



# (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109641954 A

(43)申请公布日 2019.04.16

(21)申请号 201780052609.5

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所

(22)申请日 2017.08.23

11256

代理人 陈文平 徐志明

(30)优先权数据

62/380,562 2016.08.29 US

(51)Int.Cl.

C07K 16/24(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 39/00(2006.01)

2019.02.26

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/048137 2017.08.23

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/044640 EN 2018.03.08

(71)申请人 里珍纳龙药品有限公司

地址 美国纽约州

(72)发明人 D·夏洛索恩 L·C·莫顿

权利要求书3页 说明书40页

序列表195页 附图1页

## (54)发明名称

抗-GREMLIN-1(GREMI)抗体及其用于治疗肺动脉高血压的使用方法

## (57)摘要

本发明提供抗-Gremlin-1(GREMI)抗体及其抗原结合片段,以及这样的抗体或其抗原结合片段用于治疗患有肺动脉高血压(PAH)的受试者的使用方法。公开了治疗患有肺动脉高血压(PAH)的受试者的方法,包括向该受试者施用治疗有效量的抗-Gremlin-1(GREMI)抗体或其抗原结合片段,其中向该受试者施用抗-GREMI抗体或其抗原结合片段的治疗效果选自抑制受试者中肺动脉的增厚;增加受试者的每搏输出量;增加受试者的右心室心输出量;和延长受试者的生存时间,从而治疗所述患有PAH的受试者。

1. 一种治疗患有肺动脉高血压 (PAH) 的受试者的方法, 包括:  
向所述受试者施用治疗有效量的抗-gremlin-1 (GREM1) 抗体或其抗原结合片段,  
其中所述抗-GREM1抗体或其抗原结合片段施用于所述受试者的治疗效果选自  
抑制所述受试者中肺动脉的增厚;  
增加所述受试者的每搏输出量;  
增加所述受试者的右心室心输出量; 和  
延长所述受试者的生存时间, 从而治疗所述患有PAH的受试者。
2. 如权利要求1所述的方法, 其中所述受试者是人。
3. 如权利要求1所述的方法, 其中所述受试者患有I类 (WHO) PAH。
4. 如权利要求1所述的方法, 其中所述方法还包括向所述受试者施用至少一种另外的治疗剂。
5. 如权利要求4所述的方法, 其中所述治疗剂选自抗凝剂、利尿剂、强心苷、钙通道阻滞剂、血管舒张剂、前列环素类似物、内皮拮抗剂、磷酸二酯酶抑制剂、内肽酶抑制剂、降血脂剂和血栓烷抑制剂。
6. 如权利要求1所述的方法, 其中所述抗体或其抗原结合片段阻断GREM1与骨形态发生蛋白-2 (BMP2)、BMP4、BMP7或肝素中的一种的结合。
7. 如权利要求1所述的方法, 其中所述抗体或其抗原结合片段表现出选自以下的一种或多种性质:
  - (a) 在37°C下以低于约275nM的结合解离平衡常数 ( $K_D$ ) 结合GREM1, 如通过表面等离子体共振测量的;
  - (b) 在37°C下以大于约3分钟的解离半衰期 ( $t_{1/2}$ ) 结合GREM1, 如通过表面等离子体共振测量的;
  - (c) 在25°C下以低于约280nM的 $K_D$ 结合GREM1, 如通过表面等离子体共振测量的;
  - (d) 在25°C下以大于约2分钟的 $t_{1/2}$ 结合GREM1, 如通过表面等离子体共振测量的;
  - (e) 以低于约1.9nM的 $IC_{50}$ 阻断GREM1与BMP4的结合, 如在25°C下的竞争ELISA分析中测量的;
  - (f) 阻断GREM1-介导的BMP信号传导的抑制和促进细胞分化; 和
  - (g) 阻断GREM1与肝素的结合。
8. 如权利要求1所述的方法, 其中所述抗体或其抗原结合片段与包含重链可变区 (HCVR) 的互补决定区 (CDRs) 的抗体或其抗原结合片段竞争与GREM1的特异性结合, 其中所述HCVR具有选自SEQ ID NO: 2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、242、258、274、290、306、322、338、354、370、386、402、418、434、450、466、482、498、514、530、546、562和578的氨基酸序列。
9. 如权利要求1所述的方法, 其中所述抗体或其抗原结合片段与包含轻链可变区 (LCVR) 的CDRs的抗体或其抗原结合片段竞争与GREM1的特异性结合, 其中所述LCVR具有选自SEQ ID NO: 10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、234、250、266、282、298、314、330、346、362、378、394、410、426、442、458、474、490、506、522、538、554、570和586的氨基酸序列。
10. 如权利要求1所述的方法, 其中所述抗体或其抗原结合片段包含选自SEQ ID NO: 2、

18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、242、258、274、290、306、322、338、354、370、386、402、418、434、450、466、482、498、514、530、546、562和578的重链可变区(HCVR)序列任一中所含的三个重链互补决定区(CDRs)(HCDR1、HCDR2和HCDR3);和选自SEQ ID NO:10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、234、250、266、282、298、314、330、346、362、378、394、410、426、442、458、474、490、506、522、538、554、570和586的轻链可变区(LCVR)序列任一中所含的三个轻链CDRs(LCDR1、LCDR2和LCDR3)。

11. 如权利要求10所述的方法,其中所述抗体或其抗原结合片段包含具有选自SEQ ID NO:2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、242、258、274、290、306、322、338、354、370、386、402、418、434、450、466、482、498、514、530、546、562和578的氨基酸序列的HCVR。

12. 如权利要求10所述的方法,其中所述抗体或其抗原结合片段包含具有选自SEQ ID NO:10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、234、250、266、282、298、314、330、346、362、378、394、410、426、442、458、474、490、506、522、538、554、570和586的氨基酸序列的LCVR。

13. 如权利要求10所述的方法,其中所述抗体或其抗原结合片段包含:(a)具有选自SEQ ID NO:2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、242、258、274、290、306、322、338、354、370、386、402、418、434、450、466、482、498、514、530、546、562和578的氨基酸序列的HCVR;和(b)具有选自SEQ ID NO:10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、234、250、266、282、298、314、330、346、362、378、394、410、426、442、458、474、490、506、522、538、554、570和586的氨基酸序列的LCVR。

14. 如权利要求10所述的方法,其中所述抗体或其抗原结合片段包含

(a)具有选自SEQ ID NO:4、20、36、52、68、84、100、116、132、148、164、180、196、212、228、244、260、276、292、308、324、340、356、372、388、404、420、436、452、468、484、500、516、532、548、564和580的氨基酸序列的HCDR1域;

(b)具有选自SEQ ID NO:6、22、38、54、70、86、102、118、134、150、166、182、198、214、230、246、262、278、294、310、326、342、358、374、390、406、422、438、454、470、486、502、518、534、550、566和582的氨基酸序列的HCDR2域;

(c)具有选自SEQ ID NO:8、24、40、56、72、88、104、120、136、152、168、184、200、216、232、248、264、280、296、312、328、344、360、376、392、408、424、440、456、472、488、504、520、536、552、568和584的氨基酸序列的HCDR3域;

(d)具有选自SEQ ID NO:12、28、44、60、76、92、108、124、140、156、172、188、204、220、236、252、268、284、300、316、332、348、364、380、396、412、428、444、460、476、492、508、524、540、556、572和588的氨基酸序列的LCDR1域;

(e)具有选自SEQ ID NO:14、30、46、62、78、94、110、126、142、158、174、190、206、222、238、254、270、286、302、318、334、350、366、382、398、414、430、446、462、478、494、510、526、542、558、574和590的氨基酸序列的LCDR2域;和/或

(f)具有选自SEQ ID NO:16、32、48、64、80、96、112、128、144、160、176、192、208、224、240、256、272、288、304、320、336、352、368、384、400、416、432、448、464、480、496、512、528、544、560、576和592的氨基酸序列的LCDR3域。

15. 如权利要求10所述的方法, 其中所述抗体或其抗原结合片段包含选自SEQ ID NO: 2/10、18/26、34/42、50/58、66/74、82/90、98/106、114/122、130/138、146/154、162/170、178/186、194/202、210/218、226/234、242/250、258/266、274/282、290/298、306/314、322/330、338/346、354/362、370/378、386/394、402/410、418/426、434/442、450/458、466/474、482/490、498/506、514/522、530/538、546/554、562/570和578/586的HCVR/LCVR氨基酸序列对。

16. 如权利要求1所述的方法, 其中所述抗体或其抗原结合片段与包含重链可变区(HCVR)的互补决定区(CDRs)和轻链可变区(LCVR)的CDRs的抗体或抗原结合片段结合GREM1上的相同表位, 其中所述HCVR具有选自SEQ ID NO: 2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、242、258、274、290、306、322、338、354、370、386、402、418、434、450、466、482、498、514、530、546、562和578的氨基酸序列; 且其中所述LCVR具有选自SEQ ID NO: 10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、234、250、266、282、298、314、330、346、362、378、394、410、426、442、458、474、490、506、522、538、554、570和586的氨基酸序列。



## 抗-GREMLIN-1 (GREM1) 抗体及其用于治疗肺动脉高血压的使用方法

### [0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2016年8月29日提交的U.S.临时专利申请No.62/380,562的优先权权益,其全部内容由此通过引用并入本文。

### [0003] 序列表

[0004] 本申请包含以ASCII格式电子提交的序列表且由此通过引用全文并入。2017年8月10日生成的所述ASCII拷贝名称为118003\_28820\_SL.txt且大小为195,927字节。

### 背景技术

[0005] 肺动脉高血压 (PAH) 是一种进行性疾病,其特征是肺动脉压的持续升高,这同时损害大和小的肺动脉。PAH血流动力学定义为大于30mm Hg的收缩期肺动脉压或大于25mm Hg的平均肺动脉压及肺毛细血管或左心房压等于或小于15mm Hg的评估。参见,例如,Zaiman等,Am.J.Respir.Cell Mol.Biol.33:425-31 (2005)。PAH中持续的血管收缩导致结构重构,在此期间肺血管平滑肌细胞和内皮细胞经历从收缩性正常表型到合成型表型的表型转换,导致细胞生长和基质沉积。随着最小血管的壁增厚,它们在血液和肺部之间正常转移氧和二氧化碳的能力较低,并且随时间,肺动脉高血压导致肺动脉增厚和血液流过的通道变窄。最终,血管平滑肌和内皮细胞的增殖导致血管的重构及肺血管系统的管腔闭塞。来自肺动脉高血压患者的组织样品的组织学检查显示内膜增厚,以及平滑肌细胞肥大,特别是对于<100 $\mu$ m直径的血管。当血液抽运通过减小的管腔面积时,这导致肺血压逐渐升高。因此,心脏的右侧更难以补偿,并且增加的工作量导致右心室变大和变厚。增大的右心室使人处于肺栓塞的风险中,因为血液倾向于在心室和腿中汇集。如果在汇集的血液中形成凝块,它们最终可能会移动并停留在肺部中。最终,强加于右心室的额外工作量引起心脏衰竭并导致这些患者的过早死亡。

[0006] 用于治疗患有PAH的受试者的标准疗法主要是血液动力学的(其影响血管张力),并且包括例如前列环素类似物、内皮素受体拮抗剂、磷酸二酯酶抑制剂和可溶性鸟苷酸环化酶激活剂/刺激剂(其提供症状缓解和改善预后)。然而,这些疗法是不足的并且不能重建肺血管系统的结构和功能完整性以为患有PAH的患者提供无障碍的长期存活。

[0007] 有许多细胞途径可导致PAH的发展和PAH中的结构重构,例如转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 途径和/或骨形态发生蛋白 (BMP) 途径。TGF- $\beta$ 超家族的成员在PAH中的致病性作用已通过编码TGF- $\beta$ 受体超家族蛋白BMPR2、ACVRL1或ENG或者信号转导子SMAD9的基因中的突变(其增加了人对PAH的可遗传形式的易感性)的发现而提出。还已证明PAH患者具有降低的BMPR2表达/信号传导(Atkinson等Circulation.105(14):1672-1678,2002;Alastalo等J.Clin.Invest.121:3735-3746,2011),肺动脉平滑肌细胞的TGF- $\beta$ 激活对伴随BMPR2缺失的生长抑制不敏感(Morrell等Circulation.104(7):790-7952001;Yang等Circ.Res.102,1212-1221,2008),和BMPR2的BMP9激活逆转了临床前PAH(Long等Nat Med.21:777-785,2015)。对BMP的生物反应通过BMP拮抗剂(其可直接与BMP结合并抑制受体结合)负调节。

[0008] 可直接与BMP结合并抑制受体结合和BMP信号传导的一种这样的拮抗剂是人 gremlin-1 (GREM1), 半胱氨酸结超家族的一个成员 (Hsu, D.R. 等1998, Mol. Cell 1:673-683), 其以高亲和力结合BMP2、BMP4和BMP7 (Yanagita等 (2005) Cytokine Growth Factor Rev16:309-317)。已发现在缺氧期间GREM1在小鼠的小型肺内血管的壁中升高。gremlin 1 的单倍体不足增强了BMP信号传导, 并且通过抑制血管重构与降低的血管阻力相关 (Cahill 等 (2012) Circulation125 (7):920-30)。此外, 在缺氧条件下人肺内皮细胞中GREM1表达增加 (Costello等 (2008) Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 295 (2):L272-84) 并且 GREM1在特发性和遗传性PAH患者的肺的重构血管中表达 (Cahill等 (2012) Circulation 125 (7):920-30)。

[0009] 然而, 尽管PAH的治疗中取得的所有进展, 但尚无治愈这种致命疾病的前景, 并且大多数患者继续发展为右心室衰竭。因此, 本领域需要靶向由TGF $\beta$ 和BMP途径调节的血管重构以通过抑制GREM1来降低TGF $\beta$ 信号传导和增加BMP信号传导的临床上有益的方法和组合物。

## 发明内容

[0010] 本发明至少部分地基于以下发现: 抗gremlin-1 (GREM1) 抗体或其抗原结合片段在肺动脉高血压动物模型中有效地缓解血管重构的效应。

[0011] 因此, 在一个方面, 本发明提供治疗患有肺动脉高血压 (PAH) 的受试者的方法。该方法包括向受试者施用治疗有效量的抗-GREM1抗体或其抗原结合片段, 其中抗-GREM1抗体或其抗原结合片段施用于受试者抑制受试者中肺动脉的增厚, 从而治疗患有PAH的受试者。

[0012] 在另一方面, 本发明提供了治疗患有肺动脉高血压 (PAH) 的受试者的方法。该方法包括向受试者施用治疗有效量的抗-GREM1抗体或其抗原结合片段, 其中向受试者施用抗-GREM1抗体或其抗原结合片段增加受试者的每搏输出量, 从而治疗患有PAH的受试者。

[0013] 在又一方面, 本发明提供了治疗患有肺动脉高血压 (PAH) 的受试者的方法。该方法包括向受试者施用治疗有效量的抗-GREM1抗体或其抗原结合片段, 其中向受试者施用抗-GREM1抗体或其抗原结合片段增加受试者的右心室心输出量, 从而治疗患有PAH的受试者。

[0014] 在另一方面, 本发明提供了治疗患有肺动脉高血压 (PAH) 的受试者的方法。该方法包括向受试者施用治疗有效量的抗-GREM1抗体或其抗原结合片段, 其中向受试者施用抗-GREM1抗体或其抗原结合片段延长受试者的存活时间, 从而治疗患有PAH的受试者。

[0015] 在一个实施方案中, 受试者是人。

[0016] 在一个实施方案中, 受试者患有I类 (WHO) PAH。

[0017] 本发明的方法还可包括向受试者施用至少一种另外的治疗剂, 如抗凝剂、利尿剂、强心苷、钙通道阻滞剂、血管舒张剂、前列环素类似物、内皮拮抗剂、磷酸二酯酶抑制剂、内肽酶抑制剂、降血脂剂和/或血栓烷抑制剂。

[0018] 用于本发明的抗体或其抗原结合片段可以阻断GREM1与骨形态发生蛋白-2 (BMP2)、BMP4、BMP7或肝素之一的结合。

[0019] 在一个实施方案中, 抗体或其抗原结合片段表现出选自以下的一种或多种性质:

[0020] (a) 在37°C下以低于约275nM的结合解离平衡常数 ( $K_D$ ) 结合GREM1, 如通过表面等

离子体共振测量的；

[0021] (b) 在37℃下以大于约3分钟的解离半衰期( $t_{1/2}$ )结合GREM1,如通过表面等离子体共振测量的；

[0022] (c) 在25℃下以低于约280nM的 $K_D$ 结合GREM1,如通过表面等离子体共振测量的；

[0023] (d) 在25℃下以大于约2分钟的 $t_{1/2}$ 结合GREM1,如通过表面等离子体共振测量的；

[0024] (e) 以低于约1.9nM的 $IC_{50}$ 阻断GREM1与BMP4的结合,如在25℃下的竞争ELISA分析中测量的；

[0025] (f) 阻断GREM1-介导的BMP信号传导的抑制和促进细胞分化；和

[0026] (g) 阻断GREM1与肝素的结合。

[0027] 在另一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段与包含重链可变区(HCVR)的互补决定区(CDRs)的抗体或其抗原结合片段竞争特异性地结合GREM1,其中所述HCVR具有选自SEQ ID NO:2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、242、258、274、290、306、322、338、354、370、386、402、418、434、450、466、482、498、514、530、546、562和578的氨基酸序列。

[0028] 在又一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段与包含轻链可变区(LCVR)的CDRs的抗体或其抗原结合片段竞争特异性地结合GREM1,其中所述LCVR具有选自SEQ ID NO:10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、234、250、266、282、298、314、330、346、362、378、394、410、426、442、458、474、490、506、522、538、554、570和586的氨基酸序列。

[0029] 在一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含选自SEQ ID NO:2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、242、258、274、290、306、322、338、354、370、386、402、418、434、450、466、482、498、514、530、546、562和578的重链可变区(HCVR)序列任一中所含的三个重链互补决定区(CDRs)(HCDR1、HCDR2和HCDR3);和选自SEQ ID NO:10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、234、250、266、282、298、314、330、346、362、378、394、410、426、442、458、474、490、506、522、538、554、570和586的轻链可变区(LCVR)序列任一中所包含的三个轻链CDRs(LCDR1、LCDR2和LCDR3),例如,抗体或其抗原结合片段包含具有选自SEQ ID NO:2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、242、258、274、290、306、322、338、354、370、386、402、418、434、450、466、482、498、514、530、546、562和578的氨基酸序列的HCVR;和/或抗体或其抗原结合片段包含具有选自SEQ ID NO:10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、234、250、266、282、298、314、330、346、362、378、394、410、426、442、458、474、490、506、522、538、554、570和586的氨基酸序列的LCVR;和/或抗体或其抗原结合片段包含:(a)具有选自SEQ ID NO:2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、242、258、274、290、306、322、338、354、370、386、402、418、434、450、466、482、498、514、530、546、562和578的氨基酸序列的HCVR;和(b)具有选自SEQ ID NO:10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、234、250、266、282、298、314、330、346、362、378、394、410、426、442、458、474、490、506、522、538、554、570和586的氨基酸序列的LCVR。

[0030] 在另一个实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含

[0031] (a) 具有选自SEQ ID NO:4、20、36、52、68、84、100、116、132、148、164、180、196、212、228、244、260、276、292、308、324、340、356、372、388、404、420、436、452、468、484、500、

516、532、548、564和580的氨基酸序列的HCDR1域；

[0032] (b) 具有选自SEQ ID NO:6、22、38、54、70、86、102、118、134、150、166、182、198、214、230、246、262、278、294、310、326、342、358、374、390、406、422、438、454、470、486、502、518、534、550、566和582的氨基酸序列的HCDR2域；

[0033] (c) 具有选自SEQ ID NO:8、24、40、56、72、88、104、120、136、152、168、184、200、216、232、248、264、280、296、312、328、344、360、376、392、408、424、440、456、472、488、504、520、536、552、568和584的氨基酸序列的HCDR3域；

[0034] (d) 具有选自SEQ ID NO:12、28、44、60、76、92、108、124、140、156、172、188、204、220、236、252、268、284、300、316、332、348、364、380、396、412、428、444、460、476、492、508、524、540、556、572和588的氨基酸序列的LCDR1域；

[0035] (e) 具有选自SEQ ID NO:14、30、46、62、78、94、110、126、142、158、174、190、206、222、238、254、270、286、302、318、334、350、366、382、398、414、430、446、462、478、494、510、526、542、558、574和590的氨基酸序列的LCDR2域；和/或

[0036] (f) 具有选自SEQ ID NO:16、32、48、64、80、96、112、128、144、160、176、192、208、224、240、256、272、288、304、320、336、352、368、384、400、416、432、448、464、480、496、512、528、544、560、576和592的氨基酸序列的LCDR3域。

[0037] 在又一个实施方案中，抗体或其抗原结合片段包含选自SEQ ID NO:2/10、18/26、34/42、50/58、66/74、82/90、98/106、114/122、130/138、146/154、162/170、178/186、194/202、210/218、226/234、242/250、258/266、274/282、290/298、306/314、322/330、338/346、354/362、370/378、386/394、402/410、418/426、434/442、450/458、466/474、482/490、498/506、514/522、530/538、546/554、562/570和578/586的HCVR/LCVR氨基酸序列对。

[0038] 在又一个实施方案中，抗体或其抗原结合片段与包含重链可变区 (HCVR) 的互补决定区 (CDRs) 和轻链可变区 (LCVR) 的CDRs的抗体或抗原结合片段结合GREM1上的相同表位，其中所述HCVR具有选自SEQ ID NO:2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、242、258、274、290、306、322、338、354、370、386、402、418、434、450、466、482、498、514、530、546、562和578的氨基酸序列；且其中所述LCVR具有选自SEQ ID NO:10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、234、250、266、282、298、314、330、346、362、378、394、410、426、442、458、474、490、506、522、538、554、570和586的氨基酸序列。

[0039] 在其它实施方案中，适合用于本发明中的抗体或其抗原结合片段是结合人GREM1的全人单克隆抗体或其抗原结合片段，其中该抗体或其片段表现出以下特性中的一种或多种：(i) 包含具有选自SEQ ID NO:2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、242、258、274、290、306、322、338、354、370、386、402、418、434、450、466、482、498、514、530、546、562和578的氨基酸序列或其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列的HCVR；(ii) 包含具有选自SEQ ID NO:10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、234、250、266、282、298、314、330、346、362、378、394、410、426、442、458、474、490、506、522、538、554、570和586的氨基酸序列或其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列的LCVR；(iii) 包含具有选自SEQ ID NO:8、24、40、56、72、88、104、120、136、152、168、184、200、216、232、248、264、280、296、312、328、344、360、376、392、408、424、440、456、472、488、504、520、536、552、568和584

的氨基酸序列或其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列的HCDR3域;和具有选自SEQ ID NO:16、32、48、64、80、96、112、128、144、160、176、192、208、224、240、256、272、288、304、320、336、352、368、384、400、416、432、448、464、480、496、512、528、544、560、576和592的氨基酸序列或其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列的LCDR3域;(iv)包含具有选自SEQ ID NO:4、20、36、52、68、84、100、116、132、148、164、180、196、212、228、244、260、276、292、308、324、340、356、372、388、404、420、436、452、468、484、500、516、532、548、564和580的氨基酸序列或其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列的HCDR1域;具有选自SEQ ID NO:6、22、38、54、70、86、102、118、134、150、166、182、198、214、230、246、262、278、294、310、326、342、358、374、390、406、422、438、454、470、486、502、518、534、550、566和582的氨基酸序列或其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列的HCDR2域;具有选自SEQ ID NO:12、28、44、60、76、92、108、124、140、156、172、188、204、220、236、252、268、284、300、316、332、348、364、380、396、412、428、444、460、476、492、508、524、540、556、572和588的氨基酸序列或其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列的LCDR1域;和具有选自SEQ ID NO:14、30、46、62、78、94、110、126、142、158、174、190、206、222、238、254、270、286、302、318、334、350、366、382、398、414、430、446、462、478、494、510、526、542、558、574和590的氨基酸序列或其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列的LCDR2域;(v)以等于或低于 $10^{-7}$ M的KD结合GREM1;(vi)阻断GREM1与BMP2、BMP4或BMP7中的一个的结合;(vii)阻断BMP信号传导的GREM1抑制和促进细胞分化;和(viii)阻断GREM1与肝素的结合。

[0040] 在一个实施方案中,适合用于本发明的方法中的分离的人抗体或其抗原结合片段以等于或低于 $10^{-7}$ M的KD结合GREM1,如通过表面等离子体共振测量的。

[0041] 在一个实施方案中,用于本发明的方法中的结合GREM1的分离的人抗体或其抗原结合片段包含选自SEQ ID NO:2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、242、258、274、290、306、322、338、354、370、386、402、418、434、450、466、482、498、514、530、546、562和578的重链可变区(HCVR)序列任一中所含的三个重链互补决定区(CDRs)(HCDR1、HCDR2和HCDR3);和选自SEQ ID NO:10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、234、250、266、282、298、314、330、346、362、378、394、410、426、442、458、474、490、506、522、538、554、570和586的轻链可变区(LCVR)序列任一中所含的三个轻链CDRs(LCDR1、LCDR2和LCDR3)。

[0042] 在一个实施方案中,本发明的方法包括使用结合GREM1并包含选自SEQ ID NO:2/10、18/26、34/42、50/58、66/74、82/90、98/106、114/122、130/138、146/154、162/170、178/186、194/202、210/218、226/234、242/250、258/266、274/282、290/298、306/314、322/330、338/346、354/362、370/378、386/394、402/410、418/426、434/442、450/458、466/474、482/490、498/506、514/522、530/538、546/554、562/570和578/586的HCVR/LCVR氨基酸序列对的分离的人抗体或其抗原结合片段。

[0043] 在另一个实施方案中,本发明的方法包括使用结合GREM1的分离的人抗体或其抗原结合片段,其中该抗体或其片段表现出以下的一种或多种特性:(i)包含具有选自SEQ ID

N0:2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、242、258、274、290、306、322、338、354、370、386、402、418、434、450、466、482、498、514、530、546、562和578的氨基酸序列或其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列的HCVR; (ii) 包含具有选自SEQ ID N0:10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、234、250、266、282、298、314、330、346、362、378、394、410、426、442、458、474、490、506、522、538、554、570和586的氨基酸序列或其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列的LCVR; (iii) 包含具有选自SEQ ID N0:8、24、40、56、72、88、104、120、136、152、168、184、200、216、232、248、264、280、296、312、328、344、360、376、392、408、424、440、456、472、488、504、520、536、552、568和584的氨基酸序列或其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列的HCDR3域; 和具有选自SEQ ID N0:16、32、48、64、80、96、112、128、144、160、176、192、208、224、240、256、272、288、304、320、336、352、368、384、400、416、432、448、464、480、496、512、528、544、560、576和592的氨基酸序列或其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列的LCDR3域; (iv) 包含具有选自SEQ ID N0:4、20、36、52、68、84、100、116、132、148、164、180、196、212、228、244、260、276、292、308、324、340、356、372、388、404、420、436、452、468、484、500、516、532、548、564和580的氨基酸序列或其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列的HCDR1域; 具有选自SEQ ID N0:6、22、38、54、70、86、102、118、134、150、166、182、198、214、230、246、262、278、294、310、326、342、358、374、390、406、422、438、454、470、486、502、518、534、550、566和582的氨基酸序列或其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列的HCDR2域; 具有选自SEQ ID N0:12、28、44、60、76、92、108、124、140、156、172、188、204、220、236、252、268、284、300、316、332、348、364、380、396、412、428、444、460、476、492、508、524、540、556、572和588的氨基酸序列或其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列的LCDR1域; 和具有选自SEQ ID N0:14、30、46、62、78、94、110、126、142、158、174、190、206、222、238、254、270、286、302、318、334、350、366、382、398、414、430、446、462、478、494、510、526、542、558、574和590的氨基酸序列或其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列的LCDR2域; (v) 以等于或低于 $10^{-7}$ 的KD结合GREM1, 如通过表面等离子体共振测量的。

[0044] 在又一个实施方案中, 本发明的方法包括使用结合GREM1且包含重链可变区(HCVR)的互补决定区(CDRs)和轻链可变区(LCVR)的CDRs的分离的人抗体或其抗原结合片段, 其中该HCVR具有选自SEQ ID N0:2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、242、258、274、290、306、322、338、354、370、386、402、418、434、450、466、482、498、514、530、546、562和578的氨基酸序列, 和其中该LCVR具有选自SEQ ID N0:10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、234、250、266、282、298、314、330、346、362、378、394、410、426、442、458、474、490、506、522、538、554、570和586的氨基酸序列。

[0045] 在一个实施方案中, 本发明提供包括使用分离的抗体或其抗原结合片段的方法, 该抗体或其抗原结合片段与包含重链可变区(HCVR)的CDRs和轻链可变区(LCVR)的CDRs的抗体或其抗原结合片段结合人GREM1上的相同表位, 其中该HCVR具有选自SEQ ID N0:2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、242、258、274、290、306、322、338、

354、370、386、402、418、434、450、466、482、498、514、530、546、562和578的氨基酸序列；且其中该LCVR具有选自SEQ ID NO:10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、234、250、266、282、298、314、330、346、362、378、394、410、426、442、458、474、490、506、522、538、554、570和586的氨基酸序列。

[0046] 在一个实施方案中，本发明的方法包括使用阻断人GREM1与BMP2、BMP4、BMP7或肝素任一结合的分离的人抗体或其抗原结合片段，该抗体包含重链可变区 (HCVR) 的互补决定区 (CDRs) 和轻链可变区 (LCVR) 的CDRs，其中该HCVR具有选自SEQ ID NO:2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、242、258、274、290、306、322、338、354、370、386、402、418、434、450、466、482、498、514、530、546、562和578的氨基酸序列，和其中该LCVR具有选自SEQ ID NO:10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、234、250、266、282、298、314、330、346、362、378、394、410、426、442、458、474、490、506、522、538、554、570和586的氨基酸序列。

[0047] 在另一个实施方案中，本发明包括使用结合GREM1的全人单克隆抗体或其抗原结合片段，其中该抗体或其片段表现出以下特性中的一种或多种：(i) 包含具有选自SEQ ID NO:2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、242、258、274、290、306、322、338、354、370、386、402、418、434、450、466、482、498、514、530、546、562和578的氨基酸序列或其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列的HCVR；(ii) 包含具有选自SEQ ID NO:10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、234、250、266、282、298、314、330、346、362、378、394、410、426、442、458、474、490、506、522、538、554、570和586的氨基酸序列或其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列的LCVR；(iii) 包含具有选自SEQ ID NO:8、24、40、56、72、88、104、120、136、152、168、184、200、216、232、248、264、280、296、312、328、344、360、376、392、408、424、440、456、472、488、504、520、536、552、568和584的氨基酸序列或其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列的HCDR3域；和具有选自SEQ ID NO:16、32、48、64、80、96、112、128、144、160、176、192、208、224、240、256、272、288、304、320、336、352、368、384、400、416、432、448、464、480、496、512、528、544、560、576和592的氨基酸序列或其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列的LCDR3域；(iv) 包含具有选自SEQ ID NO:4、20、36、52、68、84、100、116、132、148、164、180、196、212、228、244、260、276、292、308、324、340、356、372、388、404、420、436、452、468、484、500、516、532、548、564和580的氨基酸序列或其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列的HCDR1域；具有选自SEQ ID NO:6、22、38、54、70、86、102、118、134、150、166、182、198、214、230、246、262、278、294、310、326、342、358、374、390、406、422、438、454、470、486、502、518、534、550、566和582的氨基酸序列或其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列的HCDR2域；具有选自SEQ ID NO:12、28、44、60、76、92、108、124、140、156、172、188、204、220、236、252、268、284、300、316、332、348、364、380、396、412、428、444、460、476、492、508、524、540、556、572和588的氨基酸序列或其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列的LCDR1域；和具有选自SEQ ID NO:14、30、46、62、78、94、110、126、142、158、174、190、206、222、238、254、270、286、302、318、334、350、366、382、398、

414、430、446、462、478、494、510、526、542、558、574和590的氨基酸序列或其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列的LCDR2域；(v)以等于或低于 $10^{-7}$ M的KD结合GREM1，如通过表面等离子体共振测量的；(vi)阻断GREM1与BMP2、BMP4或BMP7中的一个的结合；(vii)阻断BMP信号传导的GREM1-抑制和促进细胞分化；和(viii)阻断GREM1与肝素的结合。

[0048] 在另一个实施方案中，本发明提供包括使用抗体或其片段的方法，该抗体或其片段包含通过选自SEQ ID NO:1、17、33、49、65、81、97、113、129、145、161、177、193、209、225、241、257、273、289、305、321、337、353、369、385、401、417、433、449、465、481、497、513、529、545、561和577的核酸序列或其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%同源性的基本上相同的序列编码的HCVR。

[0049] 在一个实施方案中，抗体或其片段还包含通过选自SEQ ID NO:9、25、41、57、73、89、105、121、137、153、169、185、201、217、233、249、265、281、297、313、329、345、361、377、393、409、425、441、457、473、489、505、521、537、553、569和585的核酸序列或其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%同源性的基本上相同的序列编码的LCVR。

[0050] 在一个实施方案中，本发明的方法包括使用抗体或抗体的抗原结合片段，其包含通过选自SEQ ID NO:7、23、39、55、71、87、103、119、135、151、167、183、199、215、231、247、263、279、295、311、327、343、359、375、391、407、423、439、455、471、487、503、519、535、551、567和583的核酸序列或其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列编码的HCDR3域；和通过选自SEQ ID NO:15、31、47、63、79、95、111、127、143、159、175、191、207、223、239、255、271、287、303、319、335、351、367、383、399、415、431、447、463、479、495、511、527、543、559、575和591的核酸序列或其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列编码的LCDR3域。

[0051] 在另一个实施方案中，本发明的方法包括使用抗体或其片段，其还包含通过选自SEQ ID NO:3、19、35、51、67、83、99、115、131、147、163、179、195、211、227、243、259、275、291、307、323、339、355、371、387、403、419、435、451、467、483、499、515、531、547、563和579的核酸序列或其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列编码的HCDR1域；通过选自SEQ ID NO:5、21、37、53、69、85、101、117、133、149、165、181、197、213、229、245、261、277、293、309、325、341、357、373、389、405、421、437、453、469、485、501、517、533、549、565和581的核酸序列或其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列编码的HCDR2域；通过选自SEQ ID NO:11、27、43、59、75、91、107、123、139、155、171、187、203、219、235、251、267、283、299、315、331、347、363、379、395、411、427、443、459、475、491、507、523、539、555、571和587的核酸序列或其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列编码的LCDR1域；和通过选自SEQ ID NO:13、29、45、61、77、93、109、125、141、157、173、189、205、221、237、253、269、285、301、317、333、349、365、381、397、413、429、445、461、477、493、509、525、541、557、573和589的核酸序列或其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本上相似的序列编码的LCDR2域。



## 附图说明

[0052] 图1A和1B是证明H4H6245P的施用在肺动脉高血压的慢性缺氧小鼠模型中使肺动脉大小(横截面积)和右心室搏出量恢复到接近常氧水平的图。

[0053] 图1A是描绘在肺动脉高血压的慢性缺氧小鼠模型中施用REGN2477对肺动脉(PA)横截面积(CSA)的影响的图。

[0054] 图1B是描绘在肺动脉高血压的慢性缺氧小鼠模型中施用REGN2477对右心室搏出量的影响的图。

## 具体实施方式

[0055] 本发明至少部分地基于以下发现:抗-GREM1抗体或其抗原结合片段有效地缓解肺动脉高血压动物模型中血管重构的效应。以下的详细描述公开了如何制备和使用含抗-GREM1抗体或其抗原结合片段的组合物以选择性地抑制GREM1的活性,以及公开了用于治疗患有肺动脉高血压(PAH)的受试者的组合物、用途和方法。

[0056] I. 定义

[0057] 为了可以更容易地理解本发明,首先定义某些术语。另外,应当注意,每当列举参数的值或值范围时,意图是所述值中间的值和范围也旨在成为本发明的部分。

[0058] 本文使用的冠词“一”和“一个”是指一个或多个(即至少一个)该冠词的语法对象。举例来说,“一元素”表示一个元素或多个元素,例如,多个元素。

[0059] 术语“包括”在本文中用于表示短语“包括但不限于”,并且可与其互换使用。

[0060] 除非上下文另有明确说明,否则术语“或”在本文中用于表示术语“和/或”并且可与术语“和/或”互换使用。

[0061] 在数字或数字系列之前的术语“至少”应理解为包括与术语“至少”相邻的数字,以及逻辑上可包括的所有后续数字或整数,如从上下文中清楚的那样。当至少在一系列数字或范围之前存在时,应理解“至少”可以修饰该系列或范围中的每个数字。

[0062] 如本文所用,范围包括上限和下限。

[0063] 术语“骨形态发生蛋白”或“BMP”是指起到关键的形态发生信号的作用的一组生长因子,其在整个身体内协调组织架构。最初通过它们诱导骨和软骨形成的能力被发现,BMP现在已知在胚胎发育过程中具有多种不同的功能,以参与身体成形(body patterning)和形态发生级联,并且在器官内稳态中是关键的。迄今为止,已发现20种BMP,其中BMP2至BMP7属于转化生长因子 $\beta$ 超家族。

[0064] 术语“GREM1”是指人gremlin-1,半胱氨酸结超家族的一个成员。人GREM1的氨基酸序列在GenBank中以登录号NP\_037504提供,并且在本文中也称为SEQ ID NO:594。GREM1由本文提供为SEQ ID NO:593的核酸编码,并且也在GenBank中以登录号NM\_013372发现。GREM1是一种高度保守的184aa蛋白质,其已被定位于染色体15q13-q15。该蛋白含有信号肽(aa 1-24)、预测的糖基化位点(在aa 42处)、富半胱氨酸区域和半胱氨酸结基序(aa 94-184),其结构是转化生长因子 $\beta$ (TGF- $\beta$ )超家族的成员共有的。GREM1以分泌的和细胞结合的(例如,膜结合的)两种形式存在。GREM1也称为gremlin 1,半胱氨酸结超家族1-BMP拮抗剂1(CKTSF1B1),DAN结构域家族成员2(DAND2),Mos转化细胞蛋白中下调(DRM),gremlin, GREMLIN,Gremlin-1前体,高葡萄糖蛋白提高2(IHG-2),MGC126660,增殖诱导基因2蛋白

(PIG2) 或Gremlin 1-样蛋白。GREM1是骨形态发生蛋白 (BMPs) 的拮抗剂。它与BMP结合并抑制其与其受体的结合。GREM1和BMP之间的相互作用微调可用BMP的水平, 并影响发育和疾病过程。GREM1可以结合并抑制BMP-2、BMP-4和BMP-7。

[0065] 术语“肺部高血压”(“PH”)是用于描述任何原因引起的肺中高血压的术语。另一方面, 术语“高血压”或“高的血压”是指全身动脉中的高血压。

[0066] 术语“肺动脉高血压”(“PAH”)是指进行性肺障碍, 其特征在于肺动脉压的持续升高。那些PAH患者的肺动脉压通常等于或大于25mm Hg, 而肺毛细血管或左心房压等于或小于15mm Hg。通常使用右心插管在静息的受试者中测量这些压力。未经治疗的PAH在被诊断后的2.8年内导致死亡(平均)。

[0067] 世界卫生组织 (WHO) 已经提供了五组PAH的临床分类 (Simonneau等J Am Coll Cardiol. 2013;62 (25\_S), 其全部内容通过引用在此并入) :

[0068] 1. 肺动脉高血压 (PAH)

[0069] 1.1. 特发性的

[0070] 1.2. 遗传性的

[0071] 1.2.1. BMPR2

[0072] 1.2.2. ALK1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3

[0073] 1.2.3. 未知的

[0074] 1.3. 药物-和毒素-诱导的

[0075] 1.4. 与以下相关的:

[0076] 1.4.1. 结缔组织病

[0077] 1.4.2. HIV感染

[0078] 1.4.3. 门脉高压

[0079] 1.4.4. 先天性心脏病

[0080] 1.4.5. 血吸虫病

[0081] 1'. 肺静脉闭塞性疾病 (PVOD) 和/或肺毛细血管瘤 (PCH)

[0082] 1''. 新生儿的持续性肺动脉高压 (PPHN)

[0083] 2. 左心疾病所致肺部高血压

[0084] 2.1. 左心室收缩功能障碍

[0085] 2.2. 左心室舒张功能障碍

[0086] 2.3. 瓣膜病

[0087] 2.4. 先天性/获得性左心流入/流出道梗阻和先天性心肌病

[0088] 3. 肺部疾病和/或缺氧导致的肺部高血压

[0089] 3.1. 慢性阻塞性肺病

[0090] 3.2. 间质性肺病

[0091] 3.3. 其他限制性和阻塞性混合型肺疾病

[0092] 3.4. 睡眠呼吸障碍

[0093] 3.5. 肺泡低通气障碍

[0094] 3.6. 长期高原暴露

[0095] 3.7. 发育异常

[0096] 4.慢性血栓栓塞性肺部高血压 (CTEPH)

[0097] 5.不明多因素机制的肺部高压

[0098] 5.1.血液学障碍:慢性溶血性贫血、骨髓增殖性疾病、脾切除术

[0099] 5.2.系统性障碍:肉状瘤病、肺组织细胞增生症、淋巴管平滑肌瘤病

[0100] 5.3.代谢性障碍:糖原贮积病、戈谢病、甲状腺失调

[0101] 5.4.其它:肿瘤阻塞、纤维性纵隔炎、接受透析的慢性肾衰竭、节段性PH。

[0102] 在一个实施方案中,受益于本发明方法的受试者是具有I类(WHO) PAH的受试者。

[0103] 基线(例如,当诊断时)的PAH可以是轻度、中度或重度的,例如通过WHO功能分级测定的,WHO功能分级是PAH患者的疾病严重程度的量度。WHO功能分类是纽约心脏病协会(NYHA)系统的改编本,且常规用于定性评估活动耐力,例如,在监测疾病进展和对治疗的反应中(Rubin(2004) Chest 126:7-10)。世界卫生组织系统中具有四个公认的功能分级:

[0104] I级:没有导致体力活动的限制的肺部高血压;普通的体力活动不会引起过度的呼吸困难或疲劳、胸痛或近晕厥;

[0105] II级:导致体力活动受到轻微限制的肺部高血压;病人休息时舒适;普通体力活动导致过度的呼吸困难或疲劳、胸痛或近晕厥;

[0106] III级:导致体力活动明显受限的肺部高血压;病人休息时舒适;低于普通的活动导致过度呼吸困难或疲劳、胸痛或近晕厥;和

[0107] IV级:导致无法在无症状的情况下完成任何体力活动的肺部高血压;患者表现出右心衰竭的迹象;即使在休息时也可能出现呼吸困难和/或疲劳;任何体力活动导致不适感增加。

[0108] 在一个实施方案中,受益于本发明的方法的受试者是在基线时具有WHO I级的PAH(例如I类(WHO) PAH)的受试者。在另一个实施方案中,受益于本发明的方法的受试者是在基线时具有WHO II级的PAH(例如,I类(WHO) PAH)的受试者。在另一个实施方案中,受益于本发明的方法的受试者是在基线时具有WHO III级的PAH(例如,I类(WHO) PAH)的受试者。

[0109] 如本文所用,“受试者”是动物,如哺乳动物,包括灵长类动物(如人、非人灵长类动物,例如猴和黑猩猩)、非灵长类动物(如奶牛、猪、骆驼、美洲驼、马、山羊、兔、绵羊、仓鼠、豚鼠、猫、狗、大鼠、小鼠、马和鲸)或者鸟(例如,鸭子或鹅)。

[0110] 在一个实施方案中,受试者是人,例如治疗或评估PAH(例如I类(WHO) PAH)的人;具有PAH(例如I类(WHO) PAH)的风险的人;患有PAH(例如I类(WHO) PAH)的人;和/或如本文所述,正在治疗PAH(例如I类(WHO) PA)的人。

[0111] 如本文所用的术语“治疗”或“疗法”是指有益或希望的结果,包括但不限于与PAH(例如,I类(WHO) PAH)相关的一种或多种症状的缓解或改善。“治疗”还可以意味着减缓疾病的进程或减少疾病症状的发生,减轻晚期发生疾病的严重性或没有治疗的情况下预期的存活相比延长存活期。例如,与这种疾病、障碍或病症相关的症状的发生减少(例如,对于该疾病或障碍在临床上接受的尺度上减少至少约10%),或延迟症状的表现(例如,延迟数天、数周、数月或数年)被认为是有效的治疗。

[0112] 如本文所用,“治疗有效量”旨在包括当施用于患有PAH(例如I类(WHO) PAH)的受试者时足以实现疾病的治疗(例如,通过减少、改善或维持现有疾病或疾病的一种或多种症状)或控制疾病的抗-GREM1抗体或其抗原结合片段的量。“治疗有效量”可根据抗-GREM1抗

体或其抗原结合片段、抗-GREM1抗体或其抗原结合片段如何施用、疾病及其严重程度和病史、年龄、体重、家族史、遗传构成、PAH分期、先前或伴随治疗的类型(如果有的话)以及待治疗患者的其他个体特征而有所不同。

[0113] “治疗有效量”还意图包括当施用于受试者时足以改善疾病或疾病的一种或多种症状的抗-GREM1抗体或其抗原结合片段的量。改善疾病包括减缓疾病进程或减轻晚期发生疾病的严重程度。

[0114] “治疗有效量”还包括以适用于任何治疗的合理的利益/风险比产生一些所需的局部或系统作用的抗-GREM1抗体或其抗原结合片段的量。用于本发明方法的抗GREM1抗体或其抗原结合片段可以以足够的量施用以产生适用于这种治疗的合理的利益/风险比。

[0115] II. 本发明的方法

[0116] 本发明提供了治疗患有肺动脉高血压的受试者的方法。该方法一般地包括向受试者施用治疗有效量的抗-GREM1抗体或其抗原结合片段。

[0117] 在本发明的一些方面,抗-GREM1抗体或其抗原结合片段的施用抑制受试者中肺动脉的增厚,例如,抑制受试者中肺动脉从基线(例如,在诊断时)的进一步增厚。肺动脉的增厚可以通过例如胸部CT(例如,非增强的轴向10mm CT断面)来确定,并用于计算主肺动脉直径(mPA)。正常受试者的主肺动脉直径为约2.4cm至约3.0cm。具有肺动脉高血压的受试者中的主肺动脉直径为约3.1cm至约3.8cm或更大。参见,例如,Edwards等(1998)Br J Radiol 71(850):1018-20。

[0118] 在本发明的其他方面,抗-GREM1抗体或其抗原结合片段的施用增加了受试者的每搏输出量和/或每搏输出量-收缩末期容积比率(“SV/ESV”)。“每搏输出量”(“SV”)是每单次收缩从右心室或左心室泵出的血液量。每搏输出量可以使用来自超声心动图的心室体积的测量来计算,并且通过从紧接心搏前心室中的血液体积(称为“舒张末期容积”,“ESV”)减去心搏结束时心室中的血液体积(称为“收缩末期容积”,“EDV”)来计算。每搏输出量还可以计算为,例如,通过在右心导管插入期间的热稀释测量的心输出量除以心率,或为EDV减去ESV且针对体表面积进行索引(indexed)。术语每搏输出量可适用于心脏的两个心室中的每一个。每个心室的每搏输出量通常相等,在健康受试者中均为约70mL。健康受试者的SV/ESV为约0.9至约2.2,且患有PAH的受试者的SV/ESV为约0.2至约0.9。参见,例如,Brewis等(2016)Int J Cardiol 218:206-211。

[0119] 在本发明的再其他方面,抗-GREM1抗体或其抗原结合片段的施用增加受试者的右心室心输出量和/或心脏指数(CI)。“心输出量”(“CO”)定义为单位时间内心室泵送的血液量。“心脏指数”(“CI”)是将一分钟内左心室的心输出量(CO)与“体表面积”(“BSA”)相关联的血液动力学参数,从而将心脏性能与个体的体型相关联。超声心动图技术和放射性核素成像技术可用于估计心室尺寸的实时变化,因此计算每搏输出量,其在乘以心率时给出心输出量,并且BSA可以使用本领域普通技术人员已知的任何一种公式计算,包括例如Du Bois公式(Verbraecken,J等(2006)Metabolism-Clin Exper 55(4):515-24)或Mosteller公式(Mosteller(1987)N Engl J Med 317:1098)。未患PAH的受试者的心输出量在约4.0-8.0L/min的范围内,且心脏指数为约2.6-约4.2L/分钟/平方米。患有PAH的受试者的心脏指数为每平方米约1.9至约2.3L/分钟(Ryan和Archer(2016)Circ Res 115:176-188)。

[0120] 在本发明的方法中向患有PAH的受试者施用抗-GREM1抗体或其抗原结合片段可以

改善患有PAH的受试者的其他血液动力学测量,例如右心房血压、肺动脉压、在呼气末期压存在下的肺毛细血管楔压、系统动脉压、心搏、肺血管阻力和/或全身血管阻力。用于测量右心房血压、肺动脉压、在呼气末期压存在下的肺毛细血管楔压、全身动脉压、心搏、肺血管阻力和/或全身血管阻力的方法和装置是本领域普通技术人员已知的。

[0121] 未患PAH的受试者的右心房血压为约1mmHg至约5mmHg;患有PAH的受试者的右心房血压为约11mm Hg至约13mm Hg。

[0122] 未患PAH的受试者的肺动脉压为约9mmHg至约20mmHg;患有PAH的受试者具有约57mm Hg至约61mm Hg的肺动脉压。

[0123] 未患PAH的受试者在呼气末期压存在下的肺毛细血管楔压为约4mmHg至约12mmHg;患有PAH的受试者在呼气末期压存在下的肺毛细血管楔压为约9mm Hg至约11mm Hg。

[0124] 未患PAH的受试者具有约90mm Hg至约96mm Hg的系统动脉压;患有PAH的受试者具有约87mm Hg至约91mm Hg的系统动脉压。

[0125] 未患PAH的受试者的心搏为约每分钟60次 (bpm) 至约90bpm;患有PAH的受试者具有约84bpm 88bpm的系统动脉压。

[0126] 未患PAH的受试者具有约20达因s/cm<sup>5</sup>至约130达因s/cm<sup>5</sup> (或约0.25至约1.625wood单位) 的肺血管阻力,患有PAH的受试者具有约1200达因s/cm<sup>5</sup>至约1360达因s/cm<sup>5</sup> (或约15至约17wood单位) 的肺血管阻力。

[0127] 未患PAH的受试者具有约700达因s/cm<sup>5</sup>至约1600达因s/cm<sup>5</sup> (或约9至约20wood单位) 的全身血管阻力,患有PAH的受试者具有约1840达因s/cm<sup>5</sup>至约2000达因s/cm<sup>5</sup> (或约23至约25wood单位) 的全身血管阻力。

[0128] 本发明的方法还可以改善所治疗的受试者中的其他临床参数,例如肺功能。例如,在治疗期间或治疗期之后,受试者可具有增加的运动能力或活动,例如通过6分钟步行距离(6MWD)的测试或活动度量,或降低Borg呼吸困难指数(BDI)测量的。

[0129] 本发明的方法还可以相对于基线改善一种或多种生活质量参数,例如**SF-36®**健康调查功能量表中至少一种的评分的增加;病症严重程度相对于基线的改善,例如通过转移到较低的WHO功能分级;和/或延长的寿命。

[0130] 可以使用任何合适的运动能力量度来确定受试者是否具有增加的运动能力或活动。一种合适的量度是6分钟步行测试(6MWT),其测量受试者在6分钟内可以走多远,即6分钟步行距离(6MWD)。另一个合适的量度是Borg呼吸困难指数(BDI),其是用于评估感知的呼吸困难(呼吸不适)的数字尺度。它测量在完成6分钟步行测试(6MWT)后的呼吸急促程度,其中0的BDI表示无呼吸急促,和10表示最大呼吸急促。在一个实施方案中,本发明的方法向受试者提供从6MWD的从基线至少约10分钟的增加,例如约10、15、20或约30分钟。在6MWT后,本发明的方法向受试者提供从基线BDI的至少约0.5至约1.0个指数点的降低。

[0131] 可以使用任何合适的生活质量测量。例如,**SF-36®**健康调查提供了一个测量八个健康参数的自我报告的、多项目量表:身体机能、由于身体健康问题导致的角色限制、身体疼痛、一般健康、活力(能量和疲劳)、社会功能、由于情绪问题导致的角色限制以及心理健康(心理困扰和心理健康)。调查还提供了身体成分总结和心理成分总结。在一个实施方案中,本发明的方法在至少一个SF-36身体健康相关参数(身体健康、体力(role-physical)、身体疼痛和/或一般健康)和/或至少有一个SF-36心理健康相关参数(活力、社

会功能、情绪角色和/或心理健康)中提供了相对于基线的改善。在任何一个或多个参数的尺度上,这种改善可以采取至少1个点,例如至少2或至少3个点的增加的形式。

[0132] 本发明的方法还可以改善所治疗的受试者的预后。例如,本发明的方法可以向受试者提供治疗期间临床恶化事件的概率的降低,和/或血清脑钠尿肽(BNP)或者NT pro-BNP或其N-末端激素原,NT-pro-BNP浓度从基线的降低,其中在基线时,距受试者病症的首次诊断的时间不大于约2年。

[0133] 在各个方面,距第一次诊断的时间可以是,例如,不大于约1.5年,不大于约1年,不大于约0.75年,或不大于约0.5年。临床恶化事件(CWE)包括死亡、肺移植、由于PAH住院、房间隔造口术、另外的肺动脉高压治疗的开始或其组合。到PAH临床恶化的时间定义为从治疗开始到第一次CWE发生的时间。

[0134] 在一个实施方案中,本发明的方法提供了BNP或NT-pro-BNP浓度相对于基线至少约15%,例如至少约25%,至少约50%或至少约75%的降低。

[0135] 在一个实施方案中,本发明的方法提供了死亡概率、肺移植、由于肺动脉高血压的住院、房间隔造口术和/或在治疗期间开始额外的肺动脉高血压治疗方面至少约25%,例如至少约50%,至少约75%或至少约80%的降低。

[0136] 本发明的方法还可以延长患有PAH的受试者从治疗开始时的寿命(延长存活时间),例如,至少约30天。

[0137] 用于本发明的方法中的治疗有效量的抗-GREM1抗体或其抗原结合片段可以是约0.05mg-约600mg;例如,约0.05mg、约0.1mg、约1.0mg、约1.5mg、约2.0mg、约10mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg、约100mg、约110mg、约120mg、约130mg、约140mg、约150mg、约160mg、约170mg、约180mg、约190mg、约200mg、约210mg、约220mg、约230mg、约240mg、约250mg、约260mg、约270mg、约280mg、约290mg、约300mg、约310mg、约320mg、约330mg、约340mg、约350mg、约360mg、约370mg、约380mg、约390mg、约400mg、约410mg、约420mg、约430mg、约440mg、约450mg、约460mg、约470mg、约480mg、约490mg、约500mg、约510mg、约520mg、约530mg、约540mg、约550mg、约560mg、约570mg、约580mg、约590mg、约600mg、约610mg、约620mg、约630mg、约640mg、约650mg、约660mg、约670mg、约680mg、约690mg、约700mg、约710mg、约720mg、约730mg、约740mg、约750mg、约760mg、约770mg、约780mg、约790mg、约800mg、约810mg、约820mg、约830mg、约840mg、约850mg、约860mg、约870mg、约880mg、约890mg、约900mg、约910mg、约920mg、约930mg、约940mg、约950mg、约960mg、约970mg、约980mg、约990mg或约1000mg的相应抗体。

[0138] 单个剂量中包含的抗-GREM1抗体或其抗原结合片段的量可以以每千克患者体重的抗体毫克数(即mg/kg)表示。例如,可以将抗-GREM1抗体或其抗原结合片段以约0.0001-约50mg/kg患者体重(例如0.1mg/kg、0.5mg/kg、1.0mg/kg、1.5mg/kg、2.0mg/kg、2.5mg/kg、3.0mg/kg、3.5mg/kg、4.0mg/kg、4.5mg/kg、5.0mg/kg、5.5mg/kg、6.0mg/kg、6.5mg/kg、7.0mg/kg、7.5mg/kg、8.0mg/kg、8.5mg/kg、9.0mg/kg、9.5mg/kg、10.0mg/kg、10.5mg/kg、11.0mg/kg、11.5mg/kg、12.0mg/kg、12.5mg/kg、13.0mg/kg、13.5mg/kg、14.0mg/kg、14.5mg/kg、15.0mg/kg、15.5mg/kg、16.0mg/kg、16.5mg/kg、17.0mg/kg、17.5mg/kg、18.0mg/kg、18.5mg/kg、19.0mg/kg、19.5mg/kg、20.0mg/kg等)的剂量施用于患者。

[0139] 可以在限定的时间段内向受试者施用多个剂量的抗-GREM1抗体或其抗原结合片

段或者包含抗-GREM1抗体或其抗原结合片段的药物组合物。根据本发明的这一方面的方法包括向受试者顺序地施用多个剂量的本发明的活性成分。如本文所用,“顺序施用”是指每个剂量的活性成分在不同的时间点施用于受试者,例如在隔开预定间隔(例如,数小时、数天、数周或数月)的不同日期。本发明包括的方法包括顺序地向患者施用单一初始剂量的活性成分,然后施用一个或多个二级剂量的活性成分,并任选地随后施用一个或多个三级剂量的活性成分。

[0140] 术语“初始剂量”、“二级剂量”和“三级剂量”是指抗-GREM1抗体或其抗原结合片段或本发明的组合疗法的施用的时间顺序。因此,“初始剂量”是在治疗方案开始时施用的剂量(也称为“基线剂量”);“二级剂量”是初始剂量后施用的剂量;“三级剂量”是在二级剂量后施用的剂量。初始、二级和三级剂量可以全部含有相同量的抗-GREM1抗体或其抗原结合片段,但在给药频率方面可以彼此不同。然而,在某些实施方案中,包含在初始、二级和/或三级剂量中的抗GREM1抗体或其抗原结合片段的量在治疗过程中彼此不同(例如,适当地向上或向下调整)。在某些实施方案中,在治疗开始时施用两个或更多个(例如,2、3、4或5个)剂量作为“负荷剂量”,然后是以较低频率施用的后续剂量(例如,“维持剂量”)。

[0141] 在本发明的某些示例性实施方案中,每个二级和/或三级剂量在紧接前一剂量之后施用1至26(例如,1、11/2、2、21/2、3、31/2、4、41/2、5、51/2、6、61/2、7、71/2、8、81/2、9、91/2、10、101/2、11、111/2、12、121/2、13、131/2、14、141/2、15、151/2、16、161/2、17、171/2、18、181/2、19、191/2、20、201/2、21、211/2、22、221/2、23、231/2、24、241/2、25、251/2、26、261/2或更多)周。本文所用的短语“紧接前一剂量”是指在多次施用的序列中,在序列中的每一下个剂量的施用之前施用于患者而没有中间剂量的抗GREM1抗体或其抗原结合片段的剂量。

[0142] 根据本发明的这一方面的方法可包括向患者施用任何数量的二级和/或三级剂量。例如,在某些实施方案中,仅向患者施用单一二级剂量。在其它实施方案中,对患者施用两个或更多个(例如,2、3、4、5、6、7、8或更多个)二级剂量。同样地,在某些实施方案中,仅向患者施用单一三级剂量。在其它实施方案中,向患者施用两个或更多个(例如,2、3、4、5、6、7、8或更多个)三级剂量。

[0143] 在涉及多个二级剂量的实施方案中,每个二级剂量可以与其他二级剂量相同的频率施用。例如,每个二次剂量可以在紧接前一剂量后1至2周或1至2个月施用于患者。类似地,在涉及多个三级剂量的实施方案中,每个三级剂量可以与其他三级剂量以相同的频率施用。例如,每个三级剂量可以在紧接前一剂量后2至12周向患者施用。在本发明的某些实施方案中,二级和/或三级剂量施用于患者的频率可以在治疗方案的过程中变化。施用频率也可以根据临床检查后个体患者的需要由医生在治疗过程中调整。

[0144] 在本发明的一些实施方案中,抗-GREM1抗体或其抗原结合片段可以作为单一疗法(即,作为唯一的治疗剂)施用。在本发明的其他实施方案中,抗-GREM1抗体或其抗原结合片段可以与一种或多种另外的治疗剂组合施用。

[0145] 在包括向受试者施用抗-GREM1抗体或其抗原结合片段和至少一种另外的治疗剂的本发明的组合方法中,抗体和另外的治疗剂可以同时或基本上同时施用于受试者,例如,以单一治疗剂量,或以两个单独的剂量给药(其同时施用或在彼此少于约5分钟内施用)。或者,抗体和另外的治疗剂可以顺序地施用于受试者,例如,以时间上彼此分开超过约5分钟

的单独治疗剂量施用。

[0146] 因此,在一个实施方案中,本发明的方法还包括施用治疗有效量的至少一种选自抗凝剂、利尿剂、强心苷、钙通道阻滞剂、血管舒张剂、前列环素类似物、内皮拮抗剂、磷酸二酯酶抑制剂、内肽酶抑制剂、降血脂剂和血栓烷抑制剂的的治疗剂。在一个实施方案中,本发明的方法还包括施用治疗有效量的至少一种或多种另外的一个或多个治疗性抗体或者一个或多个其抗原结合片段。在一个实施方案中,另外的一个或多个抗体选自一个或多个抗-Grem1抗体或抗体、一个或多个抗-PDGFR $\beta$ 抗体、一个或多个抗-TLR4抗体或抗体、一个或多个抗-TLR2抗体或抗体、一个或多个抗-EDN1抗体以及一个或多个抗-ASIC1抗体。

[0147] 合适的抗凝剂的实例包括但不限于,例如,可用于治疗具有增加的血栓形成和血栓栓塞风险的肺动脉高血压患者的华法林。

[0148] 合适的钙通道阻滞剂的实例包括但不限于地尔硫草、非洛地平、氨氯地平和硝苯地平。

[0149] 合适的血管扩张剂包括但不限于,例如,前列环素、依前列醇、曲前列环素和一氧化氮(NO)。

[0150] 合适的示例性磷酸二酯酶抑制剂包括但不限于,特别地,磷酸二酯酶V抑制剂,例如他达拉非、西地那非和伐地那非。

[0151] 合适的内皮素拮抗剂的实例包括但不限于,例如,波生坦和西他生坦。

[0152] 合适的前列环素类似物包括但不限于,例如,ilomedin、曲前列环素和依前列醇。

[0153] 合适的降脂剂包括但不限于,例如,HMG CoA还原酶抑制剂,如辛伐他汀、普伐他汀、阿托伐他汀、洛伐他汀、伊伐他汀、氟伐他汀、匹伐他汀、罗苏伐他汀、ZD-4522和西立伐他汀。

[0154] 适用于本发明的联合治疗的利尿剂包括但不限于,例如,氯噻酮、呋达帕胺、bendro-flumethiazid、metolazon、cyclopeiaziazid、polythiazid、mefrusid、ximapid、氯噻嗪和hydrochlorothiazid。

[0155] 其他治疗剂的实例包括但不限于,例如,ACE抑制剂,如依那普利、雷米普利、卡托普利、西拉普利、群多普利、福辛普利、喹那普利、莫西普利、赖诺普利和培哌普利,或ATII抑制剂,如氯沙坦、坎地沙坦、厄贝沙坦、恩布沙坦、缬沙坦和替米沙坦,或伊洛前列素、betaprost、L-精氨酸、奥帕曲拉、氧和/或地高辛。

[0156] 本发明的方法还可包括激酶抑制剂(例如,BMS-354825、卡奈替尼、厄洛替尼、吉非替尼、伊马替尼、拉帕替尼、来他替尼、洛那法尼、哌加他尼、培利替尼、司马沙尼、坦度替尼、替比法尼、瓦他拉尼、氯尼达明、法舒地尔、来氟米特、硼替佐米、伊马替尼、厄洛替尼和格列卫)和/或弹性蛋白酶抑制剂的组合使用。

[0157] 另外的治疗活性组分可以在施用本发明的抗-GREM1抗体之前向受试者施用。例如,如果第一组分在第二组分的施用之前一周,之前72小时,之前60小时,之前48小时,之前36小时,之前24小时,之前12小时,之前6小时,之前5小时,之前4小时,之前3小时,之前2小时,之前1小时,之前30分钟,之前15分钟,之前10分钟,之前5分钟或之前不到1分钟施用,则第一组分可以认为在第二组分“之前”施用。在其它实施方案中,另外的治疗活性成分可以在施用抗-GREM1抗体或其抗原结合片段后施用于受试者。例如,如果第一组分在第二组分的施用之后1分钟,之后5分钟,之后10分钟,之后15分钟,之后30分钟,之后1小时,之后2小



时,之后3小时,之后4小时,之后5小时,之后6小时,之后12小时,之后24小时,之后36小时,之后48小时,之后60小时,之后72小时施用,则第一组分可以认为在第二组分“之后”施用。

[0158] 在再其他实施方案中,另外的治疗活性组分可以在施用本发明的抗-GREM1抗体或其抗原结合片段的同时施用于受试者。出于本发明的目的,“同时”施用包括例如以单一剂型向受试者施用抗-GREM1抗体和另外的治疗活性组分,或者在彼此约30分钟或更少时间内以单独剂型施用于受试者。如果以单独的剂型施用,每个剂型可以通过相同的途径施用(例如,抗-GREM1抗体和另外的治疗活性组分两者可以静脉内、皮下、玻璃体内施用等);或者,每个剂型可以通过不同的途径施用(例如,抗-GREM1抗体可以局部施用(例如,玻璃体内),和另外的治疗活性组分可以全身施用)。在任何情况下,出于本公开的目的,以单一剂型、通过相同途径以单独剂型或通过不同途径以单独剂型施用组分均被认为是“同时施用”。出于本公开的目的,在施用另外的治疗活性组分“之前”、“同时”或“之后”(如上文定义的那些术语)施用抗-GREM1抗体被认为是与另外的治疗活性成分“组合”施用抗-GREM1抗体或其抗原结合片段。

[0159] III. 适用于本发明的方法中的结合蛋白

[0160] 用于本发明方法的合适的抗gremlin-1 (GREM1) 结合蛋白描述于,例如,U.S. 专利公开No.2016/0024195中,其全部内容通过引用在此并入。

[0161] 在一个实施方案中,适用于本发明的GREM1结合蛋白是抗原特异性结合蛋白。

[0162] 如本文所用,表述“抗原特异性结合蛋白”是指包含至少一个特异性结合特定抗原的结构域的蛋白质。抗原特异性结合蛋白的示例性类别包括抗体、抗体的抗原结合部分、与特定抗原特异性相互作用的肽(例如,肽抗体(peptibody))、与特定抗原特异性相互作用的受体分子以及包含与特定抗原特异性结合的受体的配体结合部分的蛋白质。

[0163] 因此,本发明包括特异性结合GREM1的抗原特异性结合蛋白,即“GREM1特异性结合蛋白”的用途。

[0164] 在一个实施方案中,用于本发明方法的抗原特异性结合蛋白可包含抗体或抗体的抗原结合片段或者由其组成。

[0165] 在一个实施方案中,用于本发明的GREM1特异性结合蛋白是特异性结合SEQ ID NO:594或SEQ ID NO:595的GREM1的人单克隆抗体。

[0166] 如本文所用,术语“抗体”意指由通过二硫键相互连接的四条多肽链(两条重链(H)和两条轻链(L))组成的免疫球蛋白分子(即,“完全抗体分子”),以及其多聚体(例如,IgM)或其抗原结合片段。每条重链由重链可变区(“HCVR”或“V<sub>H</sub>”)和重链恒定区(由结构域C<sub>H1</sub>, C<sub>H2</sub>和C<sub>H3</sub>组成)组成。每条轻链由轻链可变区(“LCVR”或“V<sub>L</sub>”)和轻链恒定区(C<sub>L</sub>)组成。V<sub>H</sub>和V<sub>L</sub>区可以进一步细分为散布在更保守的区域(称为框架区(FR))间的高变区域(称为互补决定区(CDR))。每个V<sub>H</sub>和V<sub>L</sub>由三个CDR和四个FR组成,其按照以下顺序从氨基末端到羧基末端排列:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。在本发明的某些实施方案中,抗体(或其抗原结合片段)的FR可以与人种系序列相同,或者可以是天然地或人工地修饰的。可以基于两个或更多个CDR的并列分析来定义氨基酸共有序列。

[0167] 用于确定HCVR和LCVR氨基酸序列内的CDR的方法和技术是本领域熟知的,并且可用于鉴定本文公开的指定的重链可变区(HCVR)和/或轻链可变区(LCVR)氨基酸序列内的CDR。可用于确定CDR的边界的示例性规则包括例如Kabat定义、Chothia定义和AbM定义。一

一般而言,Kabat定义基于序列变异性,Chothia定义基于结构环区域的位置,和AbM定义是Kabat和Chothia方法之间的折衷。参见,例如,Kabat,“Sequences of Proteins of Immunological Interest,”National Institutes of Health,Bethesda,Md.(1991);Al-Lazikani等,(1997),J.Mol.Biol.273:927-948;及Martin等,(1989),Proc.Natl.Acad.Sci.USA 86:9268-9272。公共数据库也可用于鉴定抗体内的CDR序列。

[0168] 一个或多个CDR残基的置换或一个或多个CDR的省略也是可能的。已经在科学文献中描述了其中对于结合可以省去一个或两个CDR的抗体。Padlan等(FASEB J.1995,9:133-139)基于公开的晶体结构分析了抗体与其抗原之间的接触区域,并得出结论:只有约五分之一至三分之一的CDR残基实际上与抗原接触。Padlan还发现了其中一个或两个CDR没有与抗原接触的氨基酸的许多抗体(也参见Vajdos等,2002J Mol Biol 320:415-428)。

[0169] 可以基于先前的研究,通过分子建模和/或经验地从Kabat CDR位于Chothia CDR之外的区域鉴定不接触抗原的CDR残基(例如,CDRH2中的残基H60-H65通常是不需要的)。如果省略CDR或其残基,则其通常被占据另一人抗体序列或此类序列的共有序列中相应位置的氨基酸置换。也可以经验地选择CDR内的置换位置和待置换的氨基酸。经验置换可以是保守或非保守置换。

[0170] 用于本文公开的方法的全人抗-GREM1单克隆抗体可以在重链和轻链可变结构域的框架和/或CDR区中包含与对应的种系序列相比的一个或多个氨基酸置换、插入和/或删除。通过将本文公开的氨基酸序列与可从例如公共抗体序列数据库获得的种系序列进行比较,可以容易地确定这些突变。本发明包括源自本文公开的任何氨基酸序列的抗体及其抗原结合片段,其中一个或多个框架和/或CDR区内的一个或多个氨基酸突变为该抗体所来源的种系序列中的相应残基,或突变为另一人种系序列的相应残基,或突变为相应种系残基的保守氨基酸置换(此类序列变化在本文中统称为“种系突变”)。本领域普通技术人员从本文公开的重链和轻链可变区序列开始,可以容易地产生包含一个或多个单个种系突变或其组合的许多抗体和抗原结合片段。在某些实施方案中, $V_H$ 和/或 $V_L$ 结构域内的所有框架和/或CDR残基突变回抗体由其来源的原始种系序列中发现的残基。在其他实施方案中,只有某些残基突变回原始种系序列,例如,仅在FR1的前8个氨基酸内或在FR4的最后8个氨基酸内发现的突变残基,或者仅在CDR1、CDR2或CDR3中发现的突变残基。在其它实施方案中,一个或多个框架和/或CDR残基突变为不同种系序列(即,与抗体最初来源的种系序列不同的种系序列)的相应残基。此外,本发明的抗体可以包含框架和/或CDR区内的两个或更多个种系突变的任何组合,例如,其中某些单个残基突变为特定种系序列的相应残基,而与原始种系序列不同的某些其他残基维持或突变为不同种系序列的相应残基。一旦获得,可以容易地测试含有一个或多个种系突变的抗体和抗原结合片段的一种或多种所需特性,例如改善的结合特异性、增加的结合亲和力、改善或增强的拮抗或激动性生物学特性(视情况而定)、降低的免疫原性等。以这种一般方式获得的抗体和抗原结合片段包括在本发明中。

[0171] 本发明还包括全人抗GREM1单克隆抗体的用途,所述单克隆抗体包含本文公开的任何HCVR、LCVR和/或CDR氨基酸序列具有一个或多个保守置换的变体。例如,本发明包括具有相对于本文公开的任何HCVR、LCVR和/或CDR氨基酸序列具有例如10个或更少、8个或更少、6个或更少、4个或更少等的保守氨基酸置换的HCVR、LCVR和/或CDR氨基酸序列的抗GREM1抗体。

[0172] 如本文所用,术语“人抗体”旨在包括具有衍生自人种系免疫球蛋白序列的可变区和恒定区的抗体。本发明的人mAb可包括非由人种系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基(例如,通过体外随机或定点诱变或者通过体内体细胞突变引入的突变),例如在CDR中和特别是在CDR3中。然而,如本文所用,术语“人抗体”不旨在包括其中衍生自另一哺乳动物物种(例如小鼠)的种系的CDR序列已经移植到人FR序列上的mAb。

[0173] 术语“特异性结合”或“特异性结合于”等意指抗体或其抗原结合片段与抗原形成在生理条件下相对稳定的复合物。特异性结合可以通过至少约 $1 \times 10^{-6}$ M或更小的平衡解离常数表征(例如,较小的 $K_D$ 表示更紧密的结合)。用于确定两个分子是否特异性结合的方法是本领域公知的,且包括例如平衡透析、表面等离子体共振等。已经通过表面等离子体共振(例如BIAcore™)鉴定了用于本文用途的与人GREM1特异性结合的合适抗体。此外,结合GREM1中的一个结构域和一个或多个另外的抗原的多特异性抗体或者结合GREM1的两个不同区域的双特异性抗体仍然被认为是如本文所用的“特异性结合”的抗体。

[0174] 术语“高亲和力抗体”是指对GREM1具有至少 $10^{-7}$ M,优选 $10^{-8}$ M,更优选 $10^{-9}$ M,甚至更优选 $10^{-10}$ M,甚至更优选 $10^{-11}$ M的结合亲和力(表示为 $K_D$ )的那些mAb,如通过表面等离子体共振例如BIAcore™或溶液亲和ELISA测量的。

[0175] 术语“慢解离速率”、“Koff”或“kd”是指以 $1 \times 10^{-3} \text{s}^{-1}$ 或更小,优选 $1 \times 10^{-4} \text{s}^{-1}$ 或更小的速率常数与GREM1解离的抗体,如通过表面等离子体共振例如BIAcore™确定的。

[0176] 如本文所用,术语抗体的“抗原结合部分”、抗体的“抗原结合片段”等包括任何天然存在的、可酶促获得的、合成的或遗传工程化的多肽或糖蛋白,其特异性地结合抗原以形成复合物。本文所用的术语抗体的“抗原结合片段”或“抗体片段”是指保留结合GREM1的能力的一个或多个抗体片段。

[0177] 在本发明方法的具体实施方案中,抗体或抗体片段可以与治疗部分如抗生素、第二抗GREM1抗体或者针对细胞因子如IL-1、IL-6或TGF- $\beta$ 的抗体,或用于治疗PAH的任何其他治疗性部分缀合(“免疫缀合物”)。

[0178] 如本文所用,“分离的抗体”意指基本上不含具有不同抗原特异性的其他抗体(Abs)的抗体,例如,特异性结合人GREM1的分离的抗体或其片段基本上没有特异性地结合GREM1以外的抗原的Abs。

[0179] 如本文所用的“阻断抗体”或“中和抗体”(或“中和GREM1活性的抗体”)意指其与GREM1的结合导致GREM1的至少一种生物学活性的抑制的抗体。这种GREM1的生物学活性的抑制可以通过几种标准体外测定(例如本文所述的中和分析)中的一种或多种或本领域已知的体内分析(例如,在施用本文所述的一种或多种抗体后观察针对GREM1活性的保护的动物模型)测量GREM1生物学活性的一种或多种指标来评估。

[0180] 如本文所用,术语“表面等离子体共振”是指通过检测生物传感器矩阵内蛋白质浓度的变化,例如使用BIAcore™系统(Pharmacia Biosensor AB,Uppsala,Sweden和Piscataway,N.J.),来分析实时生物分子相互作用的光学现象。

[0181] 如本文所用,术语“ $K_D$ ”意指特定抗体-抗原相互作用的平衡解离常数。

[0182] 术语“表位”是指与称为互补位的抗体分子可变区中的特定抗原结合位点相互作用的抗原决定簇。单一抗原可具有多于一个表位。因此,不同的抗体可以结合抗原上的不同区域并且可以具有不同的生物学效应。术语“表位”还指B和/或T细胞对其响应的抗原上的

位点。它还指被抗体结合的抗原区域。表位可以定义为结构的或功能的。功能性表位通常是结构表位的子集,并且具有直接造成相互作用的亲和力的那些残基。表位也可以是构象的,即由非线性氨基酸组成。在某些实施方案中,表位可以包括作为化学活性的表面分子集群如氨基酸、糖侧链、磷酸基或磺酰基的决定簇,并且在某些实施方案中,可以具有特定的三维结构特征和/或特定的电荷特征。

[0183] 当提及核酸或其片段时,术语“实质同一性”或“基本上相同”表明,当以适当的核苷酸插入或删除与另一核酸(或其互补链)最佳比对时,存在至少约90%,更优选至少约95%、96%、97%、98%或99%的核苷酸碱基的核苷酸序列同一性,如通过任何公知的序列同一性算法如FASTA、BLAST或GAP测量的,如下所述。在某些情况下,与参考核酸分子具有实质同一性的核酸分子可编码具有与参考核酸分子编码的多肽相同或基本相似的氨基酸序列的多肽。

[0184] 当应用于多肽时,术语“实质相似性”或“基本上相似”是指两个肽序列在最佳比对时,例如通过程序GAP或BESTFIT使用默认空位权重进行比对时,共有至少90%的序列同一性,甚至更优选至少95%、98%或99%的序列同一性。优选地,不相同的残基位置不同在于保守氨基酸置换。

[0185] “保守氨基酸置换”是其中氨基酸残基被具有相似化学性质(例如电荷或疏水性)的侧链(R基团)的另一氨基酸残基取代的氨基酸置换。通常,保守氨基酸置换不会显著改变蛋白质的功能特性。在其中两个或更多个氨基酸序列彼此差异在于保守置换的情况下,可以向上调整相似性的百分比或程度以针对置换的保守性质进行校正。进行这种调整的方式是本领域技术人员所熟知的。参见,例如,Pearson(1994) *Methods Mol. Biol.* 24:307-331,其通过引用并入本文。具有化学性质相似的侧链的氨基酸组的实例包括1) 脂族侧链:甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸;2) 脂族-羟基侧链:丝氨酸和苏氨酸;3) 含酰胺的侧链:天冬酰胺和谷氨酰胺;4) 芳族侧链:苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸;5) 碱性侧链:赖氨酸、精氨酸和组氨酸;6) 酸性侧链:天冬氨酸和谷氨酸;和7) 含硫侧链:半胱氨酸和蛋氨酸。优选的保守氨基酸置换组是:缬氨酸-亮氨酸-异亮氨酸,苯丙氨酸-酪氨酸,赖氨酸-精氨酸,丙氨酸-缬氨酸,谷氨酸-天冬氨酸和天冬酰胺-谷氨酰胺。或者,保守替代是在Gonnet等(1992) *Science* 256:1443-45(在此引入作为参考)中公开的PAM250对数-似然率矩阵中具有正值的任何变化。“中度保守”的替代是PAM250对数似然率矩阵中具有非负值的任何变化。

[0186] 通常使用序列分析软件测量多肽的序列相似性。蛋白质分析软件使用分配给各种置换、删除和其他修饰(包括保守氨基酸置换)的相似性量度来匹配相似的序列。例如,GCG软件包含诸如GAP和BESTFIT的程序,其可以以默认参数使用以确定密切相关的多肽(例如来自不同物种生物体的同源多肽)之间的或野生型蛋白质与其突变蛋白之间的序列同源性或序列同一性。参见,例如,GCG版本6.1。多肽序列也可以使用具有默认或推荐参数的FASTA(GCG版本6.1中的程序)进行比较。FASTA(例如,FASTA2和FASTA3)提供查询和检索序列之间最佳重叠区域的比对和百分比序列同一性(Pearson(2000)同上)。当将本发明的序列与包含来自不同生物体的大量序列的数据库进行比较时,另一种优选的算法是使用默认参数的计算机程序BLAST,尤其是BLASTP或TBLASTN。参见,例如,Altschul等(1990) *J. Mol. Biol.* 215:403-410和(1997) *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402,其各自通过引用并入本文。

[0187] 在具体的实施方案中,用于本发明的方法中的抗体或抗体片段可以是单特异性的、双特异性的或多特异性的。多特异性抗体可以对一种靶多肽的不同表位是特异性的,或者可以含有对一种以上靶多肽的表位特异性的抗原结合结构域。可用于本发明的情况中的示例性双特异性抗体形式涉及使用第一免疫球蛋白(Ig) C<sub>H</sub>3结构域和第二Ig C<sub>H</sub>3结构域,其中第一和第二Ig C<sub>H</sub>3结构域彼此相差至少一个氨基酸,并且其中与缺乏该氨基酸差异的双特异性抗体相比,该至少一个氨基酸差异降低了双特异性抗体与蛋白A的结合。在一个实施方案中,第一Ig C<sub>H</sub>3结构域结合蛋白A,和第二Ig C<sub>H</sub>3结构域含有降低或消除蛋白A结合的突变,例如H95R修饰(按照IMGT外显子编号;按照EU编号的H435R)。第二C<sub>H</sub>3可进一步包含Y96F修饰(按照IMGT;按照EU的Y436F)。可以在第二C<sub>H</sub>3中发现的进一步修饰包括:在IgG1mAb的情况中的D16E、L18M、N44S、K52N、V57M和V82I(按照IMGT;按照EU的D356E、L358M、N384S、K392N、V397M和V422I);在IgG2mAb的情况中的N44S、K52N和V82I(IMGT;按照EU的N384S、K392N和V422I);及IgG4mAb的情况中的Q15R、N44S、K52N、V57M、R69K、E79Q和V82I(按照IMGT;按照EU的Q355R、N384S、K392N、V397M、R409K、E419Q和V422I)。上述双特异性抗体形式的变异涵盖在本发明的范围内。

[0188] 应理解,除非另有明确说明,本文所用的术语“抗体”包括含有两个免疫球蛋白重链和两个免疫球蛋白轻链的抗体分子(即“完全抗体分子”)以及其抗原结合片段。如本文所用,术语抗体的“抗原结合部分”、抗体的“抗原结合片段”等包括任何天然存在的、可酶促获得的、合成的或遗传工程化的多肽或糖蛋白,其特异性地结合抗原以形成复合物。如本文所用,术语抗体的“抗原结合片段”或“抗体片段”是指保留特异性结合人GREM1的能力的一种或多种抗体片段。抗体片段可包括Fab片段、F(ab')<sub>2</sub>片段、Fv片段、dAb片段、含CDR的片段或分离的CDR。抗体的抗原结合片段可以例如使用任何合适的标准技术如蛋白水解消化或涉及操纵和表达编码抗体可变和(任选地)恒定结构域的DNA的重组基因工程技术从完全抗体分子衍生。这种DNA是已知的和/或易于从例如商业来源、DNA文库(包括例如噬菌体-抗体文库)获得,或可以合成。DNA可以进行测序和通过化学方法或通过使用分子生物学技术操纵,例如,以将一个或多个可变和/或恒定结构域排列成合适的构型或者引入密码子、产生半胱氨酸残基、修饰、添加或删除氨基酸等。

[0189] 抗原结合片段的非限制性实例包括:(i) Fab片段;(ii) F(ab')<sub>2</sub>片段;(iii) Fd片段;(iv) Fv片段;(v) 单链Fv(scFv)分子;(vi) dAb片段;和(vii) 由模拟抗体高变区的氨基酸残基组成的最小识别单元(例如,分离的互补决定区(CDR),例如CDR3肽),或受约束的FR3-CDR3-FR4肽。其他工程化分子,如结构域特异性抗体、单结构域抗体、结构域删除抗体、嵌合抗体、CDR嫁接抗体、双抗体、三抗体、四抗体、微型抗体、纳米抗体(例如单价纳米抗体、二价纳米抗体等)、小模块免疫药物(SMIPs)和鲨鱼可变IgNAR结构域也包括在本文所用的表述“抗原结合片段”内。

[0190] 抗体的抗原结合片段通常包含至少一个可变结构域。可变结构域可以具有任何大小或氨基酸组成,并且通常包含至少一个CDR,其与一个或多个框架序列相邻或同框。在具有与V<sub>L</sub>结构域相关的V<sub>H</sub>结构域的抗原结合片段中,V<sub>H</sub>和V<sub>L</sub>结构域可以以任何合适的排列相对于彼此定位。例如,可变区可以是二聚的并含有V<sub>H</sub>-V<sub>H</sub>、V<sub>H</sub>-V<sub>L</sub>或V<sub>L</sub>-V<sub>L</sub>二聚体。或者,抗体的抗原结合片段可含有单体V<sub>H</sub>或V<sub>L</sub>结构域。

[0191] 在某些实施方案中,抗体的抗原结合片段可含有与至少一个恒定结构域共价连接

的至少一个可变结构域。可以在本发明的抗体的抗原结合片段中发现的可变和恒定结构域的非限制的示例性构型包括：(i)  $V_H-C_H1$ ；(ii)  $V_H-C_H2$ ；(iii)  $V_H-C_H3$ ；(iv)  $V_H-C_H1-C_H2$ ；(v)  $V_H-C_H1-C_H2-C_H3$ ；(vi)  $V_H-C_H2-C_H3$ ；(vii)  $V_H-C_L$ ；(viii)  $V_L-C_H1$ ；(ix)  $V_L-C_H2$ ；(x)  $V_L-C_H3$ ；(xi)  $V_L-C_H1-C_H2$ ；(xii)  $V_L-C_H1-C_H2-C_H3$ ；(xiii)  $V_L-C_H2-C_H3$ ；和(xiv)  $V_L-C_L$ 。在可变和恒定结构域的任何构型中(包括上文列出的任何示例性构型)，可变和恒定结构域可以彼此直接连接或可以通过完整或部分铰链或接头区连接。铰链区可以由至少2个(例如，5、10、15、20、40、60或更多个)氨基酸组成，其导致单一多肽分子中相邻的可变和/或恒定结构域之间的柔性或半柔性连接。此外，本发明的抗体的抗原结合片段可以包含彼此和/或与一个或多个单体 $V_H$ 或 $V_L$ 结构域非共价结合(例如，通过二硫键)的上文列出的任何可变和恒定结构域构型的同二聚体或异二聚体(或其它多聚体)。

[0192] 与完整抗体分子一样，抗原结合片段可以是单特异性的或多特异性的(例如，双特异性的)。抗体的多特异性抗原结合片段通常包含至少两个不同的可变结构域，其中每个可变结构域能够特异性结合单独的抗原或同一抗原上的不同表位。任何多特异性抗体形式(包括本文公开的示例性双特异性抗体形式)可以使用本领域可获得的常规技术适应以用于本发明抗体的抗原结合片段的情况中。

[0193] 用于本发明的抗-人GREM1抗体和抗体片段包括具有与所述抗体的氨基酸序列不同的氨基酸序列，但保留结合人GREM1的能力的蛋白质。当与亲本序列比较时，此类变体抗体和抗体片段包含一个或多个氨基酸添加、删除或置换，但显示出与所述抗体的生物学活性基本相同的生物学活性。同样地，与公开的序列相比，本发明的抗体编码DNA序列包括包含一个或多个核苷酸添加、缺失或取代的序列，但是编码与本发明的抗体或抗体片段基本上生物等效的抗体或抗体片段。

[0194] 如果例如两种抗原结合蛋白或抗体是在相似的实验条件下以相同的摩尔剂量(单剂量或多剂量)施用其吸收速率和程度不显示显著差异的药物等效物或药物替代物，它们被认为是生物等效的。如果一些抗体在其吸收程度上而不是吸收速率上等同，那么它们将被视为等同物或药物替代品，且仍可被认为是生物等效的，因为吸收率的这种差异是有意的并且反映在标签中，它们对于例如长期使用时的有效体内药物浓度的获得不是必需的，并且对于所研究的特定药物产品而言被认为是医学上无关紧要的。

[0195] 在一个实施方案中，如果在两种抗原结合蛋白的安全性、纯度和效力方面没有临床上有意义的差异，则它们是生物等效的。

[0196] 在一个实施方案中，如果患者可以在参考产品和生物产品之间转换一次或多次而与没有这种转换的持续治疗相比没有预期的不良反应风险(包括临床上显著的免疫原性变化或减弱的有效性)的增加，则两种抗原结合蛋白是生物等效的。

[0197] 在一个实施方案中，如果两种抗原结合蛋白对于使用的一种或多种病症均通过共同的一种或多种机制起作用，只要这些机制是已知的，则这两种抗原结合蛋白是生物等效的。

[0198] 生物等效性可以通过体内和/或体外方法证明。生物等效性测量包括，例如，(a) 在人或其他哺乳动物中的体内测试，其中抗体或其代谢物的浓度在血液、血浆、血清或其他生物流体中随时间测量；(b) 与人体内生物利用度数据相关并可合理预测人体内生物利用度的体外测试；(c) 在人或其他哺乳动物中的体内测试，其中随时间测量抗体(或其靶标)的适

当急性药理作用；和(d)在确定抗体的安全性、效力或者生物利用度或生物等效性的良好控制的临床试验中。

[0199] 本发明抗体的生物等效变体可以通过例如进行残基或序列的各种置换或者删除生物活性不需要的末端或内部残基或序列来构建。例如，可以删除不是生物学活性必需的半胱氨酸残基或用其他氨基酸替代以防止在复性时形成不必要的或不正确的分子内二硫键。在其他情况下，生物等效抗体可包括包含氨基酸变化的抗体变体，其改变抗体的糖基化特征，例如消除或去除糖基化的突变。

[0200] 根据本发明的某些实施方案，用于本发明方法的抗GREM1抗体包含Fc结构域，所述Fc结构域包含增强或减弱抗体与FcRn受体的结合的一个或多个突变，例如，在与中性pH值相比的酸性pH下。例如，本发明包括包含Fc结构域的C<sub>H</sub>2或C<sub>H</sub>3区中的突变的抗GREM1抗体，其中所述突变在酸性环境中（例如，在其中pH范围为约5.5-约6.0的核内体中）增加Fc结构域对FcRn的亲和力。当施用于动物时，这类突变可导致抗体的血清半衰期增加。此类Fc修饰的非限制性实例包括，例如，250位的修饰（例如，E或Q）；250和428位的修饰（例如，L或F）；252位的修饰（例如，L/Y/F/W或T）、254位的修饰（例如，S或T）和256位的修饰（例如，S/R/Q/E/D或T）；或428和/或433位的修饰（例如，H/L/R/S/P/Q或K）和/或434位的修饰（例如，A、W、H、F或Y[N434A、N434W、N434H、N434F或N434Y]）；或250和/或428位的修饰；或者307或308位（例如，308F、V308F）和434位的修饰。在一个实施方案中，该修饰包括428L（例如，M428L）和434S（例如，N434S）修饰；428L、259I（例如，V259I）和308F（例如，V308F）修饰；433K（例如，H433K）和434（例如，434Y）修饰；252、254和256（例如，252Y、254T和256E）修饰；250Q和428L修饰（例如，T250Q和M428L）；及307和/或308修饰（例如，308F或308P）。在又一个实施方案中，该修饰包括265A（例如，D265A）和/或297A（例如，N297A）修饰。

[0201] 例如，本发明包括包含Fc结构域的抗GREM1抗体，所述Fc结构域包含选自下组的一个或多个突变对或突变组：250Q和248L（例如，T250Q和M248L）；252Y、254T和256E（例如，M252Y、S254T和T256E）；428L和434S（例如，M428L和N434S）；257I和311I（例如，P257I和Q311I）；257I和434H（例如，P257I和N434H）；376V和434H（例如，D376V和N434H）；307A、380A和434A（例如，T307A、E380A和N434A）；及433K和434F（例如，H433K和N434F）。前述Fc结构域突变和本文公开的抗体可变结构域内的其他突变的所有可能组合都包括在本发明的范围内。

[0202] 本发明还包括包含嵌合重链恒定（C<sub>H</sub>）区的抗GREM1抗体，其中嵌合C<sub>H</sub>区包含源自超过一种免疫球蛋白同种型的CH区的区段。例如，本发明的抗体可包含嵌合C<sub>H</sub>区，其包含与源自人IgG1、人IgG2或人IgG4分子的部分或全部C<sub>H</sub>3结构域组合的源自人IgG1、人IgG2或人IgG4分子的部分或全部C<sub>H</sub>2结构域。根据某些实施方案，本发明的抗体包含具有嵌合铰链区的嵌合C<sub>H</sub>区。例如，嵌合铰链可包含与源自人IgG1、人IgG2或人IgG4铰链区的“下铰链”序列（根据EU编号的228至236位的氨基酸残基）组合的源自人IgG1、人IgG2或人IgG4铰链区的“上铰链”氨基酸序列（根据EU编号的216至227位的氨基酸残基）。

[0203] 根据某些实施方案，嵌合铰链区包含源自人IgG1或人IgG4上铰链的氨基酸残基和源自人IgG2下铰链的氨基酸残基。在某些实施方案中，包含如本文所述的嵌合C<sub>H</sub>区的抗体可以表现出改变的Fc效应子功能而不会不利地影响抗体的治疗或药代动力学特性（参见，例如，2013年2月1日提交的美国临时申请号61/759,578，其公开内容通过引用整体并入本

文)。

[0204] 通常,用于本发明方法的抗体可通过与人GREM1结合起作用。在一些实施方案中,本发明的抗体可以结合人GREM1的催化结构域或其片段。在一些实施方案中,本发明的抗体可以与分泌形式的人GREM1或与膜结合形式的人GREM1结合。在一些实施方案中,本发明的抗体可以结合超过一个结构域(交叉反应性抗体)。

[0205] 在本发明的某些实施方案中,抗体可以结合位于SEQ ID NO:594或SEQ ID NO:595的氨基酸残基25-184之间的区域中的表位。

[0206] 在某些实施方案中,用于本发明方法的抗体可通过与全长天然蛋白的任何其他区域或片段结合来阻断或抑制BMP信号传导而起作用,该全长天然蛋白的氨基酸序列显示于SEQ ID NO:594中,其由SEQ ID NO:593中所示的核酸序列编码。在一个实施方案中,本发明的抗体可通过结合全长GREM1或其片段来逆转BMP2、BMP4或BMP7的抑制而起作用。在一些实施方案中,本发明的抗体可通过促进BMP信号传导起作用或可阻断GREM1和BMP(包括BMP2、BMP4或BMP7)之间的结合。

[0207] 在某些实施方案中,用于本发明方法的抗体可通过阻断GREM1与肝素的结合和/或通过抑制肝素介导的VEGFR-2活化而起作用。

[0208] 在某些实施方案中,用于本发明方法的抗体可以是双特异性抗体。本发明的双特异性抗体可以结合人GREM1的一个结构域中的一个表位,且也可以结合人GREM1的第二结构域中的一个表位。在某些实施方案中,本发明的双特异性抗体可以结合相同结构域中的两个不同表位。

[0209] 在一个实施方案中,结合人GREM1的全人单克隆抗体或其抗原结合片段可用于本发明的方法,其中所述抗体或其片段表现出一种或多种以下特征:(i)包含具有选自SEQ ID NO:2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、242、258、274、290、306、322、338、354、370、386、402、418、434、450、466、482、498、514、530、546、562和578的氨基酸序列或者其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%的序列同一性的基本相似的序列的HCVR;(ii)包含具有选自SEQ ID NO:10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、234、250、266、282、298、314、330、346、362、378、394、410、426、442、458、474、490、506、522、538、554、570和586的氨基酸序列或者其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%的序列同一性的基本相似的序列的LCVR;(iii)包含具有选自SEQ ID NO:8、24、40、56、72、88、104、120、136、152、168、184、200、216、232、248、264、280、296、312、328、344、360、376、392、408、424、440、456、472、488、504、520、536、552、568和584的氨基酸序列或者其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%的序列同一性的基本相似的序列的HCDR3结构域;和具有选自SEQ ID NO:16、32、48、64、80、96、112、128、144、160、176、192、208、224、240、256、272、288、304、320、336、352、368、384、400、416、432、448、464、480、496、512、528、544、560、576和592的氨基酸序列或者其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%的序列同一性的基本相似的序列的LCDR3结构域;(iv)包含具有选自SEQ ID NO:4、20、36、52、68、84、100、116、132、148、164、180、196、212、228、244、260、276、292、308、324、340、356、372、388、404、420、436、452、468、484、500、516、532、548、564和580的氨基酸序列或者其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%的序列同一性的基本相似的序列的HCDR1结构域;具有选自SEQ ID NO:6、22、38、54、70、86、102、118、134、150、166、182、198、214、230、246、



262、278、294、310、326、342、358、374、390、406、422、438、454、470、486、502、518、534、550、566和582的氨基酸序列或者其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%的序列同一性的基本相似的序列的HCDR2结构域；具有选自SEQ ID NO:12、28、44、60、76、92、108、124、140、156、172、188、204、220、236、252、268、284、300、316、332、348、364、380、396、412、428、444、460、476、492、508、524、540、556、572和588的氨基酸序列或者其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%的序列同一性的基本相似的序列的LCDR1结构域；和具有选自SEQ ID NO:14、30、46、62、78、94、110、126、142、158、174、190、206、222、238、254、270、286、302、318、334、350、366、382、398、414、430、446、462、478、494、510、526、542、558、574和590的氨基酸序列或者其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%的序列同一性的基本相似的序列的LCDR2结构域；(v) 以等于或小于 $10^{-7}$ 的 $K_D$ 与GREM1结合；(vi) 阻断GREM1与BMP2、BMP4或BMP7之一的结合；(vii) 阻断BMP信号传导的GREM1抑制并促进细胞分化；和(viii) 阻断GREM1与肝素的结合。

[0210] 如通过体外或体内测定所确定的，用于本发明方法的某些抗-GREM1抗体能够结合并中和GREM1的活性。本发明的抗体结合并中和GREM1活性的能力可以使用本领域技术人员已知的任何标准方法测量，包括如本文所述的结合分析或活性分析。

[0211] 用于测量结合活性的非限制性的示例性体外测定包括在例如T200Biacore仪器上进行的表面等离子体共振。阻断分析可用于确定抗-GREM1抗体在体外阻断GREM1的BMP4结合能力的能力。抗-GREM1抗体在促进BMP4信号传导和响应于BMP4信号传导的成骨细胞祖细胞的细胞分化中的活性可以作为使用本文所述的抗GREM1抗体的GREM1-肝素结合相互作用的抑制评估。

[0212] 本发明还包括抗-GREM1抗体及其抗原结合片段，其与以下任何蛋白质或肽的至少一种生物活性片段结合：用于本发明的方法中的SEQ ID NO:594 (全长天然人GREM1) 或SEQ ID NO:595 (人GREM1的重组形式)。本文所述的任何GREM1肽或其片段可用于产生抗GREM1抗体。

[0213] 可以修饰肽以包括某些残基的添加或置换用于标记或用于与载体分子(如KLH) 缀合的目的。例如，可以在肽的N末端或C末端添加半胱氨酸，或者可以添加接头序列以制备用于免疫的与例如KLH缀合的肽。

[0214] 对GREM1特异性的抗体可以不含另外的标记或部分，或者它们可以含有N-末端或C-末端标记或部分。在一个实施方案中，标记或部分生物素。在结合分析中，标记(如果有的话) 的位置可以决定肽相对于肽结合于其上的表面的定向。例如，如果表面涂布有抗生物素蛋白，则含有N-末端生物素的肽将被定向以使得肽的C-末端部分位于表面的远端。在一个实施方案中，标记可以是放射性核素、荧光染料或MRI可检测标记。在某些实施方案中，此类标记的抗体可用于诊断分析(包括成像分析)。

[0215] 本发明包括抗-GREM1抗体的用途，所述抗-GREM1抗体与GREM1的一个或多个区域内存在的一个或多个氨基酸相互作用。抗体与其结合的表位可以由3个或更多个(例如，3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或更多个) 位于GREM1分子的任何前述区域内的氨基酸的单一连续序列组成(例如结构域中的线性表位)。或者，表位可以由位于GREM1分子的前述区域任一或两者内的多个非连续氨基酸(或氨基酸序列) 组成(例如构象表位)。

[0216] 可以使用本领域普通技术人员已知的各种技术来确定抗体是否与多肽或蛋白质内的“一个或多个氨基酸相互作用”。示例性技术包括,例如,常规交叉阻断分析,如Antibodies, Harlow and Lane (Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, NY)中所述的。其他方法包括丙氨酸扫描突变分析、肽印迹分析 (Reineke (2004) Methods Mol Biol 248:443-63)、肽裂解分析晶体学研究和NMR分析。另外,可以使用如表位切除、表位提取(epitope extraction)和抗原的化学修饰的方法(Tomer (2000) Protein Science 9: 487-496)。可用于鉴定多肽内抗体与其相互作用的氨基酸的另一种方法是通过质谱法检测的氢/氘交换。一般而言,氢/氘交换方法涉及对感兴趣的蛋白质进行氘标记,然后将抗体与氘标记的蛋白质结合。接下来,将蛋白质/抗体复合物转移到水中,并且受抗体复合物保护的氨基酸内的可交换质子以比不是界面的部分的氨基酸内的可交换质子更慢的速率进行氘-氢反向交换。结果,形成蛋白质/抗体界面的部分的氨基酸可以保留氘,且因此与未包括在界面中的氨基酸相比表现出相对高的质量。在抗体解离后,对靶蛋白进行蛋白酶切割和质谱分析,从而揭示对应于抗体与其相互作用的特定氨基酸的氘标记的残基。参见,例如, Ehring (1999) Analytical Biochemistry 267 (2):252-259; Engen和Smith (2001) Anal. Chem. 73:256A-265A。

[0217] 术语“表位”是指B和/或T细胞所响应的抗原上的位点。B-细胞表位可以由连续氨基酸或者通过蛋白质的三级折叠并置的非连续氨基酸形成。由连续氨基酸形成的表位通常在暴露于变性溶剂时保留,而通过三级折叠形成的表位通常在用变性溶剂处理时丧失。表位通常包括处于独特空间构象中的至少3个,更通常至少5个或8-10个氨基酸。

[0218] 修饰辅助分析(Modification-Assisted Profiling, MAP),也称为基于抗原结构的抗体分析(ASAP)是根据每种抗体对化学或酶促修饰的抗原表面的结合特征的相似性而对针对相同抗原的大量单克隆抗体(mAbs)进行分类的方法(参见,例如,美国专利公开No. 2004/0101920,在此特别地通过引用整体并入)。每个类别可以反映与另一类别代表的表位明显不同或部分重叠的独特表位。该技术允许快速过滤遗传上相同的抗体,使得表征可以集中于遗传上不同的抗体。当应用于杂交瘤筛选时,MAP可以帮助鉴定产生具有所需特征的mAb的稀有杂交瘤克隆。MAP可用于将本发明的抗体分选成结合不同表位的抗体组。

[0219] 在某些实施方案中,用于本发明的方法中的抗-GREM1抗体或其抗原结合片段结合天然形式(如SEQ ID NO:594中所例示的)或重组产生的(如SEQ ID NO:595中所例示的)GREM1或其片段中例示的任何一个或多个区域内的表位。在某些实施方案中,如表1中所示,用于本发明的方法中的抗体与选自SEQ ID NO:594的约1-约24位范围的氨基酸残基或SEQ ID NO:594的约25位-约184位范围的氨基酸残基的至少一个氨基酸序列相互作用。这些区域在SEQ ID NO:595中进一步举例说明。

[0220] 本发明包括抗-人GREM1抗体的用途,所述抗-人GREM1抗体与本文表1中描述的任何特定示例性抗体或具有表1中描述的任何示例性抗体的CDR序列的抗体结合相同表位或表位的一部分。同样地,本发明还包括与表1中描述的任何特定示例性抗体或具有表1中描述的任何示例性抗体的CDR序列的抗体竞争结合GREM1或GREM1片段的抗-人GREM1抗体。

[0221] 通过使用本领域已知的常规方法,可以容易地确定抗体是否与参考抗-GREM1抗体结合相同的表位,或与之竞争结合。例如,为了确定测试抗体是否与本发明的参照抗-GREM1抗体结合相同的表位,使参照抗体在饱和条件下与GREM1蛋白或肽结合。接下来,评估测试

抗体结合GREM1分子的能力。如果测试抗体在参照抗-GREM1抗体的饱和结合后能够结合GREM1,则可以得出结论:测试抗体与参考抗-GREM1抗体结合不同的表位。另一方面,如果测试抗体在参照抗-GREM1抗体的饱和结合后不能与GREM1蛋白结合,那么测试抗体可能结合与本发明的参照抗-GREM1抗体所结合的表位相同的表位。

[0222] 为了确定抗体是否与参照抗-GREM1抗体竞争结合,上述结合方法以两个方向进行:在第一方向,允许参照抗体在饱和条件下与GREM1蛋白结合,然后评估测试抗体与GREM1分子的结合。在第二方向,使测试抗体在饱和条件下与GREM1分子结合,然后评估参照抗体与GREM1分子的结合。如果在两个方向上,仅第一(饱和)抗体能够结合GREM1分子,则得出结论:测试抗体和参照抗体竞争结合GREM1。如本领域普通技术人员所理解的,与参考抗体竞争结合的抗体可能不一定与参照抗体结合相同的表位,但可能通过结合重叠或相邻的表位来空间阻断参照抗体的结合。

[0223] 如果每种抗体竞争性地抑制(阻断)另一抗体与抗原的结合,则两种抗体结合相同或重叠的表位。也就是说,如在竞争性结合分析中测量的,1倍、5倍、10倍、20倍或100倍过量的一种抗体抑制另一抗体的结合至少50%,但优选75%、90%或甚至99%(参见,例如,Junghans等,Cancer Res.1990 50:1495-1502)。或者,如果抗原中减少或消除一种抗体的结合的基本上所有氨基酸突变减少或消除另一抗体的结合,则两种抗体具有相同的表位。如果减少或消除一种抗体的结合的一些氨基酸突变减少或消除另一抗体的结合,则两种抗体具有重叠的表位。

[0224] 然后可以进行额外的常规实验(例如,肽突变和结合分析)以确认观察到的测试抗体缺乏结合是否实际上是由于与参照抗体结合相同的表位或者是否是空间阻断(或另一现象)造成观察到的结合的缺乏。可以使用ELISA、RIA、表面等离子体共振、流式细胞术或本领域可获得的任何其他定量或定性抗体结合分析来进行这一类的实验。

[0225] 本发明包括与治疗部分缀合的人抗-GREM1单克隆抗体(“免疫缀合物”)的用途。如本文所用,术语“免疫缀合物”是指与放射性试剂、细胞因子、干扰素、靶标或报告体部分、酶、毒素或治疗剂化学或生物学连接的抗体。抗体可以在沿着分子的任何位置与放射性试剂、细胞因子、干扰素、靶标或报告体部分、酶、毒素或治疗剂连接,只要它能够结合其靶标即可。免疫缀合物的实例是抗体药物缀合物。在一些实施方案中,试剂可以是针对人GREM1,或针对细胞因子例(如IL-1、IL-6)或趋化因子(如TGF- $\beta$ )的第二种不同抗体。可以与抗-GREM1抗体缀合的治疗部分的类型将考虑待治疗的病症和要实现的所需治疗效果。用于形成免疫缀合物的合适试剂的实例是本领域已知的;参见例如WO 05/103081。免疫缀合物和免疫毒素的制备通常是本领域熟知的(参见,例如,美国专利No.4,340,535)。免疫缀合物详细描述于例如美国专利号7,250,492,7,420,040和7,411,046中,其各自以其整体并入本文。

[0226] 用于本发明方法的抗体可以是单特异性的、双特异性的或多特异性的。多特异性抗体可以对一种靶多肽的不同表位是特异性的,或者可以含有对一种以上靶多肽特异性的抗原结合结构域。参见,例如,Tutt等,1991,J.Immunol.147:60-69;Kufer等,2004,Trends Biotechnol.22:238-244。本发明的抗体可以与另一功能分子(例如,另一肽或蛋白质)连接或共表达。例如,抗体或其片段可以与一种或多种其他分子实体(如另一抗体或抗体片段)功能性连接(例如,通过化学偶联、遗传融合、非共价结合或其他方式)以产生具有第二结合

特异性的双特异性或多特异性抗体。例如,本发明包括双特异性抗体,其中免疫球蛋白的一个臂对GREM1的N-末端区域或其片段是特异性的,并且免疫球蛋白的另一臂对GREM1的C-末端区域或第二治疗靶标是特异性的,或与治疗部分缀合。可以在本发明的情况中使用的示例性双特异性抗体形式涉及使用第一免疫球蛋白(Ig) C<sub>H</sub>3结构域和第二Ig C<sub>H</sub>3结构域,其中第一和第二Ig C<sub>H</sub>3结构域彼此至少一个氨基酸不同,并且其中与缺乏该氨基酸差异的双特异性抗体相比,至少一个氨基酸差异降低了双特异性抗体与蛋白A的结合。在一个实施方案中,第一Ig C<sub>H</sub>3结构域结合蛋白A,且第二Ig C<sub>H</sub>3结构域含有降低或消除蛋白A结合的突变,例如H95R修饰(按照IMGT外显子编号;按照EU编号的H435R)。第二C<sub>H</sub>3可进一步包含Y96F修饰(按照IMGT;按照EU的Y436F)。可以在第二C<sub>H</sub>3中发现的进一步修饰包括:在IgG1抗体的情况下,D16E、L18M、N44S、K52N、V57M和V82I(按照IMGT;按照EU的D356E、L358M、N384S、K392N、V397M和V422I);在IgG2抗体的情况下,N44S、K52N和V82I(IMGT;按照EU的N384S、K392N和V422I);及在IgG4抗体的情况下,Q15R、N44S、K52N、V57M、R69K、E79Q和V82I(按照IMGT;按照EU的Q355R、N384S、K392N、V397M、R409K、E419Q和V422I)。上述双特异性抗体形式的变化涵盖在本发明的范围内。

[0227] 可以在本发明的情况中使用的其他示例性双特异性形式包括但不限于例如基于scFv的或双抗体双特异性形式、IgG-scFv融合体、双可变结构域(DVD)-Ig、Quadroma、杵臼(knobs-into-holes)、共同轻链(例如,带有杵臼的共同轻链等)、CrossMab、CrossFab、(SEED)体、亮氨酸拉链、Duobody、IgG1/IgG2、双重作用Fab(DAF)-IgG和Mab<sup>2</sup>双特异性形式(参见,例如,Klein等,2012,mAbs 4:6,1-11,以及其中引用的参考文献,用于前述形式的综述)。还可以使用肽/核酸缀合构建双特异性抗体,例如,其中使用具有正交化学反应性的非天然氨基酸来产生位点特异性抗体-寡核苷酸缀合物,其然后将自组装成具有确定的组成、化合价和几何形状的多聚复合物(参见,例如,Kazane等,J. Am. Chem. Soc. [Epub: Dec. 4, 2012])。

[0228] 用于产生适用于本发明方法的单克隆抗体(包括全人单克隆抗-GREM1抗体或其抗原结合片段)的方法是本领域已知的。可以在本发明的情况中使用任何这样的已知方法来制备特异性结合人GREM1的人抗体。

[0229] 在某些实施方案中,用于本发明的抗体或其抗原结合片段获自用初级免疫原如天然的全长人GREM1(参见,例如,GenBank登录号NP\_037504(SEQ ID NO:594))或用重组形式的GREM1(SEQ ID NO:595)或GREM1片段免疫的小鼠,然后用第二免疫原或用GREM1的免疫原性活性片段免疫。

[0230] 免疫原可以是人GREM1的免疫原性片段或编码其片段的DNA。免疫原可以是与组氨酸标签和/或与抗体Fc区的片段偶联的GREM1。

[0231] 全长人GREM1的氨基酸序列(也称为Genbank登录号NP-037504)显示为SEQ ID NO:594。重组GREM1的全长氨基酸序列(与Fc区和组氨酸标签偶联的氨基酸残基25-184GREM1)显示为SEQ ID NO:595。

[0232] GREM1的全长DNA序列显示为SEQ ID NO:593。

[0233] 在某些实施方案中,可以使用上述区域的片段或通过从本文描述的区域N或C末端之一或两者延伸超出指定区域约5-约20个氨基酸残基的肽来制备与人GREM1特异性结合的抗体。在某些实施方案中,上述区域或其片段的任何组合可用于制备人GREM1特异性的抗

体。在某些实施方案中,人GREM1或其片段的任何一个或多个上述区域可用于制备单特异性、双特异性或多特异性抗体。

[0234] 在转基因小鼠中产生人抗体的方法也是本领域已知的。可以在本发明的情况中使用任何这样的已知方法来制备特异性结合人GREM1的人抗体。

[0235] 使用VELOCIMMUNE™技术(参见,例如,美国专利号6,596,541,Regeneron Pharmaceuticals, **VELOCIMMUNE®**)或任何其他已知的用于产生单克隆抗体的方法,最初分离具有人可变区和小鼠恒定区的针对人GREM1的高亲和力嵌合抗体。**VELOCIMMUNE®**技术涉及产生具有包含与内源小鼠恒定区基因座可操作地连接的人重链和轻链可变区的基因组的转基因小鼠,使得小鼠响应于抗原刺激产生包含人可变区和小鼠恒定区的抗体。编码抗体重链和轻链的可变区的DNA被分离并与编码人重链和轻链恒定区的DNA可操作地连接。然后在能够表达全人抗体的细胞中表达该DNA。

[0236] 通常,用目标抗原攻击 **VELOCIMMUNE®** 小鼠,并从小鼠回收表达抗体的淋巴细胞(例如B细胞)。可以将淋巴细胞与骨髓瘤细胞系融合以制备永生的杂交瘤细胞系,并筛选和选择这种杂交瘤细胞系以鉴定产生对目标抗原特异性的抗体的杂交瘤细胞系。编码重链和轻链可变区的DNA可以被分离并连接到所需同种型的重链和轻链恒定区。这种抗体蛋白质可以在细胞如CHO细胞中产生。或者,编码抗原特异性嵌合抗体或轻链和重链可变结构域的DNA可直接从抗原特异性淋巴细胞分离。

[0237] 最初,分离具有人可变区和小鼠恒定区的高亲和力嵌合抗体。如在下面的实验部分中,对抗体进行表征和针对所需的特征进行选择,包括亲和力、选择性、表位等。用期望的人恒定区替换小鼠恒定区以产生本发明的全人抗体,例如野生型或修饰的IgG1或IgG4。虽然选择的恒定区可根据具体用途而变化,但高亲和力抗原结合和靶特异性特征存在于可变区中。

[0238] 通常,用于本发明方法的抗-GREM1抗体具有非常高的亲和力,当通过与固定在固相上或在溶液相中的抗原结合来测量时,通常具有约 $10^{-12}$ 至约 $10^{-7}$ M的 $K_D$ 。虽然抗体的恒定区可根据具体用途而变化,但高亲和力抗原结合和靶特异性特征存在于可变区中。

[0239] 用于本发明方法的抗-GREM1抗体或其抗原结合片段可以存在于药物组合物中。这些药物组合物与合适的载体、赋形剂和其它提供改善的转移、递送、耐受性等的试剂一起配制。在所有药物化学家都知道的处方集中可以找到大量合适的制剂:Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA。这些制剂包括,例如,粉末、糊剂、油膏、凝胶、蜡、油、脂质,含脂质(阳离子或阴离子)的囊泡(如LIPOFECTIN™, Life Technologies, Carlsbad, CA)、DNA缀合物、无水吸收糊剂、水包油和油包水乳液、乳液碳蜡(各种分子量的聚乙二醇)、半固体凝胶和含有碳蜡的半固体混合物。也参见Powell等“Compendium of excipients for parenteral formulations”PDA, J Pharm Sci Technol 52:238-311 (1998)。

[0240] 各种递送系统是已知的并且可用于施用包含抗-GREM1抗体或其抗原结合片段的药物组合物,例如包封在脂质体、微粒、微胶囊中、能够表达抗体的重组细胞、受体介导的内吞作用(参见,例如,Wu等, J Biol Chem 262:4429-4432 (1987))。抗体也可以通过基因治疗技术递送。引入方法包括但不限于皮内、肌肉内、腹膜内、静脉内、皮下、鼻内、硬膜外和口服途径。组合物可以通过任何方便的途径施用,例如通过输注或推注,通过上皮或粘膜内衬

(例如口腔粘膜,直肠和肠粘膜等)吸收,并且可以与其他生物活性剂一起施用。施用可以是系统的或局部的。

[0241] 包含抗-GREM1抗体或其抗原结合片段的药物组合物可以用标准针头和注射器皮下或静脉内递送。另外,就皮下递送而言,笔式递送装置易于应用于递送本发明的药物组合物。这种笔式递送装置可以是可重复使用的或一次性的。可重复使用的笔式递送装置通常使用包含药物组合物的可更换的药盒。一旦施用了药盒内的所有药物组合物并且药盒是空的,就可以容易地丢弃空药盒并用含有药物组合物的新药盒替换。然后可以重复使用该笔式递送装置。在一次性笔式递送装置中,没有可更换的盒。相反,一次性笔式递送装置预填充保持在装置内的储器中的药物组合物。一旦储器清空药物组合物,就丢弃整个装置。

[0242] 许多可重复使用的笔式和自动注射器递送装置可用于皮下递送本发明的药物组合物。实例包括但不限于AUTOPEN<sup>TM</sup> (Owen Mumford, Inc., Woodstock, UK), DISETRONIC<sup>TM</sup> pen (Disetronic Medical Systems, Bergdorf, Switzerland), HUMALOG MIX 75/25<sup>TM</sup> pen, HUMALOG<sup>TM</sup> pen, HUMALIN 70/30<sup>TM</sup> pen (Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN), NOVOPEN<sup>TM</sup> I、II和III (Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark), NOVOPEN JUNIOR<sup>TM</sup> (Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark), BD<sup>TM</sup> pen (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), OPTIPEN<sup>TM</sup>, OPTIPEN PRO<sup>TM</sup>, OPTIPEN STARLET<sup>TM</sup>和OPTICLIK<sup>TM</sup> (sanofi-aventis, Frankfurt, Germany), 仅举几例。具有皮下递送本发明的药物组合物的应用的一次性笔式递送装置的实例包括但不限于SOLOSTAR<sup>TM</sup> pen (sanofi-aventis), FLEXPEN<sup>TM</sup> (Novo Nordisk) 和KWIKPEN<sup>TM</sup> (Eli Lilly), SURECLICK<sup>TM</sup> Autoinjector (Amgen, Thousand Oaks, CA), PENLETT<sup>TM</sup> (Haselmeier, Stuttgart, Germany), EPIPEN (Dey, L.P.) 和HUMIRAT<sup>TM</sup> Pen (Abbott Labs, Abbott Park IL), 仅举几例。

[0243] 在某些情况下,药物组合物可以在控释系统中递送。在一个实施方案中,可以使用泵(参见Langer,同上;Sefton,CRC Crit.Ref.Biomed.Eng.14:201(1987))。在另一个实施方案中,可以使用聚合物材料;参见,Medical Applications of Controlled Release, Langer和Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Raton, Florida。在又一个实施方案中,控释系统可以放置在组合物的靶标附近,因此仅需要全身剂量的一小部分(参见,例如, Goodson, 1984, in Medical Applications of Controlled Release, 同上, vol. 2, pp. 115-138)。Langer, Science 249:1527-1533 (1990) 的综述中讨论了其他控释系统。

[0244] 可注射制剂可包括用于静脉内、皮下、皮内和肌肉内注射、滴注等的剂型。这些可注射制剂可通过公知的方法制备。例如,可注射制剂可以通过例如将上述抗体或其盐溶解、悬浮或乳化在常规用于注射的无菌水性介质或油性介质中来制备。作为用于注射的水性介质,例如有生理盐水、含有葡萄糖和其他助剂等的等渗溶液,其可以与适当的增溶剂如醇(例如乙醇)、多元醇(例如,丙二醇、聚乙二醇)、非离子表面活性剂[例如,聚山梨醇酯80、HCO-50(氢化蓖麻油的聚氧乙烯(50摩尔)加合物)]等组合使用。作为油性介质,使用例如芝麻油、大豆油等,其可以与增溶剂如苯甲酸苄酯、苯甲醇等组合使用。这样制备的注射剂优选填充在适当的安瓿中。

[0245] 有利地,将上述用于口服或肠胃外使用的药物组合物制备成适于配合一定剂量活性成分的单位剂量的剂型。单位剂量的这种剂型包括例如片剂、丸剂、胶囊剂、注射剂(安瓿)、栓剂等。包含的上述抗体的量通常为单位剂量的每剂型约5-约500mg;特别地在注射形

式中,优选上述抗体以约5-约100mg包含和对于其他剂型,以约10-约250mg包含。

[0246] 通过以下实施例进一步说明本发明,这些实施例不应解释为限制。本申请中引用的所有参考文献、专利和公开的专利申请的全部内容以及附图和序列表在此引入作为参考。

[0247] 实施例

[0248] 实施例1.Gremlin 1结合蛋白

[0249] 美国专利公开号2016/0024195 (其全部内容通过引用在此并入) 描述了适用于本发明的嵌合和全人抗-GREM1抗体(即,具有人可变结构域和人恒定结构域的抗体)的产生和表征。例如,获得了几种抗-GREM1抗体,其作为交叉反应性和嵌合的抗体(即,具有人可变结构域和小鼠恒定结构域的抗体)包括,并且包括命名为H1M2907N、H2M2780N、H2M2782N、H2M2783N、H4H2783N2、H2M2784N、H2M2785N、H2M2786N、H2M2889N、H2M2890N、H2M2891N、H2M2892N、H2M2895N、H2M2897N、H2M2898N、H2M2899N、H2M2901N、H2M2906N、H2M2926N、H3M2788N和H3M2929N的那些抗体。

[0250] 还获得了另外的全人抗-GREM1抗体,且包括命名如下的那些抗体:H4H6232P、H4H6233P、H4H6236P、H4H6238P、H4H6240P、H4H6243P、H4H6245P、H4H6246P、H4H6248P、H4H6250P、H4H6251P、H4H6252S、H4H6256P、H4H6260P、H4H6269P和H4H6270P。

[0251] 表1给出了适用于本发明方法的对人GREM1特异性的选定抗体的重链和轻链可变区氨基酸序列对及其相应抗体标识。抗体通常根据以下命名法在本文中提及:Fc前缀(例如“H4H”、“H1M”、“H2M”),然后是数字标识(例如,如表1中所示的“2907”),接着是“P”或“N”后缀。因此,根据该命名法,抗体可以被称为例如“H1H2907”。本文使用的抗体名称上的H4H、H1M和H2M前缀表示抗体的特定Fc区。例如,“H2M”抗体具有小鼠IgG2Fc,而“H4H”抗体具有人IgG4Fc。如本领域普通技术人员所理解的,H1M或H2M抗体可以转化为H4H抗体,反之亦然,但无论如何,由表1中所示的数字标识指明的可变结构域(包括CDR)保持相同。具有相同数字抗体名称但字母后缀N、B或P不同的抗体是指具有CDR序列相同的重链和轻链但落在CDR序列之外的区域(即,框架区域)中的序列具有变异的抗体。因此,特定抗体的N、B和P变体在其重链和轻链可变区内具有相同的CDR序列,但在它们的框架区内彼此不同。

[0252] 表1

[0253]

	SEQ ID NOs:							
抗体名称	HCVR	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCVR	LCDR1	LCDR2	LCDR3
2907N	2	4	6	8	10	12	14	16
2780N	18	20	22	24	26	28	30	32
2782N	34	36	38	40	42	44	46	48
2783N	50	52	54	56	58	60	62	64
2783N2	66	68	70	72	74	76	78	80
2784N	82	84	86	88	90	92	94	96
2785N	98	100	102	104	106	108	110	112

[0254]

2786N	114	116	118	120	122	124	126	128
2889N	130	132	134	136	138	140	142	144
2890N	146	148	150	152	154	156	158	160
2891N	162	164	166	168	170	172	174	176
2892N	178	180	182	184	186	188	190	192
2895N	194	196	198	200	202	204	206	208
2897N	210	212	214	216	218	220	222	224
2898N	226	228	230	232	234	236	238	240
2899N	242	244	246	248	250	252	254	256
2901N	258	260	262	264	266	268	270	272
2906N	274	276	278	280	282	284	286	288
2926N	290	292	294	296	298	300	302	304
2788N	306	308	310	312	314	316	318	320
2929N	322	324	326	328	330	332	334	336
6232P	338	340	342	344	346	348	350	352
6233P	354	356	358	360	362	364	366	368
6236P	370	372	374	376	378	380	382	384
6238P	386	388	390	392	394	396	398	400
6240P	402	404	406	408	410	412	414	416
6243P	418	420	422	424	426	428	430	432
6245P	434	436	438	440	442	444	446	448
6246P	450	452	454	456	458	460	462	464
6248P	466	468	470	472	474	476	478	480
6250P	482	484	486	488	490	492	494	496
6251P	498	500	502	504	506	508	510	512
6252P	514	516	518	520	522	524	526	528
6256P	530	532	534	536	538	540	542	544
6260P	546	548	550	552	554	556	558	560
6269P	562	564	566	568	570	572	574	576
6270P	578	580	582	584	586	588	590	592

[0255] 实施例2. 抗-Gremlin-1抗体治疗在小鼠慢性缺氧模型中恢复肺动脉直径且恢复右心室心功能



[0256] 为了评估抗-gremlin-1抗体H4H6245P2在肺动脉高血压中的作用,使用慢性缺氧诱导的肺动脉高血压小鼠模型进行了两项独立的研究。

[0257] 以下材料和方法用于这些研究。

[0258] 材料和方法

[0259] 小鼠

[0260] 对于这两项研究,使用11至13周龄的Taconic C57BL/6小鼠。将小鼠按重量分成处理组,使得不同组间的起始体重相似。选择笼子以保持在约21%O<sub>2</sub>(常压常氧)或置于10%O<sub>2</sub>(常压低氧)室(改良的3'半刚性隔离器单元,Charles River)中,通过调节对稳定的室内空气进气的N<sub>2</sub>流保持低O<sub>2</sub>水平。

[0261] 对于第一项研究(研究1),从第14天开始给小鼠施用药物或盐水。将饲养在常压常氧笼中的一组小鼠(n=10)以5mL/kg皮下施用盐水,每周两次,持续两周,而将在常压低氧笼中饲养的小鼠分成3个处理组,包括每周两次用5mL/kg盐水皮下处理两周的一组小鼠(n=10),每周两次皮下施用25mg/kg的同种型对照抗体持续两周的一组小鼠(n=10),和每周两次用抗-Gremlin-1抗体H4H6245P2以25mg/kg皮下处理持续两周的一组小鼠(n=10)。

[0262] 对于第二项研究(研究2),从第14天开始给小鼠施用药物或盐水。将在常压常氧笼中饲养的一组小鼠(n=10)每周两次以5mL/kg皮下施用盐水,持续四周,而将饲养在常压低氧笼中的小鼠分成5个处理组,包括每周两次以5mL/kg用盐水皮下处理4周的一组小鼠(n=10),每周两次皮下施用25mg/kg的同种型对照抗体持续4周的一组小鼠(n=10),每周两次用抗-Gremlin-1抗体H4H6245P2以10mg/kg皮下处理持续4周的一组小鼠(n=10),每周两次用抗-Gremlin-1抗体H4H6245P2以25mg/kg皮下处理持续4周的一组小鼠(n=9),和每周两次用抗Gremlin-1抗体H4H6245P2以40mg/kg皮下处理持续四周的一组小鼠(n=10)。

[0263] 表2中提供了研究1和研究2的给药时间表。

[0264] 表2. 小鼠慢性缺氧模型研究中的治疗性给药和治疗方案

[0265]

研究 1: 4 周慢性缺氧, 给药在缺氧 14 天后开始						
组	条件	治疗	剂量	频率	途径	小鼠数/组 “n”大小
1	常压常氧	盐水	5 mL/kg	2x/wk	SC	10
2	常压低氧	盐水	5 mL/kg	2x/wk	SC	10
3	常压低氧	同种型对照抗体	25 mg/kg	2x/wk	SC	10
4	常压低氧	抗-Gremlin-1 抗体	25 mg/kg	2x/wk	SC	10
研究 2: 6 周慢性缺氧, 给药在缺氧 14 天后开始						
组	条件	治疗	剂量	频率	途径	“n”大小
1	常压常氧	盐水	5 mL/kg	2x/wk	SC	10
2	常压低氧	盐水	5 mL/kg	2x/wk	SC	10
3	常压低氧	同种型对照抗体	25 mg/kg	2x/wk	SC	10
4	常压低氧	抗-Gremlin-1 抗体	10 mg/kg	2x/wk	SC	10
5	常压低氧	抗-Gremlin-1 抗体	25 mg/kg	2x/wk	SC	9
6	常压低氧	抗-Gremlin-1 抗体	40 mg/kg	2x/wk	SC	10

[0266] SC=皮下

[0267] 超声评估和分析

[0268] 在每项研究的最后一天,使用高频超声系统 (Vevo 2100,VisualSonics) 在每只小鼠中评估肺动脉大小及右心室功能和尺寸。为了评估,将小鼠麻醉(使用1.5%异氟烷,速率为1.0cc/mL医用级空气),并用直肠温度探针监测其温度和用加热平台 (MouseMonitorS, Indus Instruments) 和加温灯保持在约37℃。使用亮度模式 (B-模式) 和运动模式 (M-模式) 成像。使用小鼠心脏横截面的B-模式成像来确定肺动脉瓣水平处的肺动脉截面积 (PA CSA)。M-模式成像用于确定脉冲波速度时间积分 (VTI), 其源自通过肺动脉的血流的代表性多普勒描记的曲线下面积。从PA CSA和VTI的乘积计算右心室心搏量 (RV SV)。从SV和心率 (HR) 的乘积计算右心室心输出量 (RV CO)。M-模式成像用于确定舒张期和收缩期中的右心室游离壁 (RVFW) 厚度。在右心室压评估之前将动物放回其居住笼中。

[0269] 右心室压评估

[0270] 随后评估所有处理组的右心室压。用异氟烷麻醉小鼠,并使用加热平台 (Heated Hard Pad 1,Braintree Scientific) 和循环热水泵 (T/Pump Classic,Gaymar Industries) 将其保持在约37℃。通过在右颈总动脉和右颈静脉上脱毛来准备每只小鼠的颈部区域用于手术。进行切开并小心分离右颈静脉以免损伤颈动脉和/或迷走神经。将一段5-0丝线缝合线置于分离的颈静脉下以允许血管头向回缩,然后使用30号针将一个孔引入颈静脉中。将压力导管 (Micro-尖端导管换能器SPR-1000,Millar Instruments,Inc.) 插入颈静脉的开口中并经过右心房推进到右心室中。将导管连接到压力/体积仪 (MPVS-300, Millar Instruments,Inc.), 其测量心率以及舒张和收缩期右心室压。使用数据采集系统 (PowerLab 4/35,ADInstruments) 数字地获取这些参数。LabChart Pro7.0软件 (ADInstruments) 用于分析右心室压。读数从压力描记的60秒间隔 (在记录2分钟之后以允

许压力稳定)量化。分析的参数是右心室收缩压(RVSP)、心率(HR)和右心室压升高率( $dP/dt_{max}$ )。

[0271] 血清/组织收集和右心室肥大的评估

[0272] 完成右心室压测量后,取出导管并处死每只动物。打开腹腔并从腔静脉抽取血液用于血细胞比容评估和血清收集。然后打开胸腔,且右肺的中叶用5-0丝线缝合线结扎,切除,置于RNA later (Sigma-Aldrich, cat#R0901)中,并在24小时后在 $-80^{\circ}\text{C}$ 下冷冻。从每只动物切除心脏,并且小心地将右心室(RV)从左心室和隔膜(LV+S)切除。将两片心脏组织分别在微量天平(AJ000, Mettler)上称重以计算RV肥大指数 $[RV/(LV+S); \text{Fulton Index}]$ 。

[0273] 来自每个处理组的一半动物用磷酸盐缓冲溶液(PBS, pH 7.4)以20-25mmHg灌注肺,然后用10%中性缓冲福尔马林(NBF)固定。在组织处理和石蜡包埋之前,将肺保持于10%NBF中24小时和然后置于70%乙醇中至少48小时。对于未进行肺的灌注-固定的动物,在切除之前将右下叶用5-0丝线缝合线结扎,称重并在液氮中冷冻。

[0274] 结果

[0275] Gremlin-1抑制恢复慢性缺氧中的肺动脉直径

[0276] 在研究1中,小鼠心脏横截面的B-模式超声成像显示,与常氧盐水处理的小鼠相比,暴露于缺氧4周使盐水处理小鼠中的PA CSA降低 $\sim 28\%$ (表3)。用同种型对照抗体治疗没有显著影响缺氧盐水处理小鼠中观察到的PA CSA值。用抗-Gremlin-1抗体治疗导致PA CSA大小比缺氧同种型对照抗体治疗小鼠测量的大 $\sim 46\%$ ,并且来自缺氧抗-Gremlin-1治疗组的这一计算的PA CSA与常氧盐水处理的小鼠组的相似。因此,抗-Gremlin-1抗体能够恢复缺氧中的肺动脉直径。

[0277] 在研究2中,小鼠心脏横截面的B-模式超声成像显示,相对于常氧盐水处理的小鼠,6周的缺氧暴露在盐水处理的小鼠中使PA CSA降低 $\sim 32\%$ (表3)。同种型对照抗体治疗的动物的PA CSA值与缺氧中的盐水处理相似。用10mg/kg较低浓度的抗-Gremlin-1抗体治疗导致计算的PA CSA值比同种型对照抗体治疗的计算值大21%(显著)。较高浓度(25和40mg/kg)的抗-Gremlin-1导致PA CSA值与常氧盐水处理小鼠中测量的相似,并且显著大于同种型对照抗体处理。这些结果证明了抗-Gremlin-1抗体对解决由慢性缺氧诱导的肺动脉直径变化的剂量依赖性的作用。

[0278] Gremlin-1抑制恢复右心室心功能

[0279] 在研究1中,脉冲波VTI的超声M-模式成像显示,在暴露于慢性缺氧的动物中通过肺动脉的血流的速度没有显著差异(最高5%增加)(数据未显示)。如表3所示,盐水-和同种型对照-处理的小鼠两者的计算的右心室搏出量(VTI和PA CSA的乘积)在暴露于缺氧时显著降低23-30%。用抗-Gremlin-1抗体治疗导致右心室搏出量的降低逆转到与常氧盐水治疗的小鼠相似的值。这意味着Gremlin-1抑制可以恢复缺氧中的搏出量。心率(其被测量并发现各组之间没有显著差异)用于确定右心室心输出量。相对于常氧盐水处理的小鼠,发现暴露于慢性缺氧的动物中的右心室心输出量显著降低21%。与低氧同种型对照抗体治疗相比,低氧抗-Gremlin-1治疗小鼠的测量的心输出量值高大约48%;该值比常氧盐水处理组的测量值高7%,表明Gremlin-1抑制恢复了缺氧中的心输出量。总的来说,这些超声结果表明慢性缺氧中的抗-Gremlin-1抗体治疗改善心脏搏出量和心输出量,而具有最小的心率变化。

[0280] 在研究2中,脉冲波VTI的超声M-模式成像显示,在常氧与低氧条件下用盐水治疗的动物通过肺动脉的血流速度没有显著差异(最高11%增加)。如表3所示,与常氧小鼠相比时,缺氧使盐水处理动物的搏出量降低32%。与低氧盐水治疗组相比,同种型对照治疗组的计算搏出量大16%(非显著的),且由于这一点,与用10或40mg/kg抗-Gremlin-1抗体治疗的动物的值的比较不是统计学显著的,尽管该值比低氧盐水处理组的值高26-41%并且与常氧盐水处理组中的值相当。用25mg/kg的抗-Gremlin-1抗体治疗导致平均搏出量与常氧盐水治疗小鼠的计算值相似,并且这些值显著大于同种型对照抗体治疗的计算值38%(表3)。测量心率并发现在不同条件之间是相当的。在盐水治疗组中,6周的慢性缺氧使右心室心输出量降低35%,并且使用同种型对照抗体对恢复心输出量没有影响(与常氧盐水相比降低27%)。使用10mg/kg抗-Gremlin-1抗体增加缺氧中的心输出量(超过同种型对照抗体治疗的测量值15%)但比常氧盐水处理小鼠中发现的值低16%。使用25或40mg/kg的抗-Gremlin-1抗体显示出比用同种型对照抗体处理高30-35%并且与常氧盐水处理的小鼠中发现的值相当的心输出量增加的益处。总的来说,这些数据表明,在慢性缺氧中使用高剂量(25或40mg/kg)的抗-Gremlin-1抗体改善心脏功能。

[0281] 表3:在每项研究结束时测量的平均肺动脉截面积(PA CSA)、搏出量、心率和右心室心输出量

[0282]

研究 1						
组	条件	治疗	PA CSA (mm <sup>2</sup> ) (平均值±SEM)	搏出量(uL) (平均值±SEM)	心率(心跳/min) (平均值±SEM)	右心室心输出量(mL/min) (平均值±SEM)
1	常压 常氧	盐水	1.817±0.085	40.64±1.69	464.2±9.5	18.84±0.83
2	常压 低氧	盐水	1.315±0.052 ****	31.26±1.09 *	475.1±16.7	14.89±0.82 *
3	常压 低氧	同种型对照抗体	1.213±0.039	28.55±2.14	481.7±20.5	13.53±0.84
4	常压 低氧	抗-Gremlin-1抗体	1.770±0.058 ####	40.24±3.51 ##	500.6±12.7	20.09±1.68 ###
研究 2						
组	条件	治疗	PA CSA (mm <sup>2</sup> ) (平均值±SEM)	搏出量(uL) (平均值±SEM)	心率(心跳/min) (平均值±SEM)	右心室心输出量(mL/min) (平均值±SEM)
1	常压 常氧	盐水	1.711±0.0392	34.86±2.66	632.9±7.3	22.06±1.68
2	常压 低氧	盐水	1.169±0.0269 ****	23.80±1.89 **	612.9±27.1	14.25±0.86 ***
3	常压 低氧	同种型对照抗体	1.205±0.0281	27.51±1.93	588.4±18.7	16.07±1.06
4	常压 低氧	抗-Gremlin-1抗体(10 mg/kg)	1.459±0.0536 ##	30.57±1.63	610.3±23.8	18.59±1.18
5	常压 低氧	抗-Gremlin-1抗体(25 mg/kg)	1.718±0.0863 #####	38.09±1.89 ##	572.7±24.9	21.68±1.21 <sup>#</sup>
6	常压 低氧	抗-Gremlin-1抗体(40 mg/kg)	1.727±0.0640 ####	33.61±2.76	631.4±14.4	21.01±1.51 <sup>#</sup>

[0283] 具有Sidak's多重比较的单因素ANOVA检验: \*、\*\*、\*\*\*、\*\*\*\*P<0.05、0.01、0.001、0.0001相对于常压常氧盐水治疗; #、##、###、####P<0.01、0.001、0.0001相对于常压低氧同种型对照治疗。

[0284] 实施例3. 抗-Gremlin-1抗体治疗在肺动脉高血压的Sugen 5416/慢性缺氧小鼠模

型中恢复肺动脉直径

[0285] 为了进一步评价抗-GREM1抗体H4H6245P2在治疗肺动脉高血压中的功效,使用了血管内皮生长因子受体拮抗剂Sugen 5416/慢性缺氧小鼠模型。

[0286] 以下材料和方法用于该研究。

[0287] 材料和方法

[0288] 小鼠

[0289] 使用11至13周龄的Taconic C57BL/6小鼠。将小鼠按重量分成处理组使得不同组的起始体重相似。选择笼子以保持在约21%O<sub>2</sub>(常压常氧)下或置于10%O<sub>2</sub>(常压低氧)室(改良的3'半刚性隔离器单元,Charles River)中,通过调节到稳定的室内空气进气的N<sub>2</sub>流保持低O<sub>2</sub>水平。从第21天开始给小鼠施用Sugen5416(Sigma,Cat#S8442;VEGFR抑制剂,每周以20mg/kg皮下注射,6周)和药物或盐水。将饲养在常压常氧笼中的一组小鼠(n=10)皮下施用5mL/kg盐水,每周两次,持续3周,而将常压低氧笼中的小鼠分成5个处理组,包括每周两次用5mL/kg盐水皮下处理三周的一组小鼠(n=10),每天口服施用300mg/kg波生坦(Sequoia Research Products Cat SRP02325b)持续三周的一组小鼠(n=9),每周两次皮下施用25mg/kg同种型对照抗体持续三周的一组小鼠(n=10),每周两次用抗-Gremlin-1抗体以25mg/kg皮下治疗持续三周的一组小鼠(n=10),每周两次用抗-Gremlin-1抗体以25mg/kg皮下治疗持续三周并每天口服施用300mg/kg波生坦持续三周的一组小鼠(n=9)。表4中显示了小鼠组的实验给药和治疗方案。

[0290] 表4:Sugen5416/慢性缺氧小鼠模型研究中各组的的治疗性给药和治疗方案

[0291]

研究 3: 6 周的 Sugen5416/缺氧, 给药在缺氧中 21 天后开始。						
组	条件	治疗	剂量	频率	途径	"n"大小
1	常压常氧+ Sugen5416 (20 mg/kg SC, 每周)	盐水	5 mL/kg	2x/wk	SC	10
2	常压低氧+ Sugen5416 (20 mg/kg SC, 每周)	盐水	5 mL/kg	2x/wk	SC	10
3	常压低氧+ Sugen5416 (20 mg/kg SC, 每周)	波生坦	300 mg/kg	每日	PO	9
4	常压低氧+ Sugen5416 (20 mg/kg SC, 每周)	同种型对照抗体	25 mg/kg	2x/wk	SC	10
5	Sugen5416 20 mg/kg SC, 每周 常压低氧	抗-Gremlin-1 抗体	25 mg/kg	2x/wk	SC	10
6	常压低氧+ Sugen5416 (20 mg/kg SC, 每周)	抗-Gremlin-1 抗体+ 波生坦	Ab: 25 mg/kg 波生坦: 300 mg/kg	Ab: 2x/wk 波生坦: 每日	Ab: SC 波生坦: PO	9

[0292] SC=皮下

[0293] PO=口服

[0294] 超声评估和分析

[0295] 在研究的最后一天,使用高频超声系统 (Vevo 2100,VisualSonics) 在每只小鼠中评估肺动脉大小及右心室功能和尺寸。为了评估,将小鼠麻醉(使用1.5%异氟烷,速率为1.0cc/mL医用级空气),且用直肠温度探针监测其温度且用加热平台(MouseMonitorS, Indus Instruments)和加温灯保持在约37℃。使用亮度模式(B-模式)和运动模式(M-模式)成像两者。使用小鼠心脏横截面的B-模式成像来确定肺动脉瓣水平处的肺动脉截面积(PA CSA)。M-模式成像用于确定脉冲波速度时间积分(VTI),其来自通过肺动脉的血流的代表性多普勒描记的曲线下面积。从PA CSA和VTI的乘积计算右心室搏出量(RV SV)。从SV和心率(HR)的乘积计算右心室心输出量(RV CO)。M-模式成像用于确定舒张期和收缩期中的右心室游离壁(RVFW)厚度。在右心室压评估之前将动物放回其居住笼中。

[0296] 右心室压评估

[0297] 随后评估所有处理组的右心室压。用异氟烷麻醉小鼠,并使用加热平台(Heated Hard Pad 1,Braintree Scientific)和循环热水泵(T/Pump Classic,Gaymar Industries)将其保持在约37℃。通过使右侧颈总动脉和右颈静脉脱毛将每只小鼠的颈部区域准备用于手术。进行切开并小心地分离右颈静脉以免损伤颈动脉和/或迷走神经。将一段5-0丝线缝合线置于分离的颈静脉下以允许血管的头向回缩,然后使用30号针将孔引入颈静脉中。将压力导管(Micro-尖端导管换能器SPR-1000,Millar Instruments,Inc.)插入颈静脉的开口中并经过右心房推进到右心室中。将导管连接到压力/体积仪器(MPVS-300, Millar Instruments,Inc.),其测量心率以及舒张和收缩期右心室压。使用数据采集系统(PowerLab 4/35,ADInstruments)数字地获取这些参数。LabChart Pro7.0软件(ADInstruments)用于分析右心室压。读数从压力描记的60秒间隔(在记录2分钟之后以允许压力稳定)量化。分析的参数是右心室收缩压(RVSP)、心率(HR)和右心室压力升高率( $dP/dt \max$ )。

[0298] 血清/组织收集和右心室肥大的评估

[0299] 完成右心室压力测量后,取出导管并处死每只动物。打开腹腔并从腔静脉抽取血液用于血细胞比容评估和血清收集。然后打开胸腔,右肺的中叶用5-0丝线缝合线结扎,切除,置于RNA的(Sigma-Aldrich,cat#R0901)中,和24小时后在-80℃下冷冻。从每只动物切除心脏,并且右心室(RV)小心地从左心室和隔膜(LV+S)切除。将两片心脏组织分别在微量天平(AJ000,Mettler)上称重以计算RV肥大指数[RV/(LV+S);Fulton Index]。

[0300] 来自每个处理组的一半动物用磷酸盐缓冲溶液(PBS,pH 7.4)在20-25mmHg下灌注肺,然后用10%中性缓冲福尔马林(NBF)固定。在组织处理和石蜡包埋之前,将肺保持于10%NBF中24小时,然后置于70%乙醇中至少48小时。对于未进行肺的灌注-固定的动物,右下叶在切除之前用5-0丝线缝合线结扎,称重并在液氮中冷冻。

[0301] 结果

[0302] Gremlin-1抑制恢复Sugen5416/缺氧中的肺动脉直径。

[0303] 如表5中所示,小鼠心脏横截面的B-模式超声成像显示,在盐水处理的小鼠中6周Sugen5416/缺氧暴露使PA CSA降低29%(与常氧小鼠相比)。在缺氧中,同种型对照抗体处理的动物的PA CSA值与盐水处理的相似。内皮素受体拮抗剂波生坦的使用导致PA CSA值比

低氧盐水处理组(显著)高约43%，但仍然与常氧中测量的相似。类似地，使用抗-Gremlin-1抗体导致PA CSA值比在同种型对照抗体治疗组中测量的值显著更高(28%)，但仍然与在常氧盐水处理的小鼠中观察到的值相似。然而，使用波生坦和抗-Gremlin-1抗体的组合对PA CSA几乎没有影响，并且与缺氧中盐水或同种型对照抗体治疗发现的值相似。

[0304] 表5:在研究结束时治疗组的平均肺动物截面积(PA CSA)、博出量和右心室心输出量

[0305]

组	条件	治疗	PA CSA (mm <sup>2</sup> ) (Ave±SEM)	博出量(ul) (Ave±SEM)	心率(心跳 /min) (Ave±SEM)	右心室心输 出量(ml/min) (Ave±SEM)
1	常压常氧+ Sugen5416 (20 mg/kg SC, 每周)	盐水	1.683±0.063	32.31±2.20	443.0±11.7	14.20±0.93
2	常压低氧+ Sugen5416 (20 mg/kg SC, 每周)	盐水	1.202±0.062 **	23.09±1.61	501.7±22.4	11.43±0.71
3	常压低氧 + Sugen5416 (20 mg/kg SC, 每周)	波生坦	1.724±0.074 %%%	35.51±3.22 %%	509.7±18.9	17.81±1.46 %%
4	常压低氧 + Sugen5416 (20 mg/kg SC, 每周)	同种型 对照抗 体	1.226±0.051	21.71±2.39	553.7±19.6	11.81±1.16

[0306]

5	Sugen5416 20 mg/kg SC, 每周 常压低氧	抗 -Gremlin -1 抗体	1.565±0.147 #	30.23±3.71	524.7±18.3	16.19±2.22
6	常压低氧 + Sugen5416 (20 mg/kg SC, 每周)	抗 -Gremlin -1 抗体+ 波生坦	1.227±0.075	23.14±1.62	511.0±14.8	11.92±01.00

[0307] 具有Sidak's多重比较的单因素ANOVA检验:\*\*P<0.01vs.常压常氧盐水-治疗;%%、%%%P<0.01、0.001vs.常压低氧盐水治疗;#P<0.05vs.常压低氧同种型对照抗体治疗。

[0308] 等同

[0309] 本领域技术人员会认识到或能够仅使用常规试验确定本文中所描述的具体实施方案的许多等同物。这样的等同物旨在被以下权利要求的范围所涵盖。



## 序列表

<110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

<120> 抗-GREMLIN-1 (GREM1)抗体及其用于治疗肺动脉高血压的使用方法

<130> 118003-28820

<140>

<141>

<150> 62/380, 562

<151> 2016-08-29

<160> 595

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 357

<212> DNA

<213> 人工序列

[0001]

<220>

<223> 合成的

<400> 1

```
caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tctgtgcag cgtctggatt caccttcagc agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatt atatggaatg atggaagtaa taaatactat 180
gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagcca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaagac acggctgtgt attactgtgc gagagacgga 300
ctggaacctg atgcttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ttcttca 357
```

<210> 2

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 2

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

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

<210> 3  
<211> 24  
<212> DNA  
<213> 人工序列

[0002]

<220>  
<223> 合成的

<400> 3  
ggattcacct tcagcagcta tggc

24

<210> 4  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 4  
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly  
1 5

<210> 5  
<211> 24  
<212> DNA

	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 5	
	atatggaatg atggaagtaa taaa	24
	<210> 6	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 6	
	Ile Trp Asn Asp Gly Ser Asn Lys	
	1 5	
[0003]	<210> 7	
	<211> 36	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 7	
	gcgagagacg gactggaacc tgatgctttt gatatac	36
	<210> 8	
	<211> 12	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 8	
	Ala Arg Asp Gly Leu Glu Pro Asp Ala Phe Asp Ile	
	1 5 10	

<210> 9  
 <211> 324  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成的

<400> 9  
 gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60  
 ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcttcttag cctggtacca acagaaacct 120  
 ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180  
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240  
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggcctccgta cacttttggc 300  
 caggggacca agctggagat caaa 324

<210> 10  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

[0004] <220>  
 <223> 合成的

<400> 10  
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1 5 10 15  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Phe  
 20 25 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro  
 85 90 95  
 Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 11  
 <211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 11

cagagtgtta gcagcttc

18

<210> 12

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 12

Gln Ser Val Ser Ser Phe

1

5

[0005]

<210> 13

<211> 9

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 13

gatgcatcc

9

<210> 14

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 14

Asp Ala Ser

1

<210> 15  
<211> 30  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 15  
cagcagcgta gcaactggcc tccgtacact

30

<210> 16  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 16  
Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro Tyr Thr  
1 5 10

[0006]

<210> 17  
<211> 360  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 17  
gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggcggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60  
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt acctacagca tgaactgggt ccgccagget 120  
ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagtg gtagtagtta catatactac 180  
acagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240  
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagattcggg 300  
agctactact acttcggttt cgacgtcttg ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctca 360

<210> 18

<211> 120  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成的

<400> 18  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr  
 20 25 30  
 Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Ser Ile Ser Ser Gly Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Thr Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Phe Gly Ser Tyr Tyr Tyr Phe Gly Phe Asp Val Trp Gly Gln  
 100 105 110  
 [0007] Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 19  
 <211> 24  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成的

<400> 19  
 ggattcacct tcagtaccta cagc

24

<210> 20  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成的

	<400> 20	
	Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ser	
	1 5	
	<210> 21	
	<211> 24	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 21	
	attagtagtg gtagtagtta cata	24
	<210> 22	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
[0008]	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 22	
	Ile Ser Ser Gly Ser Ser Tyr Ile	
	1 5	
	<210> 23	
	<211> 39	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 23	
	gcgagattcg ggagctacta ctacttcggt ttcgacgtc	39
	<210> 24	
	<211> 13	
	<212> PRT	



<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 24

Ala Arg Phe Gly Ser Tyr Tyr Tyr Phe Gly Phe Asp Val

1

5

10

<210> 25

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 25

gacatccaga tgaccagtc tccatectcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
atcacttgcc gggcgagtc gggcattagc aattatttag cctggatatca gcagaaacca 120  
gggaaagtgc ctaaactcct gatcttttct gcatccactt tgcaatcagg ggtcccatct 180  
cggttcagtg gcagtggatc tgggccagat ttcactctca ccgtcagcag cctgcagcct 240  
gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaag tataacagtg ccccatcgc ttctcgccct 300  
gggaccaaag tggatatcaa a 321

[0009]

<210> 26

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 26

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15  
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr  
20 25 30  
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45  
Phe Ser Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60  
Ser Gly Ser Gly Pro Asp Phe Thr Leu Thr Val Ser Ser Leu Gln Pro

65	70	75	80
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Phe			
	85	90	95
Ala Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys			
100	105		

&lt;210&gt; 27

&lt;211&gt; 18

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 27

cagggcatta gcaattat

18

&lt;210&gt; 28

&lt;211&gt; 6

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

[0010]

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 28

Gln Gly Ile Ser Asn Tyr

1

5

&lt;210&gt; 29

&lt;211&gt; 9

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 29

tctgcatcc

9

&lt;210&gt; 30

&lt;211&gt; 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 30

Ser Ala Ser

1

<210> 31

<211> 27

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 31

caaaagtata acagtgtcccc attcgct

27

[0011]

<210> 32

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 32

Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Phe Ala

1

5

<210> 33

<211> 354

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 33

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ctggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agttatagca tgaactgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc ataagtagta gtagtaatta cataaactac 180  
 gcagactcta ttaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactatat 240  
 ctacaaatga acagcctgag agccgaggat acggctgtgt attactgtgc gagagttaat 300  
 tgggactacc cctttgactg ctggggccgg ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 34

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 34

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

[0012]

<210> 35

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 35

ggattcacct tcagtagtta tagc

24

	<210> 36	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 36	
	Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser	
	1 5	
	<210> 37	
	<211> 24	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
[0013]	<400> 37	
	ataagtagta gtagtaatta cata	24
	<210> 38	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 38	
	Ile Ser Ser Ser Ser Asn Tyr Ile	
	1 5	
	<210> 39	
	<211> 33	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	

<223> 合成的

<400> 39

gcgagagtta attgggacta cccctttgac tgc

33

<210> 40

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 40

Ala Arg Val Asn Trp Asp Tyr Pro Phe Asp Cys

1

5

10

<210> 41

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

[0014]

<220>

<223> 合成的

<400> 41

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
atcacttgcc gggcgagtca ggacattaga cattatntag tctggatca gcagaaacca 120  
gggaaagtgc ctaagtcct gatctatgct gcatccactt tgcaatcagg ggtcccatct 180  
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcattctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaag tataacagtg ccccatcac tttcggcct 300  
gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 42

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 42

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

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

&lt;210&gt; 43

&lt;211&gt; 18

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

[0015] &lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 43

caggacatta gacattat

18

&lt;210&gt; 44

&lt;211&gt; 6

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 44

Gln Asp Ile Arg His Tyr

1

5

&lt;210&gt; 45

&lt;211&gt; 9

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

	<220> <223> 合成的	
	<400> 45 gctgcatcc	9
	<210> 46 <211> 3 <212> PRT <213> 人工序列	
	<220> <223> 合成的	
	<400> 46 Ala Ala Ser 1	
[0016]	<210> 47 <211> 27 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 合成的	
	<400> 47 caaaagtata acagtgcgcc attcact	27
	<210> 48 <211> 9 <212> PRT <213> 人工序列	
	<220> <223> 合成的	
	<400> 48 Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Phe Thr 1 5	
	<210> 49	



&lt;211&gt; 366

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 49

```

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttttagc agctatgtca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagcggaa gtggtggttag cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gtccaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240
ctgcaaataa atagcctgag agccgaggac acggccatat attattgtgc gaaaggggat 300
atagcagcaa ttgtctttga tgcttttgat atctggggcc aaggacagc ggtcaccgtc 360
tcttca
366

```

&lt;210&gt; 50

&lt;211&gt; 122

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

[0017]

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 50

```

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

```

&lt;210&gt; 51

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 51

ggattcacct ttagcagcta tgtc

24

<210> 52

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 52

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Val

1

5

[0018]

<210> 53

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 53

attagcggaa gtggtggtag caca

24

<210> 54

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 54

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr

1 5

<210> 55

<211> 45

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 55

gcgaaagggg atatagcagc aattgtcttt gatgcitttg atatc 45

<210> 56

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

[0019]

<400> 56

Ala Lys Gly Asp Ile Ala Ala Ile Val Phe Asp Ala Phe Asp Ile

1 5 10 15

<210> 57

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 57

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
atcacttgcc aggcgagtc ggacattagc agctgtttaa attggtatca acacaaacca 120  
gggaaagccc ctaagtcct gatctacgat gcacccattt tggaacagc ggtcccatca 180  
aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttacttttca ccatcagcag cctgcagcct 240  
gaagatattg caacatatta ctgtcaacag tatgataatc tcccgtacac ttttgccag 300  
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 58

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 58

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

1

5

10

15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Cys

20

25

30

Leu Asn Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35

40

45

Tyr Asp Ala Ser Tyr Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50

55

60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65

70

75

80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Tyr

85

90

95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

105

[0020]

<210> 59

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 59

caggacatta gcagctgt

18

<210> 60

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 60

	Gln Asp Ile Ser Ser Cys	
	1 5	
	<210> 61	
	<211> 9	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 61	
	gatgcatcc	9
	<210> 62	
	<211> 3	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
[0021]	<223> 合成的	
	<400> 62	
	Asp Ala Ser	
	1	
	<210> 63	
	<211> 27	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 63	
	caacagtatg ataatctccc gtacact	27
	<210> 64	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 64

Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Tyr Thr

1

5

&lt;210&gt; 65

&lt;211&gt; 366

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 65

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc cggggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttttagc agctatgtca tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagcggaa gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gtccaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240

ctgcaaata atagcctgag agccgaggac acggccatat attattgtgc gaaaggggat 300

atagcagcaa ttgtctttga tgcttttgat atctggggcc aaggacagc ggtcaccgtc 366

tcttca

366

[0022]

&lt;210&gt; 66

&lt;211&gt; 122

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 66

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20

25

30

Val Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35

40

45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50

55

60

Lys Gly Arg Ser Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65

70

75

80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Lys Gly Asp Ile Ala Ala Ile Val Phe Asp Ala Phe Asp Ile Trp  
100 105 110  
Gly Gln Gly Thr Val Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 67  
<211> 24  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 67  
ggattcacct ttagcagcta tgtc 24

<210> 68  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 68  
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Val  
1 5

<210> 69  
<211> 24  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 69  
attagcggaa gtggtggtag caca 24

<210> 70

[0023]

	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 70	
	Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr	
	1 5	
	<210> 71	
	<211> 45	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 71	
[0024]	gcgaaagggg atatagcagc aattgtcttt gatgcttttg atatc	45
	<210> 72	
	<211> 15	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 72	
	Ala Lys Gly Asp Ile Ala Ala Ile Val Phe Asp Ala Phe Asp Ile	
	1 5 10 15	
	<210> 73	
	<211> 321	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	



<400> 73

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc agcgctttaa attggtatca acacaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcacacctatt tggaacagg ggtcccatca 180  
aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240  
gaagatattg caacatatta ctgtcaacag tatgataatc tcccgtacac ttttgccag 300  
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 74

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 74

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15  
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Ala  
20 25 30  
[0025] Leu Asn Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45  
Tyr Asp Ala Ser Tyr Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60  
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80  
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Tyr  
85 90 95  
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105

<210> 75

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 75

caggacatta gcagcgct

18

	<p>&lt;210&gt; 76</p> <p>&lt;211&gt; 6</p> <p>&lt;212&gt; PRT</p> <p>&lt;213&gt; 人工序列</p> <p>&lt;220&gt;</p> <p>&lt;223&gt; 合成的</p> <p>&lt;400&gt; 76</p> <p>Gln Asp Ile Ser Ser Ala</p> <p>1 5</p>	
	<p>&lt;210&gt; 77</p> <p>&lt;211&gt; 9</p> <p>&lt;212&gt; DNA</p> <p>&lt;213&gt; 人工序列</p> <p>&lt;220&gt;</p> <p>&lt;223&gt; 合成的</p> <p>&lt;400&gt; 77</p> <p>gatgcatcc</p>	9
[0026]	<p>&lt;210&gt; 78</p> <p>&lt;211&gt; 3</p> <p>&lt;212&gt; PRT</p> <p>&lt;213&gt; 人工序列</p> <p>&lt;220&gt;</p> <p>&lt;223&gt; 合成的</p> <p>&lt;400&gt; 78</p> <p>Asp Ala Ser</p> <p>1</p> <p>&lt;210&gt; 79</p> <p>&lt;211&gt; 27</p> <p>&lt;212&gt; DNA</p> <p>&lt;213&gt; 人工序列</p> <p>&lt;220&gt;</p> <p>&lt;223&gt; 合成的</p>	

	<400> 79	
	caacagtatg ataatctccc gtacact	27
	<210> 80	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 80	
	Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Tyr Thr	
	1 5	
	<210> 81	
	<211> 348	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
[0027]	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 81	
	cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60	
	tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120	
	ccaggcaagg ggctggagtg ggtgacaatt atatggcatg atggaagtaa taaatactat 180	
	gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240	
	ctgcaaataga acagtgtgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagacgaa 300	
	gatttttttg actactgggg ccaggaacc ctggtcaccg tctctca 348	
	<210> 82	
	<211> 116	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 82	
	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg	
	1 5 10 15	

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

<210> 83  
<211> 24  
<212> DNA  
<213> 人工序列

[0028]

<220>  
<223> 合成的

<400> 83  
ggattcacct tcagtagcta tggc

24

<210> 84  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 84  
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly  
1 5

<210> 85  
<211> 24  
<212> DNA  
<213> 人工序列

	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 85	
	atatggcatg atggaagtaa taaa	24
	<210> 86	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 86	
	Ile Trp His Asp Gly Ser Asn Lys	
	1 5	
[0029]	<210> 87	
	<211> 27	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 87	
	gcgagagacg aagatTTTTT tgactac	27
	<210> 88	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 88	
	Ala Arg Asp Glu Asp Phe Phe Asp Tyr	
	1 5	

<210> 89  
 <211> 324  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成的

<400> 89  
 gaaattgtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aaaagccacc 60  
 ctctcctgca gggccagtca gagtgtagt atcaacttag cctggtacca acagaaacct 120  
 ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180  
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240  
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggctccgta cacttttggc 300  
 caggggacta agctggagat caaa 324

<210> 90  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

[0030]

<220>  
 <223> 合成的

<400> 90  
 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly  
 1 5 10 15  
 Glu Lys Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ile Asn  
 20 25 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Asp Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro  
 85 90 95  
 Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 91  
 <211> 18  
 <212> DNA

	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 91	
	cagagtgtta gtatcaac	18
	<210> 92	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 92	
	Gln Ser Val Ser Ile Asn	
	1 5	
[0031]	<210> 93	
	<211> 9	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 93	
	gatgcatcc	9
	<210> 94	
	<211> 3	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 94	
	Asp Ala Ser	
	1	

<210> 95  
<211> 30  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 95  
cagcagtata ataactggcc tccgtacact

30

<210> 96  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 96  
Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro Tyr Thr

[0032]       1                       5                       10

<210> 97  
<211> 366  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 97  
gaggtgcagc tgttggagtc tggggggaggc ttggtacagc cggggggggtc cctgagactc 60  
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgtca tgaactgggt ccgccaggct 120  
ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagcggaa gtggtggtag cacatcctac 180  
gcagactccg tgaagggccg gtccaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240  
ctgcaaata atagcctgag agccgaggac acggccgtat attattgtgc gaaaggggat 300  
atagcagcaa ttgtttttga tgcttttgat atctggggcc aagggaacaat ggtcaccgtc 360  
tettca 366

<210> 98  
<211> 122



<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 98

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
20 25 30  
Val Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60  
Lys Gly Arg Ser Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80  
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Lys Gly Asp Ile Ala Ala Ile Val Phe Asp Ala Phe Asp Ile Trp  
100 105 110  
[0033] Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 99

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 99

ggattcacct ttagcagcta tgtc

24

<210> 100

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

	<p>&lt;400&gt; 100 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Val 1 5</p>	
	<p>&lt;210&gt; 101 &lt;211&gt; 24 &lt;212&gt; DNA &lt;213&gt; 人工序列</p>	
	<p>&lt;220&gt; &lt;223&gt; 合成的</p>	
	<p>&lt;400&gt; 101 attagcggaa gtggtggtag caca</p>	24
	<p>&lt;210&gt; 102 &lt;211&gt; 8 &lt;212&gt; PRT &lt;213&gt; 人工序列</p>	
[0034]	<p>&lt;220&gt; &lt;223&gt; 合成的</p>	
	<p>&lt;400&gt; 102 Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr 1 5</p>	
	<p>&lt;210&gt; 103 &lt;211&gt; 45 &lt;212&gt; DNA &lt;213&gt; 人工序列</p>	
	<p>&lt;220&gt; &lt;223&gt; 合成的</p>	
	<p>&lt;400&gt; 103 gcgaaagggg atatagcagc aattgttttt gatgcttttg atatc</p>	45
	<p>&lt;210&gt; 104 &lt;211&gt; 15 &lt;212&gt; PRT &lt;213&gt; 人工序列</p>	

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 104

Ala Lys Gly Asp Ile Ala Ala Ile Val Phe Asp Ala Phe Asp Ile  
 1 5 10 15

&lt;210&gt; 105

&lt;211&gt; 321

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 105

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aactgtttta attggtatca acacaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagtcct gatctacgat gcacacctatt tggaaacagg gggcccatca 180  
 aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttactttca ccatcagaag cctgcagcct 240  
 [0035] gaagattttg caacatatta ctgtcaacag tatgataatc tccgtacac ttttgccag 300  
 gggaccaagc tggagatcaa a 321

&lt;210&gt; 106

&lt;211&gt; 107

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 106

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Tyr  
85 90 95  
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105

<210> 107  
<211> 18  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 107  
caggacatta gcaactgt 18

<210> 108  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> 人工序列

[0036]

<220>  
<223> 合成的

<400> 108  
Gln Asp Ile Ser Asn Cys  
1 5

<210> 109  
<211> 9  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 109  
gatgcatcc 9

<210> 110  
<211> 3  
<212> PRT

	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 110	
	Asp Ala Ser	
	1	
	<210> 111	
	<211> 27	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 111	
	caacagtatg ataatctccc gtacact	27
[0037]	<210> 112	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 112	
	Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Tyr Thr	
	1 5	
	<210> 113	
	<211> 366	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 113	
	gaggtgcact tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc cggggggggtc cctgagactc 60	

```

tcctgtgcag cctctggatt caccttttagc agctatgtca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagcggaa gtggtggtag cacatactac 180
ggagactccg tgaagggccg gtccaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240
ctgcaaataa aaagcctgag agccgaggac acggccgtat attattgtgc gaaaggggat 300
atagcaccaa ttgtctttga tgcttttgat atctggggcc aagggacaat ggtcaccgtc 360
tcttca 366

```

&lt;210&gt; 114

&lt;211&gt; 122

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 114

```

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

```

[0038]

&lt;210&gt; 115

&lt;211&gt; 24

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 115

ggattcacct ttagcagcta tgtc

24

	<210> 116	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 116	
	Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Val	
	1 5	
	<210> 117	
	<211> 24	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
[0039]	<400> 117	
	attagcggaa gtggtggtag caca	24
	<210> 118	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 118	
	Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr	
	1 5	
	<210> 119	
	<211> 45	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	

<223> 合成的

<400> 119

gcgaaagggg atatagcacc aattgtcttt gatgcttttg atatc

45

<210> 120

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 120

Ala Lys Gly Asp Ile Ala Pro Ile Val Phe Asp Ala Phe Asp Ile

1

5

10

15

<210> 121

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

[0040]

<220>

<223> 合成的

<400> 121

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aactgtttta attggtatca acacaaacca 120  
gggaaagccc ctaaactcct gatctacgat gcacccattt tggaacagc ggtcccatca 180  
aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240  
gaagatattg caacatatta ctgtcaacag tatgataatc tcccgtacac ttttggccag 300  
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 122

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 122

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



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

&lt;210&gt; 123

&lt;211&gt; 18

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

[0041] &lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 123

caggacatta gcaactgt

18

&lt;210&gt; 124

&lt;211&gt; 6

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 124

Gln Asp Ile Ser Asn Cys

1

5

&lt;210&gt; 125

&lt;211&gt; 9

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

	<220> <223> 合成的	
	<400> 125 gatgcatcc	9
	<210> 126 <211> 3 <212> PRT <213> 人工序列	
	<220> <223> 合成的	
	<400> 126 Asp Ala Ser 1	
[0042]	<210> 127 <211> 27 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 合成的	
	<400> 127 caacagtatg ataatctccc gtacact	27
	<210> 128 <211> 9 <212> PRT <213> 人工序列	
	<220> <223> 合成的	
	<400> 128 Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Tyr Thr 1 5	
	<210> 129	

&lt;211&gt; 372

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 129

```

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcgagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt aattcctact ggagctggat ccggcagccc 120
ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atctattaca gtgggaacac caactacaac 180
ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtggacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcagacacg gccgtgtatt actgtgagag agtcaatgac 300
tacagtaatt atgactccta ctattacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

```

&lt;210&gt; 130

&lt;211&gt; 124

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

[0043]

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 130

```

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

```

&lt;210&gt; 131

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 131

ggtggctcca tcagtaattc ctac

24

<210> 132

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 132

Gly Gly Ser Ile Ser Asn Ser Tyr

1

5

[0044]

<210> 133

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 133

atctattaca gtgggaacac c

21

<210> 134

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 134

Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr

1 5

<210> 135

<211> 54

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 135

gcgagagtca atgactacag taattatgac tcctactatt acggtatgga cgtc 54

<210> 136

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

[0045]

<400> 136

Ala Arg Val Asn Asp Tyr Ser Asn Tyr Asp Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met

1 5 10 15

Asp Val

<210> 137

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 137

gccatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctgggtatca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaaactcct gatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180  
aggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattacaatt accctccgac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggacatcaa g 321

<210> 138  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成的

<400> 138  
 Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp  
 20 25 30  
 Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Pro  
 85 90 95  
 [0046] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys  
 100 105

<210> 139  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成的

<400> 139  
 cagggcatta gaaatgat

18

<210> 140  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成的

	<p>&lt;400&gt; 140 Gln Gly Ile Arg Asn Asp 1 5</p>	
	<p>&lt;210&gt; 141 &lt;211&gt; 9 &lt;212&gt; DNA &lt;213&gt; 人工序列</p>	
	<p>&lt;220&gt; &lt;223&gt; 合成的</p>	
	<p>&lt;400&gt; 141 gctgcatcc</p>	9
	<p>&lt;210&gt; 142 &lt;211&gt; 3 &lt;212&gt; PRT &lt;213&gt; 人工序列</p>	
[0047]	<p>&lt;220&gt; &lt;223&gt; 合成的</p>	
	<p>&lt;400&gt; 142 Ala Ala Ser 1</p>	
	<p>&lt;210&gt; 143 &lt;211&gt; 27 &lt;212&gt; DNA &lt;213&gt; 人工序列</p>	
	<p>&lt;220&gt; &lt;223&gt; 合成的</p>	
	<p>&lt;400&gt; 143 ctacaagatt acaattaccc tccgacg</p>	27
	<p>&lt;210&gt; 144 &lt;211&gt; 9 &lt;212&gt; PRT</p>	

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 144

Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Pro Thr

1

5

<210> 145

<211> 360

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 145

cagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60  
accgtgtcag cgtctggatt caccttcagt agctttggca tgcactgggt ccgacaggct 120  
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180  
gcagattccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
ctgcaaatac acagcctgcg agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaggat 300  
aactggaccc gggattactt tgactactgg ggccaggga ccctgggtcac cgtctcctca 360

[0048]

<210> 146

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 146

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe

20

25

30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35

40

45

Ala Ile Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50

55

60





	<210> 150	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 150	
	Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys	
	1 5	
	<210> 151	
	<211> 39	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
[0050]	<400> 151	
	gcgagagagg ataactggac ccgggattac ttgactac	39
	<210> 152	
	<211> 13	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 152	
	Ala Arg Glu Asp Asn Trp Thr Arg Asp Tyr Phe Asp Tyr	
	1 5 10	
	<210> 153	
	<211> 324	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	

<223> 合成的

<400> 153

```
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagggttagc aacttcttag cctggatatca acagaagcct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggctccgct ccctttcggc 300
ggagggacca aggtggagat caaa 324
```

<210> 154

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 154

[0051]

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

<210> 155

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 155

	cagagtgtta gcaacttc	18
	<210> 156	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 156	
	Gln Ser Val Ser Asn Phe	
	1 5	
	<210> 157	
	<211> 9	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
[0052]	<223> 合成的	
	<400> 157	
	gatgcatcc	9
	<210> 158	
	<211> 3	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 158	
	Asp Ala Ser	
	1	
	<210> 159	
	<211> 30	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	

	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 159	
	cagcagcgta gcaactggcc tccgctccct	30
	<210> 160	
	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 160	
	Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro Leu Pro	
	1 5 10	
	<210> 161	
	<211> 357	
	<212> DNA	
[0053]	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 161	
	gaggtacaga tgggtggagtc tgggggaggc ttgggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60	
	tcctgtgcag cctctagatt cacccttagt aactattgga tgggctgggt ccgccaggct 120	
	ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaagcaag atgggagtga gaaatactat 180	
	gtggactctg tgaggggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctctctatat 240	
	ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagggattac 300	
	gattttttgga ggtcctttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt cccctca 357	
	<210> 162	
	<211> 119	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 162	

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

<210> 163

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

[0054]

<220>

<223> 合成的

<400> 163

agattcaccc ttagtaacta ttgg

24

<210> 164

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 164

Arg Phe Thr Leu Ser Asn Tyr Trp

1

5

<210> 165

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 165

ataaagcaag atgggagtga gaaa

24

<210> 166

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 166

Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys

1

5

[0055]

<210> 167

<211> 36

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 167

gcgagggatt acgatttttg gaggtccttt gactac

36

<210> 168

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 168

Ala Arg Asp Tyr Asp Phe Trp Arg Ser Phe Asp Tyr

1

5

10

<210> 169  
<211> 322  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 169  
gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
atcacctgtc gggcgagtca ggggtgttagc agctggtag cctggtagc gcagacacca 120  
gggaaagccc ctaagtcct gatctatgtt gtatcaagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
agattcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaacag cctgcagcct 240  
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag ggtaacagtt tcccgtacac ttttgccag 300  
gggaccaagc tggagatcaa ak 322

<210> 170  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> 人工序列

[0056]

<220>  
<223> 合成的

<400> 170  
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15  
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Ser Ser Trp  
20 25 30  
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45  
Tyr Val Val Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60  
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80  
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Ser Phe Pro Tyr  
85 90 95  
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105

<210> 171



<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 171

cagggtgtta gcagctgg

18

<210> 172

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 172

Gln Gly Val Ser Ser Trp

1

5

[0057]

<210> 173

<211> 9

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 173

gttgatca

9

<210> 174

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 174

Val Val Ser

1

&lt;210&gt; 175

&lt;211&gt; 27

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 175

caacagggtgta acagtttccc gtacact

27

&lt;210&gt; 176

&lt;211&gt; 9

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

[0058]

&lt;400&gt; 176

Gln Gln Gly Asn Ser Phe Pro Tyr Thr

1

5

&lt;210&gt; 177

&lt;211&gt; 357

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 177

cagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60  
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tacactgggt ccgccaggct 120  
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatt ctatggtatg atggaagtaa taaatactat 180  
gccgactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaaaac cacgctgtat 240  
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaaaac 300  
tataacgact tgaacttcga tctctggggc cgtggcaccc tggtcactgt ctccctca 357

&lt;210&gt; 178

<211> 119  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成的

<400> 178  
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30  
 Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ala Ile Leu Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Glu Asn Tyr Asn Asp Leu Asn Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly  
 100 105 110  
 [0059] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 179  
 <211> 24  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成的

<400> 179  
 ggattcacct tcagtagcta tggc

24

<210> 180  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成的

	<p>&lt;400&gt; 180 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly 1 5</p>	
	<p>&lt;210&gt; 181 &lt;211&gt; 24 &lt;212&gt; DNA &lt;213&gt; 人工序列</p>	
	<p>&lt;220&gt; &lt;223&gt; 合成的</p>	
	<p>&lt;400&gt; 181 ctatggtatg atggaagtaa taaa</p>	24
	<p>&lt;210&gt; 182 &lt;211&gt; 8 &lt;212&gt; PRT &lt;213&gt; 人工序列</p>	
[0060]	<p>&lt;220&gt; &lt;223&gt; 合成的</p>	
	<p>&lt;400&gt; 182 Leu Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys 1 5</p>	
	<p>&lt;210&gt; 183 &lt;211&gt; 36 &lt;212&gt; DNA &lt;213&gt; 人工序列</p>	
	<p>&lt;220&gt; &lt;223&gt; 合成的</p>	
	<p>&lt;400&gt; 183 gcgagagaaa actataacga cttgaacttc gatctc</p>	36
	<p>&lt;210&gt; 184 &lt;211&gt; 12 &lt;212&gt; PRT</p>	

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 184

Ala Arg Glu Asn Tyr Asn Asp Leu Asn Phe Asp Leu

1

5

10

<210> 185

<211> 324

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 185

gacatccagt tgaccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
atcacttgct gggccagtca gggcattagc agttatttag cctgggtatca gcacaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
cggttcagcg gcagtggatc tgggatagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240  
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaaaagtt accctccgtg gacgttcggc 300  
caagggaacca aggtggaaat caga 324

[0061]

<210> 186

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 186

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15  
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Trp Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr  
20 25 30  
Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45  
Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60  
Ser Gly Ser Gly Ile Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65	70	75	80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Lys Ser Tyr Pro Pro			
	85	90	95
Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg			
	100	105	

&lt;210&gt; 187

&lt;211&gt; 18

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 187

cagggcatta gcagttat

18

&lt;210&gt; 188

&lt;211&gt; 6

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

[0062]

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 188

Gln Gly Ile Ser Ser Tyr

1

5

&lt;210&gt; 189

&lt;211&gt; 9

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 189

gctgcatcc

9

&lt;210&gt; 190

&lt;211&gt; 3

<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 190  
Ala Ala Ser  
1

<210> 191  
<211> 30  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 191  
caacagctta aaagttaccc tccgtggacg

30

[0063]

<210> 192  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 192  
Gln Gln Leu Lys Ser Tyr Pro Pro Trp Thr  
1 5 10

<210> 193  
<211> 348  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 193

gaggtgcagc tgggtggagtc tggaggaggc ttggtccagc ctgggggggc cctgagactc 60  
 tcattgtgcag cctctgggtt caccgtcagt agcaactaca tgagctgggt ccgccagget 120  
 ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagtt atttatagcg gtggtaacac atactacgca 180  
 gactccgtga agggccgatt caccatctcc agacacaatt ccaagaacac gctgtatctt 240  
 caaatgaaca gcctgagagc tgaggacacg gccgtgtact actgtgcgcg agatctaggc 300  
 attaagtctg actattgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctctca 348

<210> 194

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 194

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

[0064]

<210> 195

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 195

ggtttcaccg tcagtagcaa ctac

24



<210> 196  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 196  
Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn Tyr  
1 5

<210> 197  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

[0065] <400> 197  
atttatagcg gtggtaacac a

21

<210> 198  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 198  
Ile Tyr Ser Gly Gly Asn Thr  
1 5

<210> 199  
<211> 30  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>

	<223> 合成的	
	<400> 199	
	gcgcgagatc taggcattaa gtctgactat	30
	<210> 200	
	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 200	
	Ala Arg Asp Leu Gly Ile Lys Ser Asp Tyr	
	1 5 10	
	<210> 201	
	<211> 321	
	<212> DNA	
[0066]	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 201	
	gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc 60	
	atcacctgcc gggccagtca gagcattggt actacettac actggtacca gcagaaacca 120	
	gatcagtctc caaaactcct catcaagtat gtttcccagt cctctcagg ggtcccctcg 180	
	aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcacctca ccatcaatag cctggaagct 240	
	gaagatgctg caacgtatta ctgtcatcag agtagtagtt tacctggac gttcggccaa 300	
	gggaccaagg tggaatcaa a 321	
	<210> 202	
	<211> 107	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 202	
	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys	

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

&lt;210&gt; 203

&lt;211&gt; 18

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

[0067] &lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 203

cagagcattg gtactacc

18

&lt;210&gt; 204

&lt;211&gt; 6

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 204

Gln Ser Ile Gly Thr Thr

1

5

&lt;210&gt; 205

&lt;211&gt; 9

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 205	
	tatgtttcc	9
	<210> 206	
	<211> 3	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 206	
	Tyr Val Ser	
	1	
	<210> 207	
	<211> 27	
	<212> DNA	
[0068]	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 207	
	catcagagta gtagtttacc gtggacg	27
	<210> 208	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 208	
	His Gln Ser Ser Ser Leu Pro Trp Thr	
	1 5	
	<210> 209	

&lt;211&gt; 360

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 209

```

cagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcact aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagct atatcatatg atggaactaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagacg attccaagaa cacgctgtgt 240
ctgcaaatac acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaagagggg 300
actggtgaag gtttctcctt tgactactgg ggccaggga ccttggtcac cgtctectca 360

```

&lt;210&gt; 210

&lt;211&gt; 120

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

[0069]

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 210

```

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

```

&lt;210&gt; 211

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 211

ggattcacct tcactaacta tggc

24

<210> 212

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 212

Gly Phe Thr Phe Thr Asn Tyr Gly

1

5

[0070]

<210> 213

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 213

atatcatatg atggaactaa taaa

24

<210> 214

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 214

Ile Ser Tyr Asp Gly Thr Asn Lys

1 5

<210> 215

<211> 39

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 215

gcgaaagagg ggactggtga aggtttctcc ttgactac

39

<210> 216

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

[0071]

<400> 216

Ala Lys Glu Gly Thr Gly Glu Gly Phe Ser Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 217

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 217

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60  
atctcctgca ggtctagtca gaggctccta cattttaatg gatacaacta ttggtattgg 120  
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180  
tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaagtc 240  
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagctct acaaaactcca 300  
ttcactttcg gccctgggac caaagtggat atcaaa 336

<210> 218

<211> 112  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 218  
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly  
1 5 10 15  
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Phe  
20 25 30  
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser  
35 40 45  
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro  
50 55 60  
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Val  
65 70 75 80  
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala  
85 90 95  
Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys  
100 105 110

[0072]

<210> 219  
<211> 33  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 219  
cagagcctcc tacattttaa tggatacaac tat

33

<210> 220  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 220



Gln Ser Leu Leu His Phe Asn Gly Tyr Asn Tyr  
1 5 10

<210> 221

<211> 9

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 221

ttgggttct

9

<210> 222

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

[0073] <223> 合成的

<400> 222

Leu Gly Ser

1

<210> 223

<211> 27

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 223

atgcaagctc tacaaactcc attcact

27

<210> 224

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 224

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Phe Thr

1

5

<210> 225

<211> 360

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 225

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgagactc 60  
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt atctacgaca tgcactgggt ccgccaagct 120  
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcaggt attggtaatg ctggtgacac atactatgca 180  
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240  
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtatatt actgtgcaag agagggtccc 300  
aactactact actatggtat ggacgtcttg ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctca 360

[0074]

<210> 226

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 226

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

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
85 90 95  
Arg Glu Gly Pro Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln  
100 105 110  
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 227

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 227

ggattcacct tcagtatcta cgac

24

<210> 228

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 228

Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr Asp

1

5

<210> 229

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 229

attggtaatg ctggtgacac a

21

<210> 230

[0075]

	<211> 7	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 230	
	Ile Gly Asn Ala Gly Asp Thr	
	1 5	
	<210> 231	
	<211> 42	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 231	
[0076]	gcaagagagg gtcccaacta ctactactat ggtatggacg tc	42
	<210> 232	
	<211> 14	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 232	
	Ala Arg Glu Gly Pro Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val	
	1 5 10	
	<210> 233	
	<211> 321	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	

&lt;400&gt; 233

```

gccatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga gatgatttag gctggatatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattacaatt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggagatcaa a                                     321

```

&lt;210&gt; 234

&lt;211&gt; 107

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 234

```

Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1           5           10           15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asp Asp
          20           25           30
[0077] Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
          35           40           45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
          50           55           60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65           70           75           80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Trp
          85           90           95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
          100          105

```

&lt;210&gt; 235

&lt;211&gt; 18

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 235

```

cagggcatta gagatgat                                     18

```

	<p>&lt;210&gt; 236</p> <p>&lt;211&gt; 6</p> <p>&lt;212&gt; PRT</p> <p>&lt;213&gt; 人工序列</p> <p>&lt;220&gt;</p> <p>&lt;223&gt; 合成的</p> <p>&lt;400&gt; 236</p> <p>Gln Gly Ile Arg Asp Asp</p> <p>1 5</p>	
	<p>&lt;210&gt; 237</p> <p>&lt;211&gt; 9</p> <p>&lt;212&gt; DNA</p> <p>&lt;213&gt; 人工序列</p> <p>&lt;220&gt;</p> <p>&lt;223&gt; 合成的</p> <p>&lt;400&gt; 237</p> <p>gctgcatcc</p>	9
[0078]	<p>&lt;210&gt; 238</p> <p>&lt;211&gt; 3</p> <p>&lt;212&gt; PRT</p> <p>&lt;213&gt; 人工序列</p> <p>&lt;220&gt;</p> <p>&lt;223&gt; 合成的</p> <p>&lt;400&gt; 238</p> <p>Ala Ala Ser</p> <p>1</p> <p>&lt;210&gt; 239</p> <p>&lt;211&gt; 27</p> <p>&lt;212&gt; DNA</p> <p>&lt;213&gt; 人工序列</p> <p>&lt;220&gt;</p> <p>&lt;223&gt; 合成的</p>	

<400> 239  
ctacaagatt acaattaccc gtggacg 27

<210> 240  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 240  
Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Trp Thr  
1 5

<210> 241  
<211> 351  
<212> DNA  
<213> 人工序列

[0079] <220>  
<223> 合成的

<400> 241  
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60  
tcctgcaagg cttctggatt caccttcacc agttatgata tcaactgggt gcgacaggcc 120  
actggacagg ggcttgagtg gatgggatgg atgaacccta agagtggtaa cacagactat 180  
gcacaaaagt tcctgggcag agtcaccctg accaggaaca cctccaaaag cacagcctac 240  
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgtgc gagaggaaag 300  
cagctcgtct ttgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctccgc a 351

<210> 242  
<211> 117  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 242  
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

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

<210> 243  
<211> 24  
<212> DNA  
<213> 人工序列

[0080]

<220>  
<223> 合成的

<400> 243  
ggattcacct tcaccagtta tgat

24

<210> 244  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 244  
Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr Asp  
1 5

<210> 245  
<211> 24  
<212> DNA  
<213> 人工序列



	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 245	
	atgaacccta agagtggtaa caca	24
	<210> 246	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 246	
	Met Asn Pro Lys Ser Gly Asn Thr	
	1 5	
[0081]	<210> 247	
	<211> 30	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 247	
	gcgagaggaa agcagctcgt ctttgactac	30
	<210> 248	
	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 248	
	Ala Arg Gly Lys Gln Leu Val Phe Asp Tyr	
	1 5 10	

<210> 249  
 <211> 321  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成的

<400> 249  
 gacatccaga tgaccacgac tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgcc aggcgaatca ggacattact aactatttta attggtatca gaagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggaacacagg ggtcccatca 180  
 aggttcagtg gaagtggata tgggacagat ttacttttca ccatcagcag cctgcagcct 240  
 gaagatattg caacatatta ctgtcaacag tatgataatc tcccattcac ttctggccct 300  
 gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 250  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

[0082]

<220>  
 <223> 合成的

<400> 250  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Asn Gln Asp Ile Thr Asn Tyr  
 20 25 30  
 Leu Asn Trp Tyr Gln Lys Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Phe  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys  
 100 105

<210> 251  
 <211> 18  
 <212> DNA

	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 251	
	caggacatta ctaactat	18
	<210> 252	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 252	
	Gln Asp Ile Thr Asn Tyr	
	1 5	
[0083]	<210> 253	
	<211> 9	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 253	
	gatgcatcc	9
	<210> 254	
	<211> 3	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 254	
	Asp Ala Ser	
	1	

<210> 255  
<211> 27  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 255  
caacagtatg ataatctccc attcact

27

<210> 256  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 256  
Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Phe Thr

[0084]

1 5

<210> 257  
<211> 348  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 257  
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60  
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt tactatagca tgatctgggt ccgccaggct 120  
ccaggaagg ggctggagtg ggtctcatcc atcagtagta gtagtagtta catatactac 180  
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa atcaatgtat 240  
ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaggtagt 300  
ggctaccctg actactgggg ccaggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 258  
<211> 116  
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 258

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

[0085]

<210> 259

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 259

ggattcacct tcagttacta tagc

24

<210> 260

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 260

	Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr Ser	
	1 5	
	<210> 261	
	<211> 24	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 261	
	atcagtagta gtagtagtta cata	24
	<210> 262	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
[0086]	<223> 合成的	
	<400> 262	
	Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile	
	1 5	
	<210> 263	
	<211> 27	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 263	
	gcgagaggta gtggctaccc tgactac	27
	<210> 264	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 264

Ala Arg Gly Ser Gly Tyr Pro Asp Tyr

1

5

&lt;210&gt; 265

&lt;211&gt; 321

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 265

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
atcaattgcc gggcgagtca gggcattaac aattatttag cctggatatca gcagaaacca 120  
gggaaagtgc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tacgatcagg ggtcccatct 180  
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaag tataacagtg ccccatcac tttcggcct 300  
gggaccaaag tggatatcaa a 321

[0087]

&lt;210&gt; 266

&lt;211&gt; 107

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 266

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





	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 270	
	Ala Ala Ser	
	1	
	<210> 271	
	<211> 27	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 271	
	caaaagtata acagtgcctt attcact	27
	<210> 272	
	<211> 9	
[0089]	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 272	
	Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Phe Thr	
	1 5	
	<210> 273	
	<211> 357	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 273	
	gaggtacaga tgggtggagtc tggggggaggc ttggtccagc ctgggggggc cctgagactc 60	
	tcctgtgcag cctctggatt cacccttagt aactattgga tgggctgggt ccgccaggct 120	

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaagcaag atgggagtg gaaatactat 180  
 gtggactctg tgaggggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcaactgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgttt attactgtgc gagggattac 300  
 gatttttgga ggtcctttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctccctca 357

<210> 274

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 274

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

[0090]

<210> 275

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 275

ggattcaccc ttagtaacta ttgg

24

<210> 276

<211> 8  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 276  
Gly Phe Thr Leu Ser Asn Tyr Trp  
1 5

<210> 277  
<211> 24  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

[0091] <400> 277  
ataaagcaag atgggagtga gaaa

24

<210> 278  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 278  
Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys  
1 5

<210> 279  
<211> 36  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 279

gcgagggatt acgatttttg gaggtccttt gactac

36

<210> 280

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 280

Ala Arg Asp Tyr Asp Phe Trp Arg Ser Phe Asp Tyr

1

5

10

<210> 281

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

[0092]

<220>

<223> 合成的

<400> 281

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
atcacctgtc gggcgagtca ggggtgtagc agctggtag cctggatatca gcagaaacca 120  
gggaaaaccc ctaagctcct gatctatgtt gtatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
aggttcagcg gccgtggatc tgggacagat ttactctca ccatcaacag cctgcagcct 240  
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag ggtaacagtt tcccgtacac ttttgccag 300  
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 282

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 282

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

1

5

10

15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Ser Ser Trp

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

<210> 283  
<211> 18  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

[0093] <400> 283  
cagggtgtta gcagctgg

18

<210> 284  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 284  
Gln Gly Val Ser Ser Trp  
1 5

<210> 285  
<211> 9  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

	<p>&lt;400&gt; 285 gttgatatcc</p>	9
	<p>&lt;210&gt; 286 &lt;211&gt; 3 &lt;212&gt; PRT &lt;213&gt; 人工序列</p>	
	<p>&lt;220&gt; &lt;223&gt; 合成的</p>	
	<p>&lt;400&gt; 286 Val Val Ser 1</p>	
	<p>&lt;210&gt; 287 &lt;211&gt; 27 &lt;212&gt; DNA &lt;213&gt; 人工序列</p>	
[0094]	<p>&lt;220&gt; &lt;223&gt; 合成的</p>	
	<p>&lt;400&gt; 287 caacagggtg acagtttccc gtacact</p>	27
	<p>&lt;210&gt; 288 &lt;211&gt; 9 &lt;212&gt; PRT &lt;213&gt; 人工序列</p>	
	<p>&lt;220&gt; &lt;223&gt; 合成的</p>	
	<p>&lt;400&gt; 288 Gln Gln Gly Asn Ser Phe Pro Tyr Thr 1 5</p>	
	<p>&lt;210&gt; 289 &lt;211&gt; 366 &lt;212&gt; DNA</p>	

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 289

```
gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacaga ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacgtttgat gattatgcc a tgaactgggt ccggcaagct 120
ccaggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtaa cataggctat 180
gcggaactctg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaatatata 300
gggcagcagc tgggtacagga ctactttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctca
```

<210> 290

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

[0095]

<400> 290

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

<210> 291

<211> 24

<212> DNA

	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 291	
	ggattcacgt ttgatgatta tgcc	24
	<210> 292	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 292	
	Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala	
	1 5	
[0096]	<210> 293	
	<211> 24	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 293	
	attagttgga atagtggtaa cata	24
	<210> 294	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 294	
	Ile Ser Trp Asn Ser Gly Asn Ile	
	1 5	



<210> 295  
<211> 45  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 295  
gtaaaatata tagggcagca gctggtacag gactactttg actac 45

<210> 296  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 296  
Val Lys Tyr Ile Gly Gln Gln Leu Val Gln Asp Tyr Phe Asp Tyr  
[0097] 1 5 10 15

<210> 297  
<211> 321  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 297  
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
atcacttgcc aggcgagtca ggacattacc aattatttaa attggtatca gcagagacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcattcaatt tggaaagagg ggtcccatca 180  
aggttcagtg gaagtggata tgggacatat ttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240  
gaagatattg caatatatta ctgtcaacag tatgataatc tcccgtcac tttcggcgga 300  
gggaccaagg tggagatcga a 321

<210> 298  
<211> 107  
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 298

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

[0098]

<210> 299

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 299

caggacatta ccaattat

18

<210> 300

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 300

```
Gln Asp Ile Thr Asn Tyr
 1             5
```

	<210> 301	
	<211> 9	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 301	
	gatgcattc	9
	<210> 302	
	<211> 3	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 302	
[0099]	Asp Ala Phe	
	1	
	<210> 303	
	<211> 27	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 303	
	caacagtatg ataatctccc gctcact	27
	<210> 304	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	

&lt;400&gt; 304

Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Leu Thr

1

5

&lt;210&gt; 305

&lt;211&gt; 357

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 305

cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agtcatggca tgcatgtgggt ccgccaggct 120  
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtc atatggtatg atggaagtaa taaataccat 180  
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tacagagaca attccaagaa cacgctggat 240  
 ctgcaaatac acagcctgag agtcgaggac acggctatgt attactgtgc gagagaagac 300  
 agtaataacg aagatcttga ctattggggc cagggaaccc tggtcaccgt ttcctca 357

[0100]

&lt;210&gt; 306

&lt;211&gt; 119

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 306

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

	100	105	110
	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
	115		
	<210> 307		
	<211> 24		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 合成的		
	<400> 307		
	ggattcacct tcagtagtca tggc		24
	<210> 308		
	<211> 8		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
[0101]	<220>		
	<223> 合成的		
	<400> 308		
	Gly Phe Thr Phe Ser Ser His Gly		
	1 5		
	<210> 309		
	<211> 24		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 合成的		
	<400> 309		
	atatggtatg atggaagtaa taaa		24
	<210> 310		
	<211> 8		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		

	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 310	
	Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys	
	1 5	
	<210> 311	
	<211> 36	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 311	
	gcgagagaag acagtaataa cgaagatctt gactat	36
	<210> 312	
	<211> 12	
[0102]	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 312	
	Ala Arg Glu Asp Ser Asn Asn Glu Asp Leu Asp Tyr	
	1 5 10	
	<210> 313	
	<211> 324	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 313	
	gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60	
	atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtttca gcagaaacca 120	

ggaaaagccc ctaagcgccct gatctatggt gcatccaatt tacaaagtgg ggtcccatca 180  
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcaactctca caatcagcag cctgcagcct 240  
 gaagattttg caacttatta ctgtctacag catagtaatt accctccgtg gacgttcggc 300  
 caagggacca aggtggaaat caaa 324

<210> 314

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 314

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

[0103]

<210> 315

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 315

cagggcatta gaaatgat 18

<210> 316

<211> 6

<212> PRT

	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 316	
	Gln Gly Ile Arg Asn Asp	
	1 5	
	<210> 317	
	<211> 9	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 317	
	gttgcattcc	9
[0104]	<210> 318	
	<211> 3	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 318	
	Val Ala Ser	
	1	
	<210> 319	
	<211> 30	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 319	
	ctacagcata gtaattaccc tccgtggacg	30



<210> 320  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成的

<400> 320  
 Leu Gln His Ser Asn Tyr Pro Pro Trp Thr  
 1 5 10

<210> 321  
 <211> 354  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成的

[0105] <400> 321  
 cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctgggagggtc cctgagactc 60  
 tctgtgtgcag cgtctggatt cattttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120  
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggaatg atggaagtaa taaatactct 180  
 gcagactccg tgaagggccg attcacctgc tccagggaca attccaagaa caccctgtat 240  
 ctgcaaataa acagtctgaa agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagacggg 300  
 gagtggggagg tttttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 322  
 <211> 118  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成的

<400> 322  
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30  
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45  
Ala Val Ile Trp Asn Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Ser Ala Asp Ser Val  
50 55 60  
Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80  
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Arg Asp Gly Glu Trp Glu Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110  
Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 323  
<211> 24  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

[0106]

<400> 323  
ggattcattt tcagtagcta tggc

24

<210> 324  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 324  
Gly Phe Ile Phe Ser Ser Tyr Gly  
1 5

<210> 325  
<211> 24  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

	<p>&lt;400&gt; 325 atatggaatg atggaagtaa taaa</p>	24
	<p>&lt;210&gt; 326 &lt;211&gt; 8 &lt;212&gt; PRT &lt;213&gt; 人工序列</p>	
	<p>&lt;220&gt; &lt;223&gt; 合成的</p>	
	<p>&lt;400&gt; 326 Ile Trp Asn Asp Gly Ser Asn Lys 1 5</p>	
	<p>&lt;210&gt; 327 &lt;211&gt; 33 &lt;212&gt; DNA &lt;213&gt; 人工序列</p>	
[0107]	<p>&lt;220&gt; &lt;223&gt; 合成的</p>	
	<p>&lt;400&gt; 327 gcgagagacg gggagtggga ggtttttgac tac</p>	33
	<p>&lt;210&gt; 328 &lt;211&gt; 11 &lt;212&gt; PRT &lt;213&gt; 人工序列</p>	
	<p>&lt;220&gt; &lt;223&gt; 合成的</p>	
	<p>&lt;400&gt; 328 Ala Arg Asp Gly Glu Trp Glu Val Phe Asp Tyr 1 5 10</p>	
	<p>&lt;210&gt; 329 &lt;211&gt; 324 &lt;212&gt; DNA</p>	

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 329

```
gacatagtga tgacgcagtc tccagtcacc ctgtctgcgt ctccaggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtggtcga agcaacttag cctggtacca ggagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataatgact ggcctccgtg gacgttcggc 300
caagggacca aggtggaaat caaa 324
```

<210> 330

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

[0108]

<400> 330

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

<210> 331

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

	<223> 合成的	
	<400> 331	
	cagagtgttc gaagcaac	18
	<210> 332	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 332	
	Gln Ser Val Arg Ser Asn	
	1 5	
	<210> 333	
	<211> 9	
	<212> DNA	
[0109]	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 333	
	ggtgcatcc	9
	<210> 334	
	<211> 3	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 334	
	Gly Ala Ser	
	1	
	<210> 335	
	<211> 30	

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 335

cagcagtata atgactggcc tccgtggacg

30

&lt;210&gt; 336

&lt;211&gt; 10

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 336

Gln Gln Tyr Asn Asp Trp Pro Pro Trp Thr

1

5

10

## [0110]

&lt;210&gt; 337

&lt;211&gt; 372

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 337

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggct 60  
 tcttgcaaag ttcccgata caccctcact gaattatcca tgcactgggt gcgacaggct 120  
 cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt ttgatcctg aagatgggtga aacaatctac 180  
 gcacagaagt tccagggcag actcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240  
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc aacagacgat 300  
 tacgatattt tgacttctta tccttacaat atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360  
 accgtctcct ca 372

&lt;210&gt; 338

&lt;211&gt; 124

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 338

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

[0111]

<210> 339

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 339

ggatacaccc tcaactgaatt atcc

24

<210> 340

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 340

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser  
1 5

	<210> 341	
	<211> 24	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 341	
	tttgatcctg aagatggtga aaca	24
	<210> 342	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 342	
[0112]	Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr	
	1 5	
	<210> 343	
	<211> 51	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 343	
	gcaacagacg attacgatat ttgacttct tatccttaca atatggacgt c	51
	<210> 344	
	<211> 17	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	



&lt;400&gt; 344

Ala Thr Asp Asp Tyr Asp Ile Leu Thr Ser Tyr Pro Tyr Asn Met Asp

1

5

10

15

Val

&lt;210&gt; 345

&lt;211&gt; 321

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 345

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattaac aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag ccttcaacct 240

gaagattttg gaacttacta ctgtcaacag agtgacagta ccccatcac tttcgccct 300

[0113]

gggaccaaag tggatatcaa a

321

&lt;210&gt; 346

&lt;211&gt; 107

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 346

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

1

5

10

15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asn Tyr

20

25

30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35

40

45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50

55

60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65

70

75

80

Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asp Ser Thr Pro Phe



	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 350	
	Ala Ala Ser	
	1	
	<210> 351	
	<211> 27	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 351	
	caacagagtg acagtacccc attcact	27
	<210> 352	
	<211> 9	
[0115]	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 352	
	Gln Gln Ser Asp Ser Thr Pro Phe Thr	
	1 5	
	<210> 353	
	<211> 363	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 353	
	caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60	
	tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120	

```

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa ttattactat 180
gcagcctccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccgagaa cacgtgtat 240
ctgcaaatac acagactgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300
actggaagta cggaggacta ctttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
tca 363

```

<210> 354

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 354

[0116] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
20 25 30  
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Tyr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val  
50 55 60  
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80  
Leu Gln Met Asn Arg Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Arg Glu Gly Thr Gly Ser Thr Glu Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly  
100 105 110  
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 355

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 355

ggattcacct tcagtagcta tggc

24

	<p>&lt;210&gt; 356</p> <p>&lt;211&gt; 8</p> <p>&lt;212&gt; PRT</p> <p>&lt;213&gt; 人工序列</p> <p>&lt;220&gt;</p> <p>&lt;223&gt; 合成的</p> <p>&lt;400&gt; 356</p> <p>Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly</p> <p>1 5</p>	
	<p>&lt;210&gt; 357</p> <p>&lt;211&gt; 24</p> <p>&lt;212&gt; DNA</p> <p>&lt;213&gt; 人工序列</p> <p>&lt;220&gt;</p> <p>&lt;223&gt; 合成的</p> <p>&lt;400&gt; 357</p> <p>atatggtatg atggaagtaa ttat</p>	24
[0117]	<p>&lt;210&gt; 358</p> <p>&lt;211&gt; 8</p> <p>&lt;212&gt; PRT</p> <p>&lt;213&gt; 人工序列</p> <p>&lt;220&gt;</p> <p>&lt;223&gt; 合成的</p> <p>&lt;400&gt; 358</p> <p>Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Tyr</p> <p>1 5</p>	
	<p>&lt;210&gt; 359</p> <p>&lt;211&gt; 42</p> <p>&lt;212&gt; DNA</p> <p>&lt;213&gt; 人工序列</p> <p>&lt;220&gt;</p> <p>&lt;223&gt; 合成的</p>	

<400> 359  
gcgagagagg ggactggaag tacggaggac tactttgact ac 42

<210> 360  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 360  
Ala Arg Glu Gly Thr Gly Ser Thr Glu Asp Tyr Phe Asp Tyr  
1 5 10

<210> 361  
<211> 324  
<212> DNA  
<213> 人工序列

[0118] <220>  
<223> 合成的

<400> 361  
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60  
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcttcttag cctggtatca acagaaacct 120  
ggccaggtc ccaggtcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagtc 180  
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240  
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggcctccgta cacttttggc 300  
caggggacca agctggagat caaa 324

<210> 362  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 362  
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
1 5 10 15

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

<210> 363

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

[0119]

<400> 363

cagagtgtta gcagcttc

18

<210> 364

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 364

Gln Ser Val Ser Ser Phe

1

5

<210> 365

<211> 9

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

	<223> 合成的	
	<400> 365	
	gatgcatcc	9
	<210> 366	
	<211> 3	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 366	
	Asp Ala Ser	
	1	
	<210> 367	
	<211> 30	
	<212> DNA	
[0120]	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 367	
	cagcagcgta gcaactggcc tccgtacact	30
	<210> 368	
	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 368	
	Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro Tyr Thr	
	1 5 10	
	<210> 369	
	<211> 372	



&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 369

```

caggtccagc tgggtacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg tttccggata caccctcact gaattatcca tgcactgggt gcgacaggct 120
cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt tttgatcctg aagatgggga aacaatctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacatg accgaggaca catctacaga aacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc aacagacgat 300
tacgatattt tgactgatta tccttacaat atggacgtct ggggcccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

```

&lt;210&gt; 370

&lt;211&gt; 124

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

[0121]

&lt;400&gt; 370

```

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

```

&lt;210&gt; 371

&lt;211&gt; 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 371

ggatacaccc tcaactgaatt atcc

24

<210> 372

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 372

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1

5

[0122]

<210> 373

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 373

tttgatcctg aagatgggga aaca

24

<210> 374

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 374

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1

5

<210> 375

<211> 51

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 375

gcaacagacg attacgatat ttgactgat tacccttaca atatggacgt c 51

<210> 376

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 376

[0123] Ala Thr Asp Asp Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Pro Tyr Asn Met Asp  
1 5 10 15  
Val

<210> 377

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 377

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagatcttg caacttacta ctgtcaacag agttccagta ccccatcac tttcgccct 300  
gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 378  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成的

<400> 378  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr  
 20 25 30  
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Ser Thr Pro Phe  
 85 90 95  
 [0124] Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys  
 100 105

<210> 379  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成的

<400> 379  
 cagagcatta gcagctat

18

<210> 380  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成的

	<p>&lt;400&gt; 380 Gln Ser Ile Ser Ser Tyr 1 5</p>	
	<p>&lt;210&gt; 381 &lt;211&gt; 9 &lt;212&gt; DNA &lt;213&gt; 人工序列</p>	
	<p>&lt;220&gt; &lt;223&gt; 合成的</p>	
	<p>&lt;400&gt; 381 gctgcatcc</p>	9
	<p>&lt;210&gt; 382 &lt;211&gt; 3 &lt;212&gt; PRT &lt;213&gt; 人工序列</p>	
[0125]	<p>&lt;220&gt; &lt;223&gt; 合成的</p>	
	<p>&lt;400&gt; 382 Ala Ala Ser 1</p>	
	<p>&lt;210&gt; 383 &lt;211&gt; 27 &lt;212&gt; DNA &lt;213&gt; 人工序列</p>	
	<p>&lt;220&gt; &lt;223&gt; 合成的</p>	
	<p>&lt;400&gt; 383 caacagagtt ccagtacccc attcact</p>	27
	<p>&lt;210&gt; 384 &lt;211&gt; 9 &lt;212&gt; PRT &lt;213&gt; 人工序列</p>	

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 384

Gln Gln Ser Ser Ser Thr Pro Phe Thr

1

5

&lt;210&gt; 385

&lt;211&gt; 357

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 385

cagggtgcagc tgggtggagtc gggggggaggc ttggtcaaac ctggagggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120  
 ccaggaagg ggctggagtg ggtttcatac attggtactc gtggtagtgc catatactac 180  
 gcagactctt tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctactatat 240  
 ctgcaaata acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagacca 300  
 actggaacct cctactttga ctactggggc cagggtaccc tggtcaccgt ctctca 357

[0126]

&lt;210&gt; 386

&lt;211&gt; 119

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 386

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Arg Asp Pro Thr Gly Thr Ser Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110  
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 387  
<211> 24  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 387  
ggattcacct tcagtgacta ctac 24

[0127]

<210> 388  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 388  
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr  
1 5

<210> 389  
<211> 24  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 389  
attggtactc gtggtagttc cata 24

<210> 390

	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 390	
	Ile Gly Thr Arg Gly Ser Ser Ile	
	1 5	
	<210> 391	
	<211> 36	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 391	
[0128]	gcgagagacc caactggaac ctctacttt gactac	36
	<210> 392	
	<211> 12	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 392	
	Ala Arg Asp Pro Thr Gly Thr Ser Tyr Phe Asp Tyr	
	1 5 10	
	<210> 393	
	<211> 324	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	



<400> 393  
 gaaatagtga tgacacagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60  
 ctctcctgca gggccagtca gagtcttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120  
 ggccaggtc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180  
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcaacag cctgcagtct 240  
 gaagactttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggctccgta cacttttggc 300  
 caggggacca agctggagat caaa 324

<210> 394  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成的

<400> 394  
 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly  
 1 5 10 15  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Ser Ser Asn  
 20 25 30  
 [0129] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Ser  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro  
 85 90 95  
 Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 395  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成的

<400> 395  
 cagagtcctta gcagcaac 18

	<p>&lt;210&gt; 396</p> <p>&lt;211&gt; 6</p> <p>&lt;212&gt; PRT</p> <p>&lt;213&gt; 人工序列</p> <p>&lt;220&gt;</p> <p>&lt;223&gt; 合成的</p> <p>&lt;400&gt; 396</p> <p>Gln Ser Leu Ser Ser Asn</p> <p>1 5</p>	
	<p>&lt;210&gt; 397</p> <p>&lt;211&gt; 9</p> <p>&lt;212&gt; DNA</p> <p>&lt;213&gt; 人工序列</p> <p>&lt;220&gt;</p> <p>&lt;223&gt; 合成的</p> <p>&lt;400&gt; 397</p> <p>ggtgcatcc</p>	9
[0130]	<p>&lt;210&gt; 398</p> <p>&lt;211&gt; 3</p> <p>&lt;212&gt; PRT</p> <p>&lt;213&gt; 人工序列</p> <p>&lt;220&gt;</p> <p>&lt;223&gt; 合成的</p> <p>&lt;400&gt; 398</p> <p>Gly Ala Ser</p> <p>1</p> <p>&lt;210&gt; 399</p> <p>&lt;211&gt; 30</p> <p>&lt;212&gt; DNA</p> <p>&lt;213&gt; 人工序列</p> <p>&lt;220&gt;</p> <p>&lt;223&gt; 合成的</p>	

<400> 399  
cagcagtata ataactggcc tccgtacact 30

<210> 400  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 400  
Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro Tyr Thr  
1 5 10

<210> 401  
<211> 357  
<212> DNA  
<213> 人工序列

[0131] <220>  
<223> 合成的

<400> 401  
caggtgcagc tggctggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60  
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agttatggaa tgcactgggt ccgccaggct 120  
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180  
gcagactccg tgaagggccg attcatcacc tccagagaca attccaagaa catgatgtat 240  
ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaagat 300  
aactggaact acgcctttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctccctca 357

<210> 402  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 402  
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg  
1 5 10 15

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

<210> 403  
<211> 24  
<212> DNA  
<213> 人工序列

[0132]

<220>  
<223> 合成的

<400> 403  
ggattcacct tcagtagtta tgga

24

<210> 404  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 404  
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly  
1 5

<210> 405  
<211> 24  
<212> DNA  
<213> 人工序列

	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 405	
	atatggtatg atggaagtaa taaa	24
	<210> 406	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 406	
	Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys	
	1 5	
[0133]	<210> 407	
	<211> 36	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 407	
	gcgagagaag ataactggaa ctacgccttt gactac	36
	<210> 408	
	<211> 12	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 408	
	Ala Arg Glu Asp Asn Trp Asn Tyr Ala Phe Asp Tyr	
	1 5 10	

<210> 409  
 <211> 324  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成的

<400> 409  
 gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60  
 ctctcctgca gggccagtc gagtattagc agcaacttag cctggtagca gcagaaacct 120  
 ggccaggctc ccaggctcct catctatgat tcatccacca gggccactgg aatcccagcc 180  
 aggttcagtg gcagtgggtc tggaacacaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240  
 gaagattttg cactttatta ctgtcagcag tatagtaact ggctccatt cactttcggc 300  
 cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 410  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

[0134]

<220>  
 <223> 合成的

<400> 410  
 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly  
 1 5 10 15  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Asn  
 20 25 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Asp Ser Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Phe Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Trp Pro Pro  
 85 90 95  
 Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys  
 100 105

<210> 411  
 <211> 18  
 <212> DNA

	<p>&lt;213&gt; 人工序列</p> <p>&lt;220&gt;</p> <p>&lt;223&gt; 合成的</p> <p>&lt;400&gt; 411</p> <p>cagagtatta gcagcaac</p>	18
	<p>&lt;210&gt; 412</p> <p>&lt;211&gt; 6</p> <p>&lt;212&gt; PRT</p> <p>&lt;213&gt; 人工序列</p> <p>&lt;220&gt;</p> <p>&lt;223&gt; 合成的</p> <p>&lt;400&gt; 412</p> <p>Gln Ser Ile Ser Ser Asn</p> <p>1 5</p>	
[0135]	<p>&lt;210&gt; 413</p> <p>&lt;211&gt; 9</p> <p>&lt;212&gt; DNA</p> <p>&lt;213&gt; 人工序列</p> <p>&lt;220&gt;</p> <p>&lt;223&gt; 合成的</p> <p>&lt;400&gt; 413</p> <p>gattcatcc</p> <p>&lt;210&gt; 414</p> <p>&lt;211&gt; 3</p> <p>&lt;212&gt; PRT</p> <p>&lt;213&gt; 人工序列</p> <p>&lt;220&gt;</p> <p>&lt;223&gt; 合成的</p> <p>&lt;400&gt; 414</p> <p>Asp Ser Ser</p> <p>1</p>	9

<210> 415  
<211> 30  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 415  
cagcagtata gtaactggcc tccattcact

30

<210> 416  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 416  
Gln Gln Tyr Ser Asn Trp Pro Pro Phe Thr

[0136] 1 5 10

<210> 417  
<211> 372  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 417  
caggtccagc tggtagctc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60  
tcctgcaagg tttccggata caccctcact gaattatcca tgcactgggt gcgacaggct 120  
cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt tttgatcctg aagatgggtga gacaatctac 180  
gcacagaagt tccaggacag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240  
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgt aacagacgat 300  
tacgaaatth tgcctgaata tccttacaac atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360  
accgtctect ca 372

<210> 418  
<211> 124



&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 418

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Thr Asp Asp Tyr Glu Ile Leu Pro Glu Tyr Pro Tyr Asn Met Asp

100 105 110

[0137] Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

&lt;210&gt; 419

&lt;211&gt; 24

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 419

ggatacacccc tcactgaatt atcc

24

&lt;210&gt; 420

&lt;211&gt; 8

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

	<p>&lt;400&gt; 420 Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser 1 5</p>	
	<p>&lt;210&gt; 421 &lt;211&gt; 24 &lt;212&gt; DNA &lt;213&gt; 人工序列</p>	
	<p>&lt;220&gt; &lt;223&gt; 合成的</p>	
	<p>&lt;400&gt; 421 tttgatcctg aagatggtga gaca</p>	24
	<p>&lt;210&gt; 422 &lt;211&gt; 8 &lt;212&gt; PRT &lt;213&gt; 人工序列</p>	
[0138]	<p>&lt;220&gt; &lt;223&gt; 合成的</p>	
	<p>&lt;400&gt; 422 Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr 1 5</p>	
	<p>&lt;210&gt; 423 &lt;211&gt; 51 &lt;212&gt; DNA &lt;213&gt; 人工序列</p>	
	<p>&lt;220&gt; &lt;223&gt; 合成的</p>	
	<p>&lt;400&gt; 423 gtaacagacg attacgaaat ttgcctgaa ttccttaca acatggacgt c</p>	51
	<p>&lt;210&gt; 424 &lt;211&gt; 17 &lt;212&gt; PRT &lt;213&gt; 人工序列</p>	

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 424

Val Thr Asp Asp Tyr Glu Ile Leu Pro Glu Tyr Pro Tyr Asn Met Asp

1

5

10

15

Val

&lt;210&gt; 425

&lt;211&gt; 321

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 425

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgcc gggcaagtca gagcattagt acctatttaa attggtatca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagtcct gatctatget gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
 aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatccgcag tctgcaacct 240  
 gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agtcacatta cccattcac tttcgccct 300  
 gggaccaaag tggatatcaa a 321

[0139]

&lt;210&gt; 426

&lt;211&gt; 107

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 426

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr  
 20 25 30  
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60



	<211> 3	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 430	
	Ala Ala Ser	
	1	
	<210> 431	
	<211> 27	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
[0141]	<400> 431	27
	caacagagtc acattacccc attcact	
	<210> 432	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 432	
	Gln Gln Ser His Ile Thr Pro Phe Thr	
	1 5	
	<210> 433	
	<211> 351	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	

<400> 433  
 gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt cacgtttaat agcttttgga tgagctgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaagcagg atggaagtga gaaatactat 180  
 gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcagtgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgttt attactgtgc gagagatctg 300  
 gtaacttctt ttgactattg gggccaggga accctgggtca cegtctcctc a 351

<210> 434

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 434

[0142] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Phe  
 20 25 30  
 Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Val Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Asp Leu Val Thr Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 435

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 435

	ggattcacgt ttaatagctt ttgg	24
	<210> 436	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 436	
	Gly Phe Thr Phe Asn Ser Phe Trp	
	1 5	
	<210> 437	
	<211> 24	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
[0143]	<223> 合成的	
	<400> 437	
	ataaagcagg atggaagtga gaaa	24
	<210> 438	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 438	
	Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys	
	1 5	
	<210> 439	
	<211> 30	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	

	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 439	
	gcgagagatc tggtaacttc ttttgactat	30
	<210> 440	
	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 440	
	Ala Arg Asp Leu Val Thr Ser Phe Asp Tyr	
	1 5 10	
	<210> 441	
	<211> 321	
[0144]	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 441	
	gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60	
	atcacttgcc aggcgagtca ggacattaac aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120	
	gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcacccattt tggaacagc ggtcccatca 180	
	gggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240	
	gaggatattg caacatatta ctgtcaacag tatgatagtc tcccgtaac ttttgccag 300	
	gggaccaagc tggagatcaa a 321	
	<210> 442	
	<211> 107	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 442	





	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 445	
	gatgcatcc	9
	<210> 446	
	<211> 3	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 446	
	Asp Ala Ser	
	1	
[0146]	<210> 447	
	<211> 27	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 447	
	caacagtatg atagtctccc gtacact	27
	<210> 448	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 448	
	Gln Gln Tyr Asp Ser Leu Pro Tyr Thr	
	1 5	

<210> 449  
 <211> 363  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成的

<400> 449  
 caggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120  
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcgatt atatggtatg atggaagtaa tagatactat 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaggaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gcgagacgag 300  
 tacggtgact acgactaccc ttttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360  
 tca 363

<210> 450  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

[0147]

<220>  
 <223> 合成的

<400> 450  
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30  
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ala Ile Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Asp Glu Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly  
 100 105 110  
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

	<210> 451	
	<211> 24	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 451	
	ggattcacct tcagtagcta tggc	24
	<210> 452	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 452	
	Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly	
[0148]	1 5	
	<210> 453	
	<211> 24	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 453	
	atatggtatg atggaagtaa taga	24
	<210> 454	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 454	

Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Arg

1

5

<210> 455

<211> 42

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 455

gcgcgagacg agtacggtga ctacgactac ccttttgact ac

42

<210> 456

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

[0149] <223> 合成的

<400> 456

Ala Arg Asp Glu Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Pro Phe Asp Tyr

1

5

10

<210> 457

<211> 324

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 457

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtttca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca caatcagcag cctgcagcct 240  
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatactt accctccatt cactttcggc 300  
cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 458  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成的

<400> 458  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp  
 20 25 30  
 Leu Gly Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Pro  
 85 90 95  
 [0150] Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys  
 100 105

<210> 459  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成的

<400> 459  
 cagggcatta gaaatgat

18

<210> 460  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成的

	<p>&lt;400&gt; 460 Gln Gly Ile Arg Asn Asp 1 5</p>	
	<p>&lt;210&gt; 461 &lt;211&gt; 9 &lt;212&gt; DNA &lt;213&gt; 人工序列</p>	
	<p>&lt;220&gt; &lt;223&gt; 合成的</p>	
	<p>&lt;400&gt; 461 gctgcatcc</p>	9
	<p>&lt;210&gt; 462 &lt;211&gt; 3 &lt;212&gt; PRT &lt;213&gt; 人工序列</p>	
[0151]	<p>&lt;220&gt; &lt;223&gt; 合成的</p>	
	<p>&lt;400&gt; 462 Ala Ala Ser 1</p>	
	<p>&lt;210&gt; 463 &lt;211&gt; 30 &lt;212&gt; DNA &lt;213&gt; 人工序列</p>	
	<p>&lt;220&gt; &lt;223&gt; 合成的</p>	
	<p>&lt;400&gt; 463 ctacagcata atacttaccc tccattcact</p>	30
	<p>&lt;210&gt; 464 &lt;211&gt; 10 &lt;212&gt; PRT &lt;213&gt; 人工序列</p>	

<220>

<223> 合成的

<400> 464

Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Pro Phe Thr

1 5 10

<210> 465

<211> 360

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 465

cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60  
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccagggt 120  
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180  
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
[0152] ctgcaaatga acagtgtgag agccgaggac acggctgtat actactgtgc gagagatgac 300  
tacggtgact ccccgggggtt tgactactgg ggccaggga ccctgggtcac cgtctcctca 360

<210> 466

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 466

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr  
20 25 30  
Gly Met His Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60  
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr



65	70	75	80
Leu Gln Met Asn Ser Val Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
	85	90	95
Ala Arg Asp Asp Tyr Gly Asp Ser Pro Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln			
	100	105	110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
	115	120	

<210> 467  
<211> 24  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 467  
ggattcacct tcagtaacta tggc

24

[0153]

<210> 468  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 468  
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Gly  
1 5

<210> 469  
<211> 24  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 469  
atatggtatg atggaagtaa taaa

24

	<p>&lt;210&gt; 470</p> <p>&lt;211&gt; 8</p> <p>&lt;212&gt; PRT</p> <p>&lt;213&gt; 人工序列</p> <p>&lt;220&gt;</p> <p>&lt;223&gt; 合成的</p> <p>&lt;400&gt; 470</p> <p>Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys</p> <p>1 5</p>	
	<p>&lt;210&gt; 471</p> <p>&lt;211&gt; 39</p> <p>&lt;212&gt; DNA</p> <p>&lt;213&gt; 人工序列</p> <p>&lt;220&gt;</p> <p>&lt;223&gt; 合成的</p> <p>&lt;400&gt; 471</p> <p>gcgagagatg actacggtga ctccccgggg ttgactac</p>	39
[0154]	<p>&lt;210&gt; 472</p> <p>&lt;211&gt; 13</p> <p>&lt;212&gt; PRT</p> <p>&lt;213&gt; 人工序列</p> <p>&lt;220&gt;</p> <p>&lt;223&gt; 合成的</p> <p>&lt;400&gt; 472</p> <p>Ala Arg Asp Asp Tyr Gly Asp Ser Pro Gly Phe Asp Tyr</p> <p>1 5 10</p>	
	<p>&lt;210&gt; 473</p> <p>&lt;211&gt; 324</p> <p>&lt;212&gt; DNA</p> <p>&lt;213&gt; 人工序列</p> <p>&lt;220&gt;</p> <p>&lt;223&gt; 合成的</p>	

<400> 473

```
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagcttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcgg cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggcctccgtg gacgttcggc 300
caagggacca aggtggaaat caaa 324
```

<210> 474

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 474

[0155] Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly  
1 5 10 15  
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser  
20 25 30  
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile  
35 40 45  
Tyr Asp Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly  
50 55 60  
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ser  
65 70 75 80  
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro  
85 90 95  
Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105

<210> 475

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 475

cagagtgtta gcagcagc

18

	<p>&lt;210&gt; 476</p> <p>&lt;211&gt; 6</p> <p>&lt;212&gt; PRT</p> <p>&lt;213&gt; 人工序列</p> <p>&lt;220&gt;</p> <p>&lt;223&gt; 合成的</p> <p>&lt;400&gt; 476</p> <p>Gln Ser Val Ser Ser Ser</p> <p>1 5</p>	
	<p>&lt;210&gt; 477</p> <p>&lt;211&gt; 9</p> <p>&lt;212&gt; DNA</p> <p>&lt;213&gt; 人工序列</p> <p>&lt;220&gt;</p> <p>&lt;223&gt; 合成的</p>	
[0156]	<p>&lt;400&gt; 477</p> <p>gatgcatcc</p>	9
	<p>&lt;210&gt; 478</p> <p>&lt;211&gt; 3</p> <p>&lt;212&gt; PRT</p> <p>&lt;213&gt; 人工序列</p> <p>&lt;220&gt;</p> <p>&lt;223&gt; 合成的</p> <p>&lt;400&gt; 478</p> <p>Asp Ala Ser</p> <p>1</p>	
	<p>&lt;210&gt; 479</p> <p>&lt;211&gt; 30</p> <p>&lt;212&gt; DNA</p> <p>&lt;213&gt; 人工序列</p> <p>&lt;220&gt;</p>	

	<223> 合成的	
	<400> 479	
	cagcagtata ataactggcc tccgtggacg	30
	<210> 480	
	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 480	
	Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro Trp Thr	
	1 5 10	
	<210> 481	
	<211> 363	
	<212> DNA	
[0157]	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 481	
	caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60	
	tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt aactatggca tgcattgggt ccgccaggct 120	
	ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180	
	gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaggaa aacgctgtat 240	
	ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctatatt attactgtac gagagacgac 300	
	tacggtgact acgactaccc ttttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360	
	tca 363	
	<210> 482	
	<211> 121	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 482	

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

<210> 483

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 483

ggattcacct tcagtaacta tggc

24

<210> 484

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 484

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Gly

1

5

<210> 485

<211> 24

[0158]

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 485

atatggtatg atggaagtaa taaa

24

<210> 486

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 486

Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys

1

5

[0159]

<210> 487

<211> 42

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 487

acgagagacg actacggtga ctacgactac ccttttgact ac

42

<210> 488

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 488

Thr Arg Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Pro Phe Asp Tyr

1

5

10

<210> 489  
 <211> 324  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成的

<400> 489  
 gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggatatca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagcgect gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
 aggttcagcg gcactggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240  
 gaagattttg caacttatta ctgtctacaa cataatagtt accctccatt cactttcggc 300  
 cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 490  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

[0160]

<220>  
 <223> 合成的

<400> 490  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp  
 20 25 30  
 Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Thr Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Pro  
 85 90 95  
 Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys  
 100 105

<210> 491



<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 491

cagggcatta gaaatgat

18

<210> 492

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 492

Gln Gly Ile Arg Asn Asp

1

5

[0161]

<210> 493

<211> 9

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 493

gctgcatcc

9

<210> 494

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 494

Ala Ala Ser

1

&lt;210&gt; 495

&lt;211&gt; 30

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 495

ctacaacata atagttaccc tccattcact

30

&lt;210&gt; 496

&lt;211&gt; 10

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

[0162]

&lt;400&gt; 496

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Pro Phe Thr

1

5

10

&lt;210&gt; 497

&lt;211&gt; 360

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 497

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaagtc cctgagactc 60  
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt cgttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120  
ccaggcaagg ggttgagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180  
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
ctgcaaatac acagcctgag agccgacgac acggctatgt attactgtgc gagagatgac 300  
tacggtgact ccccggggtt tgacttctgg ggccaggga ccttggtcac cgtctctca 360

<210> 498  
<211> 120  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 498  
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Lys  
1                  5                  10                  15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr  
                  20                  25                  30  
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
                  35                  40                  45  
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
                  50                  55                  60  
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65                  70                  75                  80  
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
                  85                  90                  95  
Ala Arg Asp Asp Tyr Gly Asp Ser Pro Gly Phe Asp Phe Trp Gly Gln  
                  100                  105                  110  
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
                  115                  120

[0163]

<210> 499  
<211> 24  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 499  
ggattcacct tcagtcgtta tggc

24

<210> 500  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>

	<223> 合成的	
	<400> 500	
	Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Gly	
	1 5	
	<210> 501	
	<211> 24	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 501	
	atatggtatg atggaagtaa taaa	24
	<210> 502	
	<211> 8	
	<212> PRT	
[0164]	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 502	
	Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys	
	1 5	
	<210> 503	
	<211> 39	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 503	
	gcgagagatg actacggtga ctccccgggg ttgacttc	39
	<210> 504	
	<211> 13	

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 504

Ala Arg Asp Asp Tyr Gly Asp Ser Pro Gly Phe Asp Phe

1

5

10

&lt;210&gt; 505

&lt;211&gt; 324

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 505

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60  
 ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120  
 ggccaggtc ccaggctcct catctatgat gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180  
 aggttcagtg gcaactgggc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240  
 gaagactttg cactttatta ctgtcagcag tatgatgact ggcctccgtg gacgttcggc 300  
 caagggacca aggtggaaat caaa 324

[0165]

&lt;210&gt; 506

&lt;211&gt; 108

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 506

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly  
 1 5 10 15  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn  
 20 25 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Asp Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60



	<211> 3	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 510	
	Asp Ala Ser	
	1	
	<210> 511	
	<211> 30	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 511	
[0167]	cagcagtatg atgactggcc tccgtggacg	30
	<210> 512	
	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 512	
	Gln Gln Tyr Asp Asp Trp Pro Pro Trp Thr	
	1 5 10	
	<210> 513	
	<211> 363	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	

<400> 513

```
caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaggg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtttg atggaagtaa caaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag atccgaggac acggctgtgt attactgtac gagagacgac 300
tacggtgact acgactaccc ttttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
tca 363
```

<210> 514

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 514

[0168]

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

<210> 515

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的



	<p>&lt;400&gt; 515 ggattcacct tcagtaacta tggc</p>	24
	<p>&lt;210&gt; 516 &lt;211&gt; 8 &lt;212&gt; PRT &lt;213&gt; 人工序列</p>	
	<p>&lt;220&gt; &lt;223&gt; 合成的</p>	
	<p>&lt;400&gt; 516 Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Gly 1 5</p>	
	<p>&lt;210&gt; 517 &lt;211&gt; 24 &lt;212&gt; DNA &lt;213&gt; 人工序列</p>	
[0169]	<p>&lt;220&gt; &lt;223&gt; 合成的</p>	
	<p>&lt;400&gt; 517 atatggtttg atggaagtaa caaa</p>	24
	<p>&lt;210&gt; 518 &lt;211&gt; 8 &lt;212&gt; PRT &lt;213&gt; 人工序列</p>	
	<p>&lt;220&gt; &lt;223&gt; 合成的</p>	
	<p>&lt;400&gt; 518 Ile Trp Phe Asp Gly Ser Asn Lys 1 5</p>	
	<p>&lt;210&gt; 519 &lt;211&gt; 42 &lt;212&gt; DNA &lt;213&gt; 人工序列</p>	

	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 519	
	acgagagacg actacggtga ctacgactac ccttttgact ac	42
	<210> 520	
	<211> 14	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 520	
	Thr Arg Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Pro Phe Asp Tyr	
	1 5 10	
[0170]	<210> 521	
	<211> 324	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 521	
	gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60	
	atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120	
	gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180	
	aggttcagcg gcagtggatc cgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240	
	gaagattttg caacttatta ctgtctacag tataatactt accctccatt cactttcggc 300	
	cctgggacca aagtggatat caaa	324
	<210> 522	
	<211> 108	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	

<400> 522

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp

20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asn Thr Tyr Pro Pro

85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100 105

<210> 523

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

[0171]

<220>

<223> 合成的

<400> 523

cagggcatta gaaatgat

18

<210> 524

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 524

Gln Gly Ile Arg Asn Asp

1 5

<210> 525

<211> 9

<212> DNA

	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 525	
	gctgcatcc	9
	<210> 526	
	<211> 3	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 526	
	Ala Ala Ser	
	1	
[0172]	<210> 527	
	<211> 30	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 527	
	ctacagtata atacttaccc tccattcact	30
	<210> 528	
	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 528	
	Leu Gln Tyr Asn Thr Tyr Pro Pro Phe Thr	
	1 5 10	

<210> 529  
 <211> 360  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成的

<400> 529  
 caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt gcctatggca tgcactgggt ccgccagggt 120  
 ccaggcaagg ggtctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180  
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaataa atagactgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatgac 300  
 tacggtgact ccccggggtt tgaccactgg ggccaggga ccttggtcac tgtctctca 360

<210> 530  
 <211> 120  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

[0173]

<220>  
 <223> 合成的

<400> 530  
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr  
 20 25 30  
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Arg Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Asp Asp Tyr Gly Asp Ser Pro Gly Phe Asp His Trp Gly Gln  
 100 105 110  
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

	<p>&lt;210&gt; 531 &lt;211&gt; 24 &lt;212&gt; DNA &lt;213&gt; 人工序列</p> <p>&lt;220&gt; &lt;223&gt; 合成的</p> <p>&lt;400&gt; 531 ggattcacct tcagtgccta tggc</p>	24
	<p>&lt;210&gt; 532 &lt;211&gt; 8 &lt;212&gt; PRT &lt;213&gt; 人工序列</p> <p>&lt;220&gt; &lt;223&gt; 合成的</p> <p>&lt;400&gt; 532 Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr Gly 1 5</p>	
[0174]	<p>&lt;210&gt; 533 &lt;211&gt; 24 &lt;212&gt; DNA &lt;213&gt; 人工序列</p> <p>&lt;220&gt; &lt;223&gt; 合成的</p> <p>&lt;400&gt; 533 atatggtatg atggaagtaa taaa</p>	24
	<p>&lt;210&gt; 534 &lt;211&gt; 8 &lt;212&gt; PRT &lt;213&gt; 人工序列</p> <p>&lt;220&gt; &lt;223&gt; 合成的</p>	

	<400> 534	
	Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys	
	1 5	
	<210> 535	
	<211> 39	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 535	
	gcgagagatg actacggtga ctccccgggg ttgaccac	39
	<210> 536	
	<211> 13	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
[0175]	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 536	
	Ala Arg Asp Asp Tyr Gly Asp Ser Pro Gly Phe Asp His	
	1 5 10	
	<210> 537	
	<211> 324	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 537	
	gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60	
	ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcgagttag cctggatatca gcagaaacct 120	
	ggccaggetc ccaggctcct ctgtatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180	
	aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240	
	gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tatagtaact ggcctccgtg gacgttcggc 300	
	caagggacca aggtggaaat caaa 324	

<210> 538  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成的

<400> 538  
 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly  
 1 5 10 15  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Glu  
 20 25 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Leu  
 35 40 45  
 Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Trp Pro Pro  
 85 90 95  
 [0176] Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 539  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成的

<400> 539  
 cagagtgtta gcagcgag

18

<210> 540  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成的



	<p>&lt;400&gt; 540 Gln Ser Val Ser Ser Glu 1 5</p>	
	<p>&lt;210&gt; 541 &lt;211&gt; 9 &lt;212&gt; DNA &lt;213&gt; 人工序列</p>	
	<p>&lt;220&gt; &lt;223&gt; 合成的</p>	
	<p>&lt;400&gt; 541 ggtgcatcc</p>	9
	<p>&lt;210&gt; 542 &lt;211&gt; 3 &lt;212&gt; PRT &lt;213&gt; 人工序列</p>	
[0177]	<p>&lt;220&gt; &lt;223&gt; 合成的</p>	
	<p>&lt;400&gt; 542 Gly Ala Ser 1</p>	
	<p>&lt;210&gt; 543 &lt;211&gt; 30 &lt;212&gt; DNA &lt;213&gt; 人工序列</p>	
	<p>&lt;220&gt; &lt;223&gt; 合成的</p>	
	<p>&lt;400&gt; 543 cagcagtata gtaactggcc tccgtggacg</p>	30
	<p>&lt;210&gt; 544 &lt;211&gt; 10 &lt;212&gt; PRT</p>	

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 544

Gln Gln Tyr Ser Asn Trp Pro Pro Trp Thr

1 5 10

<210> 545

<211> 354

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 545

[0178]

cagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60  
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt acctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120  
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatt atatggtatg atggaagtaa ttactactat 180  
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaggac 300  
aggaatgatg tttttgatat ctggggccaa gggacaatgg tcaccgtctc ttca 354

<210> 546

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 546

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ile Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Tyr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65                      70                      75                      80  
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                         85                      90                      95  
Ala Arg Glu Asp Arg Asn Asp Val Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr  
                         100                      105                      110  
Met Val Thr Val Ser Ser  
                         115

<210> 547  
<211> 24  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 547  
ggattcacct tcagtaccta tggc

24

[0179]

<210> 548  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 548  
Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Gly  
1                      5

<210> 549  
<211> 24  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 549  
atatggtatg atggaagtaa ttac

24

	<210> 550	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 550	
	Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Tyr	
	1 5	
	<210> 551	
	<211> 33	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
[0180]	<400> 551	
	gcgagagagg acaggaatga tgtttttgat atc	33
	<210> 552	
	<211> 11	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 552	
	Ala Arg Glu Asp Arg Asn Asp Val Phe Asp Ile	
	1 5 10	
	<210> 553	
	<211> 324	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	

<400> 553  
 gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60  
 ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcttcttag cctggtacca acagaaacct 120  
 ggccaggctc ccaggctcct catctatgat tcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180  
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240  
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cttagcaact ggcctccgat caccttcggc 300  
 caagggacac gactggagat taaa 324

<210> 554  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成的

<400> 554  
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1 5 10 15  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Phe  
 20 25 30  
 [0181] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Asp Ser Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Ser Asn Trp Pro Pro  
 85 90 95  
 Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 555  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成的

<400> 555  
 cagagtgtta gcagcttc 18

	<p>&lt;210&gt; 556</p> <p>&lt;211&gt; 6</p> <p>&lt;212&gt; PRT</p> <p>&lt;213&gt; 人工序列</p> <p>&lt;220&gt;</p> <p>&lt;223&gt; 合成的</p> <p>&lt;400&gt; 556</p> <p>Gln Ser Val Ser Ser Phe</p> <p>1 5</p>	
	<p>&lt;210&gt; 557</p> <p>&lt;211&gt; 9</p> <p>&lt;212&gt; DNA</p> <p>&lt;213&gt; 人工序列</p> <p>&lt;220&gt;</p> <p>&lt;223&gt; 合成的</p>	
[0182]	<p>&lt;400&gt; 557</p> <p>gattcatcc</p>	9
	<p>&lt;210&gt; 558</p> <p>&lt;211&gt; 3</p> <p>&lt;212&gt; PRT</p> <p>&lt;213&gt; 人工序列</p> <p>&lt;220&gt;</p> <p>&lt;223&gt; 合成的</p> <p>&lt;400&gt; 558</p> <p>Asp Ser Ser</p> <p>1</p>	
	<p>&lt;210&gt; 559</p> <p>&lt;211&gt; 30</p> <p>&lt;212&gt; DNA</p> <p>&lt;213&gt; 人工序列</p> <p>&lt;220&gt;</p>	

	<223> 合成的	
	<400> 559	
	cagcagctta gcaactggcc tccgatcacc	30
	<210> 560	
	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 560	
	Gln Gln Leu Ser Asn Trp Pro Pro Ile Thr	
	1 5 10	
	<210> 561	
	<211> 348	
	<212> DNA	
[0183]	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 561	
	caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60	
	acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtggtt actactggac ctggatccgc 120	
	cagcacccag ggaaggcct ggagtggatt ggttacatct attacagtgg gagcacctac 180	
	tacaaccctg cctcaagag tcgagttacc atgtcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240	
	tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagacta 300	
	ctggattttg actactgggg ccagggaacc ctggtcactg tctcctca 348	
	<210> 562	
	<211> 116	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 562	
	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln	

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

<210> 563

<211> 30

<212> DNA

<213> 人工序列

[0184]

<220>

<223> 合成的

<400> 563

ggtggctcca tcagcagtgg tggttactac

30

<210> 564

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 564

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr

1

5

10

<210> 565

<211> 21

<212> DNA



	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 565	
	atctattaca gtgggagcac c	21
	<210> 566	
	<211> 7	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 566	
	Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr	
	1 5	
[0185]	<210> 567	
	<211> 24	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 567	
	gcgagactac tggattttga ctac	24
	<210> 568	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 568	
	Ala Arg Leu Leu Asp Phe Asp Tyr	
	1 5	

<210> 569  
<211> 321  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 569  
gccatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcact 60  
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180  
aggttcagcg gcagtggatc tggcagagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
gaagattttg cctcttatta ctgtctacaa gatcacaatt acccgctcac tttcggcgga 300  
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 570  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> 人工序列

[0186] <220>  
<223> 合成的

<400> 570  
Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15  
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp  
20 25 30  
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45  
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60  
Ser Gly Ser Gly Arg Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80  
Glu Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp His Asn Tyr Pro Leu  
85 90 95  
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105

<210> 571  
<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 571

cagggcatta gaaatgat

18

<210> 572

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 572

Gln Gly Ile Arg Asn Asp

1

5

[0187]

<210> 573

<211> 9

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 573

gctgcatcc

9

<210> 574

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 574

Ala Ala Ser

1

	<210> 575	
	<211> 27	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 575	
	ctacaagatc acaattaccc gctcact	27
	<210> 576	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 576	
[0188]	Leu Gln Asp His Asn Tyr Pro Leu Thr	
	1 5	
	<210> 577	
	<211> 348	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 577	
	caggtgcagc tgggtggagtc tgggggagac gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60	
	tctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccagget 120	
	ccaggcaagg ggctggaatg ggtggcaatt atatggaatg atggaagtaa taaatactat 180	
	acagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cactctatat 240	
	ctgcaaatga atggcctgag agccgaggac acggctatat attactgtgc gcgagatcag 300	
	gaccagtttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348	
	<210> 578	
	<211> 116	

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 578

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ile Ile Trp Asn Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Thr Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gln Asp Gln Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

[0189] Thr Val Ser Ser

115

<210> 579

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 579

ggattcacct tcagtagcta tggc

24

<210> 580

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

	<p>&lt;400&gt; 580 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly 1 5</p>	
	<p>&lt;210&gt; 581 &lt;211&gt; 24 &lt;212&gt; DNA &lt;213&gt; 人工序列</p>	
	<p>&lt;220&gt; &lt;223&gt; 合成的</p>	
	<p>&lt;400&gt; 581 atatggaatg atggaagtaa taaa</p>	24
	<p>&lt;210&gt; 582 &lt;211&gt; 8 &lt;212&gt; PRT &lt;213&gt; 人工序列</p>	
[0190]	<p>&lt;220&gt; &lt;223&gt; 合成的</p>	
	<p>&lt;400&gt; 582 Ile Trp Asn Asp Gly Ser Asn Lys 1 5</p>	
	<p>&lt;210&gt; 583 &lt;211&gt; 27 &lt;212&gt; DNA &lt;213&gt; 人工序列</p>	
	<p>&lt;220&gt; &lt;223&gt; 合成的</p>	
	<p>&lt;400&gt; 583 gcgcgagatc aggaccagtt tgactac</p>	27
	<p>&lt;210&gt; 584 &lt;211&gt; 9 &lt;212&gt; PRT &lt;213&gt; 人工序列</p>	

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 584

Ala Arg Asp Gln Asp Gln Phe Asp Tyr

1

5

&lt;210&gt; 585

&lt;211&gt; 324

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 585

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60  
ctctcctgca gggccagtca gagtattagc acaaacttag cctggtaccg gcagaaacct 120  
ggccaggetc cccggctcct catctatgat gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180  
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240  
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tatagtaact ggctccgta cacttttggc 300  
caggggacca agctggagat caaa 324

[0191]

&lt;210&gt; 586

&lt;211&gt; 108

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 586

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Trp Pro Pro  
85 90 95  
Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105

<210> 587  
<211> 18  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 587  
cagagtatta gcacaaac 18

<210> 588  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> 人工序列

[0192]

<220>  
<223> 合成的

<400> 588  
Gln Ser Ile Ser Thr Asn  
1 5

<210> 589  
<211> 9  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成的

<400> 589  
gatgcatcc 9

<210> 590  
<211> 3  
<212> PRT



	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 590	
	Asp Ala Ser	
	1	
	<210> 591	
	<211> 30	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 591	
	cagcagtata gtaactggcc tccgtacact	30
[0193]	<210> 592	
	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 592	
	Gln Gln Tyr Ser Asn Trp Pro Pro Tyr Thr	
	1 5 10	
	<210> 593	
	<211> 555	
	<212> DNA	
	<213> 智人	
	<400> 593	
	atgagccgca cagcctacac ggtgggagcc ctgcttctcc tcttggggac cctgctgccg 60	
	gctgctgaag ggaaaaagaa aggggtcccaa ggtgccatcc ccccgccaga caaggcccag 120	
	cacaatgact cagagcagac tcagtcgccc cagcagcctg gctccaggaa ccgggggcgg 180	
	ggccaagggc ggggcactgc catgcccggg gaggaggtgc tggagtccag ccaagaggcc 240	

ctgcatgtga cggagcgcaa atacctgaag cgagactggt gcaaaaccca gccgcttaag 300  
cagaccatcc acgaggaagg ctgcaacagt cgcaccatca tcaaccgett ctgttacggc 360  
cagtgcact ctttctacat ccccaggcac atccggaagg aggaagggtc ctttcagtcc 420  
tgctccttct gcaagcccaa gaaattcact accatgatgg tcacactcaa ctgccctgaa 480  
ctacagccac ctaccaagaa gaagagagtc acacgtgtga agcagtgtcg ttgcatatcc 540  
atcgatttgg attaa 555

<210> 594

<211> 184

<212> PRT

<213> 智人

<400> 594

Met Ser Arg Thr Ala Tyr Thr Val Gly Ala Leu Leu Leu Leu Gly  
1 5 10 15  
Thr Leu Leu Pro Ala Ala Glu Gly Lys Lys Lys Gly Ser Gln Gly Ala  
20 25 30  
Ile Pro Pro Pro Asp Lys Ala Gln His Asn Asp Ser Glu Gln Thr Gln  
35 40 45  
Ser Pro Gln Gln Pro Gly Ser Arg Asn Arg Gly Arg Gly Gln Gly Arg  
50 55 60  
[0194] Gly Thr Ala Met Pro Gly Glu Glu Val Leu Glu Ser Ser Gln Glu Ala  
65 70 75 80  
Leu His Val Thr Glu Arg Lys Tyr Leu Lys Arg Asp Trp Cys Lys Thr  
85 90 95  
Gln Pro Leu Lys Gln Thr Ile His Glu Glu Gly Cys Asn Ser Arg Thr  
100 105 110  
Ile Ile Asn Arg Phe Cys Tyr Gly Gln Cys Asn Ser Phe Tyr Ile Pro  
115 120 125  
Arg His Ile Arg Lys Glu Glu Gly Ser Phe Gln Ser Cys Ser Phe Cys  
130 135 140  
Lys Pro Lys Lys Phe Thr Thr Met Met Val Thr Leu Asn Cys Pro Glu  
145 150 155 160  
Leu Gln Pro Pro Thr Lys Lys Lys Arg Val Thr Arg Val Lys Gln Cys  
165 170 175  
Arg Cys Ile Ser Ile Asp Leu Asp  
180

<210> 595

<211> 184

<212> PRT

<213> 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成的

&lt;400&gt; 595

Met Ser Arg Thr Ala Tyr Thr Val Gly Ala Leu Leu Leu Leu Leu Gly  
 1                      5                      10                      15  
 Thr Leu Leu Pro Ala Ala Glu Gly Lys Lys Lys Gly Ser Gln Gly Ala  
                     20                      25                      30  
 Ile Pro Pro Pro Asp Lys Ala Gln His Asn Asp Ser Glu Gln Thr Gln  
                     35                      40                      45  
 Ser Pro Gln Gln Pro Gly Ser Arg Asn Arg Gly Arg Gly Gln Gly Arg  
                     50                      55                      60  
 Gly Thr Ala Met Pro Gly Glu Glu Val Leu Glu Ser Ser Gln Glu Ala  
 65                      70                      75                      80  
 [0195] Leu His Val Thr Glu Arg Lys Tyr Leu Lys Arg Asp Trp Cys Lys Thr  
                     85                      90                      95  
 Gln Pro Leu Lys Gln Thr Ile His Glu Glu Gly Cys Asn Ser Arg Thr  
                     100                      105                      110  
 Ile Ile Asn Arg Phe Cys Tyr Gly Gln Cys Asn Ser Phe Tyr Ile Pro  
                     115                      120                      125  
 Arg His Ile Arg Lys Glu Glu Gly Ser Phe Gln Ser Cys Ser Phe Cys  
                     130                      135                      140  
 Lys Pro Lys Lys Phe Thr Thr Met Met Val Thr Leu Asn Cys Pro Glu  
 145                      150                      155                      160  
 Leu Gln Pro Pro Thr Lys Lys Lys Arg Val Thr Arg Val Lys Gln Cys  
                     165                      170                      175  
 Arg Cys Ile Ser Ile Asp Leu Asp  
                     180

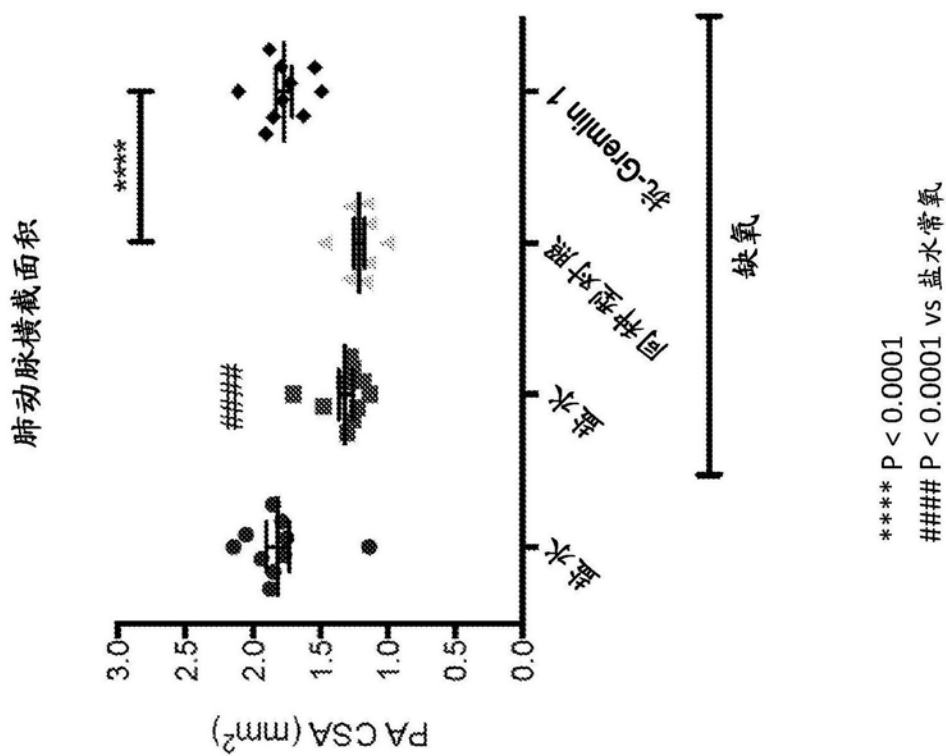


图1A

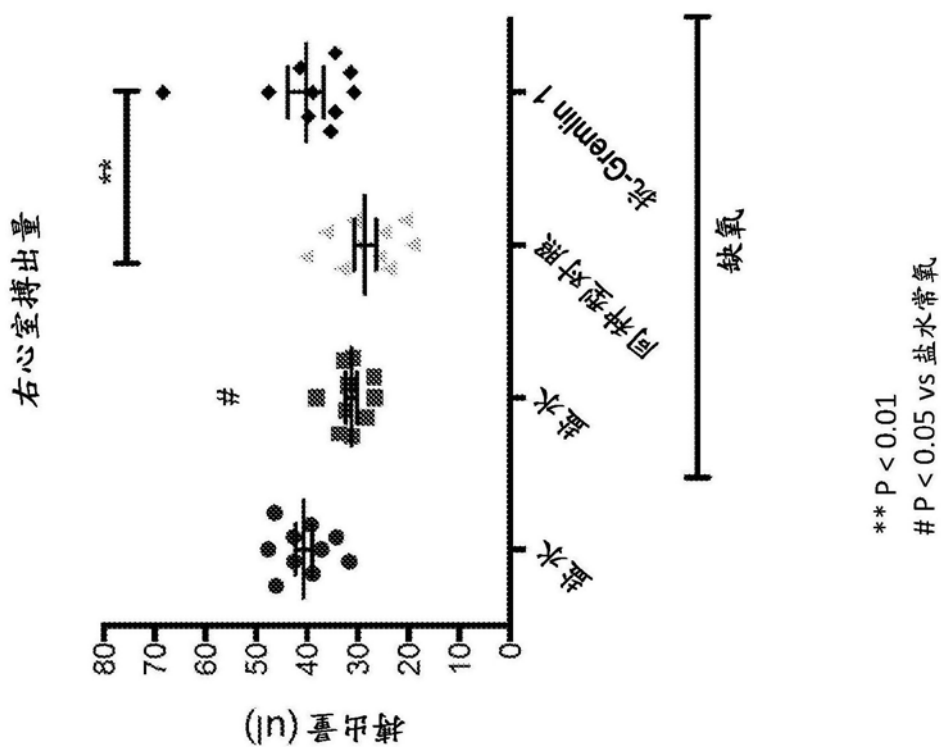


图1B