第2版，Cold Spring Harbor Laboratory Press，Cold Spring Harbor，N.Y. (1989)；Ausubel等人，*Current Protocols in Molecular Biology*，Greene Publishing Associates (1992)；及 Harlow 及 Lane，*Antibodies: A Laboratory Manual* Cold Spring Harbor Laboratory Press，Cold Spring Harbor，N.Y. (1990)，其以引用的方式併入本文中。酶促反應及純化技術係根據製造商之說明書如此項技術中通常所實現或如本文中所述執行。本文所述之關於分析化學、合成有機化學以及醫藥及藥物化學使用之術語及該等學科之實驗室程序及技術為此項技術中熟知及常用

的。標準技術可用於化學合成、化學分析、醫藥製備、調配及傳遞及治療患者。

除非另有指明，否則以下術語應理解為具有以下含義：

用於表徵分子(其中分子例如為多肽、聚核苷酸或抗體)之術語「經分離」指示由於其衍生之起源或來源，分子(1)係與以其天然狀態伴隨之天然相關組分無關，(2)實質上不含來自相同物質之其他分子，(3)藉由來自不同物質之細胞表現或(4)在無人類干預之情況下實際上不發生。因此，化學合成或在不同於其天然起源之細胞之細胞株系中合成之多肽將與其天然締合組分「分離」。使用此項技術中熟知之純化技術，藉由分離亦可使分子實質上不含天然相關之組分。可藉由此項技術中熟知之多種方法分析分子純度或均勻性。舉例而言，多肽樣品之純度可使用聚丙烯醯胺凝膠電泳及凝膠染色以使用此項技術中熟知之技術使多肽顯現來分析。出於某些目的，可藉由使用HPLC或此項技術中用於純化之其他熟知方法提供更高解析度。

術語「肽」、「多肽」及「蛋白質」各係指包含藉由肽鍵彼此接合之兩種或兩種以上胺基酸殘基之分子。此等術語涵蓋例如蛋白質序列之天然及人造蛋白質、蛋白質片段及多肽類似物(諸如突變蛋白質、變體及融合蛋白質)以及轉譯後、或另外共價、或非共價修飾之蛋白質。肽、多肽或蛋白質可為單體或聚合物。

如本文所用，術語「多肽片段」係指與相對應的全長蛋白質相比，胺基端及/或羧基端缺失之多肽、片段長度可例如為至少5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、20個、50個、70個、80個、90個、100個、150個或200個胺基酸。片段長度亦可例如為至多1,000個、750個、500個、250個、200個、175個、150個、125個、100個、90個、80個、70個、60個、50個、40個、30個、20個、15個、14個、13個、12個、11個或10個胺基酸。片

段在其任一末端處或兩個末端處可進一步包含一或多個其他胺基酸，例如一連串來自不同天然存在之蛋白質(例如Fc或白胺酸拉鏈結構域)之胺基酸或人造胺基酸序列(例如人造連接序列或標籤蛋白質)。

多肽(例如TIMP-3變體或突變蛋白質)之「變體」或「突變蛋白質」包含相對於另一多肽序列在胺基酸序列中插入、缺失及/或取代一或多個胺基酸殘基之胺基酸序列。本發明之變體包括融合蛋白質。

「保守胺基酸取代」為實質上不改變親本序列之結構特徵(例如替代胺基酸不應傾向於斷開出現在親本序列中之螺旋或破壞表徵親本序列或對於其功能性為必要的其他類型之二級結構)的取代。技術識別之多肽二級及三級結構之實例描述於 *Proteins, Structures and Molecular Principles*(Creighton 編, W.H.Freeman and Company, New York(1984))；*Introduction to Protein Structure*(C.Branden及J.Tooze編, Garland Publishing, New York, N.Y. (1991))；及 Thornton等人, *Nature* 354:105 (1991)中，其各自以引用的方式併入本文中。

一種涉及變體或突變蛋白質與天然蛋白質之相似性之程度的方法係藉由涉及所比較之兩個(或兩個以上)多肽序列或編碼核酸序列之間的一致性進行。兩個聚核苷酸或兩個多肽序列之「一致性」藉由使用利用其預設參數之GAP電腦程式(GCG Wisconsin Package, 10.3版之部分(Accelrys, San Diego, CA))比較序列來確定。

多肽之「衍生物」為已經化學改質之多肽(例如TIMP-3多肽、變體或突變蛋白質)，例如經由與另一化學部分(諸如聚乙二醇或白蛋白(例如人類血清白蛋白))結合、磷酸化及/或糖基化。

聚核苷酸及多肽序列指定使用標準一個或三個字母縮寫。除非另外指明，否則各多肽序列在左側具有胺基端且在右側具有羧基端；各單股核酸序列及各雙股核酸序列之上游鏈在左側具有5'端且在右側具有3'端。特定多肽或聚核苷酸序列亦可藉由說明其不同於參考序列之程度來描述。舉例而

言，本文以「n # m」表示胺基酸之取代，其中「n」表示天然、全長多肽中發現的胺基酸，「#」表示胺基酸殘基數目且「m」表示已經取代之胺基酸。

術語「聚核苷酸」、「寡核苷酸」及「核酸」通篇可互換使用且包括DNA分子(例如cDNA或基因組DNA)、RNA分子(例如mRNA)、使用核苷酸類似物(例如肽核酸及非天然存在之核苷酸類似物)產生之DNA或RNA之類似物及其混合物。該核酸分子可為單股或雙股。在一個實施例中，本發明之核酸分子包含編碼本發明之TIMP-3多肽、片段、變體、衍生物或突變蛋白質之相連開放閱讀框架。

在不引入間隙及在任一序列之5'或3'端無不成對核苷酸之情況下，兩個單股聚核苷酸若其序列可在反平行方向中對準以使得一個聚核苷酸中之每一核苷酸與另一聚核苷酸中之其互補核苷酸相反，則彼此互為「補體」。若在適度嚴格條件下兩個聚核苷酸可彼此雜交，則聚核苷酸與另一聚核苷酸「互補」。由此，聚核苷酸可與另一聚核苷酸互補而不為其補體。

「載體」為可用於將與其連接之另一核酸引入細胞中之核酸。載體之一種類型為「質體」，其係指其他核酸片段可接合至其中之線性或環形雙股DNA分子。載體之另一類型為病毒載體(例如複製缺陷反轉錄病毒、腺病毒及腺相關病毒)，其中可將其他DNA片段引入病毒基因組中。某些載體能夠在引入該等載體之宿主細胞中自主複製(例如包含細菌複製起點之細菌載體及游離型哺乳動物載體)。其他載體(例如，非游離型哺乳動物載體)在引入宿主細胞中之後整合至宿主細胞之基因組中，且藉此與宿主基因組一起加以複製。「表現載體」為可引導所選擇之聚核苷酸表現之載體類型。

若調節序列影響核苷酸序列之表現(例如表現之水平、時序或位置)，則該核苷酸序列“以人工操作方式連接”至該調節序列。「調節

序列」為影響其以可操作方式所連接之核酸之表現(例如表現之含量、時序或位置)的核酸。調節序列可例如直接或經由一或多個其他分子(例如與調節序列及/或核酸結合之多肽)之作用對所調節之核酸施加其效應。調節序列之實例包括啟動子、強化子及其它表現控制元件(例如，多聚腺苷酸化訊號)。調節序列之其他實例例如描述於 Goeddel, 1990, Gene Expression Technology: Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, CA及Baron等人, 1995, Nucleic Acids Res. 23:3605-06中。

天然存在之胞外蛋白質典型地包括「信號序列」，其引導蛋白質至細胞路徑中用於蛋白質分泌且其不以成熟蛋白質形式存在。信號序列亦可稱為「信號肽」或「前導肽」且自胞外蛋白質經酶裂解。已經如此處理之蛋白質(亦即移除信號序列)通常稱為「成熟」蛋白質。編碼本發明之蛋白質或多肽之聚核苷酸可編碼天然存在之信號序列或異源信號序列，許多信號序列為此項技術中已知。

如本領域之技術人員所瞭解，根據本發明實施例之重組蛋白質或多肽可在包括哺乳動物細胞株之細胞株中表現。編碼特定蛋白質之序列可用於合適之哺乳動物宿主細胞之轉型。可藉由任何已知的轉型方法將多核苷酸導入宿主細胞內，包括例如將多核苷酸封裝於病毒中(或封裝於病毒載體中)且用病毒(或載體)或藉由該項技術中已知的轉染程序轉導宿主細胞，如美國專利第4,399,216號、第4,912,040號、第4,740,461號及第4,959,455號所例示(該等專利以引用方式併入本文中)。所用轉型程序視待轉型之宿主而定。將異源多核苷酸導入哺乳動物細胞內的方法已熟知於該項技術中，且包括葡聚糖介導轉染法、磷酸鈣沈澱法、聚凝胺介導轉染法、原生質體融合法、電穿孔法、將多核苷酸囊封於微脂粒中及將DNA直接微量注射入核內。

「宿主細胞」為可用於表現核酸(例如本發明之核酸)之細胞。宿

主細胞可為原核細胞，例如大腸桿菌(*E. coli*)，或可為真核細胞，例如單細胞真核細胞(例如酵母或其它真菌)、植物細胞(例如菸草或番茄植物細胞)、動物細胞(例如，人類細胞、猴細胞、倉鼠細胞、大鼠細胞、小鼠細胞或昆蟲細胞)或融合瘤。宿主細胞之實例包括猴腎細胞之COS-7系(ATCC CRL 1651) (參見Gluzman等人, 1981, Cell 23:175)、L細胞、C127細胞、3T3細胞(ATCC CCL 163)、中國倉鼠卵巢(CHO)細胞或其衍生物，諸如Veggie CHO及生長於無血清培養基中之相關細胞株(參閱Rasmussen等人, 1998, Cytotechnology 28:31)或缺乏DHFR之CHO株DX-B11(參見Urlaub等人, 1980, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216-20)、海拉(HeLa)細胞、BHK (ATCC CRL 10)細胞株、源自非洲綠猴腎細胞株CV1 (ATCC CCL 70)之CV1/EBNA細胞株(參見McMahan等人, 1991, EMBO J. 10:2821)、諸如293, 293 EBNA或MSR 293之人類胚腎細胞、人類表皮A431細胞、人類Colo205細胞、其他經轉型之靈長目細胞株、正常二倍體細胞、源自初生組織之活體外培養物之細胞株、原代外植體、HL-60、U937、HaK或Jurkat細胞。

典型地，宿主細胞為可經可隨後在宿主細胞中表現之編碼多肽之核酸轉型或轉染的經培養之細胞。在「瞬時轉染」中，核酸藉由此項技術中已知之若干方法中之一種引入宿主細胞中，且重組蛋白質在核酸消失或降解(例如當宿主細胞進行有絲分裂時)之前表現有限的時間，典型地至多約四天。若需要「穩定轉染」，則編碼多肽之核酸可連同編碼可選標記物之核酸一起引入宿主細胞中。使用可選標記物允許本領域之技術人員選擇經轉染之宿主細胞，其中編碼多肽之核酸以使得編碼多肽之核酸經由有絲分裂維持且可藉由後代細胞表現之方式整合至宿主細胞基因組中。

短語「重組宿主細胞」可用於指示已經待表現之核酸轉型或轉染之宿主細胞。宿主細胞亦可為一細胞，其包含核酸但不以所需水平

來表現該核酸，除非將調節序列引入宿主細胞中以便使其變得與核酸以人工操作方式連接。應瞭解術語宿主細胞不僅係指特定個體細胞且係指此類細胞之後代或潛在後代。因為某些修飾可能歸因於例如突變或環境影響而出現在後代中，所以該後代可能實際上不與親本細胞一致，然而仍包括在如本文所使用之術語的範疇內。

如本文所用，「TIMP-3 DNA」、「編碼TIMP-3之DNA」及其類似物指示所選擇之編碼TIMP-3的核酸，其中該自其表現之TIMP-3可為如本文所述之任一天然TIMP-3或TIMP-3變體或突變蛋白質。同樣，「TIMP-3」、「TIMP-3蛋白質」及「TIMP-3多肽」用於表示任一天然TIMP-3蛋白質或包含一或多個突變之TIMP-3蛋白質(亦即TIMP-3多肽、變體、衍生物或突變蛋白質)。TIMP-3之特定突變蛋白質可藉由突變指示，例如「K45N TIMP-3」或「K45N TIMP-3多肽」指示其中位於天然TIMP-3之胺基酸45處之離胺酸(K)已經天冬醯胺(N)取代之多肽。

如本文所用，術語「天然TIMP-3」係指野生型TIMP-3、TIMP-3藉由哺乳動物中之各種細胞或組織表現且以胞外基質形式存在；經如此表現之TIMP-3在本文中亦稱為「內源性」TIMP-3。TIMP-3之胺基酸序列及編碼TIMP-3之DNA的核酸序列揭示於於2003年5月13日發佈之美國專利6,562,596中，其揭示內容以引用的方式併入本文中。美國專利6,562,596中所使用之胺基酸編號系統用負數表示信號(或前導)肽中之胺基酸，且參考成熟蛋白質(亦即已自該蛋白質移除信號或前導肽)作為胺基酸1-188。本文所用之編號系統係指具有指示#1之天然前導肽之第一胺基酸的TIMP-3；全長TIMP-3由此包括胺基酸1-211且成熟形式為胺基酸24-211。一般技術者易於瞭解可藉由使用此等不同編號系統產生胺基酸編號中之差異，且由此可易於將本文所用之編號系統應用於例如將成熟形式之第一胺基酸稱為#1之TIMP-3多肽。由

此，例如使用美國專利6,562,596之編號系統將如本文所示之K45N指示為K22N。

TIMP-3由兩個結構域形成，N端結構域包含TIMP-3之胺基酸24至143(亦即約三分之二之分子)且C端結構域包含胺基酸144至211。圖3呈現TIMP-3之二維多肽陣列，突出顯示促使TIMP-3二級及三級結構形成之二硫鍵的複雜性質。TIMP-3之N端結構域通常稱為「N-TIMP-3」，已發現其展現至少一些TIMP-3之生物活性；因此，如本文所述之TIMP-3變體、衍生物及突變蛋白質包括包含N端結構域之TIMP-3之片段的變體、衍生物及突變蛋白質。

天然TIMP-3蛋白質針對其用作治療性分子呈現若干挑戰。舉例而言，使用標準哺乳動物表現技術測定之TIMP-3蛋白質之哺乳動物表現效價太低以至於無法以適合於治療性蛋白質之規模製得足夠量的TIMP-3。此外，TIMP-3與胞外基質結合需要在細胞培養基中包括肝素(或降低TIMP-3與胞外基質結合之類似試劑)，且與低密度脂蛋白受體相關蛋白質1(LRP1)清除劑蛋白質結合加劇重組TIMP-3以允許開發生產規模製程之量分泌至介質中的挑戰。全長TIMP-3之原核細胞中之微生物生產已證明為困難的，歸因於蛋白質之不正確摺疊。

因此，本發明之TIMP-3變體或突變蛋白質已經修飾以解決此等挑戰中之一或多者。本發明之多肽包括以任何方式及出於任何原因已經修飾之多肽，例如以(1)降低對蛋白分解之敏感性，(2)降低對氧化之敏感性，(3)降低抑制TIMP-3與細胞培養物中之胞外基質結合之試劑的需要，(4)改變其他部分之結合親和力，例如清除劑受體諸如LRP-1，(5)賦予或改變其他物理化學或功能性質，包括藥代動力學及/或藥物效應動力學，(6)促進重組蛋白質表現及/或純化。類似物包括多肽之突變蛋白質。舉例而言，單個或多個胺基酸取代(例如保守胺基酸取代)可在天然存在之序列中(例如在形成分子間接觸之結構域外

之多肽部分中)進行。可使用共同序列選擇胺基酸殘基進行取代；熟習此項技術者認識到其他胺基酸殘基亦可經取代。

在本發明之一個態樣中，提供展現TIMP-3突變蛋白質或變體，該突變蛋白質或變體之表現量提高超過天然TIMP-3中所觀察到的表現量；在本發明之另一態樣中，增加之表現出現在哺乳動物細胞表現系統中。表現量可藉由將允許定量或半定量分析細胞培養上清液(亦即改良性培養基(CM))中重組TIMP-3(天然、變體或突變蛋白質)之量之任何合適的方法測定。在一個實施例中，樣品或CM藉由西方墨點評估；在另一實施例中，使用標準人類TIMP-3 ELISA評估CM樣品。

在一個實施例中，在瞬時表現系統中觀察到表現升高；在另一實施例中，在穩定轉染系統中觀察到表現升高。一個實施例提供TIMP-3突變蛋白質或變體，觀察到其表現增量比天然TIMP-3所觀察到的大兩倍($2\times$)；另一具體實例提供TIMP-3突變蛋白質或變體，觀察到其表現增量比天然TIMP-3中所觀察到的大五倍($5\times$)。其他實施例包括TIMP-3突變蛋白質或變體，其表現增量為三倍($3\times$)、四倍($4\times$)或六倍($6\times$)。在一個實施例中，TIMP-3突變蛋白質或變體之表現比天然TIMP-3中所觀察到的大十倍($10\times$)；在另一實施例中，觀察到的表現比天然TIMP-3中所觀察到的大超過十倍，例如20倍($20\times$)或更高。

在本發明之另一態樣中，提供TIMP-3突變蛋白質(或變體)，其展現向細胞培養基中添加肝素(抑制TIMP-3與胞外基質結合之另一試劑)之降低的要求。肝素(或其他試劑)量之減少可以半定量方式描述，亦即減少可為部分、中度、實質上或完全。在另一實施例中，減少係以百分比表示，例如肝素之量(或類似試劑)可減少10%、20%、30%、40%、50%或50%以上(例如60%、70%、80%、90%或100%)。

在一個實施例中，提供包含插入糖基化位點之TIMP-3變體或突變蛋白質。如此項技術中已知，糖基化模式可取決於蛋白質之序列

(例如存在或不存在下文所討論之特定糖基化胺基酸殘基)或產生蛋白質之宿主細胞或有機體。以下討論特定表現系統。糖基化存在、不存在或程度可藉由本領域之技術人員已知之任何方法確定，包括半定量測分子量(MW)變化，如藉由西方墨點法或自考馬斯染色SDS-PAGE凝膠中觀察，同時定量量測可包括使用質譜分光光度計技術及觀測對應於添加天冬醯胺連接之糖基化的mw變化，或經由觀測經諸如肽-N-糖苷酶F (PNGase-F; SigmaAldrich, St.Louis, MO)之酶移除天冬醯胺連接之糖基化的質移。

多肽之糖基化通常為N連接或O連接的。N連接係指碳水化合物部分與天冬醯胺殘基之側鏈連接。至肽序列天冬醯胺-X-絲胺酸(N×S)及天冬醯胺-X-蘇胺酸(N×T) (其中X為除脯胺酸之外任何胺基酸)為碳水化合物部分與天冬醯胺側鏈酶促連接之識別序列。由此，在多肽中存在此等三肽序列中之任一者皆可產生潛在糖基化位點。O連接之糖基化係指糖N-乙醯基半乳胺糖、半乳糖或木糖中之一者與羥胺基酸(雖然亦可使用5-羥基脯胺酸或5-羥基離胺酸但最常使用絲胺酸或蘇胺酸)連接。

向抗原結合蛋白質添加糖基化位點宜藉由改變胺基酸序列使得其含有一或多個上述三肽序列(用於N連接糖基化位點)來實現。亦可藉由向起始序列中添加一或多個絲胺酸或蘇胺酸殘基或由其取代來進行改變(用於O連接糖基化位點)。出於簡易性，較佳經由改變DNA量來改變蛋白質胺基酸序列，尤其藉由使編碼靶標多肽之DNA在預選鹼基處突變以便產生將轉譯成所需胺基酸之密碼子。

因此，N連接糖基化位點可藉由改變單胺基酸之密碼子來添加。舉例而言，可改變編碼N-X-z(其中z為任何胺基酸)之密碼子以編碼N-X-T(或N-X-S)，或可改變編碼y-X-T/S之密碼子以編碼N-X-T/S。或者，可同時改變編碼兩個胺基酸之密碼子以引入N連接糖基化位點(例

如可改變y-X-z之密碼子以編碼N-X-T/S)。以此方式，可插入一至十個N連接糖基化位點。

除將N連接糖基化位點插入TIMP-3中以外，可對天然TIMP-3中存在之任何糖基化位點進行修飾，例如致力於使分子結構穩定化。由此，例如位於殘基208處之A可經不同殘基(諸如Y、V或G)取代。位於殘基206-208處之『N-X-T』位點之其他修飾包括在殘基205處用F取代I或在殘基205處用Y取代I，以及在殘基208處之前述取代中之一者。

在另一實施例中，對蛋白質水解分裂/蛋白質裂解敏感或易受其影響之區域係經識別並經突變。在本發明之另一態樣中，提供係會呈現出與清除劑受體LRP-1經降低相互作用之TIMP-3突變蛋白質或變體，。在一個實施例中，藉由識別出離胺酸殘基及使其突變製得該等突變蛋白質，該等離胺酸殘基係假設理論上在TIMP-3與LRP-1之間的相互作用中為重要的。

此外，公認TIMP-3突變蛋白質或變體可展現一種以上此等性質(例如插入之糖基化位點可降低細胞培養基中肝素之需要，降低與LRP-1之相互作用且增加蛋白質水解抗性)。其他實施例包括具有一個以上突變之TIMP-3突變蛋白質或變體，以使得突變之組合引起一個以上前述性質或效應。

所需TIMP-3突變蛋白質可以若干方式鑑別。在第一方法中，使用電子雜交分析促進TIMP-3與相關金屬蛋白酶抑制劑，TIMP-2(已觀測後者展現良好的哺乳動物表現圖譜)之間的電荷平衡。在本發明之一個實施例中，重新分配TIMP-3表面所暴露之帶正電斑貼以模擬TIMP-2帶電表面。在另一實施例中，TIMP-2與TIMP-3之間的電荷差異藉由糖基化位點之插入而遮蔽。糖基化插入亦可適用於表現改良(參見例如 Enhancing the Secretion of Recombinant Proteins by Engineering N-Glycosylation Sites. Liu Y等人，Amer Inst Chem Eng

2009, 第1468頁)。

由此，在另一實施例中，對於N-糖基化可能性篩選藉由計算分析開發之一部分溶劑暴露之位點。關於涉及糖基化位點之插入的方法，N-糖基化預測工具可適用於選擇可突變以促成潛在的N連接糖基化之位點，例如藉由識別可突變以形成典型N-x-T糖基化位點(其中N為天冬醯胺，x為任何胺基酸且T為蘇胺酸)之殘基。在另一實施例中，基於方法之結構用於識別所有溶劑暴露之胺基酸(包括側鏈暴露>20 Å²之彼等胺基酸)。另一實施例包括基於與針對TIMP-3映射之RAP離胺酸相互作用之LRP1/RAP(受體相關蛋白質)的晶體結構，使與TIMP-3上之離胺酸相互作用的LRP1突變。

本文涵蓋其他組合。舉例而言，F57N突變可結合離胺酸殘基處之突變製得，其中該離胺酸殘基為TIMP-3中之任何離胺酸。在一個實施例中，使單個離胺酸突變；在另一實施例中，使兩個、三個、四個或五個離胺酸殘基突變。在某些實施例中，位於胺基酸45及/或133處之離胺酸殘基可突變。在另一實例中，F57N突變係引入單個N連接糖基化位點；此突變可經引入其他糖基化位點之其他突變製得或經經設計以影響TIMP-3之前述性質中之一或多者之其他突變製得。本文涵蓋TIMP-3突變蛋白質或變體，其包含一個引入之N連接糖基化位點、包含兩個、三個或四個N連接糖基化位點且包含五個或五個以上N連接糖基化位點。

特定突變展示於圖1及2中。圖1呈現天然、全長人類TIMP-3與全長人類TIMP-3之突變形式之比對，其中字母「X」已取代序列中之特定胺基酸。信號序列係帶下劃線的；因此，如本文所述其他信號序列可經取代。某些取代預想呈TIMP-3之成熟形式，且本文以「n # m」表示取代，其中「n」表示天然、全長TIMP-3中發現的胺基酸，「#」表示胺基酸殘基數目且「m」表示已經取代之胺基酸。由此，例如

「K45N」指示位於胺基酸45處之離胺酸(K)已經天冬醯胺(N)取代。本文例示之人類TIMP-3之突變形式包含以下突變(單獨或以組合形式)：K45N；K45S；V47T；K50N；V52T；P56N；F57N；G58T；T63E；T63N；K65T；T74E；H78E；H78E；H78N；Q80T；K94N；E96T；D110N；K112T；Q126N；R138T及G173T。亦涵蓋此等突變之組合且可包括兩個至十個(亦即2、3、4、5、6、7、8、9或10個)前述取代。

突變之特定組合包括K45E、K49S；K45E、K49E；K45E、T63E；K45E、Q80E；K45E、T63E、H78E；T63E、H78E、Q80E；K45E、T63E、H78E、Q80E；L51T、T74E、H78D；T74E、H78E、Q80E；T74E、H78D、Q80E；K45N、V47T；K49N、L51T；K75N、P77T；K45E、K49N、L51T、T63E；E96N、N98T；V97N、K99T；R138N、H140T；T158N、K160T；T166N、M168T；H181N、A183T；R186N、K188T；P201N、K203T；A208Y；A208V；T63E、T74E、H78E；T63E、T74E、H78D；K65N、M67T；K45N、V47T、T63E、T74E、H78E；K49N、L51T、T63E、T74E、H78E；K49N、L51T、T74E、H78E；K49N、L51T；K50N、V52T；L51N、K53T；T63N、K65T；H78N、Q80T；K94N、E96T；D110N、K112T；Q126N；R138T；G173T；F57N；P56N、G58T；P56N、G58T；T63N、K65T；K45S、F57N；K49S、F57N；K68S、F57N；K133S、F57N；K45S、K133S、F57N及K49S、K68S、F57N。

其他組合包括K45S、F57N、D110N、K112T；K45S、F57N、H78N、Q80T、D110N、K112T；K45S、F57N、H78N、Q80T、D110N、K112T、Q126N；K45S、F57N、H78N、Q80T、K94N、E96T、Q126N；K45S、F57N、H78N、Q80T、Q126N、G173T；K45S、F57N、T63N、K65T；K45S、F57N、T63N、K65T、K94N、

E96T；K45S、F57N、T63N、K65T、K94N、E96T、G173T；K45S、F57N、T63N、K65T、R138T、G173T；K45N、V47T、F57N、T63N、K65T、R138T、G173T；K45S、F57N、T63N、K65T、K94N、E96T、R138T；K45N、V47T、F57N、T63N、K65T、K94N、E96T、R138T；K45S、F57N、Q126N、R138T、G173T；P56N、G58T、T63N、K65T、K94N、E96T、Q126N、G173T；P56N、G58T、T63N、K65T、D110N、K112T、Q126N、G173T及K45S、F57N、Q126N、R138T、G173T。

其他突變包括K49S、K50N/V52T、K53E、V97N/K99T、R186N/K188T；K50N/V52T、V97N/K99T、R186N/K188T；K49E、K53E、K188Q；K50N/V52T、R186N/K188T；K50N/V52T、F57N、R186N/K188T；K45S、K50N/V52T、F57N、R186N/K188T；K50N/V52T、F57N、T63N/K65T、R186N/K188T；K45S、K49S、K50N/V52T、F57N、R186N/K188T；K49S、K50N/V52T、F57N、V97N/K99T、R186N/K188T及K45S、K50N/V52T、F57N、V97N/K99T、R186N/K188T。

圖2呈現天然、全長人類TIMP-3與TIMP-3變體之比對，其中已進行某些胺基酸取代使得序列更類似於TIMP-2之序列。對於天然、全長TIMP-3序列存在信號序列且帶下劃線以維持編號一致性；因此，如本文所述其他信號序列可經取代。在TIMP-3變體之序列中，「X」已取代特定胺基酸以指示TIMP-3之成熟形式中預想取代之殘基；此等取代包括在殘基25處之H、K、P、R、S或W；在殘基27處之A；在殘基28處之D、L或S；在殘基32處之N；在殘基39處之T；在殘基43處之T、F、A或N；在殘基45處之I或T；在殘基46處之D；在殘基48處之S；在殘基49處之S；在殘基51處之T；在殘基63處之N；在殘基

67處之N；在殘基68處之I；在殘基78處之D或W；在殘基96處之T；在殘基202處之N及在殘基207處之S。該等取代可單獨或以組合形式製得。由此，使用圖1所述之格式化，圖2中例示之一個變體為A27T、I68K。亦涵蓋其他組合且可包括兩個至十個前述取代。此外，圖2中所述之取代可與圖1中所述之取代(例如A27T、P56N、G58T)組合。

Lee等人(J. Biol. Chem. 282:6887; 2007)揭示在識別結合TIMP-3中之基元之胞外基質的研究。當其未能成功鑑別結合TIMP-3中之序列的已知肝素時，其鑑別十一個離胺酸及精胺酸殘基，其位置表明此等鹼性胺基酸側鏈將以相當高的密度暴露於TIMP-3之表面。此等殘基為K26、K27、K30、K71、K76、R100、K123、K125、K137、R163、K165(使用本文所用之編號系統，將此等殘基將編號為K49、K50、K53、K94、K99、R123、K146、K148、K160、R186、K188)。因此其他TIMP-3突變蛋白質包括以下所示之彼等者。此等突變蛋白質預期展現部分或全部肝素非依賴性。除對表面暴露鹼性胺基酸側鏈之進行修飾外。某些突變亦將N連接糖基化位點引入TIMP-3突變蛋白質中(亦即K94N/E96T)。

其中，經製備以降低肝素非依賴性之突變蛋白質為K49E、K50E、K53E、K99E、R186Q、K188Q；K49E、K50E、K53E、F57N、K99E、R186Q、K188Q；K45S、K50E、K53E、F57N、K99E、R186Q、K188Q；K49S、K50N/V52T、K99E、K188Q；K50N/V52T、K99E、K188Q；K50N/V52T、K94N/E96T、G173T；K50N/V52T、R186N/K188T；K50N/V52T、K94N/E96T、R186N、K188T；K50N/V52T、F57N、K94N/E96T、R186N/K188T；K45S、K50N/V52T、F57N、K94N/E96T、R186N/K188T；K50N/V52T、T63N/K65T、

K94N/E96T、R186N/K188T；K45S、K50N/V52T、T63N/K65T、K94N/E96T、R186N/K188T。根據本發明，若干此等突變蛋白質可展現多個有利性質。舉例而言，若干突變蛋白質含有經插入之N連接糖基化位點；其他突變蛋白質包含增加哺乳動物細胞株統中之表現的突變。

TIMP-3變體、突變蛋白質或衍生物將具有非常類似於天然TIMP-3之序列的胺基酸序列。在一個實施例中，TIMP-3變體、突變蛋白質或衍生物將與天然TIMP-3至少85%一致；在另一實施例中，TIMP-3變體、突變蛋白質或衍生物將與天然TIMP-3至少90%一致；在另一實施例中，TIMP-3變體、突變蛋白質或衍生物將與天然TIMP-3至少95%一致。在其他實施例中，IMP-3變體、突變蛋白質或衍生物與天然TIMP-3至少96%一致、97%一致、98%一致或99%一致。如本文所用，一致性係指成熟、全長變體、突變蛋白質或衍生物與成熟、全長形式之天然TIMP-3(亦即缺少信號肽(TIMP-3之胺基酸24至211)之TIMP-3)之比較。熟習此項技術者將易於瞭解可在TIMP-3之N端結構域之變體、突變蛋白質或衍生物與天然TIMP-3之N端結構域之間進行類似比較。

相似性亦可藉由突變蛋白質或變體與天然TIMP-3之間不同的胺基酸數目表示。舉例而言，TIMP-3變體或突變蛋白質可有一個胺基酸、兩個胺基酸、三個胺基酸、四個胺基酸、五個胺基酸、六個胺基酸、七個胺基酸、八個胺基酸、九個胺基酸或十個胺基酸不同於天然TIMP-3。有十個胺基酸不同於天然TIMP-3之變體或突變蛋白質將與天然TIMP-3約95%一致。在其他實施例中，TIMP-3變體或突變蛋白質有11、12、13、14、15、16、17、18、19或20個胺基酸不同於天然成熟的TIMP-3。

可在編碼TIMP-3多肽(任一天然，突變蛋白質、變體或衍生物)之

核酸中進行其他改變以促進表現。舉例而言，天然TIMP-3之信號肽可經不同信號肽取代。

在本發明之範疇內的TIMP-3多肽之其他衍生物包括TIMP-3多肽或其片段與其他蛋白質或多肽之共價或聚集偶聯物，諸如藉由包含融合至TIMP-3多肽之N端或C端之異源多肽的重組融合蛋白質之表現。舉例而言，偶聯肽可為異源信號(或前導)肽(例如酵母 α 因子前導多肽)或諸如抗原決定基標籤之肽。一般技術者瞭解異源信號肽可在長度上不同於天然TIMP-3信號肽，但可藉由使用異源信號肽比對所產生之TIMP-3多肽之N端半胱胺酸殘基，就成熟TIMP-3之胺基酸序列而言正確識別突變蛋白質之位置。

含TIMP-3多肽之融合蛋白質可包含為促進TIMP-3多肽(例如聚組胺酸)之純化或識別而添加之肽。另一標籤肽為描述於Hopp等人，Bio/Technology 6:1204, 1988及美國專利5,011,912中之FLAG®肽。FLAG®肽為高度抗原的且提供藉由特異性單株抗體(mAb)可逆結合之抗原決定基，使得經表現之重組蛋白質能夠快速分析及便捷純化。適用於製備FLAG®肽與給定多肽融合之融合蛋白質的試劑可在市面上購得(Sigma, St. Louis, MO)。

亦考慮對TIMP-3多肽之衍生物進行共價修飾且包括在本發明之範疇內，且一般而言，但未必總是在轉譯後進行。舉例而言，抗原結合蛋白之若干種共價修飾藉由使抗原結合蛋白之特異性胺基酸殘基與能夠與所選擇的側鏈或N端或C端殘基反應之有機衍生試劑反應引入分子中。

半胱胺醯基殘基最常與 α -鹵代乙酸酯(及相對應的胺)(諸如氯乙酸或氯乙醯胺)反應以產生羧甲基或羧醯胺基甲基衍生物。半胱胺醯基殘基亦藉由與溴三氟丙酮、 α -溴- β -(5-咪唑基)丙酸、氯乙醯磷酸、N-烷基順丁烯二醯亞胺、3-硝基-2-吡啶基二硫、甲基2-吡啶基二硫、

對氯高汞苯甲酸、2-氯汞基-4-硝基苯酚或氯-7-硝基苯并-2-氧雜-1,3-二唑反應進行衍生化。因此，在本發明之一個態樣中，將半胱胺醯基殘基添加至天然TIMP-3序列中，例如藉由改變所選擇之密碼子以編碼Cys。該Cys取代可在對於如本文所示之表現、摺疊或其他性質展示為重要的TIMP-3之區域中進行。

本發明之蛋白質上碳水化合物部分之數目可藉由使糖昔與蛋白質化學或酶促偶聯來增加。此等程序為有利的，因為其不需要在具有糖基化能力之宿主細胞中產生蛋白質來進行N連接及O連接之糖基化。視所用偶聯模式而定，糖可連接至(a)精胺酸及組胺酸，(b)游離羧基，(c)游離硫氫基，諸如半胱胺酸之硫氫基，(d)游離羥基，諸如絲胺酸、蘇胺酸或羥基脯胺酸之羥基，(e)芳族殘基，諸如苯丙胺酸、酪胺酸或色胺酸之芳族殘基，或(f)麩醯胺酸之醯胺基。此等方法描述於1987年9月11日公開之WO 87/05330及Aplin及Wriston, 1981, *CRC Crit. Rev. Biochem.* 第259-306頁中。存在於起始重組蛋白質上之碳水化合物部分的移除可經化學或酶促實現。化學去糖基化作用需要將蛋白質暴露於化合物三氟甲磺酸或等效化合物。此處理使得除連接糖(N-乙醯葡萄胺糖或N-乙醯基半乳胺糖)外之大多數或所有糖裂解，而留下完整的多肽。化學去糖基化由Hakimuddin等人，1987, *Arch. Biochem. Biophys.* 259:52及Edge等人，1981, *Anal. Biochem.* 118:131描述。多肽上碳水化合物部分之酶促裂解可藉由使用如由Thotakura等人，1987, *Meth. Enzymol.* 138:350所述之各種內糖昔酶及外糖昔酶來達成。在潛在的糖基化位點處之糖基化可藉由使用如由Duskin等人，1982, *J.Biol.Chem.* 257:3105所述之化合物衣黴素阻止。衣黴素阻斷蛋白質-N-糖昔鍵形成。

抗原結合蛋白之另一種共價修飾包含以美國專利第4,640,835號；第4,496,689號；第4,301,144號；第4,670,417號；第4,791,192號

或第4,179,337號將蛋白質與各種非蛋白質聚合物連接，包括(但不限於)各種多元醇(諸如聚乙二醇、聚丙二醇或聚氧化烯)。另外，如此項技術中已知，胺基酸取代可在蛋白質內之不同位置中進行以促進諸如PEG之聚合物的添加。

TIMP-3多肽之表現

此項技術中已知之任何表現可用於製備本發明之重組多肽。一般而言，宿主細胞經包含編碼所需TIMP-3多肽(包括TIMP-3突變蛋白質或變體)之DNA的重組表現載體轉型。其中，可採用之宿主細胞為原核生物、酵母或高等真核細胞。原核生物包括革蘭氏陰性或革蘭氏陽性生物，例如大腸桿菌或桿菌。高等真核細胞包括昆蟲細胞及已建立之哺乳動物來源的細胞株。合適之哺乳動物宿主細胞株之實例包括猴腎細胞之COS-7系(ATCC CRL 1651) (Gluzman等人，1981，Cell 23:175)、L細胞、293細胞、C127細胞、3T3細胞(ATCC CCL 163)、中國倉鼠卵巢(CHO)細胞、海拉細胞、BHK (ATCC CRL 10)細胞株及如McMahan等人，1991，EMBO J. 10:2821所述之源自非洲綠猴腎細胞株CVI (ATCC CCL 70)之CVI/EBNA細胞株。對於細菌、真菌、酵母及哺乳動物細胞宿主所使用之恰當的選殖及表現載體係由Pouwels等人(*Cloning Vectors: A Laboratory Manual*, Elsevier, New York, 1985)描述。

哺乳動物細胞表現可針對TIMP-3多肽之生產，在促進與天然TIMP-3之構形極為類似的構形摺疊及採用中提供優點。許多哺乳動物細胞表現系統為此項技術中已知及/或可在市面上購得；後者包括諸如Gibco®Freedom® CHO-S®(經設計以對於源自中國倉鼠卵巢(CHO)之懸浮培養中之重組蛋白質之選殖及表現的所有態樣易於使用的產品；ProBioGen, Life Technologies; Carlsbad, CA)、GS基因表現System™(經設計以提供開發高產、穩定、cGMP相容的哺乳動物細胞

株之轉染系統；Lonza Biologics, Slough, UK)、PER.C6®技術(經設計以促進重組蛋白質之大規模生產之工具封裝，使用連續分組之源自單個、永生化人類細胞之細胞；Crucell, Leiden, The Netherlands)或永生化羊水細胞(諸如CAP及CAP-T (基於人類細胞之用於複合蛋白質之表現及生產的表現系統；Cevec, Cologne, Germany)之系統。

其他細胞表現系統包括諸如下之系統：Selexis SUREtechnology Platform™(可應用於各種細胞株以促進開發用於產生重組蛋白質之細胞株的技術平台；Selexis Inc., Switzerland)；ProFection®哺乳動物轉染系統(對於產生重組蛋白質提供高效細胞轉染之轉染系統；Promega, Madison WI)；Expi293™表現系統(高密度哺乳動物瞬時蛋白質表現系統，Life Technologies, Grand Island, NY)及MaxCyte® VLX™及STX™瞬時轉染系統(用於產生重組蛋白質(包括抗體)之可調式轉染系統；MaxCyte, Gaithersburg, MD)。熟習此項技術者進一步瞭解其他表現系統，諸如最初由Wigler等人(Cell 1979;777)描述之技術及例如由加拿大國家研究委員會(National Research Council of Canada)網站上描述之其他技術。

此項技術中已知之各種容器適用於培養經轉型之細胞及產生重組蛋白質。此等容器包括24深孔板、250 ml及1 L搖瓶及各種尺寸之各種生物反應器，例如2L、5L、10L、30L、100L、1000L、10000L及更大之生物反應器。適用於細胞培養之其他容器在此項技術中已知且亦可如本文所述使用。

細胞培養基調配物在此項技術中熟知；典型地，培養基提供細胞最低程度生長及/或存活所需之基本及非基本胺基酸、維生素、能量來源、脂質及痕量元素以及緩衝劑及鹽。培養基亦可含有使生長及/或存活增加超過最低率之補充組分，其包括(但不限於)激素及/或其他生長因子、特定離子(諸如鈉、氯、鈣、鎂及磷酸根)、緩衝劑、維

生素、核苷或核苷酸、痕量元素(通常以極低終濃度存在之無機化合物)、胺基酸、脂質及/或葡萄糖或其他能量來源；如本文所述，可將細胞週期抑制劑添加至培養基中。在某些實施例中，培養基經有利地調配至對於細胞存活及增殖為最佳之pH值及鹽濃度。在某些實施例中，培養基為在細胞培養開始之後所添加之補料培養基。在某些實施例中，細胞培養基為起始營養溶液與在細胞培養開始之後所添加之任一補料培養基之混合物。

包括所界定之培養基的各種組織培養基可購得，例如可使用以下細胞培養基中之任一種或組合：RPMI-1640培養基、RPMI-1641培養基、杜爾貝科氏(Dulbecco's)改良之伊格爾氏(Eagle's)培養基(DMEM)、最低必需培養基伊格爾(Eagle)、F-12K培養基、漢姆氏(Ham's)F12培養基、伊思考夫氏(Iscove's)改良之杜爾貝科氏(Dulbecco's)培養基、麥考伊氏(McCoy's)5A培養基、萊博維茨氏(Leibovitz's) L-15培養基及無血清培養基(諸如EX-CELLTM 300系列(JRH Biosciences, Lenexa, Kansas))及其他培養基。亦可用該培養基之無血清版本。視待培養細胞之需求及/或所需之細胞培養參數而定，細胞培養基可補充有另外或增加濃度之組分(諸如胺基酸、鹽、糖、維生素、激素、生長因子、緩衝劑、抗有絲分裂劑、脂質、痕量元素及其類似物)。

經轉型之細胞可在促進多肽表現之條件下培養，且多肽藉由習知蛋白質純化程序回收。該一個純化程序包括使用親和性層析法以及此項技術中已知之其他方法。自哺乳動物上清液分離TIMP-3親本或TIMP-3突變蛋白質之一種方法為使用與6×組胺酸標籤之羧基端融合的TIMP-3，結合6×組胺酸親和性Ni-瓊脂糖樹脂(例如固相金屬親和性層析法(IMAC)；此項技術中已知之一般程序及用於該等程序之試劑及該等程序之實例藉由QIAGEN, Germantown, MD and GE Healthcare,

Pittsburg, PA 概述)。陽離子交換層析(例如 SP-HP Sepharose®, GE Healthcare)可用於在IMAC溶離後進一步分離TIMP-3，或用作在不使用IMAC自哺乳動物上清液捕獲TIMP-3之情況下的替代策略(使用中性pH值下之氯化鈉梯度溶離TIMP-3及其突變蛋白質)。尺寸排外層析法(例如 Superdex 200®, GE Healthcare, (行動相實例：10 mM Na₂HPO₄、1.8 mM KH₂PO₄、137 mM NaCl、2.7 mM KCl))為可用於進一步分離TIMP-3或其突變蛋白質之一般策略(結合IMAC製程或離子交換層析法)。此等方法及其他方法為此項技術中已知；參見例如 Protein Purification: Principles: High Resolution Methods, and Applications, 第三版(2012, John Wiley and Sons; Hoboken, NJ)。

多肽量(天然TIMP-3或TIMP-3突變蛋白質或變體)可藉由任何合適之定量或半定量方法測定，該方法允許分析細胞培養上清液(亦即改良性培養基(CM))中之重組TIMP-3(天然、變體或突變蛋白質)的量。合適之定性或半定量方法包括西方墨點及考馬斯染色SDS PAGE凝膠。定量量測可包括使用諸如人類TIMP-3 ELISA (R&D Systems Inc., Minneapolis, MN)或ForteBio Octet® (Pall ForteBio Corp, Menlo Park, CA)之抗體介導TIMP-3捕獲的酶免疫分析，或對經純化之TIMP-3直接量測UV(紫外線)吸光度(280 nm)。

因此，TIMP-3中特定突變之效應可藉由比較重組突變蛋白質之量與在類似培養條件下製得之天然蛋白質的量來評價。TIMP-3突變蛋白質或變體可以1×、2×、3×、4×、5×、10×或更高位準(天然TIMP-3所觀測之位準)表現。視需要，可測定經特定轉型或轉染之細胞株之特定產率以允許比較或可測定各種形式之TIMP-3之特定產率。特定產率或qP係以每天每個細胞產生多少皮克重組蛋白質表示(pg/c/d)，且可易於藉由將此項技術中已知之方法應用於定量培養中之細胞及上述定量重組蛋白質之方法測定。

TIMP-3多肽之用途

TIMP-3多肽、變體、突變蛋白質或衍生物可用於例如分析中，或其可用於治療需要較高位準TIMP-3活性之任何病狀(亦即藉由TIMP-3抑制或可抑制的基質金屬酶(MMP)及/或其他蛋白酶起致病或惡化作用之病狀)，該病症包括(但不限於)發炎性病狀、骨關節炎及其他出現過度或不適當MMP活性之病狀(例如心肌缺血、再灌注損傷及充血性心臟衰竭進展期間)。發炎性病狀包括哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)及特發性肺纖維化(IPF)、發炎性腸病(例如潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病及乳糜瀉)、牛皮癬、包括病毒性心肌炎之心肌炎、與動脈粥樣硬化相關之炎症及包括類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎之關節炎病狀、及其類似病狀。

本文所述之TIMP-3多肽、變體突變蛋白質或衍生物組合物改變發病機制且對特徵為基質降解及/或發炎之疾病或病狀(亦即在彼等疾病中金屬蛋白酶起有害作用)提供有利療法。組合物可單獨使用或連同用於治療該等病狀之一或多種藥劑一起使用。因此，本發明之TIMP-3多肽、變體突變蛋白質或衍生物組合物可適用於治療由金屬蛋白酶活性造成之過量基質損失之任何病症。本發明之TIMP-3變體突變蛋白質或衍生物組合物單獨或以與其他藥物組合形式適用於治療與膠原蛋白酶、聚蛋白聚糖酶或其他基質降解或促進發炎酶之過度產生有關的各種病症，包括營養不良性大皰性表皮鬆懈、骨關節炎、萊特氏症候群、假性痛風、包括青少年類風濕性關節炎之類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎、硬皮病、牙周病、包括角膜、表皮或胃潰瘍之潰瘍、術後創傷癒合及再狹窄。其他過量膠原蛋白及/或蛋白聚糖降解可起作用且由此可施用TIMP-3多肽、變體突變蛋白質或衍生物組合物之病理性病狀包括肺氣腫、骨佩吉特氏病、骨質疏鬆症、硬皮病、如褥瘡之骨或組織壓迫性萎縮、膽硬脂瘤、異常創傷癒合。直接或間

接為TIMP-3含量降低或金屬酶含量增加之結果(例如在心肌缺血、再灌注損傷及充血性心臟衰竭惡期間)的其他病狀亦可用本文所述之組合物單獨或連同常用於治療罹患該等病狀之個體的其他藥物一起進行治療。TIMP-3多肽、變體、突變蛋白質、或衍生物組合物可另外作為佐劑應用於其他創傷癒合促進劑，例如用於調整癒合過程期間膠原蛋白之周轉。

許多金屬蛋白酶亦展現促發炎性活性；因此，其他實施例包括治療炎症及/或自體免疫病症之方法，其中該等病症包括(但不限於)軟骨炎症及/或骨降解、關節炎、類風濕性關節炎、少關節性類風濕性關節炎、多關節性類風濕性關節炎、全身發作類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎、腸病性關節炎、反應性關節炎、萊特氏症候群、SEA症候群(血清反應陰性、接骨點病變、關節病症候群)、皮肌炎、牛皮癬性關節炎、硬皮病、全身性紅斑性狼瘡症、血管炎、肌炎、多發性肌炎、皮肌炎、骨關節炎、結節性多動脈炎、韋格納肉芽腫病、動脈炎、風濕性多肌痛、類肉瘤病、硬化症、原發性膽道硬化症、硬化性膽管炎、修格蘭氏症候群、牛皮癬、斑塊狀牛皮癬、點狀牛皮癬、反轉型牛皮癬、膿皰型牛皮癬、紅皮症型牛皮癬、皮炎、異位性皮膚炎、動脈粥樣硬化、狼瘡、斯蒂爾病、全身性紅斑性狼瘡症(SLE)、重症肌無力、發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、克羅恩病、乳糜瀉(非熱帶口炎性腹瀉)、與血清反應陰性之關節病有關之腸病、顯微鏡或膠原性結腸炎、嗜伊紅血球胃腸炎或直腸結腸切除術及迴腸肛管吻合術之後所得結腸袋炎、胰臟炎、胰島素依賴型糖尿病、乳腺炎、膽囊炎、膽管炎、膽管周圍炎、多發性硬化症(MS)、哮喘(包括外因性及內因性哮喘以及相關氣管慢性發炎性病狀或過度反應)、慢性阻塞性肺病(COPD，亦即慢性支氣管炎、肺氣腫)、急性呼吸病症候群(ARDS)、呼吸窘迫症候群、囊腫性纖維化、肺高血壓、肺血管收

縮、急性肺損傷、過敏性支氣管肺麴菌病、過敏性肺炎、嗜伊紅血球性肺炎、支氣管炎、過敏性支氣管炎支氣管擴張、肺結核、過敏性肺炎、職業性哮喘、哮喘樣病症、類肉瘤、反應性氣管病(或功能障礙)症候群、棉塵肺、間質性肺病、超嗜伊紅血球症候群、鼻炎、竇炎及肺寄生蟲病、與病毒誘發性病狀有關之氣管過度反應(例如呼吸道融合性病毒(RSV)、副流感病毒(PIV)、鼻病毒(RV)及腺病毒)、格林巴利病、葛瑞夫茲氏病、阿狄森氏病、雷諾氏現象、自體免疫肝炎、GVHD及其類似病症。TIMP-3多肽、變體、突變蛋白質或衍生物亦應用於TIMP-3之相對位準降低之情況(亦即內源性TIMP-3與金屬酶之比降低，其可為TIMP-3量降低或金屬酶量增加之結果)，該等情況與例如在心肌缺血、再灌注損傷及充血性心臟衰竭進展期間之病理學效應有關。

基於TIMP-3抑制結締組織降解之能力，TIMP-3多肽、變體、突變蛋白質或衍生物應用於抑制血管生成為有用的之情況，例如在預防或延遲腫瘤惡化及預防寄生蟲侵入中。舉例而言，在腫瘤侵入及癌轉移領域中，一些特殊腫瘤之轉移潛能與膠原酶合成及分泌之能力增加，且與不能合成及分泌大量金屬蛋白酶抑制劑相關。本文揭示TIMP-3蛋白質亦對在移除原發性腫瘤期間、在化學療法及放射療法期間、在收集經污染之骨髓期間及在分流癌性腹水期間抑制腫瘤細胞擴散具有治療性應用。按照診斷，腫瘤標本中不存在TIMP-3與其轉移潛能之間的相關性適用作預後性指示以及可能的預防療法之指示。

MMP亦作為用於打開血腦屏障(BBB)，進而促進炎症細胞及可溶性介體進入大腦中之路徑之部分，在大腦中之基膜及緊密連接蛋白上起作用。因此，本發明組合物及方法可適用於治療特徵在於BBB滲透過度或不適當之神經系統的病症。另外，神經元周圍基質蛋白質降解可引起接觸喪失及細胞死亡；由此，所揭示之TIMP-3組合物可藉由

保護神經細胞周圍之基膜保護神經細胞以免受損害。本發明之TIMP-3組合物適用於治療或改善針對損傷之神經發炎性反應，例如大腦缺血或創傷性腦損傷。本文所揭示之組合物亦將適用於治療神經退化性疾病，其中炎症為例如多發性硬化症之疾病的基本病因，以及適用於治療各種形式之神經病及/或肌病、脊髓損傷及肌肉萎縮性側索硬化症(ALS)。因此，使用本發明組合物可涉及與BDNF、NT-3、NGF、CNTF、NDF、SCF、或其他神經細胞生長或增殖調整因子共投與。另外，本發明組合物及方法可適用於美容目的，在於局部抑制結締組織斷裂可改變組織外形。

TIMP-3多肽、變體、突變蛋白質或衍生物可用於活體外過程或活體內投與以增強內源性TIMP-3活性且/或增強TIMP-3誘發性生物活性。本發明之TIMP-3多肽、變體、突變蛋白質或衍生物可在內源性TIMP-3下調或以低位準存在之情況下用於活體內。由此可治療藉由TIMP-3可抑制蛋白酶(直接或間接)引起或加劇之病症，本文提供該等病症之實例。在一個實施例中，本發明提供一種治療方法，其包含向以一定量有效增加TIMP-3誘發性生物活性之有需要的哺乳動物活體內投與TIMP-3多肽、變體、突變蛋白質或衍生物。在另一實施例中，本發明提供一種治療方法，其包含向以一定量有效提高TIMP-3之內源性位準之有需要的哺乳動物活體內投與TIMP-3多肽、變體、突變蛋白質或衍生物。

在另一態樣中，本發明提供具有改良之活體內半衰期之TIMP-3多肽、變體、突變蛋白質或衍生物。在一個實施例中，TIMP-3突變蛋白質之半衰期為天然TIMP-3之至少兩倍；在另一實施例中，半衰期比天然TIMP-3之半衰期至少大三倍、四倍、五倍、六倍、八倍或十倍。在一個實施例中，測定非人類哺乳動物中之半衰期；在另一實施例中，測定人類個體中之半衰期。其他實施例提供具有至少一天活

體內半衰期(例如當投與人類個體時)之TIMP-3突變蛋白質或變體。在一個實施例中，TIMP-3多肽、變體、突變蛋白質或衍生物具有至少三天之半衰期。在另一實施例中，TIMP-3多肽、變體、突變蛋白質衍生物具有四天或更長之半衰期。在另一實施例中，TIMP-3多肽、變體、突變蛋白質或衍生物具有八天或更長之半衰期。

在另一實施例中，TIMP-3多肽、變體或突變蛋白質經衍生化或修飾以使得其與未經衍生化或未經修飾之TIMP-3結合蛋白相比具有更長半衰期。衍生化多肽可包含賦予多肽所需特性(諸如特定用途中之增加的半衰期)之任何分子或物質。衍生化多肽可包含例如可偵測(或標記)部分(例如放射性、比色抗原或酶分子、可偵測珠粒(諸如磁性或電子緻密(例如金)珠粒)或與另一分子(例如生物素或抗生蛋白鏈菌素)結合之分子)、治療或診斷部分(例如放射性、細胞毒性或醫藥學活性部分)，或增加多肽用於特定用途(例如向諸如人類個體之個體投與，或其他活體內或活體外用途)之適合性的分子。

在該一個實例中，多肽經與關節軟骨組織特異性結合之配位體衍生化，例如如揭示於WO2008063291及/或Rothenfluh等人，Nature Materials 7:248(2008)中。可用於衍生化多肽之分子的實例包括白蛋白(例如人類血清白蛋白)及聚乙二醇(PEG)。可使用此項技術中熟知之技術製備多肽之連接白蛋白及聚乙二醇化衍生物。在一個實施例中，多肽結合或以其他方式連接至甲狀腺素運載蛋白(TTR)或TTR變體。TTR或TTR變體可經例如選自由聚葡萄糖、聚(正乙烯基吡咯啶酮)、聚乙二醇、聚丙二醇均聚物、聚氧化丙烯/環氧乙烷共聚物、聚氧乙基化多元醇及聚乙烯醇組成之群的化學物質進行化學修飾(美國專利申請案第20030195154號)。

組合物

本發明亦包括醫藥組合物，其包含本發明之有效量之多肽產物

(亦即TIMP-3多肽、變體、突變蛋白質或衍生物)連同適用於TIMP-3療法(亦即其中增加TIMP-3之內源性位準或增強內源性TIMP-3之活性為有用的之病狀)之醫藥學上可接受之稀釋劑、防腐劑、增溶劑、乳化劑、佐劑及/或載劑。該等組合物包括不同緩衝內容物(例如Tris-HCl、乙酸鹽、磷酸鹽)、pH值及離子強度之稀釋劑；諸如清潔劑及增溶劑(例如吐溫80、聚山梨醇酯80)之添加劑、抗氧化劑(例如抗壞血酸、偏亞硫酸氫鈉)、防腐劑(例如硫柳萊(Thimersol)、苄醇)及膨化物質(例如乳糖、甘露醇)；諸如聚乙二醇之與蛋白質共價連接之聚合物(如前述所討論，參見例如以引用的方式併入本文中之美國專利4,179,337)；將物質併入諸如聚乳酸、聚乙醇酸等之聚合化合物的顆粒製劑中或併入脂質體中。該等組合物可影響TIMP-3結合蛋白質的物理狀態、穩定性、活體內釋放速率及活體內清除速率。參見例如Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版(1990, Mack Publishing Co., Easton, PA 18042)第1435-1712頁，其以引用的方式併入本文中。

一般而言，本發明多肽之有效量將藉由年齡、體重及病狀或受者之疾病嚴重度確定。參見以引用的方式併入本文中之Remington's Pharmaceutical Sciences，同前文獻之第697-773頁。通常，可使用約0.001 g/kg體重至約1 g/kg體重之間的劑量，但如熟練從業者應認識到可使用或多或少之該劑量。對於局部(亦即非全身)施用，諸如表面或關節內施用，給藥可介於約0.001 g/cm²至約1 g/cm²之間。給藥可每日一或多次或以更少頻次，且可連同如本文所述之其他組合物一起。應注意本發明不限於此處所述之劑量。

如相關領域中所瞭解，包含本發明之分子之醫藥組合物以合適於適應症的方式投與個體。醫藥組合物可藉由任何合適之技術投與，包括(但不限於)非經腸、外用、局部或藉由吸入。若注射用，則醫藥組合物可例如經由靜脈內、肌肉內、病灶內、腹膜內或皮下途徑，藉

由快速注射或連續輸注投與。

涵蓋局部投藥(例如在疾病或損傷部位)，亦涵蓋經皮傳遞及自植入物持續釋放。其他替代方式包括滴眼劑；口服製劑，包括丸劑、糖漿、口含錠或口嚼錠；及表面製劑，諸如洗劑、凝膠、噴霧及軟膏。舉例而言，向關節或骨骼肌系統局部投與包括關節周、關節內、囊內、軟骨內、滑膜內及腱內投與。向呼吸系統投與包括肺內、胸膜內、肺內、氣管內、竇內及支氣管內傳遞，且可例如藉由吸入器或噴霧器促進。本文亦涵蓋適用於將組合物引入大腦及/或神經系統中之鞘內傳遞及其他方法，例如硬膜上、硬膜內或硬膜外投與以及神經周、尾部內、大腦內、腦池內及脊柱內投與。

局部投與之其他實例包括結合手術或另一醫療過程向組織傳遞。舉例而言，在進行以治療或改善心臟症狀之手術期間或在諸如心臟導管插入術(例如經皮冠狀動脈介入術)過程期間可向心臟組織投與醫藥組合物。可例如經由冠狀動脈內、心臟內、心肌內及/或經心內膜途徑傳遞，且可藉由待注射之心臟區域之心內膜或機電圖導引或藉由使用其他技術(諸如磁共振成像(MRI))。組合物亦可經由心臟補片中或血管(內)支架或適用於心臟病狀之其他裝置之塗層中的內含物傳遞。

除滴眼劑以外，亦涵蓋使用軟膏、乳膏或凝膠向眼睛投與本發明之組合物。直接向眼睛內部投與可藉由眼周、結膜、角膜內、結膜下、眼筋膜囊內、眼球後、眼內及/或玻璃體內注射或投與來實現。此等及其他技術例如在藥學服務中之加里波第(Gibaldi's)藥物傳遞系統(2007, 美國衛生系統藥師協會, Bethesda, MD)中討論。

多種藥劑共同起作用為了維持胞外基質及組織之動態平衡。在治療平衡偏斜之病狀中，可連同本發明之多肽一起使用其他藥劑中之一或多種。此等其他藥劑可共投與或依次投與，或其組合。一般而

言，此等其他藥劑可選自由金屬蛋白酶、絲胺酸蛋白酶、基質降解酶抑制劑、細胞內酶、細胞黏附調節劑及調節胞外基質降解蛋白酶之表現之因子及其抑制劑組成之列表。雖然以下列出特定實例，但熟習此項技術者應認識到其他藥劑執行等效功能，包括其他藥劑或所列藥劑之其他形式(諸如經由重組DNA技術及類似物及衍生物以合成方式生產之彼等藥劑)。

若需要增加的或更多特異預防胞外基質降解，則亦可使用其他降解抑制劑。抑制劑可選自由 α_2 巨球蛋白、妊娠帶蛋白、卵固蛋白、 α_1 -蛋白酶抑制劑、 α_2 -抗纖維蛋白溶酶、抑肽酶、蛋白酶連接蛋白-1、纖維蛋白溶酶原活化劑抑制劑(PAI)-1、PAI-2、TIMP-1及TIMP-2組成之群。如熟習此項技術者應認識到可使用其他抑制劑。

細胞內酶亦可與本發明之多肽結合使用。細胞內酶亦可影響胞外基質降解且包括溶酶體酶、糖昔酶及組織蛋白酶。

細胞黏附調節劑亦可與本發明之多肽組合使用。舉例而言，吾人可希望在使用本發明之多肽抑制胞外基質降解之前、在抑制期間或在抑制之後調整胞外基質之細胞黏附。已展現胞外基質之細胞黏附的細胞包括蝕骨細胞、巨噬細胞、嗜中性白血球、嗜伊紅血球、殺傷性T細胞及肥大細胞。細胞黏附調節劑包括含有「RGD」基元之肽或類似物或模擬拮抗劑或促效劑。

調節胞外基質降解蛋白酶之表現的因子及其抑制劑包括細胞激素，諸如IL-1及TNF- α 、TGF- β 、糖皮質激素及類視黃素。若所需效應為使用本發明之多肽以及該等細胞效應抑制胞外基質降解，則亦可使用實現細胞增殖及/或分化之其他生長因子。舉例而言，在發炎期間，吾人可需要維持胞外基質(經由抑制酶活性)又需要產生嗜中性白血球；因此吾人可投與G-CSF。其他因子包括紅血球生成素、介白素家族成員、SCF、M-CSF、IGF-I、IGF-II、EGF、FGF家族成員(諸如

KGF、PDGF)及其他因子。吾人可另外需要干擾素(諸如干擾素 α 、 β 、 γ 或複合干擾素)之活性。細胞內藥劑包括G-蛋白、蛋白激酶C及肌醇磷酸酶。使用本發明之多肽可提供涉及炎症治療之一或多種藥劑之治療效益。

亦可使用細胞販運劑。舉例而言，炎症涉及胞外基質降解、細胞移動或販運至損傷部位。預防胞外基質降解可防止該細胞販運。因此在治療炎症中可需要使用本發明之多肽以及細胞販運調節劑之促效劑或拮抗劑。細胞販運調節劑可選自由內皮細胞表面受體(諸如E-選擇素及整合素)；白血球細胞表面受體(L-選擇素)；趨化因子及化學引誘劑組成之列表。關於涉及炎症之組合物之綜述，參見Carlos等人，*Immunol. Rev.* **114**: 5-28(1990)，其以引用的方式併入本文中。

此外，組合物可包括neu分化因子(「NDF」)且治療方法可包括在投與TIMP-3之前、同時或之後投與NDF。已發現NDF刺激TIMP-2之產生，且NDF、TIMP-1、-2及/或-3之組合可對治療腫瘤提供益處。

本發明之多肽產物可藉由與可偵測標記物(例如用 ^{125}I 進行放射性標記或用諸如AlexaFluor® [LifeTechnologies, Grand Island NY]之螢光團標記)關聯「標記」，從而提供適用於偵測及定量固體組織及諸如血液或尿液之液體樣品中之TIMP-3的試劑。本發明之核酸產物亦可用可偵測標記(諸如放射性同位素標記及諸如生物素之非同位素標記)標記，且例如在雜交過程中採用以識別相關基因。

如上所述，本發明之TIMP-3多肽、變體突變蛋白質或衍生物組合物在各種病症中應用廣泛。因此，本文所涵蓋之另一實施例為包括本發明之組合物及視情況包括上文所述用於治療涉及胞外基質降解之病症之其他組合物中之一或多種的套組。另一實施例為包含將物質及藥劑封裝在該封裝材料內之製品，其中該藥劑含有本發明在多肽、變

體、突變蛋白質或衍生物且其中該封裝材料包含指示TIMP-3之治療用途的標籤。在一個實施例中，藥劑可用於選自由癌症、炎症、關節炎(包括骨關節炎及其類似炎症)、營養不良性大皰性表皮鬆懈、牙周病、潰瘍、肺氣腫、骨骼病、硬皮病、創傷癒合、紅血球缺乏症、美容組織重構、受精或胚胎植入調節及神經細胞病症組成之群的適應症。此製品可視情況包括其他組合物或其他組合物之標籤描述。

提供以下實例以達到說明本發明之特定實施例或特徵之目的且不限制其範疇。

實例1：

此實例描述一種用於確定所產生之TIMP-3突變對哺乳動物表現系統中之表現之作用(若存在)的方法。此實例描述一般載體及宿主細胞系統，本文所述之許多載體及宿主細胞系統在此項技術中已知，且適用於確定TIMP-3序列特定突變對重組蛋白質之表現的作用(若存在)。

一般而言，編碼TIMP-3之DNA在習知病狀下接合至表現載體(亦即編碼TIMP-3之DNA可操作地連接於載體中之其他序列以便可表現)，且用該載體轉型或轉染適之哺乳動物細胞。經轉型或轉染之細胞在適用條件下培養，且表現重組蛋白質且例如藉由西方墨點或SDS-PAGE定性/半定量或使用諸如ELSA(R&D Systems, Minneapolis MN)或ForteBio Octet® (Pall ForteBio Corp, Menlo Park, CA)之分析進一步定量評價量。以此方式，可確定各種突變對哺乳動物細胞表現TIMP-3蛋白質、突變蛋白質或變體之能力的作用。

若進行突變以將N連接糖基化位點引入TIMP-3多肽中或增強天然糖基化位點，則可能需要評估糖基化之存在及/或程度。細胞如先前所述轉型或轉染且半定量量測(例如西方墨點)可用於確定N連接糖基化未成功併入、部分併入抑或全部併入。

實例2：

此實例描述一種用於確定TIMP-3之突變是否導致肝素非依賴性增加之方法。細胞如先前所述轉型或轉染且在存在或不存在肝素之情況下進行培養。可添加不同量之肝素以顯現肝素依賴性程度之半定量觀點。隨後測定在各種條件下TIMP-3蛋白質、突變蛋白質或變體之量，且進行比較以確定特定突變是否對TIMP-3蛋白質、突變蛋白質或變體自胞外基質釋放是否需要肝素或所需肝素量是否降低有任何作用。

實例3：

此實例描述MMP抑制分析，其中MMP活性藉由使用螢光法量測；其他方法係在此項技術中已知。舉例而言，在藉由激活的MMP亞型或亞型特異催化區使經淬滅之MMP亞型5-FAM/QXL 520螢光共振能量轉移(FRET)肽底物裂解後，螢光信號增加。對於多個不同MMP，FRET肽可例如自Anaspec, Fremont, CA獲得。本文所用之TIMP-3蛋白質可為天然TIMP-3或TIMP-3突變蛋白質、變體或衍生物；待測試之蛋白質稱為測試分子。

關於MMP2活性分析，人類促MMP2(Anaspec, Fremont, CA)在用由供應商針對不同濃度之測試分子提供之分析緩衝液中之MMP2敏感之5-FAM/QXL 520 FRET肽在37°C下在黑色384孔Optiplate(PerkinElmer, Waltham, MA)中孵育之前，用1 mM 4-氨基苯汞乙酸鹽(APMA, Anaspec, Fremont, CA)在37°C下活化1小時。在孵育2小時之後，用EnVision多標記微孔板讀取器(PerkinElmer, Waltham, MA)在激發(490 nm)及發射(520 nm)下量測來自反應板之螢光信號。用GraphPad Prism 5.0(GraphPad, San Diego, CA)繪製以相對螢光單位(RFU)計之資料相對於所測試之測試分子濃度，從而估計一半最大抑制常數(IC₅₀)。

關於 MMP9活性量測，人類MMP9 (Anaspec, Fremont, CA)之催化區用MMP9敏感之5-FAM/QXL 520 FRET肽及不同濃度之測試分子在37°C下在黑色384孔Optiplate (PerkinElmer, Waltham, MA)中孵育。在孵育2小時之後，用EnVision多標記微孔板讀取器(PerkinElmer, Waltham, MA)在激發(490 nm)及發射(520 nm)下量測螢光信號。用GraphPad Prism 5.0 (GraphPad, San Diego, CA)繪製以相對螢光單位(RFU)計之資料相對於所測試之測試分子濃度，從而估計一半最大抑制常數(IC50)。

關於 MMP13活性，測試分子用分析緩衝液(20 mM Tris、10 mM CaCl₂、10 uM ZnCl₂、0.01% Brij 35 (Calbiochem/EMD, San Diego, CA), pH 7.5)滴定且添加至黑色聚苯乙烯96或384孔分析板(Griener Bio-One, Germany)中。活性MMP13 (Calbiochem/EMD)用分析緩衝液稀釋且添加至測試分子滴定中且在室溫下以50微升最終體積孵育10分鐘。或者，在37°C下用APMA活化促MMP-13 (R&D Systems, Minneapolis, MN) 2小時且用於分析。製備螢光底物(諸如Mca-PLGL-Dpa-AR-NH₂螢光 MMP底物或Mca-KPLGL-Dpa-AR-NH₂螢光肽底物(R&D Systems))，且添加至MMP-13酶/huTIMP-3測試分子溶液中。MMP-13活性在動力學上量測，例如使用Molecular Devices螢光酶標儀(或等效物)量測20分鐘。

所測試之分子效應可表示為抑制MMP酶活性之預期最大TIMP-3之百分比。或者，定量評估MMP抑制活性可沒有必要；確切地說，可評估個別測試分子是否抑制MMP。一般技術者認識到本文所概述之參數可藉由常規實驗之應用而改變。舉例而言，使用先前測試之TIMP-3及其他物質進行預備實驗以確定MMP或促MPP之合適的濃度。類似地，亦可確定底物之類型及合適的濃度。因此，例如MMP可經滴定且與先前測試批次之MMP相比以使分析參數最佳化。另

外，一般技術者可使用類似分析以評估不同TIMP-3突變對TIMP-3突變蛋白質或變體抑制其他MMP之能力的作用(若存在)。

實例4

使用分子生物學標準技術，製備編碼TIMP-3突變蛋白質之許多核酸且實質上如先前所述在哺乳動物細胞中表現。評價突變對所編碼之TIMP-3突變蛋白質之表現的作用。所製得之突變之列表包括：G115T、N118D；K45E、K49S；K45E、K49E；K45E、T63E；K45E、Q80E；T63E、H78E；K45E、T63E、H78E；T63E、H78E、Q80E；K45E、T63E、H78E、Q80E；T63E、H78D；T63E、T74E、H78E；T63E、T74E、H78D；L51T、T74E、H78D；T74E、H78E、Q80E；T74E、H78D、Q80E；R43T、T74E、H78D、Q80E；R43E、T74E、H78D、Q80E；R43N、K45T；K45N、V47T；K49N、L51T；K65N、M67T；K75N、P77T；R43N、K45T、K49N、L51T；K45N、V47T、K49N、L51T；R43N、K45T、T63E、T74E、H78E；K45N、V47T、T63E、T74E、H78E；K45E、K49N、L51T、T63E；R43T、K49N、L51T、T74E、H78D；R43N、K45T、T74E、H78E；K49N、L51T、T74E、H78E；R43N、K45T、K49N、L51T、T74E、H78E；Q32N、A34T；S38D、D39T；R43N、K45T；V47N、K49T；K49N、L51T；K50N、V52T；L51N、K53T；F57N；P56N、G58T；T63N、K65T；P56N、G58T、T63N、K65T；M67N、M69T；H78N、Q80T；T84N、A86T；K94N、E96T；E96N、N98T；V97N、K99T；K99N、Q101T；T105N、R107T；D110N、K112T；E122N、W124T；R123N、D125T；Q126N；T128N；Q131N、K133T；R132N、G134T；R138N、H140T；R138T；H140N、G142T；K142T；K146N、K148T；T158N；K160T；T166N、M168T；M168N；G173T；HS179N、H181T；

H181N、A183T；R186N、K188T；R196N、W198T；P200N、D202T；P201N、K203T；D202N；A208Y；A208V；K45S、F57N；K49S、F57N；K68S、F57N；K133S、F57N；K45S、K133S、F57N及K49S、K68S、F57N。

進行經表現之突變蛋白質的其他評估，且在下文中描述。涵蓋其他突變蛋白質，包括K49E、K50E、K53E、K99E、R186Q、K188Q；K49S、K50N/V52T、K53E、V97N/K99T、R186N/K188T；K50N/V52T、V97N/K99T、R186N/K188T；K49E、K53E、K188Q；K50N/V52T、R186N/K188T；K50N/V52T、F57N、R186N/K188T；K45S、K50N/V52T、F57N、R186N/K188T；K50N/V52T、F57N、T63N/K65T、R186N/K188T；K45S、K50N/V52T、F57N、R186N/K188T；K49S、K50N/V52T、F57N、V97N/K99T、R186N/K188T；K45S、K50N/V52T、F57N、V97N/K99T、R186N/K188T。此等突變蛋白質可如本文所述進行製備及測試。

實例5：

此表格概述經確實在哺乳動物細胞中表現之許多TIMP-3突變蛋白質獲得之表現及MMP抑制結果。關於「哺乳動物表現vs. WT」，資料記錄為『+』，表明表現實質上與野生型(或天然)TIMP-3之表現相同；『++』表明表現相較於野生型TIMP-3所觀測增加2-4倍，且『+++』表明表現相較於野生型TIMP-3增加大於4倍。在涉及酶抑制之行中，指示『---』表明未進行該試驗。表現量增加表明與野生型TIMP-3所觀測之表現相比增加倍數，其係經由使用免疫印跡或SDS-PAGE考馬斯染色凝膠定性，或經由如使用抗TIMP-3抗體(該等抗體公開地可自例如EMD Millipore, Billerica, MA: AbCam®, Cambridge, MA:，或R&D Systems, Minneapolis, MN獲得)捕獲TIMP-3使用

ForteBio Octet®讀出器量測之表現效價的量測測定。

表1

TIMP-3突變蛋白質(SEQ ID NO)	TIMP-3突變蛋白質產量	保持MMP2、9或13抑制
K45E、K49S；(SEQ ID NO: 5)	+	---
K45E、K49E；(SEQ ID NO: 6)	+	---
K45E、T63E；(SEQ ID NO: 7)	+	---
K45E、Q80E；(SEQ ID NO: 8)	+	---
K45E、T63E、H78E；(SEQ ID NO: 10)	+	---
T63E、H78E、Q80E；(SEQ ID NO: 11)	+	---
K45E、T63E、H78E、Q80E；(SEQ ID NO: 12)	+	---
T63E、T74E、H78E；(SEQ ID NO: 13)	++	是
T63E、T74E、H78D；(SEQ ID NO: 14)	++	---
L51T、T74E、H78D；(SEQ ID NO: 53)	+	---
T74E、H78E、Q80E；(SEQ ID NO: 16)	+	---
T74E、H78D、Q80E；(SEQ ID NO: 17)	+	---
K45N、V47T；(SEQ ID NO: 26)	+	---
K65N、M67T；(SEQ ID NO: 37)	++	---
K45N、V47T、T63E、T74E、H78E；(SEQ ID NO: 18)	++	是
K49N、L51T、T63E、T74E、H78E；(SEQ ID NO: 19)	++	---
K45E、K49N、L51T、T63E；(SEQ ID NO: 20)	+	---
K49N、L51T、T74E、H78E；(SEQ ID NO: 21)	++	---
K49N、L51T；(SEQ ID NO: 27)	++	---
K50N、V52T；(SEQ ID NO: 30)	++	是
L51N、K53T；(SEQ ID NO: 54)	++	---
F57N；(SEQ ID NO: 33)	+++	是
P56N、G58T；(SEQ ID NO: 31)	+++	是
T63N、K65T；(SEQ ID NO: 36)	++	是
P56N、G58T、T63N、K65T；(SEQ ID NO: 32)	+++	是
K75N、P77T；(SEQ ID NO: 38)	++	---
H78N、Q80T；(SEQ ID NO: 39)	++	---
K94N、E96T；(SEQ ID NO: 40)	++	是
E96N、N98T；(SEQ ID NO: 41)	+	---
V97N、K99T；(SEQ ID NO: 42)	+	---
D110N、K112T；(SEQ ID NO: 43)	++	---
Q126N；(SEQ ID NO: 44)	++	---
R138N、H140T；(SEQ ID NO: 46)	+	---
R138T；(SEQ ID NO: 45)	++	是
T158N、K160T；(SEQ ID NO: 47)	+	---
T166N、M168T；(SEQ ID NO: 48)	+	---
G173T；(SEQ ID NO: 49)	++	是
H181N、A183T；(SEQ ID NO: 50)	+	---

TIMP-3突變蛋白質(SEQ ID NO)	TIMP-3突變蛋白質產量	保持MMP2、9或13抑制
R186N、K188T；(SEQ ID NO: 51)	+	---
P201N、K203T；(SEQ ID NO: 52)	+	---
A208Y；(SEQ ID NO: 55)	+	---
A208V；(SEQ ID NO: 56)	+	---
K45S、F57N；(SEQ ID NO: 23)	+++	是
K49S、F57N；(SEQ ID NO: 28)	+++	是
K68S、F57N；(SEQ ID NO: 34)	+++	是
K133S、F57N；(SEQ ID NO: 35)	+++	是
K45S、K133S、F57N；(SEQ ID NO: 24)	+++	是
K49S、K68S、F57N (SEQ ID NO: 29).	+++	是

與野生型TIMP-3相比在哺乳動物細胞中展現表現增加之某些此等突變：T63E、T74E、H78E；T63E、T74E、H78D；K65N、M67T；K45N、V47T、T63E、T74E、H78E；K49N、L51T、T63E、T74E、H78E；K49N、L51T、T74E、H78E；K49N、L51T；K50N、V52T；L51N、K53T；T63N、K65T；K75N、P77T；H78N、Q80T；K94N、E96T；D110N、K112T；Q126N；R138T；G173T；F57N；P56N、G58T；P56N、G58T；T63N、K65T；K45S、F57N；K49S、F57N；K68S、F57N；K133S、F57N；K45S、K133S、F57N及K49S、K68S、F57N。此等突變中之一部分(F57N；P56N、G58T；P56N、G58T；T63N、K65T；K45S、F57N；K49S、F57N；K68S、F57N；K133S、F57N；K45S、K133S、F57N及K49S、K68S、F57N)表現量為野生型TIMP-3所觀測的四倍或大於野生型TIMP-3表現量。

對若干突變蛋白質及野生型TIMP-3(WT)之MMP活性結果進行詳細比較；此等結果展示如下。

表2

TIMP-3突變蛋白質	MMP2 IC50 (M)	MMP9 IC50 (M)	MMP13 IC50 (M)
WT	0.6×10^{-9}	1.0×10^{-9}	0.9×10^{-9}
F57N	0.5×10^{-9}	4.6×10^{-9}	0.5×10^{-9}

P56N、G58T	1.0×10^{-9}	2.3×10^{-9}	3.1×10^{-9}
T63N、K65T	0.8×10^{-9}	0.5×10^{-9}	2.2×10^{-9}
K45S、F57N	0.3×10^{-9}	4.0×10^{-9}	未檢測

實例6

此實例描述藉由螢光活化細胞分類器(FACS)分析來評估TIMP-3蛋白質與HTB-94™細胞(可自American Type Culture Collection, Manassas, VA獲得之軟骨細胞株)結合之能力的分析。HTB-94細胞係在37°C下在5%CO₂中在HTB-94培養基(含有10%胎牛血清[FBS]及2 mM L-麴醯胺酸之高葡萄糖DMEM)中培養。在染色之前將細胞以 2.5×10^4 個細胞/毫升之細胞密度接種於標準組織培養燒瓶中持續6-12週，且在經由胰蛋白酶消化自燒瓶移除之後每3-4天繼代一次。在FACS染色之前大約16小時，將2 ml體積HTB94培養基中之HTB-94細胞按每孔100,000個細胞接種至標準組織培養12孔板上且在37°C下在5%CO₂中孵育。在染色之前匯合80-90%細胞。

大約16小時後，HTB94培養基藉由吸引自12孔板移除且向每孔中施加1 ml 4C染色緩衝液(磷酸鹽緩衝鹽水[PBS]2%FBS 0.15%NaN₃)。細胞板在冰上孵育1小時。抽吸染色緩衝液且添加經染色緩衝液稀釋成80微克/毫升之標記有HIS-Myc之TIMP-3蛋白質(天然TIMP-3或TIMP-3變體)，0.9毫升/孔；向陰性對照孔僅添加相同體積之緩衝液。細胞板在冰上孵育30分鐘，抽吸且按每孔1 ml染色緩衝液洗滌兩次。在將第二次洗滌緩衝液抽吸之後，添加經染色緩衝液稀釋成20 ug/ml之小鼠抗pentaHIS AlexaFluor488結合抗體(Qiagen, Valencia, CA)，0.9毫升/孔。同時，平行地向經已知黏結劑TIMP3 HIS-Myc(例如K45S、F57N，SEQ ID NO: 23)染色之重複孔中添加經染色緩衝液稀釋成20微克/毫升之不相關的mIgG₁ AlexaFluor488結合抗體

(eBioscience, San Diego, CA)陰性對照染色劑。

細胞板在冰上孵育30分鐘同時避光，抽吸且按每孔1 ml染色緩衝液洗滌兩次。在抽吸第二次洗滌緩衝液之後，每孔添加1 mL細胞解離緩衝液(不含酶，PBS，目錄號13151-014; Life Technologies, Grand Island NY,)。細胞板在37°C下孵育5分鐘且將細胞轉移至4 ml FACS管中。板孔按每孔1 ml 25C PBS沖洗且向含有於細胞解離緩衝液中之細胞之相應的FACS管中添加沖洗液。將管子在1000 RPM下離心5分鐘以形成細胞小球且抽吸。用於PBS中之300微升4%多聚甲醛(PFA)重懸細胞且可在4°C下避光儲存直至在FACS上操作。

在TIMP3染色兩天內，獲得8000個固定HTB94細胞結果，例如在Becton Dickinson FACS Calibur上使用FL1用於偵測AlexaFluor488螢光。前向散射(FSC)偵測器之電壓設定在E00，且側面散射(SSC)偵測器之電壓設定在316。組合使用，此等偵測器量測如『前向散射』及『側面散射』之細胞的反射光，其允許界定HTB-94細胞門控，亦稱為『門控』，且基於細胞大小及粒度與管中非細胞物質分離。FL1偵測器之電壓設定在370，例如使用FlowJo v×.0.6進行分析。

以此方式分析若干TIMP-3變體與HTB-94細胞結合；兩個不同實例之結果展示於以下表3中(n.a. = 不適用；n.d. = 未進行)。九個標記有HIS-Myc之TIMP3 glyco變體顯示不與HTB-94細胞結合，在於對於所述方法未偵測到本底上之FL1信號。結果展示於以下表3中。

實例7：

此表格概述經確實在哺乳動物細胞中表現之許多TIMP-3突變蛋白質獲得之表現及MMP抑制結果。

表3：TIMP-3突變蛋白質之表現及活性

高糖基化變體	TIMP-3突變蛋白質產量 ¹	保持MMP2、9或13抑制 ²	MMP2抑制變化 ³	MMP9抑制變化 ³
K45S、F57N、I205F、A208G (SEQ ID NO: 57)	++	nd	nd	nd
K45S、F57N、A208G (SEQ ID NO: 58)	++	nd	nd	nd
K45S、F57N、I205Y (SEQ ID NO: 59)	++	nd	nd	nd
K45S、F57N、I205Y、A208G (SEQ ID NO: 60)	++	nd	nd	nd
K45N、V47T、F57N、K75N、P77T、K94N、E96T、R138T、G173T (SEQ ID NO: 61)	+	是	7	25
K45N、V47T、F57N、K94N、E96T、R138T、G173T (SEQ ID NO: 62) :	++	是	5	15
K45N、V47T、K50N、V52T、F57N、V97N、K99T (SEQ ID NO: 63)	-	nd	nd	nd
K45S、K50N、V52T、F57N、V97N、K99T、R186N、K188T (SEQ ID NO: 64)	-	nd	nd	nd
K45S、F57N、K94N、E96T、D110N、K112T、R138T、G173T (SEQ ID NO: 65)	+	是	6	24
K45S、F57N、T63N、K65T、K94N、E96T、G173T (SEQ ID NO: 66)	+	是	2	16
K45N、V47T、K50N、V52T、F57N、V97N、K99T、R138T、R186N、K188T (SEQ ID NO: 67)	-	nd	nd	nd
K45S、F57N、T63N、K65T、K94N、E96T、Q126N、R138T (SEQ ID NO: 68)	-	nd	nd	nd
K45N、V47T、K50N、V52T、F57N、V97N、K99T、R186N、K188T (SEQ ID NO: 69)	-	nd	nd	nd
K45N、V47T、K50N、V52T、V97N、K99T、R138T、R186N、K188T (SEQ ID NO: 70)	-	nd	nd	nd
K45S、F57N、H78N、Q80T、K94N、E96T、R138T、G173T (SEQ ID NO: 71)	+++	是	5	18
K45S、F57N、K75N、P77T、K94N、E96T、R138T、G173T (SEQ ID NO: 72)	-	nd	nd	nd
K45N、V47T、K50N、V52T、V97N、K99T、G173T、R186N、K188T (SEQ ID NO: 73)	-	nd	nd	nd
K45E、F57N、Q126N、R138T、G173T (SEQ ID NO: 74)	++	是	4	8
K45S、F57N、T63N、K65T、K94N、E96T、R138T、G173T (SEQ ID NO: 75)	++	是	8	16

高糖基化變體	TIMP-3突 變蛋白質 產量 ¹	保持 MMP2、9 或13抑制 ²	MMP2抑 制變化 ³	MMP9抑 制變化 ³
K45S、K50N、V52T、F57N、V97N、K99T、R138T、R186N、K188T (SEQ ID NO: 76)	-	nd	nd	nd
K45S、K50N、V52T、F57N、V97N、K99T、G173T、R186N、K188T (SEQ ID NO: 77)	-	nd	nd	nd
K45N、V47T、F57N、K94N、E96T、G173T、R186N、K188T (SEQ ID NO: 78)	-	nd	nd	nd
K45N、V47T、F57N、K94N、E96T、D110N、K112T、R186N、K188T (SEQ ID NO: 79)	++	是	3	8
K45N、V47T、F57N、V97N、K99T、R138T、G173T (SEQ ID NO: 80)	++	是	6	8
K45N、V47T、F57N、K99E G173T、R186N、K188T (SEQ ID NO: 81)	-	nd	nd	nd
K45E、K49E、F57N、K94N、E96T、D110N、K112T、G173T、R186N、K188T (SEQ ID NO: 82)	+	是	tbd	tbd
K50N、V52T、K94N、E96T、R138T、G173T (SEQ ID NO: 83)	++	是	2	1
K45E、K50N、V52T、K94N、E96T、D110N、K112T、R138T、G173T (SEQ ID NO: 84)	+	是	2	1
K50N、V52T、K94N、E96T、R138T、G173T、R186N、K188T (SEQ ID NO: 85)	-	nd	nd	nd
K45E、F57N、T63N、K65T、K94N、E96T、G173T、R186N、K188T (SEQ ID NO: 86)	-	nd	nd	nd
K45N、V47T、F57N、K94N、E96T、D110N、K112T、G173T、R186Q、K188Q (SEQ ID NO: 87)	+++	是	3	12
K45S F57N K94N、E96T R138T G173T (SEQ ID NO: 88)	tbd	tbd	tbd	tbd
K45E F57N K94N、E96T R138T G173T (SEQ ID NO: 89)	tbd	tbd	tbd	tbd
K45E F57N K94N、E96T D110N、K112T R138T G173T (SEQ ID NO: 90)	tbd	tbd	tbd	tbd
K45E F57N K94N、E96T R138T G173T R186Q、K188Q (SEQ ID NO: 91)	tbd	tbd	tbd	tbd
K45E F57N K94N、E96T R138T G173T R186E (SEQ ID NO: 92)	tbd	tbd	tbd	tbd
K45E F57N K94N、E96T R138T G173T K188E (SEQ ID NO: 93)	tbd	tbd	tbd	tbd

高糖基化變體	TIMP-3突變蛋白質產量 ¹	保持 MMP2、9 或 13 抑制 ²	MMP2抑制變化 ³	MMP9抑制變化 ³
K45E F57N K94N、E96T R138T G173T R186N、K188T (SEQ ID NO: 94)	tbd	tbd	tbd	tbd
K45E K50N、V52T K94N、E96T D110N、K112T R138T G173T (SEQ ID NO: 95)	tbd	tbd	tbd	tbd
K45E K50N、V52T K94N、E96T R138T G173T K188E (SEQ ID NO: 96)	tbd	tbd	tbd	tbd
K50N、V52T F57N K94N、E96T R138T G173T (SEQ ID NO: 97)	tbd	tbd	tbd	tbd
K50N、V52T F57N K94N、E96T D110N、K112T R138T (SEQ ID NO: 98)	tbd	tbd	tbd	tbd
K45E F57N K94N、E96T D110N、K112T R138T (SEQ ID NO: 99)	tbd	tbd	tbd	tbd

1：產量為相對於野生型(WT) TIMP-3之產量；「-」指示所觀測之表現水準小於野生型TIMP-3之表現水準

2：活性在WT TIMP-3之活性的10倍內。

3：變化為相對於對應的MMP，活性降低(增加)的倍數

此表概述在哺乳動物細胞中表現之許多 TIMP-3 突變蛋白質之糖基化位點及其他特徵。

表4：TIMP-3突變蛋白質之糖基化及特徵

高糖基化變體	# N-Glyc位點 ⁴	肝素Ind. ⁵	HTB-94結合
K45S、F57N、I205F、A208G (SEQ ID NO: 57)	1*	否	nd
K45S、F57N、A208G (SEQ ID NO: 58)	1*	否	nd
K45S、F57N、I205Y (SEQ ID NO: 59)	1*	否	nd
K45S、F57N、I205Y、A208G (SEQ ID NO: 60)	1*	否	nd
K45N、V47T、F57N、K75N、P77T、K94N、E96T、R138T、G173T (SEQ ID NO: 61)	6	部分	否
K45N、V47T、F57N、K94N、E96T、R138T、G173T (SEQ ID NO: 62)	5	部分	否
K45N、V47T、K50N、V52T、F57N、V97N、K99T (SEQ ID NO: 63)	4	部分	nd
K45S、K50N、V52T、F57N、V97N、K99T、R186N、K188T (SEQ ID NO: 64)	4	部分	nd
K45S、F57N、K94N、E96T、D110N、K112T、R138T、G173T (SEQ ID NO: 65)	5	部分	否
K45S、F57N、T63N、K65T、K94N、E96T、G173T (SEQ ID NO: 66)	4	部分	否
K45N、V47T、K50N、V52T、F57N、V97N、K99T、R138T、R186N、K188T (SEQ ID NO: 67)	6	部分	nd

高糖基化變體	# N-Glyc位點 ⁴	肝素Ind. ⁵	HTB-94結合
K45S、F57N、T63N、K65T、K94N、E96T、Q126N、R138T (SEQ ID NO: 68)	5	部分	nd
K45N、V47T、K50N、V52T、F57N、V97N、K99T、R186N、K188T (SEQ ID NO: 69)	5	部分	nd
K45N、V47T、K50N、V52T、V97N、K99T、R138T、R186N、K188T (SEQ ID NO: 70)	5	部分	nd
K45S、F57N、H78N、Q80T、K94N、E96T、R138T、G173T (SEQ ID NO: 71)	5	部分	否
K45S、F57N、K75N、P77T、K94N、E96T、R138T、G173T (SEQ ID NO: 72)	5	部分	nd
K45N、V47T、K50N、V52T、V97N、K99T、G173T、R186N、K188T (SEQ ID NO: 73)	5	部分	nd
K45E、F57N、Q126N、R138T、G173T (SEQ ID NO: 74)	4	部分	否
K45S、F57N、T63N、K65T、K94N、E96T、R138T、G173T (SEQ ID NO: 75)	5	部分	否
K45S、K50N、V52T、F57N、V97N、K99T、R138T、R186N、K188T (SEQ ID NO: 76)	5	部分	nd
K45S、K50N、V52T、F57N、V97N、K99T、G173T、R186N、K188T (SEQ ID NO: 77)	5	部分	nd
K45N、V47T、F57N、K94N、E96T、G173T、R186N、K188T (SEQ ID NO: 78)	5	是	nd
K45N、V47T、F57N、K94N、E96T、D110N、K112T、R186N、K188T (SEQ ID NO: 79)	5	是	nd
K45N、V47T、F57N、V97N、K99T、R138T、G173T (SEQ ID NO: 80)	5	是	nd
K45N、V47T、F57N、K99E G173T、R186N、K188T (SEQ ID NO: 81)	4	是	nd
K45E、K49E、F57N、K94N、E96T、D110N、K112T、G173T、R186N、K188T (SEQ ID NO: 82)	5	是	否
K50N、V52T、K94N、E96T、R138T、G173T (SEQ ID NO: 83)	4	是	否
K45E、K50N、V52T、K94N、E96T、D110N、K112T、R138T、G173T (SEQ ID NO: 84)	5	是	nd
K50N、V52T、K94N、E96T、R138T、G173T、R186N、K188T (SEQ ID NO: 85)	5	是	nd
K45E、F57N、T63N、K65T、K94N、E96T、G173T、R186N、K188T (SEQ ID NO: 86)	5	是	nd
K45N、V47T、F57N、K94N、E96T、D110N、K112T、G173T、R186Q、K188Q (SEQ ID NO: 87)	5	是	nd
K45S F57N K94N、E96T R138T G173T (SEQ ID NO: 88)	4	tbd	tbd
K45E F57N K94N、E96T R138T G173T (SEQ ID NO: 89)	4	tbd	tbd

高糖基化變體	# N-Glyc位點 ⁴	肝素Ind. ⁵	HTB-94結合
K45E F57N K94N、E96T D110N、K112T R138T G173T (SEQ ID NO: 90)	5	tbd	tbd
K45E F57N K94N、E96T R138T G173T R186Q、K188Q (SEQ ID NO: 91)	4	tbd	tbd
K45E F57N K94N、E96T R138T G173T R186E (SEQ ID NO: 92)	4	tbd	tbd
K45E F57N K94N、E96T R138T G173T K188E (SEQ ID NO: 93)	4	tbd	tbd
K45E F57N K94N、E96T R138T G173T R186N、K188T (SEQ ID NO: 94)	5	tbd	tbd
K45E K50N、V52T K94N、E96T D110N、K112T R138T G173T (SEQ ID NO: 95)	4	tbd	tbd
K45E K50N、V52T K94N、E96T R138T G173T K188E (SEQ ID NO: 96)	4	tbd	tbd
K50N、V52T F57N K94N、E96T R138T G173T (SEQ ID NO: 97)	5	tbd	tbd
K50N、V52T F57N K94N、E96T D110N、K112T R138T (SEQ ID NO: 98)	5	tbd	tbd
K45E F57N K94N、E96T D110N、K112T R138T (SEQ ID NO: 99)	4	tbd	tbd

4：數目代表除任何天然N-糖基化位點以外，經改造至突變蛋白質中之N-糖基化位點的數目

5：肝素非依賴性為如實例2中所述，在肝素不存在之情況下指示TIMP-3突變蛋白質是否分泌至培養基中之是/否特徵。

*在殘基208及/或205處進行突變促進TIMP-3中之天然N-糖基化位點的糖基化

所涵蓋之其他突變蛋白質包括K45S、F57N、D110N、K112T；K45S、F57N、H78N、Q80T、D110N、K112T；K45S、F57N、H78N、Q80T、D110N、K112T、Q126N；K45S、F57N、H78N、Q80T、K94N、E96T、Q126N；K45S、F57N、H78N、Q80T、Q126N、G173T；K45S、F57N、T63N、K65T；K45S、F57N、T63N、K65T、R138T、G173T；K45N、V47T、F57N、T63N、K65T、R138T、G173T；K45S、F57N、T63N、K65T、K94N、E96T；K45S、F57N、T63N、K65T、R138T；K45N、V47T、F57N、T63N、K65T、R138T、G173T；K45S、F57N、T63N、K65T、K94N、E96T、R138T；K45N、V47T、

F57N、T63N、K65T、K94N、E96T、R138T；K45S、F57N、Q126N、R138T、G173T；P56N、G58T、T63N、K65T、K94N、E96T、Q126N、G173T；P56N、G58T、T63N、K65T、D110N、K112T、Q126N、G173T；K49S、K50N、V52T、K53E、V97N、K99T、R186N、K188T；K50N、V52T、V97N、K99T、R186N、K188T；K49E、K53E、K188Q；K50N、V52T、R186N、K188T；K50N、V52T、F57N、R186N、K188T；K45S、K50N、V52T、F57N、R186N、K188T；K45S、K49S、K50N、V52T、F57N、R186N、K188T；K49S、K50N、V52T、F57N、V97N、K99T、R186N、K188T；K45S、K50N、V52T、F57N、V97N、K99T、R186N、K188T；K45S、K49S、K50N、V52T、F57N、R186N、K188T；K45E、K50N、V52T、D110N、K112T、R138T、G173T、K188E；K45E、F57N、D110N、K112T、R138T、G173T、K188E；K45E、K50N、V52T、K94N、E96T、D110N、K112T、G173T、K188E；K45E、K50N、V52T、D110N、K112T、R138T、G173T、R186N、K188T；K45E、F57N、D110N、K112T、R138T、G173T、R186N、K188T；K45E、K50N、V52T、K94N、E96T、D110N、K112T、G173T、R186N、K188T；K45E、F57N、K94N、E96T、D110N、K112T、R138T、G173T、R186Q、K188Q；K45E、F57N、D110N、K112T、R138T、G173T、R186Q、K188Q；K45E、K50N、V52T、K94N、E96T、D110N、K112T、G173T、R186Q、K188Q；K45E、F57N、K94N、E96T、D110N、K112T、G173T、R186Q、K188Q；K45E、K50N、V52T、D110N、K112T、R138T、K188E；K45E、F57N、

D110N、K112T、R138T、K188E；K45E、K50N、V52T、K94N、E96T、D110N、K112T、K188E；K45E、F57N、K94N、E96T、D110N、K112T、K188E；K45E、K50N、V52T、D110N、K112T、R138T、R186N、K188T；K45E、F57N、D110N、K112T、R138T、R186N、K188T；K45E、K50N、V52T、K94N、E96T、D110N、K112T、R186N、K188T；K45E、F57N、K94N、E96T、D110N、K112T、R186N、K188T；K45E、K50N、V52T、D110N、K112T、R138T、R186Q、K188Q；K45E、F57N、D110N、K112T、R138T、R186Q、K188Q；K45E、K50N、V52T、K94N、E96T、D110N、K112T、R186Q、K188Q；K45E、F57N、K94N、E96T、D110N、K112T、R186Q、K188Q；K50N、V52T、D110N、K112T、R138T、G173T、K188E；K45S、F57N、D110N、K112T、R138T、G173T、K188E；K50N、V52T、K94N、E96T、D110N、K112T、G173T、K188E；K45S、F57N、K94N、E96T、D110N、K112T、G173T、K188E；K50N、V52T、D110N、K112T、R138T、G173T、R186N、K188T；K45S、F57N、K94N、E96T、D110N、K112T、G173T、R186N、K188T；K45S、F57N、D110N、K112T、R138T、G173T、R186Q、K188Q；K45S、F57N、D110N、K112T、R138T、G173T、R186Q、K188Q；K50N、V52T、K94N、E96T、D110N、K112T、G173T、R186Q、K188Q；K45S、F57N、K94N、E96T、D110N、K112T、G173T、R186Q、K188Q；K50N、V52T、K94N、E96T、D110N、K112T、R138T、K188E；K45S、F57N、D110N、K112T、R138T、K188E；K50N、V52T、K94N、E96T、D110N、K112T、K188E；K45S、F57N、K94N、E96T、D110N、K112T、K188E；K50N、

V52T、D110N、K112T、R138T、R186N、K188T；K45S、F57N、D110N、K112T、R138T、R186N、K188T；K50N、V52T、K94N、E96T、D110N、K112T、R138T、R186N、K188T；K45S、F57N、K94N、E96T、D110N、K112T、R138T、R186Q、K188Q；K45S、F57N、D110N、K112T、R138T、R186Q、K188Q；K50N、V52T、K94N、E96T、D110N、K112T、R186Q、K188Q；K45S、F57N、K94N、E96T、D110N、K112T、R186Q、K188Q；K50N、V52T、K94N、E96T、D110N、K112T、R138T、G173T；K50N、V52T、K94N、E96T、R138T、G173T；K45E、F57N、K94N、E96T、D110N、K112T、R138T、G173T；K45E、F57N、K94N、E96T、R138T、G173T；K45S、F57N、K94N、E96T、D110N、K112T、R138T、G173T；K45S、F57N、K94N、E96T、R138T、G173T；K45N、V47T、H78N、Q80T、Q126N、R186Q、K188Q；K45N、V47T、F57N、H78N、Q80T、Q126N、R186Q、K188Q；K45N、V47T、F57N、H78N、Q80T、K94N、E96T、Q126N；K45N、V47T、F57N、H78N、Q80T、Q126N、R138T；K45N、V47T、F57N、H78N、Q80T、R138T、R186Q、K188Q；K45N、V47T、F57N、H78N、Q80T、K94N、E96T、D110N、K112T、R186Q、K188Q；K50N、V52T、K94N、E96T、H78N、Q80T、R138T；K50N、V52T、K94N、E96T、H78N、Q80T、R138T、R186Q、K188Q；K45E、F57N、Q126N、R138T、R186Q、K188Q；K45N、V47T、F57N、Q126N、R138T、R186Q、K188Q；K45N、V47T、F57N、H78N、Q80T、R186Q、K188Q；K45S、F57N、H78N、Q80T、Q126N、R138T、R186Q、K188Q；K45S、F57N、H78N、Q80T、K94N、E96T、R138T、R186Q、K188Q；K45S、F57N、H78N、Q80T、K94N、E96T、R138T、R186Q、K188Q；K50N、V52T、K94N、E96T、H78N、

Q80T、R138T；K45N、V47T、F57N、K94N、E96T、D110N、K112T、R186Q、K188Q；K45S、F57N、H78N、Q80T、K94N、E96T、R138T；K45N、V47T、F57N、K94N、E96T、D110N、K112T、R186Q及K45N、V47T、F57N、K94N、E96T、D110N、K112T、K188Q。此等突變蛋白質可如本文所述進行製備及測試。

【符號說明】

無

【序列表】

<110> 宣廷勳
 傑森 查理斯 歐尼爾
 藍朵 R 凱區
 蘭帝 怡拉 海傑特
 艾德華 J 布羅斯基
 馬克 里歐 麥克斯

<120> 金屬蛋白酶第三型(TIMP-3)之組織抑制劑之變體、組合物及方法

<130> A-1827-US-PSP2

<140>
<141>

<150> 61/802,988
<151> 2013-03-18

<150> 61/798,160
<151> 2013-03-15

<150> 61/782,613
<151> 2013-03-14

<160> 99

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 633
<212> DNA
<213> 智人

<400> 1		
atgaccctt ggatcgggct catcggtctc ctgggcagct ggagcctggg ggactggggc		60
gccgaggcgt gcacatgctc gcccagccac ccccagggaa ctttcgtcaa ctccgacatc		120
gtgatccggg ccaagggttgt ggggaagaag ctggtaaagg aggggcctt cggcacgctg		180
gtctacacca tcaaggcagat gaagatgtac cgaggctca ccaagatgcc ccatgtgcag		240
tacatccaca cggaaaccttc cgagagtctc tgtggcctta agctggaggt caacaagtac		300
cagtacctgc tgacaggctcg cgtctatgtat ggcaagatgt acacggggct gtgcacttc		360
gtggagaggt gggaccagct caccatctcc cagcgcaagg ggctgaacta tcggtatcac		420
ctgggttgta actgcaagat caagtccctgc tactacctgc cttgcattgt gacttccaag		480
aacgagtgtc tctggaccga catgctctcc aatttcggtt accctggcta ccagtccaaa		540

cactacgcct gcatccggca gaagggcggc tactgcagct ggtaccgagg atgggcccc
 ccggataaaa gcatcatcaa tgccacagac ccc 600
 633
 <210> 2
 <211> 211
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 2
 Met Thr Pro Trp Leu Gly Leu Ile Val Leu Leu Gly Ser Trp Ser Leu
 1 5 10 15
 Gly Asp Trp Gly Ala Glu Ala Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln
 20 25 30
 Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly
 35 40 45
 Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile
 50 55 60
 Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln
 65 70 75 80
 Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu
 85 90 95
 Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys
 100 105 110
 Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr
 115 120 125
 Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn
 130 135 140
 Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys
 145 150 155 160
 Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly
 165 170 175

201726725

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala
195 200 205

Thr Asp Pro
210

<210> 3
<211> 211
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES
<222> (7) .. (7)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8) .. (8)
<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9) .. (9)
<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10) .. (11)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12) .. (12)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13) .. (13)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14) .. (14)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15) .. (15)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16) .. (16)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17) .. (17)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18) .. (18)
<223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (45)..(45)
<223> Lys、Glu、Asn或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (47)..(47)
<223> Val或Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (49)..(49)
<223> Lys、Glu、Asn或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (50)..(50)
<223> Lys或Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (51)..(51)
<223> Leu、Asn或Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (52)..(52)
<223> Val或Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (53)..(53)
<223> Lys或Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (56)..(56)
<223> Pro或Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (57)..(57)
<223> Phe或Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (58)..(58)
<223> Gly或Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (63)..(63)
<223> Thr、Glu或Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (65)..(65)
<223> Lys、Thr或Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (67)..(67)
<223> Met或Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (68)..(68)
<223> Lys或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (74)..(74)
<223> Thr或Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (75)..(75)
<223> Lys或Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (77)..(77)

<223> Pro或Thr

<220>
<221> MOD_RES

<222> (78)..(78)

<223> His、Asp、Glu或Asn

<220>
<221> MOD_RES

<222> (80)..(80)

<223> Gln、Glu或Thr

<220>
<221> MOD_RES

<222> (94)..(94)

<223> Lys或Asn

<220>
<221> MOD_RES

<222> (96)..(96)

<223> Glu、Thr或Asn

<220>
<221> MOD_RES

<222> (97)..(97)

<223> Val或Asn

<220>
<221> MOD_RES

<222> (98)..(98)

<223> Asn或Thr

<220>
<221> MOD_RES

<222> (99)..(99)

<223> Lys或Thr

<220>
<221> MOD_RES

<222> (110)..(110)

<223> Asp或Asn

<220>
<221> MOD_RES

<222> (112)..(112)

<223> Lys或Thr

<220>
<221> MOD_RES

<222> (126)..(126)

<223> Gln或Asn

<220>
<221> MOD_RES

<222> (133)..(133)

<223> Lys或Ser

<220>

<221> MOD_RES

<222> (138)..(138)

<223> Arg ~ Asn或Thr

<220>

<221> MOD_RES

<222> (140)..(140)

<223> His或Thr

<220>

<221> MOD_RES

<222> (158)..(158)

<223> Thr或Asn

<220>

<221> MOD_RES

<222> (160)..(160)

<223> Lys或Thr

<220>

<221> MOD_RES

<222> (166)..(166)

<223> Thr或Asn

<220>

<221> MOD_RES

<222> (168)..(168)

<223> Met或Thr

<220>

<221> MOD_RES

<222> (173)..(173)

<223> Gly或Thr

<220>

<221> MOD_RES

<222> (181)..(181)

<223> His或Asn

<220>

<221> MOD_RES

<222> (183)..(183)

<223> Ala或Thr

<220>

<221> MOD_RES

<222> (186)..(186)

<223> Arg或Asn

<220>

201726725

<221> MOD_RES
<222> (188)...(188)
<223> Lys或Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (201)...(201)
<223> Pro或Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (203)...(203)
<223> Lys或Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (208)...(208)
<223> Ala、Val或Tyr

<400> 3
Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln
20 25 30

Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Xaa Val Xaa Gly
35 40 45

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Glu Gly Xaa Xaa Xaa Thr Leu Val Tyr Xaa Ile
50 55 60

Xaa Gln Xaa Xaa Met Tyr Arg Gly Phe Xaa Xaa Met Xaa Xaa Val Xaa
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Xaa Leu Xaa
85 90 95

Xaa Xaa Xaa Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Xaa Gly Xaa
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Xaa Leu Thr
115 120 125

Leu Ser Gln Arg Xaa Gly Leu Asn Tyr Xaa Tyr Xaa Leu Gly Cys Asn
130 135 140

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Xaa Ser Xaa
 145 150 155 160

Asn Glu Cys Leu Trp Xaa Asp Xaa Leu Ser Asn Phe Xaa Tyr Pro Gly
 165 170 175

Tyr Gln Ser Lys Xaa Tyr Xaa Cys Ile Xaa Gln Xaa Gly Gly Tyr Cys
 180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Xaa Asp Xaa Ser Ile Ile Asn Xaa
 195 200 205

Thr Asp Pro
 210

<210> 4

<211> 211

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(11)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES
<222> (17) .. (17)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18) .. (18)
<223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19) .. (19)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20) .. (20)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21) .. (21)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23) .. (23)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25) .. (25)
<223> Thr、His、Lys、Pro、Arg、Ser或Trp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27) .. (27)
<223> Ser或Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28) .. (28)
<223> Pro、Asp、Leu或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (32) .. (32)
<223> Gln或Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Asp或Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (43)..(43)
<223> Arg、Thr、Phe、Ala或Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (45)..(45)
<223> Lys、Ile或Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (46)..(46)
<223> Val或Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (48)..(48)
<223> Gly或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (49)..(49)
<223> Lys或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (51)..(51)
<223> Leu或Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (53)..(53)
<223> Lys或Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (54)..(54)
<223> Glu或Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (67)..(67)
<223> Met或Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (68)..(68)
<223> Lys或Ile

<220>
<221> MOD_RES
<222> (78)..(78)
<223> His、Asp或Trp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (202)..(202)
<223> Asp或Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (207)..(207)
<223> Asn或Ser

<400> 4
Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa Ser His Pro Xaa
20 25 30

Asp Ala Phe Cys Asn Ser Xaa Ile Val Ile Xaa Ala Xaa Xaa Val Xaa
35 40 45

Xaa Lys Xaa Val Xaa Xaa Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile
50 55 60

Lys Gln Xaa Xaa Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro Xaa Val Gln
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr
115 120 125

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn
130 135 140

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys

145

150

155

160

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly
 165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys
 180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Xaa Lys Ser Ile Ile Xaa Ala
 195 200 205

Thr Asp Pro
 210

<210> 5
 <211> 211
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列描述：合成多肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(11)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 5
Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln
20 25 30

Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Glu Val Val Gly
35 40 45

Ser Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys
 100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr
 115 120 125

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn
 130 135 140

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys
 145 150 155 160

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly
 165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys
 180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala
 195 200 205

Thr Asp Pro
 210

<210> 6
 <211> 211
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列描述：合成多肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(11)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 6
Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	Cys	Thr	Cys	Ser	Pro	Ser	His	Pro	Gln
20			25			30			

Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Glu Val Val Gly
 35 40 45

Glu Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile
 50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln
 65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu
 85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys
 100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr
 115 120 125

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn
 130 135 140

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys
 145 150 155 160

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly
 165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys
 180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala
 195 200 205

Thr Asp Pro
 210

<210> 7
 <211> 211
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(11)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)

<223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23) .. (23)

<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 7
Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln
20 25 30

Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Glu Val Val Gly
35 40 45

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Glu Ile
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr
115 120 125

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn
130 135 140

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys
145 150 155 160

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala
195 200 205

Thr Asp Pro
210

<210> 8
<211> 211
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(11)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)

<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 8

Xaa			
1	5	10	15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln		
20	25	30

Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Glu Val Val Gly		
35	40	45

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile		
50	55	60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Glu			
65	70	75	80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu		
85	90	95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys		
100	105	110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr		
115	120	125

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn
 130 135 140

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys
 145 150 155 160

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly
 165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys
 180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala
 195 200 205

Thr Asp Pro
 210

<210> 9
 <211> 211
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列描述：合成多肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(11)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17) .. (17)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18) .. (18)

<223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19) .. (19)

<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20) .. (20)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21) .. (21)

<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22) .. (22)

<223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23) .. (23)

<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 9

Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln
20 25 30

Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly
35 40 45

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Glu Ile
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro Glu Val Gln
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr
115 120 125

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn
130 135 140

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys
145 150 155 160

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala
195 200 205

Thr Asp Pro
210

<210> 10
<211> 211
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(11)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)

<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 10

Xaa Xaa

201726725

1

5

10

15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln
20 25 30

Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Glu Val Val Gly
35 40 45

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Glu Ile
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro Glu Val Gln
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr
115 120 125

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn
130 135 140

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys
145 150 155 160

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala
195 200 205

Thr Asp Pro
210

<210> 11
<211> 211
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)

<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(11)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 11

Xaa			
1	5	10	15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln		
20	25	30

Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly		
35	40	45

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Glu Ile		
50	55	60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro Glu Val Glu			
65	70	75	80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu		
85	90	95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys		
100	105	110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr		
115	120	125

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn		
130	135	140

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys			
145	150	155	160

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly
 165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys
 180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala
 195 200 205

Thr Asp Pro
 210

<210> 12
 <211> 211
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列描述：合成多肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(11)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 12

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

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys

100	105	110
-----	-----	-----

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr	115	120	125
---	-----	-----	-----

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn	130	135	140
---	-----	-----	-----

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys	145	150	155	160
---	-----	-----	-----	-----

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly	165	170	175
---	-----	-----	-----

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys	180	185	190
---	-----	-----	-----

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala	195	200	205
---	-----	-----	-----

Thr Asp Pro
210

<210> 13
<211> 211
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)

<223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(11)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15)..(15)
 <223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (18)..(18)
 <223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (19)..(19)
 <223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (21)..(21)
 <223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (22)..(22)
 <223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (23)..(23)
 <223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 13
 Xaa
 1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln
 20 25 30

Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly
 35 40 45

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Glu Ile
 50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Glu Lys Met Pro Glu Val Gln
 65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu
 85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys
 100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr
 115 120 125

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn
 130 135 140

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys
 145 150 155 160

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly
 165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys
 180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala
 195 200 205

Thr Asp Pro
 210

<210> 14

<211> 211

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(11)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 14

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

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala

195

200

205

Thr Asp Pro
210

<210> 15
<211> 211
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(11)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)...(20)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)...(21)

<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22)...(22)

<223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)...(23)

<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 15

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

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys
 145 150 155 160

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly
 165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys
 180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala
 195 200 205

Thr Asp Pro
 210

<210> 16
 <211> 211
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列描述：合成多肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES

<222> (5) .. (5)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6) .. (6)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7) .. (7)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8) .. (8)

<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9) .. (9)

<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10) .. (11)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12) .. (12)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13) .. (13)

<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14) .. (14)

<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15) .. (15)

<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16) .. (16)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (18)..(18)
 <223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (19)..(19)
 <223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (21)..(21)
 <223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (22)..(22)
 <223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (23)..(23)
 <223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 16
 Xaa
 1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln
 20 25 30

Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly
 35 40 45

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile
 50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Glu Lys Met Pro Glu Val Glu
 65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu
 85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys
 100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr
 115 120 125

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn
 130 135 140

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys
 145 150 155 160

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly
 165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys
 180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala
 195 200 205

Thr Asp Pro
 210

<210> 17
 <211> 211
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列描述：合成多肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
<223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(11)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>

```

<221> MOD_RES
<222> (14) .. (14)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15) .. (15)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16) .. (16)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17) .. (17)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18) .. (18)
<223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19) .. (19)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20) .. (20)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21) .. (21)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23) .. (23)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 17
Xaa Xaa
      5          10          15
 1

```

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys	Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln		
20	25	30	
Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly			
35	40	45	
Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile			
50	55	60	
Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Glu Lys Met Pro Asp Val Glu			
65	70	75	80
Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu			
85	90	95	
Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys			
100	105	110	
Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr			
115	120	125	
Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn			
130	135	140	
Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys			
145	150	155	160
Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly			
165	170	175	
Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys			
180	185	190	
Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala			
195	200	205	
Thr Asp Pro			
210			
<210> 18			
<211> 211			

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES
<222> (10)..(11)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (22)..(22)
 <223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (23)..(23)
 <223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 18
 Xaa
 1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln
 20 25 30

Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Asn Val Thr Gly
 35 40 45

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Glu Ile
 50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Glu Lys Met Pro Glu Val Gln
 65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu
 85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys
 100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr
 115 120 125

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn
 130 135 140

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys
 145 150 155 160

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly
 165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys
 180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala
 195 200 205

Thr Asp Pro
 210

<210> 19
 <211> 211
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列描述：合成多肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(11)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 19
Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln
20 25 30

Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly
35 40 45

Asn Lys Thr Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Glu Ile
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Glu Lys Met Pro Glu Val Gln
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr
 115 120 125

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn
 130 135 140

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys
 145 150 155 160

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly
 165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys
 180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala
 195 200 205

Thr Asp Pro
 210

<210> 20

<211> 211

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(11)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 20
Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln
20 25 30

Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Glu Val Val Gly
35 40 45

Asn Lys Thr Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Glu Ile

50

55

60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln
 65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu
 85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys
 100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr
 115 120 125

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn
 130 135 140

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys
 145 150 155 160

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly
 165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys
 180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala
 195 200 205

Thr Asp Pro
 210

<210> 21
 <211> 211
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(11)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 21
Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln
20 25 30

Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly
35 40 45

Asn Lys Thr Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Glu Lys Met Pro Glu Val Gln
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr
115 120 125

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn
130 135 140

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys
145 150 155 160

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala
195 200 205

Thr Asp Pro
210

<210> 22
<211> 211
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(11)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 22
Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln
20 25 30

Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Ser Val Val Gly
35 40 45

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr
115 120 125

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn
130 135 140

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys

145

150

155

160

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly
 165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys
 180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala
 195 200 205

Thr Asp Pro
 210

<210> 23
 <211> 211
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列描述：合成多肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(11)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 23
Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln
20 25 30

Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Ser Val Val Gly
35 40 45

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys
 100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr
 115 120 125

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn
 130 135 140

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys
 145 150 155 160

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly
 165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys
 180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala
 195 200 205

Thr Asp Pro
 210

<210> 24
<211> 211
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(11)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (15)..(15)
 <223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (18)..(18)
 <223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (19)..(19)
 <223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (21)..(21)
 <223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (22)..(22)
 <223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (23)..(23)
 <223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 24
 Xaa
 1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln
 20 25 30

Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Ser Val Val Gly
 35 40 45

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile
 50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln
 65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu
 85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys
 100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr
 115 120 125

Leu Ser Gln Arg Ser Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn
 130 135 140

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys
 145 150 155 160

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly
 165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys
 180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala
 195 200 205

Thr Asp Pro
 210

<210> 25
 <211> 211
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(11)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)

<223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)...(23)

<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 25

Xaa	1	5	10	15
---	---	---	----	----

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln	20	25	30
---	----	----	----

Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly	35	40	45
---	----	----	----

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile	50	55	60
---	----	----	----

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Glu Lys Met Pro Asp Val Glu	65	70	75	80
---	----	----	----	----

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu	85	90	95
---	----	----	----

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys	100	105	110
---	-----	-----	-----

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr	115	120	125
---	-----	-----	-----

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn	130	135	140
---	-----	-----	-----

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys	145	150	155	160
---	-----	-----	-----	-----

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly	165	170	175
---	-----	-----	-----

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys	180	185	190
---	-----	-----	-----

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala
 195 200 205

Thr Asp Pro
 210

<210> 26
 <211> 211
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列描述：合成多肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(11)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)

<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 26

Xaa			
1	5	10	15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln		
20	25	30

Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Asn Val Thr Gly		
35	40	45

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile		
50	55	60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln			
65	70	75	80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu		
85	90	95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys		
100	105	110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr		
115	120	125

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn
 130 135 140

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys
 145 150 155 160

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly
 165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys
 180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala
 195 200 205

Thr Asp Pro
 210

<210> 27
<211> 211
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(11)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 27

Xaa			
1	5	10	15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln		
20	25	30

Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly		
35	40	45

Asn Lys Thr Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile		
50	55	60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln
 65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu
 85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys
 100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr
 115 120 125

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn
 130 135 140

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys
 145 150 155 160

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly
 165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys
 180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala
 195 200 205

Thr Asp Pro
 210

<210> 28

<211> 211

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(11)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)

<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(1

<223> 來自異源信號肽之Trp或往一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> 來自異源信號肽之Tm或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
223 來自黑源信號狀之Gly或任何一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> 来自黑源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> 由向量源信號產生A1或任一胺基酸

<400> 28
Xaa Xaa

1

5

10

15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln
20 25 30

Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly
35 40 45

Ser Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr
115 120 125

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn
130 135 140

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys
145 150 155 160

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala
195 200 205

Thr Asp Pro
210

<210> 29
<211> 211
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)

<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(11)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 29
Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln
20 25 30

Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly
35 40 45

Ser Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile
50 55 60

Lys Gln Met Ser Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr
115 120 125

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn
130 135 140

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys
145 150 155 160

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly
 165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys
 180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala
 195 200 205

Thr Asp Pro
 210

<210> 30
 <211> 211
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列描述：合成多肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(11)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 30

Xaa			
1	5	10	15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln		
20	25	30

Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly		
35	40	45

Lys Asn Leu Thr Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile		
50	55	60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln			
65	70	75	80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu		
85	90	95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys	
---	--

100

105

110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr
 115 120 125

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn
 130 135 140

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys
 145 150 155 160

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly
 165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys
 180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala
 195 200 205

Thr Asp Pro
 210

<210> 31
 <211> 211
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列描述：合成多肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)

<223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(11)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 31

Xaa
1 5 10 15Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln
20 25 30Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly
35 40 45

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Asn Phe Thr Thr Leu Val Tyr Thr Ile
 50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln
 65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu
 85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys
 100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr
 115 120 125

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn
 130 135 140

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys
 145 150 155 160

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly
 165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys
 180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala
 195 200 205

Thr Asp Pro
 210

<210> 32
 <211> 211
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES :
<222> (8)..(8)
<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(11)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 32

Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln
20 25 30

Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly
35 40 45

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Asn Phe Thr Thr Leu Val Tyr Asn Ile
50 55 60

Thr Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr
115 120 125

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn
130 135 140

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys
145 150 155 160

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala

195

200

205

Thr Asp Pro
210

<210> 33
<211> 211
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)
<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(11)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 33
Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln
20 25 30

Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly
35 40 45

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr
115 120 125

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn
130 135 140

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys
 145 150 155 160

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly
 165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys
 180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala
 195 200 205

Thr Asp Pro
 210

<210> 34

<211> 211

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5) .. (5)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6) .. (6)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7) .. (7)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8) .. (8)
<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9) .. (9)
<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10) .. (11)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12) .. (12)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13) .. (13)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14) .. (14)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15) .. (15)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16) .. (16)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES
<222> (17) .. (17)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18) .. (18)
<223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19) .. (19)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20) .. (20)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21) .. (21)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23) .. (23)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 34
Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln
20 25 30

Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly
35 40 45

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile
50 55 60

Lys Gln Met Ser Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys
100. 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr
115 120 125

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn
130 135 140

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys
 145 150 155 160

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala
195 200 205

Thr Asp Pro
210

<210> 35
<211> 211
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
<223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(11)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (15)..(15)
 <223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (18)..(18)
 <223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (19)..(19)
 <223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (21)..(21)
 <223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (22)..(22)
 <223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (23)..(23)
 <223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 35
 Xaa
 1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln
 20 25 30

 Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly
 35 40 45

 Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile
 50 55 60

 Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln
 65 70 75 80

 Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu
 85 90 95

 Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys
 100 105 110

 Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr
 115 120 125

 Leu Ser Gln Arg Ser Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn
 130 135 140

 Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys
 145 150 155 160

 Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly
 165 170 175

 Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys
 180 185 190

 Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala
 195 200 205

 Thr Asp Pro
 210

 <210> 36
 <211> 211

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES
<222> (10)..(11)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 36
Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln
20 25 30

Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly
35 40 45

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Asn Ile
50 55 60

Thr Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr
115 120 125

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn
130 135 140

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys
145 150 155 160

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys
 180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala
 195 200 205

Thr Asp Pro
 210

<210> 37
 <211> 211
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列描述：合成多肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(11)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 37
Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln
20 25 30

Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly
35 40 45

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile
50 55 60

Asn Gln Thr Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr
 115 120 125

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn
 130 135 140

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys
 145 150 155 160

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly
 165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys
 180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala
 195 200 205

Thr Asp Pro
 210

<210> 38
 <211> 211
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列描述：合成多肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(11)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 38
Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln
20 25 30

Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly
35 40 45

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile

50

55

60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Asn Met Thr His Val Gln
 65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu
 85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys
 100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr
 115 120 125

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn
 130 135 140

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys
 145 150 155 160

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly
 165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys
 180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala
 195 200 205

Thr Asp Pro
 210

<210> 39
 <211> 211
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(11)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 39
Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln
20 25 30

Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly
35 40 45

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro Asn Val Thr
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr
115 120 125

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn
130 135 140

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys
145 150 155 160

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala
195 200 205

Thr Asp Pro
210

<210> 40
<211> 211
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(11)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 40
Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln
20 25 30

Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly
35 40 45

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr
115 120 125

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn
130 135 140

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys

145

150

155

160

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly
 165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys
 180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala
 195 200 205

Thr Asp Pro
 210

<210> 41
<211> 211
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(11)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 41
Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln
20 25 30

Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly
35 40 45

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Asn.
85 90 95

Val Thr Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys
 100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr
 115 120 125

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn
 130 135 140

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys
 145 150 155 160

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly
 165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys
 180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala
 195 200 205

Thr Asp Pro
 210

<210> 42

<211> 211

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)...(1)

<223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)...(2)

<223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(11)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15) .. (15)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16) .. (16)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17) .. (17)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18) .. (18)
<223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19) .. (19)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20) .. (20)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21) .. (21)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23) .. (23)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 42
Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln
20 25 30

Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly
 35 40 45

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile
 50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln
 65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu
 85 90 95

Asn Asn Thr Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys
 100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr
 115 120 125

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn
 130 135 140

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys
 145 150 155 160

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly
 165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys
 180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala
 195 200 205

Thr Asp Pro
 210

<210> 43
 <211> 211
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(11)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)

<223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 43

Xaa	15
1	5
	10

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln	30
20	25

Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly	45
35	40

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile	60
50	55

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln	80
65	70
	75

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu	95
85	90

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asn Gly Thr	110
100	105

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr	125
115	120

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn	140
130	135

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys	160
145	150
	155

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly	175
165	170

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys	190
180	185

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala
195 200 205

Thr Asp Pro
210

<210> 44
<211> 211
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(11)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)

<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 44

Xaa			
1	5	10	15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln		
20	25	30

Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly		
35	40	45

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile		
50	55	60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln			
65	70	75	80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu.		
85	90	95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys		
100	105	110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Asn Leu Thr.		
115	120	125

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn
 130 135 140

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys
 145 150 155 160

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly
 165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys
 180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala
 195 200 205

Thr Asp Pro
 210

<210> 45

<211> 211

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(11)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17) .. (17)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18) .. (18)

<223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19) .. (19)

<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20) .. (20)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21) .. (21)

<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22) .. (22)

<223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23) .. (23)

<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 45

Xaa			
1	5	10	15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln		
20	25	30

Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly		
35	40	45

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile		
50	55	60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln
 65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu
 85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys
 100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr
 115 120 125

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn
 130 135 140

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys
 145 150 155 160

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly
 165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys
 180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala
 195 200 205

Thr Asp Pro
 210

<210> 46
 <211> 211
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列描述：合成多肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(11)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)

<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 46

Xaa Xaa

1

5

10

15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln
20 25 30

Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly
35 40 45

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr
115 120 125

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Asn Tyr Thr Leu Gly Cys Asn
130 135 140

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys
145 150 155 160

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala
195 200 205

Thr Asp Pro
210

<210> 47
<211> 211
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)

<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (10)..(11)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 47

Xaa													
1	5	10	15										

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln													
20	25	30											

Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly													
35	40	45											

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile													
50	55	60											

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln													
65	70	75	80										

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu													
85	90	95											

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys													
100	105	110											

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr													
115	120	125											

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn													
130	135	140											

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Asn Ser Thr													
145	150	155	160										

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly
 165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys
 180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala
 195 200 205

Thr Asp Pro
 210

<210> 48
 <211> 211
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列描述：合成多肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(11)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 48

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

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys

201726725

100

105

110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr
115 120 125

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn
130 135 140

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys
145 150 155 160

Asn Glu Cys Leu Trp Asn Asp Thr Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala
195 200 205

Thr Asp Pro
210

<210> 49
<211> 211
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)

<223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(11)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15)..(15)
 <223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (18)..(18)
 <223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (19)..(19)
 <223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (21)..(21)
 <223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (22)..(22)
 <223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (23)..(23)
 <223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 49
 Xaa
 1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln
 20 25 30

Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly
 35 40 45

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile
 50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln
 65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu
 85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys
 100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr
 115 120 125

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn
 130 135 140

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys
 145 150 155 160

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly
 165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys
 180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala
 195 200 205

Thr Asp Pro
 210

<210> 50
 <211> 211
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(11)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>

201726725

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 50

Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln
20 25 30

Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly
35 40 45

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr
115 120 125

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn
130 135 140

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys
145 150 155 160

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys Asn Tyr Thr Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala

195

200

205

Thr Asp Pro
210

<210> 51
<211> 211
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)
<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(11)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18). (18)
<223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 51
Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln
20 25 30

Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly
35 40 45

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr
115 120 125

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn
130 135 140

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys
 145 150 155 160

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly
 165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Asn Gln Thr Gly Gly Tyr Cys
 180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala
 195 200 205

Thr Asp Pro
 210

<210> 52
 <211> 211
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列描述：合成多肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(11)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES
<222> (17) .. (17)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18) .. (18)
<223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19) .. (19)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20) .. (20)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21) .. (21)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22) .. (22)
<223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23) .. (23)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 52
Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln
20 25 30

Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly
35 40 45

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu
 85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys
 100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr
 115 120 125

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn
 130 135 140

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys
 145 150 155 160

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly
 165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys
 180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Asn Asp Thr Ser Ile Ile Asn Ala
 195 200 205

Thr Asp Pro
 210

<210> 53

<211> 211

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
<223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(11)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (15)..(15)
 <223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (18)..(18)
 <223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (19)..(19)
 <223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (21)..(21)
 <223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (22)..(22)
 <223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (23)..(23)
 <223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 53
 Xaa
 1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln
20 25 30

Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly
35 40 45

Lys Lys Thr Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Glu Lys Met Pro Asp Val Gln
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr
115 120 125

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn
130 135 140

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys
145 150 155 160

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala
195 200 205

Thr Asp Pro
210

<210> 54
<211> 211

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES
<222> (10) .. (11)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12) .. (12)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13) .. (13)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14) .. (14)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15) .. (15)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16) .. (16)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17) .. (17)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18) .. (18)
<223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19) .. (19)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20) .. (20)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21) .. (21)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (22) .. (22)
 <223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (23) .. (23)
 <223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 54
 Xaa
 1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln
 20 25 30

Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly
 35 40 45

Lys Lys Asn Val Thr Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile
 50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln
 65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu
 85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys
 100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr
 115 120 125

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn
 130 135 140

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys
 145 150 155 160

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly
 165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys
 180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala
 195 200 205

Thr Asp Pro
 210

<210> 55
 <211> 211
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列描述：合成多肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(11)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 55
Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln
20 25 30

Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly
35 40 45

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile
50 55 60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln
65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu
85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys
100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr
115 120 125

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn
130 135 140

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys
145 150 155 160

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly
165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys
180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Tyr
195 200 205

Thr Asp Pro
210

<210> 56

<211> 211

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> 來自異源信號肽之Met或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> 來自異源信號肽之Thr或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> 來自異源信號肽之Pro或任一胺基酸

<220>

<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> 來自異源信號肽之Ile或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> 來自異源信號肽之Val或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(11)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 來自異源信號肽之Ser或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 來自異源信號肽之Leu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 來自異源信號肽之Asp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> 來自異源信號肽之Trp或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> 來自異源信號肽之Gly或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> 來自異源信號肽之Glu或任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> 來自異源信號肽之Ala或任一胺基酸

<400> 56
Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln
20 25 30

Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly
35 40 45

Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile

50

55

60

Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln
 65 70 75 80

Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu
 85 90 95

Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys
 100 105 110

Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr
 115 120 125

Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn
 130 135 140

Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys
 145 150 155 160

Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly
 165 170 175

Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys
 180 185 190

Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Val
 195 200 205

Thr Asp Pro
 210

<210> 57
<211> 188
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> huTIMP3 (K45S, F57N, I205F, A208G)

<400> 57
Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp

1

5

10

15

Ile Val Ile Arg Ala Ser Val Val Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly
 20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg
 35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser
 50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu
 65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn
 85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu
 100 105 110

Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr
 115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp
 130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala
 145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala
 165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Phe Ile Asn Gly Thr Asp Pro
 180 185

<210> 58
 <211> 188
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>

201726725

<223> huTIMP3 (K45S, F57N, A208G)

<400> 58

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Ser Val Val Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu
65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu
100 105 110

Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala
145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Gly Thr Asp Pro
180 185

<210> 59

<211> 188

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> huTIMP3 (K45S, F57N, I205Y)

<400> 59

Cys	Thr	Cys	Ser	Pro	Ser	His	Pro	Gln	Asp	Ala	Phe	Cys	Asn	Ser	Asp
1				5				10						15	

Ile	Val	Ile	Arg	Ala	Ser	Val	Val	Gly	Lys	Lys	Leu	Val	Lys	Glu	Gly
20						25						30			

Pro	Asn	Gly	Thr	Leu	Val	Tyr	Thr	Ile	Lys	Gln	Met	Lys	Met	Tyr	Arg
35						40					45				

Gly	Phe	Thr	Lys	Met	Pro	His	Val	Gln	Tyr	Ile	His	Thr	Glu	Ala	Ser
50						55				60					

Glu	Ser	Leu	Cys	Gly	Leu	Lys	Leu	Glu	Val	Asn	Lys	Tyr	Gln	Tyr	Leu
65					70				75			80			

Leu	Thr	Gly	Arg	Val	Tyr	Asp	Gly	Lys	Met	Tyr	Thr	Gly	Leu	Cys	Asn
85						90					95				

Phe	Val	Glu	Arg	Trp	Asp	Gln	Leu	Thr	Leu	Ser	Gln	Arg	Lys	Gly	Leu
100						105					110				

Asn	Tyr	Arg	Tyr	His	Leu	Gly	Cys	Asn	Cys	Lys	Ile	Lys	Ser	Cys	Tyr
115						120					125				

Tyr	Leu	Pro	Cys	Phe	Val	Thr	Ser	Lys	Asn	Glu	Cys	Leu	Trp	Thr	Asp
130					135					140					

Met	Leu	Ser	Asn	Phe	Gly	Tyr	Pro	Gly	Tyr	Gln	Ser	Lys	His	Tyr	Ala
145					150					155			160		

Cys	Ile	Arg	Gln	Lys	Gly	Gly	Tyr	Cys	Ser	Trp	Tyr	Arg	Gly	Trp	Ala
165						170					175				

Pro	Pro	Asp	Lys	Ser	Tyr	Ile	Asn	Ala	Thr	Asp	Pro				
180									185						

<210> 60
<211> 188
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> huTIMP3 (K45S, F57N, I205Y, A208G)

<400> 60
Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Ser Val Val Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu
65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu
100 105 110

Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala
145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Tyr Ile Asn Gly Thr Asp Pro
180 185

<210> 61
<211> 188
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> huTIMP3 (K45N, V47T, F57N, K75N, P77T, K94N, E96T, R138T, G173T)

<400> 61
Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Asn Val Thr Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg
35 40 45

Gly Phe Thr Asn Met Thr His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu
65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu
100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala
145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala
 165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro
 180 185

<210> 62
 <211> 188
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <223> huTIMP3 (K45N, V47T, F57N, K94N, E96T, R138T, G173T)

<400> 62
 Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp
 1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Asn Val Thr Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly
 20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg
 35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser
 50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu
 65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn
 85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu
 100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr
 115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp
 130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala
 145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala
 165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro
 180 185

<210> 63

<211> 188

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> huTIMP3 (K45N, V47T, K50N, V52T, F57N, V97N, K99T)

<400> 63

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp
 1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Asn Val Thr Gly Lys Asn Leu Thr Lys Glu Gly
 20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg
 35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser
 50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu Asn Asn Thr Tyr Gln Tyr Leu
 65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn
 85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu
 100 105 110

Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr
 115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp
 130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala
 145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala
 165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro
 180 185

<210> 64
<211> 188
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> huTIMP3 (K45S, K50N, V52T, F57N, V97N, K99T, R186N, K188T)

<400> 64
Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Ser Val Val Gly Lys Asn Leu Thr Lys Glu Gly
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu Asn Asn Thr Tyr Gln Tyr Leu
65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu
100 105 110

Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr
 115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp
 130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala
 145 150 155 160

Cys Ile Asn Gln Thr Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala
 165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro
 180 185

<210> 65
 <211> 188
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <223> huTIMP3 (K45S, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T, R138T, G173T)

<400> 65
 Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp
 1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Ser Val Val Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly
 20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg
 35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser
 50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu
 65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asn Gly Thr Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn
 85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu
 100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr
 115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp
 130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala
 145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala
 165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro
 180 185

<210> 66

<211> 188

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> huTIMP3 (K45S, F57N, T63N, K65T, K94N, E96T, G173T)

<400> 66

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp
 1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Ser Val Val Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly
 20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Asn Ile Thr Gln Met Lys Met Tyr Arg
 35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser
 50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu
 65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu
100 105 110

Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala
145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro
180 185

<210> 67

<211> 188

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> huTIMP3(K45N,V47T,K50N,V52T,F57N,V97N,K99T,R138T,R186N,K188T)

<400> 67

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Asn Val Thr Gly Lys Asn Leu Thr Lys Glu Gly
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr-Arg
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu Asn Asn Thr Tyr Gln Tyr Leu
 65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn
 85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu
 100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr
 115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp
 130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala
 145 150 155 160

Cys Ile Asn Gln Thr Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala
 165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro
 180 185

<210> 68
 <211> 188
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <223> huTIMP3 (K45S, F57N, T63N, K65T, K94N, E96T, Q126N, R138T)

<400> 68
 Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp
 1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Ser Val Val Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly
 20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Asn Ile Thr Gln Met Lys Met Tyr Arg
 35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu
65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Asn Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu
100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala
145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro
180 185

<210> 69
<211> 188
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> huTIMP3 (K45N, V47T, K50N, V52T, F57N, V97N, K99T, R186N, K188T)

<400> 69
Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Asn Val Thr Gly Lys Asn Leu Thr Lys Glu Gly
20 25 30

>

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg
 35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser
 50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu Asn Asn Thr Tyr Gln Tyr Leu
 65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn
 85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu
 100 105 110

Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr
 115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp
 130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala
 145 150 155 160

Cys Ile Asn Gln Thr Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala
 165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro
 180 185

<210> 70
<211> 188
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> huTIMP3 (K45N, V47T, K50N, V52T, V97N, K99T, R138T, R186N, K188T)

<400> 70
Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Asn Val Thr Gly Lys Asn Leu Thr Lys Glu Gly
 20 25 30

Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg
 35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser
 50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu Asn Asn Thr Tyr Gln Tyr Leu
 65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn
 85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu
 100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr
 115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp
 130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala
 145 150 155 160

Cys Ile Asn Gln Thr Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala
 165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro
 180 185

<210> 71
 <211> 188
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <223> huTIMP3 (K45S, F57N, H78N, Q80T, K94N, E96T, R138T, G173T)

<400> 71
 Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp
 1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Ser Val Val Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly
 20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg
 35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro Asn Val Thr Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser
 50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu
 65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn
 85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu
 100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr
 115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp
 130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala
 145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala
 165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro
 180 185

<210> 72
 <211> 188
 <212> PRT
 <213> 智人

201726725

<220>

<223> huTIMP3 (K45S, F57N, K75N, P77T, K94N, E96T, R138T, G173T)

<400> 72

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Ser Val Val Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg
35 40 45

Gly Phe Thr Asn Met Thr His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu
65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu
100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala
145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro
180 185

<210> 73

<211> 188

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> huTIMP3 (K45N,V47T,K50N,V52T,V97N,K99T,G173T,R186N,K188T)

<400> 73

Cys	Thr	Cys	Ser	Pro	Ser	His	Pro	Gln	Asp	Ala	Phe	Cys	Asn	Ser	Asp
1				5				10						15	

Ile	Val	Ile	Arg	Ala	Asn	Val	Thr	Gly	Lys	Asn	Leu	Thr	Lys	Glu	Gly
20						25						30			

Pro	Phe	Gly	Thr	Leu	Val	Tyr	Thr	Ile	Lys	Gln	Met	Lys	Met	Tyr	Arg
35					40						45				

Gly	Phe	Thr	Lys	Met	Pro	His	Val	Gln	Tyr	Ile	His	Thr	Glu	Ala	Ser
50					55					60					

Glu	Ser	Leu	Cys	Gly	Leu	Lys	Leu	Glu	Asn	Asn	Thr	Tyr	Gln	Tyr	Leu
65					70			75					80		

Leu	Thr	Gly	Arg	Val	Tyr	Asp	Gly	Lys	Met	Tyr	Thr	Gly	Leu	Cys	Asn
				85				90				95			

Phe	Val	Glu	Arg	Trp	Asp	Gln	Leu	Thr	Leu	Ser	Gln	Arg	Lys	Gly	Leu
				100			105					110			

Asn	Tyr	Arg	Tyr	His	Leu	Gly	Cys	Asn	Cys	Lys	Ile	Lys	Ser	Cys	Tyr
				115			120				125				

Tyr	Leu	Pro	Cys	Phe	Val	Thr	Ser	Lys	Asn	Glu	Cys	Leu	Trp	Thr	Asp
					130			135			140				

Met	Leu	Ser	Asn	Phe	Thr	Tyr	Pro	Gly	Tyr	Gln	Ser	Lys	His	Tyr	Ala
					145			150		155			160		

Cys	Ile	Asn	Gln	Thr	Gly	Gly	Tyr	Cys	Ser	Trp	Tyr	Arg	Gly	Trp	Ala
					165			170				175			

Pro	Pro	Asp	Lys	Ser	Ile	Ile	Asn	Ala	Thr	Asp	Pro				
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	--	--	--	--

180

185

<210> 74
<211> 188
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> huTIMP3 (K45E, F57N, Q126N, R138T, G173T)

<400> 74
Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Glu Val Val Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu
65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Asn Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu
100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala
145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala

165

170

175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro
 180 185

<210> 75
 <211> 188
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <223> huTIMP3 (K45S, F57N, T63N, K65T, K94N, E96T, R138T, G173T)

<400> 75
 Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp
 1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Ser Val Val Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly
 20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Asn Ile Thr Gln Met Lys Met Tyr Arg
 35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser
 50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu
 65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn
 85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu
 100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr
 115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp
 130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala

145

150

155

160

Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro
180 185

<210> 76
<211> 188
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> huTIMP3(K45S,K50N,V52T,F57N,V97N,K99T,R138T,R186N,K188T)

<400> 76
Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Ser Val Val Gly Lys Asn Leu Thr Lys Glu Gly
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu Asn Asn Thr Tyr Gln Tyr Leu
65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu
100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp

130

135

140

Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala
 145 150 155 160

Cys Ile Asn Gln Thr Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala
 165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro
 180 185

<210> 77
 <211> 188
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <223> huTIMP3 (K45S,K50N,V52T,F57N,V97N,K99T,G173T,R186N,K188T)

<400> 77
 Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp
 1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Ser Val Val Gly Lys Asn Leu Thr Lys Glu Gly
 20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg
 35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser
 50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu Asn Asn Thr Tyr Gln Tyr Leu
 65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn
 85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu
 100 105 110

Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr

115

120

125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp
 130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala
 145 150 155 160

Cys Ile Asn Gln Thr Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala
 165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro
 180 185

<210> 78

<211> 188

<212> PRT

<213> 智人

<220>
 <223> huTIMP3(K45N,V47T, F57N, K94N,E96T, G173T, R186N,K188T)

<400> 78
 Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp
 1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Asn Val Thr Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly
 20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg
 35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser
 50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu
 65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn
 85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu

100

105

110

Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr
 115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp
 130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala
 145 150 160

Cys Ile Asn Gln Thr Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala
 165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro
 180 185

<210> 79

<211> 188

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> huTIMP3 (K45N, V47T, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T, R186N, K188T)

<400> 79

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp
 1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Asn Val Thr Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly
 20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg
 35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser
 50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu
 65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asn Gly Thr Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn

85

90

95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu
 100 105 110

Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr
 115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp
 130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala
 145 150 155 160

Cys Ile Asn Gln Thr Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala
 165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro
 180 185

<210> 80
 <211> 188
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <223> huTIMP3(K45N, V47T, F57N, V97N, K99T, R138T, G173T)

<400> 8.0
 Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp
 1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Asn Val Thr Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly
 20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg
 35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser
 50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu Asn Asn Thr Tyr Gln Tyr Leu

65

70

75

80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu
 100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr
 115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp
 130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala
145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro
180 185

<210> 81
<211> 188
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> huTIMP3 (K45N, V47T, F57N, K99E G173T, R186N, K188T)

<400> 81
Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Asn Val Thr Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser

50

55

60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Lys Leu Glu Val Asn Glu Tyr Gln Tyr Leu
 65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn
 85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu
 100 105 110

Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr
 115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp
 130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala
 145 150 155 160

Cys Ile Asn Gln Thr Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala
 165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro
 180 185

<210> 82
 <211> 188
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <223> huTIMP3(K45E, K49E, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T, G173T,
 R186N, K188T)

<400> 82
 Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp
 1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Glu Val Val Gly Glu Lys Leu Val Lys Glu Gly
 20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg
 35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser
 50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu
 65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asn Gly Thr Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn
 85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu
 100 105 110

Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr
 115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp
 130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala
 145 150 155 160

Cys Ile Asn Gln Thr Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala
 165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro
 180 185

<210> 83
<211> 188
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> huTIMP3 (K50N, V52T, K94N, E96T, R138T, G173T)

<400> 83
Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly Lys Asn Leu Thr Lys Glu Gly
 20 25 30

Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg
 35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser
 50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu
 65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn
 85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu
 100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr
 115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp
 130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala
 145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala
 165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro
 180 185

<210> 84
 <211> 188
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <223> huTIMP3 (K45E, K50N, V52T, K94N, E96T, D110N, K112T, R138T, G173T)

<400> 84

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp
 1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Glu Val Val Gly Lys Asn Leu Thr Lys Glu Gly
 20 25 30

Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg
 35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser
 50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu
 65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asn Gly Thr Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn
 85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu
 100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr
 115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp
 130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala
 145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala
 165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro
 180 185

<210> 85
 <211> 188
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>

<223> huTIMP3(K50N,V52T, K94N,E96T, R138T, G173T, R186N,K188T)

<400> 85

Cys	Thr	Cys	Ser	Pro	Ser	His	Pro	Gln	Asp	Ala	Phe	Cys	Asn	Ser	Asp
1				5				10					15		

Ile	Val	Ile	Arg	Ala	Lys	Val	Val	Gly	Lys	Asn	Leu	Thr	Lys	Glu	Gly
						20		25				30			

Pro	Phe	Gly	Thr	Leu	Val	Tyr	Thr	Ile	Lys	Gln	Met	Lys	Met	Tyr	Arg
						35		40			45				

Gly	Phe	Thr	Lys	Met	Pro	His	Val	Gln	Tyr	Ile	His	Thr	Glu	Ala	Ser
						50		55			60				

Glu	Ser	Leu	Cys	Gly	Leu	Asn	Leu	Thr	Val	Asn	Lys	Tyr	Gln	Tyr	Leu
						65		70			75		80		

Leu	Thr	Gly	Arg	Val	Tyr	Asp	Gly	Lys	Met	Tyr	Thr	Gly	Leu	Cys	Asn
						85		90			95				

Phe	Val	Glu	Arg	Trp	Asp	Gln	Leu	Thr	Leu	Ser	Gln	Arg	Lys	Gly	Leu
						100		105			110				

Asn	Tyr	Thr	Tyr	His	Leu	Gly	Cys	Asn	Cys	Lys	Ile	Lys	Ser	Cys	Tyr
						115		120			125				

Tyr	Leu	Pro	Cys	Phe	Val	Thr	Ser	Lys	Asn	Glu	Cys	Leu	Trp	Thr	Asp
						130		135			140				

Met	Leu	Ser	Asn	Phe	Thr	Tyr	Pro	Gly	Tyr	Gln	Ser	Lys	His	Tyr	Ala
						145		150			155		160		

Cys	Ile	Asn	Gln	Thr	Gly	Gly	Tyr	Cys	Ser	Trp	Tyr	Arg	Gly	Trp	Ala
						165		170			175				

Pro	Pro	Asp	Lys	Ser	Ile	Ile	Asn	Ala	Thr	Asp	Pro				
						180		185							

<210> 86

<211> 188

<212> PRT
 <213> 智人

<220>

<223> huTIMP3 (K45E, F57N, T63N, K65T, K94N, E96T, G173T, R186N, K188T)

<400> 86

Cys	Thr	Cys	Ser	Pro	Ser	His	Pro	Gln	Asp	Ala	Phe	Cys	Asn	Ser	Asp
1				5						10					15

Ile	Val	Ile	Arg	Ala	Glu	Val	Val	Gly	Lys	Lys	Leu	Val	Lys	Glu	Gly
					20			25					30		

Pro	Asn	Gly	Thr	Leu	Val	Tyr	Asn	Ile	Thr	Gln	Met	Lys	Met	Tyr	Arg
						35			40			45			

Gly	Phe	Thr	Lys	Mét	Pro	His	Val	Gln	Tyr	Ile	His	Thr	Glu	Ala	Ser
				50			55			60					

Glu	Ser	Leu	Cys	Gly	Leu	Asn	Leu	Thr	Val	Asn	Lys	Tyr	Gln	Tyr	Leu
					65		70		75			80			

Leu	Thr	Gly	Arg	Val	Tyr	Asp	Gly	Lys	Met	Tyr	Thr	Gly	Leu	Cys	Asn
					85			90			95				

Phe	Val	Glu	Arg	Trp	Asp	Gln	Leu	Thr	Leu	Ser	Gln	Arg	Lys	Gly	Leu
					100		105			110					

Asn	Tyr	Arg	Tyr	His	Leu	Gly	Cys	Asn	Cys	Lys	Ile	Lys	Ser	Cys	Tyr
					115		120			125					

Tyr	Leu	Pro	Cys	Phe	Val	Thr	Ser	Lys	Asn	Glu	Cys	Leu	Trp	Thr	Asp
					130		135			140					

Met	Leu	Ser	Asn	Phe	Thr	Tyr	Pro	Gly	Tyr	Gln	Ser	Lys	His	Tyr	Ala
					145		150			155			160		

Cys	Ile	Asn	Gln	Thr	Gly	Gly	Tyr	Cys	Ser	Trp	Tyr	Arg	Gly	Trp	Ala
					165			170			175				

Pro	Pro	Asp	Lys	Ser	Thr	Ile	Ile	Asn	Ala	Thr	Asp	Pro			
					180			185							

<210> 87
<211> 188
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> huTIMP3 (K45N, V47T, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T, G173T, R186Q, K188Q)

<400> 87
Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Asn Val Thr Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu
65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asn Gly Thr Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu
100 105 110

Asn Tyr Arg Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala
145 150 155 160

Cys Ile Gln Gln Gln Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala
165 170 175

201726725

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro
180 185

<210> 88
<211> 188
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> HuTIMP3 (K45S, F57N, K94N, E96T, R138T, G173T)

<400> 88
Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Ser Val Val Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu
65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu
100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala
145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala
 165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro
 180 185

<210> 89
 <211> 188
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <223> HuTIMP3(K45E, F57N, K94N, E96T, R138T, G173T)

<400> 89
 Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp
 1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Glu Val Val Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly
 20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg
 35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser
 50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu
 65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn
 85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu
 100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr
 115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp
 130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala
 145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala
 165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro
 180 185

<210> 90
 <211> 188
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <223> HuTIMP3 (K45E, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T, R138T, G173T)

<400> 90
 Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp
 1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Glu Val Val Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly
 20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg
 35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser
 50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu
 65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asn Gly Thr Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn
 85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu
 100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr
 115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp
 130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala
 145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala
 165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro
 180 185

<210> 91
 <211> 188
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <223> HuTIMP3 (K45E, F57N, K94N, E96T, R138T, G173T, R186Q, K188Q)

<400> 91
 Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp
 1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Glu Val Val Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly
 20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg
 35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser
 50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu
 65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn
 85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu
 100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr
 115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp
 130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala
 145 150 155 160

Cys Ile Gln Gln Gln Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala
 165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro
 180 185

<210> 92
 <211> 188
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <223> HuTIMP3(K45E, F57N, K94N, E96T, R138T, G173T, R186E)

<400> 92
 Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp
 1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Glu Val Val Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly
 20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg
 35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser
 50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu
 65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn
 85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu
 100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr
 115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp
 130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala
 145 150 155 160

Cys Ile Glu Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala
 165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro
 180 185

<210> 93

<211> 188

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> HuTIMP3 (K45E, F57N, K94N, E96T, R138T, G173T, K188E)

<400> 93

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp
 1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Glu Val Val Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly
 20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg
 35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser
 50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu
 65 70 75 80

201726725

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu
100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala
145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Glu Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro
180 185

<210> 94

<211> 188

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> HuTIMP3 (K45E, F57N, K94N, E96T, R138T, G173T, R186N, K188T)

<400> 94

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Glu Val Val Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu
 65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn
 85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu
 100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr
 115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp
 130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala
 145 150 155 160

Cys Ile Asn Gln Thr Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala
 165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro
 180 185

<210> 95

<211> 188

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> HuTIMP3(K45E, K50N, V52T, K94N, E96T, D110N, K112T, R138T, G173T)

<400> 95

Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp
 1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Glu Val Val Gly Lys Asn Leu Thr Lys Glu Gly
 20 25 30

Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg
 35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser
 50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu
 65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asn Gly Thr Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn
 85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu
 100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr
 115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp
 130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala
 145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala
 165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro
 180 185

<210> 96
 <211> 188
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <223> HuTIMP3 (K45E, K50N, V52T, K94N, E96T, R138T, G173T, K188E)

<400> 96
 Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp
 1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Glu Val Val Gly Lys Asn Leu Thr Lys Glu Gly
 20 25 30

Pro Phe Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg
 35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser
 50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu
 65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn
 85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu
 100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr
 115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp
 130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala
 145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Glu Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala
 165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro
 180 185

<210> 97
 <211> 188
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <223> HuTIMP3 (K50N, V52T, F57N, K94N, E96T, R138T, G173T)

<400> 97
 Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp
 1 5 10 15

201726725

Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly Lys Asn Leu Thr Lys Glu Gly
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu
65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asp Gly Lys Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu
100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala
145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro
180 185

<210> 98
<211> 188
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> HuTIMP3 (K50N, V52T, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T, R138T)

<400> 98
Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Lys Val Val Gly Lys Asn Leu Thr Lys Glu Gly
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu
65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asn Gly Thr Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu
100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala
145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro
180 185

<210> 99
<211> 188
<212> PRT
<213> 智人

201726725

<220>
<223> HuTIMP3 (K45E, F57N, K94N, E96T, D110N, K112T, R138T)

<400> 99
Cys Thr Cys Ser Pro Ser His Pro Gln Asp Ala Phe Cys Asn Ser Asp
1 5 10 15

Ile Val Ile Arg Ala Glu Val Val Gly Lys Lys Leu Val Lys Glu Gly
20 25 30

Pro Asn Gly Thr Leu Val Tyr Thr Ile Lys Gln Met Lys Met Tyr Arg
35 40 45

Gly Phe Thr Lys Met Pro His Val Gln Tyr Ile His Thr Glu Ala Ser
50 55 60

Glu Ser Leu Cys Gly Leu Asn Leu Thr Val Asn Lys Tyr Gln Tyr Leu
65 70 75 80

Leu Thr Gly Arg Val Tyr Asn Gly Thr Met Tyr Thr Gly Leu Cys Asn
85 90 95

Phe Val Glu Arg Trp Asp Gln Leu Thr Leu Ser Gln Arg Lys Gly Leu
100 105 110

Asn Tyr Thr Tyr His Leu Gly Cys Asn Cys Lys Ile Lys Ser Cys Tyr
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Phe Val Thr Ser Lys Asn Glu Cys Leu Trp Thr Asp
130 135 140

Met Leu Ser Asn Phe Gly Tyr Pro Gly Tyr Gln Ser Lys His Tyr Ala
145 150 155 160

Cys Ile Arg Gln Lys Gly Gly Tyr Cys Ser Trp Tyr Arg Gly Trp Ala
165 170 175

Pro Pro Asp Lys Ser Ile Ile Asn Ala Thr Asp Pro
180 185

申請專利範圍

1. 一種經分離之TIMP-3突變蛋白質，其具有胺基酸序列與SEQ ID NO: 2中所示TIMP-3之成熟區域至少95%一致的成熟區域，具有至少一個突變，該突變係選自由以下組成之群：K45E；K45N；K45S；V47T；K49N；K49E；K49S；K50N；L51T；L51N；V52T；K53T；P56N；F57N；G58T；T63E；T63N；K65T；K65N；M67T；K68S；T74E；K75N；P77T；H78D；H78E；H78N；Q80E；Q80T；K94N；E96T；E96N；V97N；N98T；K99T；D110N；K112T；Q126N；K133S；R138T；R138N；H140T；T158N；K160T；T166N；M168T；G173T；H181N；A183T；R186N；R186Q、R186E、K188T；K188Q、K188E、P201N；K203T；I205F、I205Y、A208G、A208V及A208Y。
2. 一種經分離之TIMP-3突變蛋白質，其具有胺基酸序列與SEQ ID NO: 2中所示TIMP-3之該成熟區域至少95%一致的成熟區域，具有突變F57N及至少一個另一突變，其中該突變為TIMP-3之一或多個K殘基處之取代。
3. 如請求項2之TIMP-3突變蛋白質，其中該另一突變係將N連接糖基化位點引入至該胺基酸序列中。
4. 一種經分離之TIMP-3突變蛋白質，其具有胺基酸序列與SEQ ID NO: 2中所示TIMP-3之該成熟區域至少90%一致的成熟區域，其中該突變蛋白質具有將至少一個N連接糖基化位點引入至該胺基酸序列中之至少一個突變。
5. 如請求項4之TIMP-3突變蛋白質，其中引入兩個、三個、四個、五個或六個N連接糖基化位點。
6. 如請求項3之TIMP-3突變蛋白質，其中係將該N連接糖基化位點

引入至選自由以下組成之群的該 TIMP-3 氨基酸序列的區域：包含氨基酸 48-54 之區域；包含氨基酸 93-100 之區域；包含氨基酸 121-125 之區域；包含氨基酸 143-152 之區域；氨基酸 156-164；包含氨基酸 183-191 之區域；及其組合。

7. 如請求項 6 之 TIMP-3 突變蛋白質，其中引入兩個、三個、四個、五個或六個(或六個以上)N 連接糖基化位點。
8. 一種經分離之 TIMP-3 突變蛋白質，其具有氨基酸序列與 SEQ ID NO: 2 中所示 TIMP-3 之該成熟區域至少 95% 一致的成熟區域，其中該突變蛋白質具有至少一個選自由以下組成之群的突變：
 - (a)引起模擬 TIMP-1、TIMP-2 或 TIMP-4 帶電表面之 TIMP-3 帶電斑貼之特徵變化的 TIMP-3 表面暴露的帶正電斑貼中之一或多個突變；
 - (b)降低蛋白質水解分裂敏感性之一或多個突變；
 - (c)引起該 TIMP-3 突變蛋白質與清除劑受體 LRP-1 之相互作用減小的一或多個突變；
 - (d)引起該 TIMP-3 突變蛋白質肝素或胞外基質組分之相互作用減小的一或多個突變；
 - (e)向該天然 TIMP-3 序列中添加一或多個半胱胺醯基殘基；
 - (f)經改良之藥物動力學及/或藥效學性質
 - (g)引入至少一個 N 連接糖基化位點之一或多個突變；及
 - (h)(a)-(g) 中所示之該等突變的組合。
9. 如請求項 8 之 TIMP-3 突變蛋白質，其係選自由以下組成之群：
 - i. K45E、K49S；(SEQ ID NO: 5)
 - ii. K45E、K49E；(SEQ ID NO: 6)
 - iii. K45E、T63E；(SEQ ID NO: 7)
 - iv. K45E、Q80E；(SEQ ID NO: 8)

- v. K45E、T63E、H78E；(SEQ ID NO: 10)
- vi. T63E、H78E、Q80E；(SEQ ID NO: 11)
- vii. K45E、T63E、H78E、Q80E；(SEQ ID NO: 12)
- viii. T63E、T74E、H78E；(SEQ ID NO: 13)
- ix. T63E、T74E、H78D；(SEQ ID NO: 14)
- x. L51T、T74E、H78D；(SEQ ID NO: 53)
- xi. T74E、H78E、Q80E；(SEQ ID NO: 16)
- xii. T74E、H78D、Q80E；(SEQ ID NO: 17)
- xiii. K45N、V47T；(SEQ ID NO: 26)
- xiv. K65N、M67T；(SEQ ID NO: 37)
- xv. K45N、V47T、T63E、T74E、H78E；(SEQ ID NO: 18)
- xvi. K49N、L51T、T63E、T74E、H78E；(SEQ ID NO: 19)
- xvii. K45E、K49N、L51T、T63E；(SEQ ID NO: 20)
- xviii. K49N、L51T、T74E、H78E；(SEQ ID NO: 21)
- xix. K49N、L51T；(SEQ ID NO: 27)
- xx. K50N、V52T；(SEQ ID NO: 30)
- xxi. L51N、K53T；(SEQ ID NO: 54)
- xxii. F57N；(SEQ ID NO: 33)
- xxiii. P56N、G58T；(SEQ ID NO: 31)
- xxiv. T63N、K65T；(SEQ ID NO: 36)
- xxv. P56N、G58T、T63N、K65T；(SEQ ID NO: 32)
- xxvi. K75N、P77T；(SEQ ID NO: 38)
- xxvii. H78N、Q80T；(SEQ ID NO: 39)
- xxviii. K94N、E96T；(SEQ ID NO: 40)
- xxix. E96N、N98T；(SEQ ID NO: 41)
- xxx. V97N、K99T；(SEQ ID NO: 42)

- xxxii. D110N、K112T；(SEQ ID NO: 43)
- xxxiii. Q126N；(SEQ ID NO: 44)
- xxxiv. R138N、H140T；(SEQ ID NO: 46)
- xxxv. R138T；(SEQ ID NO: 45)
- xxxvi. T158N、K160T；(SEQ ID NO: 47)
- xxxvii. T166N、M168T；(SEQ ID NO: 48)
- xxxviii. G173T；(SEQ ID NO: 49)
- xxxix. H181N、A183T；(SEQ ID NO: 50)
- xli. R186N、K188T；(SEQ ID NO: 51)
- xli. P201N、K203T；(SEQ ID NO: 52)
- xlii. A208Y；(SEQ ID NO: 55)
- xlii. A208V；(SEQ ID NO: 56)
- xliii. K45S、F57N；(SEQ ID NO: 23)
- xliv. K49S、F57N；(SEQ ID NO: 28)
- xlv. K68S、F57N；(SEQ ID NO: 34)
- xlvi. K133S、F57N；(SEQ ID NO: 35)
- xlvii. K45S、K133S、F57N；(SEQ ID NO: 24)
- xlviii. K49S、K68S、F57N (SEQ ID NO: 29).
- xlix. K45S、F57N、I205F、A208G (SEQ ID NO: 57)
 - i. K45S、F57N、A208G (SEQ ID NO: 58)
 - ii. K45S、F57N、I205Y (SEQ ID NO: 59)
 - iii. K45S、F57N、I205Y、A208G (SEQ ID NO: 60)
 - liii. K45N、V47T、F57N、K75N、P77T、K94N、E96T、R138T、G173T (SEQ ID NO: 61)
 - liv. K45N、V47T、F57N、K94N、E96T、R138T、G173T (SEQ ID NO: 62)

- lv. K45N、V47T、K50N、V52T、F57N、V97N、K99T (SEQ ID NO: 63)
- lvi. K45S、K50N、V52T、F57N、V97N、K99T、R186N、K188T (SEQ ID NO: 64)
- lvii. K45S、F57N、K94N、E96T、D110N、K112T、R138T、G173T (SEQ ID NO: 65)
- lviii. K45S、F57N、T63N、K65T、K94N、E96T、G173T (SEQ ID NO: 66)
- lix. K45N、V47T、K50N、V52T、F57N、V97N、K99T、R138T、R186N、K188T (SEQ ID NO: 67)
- lx. K45S、F57N、T63N、K65T、K94N、E96T、Q126N、R138T (SEQ ID NO: 68)
- lxi. K45N、V47T、K50N、V52T、F57N、V97N、K99T、R186N、K188T (SEQ ID NO: 69)
- lxii. K45N、V47T、K50N、V52T、V97N、K99T、R138T、R186N、K188T (SEQ ID NO: 70)
- lxiii. K45S、F57N、H78N、Q80T、K94N、E96T、R138T、G173T (SEQ ID NO: 71)
- lxiv. K45S、F57N、K75N、P77T、K94N、E96T、R138T、G173T (SEQ ID NO: 72)
- lxv. K45N、V47T、K50N、V52T、V97N、K99T、G173T、R186N、K188T (SEQ ID NO: 73)
- lxvi. K45E、F57N、Q126N、R138T、G173T (SEQ ID NO: 74)
- lxvii. K45S、F57N、T63N、K65T、K94N、E96T、R138T、G173T (SEQ ID NO: 75)

- lxviii. K45S、K50N、V52T、F57N、V97N、K99T、R138T、R186N、K188T (SEQ ID NO: 76)
- lxix. K45S、K50N、V52T、F57N、V97N、K99T、G173T、R186N、K188T (SEQ ID NO: 77)
- lxx. K45N、V47T、F57N、K94N、E96T、G173T、R186N、K188T (SEQ ID NO: 78)
- lxxi. K45N、V47T、F57N、K94N、E96T、D110N、K112T、R186N、K188T (SEQ ID NO: 79)
- lxxii. K45N、V47T、F57N、V97N、K99T、R138T、G173T (SEQ ID NO: 80)
- lxxiii. K45N、V47T、F57N、K99E、G173T、R186N、K188T (SEQ ID NO: 81)
- lxxiv. K45E、K49E、F57N、K94N、E96T、D110N、K112T、G173T、R186N、K188T (SEQ ID NO: 82)
- lxxv. K50N、V52T、K94N、E96T、R138T、G173T (SEQ ID NO: 83)
- lxxvi. K45E、K50N、V52T、K94N、E96T、D110N、K112T、R138T、G173T (SEQ ID NO: 84)
- lxxvii. K50N、V52T、K94N、E96T、R138T、G173T、R186N、K188T (SEQ ID NO: 85)
- lxxviii. K45E、F57N、T63N、K65T、K94N、E96T、G173T、R186N、K188T (SEQ ID NO: 86)
- lxxix. K45N、V47T、F57N、K94N、E96T、D110N、K112T、G173T、R186Q、K188Q (SEQ ID NO: 87)
- lxxx. K45S、F57N、K94N、E96T、R138T、G173T (SEQ ID NO: 88)
- lxxxi. K45E、F57N、K94N、E96T、R138T、G173T (SEQ ID NO: 89)

NO: 89)

lxxxii. K45E、F57N、K94N、E96T、D110N、K112T、R138T、G173T (SEQ ID NO: 90)

lxxxiii. K45E、F57N、K94N、E96T、R138T、G173T、R186Q、K188Q (SEQ ID NO: 91)

lxxxiv. K45E、F57N、K94N、E96T、R138T、G173T、R186E (SEQ ID NO: 92)

lxxxv. K45E、F57N、K94N、E96T、R138T、G173T、K188E (SEQ ID NO: 93)

lxxxvi. K45E、F57N、K94N、E96T、R138T、G173T、R186N、K188T (SEQ ID NO: 94)

lxxxvii. K45E、K50N、V52T、K94N、E96T、D110N、K112T、R138T、G173T (SEQ ID NO: 95)

lxxxviii. K45E、K50N、V52T、K94N、E96T、R138T、G173T、K188E (SEQ ID NO: 96)

lxxxix. K50N、V52T、F57N、K94N、E96T、R138T、G173T (SEQ ID NO: 97)

xc. K50N、V52T、F57N、K94N、E96T、D110N、K112T、R138T (SEQ ID NO: 98) 及

xci. K45E、F57N、K94N、E96T、D110N、K112T、R138T (SEQ ID NO: 99)。

10. 如請求項8之TIMP-3突變蛋白質，其係選自由以下組成之群：

K49E、K50E、K53E、K99E、R186Q、K188Q；K49S、K50N/V52T、K53E、V97N/K99T、R186N/K188T；K50N/V52T、V97N/K99T、R186N/K188T；K49E、K53E、K188Q；K50N/V52T、R186N/K188T；K50N/V52T、F57N、

R186N/K188T ; K45S 、 K50N/V52T 、 F57N 、 R186N/K188T ；
K50N/V52T 、 F57N 、 T63N/K65T 、 R186N/K188T ； K45S 、
K50N/V52T 、 F57NR186N/K188T ； K45S 、 K49S 、 K50N/V52T 、
F57N 、 R186N/K188T ； K49S 、 K50N/V52T 、 F57N 、 V97N/K99T 、
R186N/K188T ； K45S 、 K50N/V52T 、 F57N 、 V97N/K99T 、
R186N/K188T ； K45S 、 F57N 、 D110N 、 K112T ； K45S 、 F57N 、
H78N 、 Q80T 、 D110N 、 K112T ； K45S 、 F57N 、 H78N 、 Q80T 、
D110N 、 K112T 、 Q126N ； K45S 、 F57N 、 H78N 、 Q80T 、
K94N 、 E96T 、 Q126N ； K45S 、 F57N 、 H78N 、 Q80T 、 Q126N 、
G173T ； K45S 、 F57N 、 T63N 、 K65T ； K45S 、 F57N 、 T63N 、
K65T 、 K94N 、 E96T ； K45S 、 F57N 、 T63N 、 K65T 、 R138T 、
G173T ； K45N 、 V47T 、 F57N 、 T63N 、 K65T 、 R138T 、 G173T ；
K45S 、 F57N 、 T63N 、 K65T 、 K94N 、 E96T 、 R138T ； K45N 、
V47T 、 F57N 、 T63N 、 K65T 、 K94N 、 E96T 、 R138T ； K45S 、
F57N 、 Q126N 、 R138T 、 G173T ； P56N 、 G58T 、 T63N 、 K65T 、
K94N 、 E96T 、 Q126N 、 G173T ； P56N 、 G58T 、 T63N 、 K65T 、
D110N 、 K112T 、 Q126N 、 G173T ； K49S 、 K50N 、 V52T 、
K53E 、 V97N 、 K99T 、 R186N 、 K188T ； K50N 、 V52T 、 V97N 、
K99T 、 R186N 、 K188T ； K49E 、 K53E 、 K188Q ； K50N 、
V52T 、 R186N 、 K188T ； K50N 、 V52T 、 F57N 、 R186N 、
K188T ； K45S 、 K50N 、 V52T 、 F57N 、 R186N 、 K188T ； K50N 、
V52T 、 F57N 、 T63N 、 K65T 、 R186N 、 K188T ； K45S 、 K50N 、
V52T 、 F57N 、 R186N 、 K188T ； K45S 、 K49S 、 K50N 、 V52T 、
F57N 、 R186N 、 K188T ； K49S 、 K50N 、 V52T 、 F57N 、 V97N 、
K99T 、 R186N 、 K188T ； K45S 、 K50N 、 V52T 、 F57N 、 V97N 、
K99T 、 R186N 、 K188T ； K45E 、 K50N 、 V52T 、 D110N 、

K112T、R138T、G173T、K188E；K45E、F57N、D110N、
K112T、R138T、G173T、K188E；K45E、K50N、V52T、
K94N、E96T、D110N、K112T、G173T、K188E；K45E、
F57N、K94N、E96T、D110N、K112T、G173T、K188E；
K45E、K50N、V52T、D110N、K112T、R138T、G173T、
R186N、K188T；K45E、F57N、D110N、K112T、R138T、
G173T、R186N、K188T；K45E、K50N、V52T、K94N、E96T、
D110N、K112T、G173T、R186N、K188T；K45E、F57N、
K94N、E96T、D110N、K112T、G173T、R186N、K188T；
K45E、K50N、V52T、D110N、K112T、R138T、G173T、
R186Q、K188Q；K45E、F57N、D110N、K112T、R138T、
G173T、R186Q、K188Q；K45E、K50N、V52T、K94N、
E96T、D110N、K112T、G173T、R186Q、K188Q；K45E、
F57N、K94N、E96T、D110N、K112T、G173T、R186Q、
K188Q；K45E、K50N、V52T、D110N、K112T、R138T、
K188E；K45E、F57N、D110N、K112T、R138T、K188E；
K45E、K50N、V52T、K94N、E96T、D110N、K112T、K188E；
K45E、F57N、K94N、E96T、D110N、K112T、K188E；K45E、
K50N、V52T、D110N、K112T、R138T、R186N、K188T；
K45E、F57N、D110N、K112T、R138T、R186N、K188T；
K45E、K50N、V52T、K94N、E96T、D110N、K112T、
R186N、K188T；K45E、F57N、K94N、E96T、D110N、
K112T、R186N、K188T；K45E、K50N、V52T、D110N、
K112T、R138T、R186Q、K188Q；K45E、F57N、D110N、
K112T、R138T、R186Q、K188Q；K45E、K50N、V52T、
K94N、E96T、D110N、K112T、R186Q、K188Q；K45E、

F57N、K94N、E96T、D110N、K112T、R186Q、K188Q；
K50N、V52T、D110N、K112T、R138T、G173T、K188E；
K45S、F57N、D110N、K112T、R138T、G173T、K188E；
K50N、V52T、K94N、E96T、D110N、K112T、G173T、
K188E；K45S、F57N、K94N、E96T、D110N、K112T、
G173T、K188E；K50N、V52T、D110N、K112T、R138T、
G173T、R186N、K188T；K45S、F57N、D110N、K112T、
R138T、G173T、R186N、K188T；K50N、V52T、K94N、
E96T、D110N、K112T、G173T、R186N、K188T；K45S、
F57N、K94N、E96T、D110N、K112T、G173T、R186N、
K188T；K50N、V52T、D110N、K112T、R138T、G173T、
R186Q、K188Q；K45S、F57N、D110N、K112T、R138T、
G173T、R186Q、K188Q；K50N、V52T、K94N、E96T、
D110N、K112T、G173T、R186Q、K188Q；K45S、F57N、
K94N、E96T、D110N、K112T、G173T、R186Q、K188Q；
K50N、V52T、D110N、K112T、R138T、K188E；K45S、
F57N、D110N、K112T、R138T、K188E；K50N、V52T、
K94N、E96T、D110N、K112T、K188E；K45S、F57N、K94N、
E96T、D110N、K112T、K188E；K50N、V52T、D110N、
K112T、R138T、R186N、K188T；K45S、F57N、D110N、
K112T、R138T、R186N、K188T；K50N、V52T、K94N、
E96T、D110N、K112T、R186N、K188T；K45S、F57N、
K94N、E96T、D110N、K112T、R186N、K188T；K50N、
V52T、D110N、K112T、R138T、R186Q、K188Q；K45S、
F57N、D110N、K112T、R138T、R186Q、K188Q；K50N、
V52T、K94N、E96T、D110N、K112T、R186Q、K188Q；

K45S、F57N、K94N、E96T、D110N、K112T、R186Q、K188Q；K50N、V52T、K94N、E96T、D110N、K112T、R138T、G173T；K50N、V52T、K94N、E96T、R138T、G173T；K45E、F57N、K94N、E96T、D110N、K112T、R138T、G173T；K45E、F57N、K94N、E96T、R138T、G173T；K45S、F57N、K94N、E96T、D110N、K112T、R138T、G173T；K45S、F57N、K94N、E96T、R138T、G173T；K45N、V47T、H78N、Q80T、Q126N、R186Q、K188Q；K45N、V47T、F57N、H78N、Q80T、Q126N、R186Q、K188Q；K45N、V47T、F57N、H78N、Q80T、Q126N、R138T；K45N、V47T、F57N、H78N、Q80T、R138T、R186Q、K188Q；K45N、V47T、F57N、H78N、Q80T、K94N、E96T、D110N、K112T、R186Q、K188Q；K50N、V52T、K94N、E96T、H78N、Q80T、R138T；K50N、V52T、K94N、E96T、H78N、Q80T、R138T、R186Q、K188Q；K45E、F57N、Q126N、R138T、R186Q、K188Q；K45N、V47T、F57N、Q126N、R138T、R186Q、K188Q；K45N、V47T、F57N、H78N、Q80T、R186Q、K188Q；K45S、F57N、H78N、Q80T、Q126N、R138T、R186Q、K188Q；K45S、F57N、H78N、Q80T、K94N、E96T、R138T、R186Q、K188Q；K45S、F57N、H78N、Q80T、K94N、E96T、R138T、R186Q、K188Q；K50N、V52T、K94N、E96T、H78N、Q80T、R138T；K45N、V47T、F57N、K94N、E96T、D110N、K112T、R186Q、K188Q及K45S、F57N、H78N、Q80T、K94N、E96T、R138T；K45N、V47T、F57N、K94N、E96T。

圖
1

1	11	21	31	41	51
<u>MTPWLGLIVL</u>	<u>LGSWSLGDWG</u>	<u>AEACTCSPSH</u>	<u>PQDAFCNSDI</u>	<u>VIRAKVVGKK</u>	<u>LVKEGPFGT</u>
XXXXXX	XXXXXXX	XXXCTCSPSH	PQDAFCNSDI	VIRAXVXGXX	XXXEGXXXTL
61	71	81	91	101	111
VYTIKQMKMY	RGFTKMPHVO	YIHTEASESL	CGIKLEVNKY	QYLLTGRVYD	GKMYTGLCNF
VYXIXQXXMY	RGFXXXVX	YIHTEASESL	CGLXLXXXXY	QYLLTGRVYX	GKMYTGLCNF
121	131	141	151	161	171
VERWDQLTLS	QRKGIMNYRYH	LGCNCKIKSC	YYLPCFVTSK	NECLWTDMILS	NFGYPGYQSK
VERWDXLTLS	QRXGLNYYXX	LGCNCKIKSC	YYLPCFVXSX	NECLWDXLIS	NFXYPGYQSK
181	191	201	211		
HYACIRQKGG	YCSWYRGWAP	PDKSIINATD	P		
XYXCIXQXGG	YCSWYRGWAP	XDXSIINXTD	P		

圖
1

1	11	21	31	41	51
<u>MTPWLGLIVL LGSSWISLGDWG</u>	<u>AEACTCSPSH</u>	<u>PQDAFCNSDI</u>	<u>VIRAKVVGKK</u>	<u>LVKEGPFGTL</u>	
*X*XX*	*X*XX*	*X*XX*	*X*XX*	X*XX*	X*XX*
61	71	81	91	101	111
VYTIKQMKMY	RGFTKMPHVQ	YIHTEASESL	CGLKLEVNKY	QYLLTGRVYD	GKMYTGLCNF
*X*XX*	*X*XX*	*X*	*X*	*X*	*X*
121	131	141	151	161	171
VERWDQLTLS	QRKGGLNYRYH	LGCNCKIKSC	YYLPCFVTSK	NECLWTDMLS	NFGYPGYQSK
*X*XX*	*X*XX*	*X*XX*	*X*XX*	*X*XX*	*X*XX*
181	191	201	211		
HYACIRQKGG	YCSWYRGWAP	PDKSIIINATD	P		
*X*XX*	*X*XX*	*X*XX*	*		

圖2

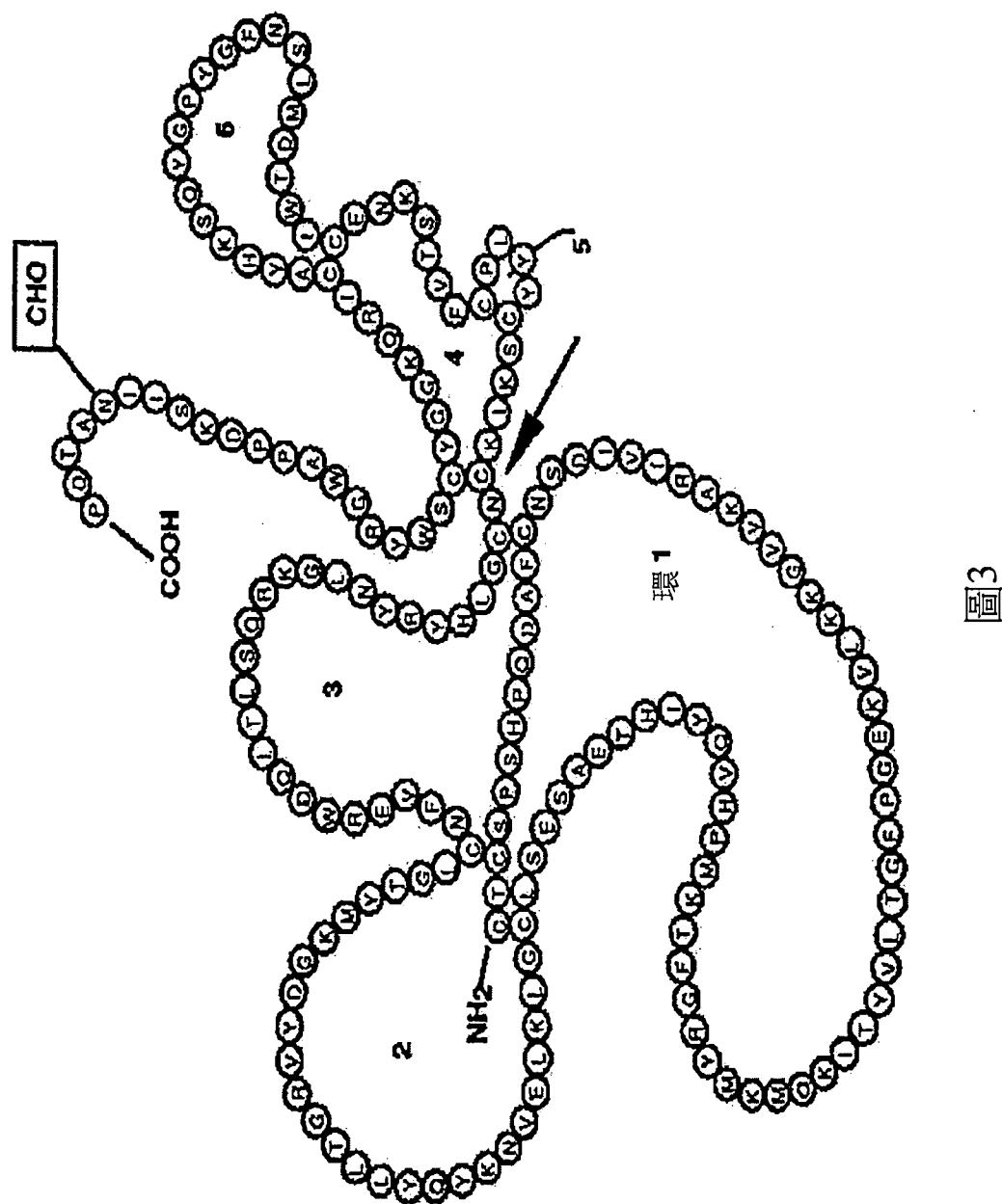


圖3

1 11 21 31 41 51
MTPWLGLIVL LGSWSLGDWG AEACTCSPSH PQDAFCNSDI VIRAKVVGKK LVKEGPFGTL
XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXCTCSPSH PQDAFCNSDI VIXAXVVGKK LVXXGPFGTL

61 71 81 91 101 111
VYTIKQMKMY RGFTKMPHVQ YIHTEASESL CGLKLEVNVY QYLLTGRVYD GKMYTGLCNF
VYTIXQXXMY XXXXXXXXVQ YIHTEASESL CGLKLEVNVY QYLLTGRVYD GKMYTGLCNF

121 131 141
VERWDQLTLS QRKG_NYRYH LGCN
VERWDQLTLS QRKG_NYRYH LGCN

圖4

201726725

1 11 21 31 41 51
MTPWLGLIVL LGSWSLGDWG AEACTCSPSH PQDAFCNSDI VIRAKVVGKK LVKEGPFGTL
XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXCXXXXXX XXDAXXXSXI XXXAXXVXXX XVXXGXFGTX

61 71 81 91 101 111
VYTIKQMKMY RGFTKMPHVQ YIHTEASESL CGLKLEVNKY QYLLTGRVYD GKMYTGLCNF
XYXIKQMKMY RGFHKMPVX YIHTEASESL CGLKLEVNKY QYLLTGRVYD GKMYTXLXXF

121 131 141
VERWDQLTLS QRKG_NYRYH LGCN
VERWDQLTLS QRKG_NYRYH LGXX

圖5

201726725

1.

50

TIMP-2 MGAAARTLRL ALGLLLATL LRP..ADACS CSPVHPQQAF CNADVIRAK
TIMP-3 ~~~~M PW G IV GSWS GDWG E T S D S I
* * * ** * * * *** *** *** *** *** ***

51

100

TIMP-2 AVSEKEVDSG NDIYGNPIKR IQYEIKQIKM FKGPEK..DI EFIYTAPSSA
TIMP-3 V GK L KE FGT LV T M YR FT MPHV QY H EA ES
* * * * * * * *** * * * * * * * *

101

150

TIMP-2 VCGVSLDVGG KKEYLIAGKA EGDGKMHITL CDFIVPWDL STTQKKSLNH
TIMP-3 L LK E .N YQ LT RV Y. YTG N VER Q TLS R G Y
*** *

151

200

TIMP-2 RYQMGCECKI TRCPMIPCYI SSPDECLWMD WVTEKNINGH QAKFFACIKR
TIMP-3 HL N KS YYL FV T KN T MLSNFGYP Y S HY RQ
** *

201

224

TIMP-2 SDGSCAWYRG AAPPKQEFLD IEDP
TIMP-3 KG Y S W DKSIIN AT
* * * * * * * * * *

圖6