



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108409856 B

(45) 授权公告日 2022.03.04

(21) 申请号 201810199962.2

(22) 申请日 2013.09.12

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108409856 A

(43) 申请公布日 2018.08.17

(30) 优先权数据

61/700697 2012.09.13 US

61/780005 2013.03.13 US

(62) 分案原申请数据

201380056757.6 2013.09.12

(73) 专利权人 百时美施贵宝公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 S. 克罗地亚 L. 恩格尔

D. 利波夫塞克 M. 马迪雷迪

G.C. 拉克斯特劳 J. 斯万 赵文军

M.J. 科贝特 A.T. 科兹奇

S.R. 小克里斯特克 V. 拉马墨菲

魏徽 A.P. 杨纽克

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 李唐 黄希贵

(51) Int.Cl.

C07K 14/78 (2006.01)

G01N 33/74 (2006.01)

A61K 38/39 (2006.01)

A61P 21/00 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 101848997 A, 2010.09.29

WO 2011130354 A1, 2011.10.20

CN 102325793 A, 2012.01.18

WO 2012088006 A1, 2012.06.28

D.Lipovsek等.Adnectins: engineered
target-binding protein therapeutics.《Protein Engineering, Design &
Selection》.2010,第24卷(第1-2期),Stuart L. Emanuel等.A fibronectin
scaffold approach to bispecific
inhibitors of epidermal growth factor
receptor and insulin-like growth factor-I
receptor.《mAbs》.2011,第3卷(第1期),

审查员 王鹏

权利要求书3页 说明书119页

序列表144页 附图14页

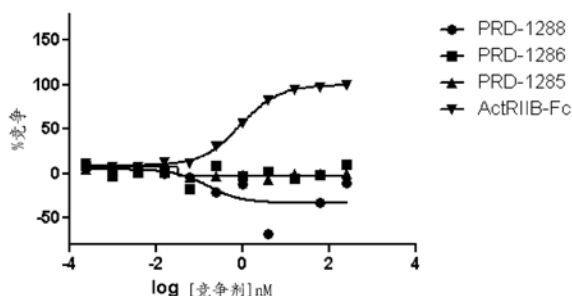
(54) 发明名称

结合至肌生成抑制素的基于纤连蛋白的支
架结构域蛋白

(57) 摘要

本发明涉及结合至肌生成抑制素的基于纤连蛋白的支架结构域蛋白。本发明还涉及这些蛋白在治疗性应用中治疗肌营养不良症、恶病质、少肌症、骨关节炎、骨质疏松症、糖尿病、肥胖症、COPD、慢性肾病、心脏衰竭、心肌梗塞和纤维化的用途。本发明进一步涉及包含此类蛋白的细胞、编码此类蛋白或其片段的多核苷酸和包含编码所述蛋白的多核苷酸的载体。

肌生成抑制素ActRIIB竞争ELISA



1. 包含纤连蛋白III型第十结构域(¹⁰F_n3)的多肽,其结合肌生成抑制素且包含AB、BC、CD、DE、EF和FG环,其中所述¹⁰F_n3结构域的BC、DE和FG环的一个环相对于SEQ ID NOs: 34、39和75的各自BC、DE和FG环具有1个氨基酸取代;

其中:

(a) 所述氨基酸取代位于BC环中,其中:

(i) BC环(SEQ ID NO: 34)的位置3处的丝氨酸被选自A、C、D、F、H、I、K、L、N、Q、R、T、V、W或Y的氨基酸取代;

(ii) BC环(SEQ ID NO: 34)的位置4处的亮氨酸被选自M或V的氨基酸取代;

(iii) BC环(SEQ ID NO: 34)的位置5处的脯氨酸被选自A、C、D、E、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V或Y的氨基酸取代;

(vi) BC环(SEQ ID NO: 34)的位置6处的组氨酸被选自A、C、D、E、F、G、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W或Y的氨基酸取代;

(vii) BC环(SEQ ID NO: 34)的位置7处的谷氨酰胺被选自A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、R、S、T、V、W或Y的氨基酸取代;

(viii) BC环(SEQ ID NO: 34)的位置8处的甘氨酸被氨基酸S取代;

(ix) BC环(SEQ ID NO: 34)的位置9处的赖氨酸被选自A、C、D、E、F、G、H、I、L、M、N、Q、R、S、T、V、W或Y的氨基酸取代;

(x) BC环(SEQ ID NO: 34)的位置10处的丙氨酸被选自C、G、L、M、S或T的氨基酸取代;
或

(xi) BC环(SEQ ID NO: 34)的位置11处的天冬酰胺被选自A、C、F、H、P、Q、R、S或Y的氨基酸取代;

(b) 其中DE环(SEQ ID NO: 39)的位置5处的缬氨酸被选自A、C、D、E、F、I、K、L、M、N、Q、S或T的氨基酸取代;或

(c) 所述氨基酸取代位于FG环中,其中:

(i) FG环(SEQ ID NO: 75)的位置2处的缬氨酸被选自A、C、F、I、L、M、Q、T、W或Y的氨基酸取代;

(ii) FG环(SEQ ID NO: 75)的位置3处的苏氨酸被选自A、C、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、V、W或Y的氨基酸取代;

(iii) FG环(SEQ ID NO: 75)的位置4处的天冬氨酸被选自A、C、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W或Y的氨基酸取代;

(iv) FG环(SEQ ID NO: 75)的位置5处的苏氨酸被选自A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、V、W或Y的氨基酸取代;

(v) FG环(SEQ ID NO: 75)的位置6处的甘氨酸被选自A、C、D、E、F、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W或Y的氨基酸取代;

(vi) FG环(SEQ ID NO: 75)的位置7处的酪氨酸被选自A、C、F、H、I、L、M、N、P、S、T、V或W的氨基酸取代;

(vii) FG环(SEQ ID NO: 75)的位置8处的亮氨酸被选自A、C、E、F、H、I、K、M、N、Q、R、S、T、V、W或Y的氨基酸取代;

(viii) FG环(SEQ ID NO: 75)的位置9处的赖氨酸被选自A、C、D、E、F、G、H、I、L、M、N、P、

Q、R、S、T、V、W或Y的氨基酸取代；

(ix) FG环(SEQ ID NO: 75)的位置10处的酪氨酸被氨基酸F或W取代；或

(x) FG环(SEQ ID NO: 75)的位置11处的赖氨酸被选自A、C、D、E、F、G、H、I、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W或Y的氨基酸取代。

2. 权利要求1的多肽，其中：

(i) BC环(SEQ ID NO: 34)的位置3处的丝氨酸被选自C、F、I、V、W或Y的氨基酸取代；

(ii) BC环(SEQ ID NO: 34)的位置6处的组氨酸被选自C、D、E、F、G、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W或Y的氨基酸取代；

(iii) BC环(SEQ ID NO: 34)的位置9处的赖氨酸被选自A、C、G、H、I、L、M、N、Q、R、S、V、W或Y的氨基酸取代；

(iv) BC环(SEQ ID NO: 34)的位置10处的丙氨酸被选自G、L、M或S的氨基酸取代；或

(v) BC环(SEQ ID NO: 34)的位置11处的天冬酰胺被选自C、H、Q、S或Y的氨基酸取代。

3. 权利要求1的多肽，其中：

(i) BC环(SEQ ID NO: 34)的位置3处的丝氨酸被氨基酸F或W取代；

(ii) BC环(SEQ ID NO: 34)的位置6处的组氨酸被选自C、F、G、I、K、L、M、N、R、S、T、V、W或Y的氨基酸取代；

(iii) BC环(SEQ ID NO: 34)的位置7处的谷氨酰胺被选自A、C、E、F、H、I、K、L、M、P、R、S、T、V或Y的氨基酸取代；

(iii) BC环(SEQ ID NO: 34)的位置9处的赖氨酸被选自A、C、H、L、M、N、R、V、W或Y的氨基酸取代；

(iv) BC环(SEQ ID NO: 34)的位置10处的丙氨酸被氨基酸G或L取代；或

(v) BC环(SEQ ID NO: 34)的位置11处的天冬酰胺被氨基酸H或Q取代。

4. 权利要求1的多肽，其中DE环(SEQ ID NO: 39)的位置5处的缬氨酸被选自C、E、I、L、M、Q或T的氨基酸取代。

5. 权利要求1的多肽，其中DE环(SEQ ID NO: 39)的位置5处的缬氨酸被选自C、E、I、L或M的氨基酸取代。

6. 权利要求1的多肽，其中：

(i) FG环(SEQ ID NO: 75)的位置2处的缬氨酸被选自A、C、I、L或M的氨基酸取代；

(ii) FG环(SEQ ID NO: 75)的位置3处的苏氨酸被选自C、F、H、I、L、M、Q、R、S、V、W或Y的氨基酸取代；

(iii) FG环(SEQ ID NO: 75)的位置4处的天冬氨酸被选自A、C、E、F、G、H、I、L、M、N、P、Q、S、T、V、W或Y的氨基酸取代；

(iv) FG环(SEQ ID NO: 75)的位置5处的苏氨酸被选自A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、V、W或Y的氨基酸取代；

(v) FG环(SEQ ID NO: 75)的位置6处的甘氨酸被选自A、D、E、F、H、I、L、M、N、Q、S、T、V、W或Y的氨基酸取代；

(vi) FG环(SEQ ID NO: 75)的位置7处的酪氨酸被选自C、F、I、L、M、P、T、V或W的氨基酸取代；

(vii) FG环(SEQ ID NO: 75)的位置8处的亮氨酸被选自C、F、H、I、K、M、N、Q、R、T、V、W或

Y的氨基酸取代；

(viii) FG环(SEQ ID NO: 75)的位置9处的赖氨酸被选自A、C、E、F、G、I、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W或Y的氨基酸取代；

(ix) FG环(SEQ ID NO: 75)的位置10处的酪氨酸被氨基酸W取代；或

(x) FG环(SEQ ID NO: 75)的位置11处的赖氨酸被选自A、C、D、E、G、H、L、M、N、P、Q、R、S、T或V的氨基酸取代。

7. 权利要求1的多肽，其中：

(i) FG环(SEQ ID NO: 75)的位置2处的缬氨酸被氨基酸I取代；

(ii) FG环(SEQ ID NO: 75)的位置3处的苏氨酸被选自C、F、I、L、M、V、W或Y的氨基酸取代；

(iii) FG环(SEQ ID NO: 75)的位置4处的天冬氨酸被选自A、C、E、F、G、H、I、L、M、N、Q、S、T或V的氨基酸取代；

(iv) FG环(SEQ ID NO: 75)的位置5处的苏氨酸被选自A、C、D、F、G、I、L、M、N、Q、S、V、W或Y的氨基酸取代；

(v) FG环(SEQ ID NO: 75)的位置6处的甘氨酸被选自A、S、T或W的氨基酸取代；

(vi) FG环(SEQ ID NO: 75)的位置7处的酪氨酸被选自F、I、V或W的氨基酸取代；

(vii) FG环(SEQ ID NO: 75)的位置8处的亮氨酸被选自F、H、I、M、V、W或Y的氨基酸取代；

(viii) FG环(SEQ ID NO: 75)的位置9处的赖氨酸被选自A、C、F、G、I、L、M、T、V或W的氨基酸取代；或

(x) FG环(SEQ ID NO: 75)的位置11处的赖氨酸被选自A、G、L、M、P、Q或R的氨基酸取代。

8. 权利要求1-7中任一项的多肽，其进一步包含一种或多种选自以下的药代动力学(PK)部分：聚乙二醇、唾液酸、Fc、Fc片段、转铁蛋白、血清白蛋白、血清白蛋白结合蛋白和血清免疫球蛋白结合蛋白。

9. 权利要求8的多肽，其中所述PK部分是Fc。

10. 药物组合物，其包含权利要求1-9中任一项的多肽和药学上可接受的载体。

11. 分离的核酸分子，其编码权利要求1-7中任一项的多肽。

12. 细胞，其包含编码权利要求1-7中任一项的多肽的核酸。

13. 权利要求1-7中任一项的多肽在制备用于治疗主体的肌生成抑制素相关的疾病或病症的药物中的用途，其中所述肌生成抑制素相关的疾病或病症是运动神经元病症、神经肌肉病症或神经障碍。

14. 权利要求13的用途，其中所述肌生成抑制素相关的疾病或病症是杜兴氏肌营养不良症。

结合至肌生成抑制素的基于纤连蛋白的支架结构域蛋白

[0001] 本申请是申请日为2013年9月12日的中国专利申请201380056757.6“结合至肌生成抑制素的基于纤连蛋白的支架结构域蛋白”的分案申请。

[0002] 相关申请的引用

[0003] 本申请主张2012年9月13日申请的题为“Fibronectin based scaffold domain proteins that bind to myostatin”的美国临时申请号61/700,697和2013年3月13日申请的题为“Fibronectin based scaffold domain proteins that bind to myostatin”的美国临时申请号61/780,005的优先权,其各自的全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0004] 本发明涉及结合肌生成抑制素的基于纤连蛋白的支架结构域蛋白。本发明还涉及该创造性蛋白在治疗性应用中治疗肌肉损耗 (muscle-wasting) 疾病和代谢障碍的用途。本发明进一步涉及包含此类蛋白的细胞、编码此类蛋白或其片段的多核苷酸和包含编码该创造性蛋白的多核苷酸的载体。

背景技术

[0005] 肌生成抑制素,也称为生长和分化因子-8 (GDF-8),其是分泌型生长因子的转化生长因子- β (TGF- β) 超家族的成员。肌生成抑制素具有为TGF- β 家族蛋白所共有的所有结构特征:充当分泌信号的疏水性氨基端、九个无变化半胱氨酸残基和“RXXR”弗林蛋白酶 (furin) 型蛋白水解处理位点。蛋白的蛋白水解裂解产生C端结构域,其形成作为肌生成抑制素的生物学活性形式的同型二聚体 (Thies等人, *Growth Factors* 2001;18(4):251-9)。来自多种脊椎动物物种的肌生成抑制素氨基酸序列的C端片段的比对揭示该蛋白在人、猴、奶牛、犬、小鼠、大鼠、火鸡和鸡之间高度保守 (100%同一性) (McPherron等人PNAS, 94:12457-61, 1997)。

[0006] 肌生成抑制素表达主要限于骨骼肌和脂肪组织,其中其已显示为骨骼肌发育的负性调节剂 (Lee LS, *Immunol Endocr Metab Agents Med Chem.* 2010;10:183-194)。在哺乳动物中,骨骼肌似乎是肌生成抑制素的主要目标组织,其中其结合至细胞表面受体,引起肌肉损失。肌生成抑制素遗传性缺失的小鼠和牛表现出骨骼肌质量的显著增加,即“双肌性”表型,因此支持肌生成抑制素在抑制肌肉生长中的作用 (McPherron和Lee, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003年12月23日;100(26):15842-6)。比利时蓝牛 (Belgian Blue) 和皮尔蒙特牛 (Piedmontese cattle) 品种中的肌肉肥大是由于牛肌生成抑制素基因的第三外显子内的错义突变 (Bass等人, *Domest Anim Endocrinol.* 1999;17(2-3):191-7)。肌生成抑制素抑制剂的转基因过表达也引起过度肌肉发达。这些动物中的肌肉生长增强是由于细胞数目 (或增生性生长) 和细胞大小 (或肥大性生长,其引起较大和较重肌纤维) 两者的增加。由于肌生成抑制素突变所导致的骨骼肌质量增加也已在人中有报导。肌生成抑制素抑制在出生后阶段和成年时均有效地增加骨骼肌质量和强度。

[0007] 骨骼肌质量和强度的增加也与正性影响身体组成、能量消耗、葡萄糖内稳定和胰

胰岛素需求的代谢适应相关。遗传和药理学发现均表明肌生成抑制素调节能量代谢且其抑制可显著减轻代谢疾病(包括肥胖症和糖尿病)的进展。例如,肌生成抑制素缺失小鼠在与同龄野生型小鼠相比时表现出体脂肪积累减少(McPherron和Lee, J.JCI 109:595, 2002)。该体脂肪降低是脂肪细胞数目和大小减小的表现,表明肌生成抑制素在脂肪生成以及肌发生中的显著作用。

[0008] 因此,肌生成抑制素是用于治疗以下的治疗性或预防性干预的所需目标:将得益于肌肉质量、肌肉强度和/或代谢增加的病症或病况(例如,肌营养不良症、虚弱、废用性萎缩和恶病质)、与肌肉损耗相关的病症(例如肾病、心脏衰竭或疾病和肝病)和代谢障碍(例如II型糖尿病、代谢综合征、肥胖症和骨关节炎)。

[0009] 因此,将有利的是,获得结合肌生成抑制素的改善的纤连蛋白结构域支架蛋白以用于例如代谢障碍、肌肉损耗病症和由于不活动所导致的肌肉损失的治疗性治疗。

发明内容

[0010] 本发明至少部分基于结合且拮抗肌生成抑制素的粘附蛋白(Adnectin)的发现。具体而言,本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白抑制肌生成抑制素活性,由此影响下游SMAD信号传导。对本发明的一些抗肌生成抑制素粘附蛋白的改变的SMAD信号传导作出解释的一个机制涉及抑制Alk4募集至肌生成抑制素-ActRIIb复合物,其生理后果是肌肉体积和体重增加。

[0011] 在一个方面,本发明提供一种多肽,其包含纤连蛋白第十III型结构域(¹⁰F_n3),其中¹⁰F_n3具有至少一个选自以下的环:相对于人¹⁰F_n3结构域的相应环的序列氨基酸序列改变的环BC、DE和FG,且其中该多肽结合肌生成抑制素。在某些实施方案中,该多肽以小于500 nM的K_d结合肌生成抑制素。

[0012] 在一些实施方案中,本发明的多肽的BC环包含根据式X₁-L-P-X₂-X₃-X₄-X₅-X₆-X₇的氨基酸序列,其中(a) X₁选自:S、T和Y;(b) X₂选自:H、Y、N、R、F、G、S和T;(c) X₃选自:A、P、Q、S、F、H、N和R;(d) X₄选自:G和A;(e) X₅选自:H、L、R、V、N、D、F、I和K;(f) X₆选自:A、L、G、M、F、I和V;和(g) X₇选自:H和N。在某些实施方案中,X₁为S,和/或X₂为H或Y,和/或X₃为A或P,和/或X₄为G,和/或X₅为H、L或R,和/或X₆为A或L,和/或X₇为H。

[0013] 在其他实施方案中,BC环包含根据式X₁₉-X₂₀-P-X₂₁-G-X₂₂-A的氨基酸序列,其中(a) X₁₉选自:D、E、V和W;(b) X₂₀选自:A、S和V;(c) X₂₁选自:R、A、G、K和L;和(d) X₂₂选自:L和R。在某些实施方案中,X₁₉为D,和/或X₂₀为A、S或V,和/或X₂₂为L。

[0014] 在一些实施方案中,DE环包含根据式G-R-G-X₈的氨基酸序列,其中X₈为V或L。

[0015] 在一些实施方案中,DE环包含根据式X₂₃-G-R-G-X₂₄的氨基酸序列,其中(a) X₂₃选自:V、P、F、I和L;和(b) X₂₄选自:S、N和T。

[0016] 在一些实施方案中,本发明的多肽的FG环包含根据式X₉-X₁₀-X₁₁-X₁₂-X₁₃-X₁₄-X₁₅-X₁₆-X₁₇-X₁₈的氨基酸序列,其中(a) X₉选自:L、V和I;(b) X₁₀选自:T和S;(c) X₁₁选自:K、R、A、G、S、D、H、N、T和P;(d) X₁₂选自:S、T、A、E、H、K和N;(e) X₁₃选自:K、G、Q、D、E、N、T和S;(f) X₁₄选自:V、I、F、L、M、P、T和Y;(g) X₁₅选自:I、L和Y;(h) X₁₆选自:H、I、V、K、L、R、F、G、S和T;(i) X₁₇选自:Y和H;和(j) X₁₈选自:K、M、L、R和V。

[0017] 在某些实施方案中,X₉为L或V,和/或X₁₀为T,X₁₁为K或R,和/或X₁₂为S或T,和/或X₁₃

为K、G或Q,和/或 X_{14} 为V或I,和/或 X_{15} 为I,和/或 X_{16} 为H、I或V,和/或 X_{17} 为Y和/或 X_{18} 为K或M。

[0018] 在其他实施方案中,FG环包含根据式 $X_{25}-X_{26}-R-X_{27}-G-X_{28}-X_{29}-X_{30}-X_{31}-X_{32}$ 的氨基酸序列,其中(a) X_{25} 选自:I和V;(b) X_{26} 选自:F、D和Y;(c) X_{27} 选自:D和T;(d) X_{28} 选自:P、M、V和T;(e) X_{29} 选自:V、L、N、R和S;(f) X_{30} 选自:H、T、L、N、Q和S;(g) X_{31} 选自:F、W、Y、H和L;和(h) X_{32} 选自:D、A和G。

[0019] 在某些实施方案中, X_{25} 为I,和/或 X_{26} 为F,和/或 X_{27} 为D,和/或 X_{28} 为P,和/或 X_{29} 为V,和/或 X_{30} 为H或T,和/或 X_{31} 为F或W,和/或 X_{32} 为D。

[0020] 在一些实施方案中,多肽包含BC环和DE环,或BC环和FG环,或DE环和FG环,或BC环、DE环和FG环。

[0021] 在一些实施方案中,多肽的BC环包含选自以下的氨基酸序列:SEQ ID NO: 7-38。在其他实施方案中,DE环包含选自以下的氨基酸:SEQ ID NO: 39-45。在仍其他实施方案中,FG环包含选自以下的氨基酸序列:SEQ ID NO: 46-79。在一些实施方案中,BC、DE或FG环氨基酸序列分别与SEQ ID NO: 7-38、39-45和46-79中的任一种至少80%相同。在其他实施方案中,多肽包含与SEQ ID NO: 80-123、228-239和252-273中的任一种至少80%、85%、90%、95%、98%或99%相同的氨基酸序列。在仍其他实施方案中,多肽包含选自以下的氨基酸序列:SEQ ID NO: 80-123、228-239和252-273。

[0022] 在一些实施方案中,多肽包含如表1中所示的BC、DE和FG环组合。在一个实施方案中,多肽具有分别如SEQ ID NO: 34、39和75中所述的BC、DE和FG环。

[0023] 在一些实施方案中,多肽包含分别如SEQ ID NO: 34、39和75中所述的BC、DE和FG环,其中BC环具有1、2、3、4、5或6个氨基酸取代,诸如保守氨基酸取代。在一些实施方案中,BC环具有根据式 $X_{33}-L-P-X_{34}-X_{35}-X_{36}-X_{37}-X_{38}-X_{39}$ 的氨基酸序列,其中 X_{33} 为T或Y; X_{34} 为Y、N、R、F、G、S或T; X_{35} 为A、P、S、F、H、N或R; X_{36} 为A; X_{37} 为H、L、R、V、N、D、F或I; X_{38} 为L、G、M、F、I或V;和 X_{39} 为H。

[0024] 在一些实施方案中,多肽包含分别如SEQ ID NO: 34、39和75中所述的BC、DE和FG环,其中DE环具有1个氨基酸取代,诸如保守氨基酸取代。在一些实施方案中,DE环具有根据式 $G-R-G-X_{40}$ 的氨基酸序列,其中 X_{40} 为L。

[0025] 在一些实施方案中,多肽包含分别如SEQ ID NO: 34、39和75中所述的BC、DE和FG环,其中FG环具有1、2、3、4、5、6、7或8个氨基酸取代,诸如保守氨基酸取代。在一些实施方案中,FG环具有根据式 $X_{41}-X_{42}-X_{43}-X_{44}-X_{45}-X_{46}-X_{47}-X_{48}-X_{49}-X_{50}$ 的氨基酸序列,其中 X_{41} 为L或I; X_{42} 为S; X_{43} 为K、R、A、G、S、H、N、T或P; X_{44} 为S、A、E、H、K或N; X_{45} 为K、Q、D、E、N、T或S; X_{46} 为V、I、F、L、M、P或T; X_{47} 为I或Y; X_{48} 为H、I、V、L、R、F、G、S或T; X_{49} 为H;和 X_{50} 为M、L、R或V。

[0026] 在一些实施方案中,多肽包含分别如SEQ ID NO: 34、39和75中所述的BC、DE和FG环,其中BC环具有1、2、3、4、5或6个氨基酸取代,诸如保守氨基酸取代,且DE环具有1个氨基酸取代,诸如保守氨基酸取代。在一些实施方案中,BC环具有根据式 $X_{33}-L-P-X_{34}-X_{35}-X_{36}-X_{37}-X_{38}-X_{39}$ 的氨基酸序列,其中 X_{33} 为T或Y; X_{34} 为Y、N、R、F、G、S或T; X_{35} 为A、P、S、F、H、N或R; X_{36} 为A; X_{37} 为H、L、R、V、N、D、F或I; X_{38} 为L、G、M、F、I或V;和 X_{39} 为H,且DE环具有根据式 $G-R-G-X_{40}$ 的氨基酸序列,其中 X_{40} 为L。

[0027] 在一些实施方案中,多肽包含分别如SEQ ID NO: 34、39和75中所述的BC、DE和FG环,其中BC环具有1、2、3、4、5或6个氨基酸取代,诸如保守氨基酸取代,且FG环具有1、2、3、4、

5、6、7或8个氨基酸取代,诸如保守氨基酸取代。在一些实施方案中,BC环具有根据式 X_{33} -L-P- X_{34} - X_{35} - X_{36} - X_{37} - X_{38} - X_{39} 的氨基酸序列,其中 X_{33} 为T或Y; X_{34} 为Y、N、R、F、G、S或T; X_{35} 为A、P、S、F、H、N或R; X_{36} 为A; X_{37} 为H、L、R、V、N、D、F或I; X_{38} 为L、G、M、F、I或V;和 X_{39} 为H,且FG环具有根据式 X_{41} - X_{42} - X_{43} - X_{44} - X_{45} - X_{46} - X_{47} - X_{48} - X_{49} - X_{50} 的氨基酸序列,其中 X_{41} 为L或I; X_{42} 为S; X_{43} 为K、R、A、G、S、H、N、T或P; X_{44} 为S、A、E、H、K或N; X_{45} 为K、Q、D、E、N、T或S; X_{46} 为V、I、F、L、M、P或T; X_{47} 为I或Y; X_{48} 为H、I、V、L、R、F、G、S或T; X_{49} 为H;和 X_{50} 为M、L、R或V。

[0028] 在一些实施方案中,多肽包含分别如SEQ ID NO: 34、39和75中所述的BC、DE和FG环,其中DE环具有1个氨基酸取代,诸如保守氨基酸取代,且FG环具有1、2、3、4、5、6、7或8个氨基酸取代,诸如保守氨基酸取代。在一些实施方案中,DE环具有根据式G-R-G- X_{40} 的氨基酸序列,其中 X_{40} 为L,且FG环具有根据式 X_{41} - X_{42} - X_{43} - X_{44} - X_{45} - X_{46} - X_{47} - X_{48} - X_{49} - X_{50} 的氨基酸序列,其中 X_{41} 为L或I; X_{42} 为S; X_{43} 为K、R、A、G、S、H、N、T或P; X_{44} 为S、A、E、H、K或N; X_{45} 为K、Q、D、E、N、T或S; X_{46} 为V、I、F、L、M、P或T; X_{47} 为I或Y; X_{48} 为H、I、V、L、R、F、G、S或T; X_{49} 为H;和 X_{50} 为M、L、R或V。

[0029] 在一些实施方案中,多肽包含分别如SEQ ID NO: 34、39和75中所述的BC、DE和FG环,其中BC环具有1、2、3、4、5或6个氨基酸取代,诸如保守氨基酸取代,且DE环具有1个氨基酸取代,诸如保守氨基酸取代,且FG环具有1、2、3、4、5、6、7或8个氨基酸取代,诸如保守氨基酸取代。在一些实施方案中,BC环具有根据式 X_{33} -L-P- X_{34} - X_{35} - X_{36} - X_{37} - X_{38} - X_{39} 的氨基酸序列,其中 X_{33} 为T或Y; X_{34} 为Y、N、R、F、G、S或T; X_{35} 为A、P、S、F、H、N或R; X_{36} 为A; X_{37} 为H、L、R、V、N、D、F或I; X_{38} 为L、G、M、F、I或V;和 X_{39} 为H;DE环具有根据式G-R-G- X_{40} 的氨基酸序列,其中 X_{40} 为L;且FG环具有根据式 X_{41} - X_{42} - X_{43} - X_{44} - X_{45} - X_{46} - X_{47} - X_{48} - X_{49} - X_{50} 的氨基酸序列,其中 X_{41} 为L或I; X_{42} 为S; X_{43} 为K、R、A、G、S、H、N、T或P; X_{44} 为S、A、E、H、K或N; X_{45} 为K、Q、D、E、N、T或S; X_{46} 为V、I、F、L、M、P或T; X_{47} 为I或Y; X_{48} 为H、I、V、L、R、F、G、S或T; X_{49} 为H;和 X_{50} 为M、L、R或V。

[0030] 在一些实施方案中,多肽包含分别如SEQ ID NO: 34、39和75中所述的BC、DE和FG环,且在BC、DE和FG环中具有允许多肽维持结合至肌生成抑制素的氨基酸取代。此类氨基酸取代可以通过例如实施例8中所述的深度突变扫描来测定。因此,在一些实施方案中,多肽具有BC环,该BC环包含根据式 X_{51} - X_{52} - X_{53} - X_{54} - X_{55} - X_{56} - X_{57} - X_{58} - X_{59} 的氨基酸序列,其中: X_{51} 选自:A、C、D、F、H、I、K、L、N、Q、R、S、T、V、W和Y; X_{52} 选自:L、M和V; X_{53} 选自:A、C、D、E、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V和Y; X_{54} 选自:A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W和Y; X_{55} 选自:A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W和Y; X_{56} 选自:G和S; X_{57} 选自:A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W和Y; X_{58} 选自:A、C、G、L、M、S和T;和 X_{59} 选自:A、C、F、H、N、P、Q、R、S和Y。在一个优选实施方案中, X_{51} 选自:C、F、I、S、V、W和Y; X_{52} 选自:L; X_{53} 选自:P; X_{54} 选自:C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W和Y; X_{55} 选自:A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W和Y; X_{56} 选自:G; X_{57} 选自:A、C、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、V、W和Y; X_{58} 选自:A、G、L、M和S;和 X_{59} 选自:C、H、N、Q、S和Y。在一个更优选实施方案中, X_{51} 选自:F、S和W; X_{52} 选自:L; X_{53} 选自:P; X_{54} 选自:C、F、G、I、K、L、M、N、R、S、T、V、W和Y; X_{55} 选自:A、C、E、F、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V和Y; X_{56} 选自:G; X_{57} 选自:A、C、H、K、L、M、N、R、V、W和Y; X_{58} 选自:A、G和L;和 X_{59} 选自:H、N和Q。在一个特定实施方案中, X_{51} 为S; X_{52} 为L; X_{53} 为P; X_{54} 为H; X_{55} 为Q; X_{56} 为G; X_{57} 为K; X_{58} 为A; X_{59} 为N。

[0031] 在一些实施方案中,多肽包含DE环,该DE环包含根据式G-R-G- X_{60} 的氨基酸序列,其中 X_{60} 为A、C、D、E、F、I、K、L、M、N、Q、S、T和V。在一个优选实施方案中, X_{60} 为C、E、I、L、M、Q、T和

V。在一个更优选实施方案中, X_{60} 为C、E、I、L、M和V。在一个特定实施方案中, X_{60} 为V。

[0032] 在一些实施方案中, 多肽包含FG环, 该FG环包含根据式 $X_{61}-X_{62}-X_{63}-X_{64}-X_{65}-X_{66}-X_{67}-X_{68}-X_{69}-X_{70}$ 的氨基酸序列, 其中 X_{61} 选自: A、C、F、I、L、M、Q、T、V、W和Y; X_{62} 选自: A、C、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W和Y; X_{63} 选自: A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W和Y; X_{64} 选自: A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W和Y; X_{65} 选自: A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W和Y; X_{66} 选自: A、C、F、H、I、L、M、N、P、S、T、V、W和Y; X_{67} 选自: A、C、E、F、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W和Y; X_{68} 选自: A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W和Y; X_{69} 选自: F、W和Y; 和 X_{70} 选自: A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W和Y。在一个优选实施方案中, X_{61} 选自: A、C、I、L、M和V; X_{62} 选自: C、F、H、I、L、M、Q、R、S、T、V、W和Y; X_{63} 选自: A、C、D、E、F、G、H、I、L、M、N、P、Q、S、T、V、W和Y; X_{64} 选自: A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W和Y; X_{65} 选自: A、D、E、F、G、H、I、L、M、N、Q、S、T、V、W和Y; X_{66} 选自: C、F、I、L、M、P、T、V、W和Y; X_{67} 选自: C、F、H、I、K、L、M、N、Q、R、T、V、W和Y; X_{68} 选自: A、C、E、F、G、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W和Y; X_{69} 选自: W和Y; 和 X_{70} 选自: A、C、D、E、G、H、K、L、M、N、P、Q、R、S、T和V。在一个更优选实施方案中, X_{61} 选自: I和V; X_{62} 选自: C、F、I、L、M、T、V、W和Y; X_{63} 选自: A、C、D、E、F、G、H、I、L、M、N、Q、S、T和V; X_{64} 选自: A、C、D、F、G、I、L、M、N、Q、S、T、V、W和Y; X_{65} 选自: A、G、S、T和W; X_{66} 选自: F、I、V、W和Y; X_{67} 选自: F、H、I、L、M、V、W和Y; X_{68} 选自: A、C、F、G、I、K、L、M、T、V和W; X_{69} 选自: W和Y; 和 X_{70} 选自: A、G、K、L、M、P、Q和R。在一个特定实施方案中, X_{61} 为V; X_{62} 为T; X_{63} 为D; X_{64} 为T; X_{65} 为G; X_{66} 为Y; X_{67} 为L; X_{68} 为K; X_{69} 为Y; 和 X_{70} 为K。

[0033] 在一些实施方案中, 本发明的多肽包含BC、DE和FG环, 其中BC环包含根据式 $X_{51}-X_{52}-X_{53}-X_{54}-X_{55}-X_{56}-X_{57}-X_{58}-X_{59}$ 的氨基酸序列, 其中, X_{51} 选自: A、C、D、F、H、I、K、L、N、Q、R、S、T、V、W和Y; X_{52} 选自: L、M和V; X_{53} 选自: A、C、D、E、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V和Y; X_{54} 为A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W和Y; X_{55} 选自: A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W和Y; X_{56} 选自: G和S; X_{57} 为A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W和Y; X_{58} 为A、C、G、L、M、S和T; 和 X_{59} 为A、C、F、H、N、P、Q、R、S和Y; DE环包含根据式 $G-R-G-X_{60}$ 的氨基酸序列, 其中 X_{60} 选自: A、C、D、E、F、I、K、L、M、N、Q、S、T和V; 且FG环包含根据式 $X_{61}-X_{62}-X_{63}-X_{64}-X_{65}-X_{66}-X_{67}-X_{68}-X_{69}-X_{70}$ 的氨基酸序列, 其中 X_{61} 选自: A、C、F、I、L、M、Q、T、V、W和Y; X_{62} 为A、C、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W和Y; X_{63} 选自: A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W和Y; X_{64} 选自: A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W和Y; X_{65} 选自: A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W和Y; X_{66} 选自: A、C、F、H、I、L、M、N、P、S、T、V、W和Y; X_{67} 选自: A、C、E、F、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W和Y; X_{68} 选自: A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W和Y; X_{69} 选自: F、W和Y; 和 X_{70} 选自: A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W和Y。

[0034] 在一个优选实施方案中, 本发明的多肽包含BC、DE和FG环, 其中BC环包含根据式 $X_{51}-X_{52}-X_{53}-X_{54}-X_{55}-X_{56}-X_{57}-X_{58}-X_{59}$ 的氨基酸序列, 其中, X_{51} 选自: C、F、I、S、V、W和Y; X_{52} 为L; X_{53} 为P; X_{54} 选自: C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W和Y; X_{55} 选自: A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W和Y; X_{56} 为G; X_{57} 选自: A、C、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、V、W和Y; X_{58} 选自: A、G、L、M和S; 和 X_{59} 选自: C、H、N、Q、S和Y; DE环包含根据式 $G-R-G-X_{60}$ 的氨基酸序列, 其中 X_{60} 选自: C、E、I、L、M、Q、T和V; 且FG环包含根据式 $X_{61}-X_{62}-X_{63}-X_{64}-X_{65}-X_{66}-X_{67}-X_{68}-X_{69}-X_{70}$ 的氨基酸序列, 其中 X_{61} 选自: A、C、I、L、M和V; X_{62} 为C、F、H、I、L、M、Q、R、S、T、V、W和Y; X_{63} 选自: A、C、D、E、F、G、H、I、L、M、N、P、Q、S、T、V、W和Y; X_{64} 选自: A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W和Y;

X_{65} 选自:A、D、E、F、G、H、I、L、M、N、Q、S、T、V、W和Y; X_{66} 选自:C、F、I、L、M、P、T、V、W和Y; X_{67} 选自:C、F、H、I、K、L、M、N、Q、R、T、V、W和Y; X_{68} 选自:A、C、E、F、G、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W和Y; X_{69} 选自:W和Y;和 X_{70} 选自:A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W和Y。

[0035] 在一个更优选实施方案中,本发明的多肽包含BC、DE和FG环,其中BC环包含根据式 $X_{51}-X_{52}-X_{53}-X_{54}-X_{55}-X_{56}-X_{57}-X_{58}-X_{59}$ 的氨基酸序列,其中, X_{51} 选自:F、S和W; X_{52} 为L; X_{53} 为P; X_{54} 选自:C、F、G、I、K、L、M、N、R、S、T、V、W和Y; X_{55} 选自:A、C、E、F、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V和Y; X_{56} 为G; X_{57} 选自:A、C、H、K、L、M、N、R、V、W和Y; X_{58} 选自:A、G和L;和 X_{59} 选自:H、N和Q;DE环包含根据式G-R-G- X_{60} 的氨基酸序列,其中 X_{60} 选自:C、E、I、L、M和V;且FG环包含根据式 $X_{61}-X_{62}-X_{63}-X_{64}-X_{65}-X_{66}-X_{67}-X_{68}-X_{69}-X_{70}$ 的氨基酸序列,其中 X_{61} 选自:I和V; X_{62} 为C、F、I、L、M、T、V、W和Y; X_{63} 选自:A、C、D、E、F、G、H、I、L、M、N、Q、S、T和V; X_{64} 选自:A、C、D、F、G、I、L、M、N、Q、S、T、V、W和Y; X_{65} 选自:A、G、S、T和W; X_{66} 选自:F、I、V、W和Y; X_{67} 选自:F、H、I、L、M、V、W和Y; X_{68} 选自:A、C、F、G、I、K、L、M、T、V和W; X_{69} 选自:W和Y;和 X_{70} 选自:A、G、K、L、M、P、Q和R。

[0036] 在一个特定实施方案中,本发明的多肽包含BC、DE和FG环,其中BC环包含根据式 $X_{51}-X_{52}-X_{53}-X_{54}-X_{55}-X_{56}-X_{57}-X_{58}-X_{59}$ 的氨基酸序列,其中, X_{51} 为S; X_{52} 为L; X_{53} 为P; X_{54} 为H; X_{55} 为Q; X_{56} 为G; X_{57} 为K; X_{58} 为A; X_{59} 为N;DE环包含根据式G-R-G- X_{60} 的氨基酸序列,其中 X_{60} 为V;且FG环包含根据式 $X_{61}-X_{62}-X_{63}-X_{64}-X_{65}-X_{66}-X_{67}-X_{68}-X_{69}-X_{70}$ 的氨基酸序列,其中 X_{61} 为V; X_{62} 为T; X_{63} 为D; X_{64} 为T; X_{65} 为G; X_{66} 为Y; X_{67} 为L; X_{68} 为K; X_{69} 为Y;和 X_{70} 为K。

[0037] 在另一个实施方案中,多肽包含与以下中所述的氨基酸序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列:SEQ ID NO: 273[PRD-1474]、SEQ ID NO: 118[3116_A06]、SEQ ID NO: 281[前接N端延伸序列(GVSDVPRDL)且后接C端尾区(EI)的PRD-1474和3116_A06的核心粘附蛋白序列]或SEQ ID NO: 331[无N端前导序列或C端尾区的PRD-1474和3116_A06的核心粘附蛋白序列]。在仍另一个实施方案中,多肽包含与SEQ ID NO: 118、273、281或331的非BC、DE和FG环区至少80%、85%、90%、95%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。

[0038] 在另一个方面,本发明提供多肽,该多肽结合至肌生成抑制素上的不连续粘附蛋白结合位点。在一些实施方案中,多肽结合肌生成抑制素(SEQ ID NO: 3)的氨基酸55-66内的区域。在一些实施方案中,多肽结合肌生成抑制素(SEQ ID NO: 3)的氨基酸85-101内的区域。在其他实施方案中,多肽结合肌生成抑制素(SEQ ID NO: 3)的氨基酸85-101和55-66两个区域内。

[0039] 在一些实施方案中,本发明的多肽不与ActRIIB竞争结合至肌生成抑制素。在一些实施方案中,本发明的多肽与ALK4和/或ALK5竞争结合至肌生成抑制素。

[0040] 在一些实施方案中,上述多肽可包含一种或多种药代动力学(PK)部分,诸如聚乙二醇、唾液酸、Fc、Fc片段、转铁蛋白、血清白蛋白、血清白蛋白结合蛋白和血清免疫球蛋白结合蛋白。在一个实施方案中,PK部分是包含结合至例如HSA的¹⁰F_n3结构域的血清白蛋白结合蛋白。在另一个实施方案中,PK部分是Fc且可处于多肽的N端或C端上,且任选地形成二聚体。在仍其他实施方案中,PK部分是聚乙二醇。在一些实施方案中,PK部分和多肽经由至少一个二硫键、肽键、多肽、聚合糖或聚乙二醇部分连接。

[0041] 在另一个方面,本发明提供药物组合物,其包含上述多肽,该多肽任选地无内毒素。

[0042] 在另一个方面,本发明提供编码上述多肽的分离的核酸分子、包含核苷酸序列的表达载体和包含编码该多肽的核酸的细胞。在另一个方面,本发明提供通过培养细胞来产生抗肌生成抑制素多肽的方法。

[0043] 在另一个方面,本发明提供减轻或抑制主体的肌生成抑制素相关的疾病或病症的方法,该方法通过施用有效量的上述多肽或包含多肽的组合物来进行。在一些实施方案中,待治疗的疾病是肌营养不良症、肌肉萎缩性侧索硬化、包涵体肌炎(IBM)、充血性阻塞性肺病、慢性心脏衰竭、癌症、AIDs、肾衰竭、慢性肾病、尿毒症、类风湿关节炎、少肌症、由于长期卧床休息所导致的肌肉损耗、脊髓损伤、中风、骨折、衰老、糖尿病、肥胖症、高血糖症、恶病质、骨关节炎、骨质疏松症、心肌梗塞或纤维化。

[0044] 在另一个方面,本发明提供减轻或抑制主体的与肌肉退化或损耗相关的病症的方法。

[0045] 在另一个方面,本发明提供施用该多肽以在主体中增加肌肉质量、增加肌细胞数目、增加肌细胞大小、增强肌肉强度、体能和/或耐力的方法。

[0046] 在另一个方面,本发明提供减轻或抑制主体的代谢障碍的方法。在一些实施方案中,代谢障碍是糖尿病(例如II型糖尿病)、高血糖症、高胰岛素血症、高脂质血症、胰岛素抵抗、葡萄糖代谢受损、脂质营养不良、肥胖症或代谢综合征。在一些实施方案中,可施用第二治疗组合物。在其他实施方案中,施用多肽引起胰岛素敏感性增加、细胞对葡萄糖摄取增加、血糖水平降低和/或体脂肪降低。

[0047] 在另一个方面,本发明提供增加主体的瘦肌肉质量的方法,其包括施用有效量的上述多肽或组合物。

[0048] 在另一个方面,本发明提供增加主体的瘦肌肉质量与脂肪的比率的方法,其包括施用有效量的上述多肽或组合物。

[0049] 在另一个方面,本发明提供试剂盒,其包含上述多肽或组合物和使用说明书。

[0050] 在另一个方面,本发明提供检测或测量样品中肌生成抑制素的方法,其包括使样品与上述多肽接触,和检测或测量多肽与肌生成抑制素的结合。

[0051] 在另一个方面,本发明涉及抗肌生成抑制素结合粘附蛋白,其用于在主体中减轻或抑制肌生成抑制素相关的疾病或病症、减轻或抑制与肌肉退化或损耗相关的病症、增加肌肉质量、增加肌细胞数目、增加肌细胞大小、增强肌肉强度、体能和/或耐力、减轻或抑制代谢障碍、增加瘦肌肉质量和/或增加瘦肌肉质量与脂肪的比率。在一些实施方案中,抗肌生成抑制素粘附蛋白是本文描述的那些,例如SEQ ID NO: 80-123、228-239和252-273中所述的抗肌生成抑制素粘附蛋白。

[0052] 在另一个方面,本发明涉及抗肌生成抑制素结合粘附蛋白用于制备药物的用途,所述药物用于在主体中减轻或抑制肌生成抑制素相关的疾病或病症、减轻或抑制与肌肉退化或损耗相关的病症、增加肌肉质量、增加肌细胞数目、增加肌细胞大小、增强肌肉强度、体能和/或耐力、减轻或抑制代谢障碍、增加瘦肌肉质量和/或增加瘦肌肉质量与脂肪的比率。在一些实施方案中,抗肌生成抑制素粘附蛋白是本文描述的那些,例如SEQ ID NO: 80-123、228-239和252-273中所述的抗肌生成抑制素粘附蛋白。

附图说明

[0053] 图1显示示例性抗肌生成抑制素粘附蛋白氨基酸序列的比对。BC、DE和FG环氨基酸序列分别通过加下划线、斜体/加下划线或粗体/加下划线标识。

[0054] 图2描述抗肌生成抑制素粘附蛋白的1979_B06家族的BC环的变化残基的基于WebLogo的分析。指示在PROfusion期间变化的BC环的各位置中的氨基酸的频率。该图像使用WebLogo (Crooks GE, Hon G, Chandonia JM, Brenner SE. WebLogo: A sequence logo generator. *Genome Research* 2004;14:1188-1190) 生成。

[0055] 图3描述抗肌生成抑制素粘附蛋白的1979_B06家族的DE环的变化残基的基于WebLogo的分析。指示在PROfusion期间变化的DE环的各位置中的氨基酸的频率。

[0056] 图4描述抗肌生成抑制素粘附蛋白的1979_B06家族的FG环的变化残基的基于WebLogo的分析。指示在PROfusion期间变化的FG环的各位置中的氨基酸的频率。

[0057] 图5描述抗肌生成抑制素粘附蛋白的2062_G02家族的BC环的变化残基的基于WebLogo的分析。指示在PROfusion期间变化的BC环的各位置中的氨基酸的频率。

[0058] 图6描述抗肌生成抑制素粘附蛋白的2062_G02家族的DE环的变化残基的基于WebLogo的分析。指示在PROfusion期间变化的DE环的各位置中的氨基酸的频率。

[0059] 图7描述抗肌生成抑制素粘附蛋白的2062_G02家族的FG环的变化残基的基于WebLogo的分析。指示在PROfusion期间变化的FG环的各位置中的氨基酸的频率。

[0060] 图8描述显示粘附蛋白3116_A06的不连续丙氨酸突变蛋白的生物化学和基于细胞的数据与其在深度突变扫描中根据序列位置的相对适合度的相关性的图。

[0061] 图9描述显示来自粘附蛋白3116_A06的丙氨酸突变的NGS深度突变扫描的 $ER^{归一化}$ 与通过HTRF测量的IC₅₀的相关性的图。指示针对用于结合至肌生成抑制素的优选、更优选和最优选的单一位点突变的装箱(bin)。

[0062] 图10描述竞争性结合测定(竞争性ELISA)的图,其显示粘附蛋白PRD-1285、PRD-1286和PRD-1288不阻断肌生成抑制素结合至ActRIIb-Fc。指示结合至肌生成抑制素的ActRIIb-Fc的竞争%。如预期,阳性对照ActRIIb-Fc构建体与ActRIIb-Fc竞争结合至肌生成抑制素。

[0063] 图11描述显示多种浓度粘附蛋白PRD-1285、PRD-1286和PRD-1288在ARE-荧光素酶分析中对肌生成抑制素活性的作用的图。实验条件如实施例3中所述。PRD-1285、PRD-1286和PRD-1288中的每种抑制100%肌生成抑制素诱导的ARE-荧光素酶活性。

[0064] 图12是描述本发明的粘附蛋白抑制肌生成抑制素活性的作用机制的示意图。自然信号传导复合物显示于图12A中。具体而言,肌生成抑制素结合至ActRIIb,随后募集活化素受体样激酶4 (ALK4) 或ALK5,且ActRIIb和ALK4/5结合至肌生成抑制素的不同区域上。本发明的粘附蛋白防止ALK4/5而非ActRIIb结合至肌生成抑制素(图12B)。

[0065] 图13显示描述3116_A06和肌生成抑制素的复合物的计算模型。

[0066] 图13A显示单独肌生成抑制素的结构(灰色),其中指示ALK4结合位点和ActRIIB结合位点。3116_A06结合至肌生成抑制素的区域(即区域1和2)以黑色指示,如由实施例11中所述实验测定。图13B显示自如实施例12中所述的对接方案获得的3116_A06(黑色)和肌生成抑制素(灰色)的优选复合物。如由HDX-MS鉴定的肌生成抑制素区域1和2(实施例11)以空间上填充形式表示在仅分子的一侧上,且3116_A06的BC、DE和FG环以棍绘制形式表示。尽管

该图显示一个粘附蛋白结合至两个粘附蛋白结合位点之一上,但应注意个别粘附蛋白结合位点或两个粘附蛋白结合位点可被占据。

[0067] 图14描述显示与对照小鼠相比用指示的抗肌生成抑制素粘附蛋白治疗的小鼠中第15天时体重增加百分比的条形图。B6 SCID小鼠每两周一次或每周一次用皮下注射抗肌生成抑制素粘附蛋白治疗持续14天,如实施例13中所述。在整个治疗周期中测量体重;描述第15天的计算的变化百分比值。(*=指示与相应对照组的统计学差异; $p \leq 0.01$ *t*检验)。

[0068] 图15描述显示与对照小鼠相比用指示的抗肌生成抑制素粘附蛋白治疗的小鼠中第15天时腿肌肉体积增加(cm^3)的条形图。B6 SCID小鼠每两周一次或每周一次用皮下注射抗肌生成抑制素粘附蛋白治疗持续14天,如实施例13中所述。(*=指示与相应对照组的统计学差异; $p \leq 0.05$ *t*检验)。

[0069] 图16描述显示用多种指示剂量的PRD-1474治疗的小鼠中第28天时腿肌肉体积增加(cm^3)的条形图。B6 SCID小鼠每两周一次或每周一次用皮下注射PRD-1474治疗持续28天,如实施例14中所述。(* $p < 0.0001$; #组间不显著)。

[0070] 发明详述

[0071] 定义

[0072] 除非另外定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语均具有与技术人员通常所理解相同的含义。尽管可在本发明的实践或测试中使用与本文所述的方法和组合物相似或等效的任何方法和组合物,但本文描述了优选的方法和组合物。

[0073] 如本文所使用的“全长肌生成抑制素”是指McPherron等人(1997)(上文)中所述的全长多肽序列以及包括等位基因变体和种间同系物的相关全长多肽。术语“肌生成抑制素”或“成熟肌生成抑制素”是指生物学活性成熟肌生成抑制素的片段以及包括等位基因变体、剪接变体和融合肽和多肽的相关多肽。已报导成熟C端蛋白在包括人、小鼠、鸡、猪、火鸡和大鼠的许多物种间具有100%序列同一性(Lee等人, *PNAS* 2001;98:9306)。人前原肌生成抑制素(prepromyostatin)的序列是:

```
MQKLQLCVYIYLFMLIVAGPVDLNENSEQKENVEKEGLCNACTWRQNTKSSRIEAIK
IQILSKLRLETAPNISKDVIRQLLPKAPPLRELIDQYDVQRDDSSDGSLEDDDYHATTE
TIITMPTESDFLMQVDGKPKCCFFKFSSKIQYNKVVKAKQLWIYLRPVETPTTVFVQIL
[0074] RLIKPMKDGTRYTGIRSLKLDMPGTGIWQSIDVKTVLQNWLKQPESNLGIEIKALDE
NGHDLAVTFPGPGEDGLNPFLEVKVTDTPKRSRRDFGLDCDEHSTESRCCRYPLTVD
FEAFGWDWIIAPKRYKANYCSGECEVFVLQKYPHTHLVHQANPRGSAGPCCTPTKM
SPINMLYFNGKEQIIYGKIPAMVVDRCGCS (SEQ ID NO: 1)
```

[0075] 人原肌生成抑制素的序列是:

NENSEQKENVEKEGLCNACTWRQNTKSSRIEAIKIQILSKLRLETAPNISKDVIRQLLP
KAPPLRELIDQYDVQRDDSSDGSLEDDDYHATTETIITMPTESDFLMQVDGKPKCCFF
KFSSKIQYNKVVKAKQLWIYLRPVETPTTVFVQILRLIKPMKDGTRYTGIRSLKLDMP
[0076] GTGIWQSIDVKTVLQNWLKQPESNLGIEIKALDENGHDLAVTFPGPGEDGLNPFLEV
KVTDTPKRSRRDFGLDCDEHSTESRCCRYPLTVDFEAFGWDWIIAPKRYKANYCSGE
CEFVFLQKYPHTHLVHQANPRGSAGPCCTPTKMSPINMLYFNGKEQIIYGKIPAMVV
DRCGCS (SEQ ID NO: 2)

[0077] 成熟肌生成抑制素的序列(在人、鼠、大鼠、鸡、火鸡、犬、马和猪中保守)是:
DFGLDCDEHSTESRCCRYPLTVDFEAFGWDWIIAPKRYKANYCSGECEFVFLQKYPH
THLVHQANPRGSAGPCCTPTKMSPINMLYFNGKEQIIYGKIPAMVV DRCGCS (SEQ

[0078] ID NO: 3)。

[0079] 如本文所使用的“多肽”是指两个或更多个氨基酸的任何序列,而无论长度、翻译后修饰或功能。“多肽”、“肽”和“蛋白”在本文中可互换使用。多肽可包括天然氨基酸和非天然氨基酸,诸如通过引用并入本文的美国专利号6,559,126中描述的那些。多肽也可以多种标准化学方式中的任一种修饰(例如,氨基酸可经保护基修饰;可使羧基端氨基酸成为末端酰胺基;氨基端残基可经基团修饰以例如增加亲脂性;或多肽可以化学方式糖基化或以其他方式修饰以增加稳定性或体内半衰期)。多肽修饰可包括将另一结构诸如环状化合物或其他分子连接至多肽上,且也可包括含有呈改变的构型(即R或S;或L或D)的一个或多个氨基酸的多肽。本发明的肽是源自纤连蛋白的第十III型结构域的蛋白,该蛋白已经修饰以结合至肌生成抑制素,且在本文中称为“抗肌生成抑制素粘附蛋白”或“肌生成抑制素粘附蛋白”。

[0080] 如本文所使用的“多肽链”是指其各结构域通过肽键(如与非共价相互作用或二硫键相对)连接至其他结构域的多肽。

[0081] “分离的”多肽是从其自然环境的组分鉴定和分离和/或回收的多肽。其自然环境的污染物组分是会干扰多肽的诊断或治疗用途的物质,且可包括酶、激素和其他蛋白或非蛋白溶质。在优选实施方案中,多肽将纯化(1)至如由Lowry法所测定,大于95重量%的多肽,且最优选大于99重量%;(2)至足以至少获得N端或内部氨基酸序列的残基的程度,通过使用旋杯式测序仪实现;或(3)至均质,通过SDS-PAGE在还原或非还原条件下使用考马斯蓝(Coomassie blue)或优选银染色。分离的多肽包括重组细胞内的原位多肽,因为多肽的天然环境的至少一种组分将不存在。然而,通常分离的多肽将通过至少一个纯化步骤来制备。

[0082] “氨基酸序列同一性百分比(%)”在本文中定义为在比对序列且引入缺口(必要时)以获得最大序列同一性百分比,且不将任何保守取代视为序列同一性的一部分之后,与所选序列中的氨基酸残基相同的候选序列中的氨基酸残基的百分比。出于测定氨基酸序列同一性百分比的目的,可以本领域技术内的多种方式,例如使用公开可得的计算机软件,诸如BLAST、BLAST-2、ALIGN、ALIGN-2或Megalign (DNASTAR™) 软件实现比对。本领域技术人员可容易决定用于测量比对的适当参数,包括实现在所比较的序列全长内的最大比对所需的任何算法。例如,给定氨基酸序列A对、与或针对给定氨基酸序列B的氨基酸序列同一性%(其可替代地表述为对、与或针对给定氨基酸序列B具有或包含特定氨基酸序列同一性%的给定氨

氨基酸序列A) 如下计算: $100 \times \text{分数} X/Y$, 其中X是通过序列比对程序ALIGN-2在A和B的该程序比对中评分为相同匹配的氨基酸残基的数目, 且其中Y是B中氨基酸残基的总数目。应当理解当氨基酸序列A的长度与氨基酸序列B的长度不等时, A对B的氨基酸序列同一性%将不等于B对A的氨基酸序列同一性%。

[0083] 如本文所使用, “保守取代”表示在不改变肽的总体构型和功能的情况下, 氨基酸残基被另一个残基替代, 包括但不限于氨基酸被具有相似性质 (诸如, 例如极性、氢键势能、酸性、碱性、形状、疏水性、芳族等) 的氨基酸替代。具有相似性质的氨基酸是本领域众所周知的。例如, 精氨酸、组氨酸和赖氨酸是亲水性-碱性氨基酸且可以是可互换的。类似地, 异亮氨酸 (一种疏水性氨基酸) 可被亮氨酸、甲硫氨酸或缬氨酸替代。可被彼此取代的中性亲水性氨基酸包括天冬酰胺、谷氨酰胺、丝氨酸和苏氨酸。通过“取代的”或“修饰的”, 本发明包括已从天然存在的氨基酸改变或修饰的那些氨基酸。因此应当理解, 在本发明背景下, 保守取代在本领域中公认为一个氨基酸取代具有相似性质的另一个氨基酸。

[0084] 如本文所使用, 术语“粘附蛋白结合位点”是指与特定粘附蛋白相互作用或结合的蛋白 (例如肌生成抑制素) 的位点或部分 (例如由抗体识别的表位)。粘附蛋白结合位点可由邻接氨基酸或通过蛋白三级折叠而毗连的非邻接氨基酸形成。由邻接氨基酸形成的粘附蛋白结合位点在暴露于变性溶剂后通常保留, 而通过三级折叠而形成的粘附蛋白结合位点在变性溶剂处理后通常丢失。

[0085] 本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白的粘附蛋白结合位点可通过应用抗体的表位定位通常所用的标准技术来测定, 包括但不限于蛋白酶定位和突变分析。或者, 粘附蛋白结合位点可通过竞争分析使用参考粘附蛋白或结合至相同多肽 (例如肌生成抑制素) 的抗体来测定 (如下文在“交叉竞争性粘附蛋白和/或结合至相同粘附蛋白结合位点的粘附蛋白”章节中进一步描述)。如果测试粘附蛋白和参考分子 (例如另一种粘附蛋白或抗体) 竞争, 则其结合至相同粘附蛋白结合位点或足够接近使得一个分子的结合会干扰其他分子的粘附蛋白结合位点。

[0086] 如在本文中可互换使用的术语“特异性地结合”、“特异性结合”、“选择性结合”和“选择性地结合”是指对肌生成抑制素展现亲和力但不显著结合 (例如小于约10%结合) 至不同多肽的粘附蛋白, 如通过本领域中可利用的技术测量, 诸如但不限于Scatchard分析和/或竞争性结合测定 (例如竞争ELISA、BIACORE测定)。当例如本发明的粘附蛋白的结合结构域对肌生成抑制素具有特异性时, 该术语也是可适用的。

[0087] 如本文所使用的术语“优先结合”是指如通过本领域中可利用的技术测量, 诸如但不限于史卡查分析和/或竞争性结合测定 (例如竞争ELISA、BIACORE测定), 本发明的粘附蛋白比其结合不同多肽多至少约20%地结合肌生成抑制素的情形。

[0088] 如本文所使用, 术语“交叉反应性”是指结合至具有相同或非常相似的粘附蛋白结合位点的多于一种不同蛋白的粘附蛋白。

[0089] 如本文所使用的术语“ K_D ”意指特定粘附蛋白-蛋白 (例如肌生成抑制素) 相互作用的解离平衡常数或粘附蛋白对蛋白 (例如肌生成抑制素) 的亲和力, 如使用表面等离子共振测定或细胞结合测定测量。如本文所使用的“所需 K_D ”是指对于预期目的足够的粘附蛋白的 K_D 。例如, 所需 K_D 可指在体外测定 (例如基于细胞的荧光素酶测定) 中诱导功能性作用所需的粘附蛋白的 K_D 。

[0090] 如本文所使用的术语“ $k_{\text{结合}}$ ”意指粘附蛋白结合至粘附蛋白/蛋白复合物中的结合速率常数。

[0091] 如本文所使用的术语“ $k_{\text{解离}}$ ”意指粘附蛋白从粘附蛋白/蛋白复合物解离的解离速率常数。

[0092] 如本文所使用的术语“ IC_{50} ”是指在体外或体内测定中抑制反应至最大抑制反应的50%的水平(即最大抑制反应与未经处理的反应之间的中间值)的粘附蛋白浓度。

[0093] 如本文所使用的术语“肌生成抑制素活性”是指与活性肌生成抑制素蛋白结合至ActRIIb以及Alk4或Alk5随后募集相关的生长调节性或形态形成活性中的一种或多种。例如,活性肌生成抑制素是骨骼肌质量的负性调节剂。活性肌生成抑制素也可调节肌肉特异性酶(例如肌酸激酶)的产生、刺激成肌细胞增殖和调节前脂肪细胞分化成脂肪细胞。肌生成抑制素活性可使用本领域公认的方法(诸如本文所述的方法)测定。

[0094] 短语“抑制肌生成抑制素活性”或“拮抗肌生成抑制素活性”或“拮抗肌生成抑制素”可互换使用以指本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白体内或体外中和或拮抗肌生成抑制素活性的能力。如本文所使用的术语“抑制”或“中和”就本发明的粘附蛋白活性而言意指实质上拮抗、防止、预防、抑制、减缓、破坏、消除、终止、降低或逆转例如包括但不限于生物活性或性质、疾病或病况的受抑制者的进展或严重度的能力。抑制或中和优选是至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或更高。

[0095] 例如,本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白可降低通常见于脊椎动物主体中的生物学活性肌生成抑制素的循环水平,或患有导致肌生成抑制素的循环水平升高的病症的主体中生物学活性肌生成抑制素的循环水平降低。肌生成抑制素活性降低可使用如本文所述的体外测定(例如结合测定)测定。或者,肌生成抑制素活性降低可导致体重增加、肌肉质量增加、肌肉强度增强、肌肉与脂肪比率变化、无脂肌肉质量增加、肌细胞的大小和/或数目增加、和/或体脂肪含量降低。

[0096] 术语“PK”是“药代动力学(pharmacokinetic)”的首字母缩写,且涵盖包括例如由主体吸收、分布、代谢和消除的化合物性质。如本文所使用的“PK调节蛋白”或“PK部分”是指当融合至生物学活性分子或与生物学活性分子一起施用影响生物学活性分子的药代动力学性质的任何蛋白、肽或部分。PK调节蛋白或PK部分的实例包括PEG、人血清白蛋白(HSA)结合剂(如美国公开号2005/0287153和2007/0003549、PCT公开号WO 2009/083804和WO 2009/133208中所公开)、人血清白蛋白、Fc或Fc片段和其变体、和糖(例如唾液酸)。

[0097] 氨基酸序列或化合物的“半衰期”通常可定义为体内多肽的血清浓度减少50%所用时间,例如归因于序列或化合物降解和/或序列或化合物通过天然机制的清除或遮蔽。半衰期可以本身已知的任何方式(诸如通过药代动力学分析)测定。本领域技术人员将清楚合适的技术,且所述技术可例如通常涉及以下步骤:向主体适当施用合适剂量的本发明的氨基酸序列或化合物;定期从主体收集血液样品或其他样品;测定所述血液样品中本发明的氨基酸序列或化合物的水平或浓度;和从由此获得的数据(的图)计算给药后与初始水平相比直至本发明的氨基酸序列或化合物的水平或浓度已降低50%的时间。参考例如标准手册,诸如Kenneth, A.等人,Chemical Stability of Pharmaceuticals:A Handbook for Pharmacists和Peters等人,Pharmacokinetic Analysis:A Practical Approach(1996)。还参考Gibaldi, M.等人,Pharmacokinetics,第2修订版,Marcel Dekker(1982)。

[0098] 半衰期可使用诸如 $t_{1/2}-\alpha$ 、 $t_{1/2}-\beta$ 、 HL_{λ_z} 和曲线下面积 (AUC) 的参数表示。在本说明书中,“半衰期增加”是指任何一个这些参数、任何两个这些参数、任何三个这些参数或所有四个这些参数增加。“半衰期增加”尤其是指 $t_{1/2}-\beta$ 和/或 HL_{λ_z} 增加,伴有或不伴有 $t_{1/2}-\alpha$ 和/或AUC或两者增加。

[0099] 表述“mpk”、“mg/kg”或“毫克/千克”是指每千克毫克数。所有表述在整个本公开中可互换使用。

[0100] 术语“个体(individual)”、“主体(subject)”和“患者”在本文中可互换使用,是指动物,优选哺乳动物(包括非灵长类动物和灵长类动物)或禽类物种,包括但不限于鼠、猴、人、哺乳动物农场动物(例如牛、猪、绵羊)、哺乳动物体育动物(例如马)和哺乳动物宠物(例如犬和猫);该术语优选是指人。该术语也指禽类物种,包括但不限于鸡和火鸡。在一个特定实施方案中,主体(优选哺乳动物,优选人)的特征进一步在于患有将得益于肌生成抑制素的水平降低或生物活性降低的疾病或病症或病况。在另一个实施方案中,个体(优选哺乳动物,优选人)的特征进一步在于处于发展将得益于肌生成抑制素的水平降低或肌生成抑制素的生物活性降低的病症、疾病或病况的风险之中。

[0101] 术语“治疗有效量”是指为向主体赋予治疗益处所必需的药剂的至少最少剂量但小于中毒剂量。例如,治疗有效量的本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白是在哺乳动物(优选人)中导致以下一种或多种的量:肌肉体积和/或肌肉强度增加、体脂肪降低、胰岛素敏感性增加、或其中肌生成抑制素的存在引起或造成不良病理性作用或肌生成抑制素水平的降低导致有益治疗性作用的病况的治疗。

[0102] 如本文所使用的术语“虚弱的”或“虚弱”是指特征可在于来自虚弱、体重损失、运动性减缓、疲劳、活动水平较低、耐力较差和对感官信号的受损行为反应的两种或更多种症状的病况。虚弱的一个标志为“少肌症”或年龄相关的肌肉质量损失。

[0103] 如本文所使用的术语“恶病质”是指可由多种疾病导致的加速肌肉损耗和瘦体重损失的病况。

[0104] 概述

[0105] 本发明提供结合且拮抗肌生成抑制素的新颖多肽(在本文中称为“抗肌生成抑制素粘附蛋白”)。为了鉴定肌生成抑制素拮抗剂,将肌生成抑制素呈递至粘附蛋白的大合成文库。针对肌生成抑制素结合、针对生物物理性质和针对肌生成抑制素抑制性活性筛选结合至肌生成抑制素的粘附蛋白。使抗肌生成抑制素粘附蛋白突变且通过降低目标浓度和针对具有慢解离速率的抗肌生成抑制素粘附蛋白选择来经受进一步选择压力。从该优化过程,将粘附蛋白的家族鉴定为具备有利生物化学和生物物理活性的肌生成抑制素特异性抑制剂。本申请中公开的抗肌生成抑制素粘附蛋白可用于治疗已知抑制肌生成抑制素活性有益的病症、疾病和病况,包括但不限于治疗肌肉损耗疾病、代谢障碍和由于不活动所导致的肌肉萎缩。

[0106] 如Rebbapragada等人(MCB 2003;23:7230-42)中所公开,肌生成抑制素信号传导途径涉及肌生成抑制素结合至ActRIIb,随后募集活化素受体样激酶4 (ALK4) 或ALK5。结合至ALK诱导Smad2/Smad3磷酸化,随后活化TGF β 样信号传导途径(参见例如Rebbapragada等人, MCB 2003;23:7230-42)。

[0107] I. 基于纤连蛋白的支架

[0108] 本申请的一个方面提供抗肌生成抑制素粘附蛋白,其包含Fn3结构域,其中一个或多个溶剂可接近环已经随机化或突变。在一些实施方案中,Fn3结构域是源自人纤连蛋白III型结构域(¹⁰Fn3)的野生型第十组件(module)的Fn3结构域:

VSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPAVTVRYYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGSKSTAT
ISGLKPGVDYTITVYAVTGRGDSPASSKPI SINYRT (SEQ ID NO: 4) (BC、DE和

FG环加下划线)。

[0109] 在其他实施方案中,¹⁰Fn3的非配体结合序列,即“¹⁰Fn3支架”可以改变,条件是¹⁰Fn3保留配体结合功能和/或结构稳定性。已报导多种突变¹⁰Fn3支架。在一个方面,Asp 7、Glu 9和Asp 23中的一个或多个被另一氨基酸(诸如,例如非带负电荷氨基酸残基(例如Asn、Lys等))替代。已报导这些突变具有与野生型形式相比促进突变¹⁰Fn3在中性pH值下的较大稳定性的作用(参见例如PCT公开号W0 02/04523)。已公开有益或中性的¹⁰Fn3支架中的各种额外变化。参见,例如Batori等人,Protein Eng., 15(12):1015-1020(2002年12月); Koide等人,Biochemistry, 40(34):10326-10333(2001年8月28日)。

[0110] 变体和野生型¹⁰Fn3蛋白两者的特征在于相同结构,即指定为A至G的七个β链(beta-strand)结构域序列和连接该七个β链结构域序列的六个环区域(AB环、BC环、CD环、DE环、EF环和FG环)。最接近N端和C端定位的β链可在溶液中采用β样构型。在SEQ ID NO: 4中,AB环对应于残基15-16,BC环对应于残基21-30,CD环对应于残基39-45,DE环对应于残基51-56,EF环对应于残基60-66,且FG环对应于残基76-87(Xu等人, Chemistry & Biology, 9:933-942, 2002)。

[0111] 因此,在一些实施方案中,抗肌生成抑制素粘附蛋白是¹⁰Fn3多肽,其与SEQ ID NO: 4中所示的人¹⁰Fn3结构域至少40%、50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%或90%相同。许多变异性通常将存在于一个或多个环中。¹⁰Fn3多肽的β或β样链各自可基本上由与SEQ ID NO: 4的相应β或β样链的序列至少80%、85%、90%、95%或100%相同的氨基酸序列组成,条件是此类变化不破坏多肽在生理条件下的稳定性。

[0112] 在一些实施方案中,本发明提供抗肌生成抑制素粘附蛋白,其包含第十纤连蛋白III型(¹⁰Fn3)结构域,其中¹⁰Fn3结构域包含环AB;环BC;环CD;环DE;环EF和环FG;且具有至少一个选自以下的环:相对于人¹⁰Fn3结构域的相应环的序列氨基酸序列改变的环BC、DE和FG。在一些实施方案中,本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白包含¹⁰Fn3结构域,该结构域包含与SEQ ID NO: 4的非环区域至少80%、85%、90%、95%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列,其中选自BC、DE和FG的至少一个环改变。在一些实施方案中,BC和FG环改变,且在一些实施方案中,BC、DE和FG环改变,即¹⁰Fn3结构域包含非天然存在的环。在一些实施方案中,AB、CD和/或EF环改变。“改变”意指相对于模板序列(相应人纤连蛋白结构域)的一个或多个氨基酸序列变化,且包括氨基酸添加、缺失、取代或其组合。改变氨基酸序列可通过通常核酸编码序列的有意、盲目或自发性序列变化来实现,且可通过任何技术(例如PCR、易错PCR或化学DNA合成)进行。

[0113] 在一些实施方案中,选自BC、DE和FG的一个或多个环的长度相对于相应人纤连蛋白环可延长或缩短。在一些实施方案中,环的长度可延长2-25个氨基酸。在一些实施方案中,环的长度可减少1-11个氨基酸。因此,为了优化抗原结合,¹⁰Fn3的环的长度可在长度以及序列上进行改变以获得在抗原结合方面的最大可能的柔性和亲和力。

[0114] 在一些实施方案中,多肽包含Fn3结构域,该结构域包含与SEQ ID NO: 4的非环区域至少80%、85%、90%、95%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列,其中至少一个选自BC、DE和FG的环改变。在一些实施方案中,改变的BC环具有至多1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸取代,至多1、2、3或4个氨基酸缺失,至多1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸插入或其组合。在一些实施方案中,改变的DE环具有至多1、2、3、4、5或6个氨基酸取代,至多1、2、3或4个氨基酸缺失,至多1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或13个氨基酸插入,或其组合。在一些实施方案中,FG环具有至多1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个氨基酸取代,至多1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或11个氨基酸缺失,至多1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个氨基酸插入,或其组合。

[0115] 本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白基于¹⁰Fn3支架且通常由以下序列定义:

EVVAAT(Z)_aSLLI(Z)_xYYRITYGE(Z)_bQEFTV(Z)_yATI(Z)_cDYTITVYAV(Z)_zISINYRT
(SEQ ID NO: 5),

[0116] 其中AB环由(Z)_a表示,CD环由(Z)_b表示,EF环由(Z)_c表示,BC环由(Z)_x表示,DE环由(Z)_y表示,且FG环由(Z)_z表示。Z表示任何氨基酸且Z之后的下标表示氨基酸数目的整数。具体而言,a可以是1-15、2-15、1-10、2-10、1-8、2-8、1-5、2-5、1-4、2-4、1-3、2-3或1-2个氨基酸中的任一种;且b、c、x、y和z可各自独立地为2-20、2-15、2-10、2-8、5-20、5-15、5-10、5-8、6-20、6-15、6-10、6-8、2-7、5-7或6-7个氨基酸中的任一种。在优选实施方案中,a为2个氨基酸,b为7个氨基酸,c为7个氨基酸,x为11个氨基酸,y为6个氨基酸,且z为12个氨基酸。β链的序列相对于SEQ ID NO: 4中所示的相应氨基酸在所有7个支架区域上可具有0至10、0至8、0至6、0至5、0至4、0至3、0至2或0至1个取代、缺失或添加中的任一种。在某些实施方案中,β链的序列相对于SEQ ID NO: 4中所示的相应氨基酸在所有7个支架区域上可具有0至10、0至8、0至6、0至5、0至4、0至3、0至2或0至1个保守取代中的任一种。在某些实施方案中,核心氨基酸残基为固定的,且任何取代、保守取代、缺失或添加出现在除了核心氨基酸残基以外的残基处。

[0117] 或者,本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白基于¹⁰Fn3支架且通常由以下序列定义:

EVVAATPTSLLI(Z)_xYYRITYGETGGNSPVQEFTV(Z)_yATISGLKPGVDYTITVYAV(Z)_z
ISINYRT (SEQ ID NO: 6)

[0119] 其中BC环由(Z)_x表示,DE环由(Z)_y表示,且FG环由(Z)_z表示。Z表示任何氨基酸且Z之后的下标表示氨基酸数目的整数。具体而言,x、y和z可各自独立地为2-20、2-15、2-10、2-8、5-20、5-15、5-10、5-8、6-20、6-15、6-10、6-8、2-7、5-7或6-7个氨基酸中的任一种。在优选实施方案中,x为11个氨基酸,y为6个氨基酸,且z为12个氨基酸。β链的序列相对于SEQ ID NO: 1中所示的相应氨基酸在所有7个支架区域上可具有0至10、0至8、0至6、0至5、0至4、0至3、0至2或0至1个取代、缺失或添加中的任一种。在某些实施方案中,β链的序列相对于SEQ ID NO: 4中所示的相应氨基酸在所有7个支架区域上可具有0至10、0至8、0至6、0至5、0至4、0至3、0至2或0至1个保守取代中的任一种。在某些实施方案中,核心氨基酸残基是固定的,且任何取代、保守取代、缺失或添加出现在除了核心氨基酸残基以外的残基处。

[0120] 在某些实施方案中,本文所述的抗肌生成抑制素粘附蛋白可包含如SEQ ID NO: 5或6中所述的序列,其中如分别由(Z)_x、(Z)_y和(Z)_z表示的BC、DE和FG环中的至少一种改变。如上所述,对应于SEQ ID NO: 4的残基21-30、51-56和76-87的氨基酸残基分别定义BC、DE

和FG环。然而,应当理解,并非环区域内的每一残基都需要被修饰以获得对所需目标(例如肌生成抑制素)具有较强亲和力的¹⁰F_n3结合剂。

[0121] 例如,如SEQ ID NO: 1中所示的BC环的残基21(S)和22(W)不需要修饰用于结合肌生成抑制素。即,以高亲和力结合至肌生成抑制素的¹⁰F_n3结构域可通过仅修饰如SEQ ID NO: 4中所示的环BC的残基23-30来获得。这显示于表1中例举的BC环中,其表明仅加下划线位置被修饰。

[0122] 类似地,如SEQ ID NO: 4中所示的环DE的位置51(P)和56(T)不需要修饰用于结合肌生成抑制素。即,以高亲和力结合至肌生成抑制素的¹⁰F_n3结构域可通过仅修饰如SEQ ID NO: 4中所示的环DE的残基52-55来获得。这显示于表1中例举的DE环中,其表明仅跨越加下划线位置的残基改变。

[0123] 同样地,如SEQ ID NO: 1中所示的FG环的位置76(T)和87(P)不需要修饰用于结合肌生成抑制素。即,以高亲和力结合至肌生成抑制素的¹⁰F_n3结构域可通过仅修饰如SEQ ID NO: 4中所示的环FG的残基77-86来获得。这显示于表1中例举的FG环中,其表明仅跨越加下划线位置的残基改变。

[0124] 因此,在一些实施方案中,本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白的BC、DE和FG环区可根据共同序列描述。这些共同序列由表1中所示的BC、DE和FG环例举,且如由WebLogo分析所测定(图2-7)(Crooks GE, Hon G, Chandonia JM, Brenner SE. WebLogo: A sequence logo generator. *Genome Research* 2004;14:1188-1190,以其整体通过引用并入)。WebLogo分析产生反映BC、DE或FG环的各改变位置中氨基酸的频率的氨基酸特征(signature)。

[0125] 例如,在一些实施方案中,BC环(Z_x)由共同序列 $X_1-L-P-X_2-X_3-X_4-X_5-X_6-X_7$ 定义,其中, X_1 为S、T或Y; X_2 为H、Y、N、R、F、G、S或T; X_3 为A、P、Q、S、F、H、N或R; X_4 为G或A; X_5 为H、L、R、V、N、D、F、I或K; X_6 为A、L、G、M、F、I或V;和 X_7 为H或N。在某些优选实施方案中,BC环包含选自SEQ ID NO: 7、11-21、23-31、34和36-38的氨基酸序列。在一个实施方案中,BC环包含SEQ ID NO. 34中所述的氨基酸。

[0126] 在一些实施方案中,DE环(Z_y)由共同序列 $G-R-G-X_8$ 定义,其中 X_8 为V或L。在某些优选实施方案中,DE环包含选自SEQ ID NO: 39和42的氨基酸。在一个实施方案中,DE环包含SEQ ID NO. 39中所述的氨基酸。

[0127] 在一些实施方案中,FG环(Z_z)由共同序列 $X_9-X_{10}-X_{11}-X_{12}-X_{13}-X_{14}-X_{15}-X_{16}-X_{17}-X_{18}$ 定义,其中 X_9 为L、V或I; X_{10} 为T或S; X_{11} 为K、R、A、G、S、D、H、N、T或P; X_{12} 为S、T、A、E、H、K或N; X_{13} 为K、G、Q、D、E、N、T或S; X_{14} 为V、I、F、L、M、P、T或Y; X_{15} 为I、L或Y; X_{16} 为H、I、V、K、L、R、F、G、S或T; X_{17} 为Y或H;和 X_{18} 为K、M、L、R或V。在某些优选实施方案中,FG环包含选自SEQ ID NO: 46、50-62、64-72、75-77和79的氨基酸序列。在一个实施方案中,FG环包含SEQ ID NO. 75中所述的氨基酸。

[0128] 在其他实施方案中,BC环(Z_x)由共同序列 $X_{19}-X_{20}-P-X_{21}-G-X_{22}-A$ 定义,其中 X_{19} 为D、E、V或W; X_{20} 为A、S或V; X_{21} 为R、A、G、K或L;且 X_{22} 为L或R。在某些优选实施方案中,BC环包含选自SEQ ID NO: 8-10、22、32、33和35的氨基酸序列。

[0129] 在其他实施方案中,DE环(Z_y)由共同序列 $X_{23}-G-R-G-X_{24}$ 定义,其中 X_{23} 为V、P、F、I或L;且 X_{24} 为S、N或T。在某些优选实施方案中,DE环包含选自SEQ ID NO: 40、41和43-45的氨基

酸序列。

[0130] 在其他实施方案中,FG环(Z_z)由共同序列 $X_{25}-X_{26}-R-X_{27}-G-X_{28}-X_{29}-X_{30}-X_{31}-X_{32}$ 定义,其中 X_{25} 为I或V; X_{26} 为F、D或Y; X_{27} 为D或T; X_{28} 为P、M、V或T; X_{29} 为V、L、N、R或S; X_{30} 为H、T、L、N、Q或S; X_{31} 为F、W、Y、H或L;和 X_{32} 为D、A或G。在某些优选实施方案中,FG环包含选自SEQ ID NO: 47-49、63、73、74和78的氨基酸序列。

[0131] 因此,在某些实施方案中,本发明提供抗肌生成抑制素粘附蛋白,其包含BC环(Z_x),其具有序列 $X_1-L-P-X_2-X_3-X_4-X_5-X_6-X_7$;和DE环(Z_y),其具有序列 $G-R-G-X_8$,如以上所定义。在某些实施方案中,BC环包含选自SEQ ID NO: 7、11-21、23-31、34和36-38的氨基酸序列,且DE环包含选自SEQ ID NO: 39和42的氨基酸序列。在一个实施方案中,BC和DE环分别包含SEQ ID NO: 34和39中所述的氨基酸序列。

[0132] 在某些实施方案中,抗肌生成抑制素粘附蛋白包含BC环(Z_x),其具有序列 $X_1-L-P-X_2-X_3-X_4-X_5-X_6-X_7$;和FG环(Z_z),其具有序列 $X_9-X_{10}-X_{11}-X_{12}-X_{13}-X_{14}-X_{15}-X_{16}-X_{17}-X_{18}$,如以上所定义。在某些实施方案中,BC环包含选自SEQ ID NO: 7、11-21、23-31、34和36-38的氨基酸序列,且FG环包含选自SEQ ID NO: 46、50-62、64-72、75-77和79的氨基酸序列。在一个实施方案中,BC和FG环分别包含SEQ ID NO: 34和75中所述的氨基酸序列。

[0133] 在某些实施方案中,抗肌生成抑制素粘附蛋白包含DE环(Z_y),其具有序列 $G-R-G-X_8$;和FG环(Z_z),其具有序列 $X_9-X_{10}-X_{11}-X_{12}-X_{13}-X_{14}-X_{15}-X_{16}-X_{17}-X_{18}$,如以上所定义。在某些实施方案中,DE环包含选自SEQ ID NO: 39和42的氨基酸序列,且FG环包含选自SEQ ID NO: 46、50-62、64-72、75-77和79的氨基酸序列。在一个实施方案中,DE和FG环分别包含SEQ ID NO: 39和75中所述的氨基酸序列。

[0134] 在某些实施方案中,抗肌生成抑制素粘附蛋白包含BC环(Z_x),其具有序列 $X_1-L-P-X_2-X_3-X_4-X_5-X_6-X_7$;DE环(Z_y),其具有序列 $G-R-G-X_8$;和FG环(Z_z),其具有序列 $X_9-X_{10}-X_{11}-X_{12}-X_{13}-X_{14}-X_{15}-X_{16}-X_{17}-X_{18}$,如以上所定义。在某些实施方案中,BC环包含选自SEQ ID NO: 7、11-21、23-31、34和36-38的氨基酸序列,DE环包含选自SEQ ID NO: 39和42的氨基酸序列,且FG环包含选自SEQ ID NO: 46、50-62、64-72、75-77和79的氨基酸序列。在一个实施方案中,BC、DE和FG环分别包含SEQ ID NO: 34、39和75中所述的氨基酸序列。

[0135] 在其他实施方案中,本发明提供抗肌生成抑制素粘附蛋白,其包含BC环(Z_x),其具有序列 $X_{19}-X_{20}-P-X_{21}-G-X_{22}-A$;和DE环(Z_y),其具有序列 $X_{23}-G-R-G-X_{24}$,如以上所定义。在某些实施方案中,BC环包含选自SEQ ID NO: 8-10、22、32、33和35的氨基酸序列,且DE环包含选自SEQ ID NO: 40、41和43-45的氨基酸序列。

[0136] 在其他实施方案中,抗肌生成抑制素粘附蛋白包含BC环(Z_x),其具有序列 $X_{19}-X_{20}-P-X_{21}-G-X_{22}-A$;和FG环(Z_z),其具有序列 $X_{25}-X_{26}-R-X_{27}-G-X_{28}-X_{29}-X_{30}-X_{30}-X_{32}$,如以上所定义。在某些实施方案中,BC环包含选自SEQ ID NO: 8-10、22、32、33和35的氨基酸序列,且FG环包含选自SEQ ID NO: 47-49、63、73、74和78的氨基酸序列。

[0137] 在其他实施方案中,抗肌生成抑制素粘附蛋白包含DE环(Z_y),其具有序列 $X_{23}-G-R-G-X_{24}$;和FG环(Z_z),其具有序列 $X_{25}-X_{26}-R-X_{27}-G-X_{28}-X_{29}-X_{30}-X_{30}-X_{32}$,如以上所定义。在某些实施方案中,DE环包含选自SEQ ID NO: 40、41和43-45的氨基酸序列,且FG环包含选自SEQ ID NO: 47-49、63、73、74和78的氨基酸序列。

[0138] 在其他实施方案中,抗肌生成抑制素粘附蛋白包含BC环(Z_x),其具有序列 $X_{19}-X_{20}-$

P-X₂₁-G-X₂₂-A; 包含DE环(Z)_y, 其具有序列X₂₃-G-R-G-X₂₄; 和FG环(Z)_z, 其具有序列X₂₅-X₂₆-R-X₂₇-G-X₂₈-X₂₉-X₃₀-X₃₀-X₃₂, 如以上所定义。在某些实施方案中, BC环包含选自SEQ ID NO: 8-10、22、32、33和35的氨基酸序列, DE环包含选自SEQ ID NO: 40、41和43-45的氨基酸序列, 且FG环包含选自SEQ ID NO: 47-49、63、73、74和78的氨基酸序列。

[0139] 在某些优选实施方案中, 本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白包含SEQ ID NO: 5或6中所述的序列, 其中如分别由(Z)_x、(Z)_y和(Z)_z表示的BC、DE和FG环分别被具有SEQ ID NO: 7-38、39-45和46-79的共同序列的一组相应BC、DE和FG环替代。

[0140] 在其他优选实施方案中, 本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白包含SEQ ID NO: 5或6中所述的序列, 其中如分别由(Z)_x、(Z)_y和(Z)_z表示的BC、DE和FG环被具有与表1中所列克隆的BC、DE或FG环序列至少75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%或99%相同的序列的一组相应的BC、DE和FG环替代。

[0141] 在示例性实施方案中, 如本文所述的抗肌生成抑制素粘附蛋白由SEQ ID NO: 5定义, 且具有来自表1中所列的克隆中的任一种的一组相应的BC、DE和FG环序列。例如, 表1中的克隆1979_B06包含分别如SEQ ID NO: 7、39和46中所述的BC、DE和FG环。因此, 基于这些环的抗肌生成抑制素粘附蛋白可包含SEQ ID NO: 5或6, 其中(Z)_x包含SEQ ID NO: 7, (Z)_y包含SEQ ID NO: 39, 且(Z)_z包含SEQ ID NO: 46。涵盖分别使用来自表1中其他克隆的BC、DE和FG环组或SEQ ID NO: 7-38、39-45和46-79的共同序列的相似构建体。此类抗肌生成抑制素粘附蛋白的支架区域可相对于SEQ ID NO: 4的支架氨基酸残基包含0至20、0至15、0至10、0至8、0至6、0至5、0至4、0至3、0至2或0至1个取代、保守取代、缺失或添加中的任一种。可进行此类支架修饰, 只要抗肌生成抑制素粘附蛋白能够以所需K_d结合肌生成抑制素。

[0142] 在优选实施方案中, 本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白的BC环包含选自以下的氨基酸序列: SWSLPHAGHVN

(SEQ ID NO: 7), SWVSPRGRAR (SEQ ID NO: 8), SWEVPRGLAR (SEQ ID NO: 9),
SWWAPLGLAR (SEQ ID NO: 10), SWTLPHAGLAH (SEQ ID NO: 11),
SWYLPYAHMN (SEQ ID NO: 12), SWSLPFAGHLN (SEQ ID NO: 13),
SWSLPYSGLAN (SEQ ID NO: 14), SWSLPHAGHAH (SEQ ID NO: 15), SWTLPNFGLIN
(SEQ ID NO: 16), SWTLPHAGRAH (SEQ ID NO: 17), SWSLPYAGHLN (SEQ ID NO:
18), SWSLPYAAHMN (SEQ ID NO: 19), SWSLPYPGHLN (SEQ ID NO: 20),

[0143] SWSLPYAGHAH (SEQ ID NO: 21), SWDAPGGLAR (SEQ ID NO: 22), SWSLPTPGLAH
(SEQ ID NO: 23), SWSLPHRGVAN (SEQ ID NO: 24), SWSLPSSGVAH (SEQ ID NO:
25), SWSLPHHGFGH (SEQ ID NO: 26), SWSLPHAGDAH (SEQ ID NO: 27),
SWSLPHNGVAH (SEQ ID NO: 28), SWSLPRQGLAN (SEQ ID NO: 29),
SWSLPGPGHFH (SEQ ID NO: 30), SWSLPHPGLGH (SEQ ID NO: 31), SWDAPRGLAR
(SEQ ID NO: 32), SWDAPAGLAR (SEQ ID NO: 33), SWSLPHQGKAN (SEQ ID NO: 34),
SWDAPKGLAR (SEQ ID NO: 35), SWSLPNPGIAH (SEQ ID NO: 36), SWSLPRPGNAH
[0144] (SEQ ID NO: 37)和SWSLPNPGNAH (SEQ ID NO: 38)。

[0145] 在一些实施方案中, 本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白的BC环包含SEQ ID NO: 7-38中的任一种的加下划线部分, 如表1中所示。在一个实施方案中, BC环包含SEQ ID NO:

34的加下划线部分。

[0146] 在一些实施方案中,本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白的DE环包含选自以下的氨基酸序列:PGRGVT (SEQ ID NO: 39)、PGRGST (SEQ ID NO: 40)、LGRGST (SEQ ID NO: 41)、PGRGLT (SEQ ID NO: 42)、IGRGST (SEQ ID NO: 43)、FGRGTT (SEQ ID NO: 44)和VGRGNT (SEQ ID NO: 45)。在一些实施方案中,本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白的DE环包含SEQ ID NO: 39-45中的任一种的加下划线部分,如表1中所示。在一个实施方案中,DE环包含SEQ ID NO: 39的加下划线部分。

[0147] 在一些实施方案中,本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白的FG环包含选自以下的氨基酸序列:TLTKSQMIHYMP (SEQ ID

NO: 46), TIYRDGMSHHDP (SEQ ID NO: 47), TVYRDGPLLLAP (SEQ ID NO: 48),
TIFRTGMVQYDP (SEQ ID NO: 49), TLTNSEIILYKP (SEQ ID NO: 50),
TLTKSQILHHRP (SEQ ID NO: 51), TLTRSKIIHYMP (SEQ ID NO: 52), TLTHSNIIRYVP
(SEQ ID NO: 53), TVSSTKVIVYLP (SEQ ID NO: 54), TITKSTIIHYKP (SEQ ID NO: 55),
TVTTTTSVILYKP (SEQ ID NO: 56), TLTKSQLIHYMP (SEQ ID NO: 57),
TLTRSQVIHYMP (SEQ ID NO: 58), TLTKSKIIHYMP (SEQ ID NO: 59),
TVSSTKVIHYKP (SEQ ID NO: 60), TLTKSKVIHYMP (SEQ ID NO: 61),
TVTTTKVIHYKP (SEQ ID NO: 62), TIDRDGVNHFAP (SEQ ID NO: 63),
TVTHHGVIGYKP (SEQ ID NO: 64), TLTGANVIIYKP (SEQ ID NO: 65),
TVTNTGVIIYKP (SEQ ID NO: 66), TVTATGIIYKP (SEQ ID NO: 67),
TVTRAGFYRYKP (SEQ ID NO: 68), TVTREEVISYKP (SEQ ID NO: 69),
TVTAAGVIIYKP (SEQ ID NO: 70), TVTANQPIIYKP (SEQ ID NO: 71), TITPETIIVYKP
(SEQ ID NO: 72), TIDRDGTRSFDP (SEQ ID NO: 73), TIFRDGPVTWDP (SEQ ID NO:
74), TVTDTGYLKYKP (SEQ ID NO: 75), TLTGSDTIFYKP (SEQ ID NO: 76),

[0148] TVTGKDVIIYKP (SEQ ID NO: 77), TIFRDGVVNYGP (SEQ ID NO: 78)和
TVTDTGFITYKP (SEQ ID NO: 79)。

[0150] 在一些实施方案中,本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白的FG环包含SEQ ID NO: 46-79中的任一种的加下划线部分,如表1中所示。在一个实施方案中,FG环包含SEQ ID NO: 75的加下划线部分。

[0151] 在一些实施方案中,本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白包含一个BC环序列,其选自具有SEQ ID NO: 7-38的BC环序列或SEQ ID NO: 7-38中的任一种的加下划线部分,如表1中所示;一个DE环序列,其选自具有SEQ ID NO: 39-45的DE环序列或SEQ ID NO: 39-45中的任一种的加下划线部分,如表1中所示;和一个FG环序列,其选自具有SEQ ID NO: 46-79的FG环序列或SEQ ID NO: 46-79中的任一种的加下划线部分,如表1中所示。在一些实施方案中,本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白包含分别与SEQ ID NO: 7-38、39-45和46-79中的任一种至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%、99%或100%相同的BC、DE和FG环氨基酸序列。在其他实施方案中,本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白包含分别与SEQ ID NO: 7-38、39-45和46-79中的任一种的加下划线部分至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%、99%或100%相同的BC、DE和FG环氨基酸序列,如表1中所示。

[0152] 在一些实施方案中,抗肌生成抑制素粘附蛋白包含SEQ ID NO: 80-123、228-239和252-273(来自表2、5和6的全长序列)中的任一种的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗肌生成抑制素粘附蛋白包含SEQ ID NO: 273的氨基酸序列。

[0153] 在一些实施方案中,抗肌生成抑制素粘附蛋白包含与SEQ ID NO: 80-123、228-239和252-273中的任一种至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在其他实施方案中,抗肌生成抑制素粘附蛋白包含与SEQ ID NO: 80-123、228-239和252-273的非BC、DE和FG环区至少80%、85%、90%、95%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。

[0154] 在一个实施方案中,本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白包含分别如SEQ ID NO: 34、39和75中所述的BC、DE和FG环。在另一个实施方案中,抗肌生成抑制素粘附蛋白包含与以下中所述的氨基酸序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列:SEQ ID NO: 273[PRD-1474]、SEQ ID NO: 118[3116_A06]、SEQ ID NO: 281[PRD-1474和3116_A06共有的核心粘附蛋白序列,前接N端延伸序列(GVSDVPRDL)且后接C端尾区(EI)]或SEQ ID NO: 331[无N端前导序列或C端尾区的PRD-1474和3116_A06的核心粘附蛋白序列]。以下描述PRD-1474和3116_A06的核心粘附蛋白序列:

[0155] EVVAATPTSLISWSLPHQ GKANYRITYGETGGNSPVQEFTVPGRGVTATISGLKPG

[0156] VDYTITVYAVTVTDTGYLKYKPISINYRT (SEQ ID NO: 331)。

[0157] 在仍另一个实施方案中,本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白包含与SEQ ID NO: 118、273、281或331的非BC、DE和FG环区至少80%、85%、90%、95%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。

[0158] 在一个实施方案中,本发明和本文公开的抗肌生成抑制素粘附蛋白可相对于如SEQ ID NO: 34、39和75中所述的包含BC、DE和FG环的抗肌生成抑制素粘附蛋白进行描述。

[0159] 因此,在一些实施方案中,本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白包含分别如SEQ ID NO: 34、39和75中所述的BC、DE和FG环,其中BC环包含1、2、3、4、5或6个氨基酸取代,诸如保守氨基酸取代。因此,在一些实施方案中,BC环由共同序列 X_{33} -L-P- X_{34} - X_{35} - X_{36} - X_{37} - X_{38} - X_{39} 定义,其中 X_{33} 为T或Y; X_{34} 为Y、N、R、F、G、S或T; X_{35} 为A、P、S、F、H、N或R; X_{36} 为A; X_{37} 为H、L、R、V、N、D、F或I; X_{38} 为L、G、M、F、I或V;和 X_{39} 为H。

[0160] 在一些实施方案中,本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白包含分别如SEQ ID NO: 34、39和75中所述的BC、DE和FG环,其中DE环包含1个氨基酸取代,诸如保守氨基酸取代。因此,在一些实施方案中,DE环由共同序列G-R-G- X_{40} 定义,其中 X_{40} 为L。

[0161] 在一些实施方案中,本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白包含分别如SEQ ID NO: 34、39和75中所述的BC、DE和FG环,其中FG环包含1、2、3、4、5、6、7或8个氨基酸取代,诸如保守氨基酸取代。因此,在一些实施方案中,FG环由共同序列 X_{41} - X_{42} - X_{43} - X_{44} - X_{45} - X_{46} - X_{47} - X_{48} - X_{49} - X_{50} 定义,其中 X_{41} 为L或I; X_{42} 为S; X_{43} 为K、R、A、G、S、H、N、T或P; X_{44} 为S、A、E、H、K或N; X_{45} 为K、Q、D、E、N、T或S; X_{46} 为V、I、F、L、M、P或T; X_{47} 为I或Y; X_{48} 为H、I、V、L、R、F、G、S或T; X_{49} 为H;和 X_{50} 为M、L、R或V。

[0162] 在一些实施方案中,本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白包含分别如SEQ ID NO: 34、39和75中所述的BC、DE和FG环,其中BC环具有1、2、3、4、5或6个氨基酸取代,诸如保守氨基酸取代,且DE环具有1个氨基酸取代,诸如保守氨基酸取代。在一些实施方案中,BC环具有根据式 X_{33} -L-P- X_{34} - X_{35} - X_{36} - X_{37} - X_{38} - X_{39} 的氨基酸序列,其中 X_{33} 为T或Y; X_{34} 为Y、N、R、F、G、S或

T; X_{35} 为 A、P、S、F、H、N 或 R; X_{36} 为 A; X_{37} 为 H、L、R、V、N、D、F 或 I; X_{38} 为 L、G、M、F、I 或 V; 和 X_{39} 为 H, 且 DE 环具有根据式 G-R-G- X_{40} 的氨基酸序列, 其中 X_{40} 为 L。

[0163] 在一些实施方案中, 本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白包含分别如 SEQ ID NO: 34、39 和 75 中所述的 BC、DE 和 FG 环, 其中 BC 环具有 1、2、3、4、5 或 6 个氨基酸取代, 诸如保守氨基酸取代, 且 FG 环具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个氨基酸取代, 诸如保守氨基酸取代。在一些实施方案中, BC 环包含根据式 X_{33} -L-P- X_{34} - X_{35} - X_{36} - X_{37} - X_{38} - X_{39} 的氨基酸序列, 其中 X_{33} 为 T 或 Y; X_{34} 为 Y、N、R、F、G、S 或 T; X_{35} 为 A、P、S、F、H、N 或 R; X_{36} 为 A; X_{37} 为 H、L、R、V、N、D、F 或 I; X_{38} 为 L、G、M、F、I 或 V; 和 X_{39} 为 H, 且 FG 环包含根据式 X_{41} - X_{42} - X_{43} - X_{44} - X_{45} - X_{46} - X_{47} - X_{48} - X_{49} - X_{50} 的氨基酸序列, 其中 X_{41} 为 L 或 I; X_{42} 为 S; X_{43} 为 K、R、A、G、S、H、N、T 或 P; X_{44} 为 S、A、E、H、K 或 N; X_{45} 为 K、Q、D、E、N、T 或 S; X_{46} 为 V、I、F、L、M、P 或 T; X_{47} 为 I 或 Y; X_{48} 为 H、I、V、L、R、F、G、S 或 T; X_{49} 为 H; 和 X_{50} 为 M、L、R 或 V。

[0164] 在一些实施方案中, 本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白包含分别如 SEQ ID NO: 34、39 和 75 中所述的 BC、DE 和 FG 环, 其中 DE 环具有 1 个氨基酸取代, 诸如保守氨基酸取代, 且 FG 环具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个氨基酸取代, 诸如保守氨基酸取代。在一些实施方案中, DE 环包含根据式 G-R-G- X_{40} 的氨基酸序列, 其中 X_{40} 为 L, 且 FG 环具有根据式 X_{41} - X_{42} - X_{43} - X_{44} - X_{45} - X_{46} - X_{47} - X_{48} - X_{49} - X_{50} 的氨基酸序列, 其中 X_{41} 为 L 或 I; X_{42} 为 S; X_{43} 为 K、R、A、G、S、H、N、T 或 P; X_{44} 为 S、A、E、H、K 或 N; X_{45} 为 K、Q、D、E、N、T 或 S; X_{46} 为 V、I、F、L、M、P 或 T; X_{47} 为 I 或 Y; X_{48} 为 H、I、V、L、R、F、G、S 或 T; X_{49} 为 H; 和 X_{50} 为 M、L、R 或 V。

[0165] 在一些实施方案中, 本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白包含分别如 SEQ ID NO: 34、39 和 75 中所述的 BC、DE 和 FG 环, 其中 BC 环具有 1、2、3、4、5 或 6 个氨基酸取代, 诸如保守氨基酸取代, 且 DE 环具有 1 个氨基酸取代, 诸如保守氨基酸取代, 且 FG 环具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个氨基酸取代, 诸如保守氨基酸取代。在一些实施方案中, BC 环包含根据式 X_{33} -L-P- X_{34} - X_{35} - X_{36} - X_{37} - X_{38} - X_{39} 的氨基酸序列, 其中 X_{33} 为 T 或 Y; X_{34} 为 Y、N、R、F、G、S 或 T; X_{35} 为 A、P、S、F、H、N 或 R; X_{36} 为 A; X_{37} 为 H、L、R、V、N、D、F 或 I; X_{38} 为 L、G、M、F、I 或 V; 和 X_{39} 为 H; DE 环包含根据式 G-R-G- X_{40} 的氨基酸序列, 其中 X_{40} 为 L; 且 FG 环具有根据式 X_{41} - X_{42} - X_{43} - X_{44} - X_{45} - X_{46} - X_{47} - X_{48} - X_{49} - X_{50} 的氨基酸序列, 其中 X_{41} 为 L 或 I; X_{42} 为 S; X_{43} 为 K、R、A、G、S、H、N、T 或 P; X_{44} 为 S、A、E、H、K 或 N; X_{45} 为 K、Q、D、E、N、T 或 S; X_{46} 为 V、I、F、L、M、P 或 T; X_{47} 为 I 或 Y; X_{48} 为 H、I、V、L、R、F、G、S 或 T; X_{49} 为 H; 和 X_{50} 为 M、L、R 或 V。

[0166] 在一个实施方案中, 本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白包含分别如 SEQ ID NO: 34、39 和 75 中所述的 BC、DE 和 FG 环, 且在 BC、DE 和 FG 环中具有允许抗肌生成抑制素粘附蛋白维持结合至肌生成抑制素的氨基酸取代。此类氨基酸取代可以通过例如实施例 8 中所述的深度突变扫描来测定。

[0167] 因此, 在一些实施方案中, 本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白包含 BC 环, 该 BC 环包含根据式 X_{51} - X_{52} - X_{53} - X_{54} - X_{55} - X_{56} - X_{57} - X_{58} - X_{59} 的氨基酸序列, 其中: X_{51} 选自: A、C、D、F、H、I、K、L、N、Q、R、S、T、V、W 和 Y; X_{52} 选自: L、M 和 V; X_{53} 选自: A、C、D、E、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V 和 Y; X_{54} 选自: A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W 和 Y; X_{55} 选自: A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W 和 Y; X_{56} 选自: G 和 S; X_{57} 选自: A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W 和 Y; X_{58} 选自: A、C、G、L、M、S 和 T; 和 X_{59} 选自: A、C、F、H、N、P、Q、R、S 和 Y。在一个优选实施方案中, X_{51} 选自: C、F、I、S、V、W 和 Y; X_{52} 选自: L; X_{53} 选自: P; X_{54} 选自: C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W 和 Y; X_{55} 选自: A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W 和 Y; X_{56} 选自: G; X_{57} 选自: A、C、

G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、V、W和Y； X_{58} 选自：A、G、L、M和S；和 X_{59} 选自：C、H、N、Q、S和Y。在一个更优选实施方案中， X_{51} 选自：F、S和W； X_{52} 选自：L； X_{53} 选自：P； X_{54} 选自：C、F、G、I、K、L、M、N、R、S、T、V、W和Y； X_{55} 选自：A、C、E、F、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V和Y； X_{56} 选自：G； X_{57} 选自：A、C、H、K、L、M、N、R、V、W和Y； X_{58} 选自：A、G和L；和 X_{59} 选自：H、N和Q。

[0168] 在一些实施方案中，本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白包含DE环，该DE环包含根据式G-R-G- X_{60} 的氨基酸序列，其中 X_{60} 为A、C、D、E、F、I、K、L、M、N、Q、S、T和V。在一个优选实施方案中， X_{60} 为C、E、I、L、M、Q、T和V。在一个更优选实施方案中， X_{60} 为C、E、I、L、M和V。

[0169] 在一些实施方案中，本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白包含FG环，该FG环包含根据式 X_{61} - X_{62} - X_{63} - X_{64} - X_{65} - X_{66} - X_{67} - X_{68} - X_{69} - X_{70} 的氨基酸序列，其中 X_{61} 选自：A、C、F、I、L、M、Q、T、V、W和Y； X_{62} 选自：A、C、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W和Y； X_{63} 选自：A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W和Y； X_{64} 选自：A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W和Y； X_{65} 选自：A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W和Y； X_{66} 选自：A、C、F、H、I、L、M、N、P、S、T、V、W和Y； X_{67} 选自：A、C、E、F、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W和Y； X_{68} 选自：A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W和Y； X_{69} 选自：F、W和Y；和 X_{70} 选自：A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W和Y。在一个优选实施方案中， X_{61} 选自：A、C、I、L、M和V； X_{62} 选自：C、F、H、I、L、M、Q、R、S、T、V、W和Y； X_{63} 选自：A、C、D、E、F、G、H、I、L、M、N、P、Q、S、T、V、W和Y； X_{64} 选自：A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W和Y； X_{65} 选自：A、D、E、F、G、H、I、L、M、N、Q、S、T、V、W和Y； X_{66} 选自：C、F、I、L、M、P、T、V、W和Y； X_{67} 选自：C、F、H、I、K、L、M、N、Q、R、T、V、W和Y； X_{68} 选自：A、C、E、F、G、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W和Y； X_{69} 选自：W和Y；和 X_{70} 选自：A、C、D、E、G、H、K、L、M、N、P、Q、R、S、T和V。在一个更优选实施方案中， X_{61} 选自：I和V； X_{62} 选自：C、F、I、L、M、T、V、W和Y； X_{63} 选自：A、C、D、E、F、G、H、I、L、M、N、Q、S、T和V； X_{64} 选自：A、C、D、F、G、I、L、M、N、Q、S、T、V、W和Y； X_{65} 选自：A、G、S、T和W； X_{66} 选自：F、I、V、W和Y； X_{67} 选自：F、H、I、L、M、V、W和Y； X_{68} 选自：A、C、F、G、I、K、L、M、T、V和W； X_{69} 选自：W和Y；和 X_{70} 选自：A、G、K、L、M、P、Q和R。

[0170] 在一些实施方案中，本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白包含BC、DE和FG环，其中BC环包含根据式 X_{51} - X_{52} - X_{53} - X_{54} - X_{55} - X_{56} - X_{57} - X_{58} - X_{59} 的氨基酸序列，其中， X_{51} 选自：A、C、D、F、H、I、K、L、N、Q、R、S、T、V、W和Y； X_{52} 选自：L、M和V； X_{53} 选自：A、C、D、E、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V和Y； X_{54} 为A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W和Y； X_{55} 选自：A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W和Y； X_{56} 选自：G和S； X_{57} 为A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W和Y； X_{58} 为A、C、G、L、M、S和T；和 X_{59} 为A、C、F、H、N、P、Q、R、S和Y；DE环包含根据式G-R-G- X_{60} 的氨基酸序列，其中 X_{60} 选自：A、C、D、E、F、I、K、L、M、N、Q、S、T和V；且FG环包含根据式 X_{61} - X_{62} - X_{63} - X_{64} - X_{65} - X_{66} - X_{67} - X_{68} - X_{69} - X_{70} 的氨基酸序列，其中 X_{61} 选自：A、C、F、I、L、M、Q、T、V、W和Y； X_{62} 为A、C、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W和Y； X_{63} 选自：A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W和Y； X_{64} 选自：A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W和Y； X_{65} 选自：A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W和Y； X_{66} 选自：A、C、F、H、I、L、M、N、P、S、T、V、W和Y； X_{67} 选自：A、C、E、F、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W和Y； X_{68} 选自：A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W和Y； X_{69} 选自：F、W和Y；和 X_{70} 选自：A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W和Y。

[0171] 在一个优选实施方案中，本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白包含BC、DE和FG环，其中BC环包含根据式 X_{51} - X_{52} - X_{53} - X_{54} - X_{55} - X_{56} - X_{57} - X_{58} - X_{59} 的氨基酸序列，其中， X_{51} 选自：C、F、I、S、V、W和Y； X_{52} 为L； X_{53} 为P； X_{54} 选自：C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W和Y； X_{55} 选自：A、C、

D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W和Y； X_{56} 为G； X_{57} 选自：A、C、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、V、W和Y； X_{58} 选自：A、G、L、M和S；和 X_{59} 选自：C、H、N、Q、S和Y；DE环包含根据式G-R-G- X_{60} 的氨基酸序列，其中 X_{60} 选自：C、E、I、L、M、Q、T和V；且FG环包含根据式 X_{61} - X_{62} - X_{63} - X_{64} - X_{65} - X_{66} - X_{67} - X_{68} - X_{69} - X_{70} 的氨基酸序列，其中 X_{61} 选自：A、C、I、L、M和V； X_{62} 为C、F、H、I、L、M、Q、R、S、T、V、W和Y； X_{63} 选自：A、C、D、E、F、G、H、I、L、M、N、P、Q、S、T、V、W和Y； X_{64} 选自：A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W和Y； X_{65} 选自：A、D、E、F、G、H、I、L、M、N、Q、S、T、V、W和Y； X_{66} 选自：C、F、I、L、M、P、T、V、W和Y； X_{67} 选自：C、F、H、I、K、L、M、N、Q、R、T、V、W和Y； X_{68} 选自：A、C、E、F、G、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W和Y； X_{69} 选自：W和Y；和 X_{70} 选自：A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W和Y。

[0172] 在一个更优选实施方案中，本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白包含BC、DE和FG环，其中BC环包含根据式 X_{51} - X_{52} - X_{53} - X_{54} - X_{55} - X_{56} - X_{57} - X_{58} - X_{59} 的氨基酸序列，其中， X_{51} 选自：F、S和W； X_{52} 为L； X_{53} 为P； X_{54} 选自：C、F、G、I、K、L、M、N、R、S、T、V、W和Y； X_{55} 选自：A、C、E、F、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V和Y； X_{56} 为G； X_{57} 选自：A、C、H、K、L、M、N、R、V、W和Y； X_{58} 选自：A、G和L；和 X_{59} 选自：H、N和Q；DE环包含根据式G-R-G- X_{60} 的氨基酸序列，其中 X_{60} 选自：C、E、I、L、M和V；且FG环包含根据式 X_{61} - X_{62} - X_{63} - X_{64} - X_{65} - X_{66} - X_{67} - X_{68} - X_{69} - X_{70} 的氨基酸序列，其中 X_{61} 选自：I和V； X_{62} 为C、F、I、L、M、T、V、W和Y； X_{63} 选自：A、C、D、E、F、G、H、I、L、M、N、Q、S、T和V； X_{64} 选自：A、C、D、F、G、I、L、M、N、Q、S、T、V、W和Y； X_{65} 选自：A、G、S、T和W； X_{66} 选自：F、I、V、W和Y； X_{67} 选自：F、H、I、L、M、V、W和Y； X_{68} 选自：A、C、F、G、I、K、L、M、T、V和W； X_{69} 选自：W和Y；和 X_{70} 选自：A、G、K、L、M、P、Q和R。

[0173] 在一些实施方案中，抗肌生成抑制素粘附蛋白由如SEQ ID NO：124-167、240-251和284-305（来自表2、5和6的全长序列）中的任一种中所述的核酸序列编码。在一些实施方案中，抗肌生成抑制素粘附蛋白由与SEQ ID NO：124-167、240-251和284-305中的任一种至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%、99%或100%相同的核酸序列编码。

[0174] 纤连蛋白通过其整合素结合基序“精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸”（RGD）天然结合某些类型的整合素。在一些实施方案中，多肽包含缺乏（RGD）整合素结合基序的¹⁰Fn3结构域。整合素结合结构域可通过经由氨基酸取代、缺失或插入改变RGD序列来去除。

[0175] 在一些实施方案中，如表1中所示，分别与SEQ ID NO：7-38、39-45和46-79中的任一种的加下划线部分相同的BC、DE和/或FG环氨基酸序列嫁接至非¹⁰Fn3结构域蛋白支架中。例如，一个或多个环氨基酸序列交换或插入抗体重链或轻链或其片段的一个或多个CDR环。在其他实施方案中，交换或插入一个或多个氨基酸环序列的蛋白结构域包括但不限于共同Fn3结构域（Centocor, US）、锚蛋白重复蛋白（Molecular Partners AG, Zurich Switzerland）、结构域抗体（Domantis, Ltd, Cambridge, MA）、单结构域骆驼纳米抗体（Ablynx, Belgium）、脂质运载蛋白（例如抗运载蛋白；Pieris Proteolab AG, Freising, Germany）、高亲和性多聚体（Avimer）（Amgen, CA）、亲和体（Affibody AG, Sweden）、泛素（例如阿夫林（affilin）；Scil Proteins GmbH, Halle, Germany）、蛋白表位模拟物（Polyphor Ltd, Allschwil, Switzerland）、螺旋束支架（例如α体，Complix, Belgium）、Fyn SH3结构域（Covagen AG, Switzerland）或atrimer（Anaphor, Inc., CA）。

[0176] 本发明的示例性抗肌生成抑制素粘附蛋白的BC、DE和FG环的SEQ ID NO呈现于表1中。

表1

[0177]

抗肌生成抑制素粘附蛋白BC、DE和FG环						
环序列						
克隆	BC 环	SEQ ID NO:	DE 环	SEQ ID NO:	FG 环	SEQ ID NO:
1979_B06	<u>SWSLPHAGHVN</u>	7	<u>PGRGVT</u>	39	<u>TLTKSQMIHYMP</u>	46
2062_G02	<u>SWVSPRGRAR</u>	8	<u>PGRGST</u>	40	<u>TIYRDGMSHHDP</u>	47
2522_C09	<u>SWEVPRGLAR</u>	9	<u>LGRGST</u>	41	<u>TVYRDGPIILAP</u>	48
2523_G06	<u>SWWAPLGLAR</u>	10	<u>PGRGST</u>	40	<u>TIERTGMVQYDP</u>	49
2524_C11	<u>SWTLPHAGLAH</u>	11	<u>PGRGVT</u>	39	<u>TLTNSIILYKP</u>	50
2524_D09	<u>SWYLPYPAHMN</u>	12	<u>PGRGLT</u>	42	<u>TLTKSQLHHRP</u>	51

[0178]

抗肌生成抑制素粘附蛋白BC、DE和FG环						
环序列						
克隆	BC 环	SEQ ID NO:	DE 环	SEQ ID NO:	FG 环	SEQ ID NO:
2524_E10	<u>SWSLPFAGHLN</u>	13	<u>PGRGVT</u>	39	<u>TLTRSKIIHYMP</u>	52
2524_H05	<u>SWSLPYSGLAN</u>	14	<u>PGRGVT</u>	39	<u>TLTHSNIIRYVP</u>	53
2524_H11	<u>SWSLPHAGHAH</u>	15	<u>PGRGVT</u>	39	<u>TVSSTKVIVYLP</u>	54
2525_B01	<u>SWTLPNFGLIN</u>	16	<u>PGRGVT</u>	39	<u>TIKSTIIHYKP</u>	55
2525_D02	<u>SWTLPHAGRAH</u>	17	<u>PGRGVT</u>	39	<u>TVTTTSVILYKP</u>	56
2525_D05	<u>SWSLPYAGHLN</u>	18	<u>PGRGVT</u>	39	<u>TLTKSQLIHYMP</u>	57
2525_F07	<u>SWSLPYAAHMN</u>	19	<u>PGRGVT</u>	39	<u>TLTRSQVIHYMP</u>	58
2987_A06	<u>SWSLPHAGHAH</u>	15	<u>PGRGVT</u>	39	<u>TLTKSKIIHYMP</u>	59
2987_B04	<u>SWSLPYPGHLN</u>	20	<u>PGRGVT</u>	39	<u>TLTKSKIIHYMP</u>	59
2987_B09	<u>SWTLPHAGRAH</u>	17	<u>PGRGVT</u>	39	<u>TLTRSKIIHYMP</u>	52
2987_C02	<u>SWSLPYAGHAH</u>	21	<u>PGRGVT</u>	39	<u>TLTKSKIIHYMP</u>	59
2987_D05	<u>SWSLPHAGHAH</u>	15	<u>PGRGVT</u>	39	<u>TLTRSKIIHYMP</u>	52
2987_E03	<u>SWSLPYPGHLN</u>	20	<u>PGRGVT</u>	39	<u>TLTRSKIIHYMP</u>	52
2987_E08	<u>SWTLPHAGRAH</u>	17	<u>PGRGVT</u>	39	<u>TVSSTKVIHYKP</u>	60
2987_F01	<u>SWSLPYAGHAH</u>	21	<u>PGRGVT</u>	39	<u>TLTRSKIIHYMP</u>	52
2987_F06	<u>SWSLPHAGHAH</u>	15	<u>PGRGVT</u>	39	<u>TLTKSKVIHYMP</u>	61
2987_G04	<u>SWSLPYPGHLN</u>	20	<u>PGRGVT</u>	39	<u>TLTKSKVIHYMP</u>	61
2987_G09	<u>SWTLPHAGRAH</u>	17	<u>PGRGVT</u>	39	<u>TVSSTKVIVYLP</u>	54
2987_H02	<u>SWSLPYAGHAH</u>	21	<u>PGRGVT</u>	39	<u>TLTKSKVIHYMP</u>	61
2987_H07	<u>SWTLPHAGRAH</u>	17	<u>PGRGVT</u>	39	<u>TVTTTKVIHYKP</u>	62
3006_A10	<u>SWDAPGGLAR</u>	22	<u>IGRGST</u>	43	<u>TIDRDGVNHFAP</u>	63
3007_B08	<u>SWSLPTPLAH</u>	23	<u>PGRGVT</u>	39	<u>TVTHHGVIGYKP</u>	64
3007_C09	<u>SWSLPHRGVAN</u>	24	<u>PGRGVT</u>	39	<u>TLTGANVIHYKP</u>	65
3007_C10	<u>SWSLPSSGVAH</u>	25	<u>PGRGVT</u>	39	<u>TVTNTGVIIYKP</u>	66
3008_A03	<u>SWSLPHHGFHGH</u>	26	<u>PGRGVT</u>	39	<u>TVTATGIIHYKP</u>	67
3008_B08	<u>SWSLPHAGDAH</u>	27	<u>PGRGVT</u>	39	<u>TVTRAGFYRYKP</u>	68
3008_D04	<u>SWSLPHNGVAH</u>	28	<u>PGRGVT</u>	39	<u>TVTREEVISYKP</u>	69
3008_F01	<u>SWSLPRQGLAN</u>	29	<u>PGRGVT</u>	39	<u>TVTAAGVIIYKP</u>	70
3008_G01	<u>SWSLPGPGHFH</u>	30	<u>PGRGVT</u>	39	<u>TVTANQPIHYKP</u>	71
3008_G03	<u>SWSLPHPGIGH</u>	31	<u>PGRGVT</u>	39	<u>TIIPETHIVYKP</u>	72
3115_D04	<u>SWDAPRGLAR</u>	32	<u>FGRGTT</u>	44	<u>TIDRDGTRSEDP</u>	73
3115_E06	<u>SWDAPAGLAR</u>	33	<u>VGRGNT</u>	45	<u>TIIRDGPVTWDP</u>	74
3116_A06	<u>SWSLPHQGGKAN</u>	34	<u>PGRGVT</u>	39	<u>TVTDTGYLKYKP</u>	75
3116_A07	<u>SWDAPKGLAR</u>	35	<u>VGRGNT</u>	45	<u>TIIRDGPVTWDP</u>	74
3116_C01	<u>SWSLPNPGIAH</u>	36	<u>PGRGVT</u>	39	<u>TLTGSDTIFYKP</u>	76
3116_C06	<u>SWSLPRPGNAH</u>	37	<u>PGRGVT</u>	39	<u>TVTGKDVIIKYKP</u>	77
3116_H06	<u>SWDAPAGLAR</u>	33	<u>VGRGNT</u>	45	<u>TIIRDGVVNYGP</u>	78
3146_A08	<u>SWSLPNPGNAH</u>	38	<u>PGRGVT</u>	39	<u>TVTDTGFTIYKP</u>	79

[0179] 本发明的示例性抗肌生成抑制素单粘附蛋白的SEQ ID NO呈现于表2中。

表2

抗肌生成抑制素单粘附蛋白		
	序列	
	氨基酸序列	核酸序列
1979_B06 本文中也称为 ATI-1133 (具有AdNT1(加下划 线)和AdCT1(斜体) 末端序列与His6标 签的粘附蛋白核心1 序列)	<u>MGVSDVPRDL</u> EVVAATPTSLLIS WSLPHAGHVNYRITYGETGGN SPVQEFTVPGRGVTATISGLKPG VDYTITVYAVTLTKSQMIHYMPI SINYRTEIDKPSQHSHHHHHH (SEQ ID NO: 80)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCT GGAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCC TGCTGATCAGCTGGTCTCTGCCGCATGCT GGTCATGTGAACTATTACCGCATCACTTA CGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCT CAGGAGTTCACCTGTGCCCTGGTCTGGTGT TACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTG GCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCT GTCACCTCTGACTAAATCTCAGATGATCCA TTACATGCCAATTTCCATTAATTACCGCAC AGAAATTGACAAACCATCCCAGCACCATC ACCACCAC (SEQ ID NO: 124)
2062_G02 本文中也称为 ATI-1134 (具有AdNT1(加下划 线)和AdCT1(斜体) 末端序列与His6标 签的粘附蛋白核心2 序列)	<u>MGVSDVPRDL</u> EVVAATPTSLLIS WVSPRGRARYRITYGETGGNS PVQEFTVPGRGSTATISGLKPGV DYTITVYAVTIYRDGMSHHDPI SINYRTEIDKPSQHSHHHHHH (SEQ ID NO: 81)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCT GGAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCC TGCTGATCAGCTGGGTTTCTCCGCGTGGT CGTGCTCGATATTACCGCATCACTTACGG CGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCCAG GAGTTCACCTGTGCCCTGGTCTGGTCTTAC AGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGGCG TTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCA CTATCTACCGTGACGGTATGTCTCATCAT GACCCAATTTCCATTAATTACCGCACAGA AATTGACAAACCATCCCAGCACCATCACC ACCACCAC (SEQ ID NO: 125)
2522_C09 (具有AdNT1(加下划 线)和AdCT1(斜体) 末端序列与His6标 签的粘附蛋白核心3 序列)	<u>MGVSDVPRDL</u> EVVAATPTSLLIS WEVPRGLARYRITYGETGGNS PVQEFTVLGRGSTATISGLKPGV DYTITVYAVTVYRDGPLLLAPISI SINYRTEIDKPSQHSHHHHHH (SEQ ID NO: 82)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCT GGAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCC TGCTGATCAGCTGGGAAGTGCCGCGTGGC CTAGCTCGATATTACCGCATCACTTACGG CGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCCAG GAGTTCACCTGTGCTTGGTCTGGTCTTAC AGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGGCG TTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCA CTGTGTACCGTGACGGGCCGTGTCTTCTT GCCCCAATTTCCATTAATTACCGCACAGA AATTGACAAACCATCCCAGCACCATCACC ACCACCAC (SEQ ID NO: 126)
2523_G06 (具有AdNT1(加下划 线)和AdCT1(斜体) 末端序列与His6标 签的粘附蛋白核心4 序列)	<u>MGVSDVPRDL</u> EVVAATPTSLLIS WWAPLGLARYRITYGETGGNS PVQEFTVPGRGSTATISGLKPGV DYTITVYAVTIFRTGMVQYDPISI SINYRTEIDKPSQHSHHHHHH (SEQ ID NO: 83)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCT GGAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCC TGCTGATCAGCTGGTGGGCCCCGCTGGGT CTTGCTCGATATTACCGCATCACTTACGG CGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCCAG GAGTTCACCTGTGCCCTGGTCTGGGCTCTAC AGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGGCG TTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCA CTATCTTCCGTACGGGCATGGTTCATAT GACCCAATTTCCATTAATTACCGCACAGA AATTGACAAACCATCCCAGCACCATCACC ACCACCAC (SEQ ID NO: 127)

[0180]

[0181]

抗肌生成抑制素单粘附蛋白		
	序列	
	氨基酸序列	核酸序列
2524_C11 (具有AdNT1(加下划线)和AdCT1(斜体)末端序列与His6标签的粘附蛋白核心5序列)	MGVSDVPRDL ⁵ EVVAATPTSLLIS WTLPHAGLAHYRITYGETGGN SPVQEFTVPGRGVTATISGLKPG VDYTITVYAVTLTNSEIILYKPI SI NYRTEIDKPSQH ⁵ HHHHHHH (SEQ ID NO: 84)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGGACCT GGAAGTGGTTGCTGCCACCCCAACAGCC TGCTGATCAGCTGGACTCTGCCGATGCT GGTCTTGCGCACTATTACCGCATCACTTA CGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTC CAGGAGTTCACTGTGCC ⁵ TGGTCTGGTGT TACAGCTACCATCAGCGGCC ⁵ TAAACCTG GCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCT GTCAC ⁵ TCTGACTAATTCTGAGATTATCCTT TACAAGCCAATTTCCATTAATTACCGCAC AGAAATTGACAAACCATCCCAGCACCATC ACCACCACCAC (SEQ ID NO: 128)
2524_D09 (具有AdNT1(加下划线)和AdCT1(斜体)末端序列与His6标签的粘附蛋白核心6序列)	MGVSDVPRDL ⁶ EVVAATPTSLLIS WYLPYPAHMNYRITYGETGGN SPVQEFTVPGRGLTATISGLKPG VDYTITVYAVTLTKSQILHHRPIS INYRTEIDKPSQH ⁶ HHHHHHH (SEQ ID NO: 85)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGGACCT GGAAGTGGTTGCTGCCACCCCAACAGCC TGCTGATCAGCTGGTACCTCCCGTATCCT GCGCATATGAAC ⁶ TATTACCGCATCACTTA CGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTC CAGGAGTTCACTGTGCC ⁶ TGGGCGGGGTCT GACAGCTACCATCAGCGGCC ⁶ TAAACCTG GCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCT GTCAC ⁶ TCTGACAAAATCTCAGATTCTCCA TCATAGGCCAATTTCCATTAATTACCGCA CAGAAATTGACAAACCATCCCAGCACCAT CACCACCACCAC (SEQ ID NO: 129)
2524_E10 (具有AdNT1(加下划线)和AdCT1(斜体)末端序列与His6标签的粘附蛋白核心7序列)	MGVSDVPRDL ⁷ EVVAATPTSLLIS WSLPFAGHILNYYRITYGETGGN SPVQEFTVPGRGVTATISGLKPG VDYTITVYAVTLTRSKIIHYMPIS INYRTEIDKPSQH ⁷ HHHHHHH (SEQ ID NO: 86)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGGACCT GGAAGTGGTTGCTGCCACCCCAACAGCC TGCTGATCAGCTGGTCA ⁷ TGCGTTTGTG GTCATTTGAAC ⁷ TATTACCGCATCACTTAC GGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCC AGGAGTTCACTGTGCC ⁷ TGGTCTGGTGT ACAGCTACCATCAGCGGCC ⁷ TAAACCTGG CGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGT CACTCTGACTCGCTCTAAGATTATTCATTA TATGCCAATTTCCATTAATTACCGCACAG AAATTGACAAACCATCCCAGCACCATCAC CACCACCAC (SEQ ID NO: 130)
2524_H05 (具有AdNT1(加下划线)和AdCT1(斜体)末端序列与His6标签的粘附蛋白核心8序列)	MGVSDVPRDL ⁸ EVVAATPTSLLIS WSLPYSGLANYYRITYGETGGN SPVQEFTVPGRGVTATISGLKPG VDYTITVYAVTLTHSNIIRYVPISI NYRTEIDKPSQH ⁸ HHHHHHH (SEQ ID NO: 87)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGGACCT GGAAGTGGTTGCTGCCACCCCAACAGCC TGCTGATCAGCTGGTCTCTGCC ⁸ TATTCTG GCCTTGCGAACTATTACCGCATCACTTAC GGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCC AGGAGTTCACTGTGCC ⁸ TGGTCTGGGGTT ACAGCTACTATCAGCGGCC ⁸ TAAACCTGG CGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGT CACTCTGACTCACTCTAATATAATTTCGAT ACGTGCCAATTTCCATTAATTACCGCACA GAAATTGACAAACCATCCCAGCACCATCA CCACCACCAC (SEQ ID NO: 131)

抗肌生成抑制素单粘附蛋白		
	序列	
	氨基酸序列	核酸序列
2524_H11 (具有AdNT1(加下划线)和AdCT1(斜体)末端序列与His6标签的粘附蛋白核心9序列)	<u>MGVSDVPRDL</u> EVVAATPTSLLIS WSLPHAGHAHYRITYGETGGN SPVQEFTVPGRGVTATISGLKPG VDYTITVYAVTVSSTKVIVYLPIS INYRTEIDKPSQHIIHHHHH (SEQ ID NO: 88)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCT GGAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCC TGCTGATCAGCTGGTCCCTACCGCATGCG GGTCATGCGCACTATTACCGCATCACTTA CGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCT CAGGAGTTCCTGTGCCTGGTCTGTGGAGT TACAGCTACCATCAGCGGCCTTAAACCTG GCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCT GTCCTGTGTCTAGTACAAAGGTGATAGT TTACCTGCCAATTTCCATTAATTACCGCAC AGAAATTGACAAACCATCCCAGCACCATC ACCACCACCAC (SEQ ID NO: 132)
2525_B01 (具有AdNT1(加下划线)和AdCT1(斜体)末端序列与His6标签的粘附蛋白核心10序列)	<u>MGVSDVPRDL</u> EVVAATPTSLLIS WTLNPFGLINYRITYGETGGNS PVQEFTVPGRGVTATISGLKPGV DYTITVYAVTITKSTIIHYKPISINY RTEIDKPSQHIIHHHHH (SEQ ID NO: 89)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCT GGAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCC TGCTGATCAGCTGGACTTTGCCGAATTC GGTCTTATTAATTATTACCGCATCACTTAC GGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCT AGGAGTTCCTGTGCCTGGTCTGTGGTGT ACAGCTACCATCAGCGGCCTTAAACCTGG CGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGT CACTATCACCAAATCTACTATCATCATTTA CAAGCCAATTTCCATTAATTACCGCACAG AAATTGACAAACCATCCCAGCACCATCAC CACCACCAC (SEQ ID NO: 133)
2525_D02 (具有AdNT1(加下划线)和AdCT1(斜体)末端序列与His6标签的粘附蛋白核心11序列)	<u>MGVSDVPRDL</u> EVVAATPTSLLIS WTLPHAGRAHYRITYGETGGN SPVQEFTVPGRGVTATISGLKPG VDYTITVYAVTVTTTSVILYKPI INYRTEIDKPSQHIIHHHHH (SEQ ID NO: 90)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCT GGAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCC TGCTGATCAGCTGGACTTTGCCGATGCT GGTCGTGCGCACTATTACCGCATCACTTA CGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCT CAGGAGTTCCTGTGCCTGGGCGGGGTGT TACAGCTACCATCAGCGGCCTTAAACCTG GCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCT GTCCTGTGACGACAACCTCGGTGATCCT TTACAAGCCAATTTCCATTAATTACCGCA CAGAAATTGACAAACCATCCCAGCACCAT CACCACCACCAC (SEQ ID NO: 134)
2525_D05 (具有AdNT1(加下划线)和AdCT1(斜体)末端序列与His6标签的粘附蛋白核心12序列)	<u>MGVSDVPRDL</u> EVVAATPTSLLIS WSLPYAGHLNYYRITYGETGGN SPVQEFTVPGRGVTATISGLKPG VDYTITVYAVTLTKSQLIHYMPI SINYRTEIDKPSQHIIHHHHH (SEQ ID NO: 91)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCT GGAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCC TGCTGATCAGCTGGTCTCTTCCCTTATGCTG GTCATCTAACTATTACCGCATCACTTAC GGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCT AGGAGTTCCTGTGCCTGGTCTGTGGTGTG ACAGCTACCATCAGCGGCCTTAAACCTGG CGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGT CACTCTGACTAAGTCTCAGCTGATACATT ACATGCCAATTTCCATTAATTACCGCACA GAAATTGACAAACCATCCCAGCACCATCA CCACCACCAC (SEQ ID NO: 135)

[0182]

抗肌生成抑制素单粘附蛋白		
	序列	
	氨基酸序列	核酸序列
2525_F07 (具有AdNT1(加下划线)和AdCT1(斜体)末端序列与His6标签的粘附蛋白核心13序列)	MGVSDVPRDL ^{EVVAATPTSL} IS WSLPYAAHMNYRITYGETGGN SPVQEFTVPGRGVTATISGLKPG VDYTTTVYAVTLTRSQVHHYMPI SINYRTEIDKPSQH ^{HHHHHH} (SEQ ID NO: 92)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCT GGAAGTGGTTGCTGCCACCCCGACCAGCC TGCTGATCAGCTGGTCTCTGCCGTATGCT GCTCACATGAACATTACCGCATCACTTA CGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTC CAGGAGTTCACTGTGCTTGGTCTGGTGT TACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTG GCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCT GTCACCTTGACTAGATCACAGGTGATTCA TTACATGCCAATTTCCATTAAATTACCGCAC AGAAATTGACAAACCATCCCAGCACCATC ACCACCACCAC (SEQ ID NO: 136)
2987_A06 (具有AdNT1(加下划线)和AdCT1(斜体)末端序列与His6标签的粘附蛋白核心14序列)	MGVSDVPRDL ^{EVVAATPTSL} IS WSLPHAGHAHYRITYGETGGN SPVQEFTVPGRGVTATISGLKPG VDYTTTVYAVTLTKSKIIHYMPIS INRYRTEIDKPSQH ^{HHHHHH} (SEQ ID NO: 93)	ATGGGTGTTAGTGATGTTCCGCGTGATCT GGAAGTTGTTGCAGCAACCCCGACCAGCC TGCTGATTAGCTGGTCACTGCCGATGCA GGTCATGCACATTATTATCGTATTACCTAT GGTGAAACCGGTGGTAATAGTCCGGTTCA GGAATTCACCGTTCCGGGTCTGGTGTGA CCGCAACCATTAGCGGTCTGAAACCGGGT GTTGATTACACCATACCGTTTATGCAGTT ACCGTGACCAAAAAGCAAAATTATTCATTA TATGCCGATTAGCATTAAATTATCGCACCG AAATTGATAAACCGAGCCAGCATCATCAT CACCATCAT (SEQ ID NO: 137)
2987_B04 (具有AdNT1(加下划线)和AdCT1(斜体)末端序列与His6标签的粘附蛋白核心15序列)	MGVSDVPRDL ^{EVVAATPTSL} IS WSLPYPGHLNYYRITYGETGGN SPVQEFTVPGRGVTATISGLKPG VDYTTTVYAVTLTKSKIIHYMPIS INRYRTEIDKPSQH ^{HHHHHH} (SEQ ID NO: 94)	ATGGGTGTTAGTGATGTTCCGCGTGATCT GGAAGTTGTTGCAGCAACCCCGACCAGCC TGCTGATTAGCTGGTCACTGCCGTATCCG GGTCATCTGAATTATTATCGTATTACCTAT GGTGAAACCGGTGGTAATAGTCCGGTTCA GGAATTCACCGTTCCGGGTCTGGTGTGA CCGCAACCATTAGCGGTCTGAAACCGGGT GTTGATTACACCATACCGTTTATGCAGTT ACCGTGACCAAAAAGCAAAATTATTCATTA TATGCCGATTAGCATTAAATTATCGCACCG AAATTGATAAACCGAGCCAGCATCATCAT CACCATCAT (SEQ ID NO: 138)
2987_B09 (具有AdNT1(加下划线)和AdCT1(斜体)末端序列与His6标签的粘附蛋白核心16序列)	MGVSDVPRDL ^{EVVAATPTSL} IS WTLPHAGRAHYRITYGETGGN SPVQEFTVPGRGVTATISGLKPG VDYTTTVYAVTLTRS ^{II} HYMPIS INRYRTEIDKPSQH ^{HHHHHH} (SEQ ID NO: 95)	ATGGGTGTTAGTGATGTTCCGCGTGATCT GGAAGTTGTTGCAGCAACCCCGACCAGCC TGCTGATTAGCTGGACCTGCCGATGCA GGTCGTGCACATTATTATCGTATTACCTAT GGTGAAACCGGTGGTAATAGTCCGGTTCA GGAATTCACCGTTCCGGGTCTGGTGTGA CCGCAACCATTAGCGGTCTGAAACCGGGT GTTGATTACACCATACCGTTTATGCAGTT ACCGTGACCCGACGCAAAATTATTCATTA TATGCCGATTAGCATTAAATTATCGCACCG AAATTGATAAACCGAGCCAGCATCATCAT CACCATCAT (SEQ ID NO: 139)

[0183]

[0184]

抗肌生成抑制素单粘附蛋白		
	序列	
	氨基酸序列	核酸序列
2987_C02 (具有AdNT1(加下划线)和AdCT1(斜体)末端序列与His6标签的粘附蛋白核心17序列)	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLLIS WSLPYAGHAHYRITYGETGGN SPVQEFTVPGRGVTATISGLKPG VDYTITVYAVTLTKSKIIHYMPIS INYRTEIDKPSQHIIHHHHH (SEQ ID NO: 96)	ATGGGTGTTAGTGATGTTCCGCGTGATCT GGAAGTTGTTGCAGCAACCCCGACCAGCC TGCTGATTAGCTGGTCACTGCCGTATGCA GGTCATGCACATTATTATCGTATTACCTAT GGTGAAACCGGTGGTAATAGTCCGGTTCA GGAATTCACCGTTCGGGTCTGGTGTTA CCGCAACCATTAGCGGTCTGAAACCGGGT GTTGATTACACCATTACCGTTTATGCAGTT ACCCTGACCAAAAGCAAAATTATTCATTA TATGCCGATTAGCATTAAATTATCGCACCG AAATTGATAAACCGAGCCAGCATCATCAT CACCATCAT (SEQ ID NO: 140)
2987_D05 (具有AdNT1(加下划线)和AdCT1(斜体)末端序列与His6标签的粘附蛋白核心18序列)	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLLIS WSLPHAGHAHYRITYGETGGN SPVQEFTVPGRGVTATISGLKPG VDYTITVYAVTLTRSKIIHYMPIS INYRTEIDKPSQHIIHHHHH (SEQ ID NO: 97)	ATGGGTGTTAGTGATGTTCCGCGTGATCT GGAAGTTGTTGCAGCAACCCCGACCAGCC TGCTGATTAGCTGGTCACTGCCGTATGCA GGTCATGCACATTATTATCGTATTACCTAT GGTGAAACCGGTGGTAATAGTCCGGTTCA GGAATTCACCGTTCGGGTCTGGTGTTA CCGCAACCATTAGCGGTCTGAAACCGGGT GTTGATTACACCATTACCGTTTATGCAGTT ACCCTGACCCGACGCAAAATTATTCATTA TATGCCGATTAGCATTAAATTATCGCACCG AAATTGATAAACCGAGCCAGCATCATCAT CACCATCAT (SEQ ID NO: 141)
2987_E03 (具有AdNT1(加下划线)和AdCT1(斜体)末端序列与His6标签的粘附蛋白核心19序列)	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLLIS WSLPYPGHLNYYRITYGETGGN SPVQEFTVPGRGVTATISGLKPG VDYTITVYAVTLTRSKIIHYMPIS INYRTEIDKPSQHIIHHHHH (SEQ ID NO: 98)	ATGGGTGTTAGTGATGTTCCGCGTGATCT GGAAGTTGTTGCAGCAACCCCGACCAGCC TGCTGATTAGCTGGTCACTGCCGTATCCG GGTCATCTGAATTATTATCGTATTACCTAT GGTGAAACCGGTGGTAATAGTCCGGTTCA GGAATTCACCGTTCGGGTCTGGTGTTA CCGCAACCATTAGCGGTCTGAAACCGGGT GTTGATTACACCATTACCGTTTATGCAGTT ACCCTGACCCGACGCAAAATTATTCATTA TATGCCGATTAGCATTAAATTATCGCACCG AAATTGATAAACCGAGCCAGCATCATCAT CACCATCAT (SEQ ID NO: 142)
2987_E08 (具有AdNT1(加下划线)和AdCT1(斜体)末端序列与His6标签的粘附蛋白核心20序列)	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLLIS WTLPIAGRAIIYYRITYGETGGN SPVQEFTVPGRGVTATISGLKPG VDYTITVYAVTVSSTKVIHYKPIS INYRTEIDKPSQHIIHHHHH (SEQ ID NO: 99)	ATGGGTGTTAGTGATGTTCCGCGTGATCT GGAAGTTGTTGCAGCAACCCCGACCAGCC TGCTGATTAGCTGGACCTGCCGTATGCA GGTCGTGCACATTATTATCGTATTACCTAT GGTGAAACCGGTGGTAATAGTCCGGTTCA GGAATTCACCGTTCGGGTCTGGTGTTA CCGCAACCATTAGCGGTCTGAAACCGGGT GTTGATTACACCATTACCGTTTATGCAGTT ACCGTTAGCAGCACCAAAAGTGATTCATTA TAAACCGATTAGCATTAAATTATCGCACCG AAATTGATAAACCGAGCCAGCATCATCAT CACCATCAT (SEQ ID NO: 143)

[0185]

抗肌生成抑制素单粘附蛋白		
	序列	
	氨基酸序列	核酸序列
2987_F01 (具有AdNT1(加下划线)和AdCT1(斜体)末端序列与His6标签的粘附蛋白核心21序列)	MGVSDVPRDL <u>EVVAATPTSL</u> LIS WSLPYAGHAHYRITYGETGGN SPVQEFTVPGRGVTATISGLKPG VDYTTTVYAVTLTRSKIIHYMPIS INRYRTEIDKPSQHIIHHHHH (SEQ ID NO: 100)	ATGGGTGTTAGTGATGTTCCGCGTGATCT GGAAGTTGTTGCAGCAACCCCGACCAGCC TGCTGATTAGCTGGTCACTGCCGTATGCA GGTCATGCACATTATTATCGTATTACCTAT GGTGAAACCGGTGGTAATAGTCCGGTTCA GGAATTCACCGTTCCGGGTCTGGTGTTA CCGCAACCATTAGCGGTCTGAAACCGGGT GTTGATTACACCATTAACCGTTTATGCAGTT ACCCTGACCCGCAGCAAAATTATTCATTA TATGCCGATTAGCATTAAATTATCGCACCG AAATTGATAAACCGAGCCAGCATCATCAT CACCATCAT (SEQ ID NO: 144)
2987_F06 (具有AdNT1(加下划线)和AdCT1(斜体)末端序列与His6标签的粘附蛋白核心22序列)	MGVSDVPRDL <u>EVVAATPTSL</u> LIS WSLPYPGHLNYYRITYGETGGN SPVQEFTVPGRGVTATISGLKPG VDYTTTVYAVTLTKSKVIHYMPI SINRYRTEIDKPSQHIIHHHHH (SEQ ID NO: 101)	ATGGGTGTTAGTGATGTTCCGCGTGATCT GGAAGTTGTTGCAGCAACCCCGACCAGCC TGCTGATTAGCTGGTCACTGCCGTATGCA GGTCATGCACATTATTATCGTATTACCTAT GGTGAAACCGGTGGTAATAGTCCGGTTCA GGAATTCACCGTTCCGGGTCTGGTGTTA CCGCAACCATTAGCGGTCTGAAACCGGGT GTTGATTACACCATTAACCGTTTATGCAGTT ACCCTGACCAAAAAGCAAAGTGATTTCATTA TATGCCGATTAGCATTAAATTATCGCACCG AAATTGATAAACCGAGCCAGCATCATCAT CACCATCAT (SEQ ID NO: 145)
2987_G04 (具有AdNT1(加下划线)和AdCT1(斜体)末端序列与His6标签的粘附蛋白核心23序列)	MGVSDVPRDL <u>EVVAATPTSL</u> LIS WSLPYPGHLNYYRITYGETGGN SPVQEFTVPGRGVTATISGLKPG VDYTTTVYAVTLTKSKVIHYMPI SINRYRTEIDKPSQHIIHHHHH (SEQ ID NO: 102)	ATGGGTGTTAGTGATGTTCCGCGTGATCT GGAAGTTGTTGCAGCAACCCCGACCAGCC TGCTGATTAGCTGGTCACTGCCGTATCCG GGTCATCTGAATTATTATCGTATTACCTAT GGTGAAACCGGTGGTAATAGTCCGGTTCA GGAATTCACCGTTCCGGGTCTGGTGTTA CCGCAACCATTAGCGGTCTGAAACCGGGT GTTGATTACACCATTAACCGTTTATGCAGTT ACCCTGACCAAAAAGCAAAGTGATTTCATTA TATGCCGATTAGCATTAAATTATCGCACCG AAATTGATAAACCGAGCCAGCATCATCAT CACCATCAT (SEQ ID NO: 146)
2987_G09 (具有AdNT1(加下划线)和AdCT1(斜体)末端序列与His6标签的粘附蛋白核心24序列)	MGVSDVPRDL <u>EVVAATPTSL</u> LIS WTLPHAGRAHYRITYGETGGN SPVQEFTVPGRGVTATISGLKPG VDYTTTVYAVTVSSTKVIVYLPIS INRYRTEIDKPSQHIIHHHHH (SEQ ID NO: 103)	ATGGGTGTTAGTGATGTTCCGCGTGATCT GGAAGTTGTTGCAGCAACCCCGACCAGCC TGCTGATTAGCTGGACCTGCCGTATGCA GGTCGTGCACATTATTATCGTATTACCTAT GGTGAAACCGGTGGTAATAGTCCGGTTCA GGAATTCACCGTTCCGGGTCTGGTGTTA CCGCAACCATTAGCGGTCTGAAACCGGGT GTTGATTACACCATTAACCGTTTATGCAGTT ACCGTTAGCAGCACCAAAAGTTATTGTTA TCTGCCGATTAGCATTAAATTATCGCACCG AAATTGATAAACCGAGCCAGCATCATCAT CACCATCAT (SEQ ID NO: 147)

抗肌生成抑制素单粘附蛋白		
	序列	
	氨基酸序列	核酸序列
2987_H02 (具有AdNT1(加下划线)和AdCT1(斜体)末端序列与His6标签的粘附蛋白核心25序列)	<u>MGVSDVPRDL</u> EVVAATPTSLLIS WSLPYAGHAHYRITYGETGGN SPVQEFTVPGRGVTATISGLKPG VDYTTTVYAVTLTKSKVIHYMPI SINYRTEIDKPSQHIIHHHHH (SEQ ID NO: 104)	ATGGGTGTTAGTGATGTTCCGCGTGATCT GGAAGTTGTTGCAGCAACCCGACCAGCC TGCTGATTAGCTGGTCACTGCCGTATGCA GGTCATGCACATTATTATCGTATTACCTAT GGTGAAACCGGTGGTAATAGTCCGGTTCA GGAATTCACCGTTCCGGGTCTGGTGTTA CCGCAACCATTAGCGGTCTGAAACCGGGT GTTGATTACACCATTACCGTTTATGCAGTT ACCCTGACCAAAAGCAAAGTGATTCA TATGCCGATTAGCATTAAATTATCGCACCG AAATTGATAAACCGAGCCAGCATCATCAT CACCATCAT (SEQ ID NO: 148)
2987_H07 (具有AdNT1(加下划线)和AdCT1(斜体)末端序列与His6标签的粘附蛋白核心26序列)	<u>MGVSDVPRDL</u> EVVAATPTSLLIS WTLPHAGRAHYRITYGETGGN SPVQEFTVPGRGVTATISGLKPG VDYTTTVYAVTVTTTKVIHYKPI SINYRTEIDKPSQHIIHHHHH (SEQ ID NO: 105)	ATGGGTGTTAGTGATGTTCCGCGTGATCT GGAAGTTGTTGCAGCAACCCGACCAGCC TGCTGATTAGCTGGACCTGCCGCATGCA GGTCGTGCACATTATTATCGTATTACCTAT GGTGAAACCGGTGGTAATAGTCCGGTTCA GGAATTCACCGTTCCGGGTCTGGTGTTA CCGCAACCATTAGCGGTCTGAAACCGGGT GTTGATTACACCATTACCGTTTATGCAGTT ACCGTTACCAACCAAAAGTGATTCA TAAACCGATTAGCATTAAATTATCGCACCG AAATTGATAAACCGAGCCAGCATCATCAT CACCATCAT (SEQ ID NO: 149)
3006_A10 (具有AdNT1(加下划线)和AdCT1(斜体)末端序列与His6标签的粘附蛋白核心27序列)	<u>MGVSDVPRDL</u> EVVAATPTSLLIS WDAPGGLARYRITYGETGGNS PVQEFTVIGRGSTATISGLKPGVD YTITVYAVTIDRDGVNHFAPISIN YRTEIDKPSQHIIHHHHH (SEQ ID NO: 106)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCT GGAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCC TGCTGATCAGCTGGGACGCTCCGGGTGGT CTGGCTCGATATTACCGCATCACTTACGG CGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCCAG GAGTTCACTGTGATCGGTCTGGTAGCAC AGCTACCATCAGCGGCCTTAAACCTGGCG TTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCA CTATCGACCGTGACGGTGTCAACCACTTC GCCCCAATTTCCATTAATTACCGCACAGA AATTGACAAACCATCCAGCACCATCACC ACCACCAC (SEQ ID NO: 150)
3007_B08 (具有AdNT1(加下划线)和AdCT1(斜体)末端序列与His6标签的粘附蛋白核心28序列)	<u>MGVSDVPRDL</u> EVVAATPTSLLIS WSLPITPLAHYRITYGETGGNS PVQEFTVPGRGVTATISGLKPGV DYTTTVYAVTVTHHGVIGYKPI SINYRTEIDKPSQHIIHHHHH (SEQ ID NO: 107)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCT GGAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCC TGCTGATCAGCTGGTCTCTGCCGACTCCA GGTCTCGCCCATTATTACCGCATCACTTAC GGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCC AGGAGTTCACTGTGCCTGGTCTGGTGT ACAGCTACCATCAGCGGCCTTAAACCTGG CGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGT CACTGTCACTCATCAGGCGTCATCGGCT ACAAACCAATTTCCATTAATTACCGCACA GAAATTGACAAACCATCCAGCACCATCA CCACCACCAC (SEQ ID NO: 151)

[0186]

[0187]

抗肌生成抑制素单粘附蛋白		
	序列	
	氨基酸序列	核酸序列
3007_C09 (具有 AdNT1 (加下划线)和 AdCT1 (斜体)末端序列与 His6 标签的粘附蛋白核心29序列)	<u>MGVSDVPRDL</u> EVVAATPTSLLIS WSLPHRGVANYRITYGETGGN SPVQEFTVPGRGVTATISGLKPG VDYTTTVYAVTLTGANVHIYKPIS INYRTEIDKPSQHIIIIIIH (SEQ ID NO: 108)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCT GGAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCC TGCTGATCAGCTGGTCTCTGCCGCACCGT GGTGTCGCCAATTATTACCGCATCACTTA CGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTC CAGGAGTTCAGTGTGCCTGGTCTGGTGT TACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTG GCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCT GTCACTCTCACTGGAGCGAACGTCATCAT CTACAAACCAATTTCCATTAATTACCGCA CAGAAATTGACAAACCATCCAGCACCAC CACCACCACCAC (SEQ ID NO: 152)
3007_C10 (具有 AdNT1 (加下划线)和 AdCT1 (斜体)末端序列与 His6 标签的粘附蛋白核心30序列)	<u>MGVSDVPRDL</u> EVVAATPTSLLIS WSLPSSGVAHYRITYGETGGNS PVQEFTVPGRGVTATISGLKPGV DYTTTVYAVTVTNTGVHIYKPI NYRTEIDKPSQHIIIIIIH (SEQ ID NO: 109)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCT GGAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCC TGCTGATCAGCTGGTCTCTGCCGAGCAGC GGTGTCGCCAATTATTACCGCATCACTTA CGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTC CAGGAGTTCAGTGTGCCTGGTCTGGTGT TACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTG GCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCT GTCACTGTCACTAACACTGGTGTATCAT CTACAAACCAATTTCCATTAATTACCGCA CAGAAATTGACAAACCATCCAGCACCAC CACCACCACCAC (SEQ ID NO: 153)
3008_A03 (具有 AdNT1 (加下划线)和 AdCT1 (斜体)末端序列与 His6 标签的粘附蛋白核心31序列)	<u>MGVSDVPRDL</u> EVVAATPTSLLIS WSLPHHGFHYYRITYGETGGN SPVQEFTVPGRGVTATISGLKPG VDYTTTVYAVTVTATGHIYKPI NYRTEIDKPSQHIIIIIIH (SEQ ID NO: 110)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCT GGAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCC TGCTGATCAGCTGGTCTCTGCCGCATCAC GGTTTCGCCAATTATTACCGCATCACTTAC GGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCC AGGAGTTCAGTGTGCCTGGTCTGGTGT ACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGG CGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGT CACTGTCACTGCTACGGGGATCATCATCT ACAAACCAATTTCCATTAATTACCGCACA GAAATTGACAAACCATCCAGCACCATCA CCACCACCAC (SEQ ID NO: 154)
3008_B08 (具有 AdNT1 (加下划线)和 AdCT1 (斜体)末端序列与 His6 标签的粘附蛋白核心32序列)	<u>MGVSDVPRDL</u> EVVAATPTSLLIS WSLPHAGDAHYRITYGETGGN SPVQEFTVPGRGVTATISGLKPG VDYTTTVYAVTVTRAGFYRYKPI SINYRTEIDKPSQHIIIIIIH (SEQ ID NO: 111)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCT GGAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCC TGCTGATCAGCTGGTCTCTGCCGCACGCC GGTGACGCCCATTATTACCGCATCACTTA CGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTC CAGGAGTTCAGTGTGCCTGGTCTGGTGT TACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTG GCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCT GTCACTGTTACTAGAGCGGGTTTCTACCG CTACAAACCAATTTCCATTAATTACCGCA CAGAAATTGACAAACCATCCAGCACCAC CACCACCACCAC (SEQ ID NO: 155)

[0188]

抗肌生成抑制素单粘附蛋白		
	序列	
	氨基酸序列	核酸序列
3008_D04 (具有AdNT1(加下划线)和AdCT1(斜体)末端序列与His6标签的粘附蛋白核心33序列)	MGVSDVPRDI _{EVVAATPTSLLIS} WSLPHNGVAHYRITYGETGGN SPVQEFTVPGRGVTATISGLKPG VDYTITVYAVTVTREETVISYKPIS INYTEIDKPSQHIIIIIIH (SEQ ID NO: 112)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCT GGAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCC TGCTGATCAGCTGGTCTCTGCCGCATAAT GGTGTGCGCCATTATTACCGCATCACTTA CGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTC CAGGAGTTCAGTGTGCTGGTCTGGTGT TACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTG GCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCT GTCAGTGTCACTCGGGAGGAAGTCATCAG CTACAAACCAATTTCCATTAATTACCGCA CAGAAATTGACAAACCATCCAGCACCAT CACCACCACCAC (SEQ ID NO: 156)
3008_F01 (具有AdNT1(加下划线)和AdCT1(斜体)末端序列与His6标签的粘附蛋白核心34序列)	MGVSDVPRDI _{EVVAATPTSLLIS} WSLPRQGLANYRITYGETGGN SPVQEFTVPGRGVTATISGLKPG VDYTITVYAVTVTAAGVIIYKPIS INYTEIDKPSQHIIIIIIH (SEQ ID NO: 113)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCT GGAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCC TGCTGATCAGCTGGTCTCTGCCGCGTCAG GGTCTCGCCAATTATTACCGCATCACTTA CGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTC CAGGAGTTCAGTGTGCTGGTCTGGTGT TACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTG GCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCT GTCAGTGTCACTGCTGCTGGGGTCATCAT CTACAAACCAATTTCCATTAATTACCGCA CAGAAATTGACAAACCATCCAGCACCAT CACCACCACCAC (SEQ ID NO: 157)
3008_G01 (具有AdNT1(加下划线)和AdCT1(斜体)末端序列与His6标签的粘附蛋白核心35序列)	MGVSDVPRDI _{EVVAATPTSLLIS} WSLPGPGHFHYRITYGETGGNS PVQEFTVPGRGVTATISGLKPGV DYTITVYAVTVTANQPIIYKPISI NYRTEIDKPSQHIIIIIIH (SEQ ID NO: 114)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCT GGAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCC TGCTGATCAGCTGGTCTCTGCCGGGACCG GGTCACTTCCATTATTACCGCATCACTTAC GGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCC AGGAGTTCAGTGTGCTGGTCTGGTGT ACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGG CGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGT CACTGTCACTGCTAACCAGCCCATCATCT ACAAACCAATTTCCATTAATTACCGCACA GAAATTGACAAACCATCCAGCACCATCA CCACCACCAC (SEQ ID NO: 158)
3008_G03 (具有AdNT1(加下划线)和AdCT1(斜体)末端序列与His6标签的粘附蛋白核心36序列)	MGVSDVPRDI _{EVVAATPTSLLIS} WSLPHPGLGHYRITYGETGGN SPVQEFTVPGRGVTATISGLKPG VDYTITVYAVTITPETHIVYKPISI NYRTEIDKPSQHIIIIIIH (SEQ ID NO: 115)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCT GGAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCC TGCTGATCAGCTGGTCTCTGCCGCACCCC GGTCTCGGCCATTATTACCGCATCACTTA CGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTC CAGGAGTTCAGTGTGCTGGTCTGGTGT TACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTG GCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCT GTCAGTATCACTCCGGAACGATCATCGT CTACAAACCAATTTCCATTAATTACCGCA CAGAAATTGACAAACCATCCAGCACCAT CACCACCACCAC (SEQ ID NO: 159)

[0189]

抗肌生成抑制素 单粘附蛋白		
	序列	
	氨基酸序列	核酸序列
3115_D04 (具有 AdNT1 (加下划线)和 AdCT1 (斜体)末端序列与 His6 标签的粘附蛋白核心 37 序列)	<u>MGVSDVPRDL</u> EVVAATPTSLLISWDAPRGLARYYRITYGETGGNSPVQEFTVFGRGTTATISGLKPGVDYTTTVYAVTIDRDGTRSFDPISINYRTEIDKPSQHIIHHHHH (SEQ ID NO: 116)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGGACGCTCCGAGAGGCTGGCTCGATATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGTTCGGTCGTGGTACCACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTATCGACCGTGACGGTACCCGCAGCTTGACCCAATTTCCATTAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCCAGCACCATCACCACCACCAC (SEQ ID NO: 160)
3115_E06 (具有 AdNT1 (加下划线)和 AdCT1 (斜体)末端序列与 His6 标签的粘附蛋白核心 38 序列)	<u>MGVSDVPRDL</u> EVVAATPTSLLISWDAPAGLARYYRITYGETGGNSPVQEFTVVGRGNTATISGLKPGVDYTTTVYAVTIFRDGPVTWDPIISINYRTEIDKPSQHIIHHHHH (SEQ ID NO: 117)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGGACGCTCCGGCTGGTCTGGCTCGATATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGGTCGGTCGTGGTAACACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTATCTTCCGTGACGGTCCCGTCACCTGGGACCCAATTTCCATTAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCCAGCACCATCACCACCACCAC (SEQ ID NO: 161)
3116_A06 (具有 AdNT1 (加下划线)和 AdCT1 (斜体)末端序列与 His6 标签的粘附蛋白核心 39 序列)	<u>MGVSDVPRDL</u> EVVAATPTSLLISWSLPHQGKANYRITYGETGGNSPVQEFTVPGRGVTATISGLKPGVDYTTTVYAVTVTDGTGLKYKPI SINYRTEIDKPSQHIIHHHHH (SEQ ID NO: 118)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGTCTCTGCCGCACCAA GGTAAGCCAATTATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCCTGGTCGTGGTGT TACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGCGCTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGTTACTGATACAGGGTACCTCAA GTACAAACCAATTTCCATTAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCCAGCACCATCACCACCACCAC (SEQ ID NO: 162)
3116_A07 (具有 AdNT1 (加下划线)和 AdCT1 (斜体)末端序列与 His6 标签的粘附蛋白核心 40 序列)	<u>MGVSDVPRDL</u> EVVAATPTSLLISWDAPKGLARYYRITYGETGGNSPVQEFTVVGRGNTATISGLKPGVDYTTTVYAVTIFRDGPVTWDPIISINYRTEIDKPSQHIIHHHHH (SEQ ID NO: 119)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGGACGCTCCGAAGGGTCTGGCTCGATATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGGTCGGTCGTGGTAACACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTATCTTCCGTGACGGTCCCGTCACCTGGGACCCAATTTCCATTAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCCAGCACCATCACCACCACCAC (SEQ ID NO: 163)

[0190]

抗肌生成抑制素单粘附蛋白		
	序列	
	氨基酸序列	核酸序列
3116_C01 (具有AdNT1(加下划线)和AdCT1(斜体)末端序列与His6标签的粘附蛋白核心41序列)	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLLIS WSLPNPGIAHYRITYGETGGNS PVQEFTVPGRGVTATISGLKPGV DYTITVYAVTLTGSDTIFYKPISI NYRTEIDKPSQH HHHHHH (SEQ ID NO: 120)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCT GGAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCC TGCTGATCAGCTGGTCTCTGCCGAATCCC GGTATCGCCATTATTACCGCATCACTTA CGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTC CAGGAGTTCAGTGTGCCTGGTCGTGGTGT TACAGCTACCATCAGCGGCCTTAAACCTG GCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCT GTCAGTCTCACTGGCAGTGACACCATCTT CTACAAACCAATTTCCATTAATTACCGCA CAGAAATTGACAAACCATCCAGCACCAT CACCACCACCAC (SEQ ID NO: 164)
3116_C06 (具有AdNT1(加下划线)和AdCT1(斜体)末端序列与His6标签的粘附蛋白核心42序列)	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLLIS WSLPNPGNAHYRITYGETGGN SPVQEFTVPGRGVTATISGLKPG VDYITITVYAVTVTGKDVIKYKPI SINYRTEIDKPSQH HHHHHH (SEQ ID NO: 121)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCT GGAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCC TGCTGATCAGCTGGTCTCTGCCGCGGCCG GGTAACGCCCATTATTACCGCATCACTTA CGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTC CAGGAGTTCAGTGTGCCTGGTCGTGGTGT TACAGCTACCATCAGCGGCCTTAAACCTG GCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCT GTCAGTGTACTGGCAAAGATGTCATCAA GTACAAACCAATTTCCATTAATTACCGCA CAGAAATTGACAAACCATCCAGCACCAT CACCACCACCAC (SEQ ID NO: 165)
3116_H06 (具有AdNT1(加下划线)和AdCT1(斜体)末端序列与His6标签的粘附蛋白核心43序列)	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLLIS WDAPAGLARYRITYGETGGNS PVQEFTVVGRGNTATISGLKPGV DYTITVYAVTIFRDGVVNYGPISI NYRTEIDKPSQH HHHHHH (SEQ ID NO: 122)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCT GGAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCC TGCTGATCAGCTGGGACGCTCCGGCTGGT CTGGCTCGATATTACCGCATCACTTACGG CGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCCAG GAGTTCAGTGTGGTCGGTCGTGGTAACAC AGCTACCATCAGCGGCCTTAAACCTGGCG TTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCA CTATCTTCCGTGACGGTGTCTGCAACTAC GGCCCAATTTCCATTAATTACCGCACAGA AATTGACAAACCATCCAGCACCATCACC ACCACCAC (SEQ ID NO: 166)
3146_A08 (具有AdNT1(加下划线)和AdCT1(斜体)末端序列与His6标签的粘附蛋白核心44序列)	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLLIS WSLPNPGNAHYRITYGETGGN SPVQEFTVPGRGVTATISGLKPG VDYITITVYAVTDTGFTYKPI INRTEIDKPSQH HHHHHH (SEQ ID NO: 123)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCT GGAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCC TGCTGATCAGCTGGTCTCTGCCGAATCCG GGTAACGCCCATTATTACCGCATCACTTA CGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTC CAGGAGTTCAGTGTGCCTGGTCGTGGTGT TACAGCTACCATCAGCGGCCTTAAACCTG GCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCT GTCAGTGTACTGACACAGGTTTCATCAC GTACAAACCAATTTCCATTAATTACCGCA CAGAAATTGACAAACCATCCAGCACCAT CACCACCACCAC (SEQ ID NO: 167)

[0191] 交叉竞争性粘附蛋白和/或结合至相同粘附蛋白结合位点的粘附蛋白

[0192] 在一个实施方案中,本发明的粘附蛋白与本文所述的特定抗肌生成抑制素粘附蛋白竞争(例如交叉竞争)结合至肌生成抑制素。此类竞争性粘附蛋白可基于其在标准肌生成抑制素结合测定中竞争抑制本文所述的粘附蛋白结合至肌生成抑制素的能力来鉴定。例如,可使用标准ELISA测定,其中将重组肌生成抑制素蛋白固定在板上,将粘附蛋白之一荧光标记,且评估未标记的粘附蛋白竞争掉标记的粘附蛋白的结合的能力。

[0193] 在一个实施方案中,可进行竞争性ELISA形式以测定两个抗肌生成抑制素粘附蛋白是否结合肌生成抑制素上的重叠粘附蛋白结合位点。在一个形式中,将粘附蛋白#1包被在板上,然后将其封闭且洗涤。向该板中添加单独肌生成抑制素、或与饱和浓度的粘附蛋

白#2预孵育的肌生成抑制素。在合适的孵育期之后,洗涤板,且用多克隆抗肌生成抑制素抗体(诸如生物素化的山羊抗肌生成抑制素多克隆抗体(R&D Systems))探测,随后用链霉抗生物素蛋白-HRP缀合物和标准四甲基联苯胺显色程序检测。如果在存在或不存在与粘附蛋白#2预孵育的情况下OD信号相同,则两种粘附蛋白彼此独立地结合,且其粘附蛋白结合位点不重叠。然而,如果接受肌生成抑制素/粘附蛋白#2混合物的孔的OD信号低于接受单独肌生成抑制素的孔的OD信号,则粘附蛋白#2的结合证实阻断粘附蛋白#1结合至肌生成抑制素。

[0194] 或者,通过表面等离子共振(SPR,例如BIAcore)进行类似实验。将粘附蛋白#1固定在SPR芯片表面上,随后注射单独肌生成抑制素或与饱和浓度的粘附蛋白#2预孵育的肌生成抑制素。如果肌生成抑制素/粘附蛋白#2混合物的结合信号与单独肌生成抑制素的结合信号相比相同或较高,则两种粘附蛋白彼此独立地结合,且其粘附蛋白结合位点不重叠。然而,如果肌生成抑制素/粘附蛋白#2混合物的结合信号低于单独肌生成抑制素的结合信号,则粘附蛋白#2的结合证实阻断粘附蛋白#1结合至肌生成抑制素。这些实验的特征为使用饱和浓度的粘附蛋白#2。如果肌生成抑制素不被粘附蛋白#2饱和,则以上结论不成立。类似实验可用于测定是否任何两种肌生成抑制素结合蛋白结合至重叠粘附蛋白结合位点。

[0195] 也可以颠倒顺序进行以上例举的两种测定,其中将粘附蛋白#2固定,且将肌生成抑制素-粘附蛋白#1添加至板中。或者,粘附蛋白#1和/或#2可被单克隆抗体和/或可溶性受体-Fc融合蛋白替代。

[0196] 在另一个实施方案中,竞争可使用HTRF夹心测定法测定,如实施例4中所述。

[0197] 在其他实施方案中,竞争性粘附蛋白是结合至与本文所述的特定抗肌生成抑制素粘附蛋白相同的肌生成抑制素上的粘附蛋白结合位点的粘附蛋白。标准定位技术,诸如蛋白酶定位、突变分析、x射线结晶学和2维核磁共振可用于测定粘附蛋白是否结合至与参考粘附蛋白相同的粘附蛋白结合位点(参见例如 *Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology*,第66卷,G.E.Morris编(1996))。

[0198] 候选竞争性抗肌生成抑制素粘附蛋白可至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%、至少98%或至少99%抑制本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白结合至肌生成抑制素。%竞争可使用上述方法测定。

[0199] 在一些实施方案中,与本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白竞争的分子不必是粘附蛋白,但可以是结合至肌生成抑制素的任何类型分子,诸如但不限于抗体、小分子、肽等。

[0200] 在一些实施方案中,本发明的粘附蛋白结合至肌生成抑制素上的不连续粘附蛋白结合位点。在一些实施方案中,多肽结合肌生成抑制素(SEQ ID NO: 3)的氨基酸55-66内的区域。在一些实施方案中,多肽结合肌生成抑制素(SEQ ID NO: 3)的氨基酸85-101内的区域。在仍其他实施方案中,多肽结合肌生成抑制素(SEQ ID NO: 3)的氨基酸85-101和55-66两个区域内。

[0201] 在一些实施方案中,本发明的多肽不与ActRIIB竞争结合至肌生成抑制素。在一些实施方案中,本发明的多肽与ALK4和/或ALK5竞争结合至肌生成抑制素。

[0202] II. 延伸序列

[0203] 在某些实施方案中,本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白分子可被修饰以包含N端延伸序列和/或C端延伸。例如,MG序列可位于由SEQ ID NO: 4定义的¹⁰F_n3的N端。M通常将裂

解掉,在N端留下G。或者,表2中显示的抗肌生成抑制素粘附蛋白的前10个氨基酸被可替代N端序列(在本文中称为N端延伸)替代,如表7中所示。此外,M、G或MG也可置于表7中所示的N端延伸中的任一种的N端。本文所述的抗肌生成抑制素粘附蛋白也可包含可替代C端尾区序列,在本文中称为C端延伸序列。例如,表2中所示的抗肌生成抑制素粘附蛋白序列可在对应于SEQ ID NO: 4的T94的苏氨酸处截短(即,在序列的INYRT (SEQ ID NO: 168) 部分之后截短)。此类截短的形式可以截短形式用作治疗性分子,或可在苏氨酸残基之后添加可替代C端延伸。示例性C端延伸序列显示于表7中。包含C端延伸序列的示例性抗肌生成抑制素粘附蛋白在表2中显示为SEQ ID NO: 80-123。例如,SEQ ID NO: 80(克隆1979_B06)包含天然存在的C端延伸EIDKPSQ (SEQ ID NO: 211),随后为His6标签 (SEQ ID NO: 328)。然而,应当理解His6标签是完全任选的。

[0204] 在某些实施方案中,C端延伸序列(也称为“尾区”)包含E和D残基,且长度可以是8至50、10至30、10至20、5至10和2至4个氨基酸。在一些实施方案中,尾区序列包括基于ED的接头,其中序列包含ED的串联重复。在示例性实施方案中,尾区序列包含2-10、2-7、2-5、3-10、3-7、3-5、3、4或5个ED重复。在某些实施方案中,基于ED的尾区序列也可包括其他氨基酸残基,诸如,例如:EI、EID、ES、EC、EGS和EGC。此类序列部分基于已知粘附蛋白尾区序列,诸如EIDKPSQ (SEQ ID NO: 211),其中残基D和K已经去除。在示例性实施方案中,基于ED的尾区在ED重复序列之前包含E、I或EI残基。

[0205] 在其他实施方案中,N端或C端序列当设计抗肌生成抑制素粘附蛋白融合分子时必要时可与已知接头序列(例如表4中的SEQ ID NO: 181-227)组合。在一些实施方案中,序列可位于¹⁰F_n3结构域的C端以促进药代动力学部分的连接。例如,含有半胱氨酸的接头(诸如GSGC (SEQ ID NO: 189))可添加至C端以促进半胱氨酸残基上的定点聚乙二醇化。包含含有半胱氨酸的接头的示例性抗肌生成抑制素粘附蛋白在表5中显示为SEQ ID NO: 228-239。

[0206] III. 药代动力学部分

[0207] 在一个方面,本申请提供抗肌生成抑制素粘附蛋白,其进一步包含药代动力学(PK)部分。改善的药代动力学可根据感知的治疗需求评估。经常期望提高生物利用度和/或增加剂量之间的时间,可能通过增加给药后蛋白在血清中保持可利用的时间来进行。在一些情况下,期望改善蛋白随时间的血清浓度的连续性(例如减小在施用之后不久和在即将下一次施用之前蛋白的血清浓度的差异)。抗肌生成抑制素粘附蛋白可连接至使多肽在哺乳动物(例如小鼠、大鼠或人)中的清除率相对于未修饰的抗肌生成抑制素粘附蛋白降低大于两倍、大于三倍、大于四倍或大于五倍的部分。改善的药代动力学的其他量度可包括血清半衰期,其通常分成 α 相和 β 相。任一或两个相可通过添加适当部分而显著改善。例如,PK部分可使多肽的血清半衰期相对于单独F_n3结构域增加超过5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、120%、150%、200%、400%、600%、800%、1000%或更多。

[0208] 减缓蛋白从血液清除的部分(在本文中称为“PK部分”)包括聚氧化烯部分(例如聚乙二醇)、糖(例如唾液酸)和充分耐受的蛋白部分(例如Fc和其片段和变体、转铁蛋白或血清白蛋白)。抗肌生成抑制素粘附蛋白也可融合至白蛋白或白蛋白的片段(部分)或变体,如美国公开号2007/0048282中所述,或可融合至一个或多个血清白蛋白结合粘附蛋白,如本文所述。

[0209] 可用于本发明的其他PK部分包括通过引用并入本文的Kontermann等人, (*Current*

Opinion in Biotechnology 2011;22:868-76) 中所述的那些。此类PK部分包括但不限于人血清白蛋白融合体、人血清白蛋白缀合物、人血清白蛋白结合剂(例如粘附蛋白PKE、AlbudAb、ABD)、XTEN融合体、PAS融合体(即基于三种氨基酸脯氨酸、丙氨酸和丝氨酸的重组PEG模拟物)、碳水化合物缀合物(例如羟乙基淀粉(HES))、糖基化、聚唾液酸缀合物和脂肪酸缀合物。

[0210] 因此,在一些实施方案中,本发明提供融合至作为聚合糖的PK部分的抗肌生成抑制素粘附蛋白。在一些实施方案中,PK部分是聚乙二醇部分或Fc区。在一些实施方案中,PK部分是血清白蛋白结合蛋白,诸如美国公开号2007/0178082和2007/0269422中所述的那些。在一些实施方案中,PK部分是人血清白蛋白。在一些实施方案中,PK部分是转铁蛋白。

[0211] 聚乙二醇

[0212] 在一些实施方案中,抗肌生成抑制素粘附蛋白包含聚乙二醇(PEG)。PEG是众所周知的水溶性聚合物,其可商购或可根据本领域众所周知的方法通过乙二醇的开环聚合而制备(Sandler和Karo, *Polymer Synthesis*, Academic Press, New York, 第3卷,第138-161页)。术语“PEG”广泛用于涵盖任何聚乙二醇分子,无论大小或PEG末端的修饰,且可由式 $X-O(CH_2CH_2O)_{n-1}CH_2CH_2OH$ 表示,其中n为20至2300,且X为H或末端修饰,例如 C_{1-4} 烷基。PEG可含有其他化学基团,其对于结合反应是必需的,其由分子的化学合成产生;或其充当分子的部分的最佳距离的间隔基。此外,此类PEG可由连接在一起的一个或多个PEG侧链组成。具有多于一个PEG链的PEG称作多臂或分支PEG。分支PEG描述于例如欧洲公开申请号473084A和美国专利号5,932,462中。

[0213] 一个或多个PEG分子可连接在蛋白上的不同位置处,且此类连接可通过与胺、硫醇或其他合适的反应性基团反应而实现。胺部分可例如是见于多肽的N端处的伯胺或氨基酸(诸如赖氨酸或精氨酸)中存在的氨基。在一些实施方案中,PEG部分连接在多肽上选自以下的位置处:a)N端;b)N端与最N端β链或β样链之间;c)位于相对于目标结合位点的多肽的面的环;d)C端与最C端β链或β样链之间;和e)在C端处。

[0214] 聚乙二醇化可通过定点聚乙二醇化实现,其中将合适的反应性基团引入蛋白中以建立聚乙二醇化优先发生的位点。在一些实施方案中,蛋白被修饰以在所需位置处引入半胱氨酸残基,允许半胱氨酸上的定点聚乙二醇化。突变可引入蛋白编码序列中以产生半胱氨酸残基。这可例如通过使一个或多个氨基酸残基突变成半胱氨酸来实现。突变成半胱氨酸残基的优选氨基酸包括丝氨酸、苏氨酸、丙氨酸和其他亲水性残基。优选地,待突变成半胱氨酸的残基是表面暴露的残基。用于基于一级序列或蛋白预测残基的表面可接近性的算法是本领域众所周知的。或者,表面残基可通过比较结合多肽的氨基酸序列来预测,鉴于构象的晶体结构(基于该晶体结构设计且进化结合多肽)已得到解析(参见Himanen等人, *Nature* 2001;414:933-8)且因此表面暴露的残基得到鉴定。半胱氨酸残基的聚乙二醇化可使用例如PEG-马来酰亚胺、PEG-乙烯基砷、PEG-碘乙酰胺或PEG-邻吡啶基二硫化物进行。

[0215] PEG通常用适于偶联至多肽上的所需位点的合适的活化基团活化。聚乙二醇化方法是本领域众所周知的且进一步描述于Zalipsky, S.等人,“Use of Functionalized Poly(Ethylene Glycols) for Modification of Polypeptides” *Polyethylene Glycol Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications*, J. M. Harris, Plenum Press, New York (1992)和Zalipsky (1995) *Advanced Drug Reviews* 16:157-182中。

[0216] PEG的分子量可广泛变化且可以是分支或线性的。PEG的重均分子量通常为约100道尔顿至约150,000道尔顿。PEG的示例性重均分子量包括约20,000道尔顿、约40,000道尔顿、约60,000道尔顿和约80,000道尔顿。在某些实施方案中,PEG的分子量为40,000道尔顿。也可使用具有前述中的任一种的总分子量的PEG的分支形式。在一些实施方案中,PEG具有两个分支。在其他实施方案中,PEG具有四个分支。在另一个实施方案中,PEG是双PEG (NOF Corporation, DE-200MA), 其中缀合两个粘附蛋白(参见例如实施例1和表5的ATI-1341)。

[0217] 本领域已知的常规分离和纯化技术可用于纯化聚乙二醇化抗肌生成抑制素粘附蛋白, 诸如大小排阻(例如凝胶过滤)和离子交换层析法。产物也可使用SDS-PAGE分离。可分离的产物包括单聚乙二醇化、二聚乙二醇化、三聚乙二醇化、多聚乙二醇化和未聚乙二醇化的粘附蛋白以及游离PEG。单PEG缀合物的百分比可通过将洗脱峰周围的较宽级分合并以增加组合物中单PEG的百分比来控制。约90%单PEG缀合物表示产率和活性的良好平衡。

[0218] 在一些实施方案中,聚乙二醇化抗肌生成抑制素粘附蛋白将优选保留至少约25%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%或100%与未修饰的抗肌生成抑制素粘附蛋白相关的生物活性。在一些实施方案中,生物活性是指其结合至肌生成抑制素的能力, 如由 K_D 、 k_{on} 或 k_{off} 评估。在一些实施方案中,聚乙二醇化的抗肌生成抑制素粘附蛋白显示相对于未聚乙二醇化的抗肌生成抑制素粘附蛋白对肌生成抑制素的结合增加。

[0219] 示例性PEG修饰的抗肌生成抑制素粘附蛋白显示于表5中。

[0220] 免疫球蛋白Fc结构域(和片段)

[0221] 在一些实施方案中,抗肌生成抑制素粘附蛋白融合至免疫球蛋白Fc结构域或其片段或变体。如本文所使用,“功能性Fc区”是保留结合FcRn的能力的Fc结构域或其片段。在一些实施方案中,功能性Fc区结合至FcRn,但不具有效应物功能。Fc区或其片段结合至FcRn的能力可通过本领域已知的标准结合测定来测定。在其他实施方案中,Fc区或其片段结合至FcRn且具有天然Fc区的至少一种“效应物功能”。示例性“效应物功能”包括C1q结合;补体依赖性细胞毒性(CDC);Fc受体结合;抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC);吞噬作用;细胞表面受体(例如B细胞受体;BCR)的下调等。此类效应物功能通常需要Fc区与结合结构域(例如抗肌生成抑制素粘附蛋白)组合,且可使用本领域已知用于评估此类抗体效应物功能的多种测定来评估。

[0222] “天然序列Fc区”包含与自然界中发现的Fc区的氨基酸序列相同的氨基酸序列。“变体Fc区”包含借助于至少一种氨基酸修饰而与天然序列Fc区的序列不同的氨基酸序列。优选地,变体Fc区与天然序列Fc区或亲本多肽的Fc区相比,具有至少一个氨基酸取代,例如天然序列Fc区或亲本多肽的Fc区中约一个至约十个氨基酸取代且优选约一个至约五个氨基酸取代。本文中变体Fc区优选将与天然序列Fc区和/或亲本多肽的Fc区具有至少约80%序列同一性,且最优选与其具有至少约90%序列同一性,更优选与其具有至少约95%序列同一性。

[0223] 在一个示例性实施方案中,Fc结构域源自IgG1子类,然而,也可使用其他子类(例如IgG2、IgG3和IgG4)。以下显示人IgG1免疫球蛋白Fc结构域的序列:

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
[0224] KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTTPVLDSGSSFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
K (SEQ ID NO: 169)

[0225] 核心铰链序列加下划线,且CH2和CH3区是常规文本。应当理解C端赖氨酸是任选的。

[0226] 融合体可通过将抗肌生成抑制素粘附蛋白连接至Fc分子的任一末端(即Fc-抗肌生成抑制素粘附蛋白或抗肌生成抑制素粘附蛋白-Fc排列)而形成。在某些实施方案中,Fc和抗肌生成抑制素粘附蛋白经由接头融合。示例性接头序列包括

GAGGGGSG (SEQ ID NO: 181), EPKSSD (SEQ ID NO: 182), D,
ESPKAQASSVPTAQPAEGLA (SEQ ID NO: 183), ELQLEESAAEAQDGELD (SEQ ID
NO: 184), GQPDEPGGS (SEQ ID NO: 185), GSGSGSGSGSGSGS (SEQ ID NO: 186),
ELQLEESAAEAQEGELE (SEQ ID NO: 187), GSGSG (SEQ ID NO: 188), GSGC (SEQ ID
NO: 189), AGGGGSG (SEQ ID NO: 190), GSGS (SEQ ID NO: 191), QPDEPGGS (SEQ ID
NO: 192), GSGSGS (SEQ ID NO: 193), TVAAPS (SEQ ID NO: 194), KAGGGGSG (SEQ
[0227] ID NO: 195), KGSGSGSGSGSGSGS (SEQ ID NO: 196), KQPDEPGGS (SEQ ID NO: 197),
KELQLEESAAEAQDGELD (SEQ ID NO: 198), KTVAAPS (SEQ ID NO: 199),
KAGGGGSGG (SEQ ID NO: 200), KGSGSGSGSGSGSGS (SEQ ID NO: 201),
KQPDEPGGSG (SEQ ID NO: 202), KELQLEESAAEAQDGELDG (SEQ ID NO: 203),
KTVAAPSG (SEQ ID NO: 204) AGGGGSGG (SEQ ID NO: 205), AGGGGSG (SEQ ID
[0228] NO: 206), GSGSGSGSGSGSGS (SEQ ID NO: 207), QPDEPGGSG (SEQ ID NO: 208)
和TVAAPSG (SEQ ID NO: 209)。

[0229] 在一些实施方案中,抗肌生成抑制素粘附蛋白融合体中使用的Fc区包含Fc分子的铰链区。如本文所使用,“铰链”区包含跨越IgG1 Fc区的SEQ ID NO: 169的位置1-16(DKTHTCPPCPAPELLG;SEQ ID NO: 170)的核心铰链残基。在某些实施方案中,抗肌生成抑制素粘附蛋白-Fc融合体采用多聚结构(例如二聚体),其部分归因于铰链区内SEQ ID NO: 169的位置6和9处的半胱氨酸残基。在其他实施方案中,如本文所使用的铰链区可进一步包括源自侧接核心铰链序列的CH1和CH2区的残基,如SEQ ID NO: 169中所示。在仍其他实施方案中,铰链序列是GSTHTCPPCPAPELLG(即PRD-932的铰链序列;SEQ ID NO: 180)。

[0230] 在一些实施方案中,铰链序列可包括赋予所需药代动力学、生物物理和/或生物学性质的取代。一些示例性铰链序列包括EPKSSDDKTHTCPPCPAPELLGGPS (SEQ ID NO: 171;核心铰链区加下划线)、EPKSSDDKTHTCPPCPAPELLGGSS (SEQ ID NO 172;核心铰链区加下划线)、EPKSSGSTHTCPPCPAPELLGGSS (SEQ ID NO: 173;核心铰链区加下划线)、DKTHTCPPCPAPELLGGPS (SEQ ID NO: 174;核心铰链区加下划线)和 DKTHTCPPCPAPELLGGSS (SEQ ID NO: 175;核心铰链区加下划线)。在一个实施方案中,SEQ ID NO: 169的位置18处的残基P已经被S替代以除去Fc效应物功能;该替代示例性于具有SEQ ID NO: 172、173和175中的任一种的铰链中。在另一个实施方案中,SEQ ID NO: 169的位置1-2处的残基DK已

经GS替代以去除潜在剪切位点;此替代例举于SEQ ID NO: 173中。在另一个实施方案中,对应于人IgG1的重链恒定区(即结构域CH1-CH3)的SEQ ID NO: 176的位置103处的C已经被S替代以防止在轻链不存在的情况下不当半胱氨酸键形成;该替代例举于SEQ ID NO: 171-173中。

[0231] **ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL**
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP
ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 176)

[0232] 在某些实施方案中,抗肌生成抑制素粘附蛋白-Fc融合体可具有以下构型:1)抗肌生成抑制素粘附蛋白-铰链-Fc或2)铰链-Fc-抗肌生成抑制素粘附蛋白。因此,本发明的任何抗肌生成抑制素粘附蛋白均可融合至包含根据这些构型的铰链序列的Fc区。在一些实施方案中,接头可用于将抗肌生成抑制素粘附蛋白连接至铰链-Fc部分,例如,示例性融合蛋白可具有构型抗肌生成抑制素粘附蛋白-接头-铰链-Fc或铰链-Fc-接头-抗肌生成抑制素粘附蛋白。此外,取决于产生融合多肽的系统,前导序列可位于融合多肽的N端。例如,如果融合体在哺乳动物系统中产生,则前导序列诸如METDTLLLWVLLLVPGSTG (SEQ ID NO: 177)可添加至融合分子的N端。如果融合体在大肠杆菌中产生,则融合体序列将前接甲硫氨酸。

[0233] 以下序列例举抗肌生成抑制素粘附蛋白-铰链-Fc构建体:

GVSDVPRDLEVVAATPTSLISWTLPHAGRAHYRITYGETGGNSPVQEFTVPGRGVTATI
SGLKPGVDYITTVYAVTVTTTKVIHYKPISINYRTEIEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF
[0234] **LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN**
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT

[0235] **VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK** (PRD-1171; SEQ ID NO: 253)。
前导序列为粗体,抗肌生成抑制素粘附蛋白序列为斜体,且铰链区加下划线。应当理解C端赖氨酸是任选的。

[0236] 此处,Fc结构域包含如下人IgG1 CH2和CH3区:

VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
[0237] **YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP**
PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL

[0238] **TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK** (SEQ ID NO: 178) 和铰链序列**DKTHTCPPCPAPELLG** (SEQ ID NO: 170)。

[0239] 以下序列例举Fc-抗肌生成抑制素粘附蛋白构建体:

[0240] DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
QLEESAAEAQEGELEGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWSLPHQGKANYRITYGETGGNS
PVQEFTVPGRGVTATISGLKPGVDYTHVYAVTVTDITGYLKYKPISINYRTEI (PRD-1474;

[0241] **SEQ ID NO: 273**)。铰链区加下划线,前导序列为粗体,且抗肌生成抑制素粘附蛋白序列为斜体。

[0242] 此处,Fc结构域包含如下人IgG1 CH2和CH3区:

VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (SEQ ID NO: 179) 和铰链序列DKTHTCPPCPAPELLG (SEQ ID NO: 170)。

[0244] **SEQ ID NO: 179**)和铰链序列DKTHTCPPCPAPELLG (SEQ ID NO: 170)。

[0245] 示例性抗肌生成抑制素粘附蛋白-Fc融合体和Fc-抗肌生成抑制素粘附蛋白融合体显示于表6中(SEQ ID NO: 252-273)。所有序列均可以甲硫氨酸或哺乳动物前导序列(例如SEQ ID NO: 177)开始。

[0246] 粘附蛋白

[0247] 在一些实施方案中,PK部分是例如对于血清蛋白(例如人血清白蛋白)特异性的另一种粘附蛋白,如US 2012/0094909中所述,以其整体通过引用并入。可与本发明的粘附蛋白一起使用的其他PK部分公开于Kontermann等人(*Current Opinion in Biotechnology* 2011;22:868-76)中,如上文所述。例如,此类基于粘附蛋白的PK部分可经由多肽接头直接或间接连接至抗肌生成抑制素粘附蛋白。用于连接Fn3结构域的合适的接头是允许分别结构域彼此独立折叠且形成允许高亲和力结合至目标分子的三维结构的接头。示例性多肽接头包括PSTSTST(SEQ ID NO: 210)、EIDKPSQ(SEQ ID NO: 211)和GS接头,诸如GSGSGSGSGS(SEQ ID NO: 213)和其多聚体。在一些实施方案中,接头是基于甘氨酸-丝氨酸的接头。这些接头包含甘氨酸和丝氨酸残基且长度可以是8至50、10至30和10至20个氨基酸。实例包括具有氨基酸序列(GS)₇(SEQ ID NO: 215)、G(GS)₆(SEQ ID NO: 216)和G(GS)₇G(SEQ ID NO: 217)的接头。其他接头含有谷氨酸,且包括例如(GSE)₅(SEQ ID NO: 218)和GGSEGGSE(SEQ ID NO: 219)。其他示例性甘氨酸-丝氨酸接头包括(GS)₄(SEQ ID NO: 212)、(GGGGS)₇(SEQ ID NO: 220)、(GGGGS)₅(SEQ ID NO: 221)和(GGGGS)₃G(SEQ ID NO: 222)。在一些实施方案中,接头是基于甘氨酸-脯氨酸的接头。这些接头包含甘氨酸和脯氨酸残基且长度可以是3至30、10至30和3至20个氨基酸。实例包括具有氨基酸序列(GP)₃G(SEQ ID NO: 223)、(GP)₅G(SEQ ID NO: 224)和GPG的接头。在其他实施方案中,接头可以是长度为3至30、10至30和3至20个氨基酸的基于脯氨酸-丙氨酸的接头。基于脯氨酸丙氨酸的接头的实例包括例如(PA)₃(SEQ ID NO: 225)、(PA)₆(SEQ ID NO: 226)和(PA)₉(SEQ ID NO: 227)。最佳接头长度和氨基酸组成可鉴于本文提供的教导通过常规实验测定。在一些实施方案中,抗肌生成抑制素粘附蛋白经由多肽接头连接至例如抗HSA粘附蛋白,该多肽

接头具有可由血液或目标组织中的蛋白酶裂解的蛋白酶位点。此类实施方案可用于释放抗肌生成抑制素粘附蛋白以用于更好递送或治疗性质或更有效产生。

[0248] 其他接头或间隔基可引入Fn3结构域与多肽接头之间的Fn3结构域的N端或C端。

[0249] 在一些实施方案中,抗肌生成抑制素粘附蛋白可经由聚合接头直接或间接连接至例如抗HSA粘附蛋白。聚合接头可用于最佳改变融合体各组分之间的距离以形成具有一种或多种以下特征的蛋白融合体:1)当结合于目标蛋白时,结合一个或多个蛋白结构域的位阻减小或增大;2)蛋白稳定性或溶解度增加;3)蛋白聚集减少;和4)蛋白的总亲合力(avidity)或亲和力(affinity)增加。

[0250] 在一些实施方案中,抗肌生成抑制素粘附蛋白经由生物相容性聚合物(诸如聚合糖)连接至例如抗HSA粘附蛋白。该聚合糖可包括可由血液或目标组织中的酶裂解的酶促裂解位点。此类实施方案可用于释放抗肌生成抑制素粘附蛋白以用于更好递送或治疗性质或更有效产生。

[0251] 单粘附蛋白和其相应PK部分修饰形式(例如聚乙二醇化和Fc融合体)的概述呈现于表3中。

表3

单粘附蛋白 ^a	半胱氨酸突变体[修饰] ^b	X- 接头 -Fc ^c	Fc- 接头 -X ^d
1979_B06 (SEQ ID NO: 80)	ATI-1107 (SEQ ID NO: 229) [40k 2-br]		
2062_G02 (SEQ ID NO: 81)	ATI-1106 (SEQ ID NO: 228) [40k 2-br]		
2522_C09 (SEQ ID NO: 82)			
2523_G06 (SEQ ID NO: 83)			
2524_C11 (SEQ ID NO: 84)			
2524_D09 (SEQ ID NO: 85)	ATI-1275 (SEQ ID NO: 231) [NEM]; ATI-1276 (SEQ ID NO: 231) [40k 2-br]		

[0252]

[0253]

单粘附蛋白 ^a	半胱氨酸突变体[修饰] ^b	X- 接头 -Fc ^c	Fc- 接头 -X ^d
2524_E10 (SEQ ID NO: 86)			
2524_H05 (SEQ ID NO: 87)			
2524_H11 (SEQ ID NO: 88)			
2525_B01 (SEQ ID NO: 89)			
2525_D02 (SEQ ID NO: 90)	ATI-1267 (SEQ ID NO: 230) [NEM]; ATI-1266 (SEQ ID NO: 230) [40k 2-br]		
2525_D05 (SEQ ID NO: 91)	ATI-1277 (SEQ ID NO: 232) [NEM]; ATI-1278 (SEQ ID NO: 232) [40k 2-br]		PRD-932 [L1] (SEQ ID NO: 252)
2525_F07 (SEQ ID NO: 92)			
2987_A06 (SEQ ID NO: 93)			
2987_B04 (SEQ ID NO: 94)			
2987_B09 (SEQ ID NO: 95)			
2987_C02 (SEQ ID NO: 96)			
2987_D05 (SEQ ID NO: 97)			
2987_E03 (SEQ ID NO: 98)			
2987_E08 (SEQ ID NO: 99)			
2987_F01 (SEQ ID NO: 100)			
2987_F06 (SEQ ID NO: 101)			
2987_G04 (SEQ ID NO: 102)			
2987_G09 (SEQ ID NO: 103)			
2987_H02 (SEQ ID NO: 104)			

[0254]

单粘附蛋白 ^a	半胱氨酸突变体[修饰] ^b	X- 接头 -Fc ^c	Fc- 接头 -X ^d
2987_H07 (SEQ ID NO: 105)	ATI-1310 (SEQ ID NO: 233) [无]; ATI-1340 (SEQ ID NO: 233) [NEM]; ATI-1338 (SEQ ID NO: 233) [40k 2-br]; ATI-1359 (SEQ ID NO: 233) [无 His, 40k 2-br]; ATI-1339 (SEQ ID NO: 233) [40k 4-br]; ATI-1341 (SEQ ID NO: 233) [20k 双- PEG]	PRD-1171[L2] (SEQ ID NO: 253); PRD- 1173[L3] (SEQ ID NO: 254); PRD- 1174[L4] (SEQ ID NO: 255)	PRD-1175[L1] (SEQ ID NO: 256); PRD-1177[L5] (SEQ ID NO: 257); PRD-1178[L6] (SEQ ID NO: 258); PRD-1180[L7] (SEQ ID NO: 259); PRD-1471[L8] (SEQ ID NO: 270)
3006_A10 (SEQ ID NO: 106)			
3007_B08 (SEQ ID NO: 107)			
3007_C09 (SEQ ID NO: 108)			
3007_C10 (SEQ ID NO: 109)			
3008_A03 (SEQ ID NO: 110)			
3008_B08 (SEQ ID NO: 111)			
3008_D04 (SEQ ID NO: 112)			
3008_F01 (SEQ ID NO: 113)			
3008_G01 (SEQ ID NO: 114)			
3008_G03 (SEQ ID NO: 115)			
3115_D04 (SEQ ID NO: 116)	ATI-1375 (SEQ ID NO: 235) [40k 2-br]	PRD-1301[L2] (SEQ ID NO: 265)	PRD-1284[L5] (SEQ ID NO: 260)
3115_E06 (SEQ ID NO: 117)	ATI-1376 (SEQ ID NO: 236) [40k 2-br]	PRD-1302[L2] (SEQ ID NO: 266)	PRD-1285[L5] (SEQ ID NO: 261); PRD-1472[L8] (SEQ ID NO: 271)
3116_A06 (SEQ ID NO: 118)	ATI-1379 (SEQ ID NO: 239) [40k 2-br]; ATI-1523 (SEQ ID NO: 239) [NEM]	PRD-1305[L2] (SEQ ID NO: 269)	PRD-1288[L5] (SEQ ID NO: 264); PRD-1474[L8] (SEQ ID NO: 273)
3116_A07 (SEQ ID NO: 119)	ATI-1377 (SEQ ID NO: 237) [40k 2-br]	PRD-1303[L2] (SEQ ID NO: 267)	PRD-1286[L5] (SEQ ID NO: 262); PRD-1473[L8] (SEQ ID NO: 272)
3116_C01 (SEQ ID NO:			

[0255]

单粘附蛋白 ^a	半胱氨酸突变体[修饰] ^b	X- 接头 -Fc ^c	Fc- 接头 -X ^d
120)			
3116_C06 (SEQ ID NO: 121)			
3116_H06 (SEQ ID NO: 122)			
3146_A08 (SEQ ID NO: 123)	ATI-1378 (SEQ ID NO: 238) [40k 2-br]	PRD-1304[L2] (SEQ ID NO: 268)	PRD-1287[L5] (SEQ ID NO: 263)

[0256] ^a 未修饰的单粘附蛋白具有核心粘附蛋白序列,其前接N端延伸序列(MGVSDVPRDL;SEQ ID NO: 306)且后接C端尾区(EIDKPSQH HHHHH;SEQ ID NO: 325),如表2中所示。核心粘附蛋白序列对应于缺乏N端延伸和C端尾区序列的单粘附蛋白序列。

[0257] ^b 具有半胱氨酸突变的粘附蛋白具有第一栏中单粘附蛋白的核心粘附蛋白序列,且前接N端延伸序列(MGVSDVPRDL;SEQ ID NO: 306)且后接C端尾区(GSGC[修饰]HHHHHH;SEQ ID NO: 326或EGSGC[修饰]HHHHHH;SEQ ID NO: 327),如表5中所示。

[0258] ^c C端上具有Fc部分的粘附蛋白具有第一栏中单粘附蛋白的核心粘附蛋白序列,其前接N端延伸序列(GVSDVPRDL;SEQ ID NO: 307)且后接C端尾区(EI),该C端尾区后接接头序列(表4)和Fc区序列,如表6中所述。

[0259] ^d N端上具有Fc部分的粘附蛋白具有Fc区序列,其前接N端铰链序列且后接接头(表4)和第一栏中单粘附蛋白的核心粘附蛋白序列,该核心粘附蛋白序列自身前接N端延伸序列(GVSDVPRDL;SEQ ID NO: 307)且后接C端尾区(EI),如表6中所示。

[0260] 本发明的示例性接头的SEQ ID NO呈现于表4中。

表4

[0261]

SEQ ID NO.	接头	序列
181	L1	GAGGGGSG
182	L2	EPKSSD
---	L3	D
183	L4	ESPKAQASSVPTAQPAEGLA
184	L5	ELQLEESAAEAQDGELD
185	L6	GQPDEPGGS
186	L7	GGSGSGSGSGSGS
187	L8	ELQLEESAAEAQEGELE
额外示例性接头		
188	L9	GSGSG
189	L10	GSGC
190	L11	AGGGGSG
191	L12	GSGS
192	L13	QPDEPGGS
193	L14	GSGSGS
194	L15	TVAAPS
195	L16	KAGGGGSG

[0262]

SEQ ID NO.	接头	序列
196	L17	KGSGSGSGSGSGS
197	L18	KQPDEPGGS
198	L19	KELQLEESAAEAQDGELD
199	L20	KTVAAPS
200	L21	KAGGGGSGG
201	L22	KGSGSGSGSGSGSG
202	L23	KQPDEPGGSG
203	L24	KELQLEESAAEAQDGELDG
204	L25	KTVAAPSG
205	L26	AGGGGSGG
206	L27	AGGGGSG
207	L28	GSGSGSGSGSGSG
208	L29	QPDEPGGSG
209	L30	TVAAPSG
210	L31	PSTSTST
211	L32	EIDKPSQ
212	L33	GSGSGSGS
213	L34	GSGSGSGSGS
214	L35	GSGSGSGSGSGS
215	L36	GSGSGSGSGSGSGS
216	L37	GGSGSGSGSGSGS
217	L38	GGSGSGSGSGSGSGSG
218	L39	GSEGSEGSEGSEGSE
219	L40	GGSEGGSE
220	L41	GGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS
221	L42	GGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS
222	L43	GGGGSGGGSGGGSGG
223	L44	GPGPGPG
224	L45	GPGPGPGPGPG
---	L46	GPG
225	L47	PAPAPA
226	L48	PAPAPAPAPAPA
227	L49	PAPAPAPAPAPAPAPAPA

[0263] 本发明的示例性聚乙二醇化抗肌生成抑制素粘附蛋白的SEQ ID NO呈现于表5中。

表5

[0264]

聚乙二醇化抗肌生成抑制素粘附蛋白		
克隆	序列	
	氨基酸序列	核酸序列
ATI-1106 [40K 2-分支 PEG]	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLIS WVSPRGRARYYRITYGETGNS PVQEFTVPGRGSTATISGLKPGV DYTTTVYAVTIYRDGMSHHDPISI NYRTGSGC [修饰] HHHHH H (SEQ ID NO: 228)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCT GGAAGTGGTTGCTGCCACCCACCAGCC TGCTGATCAGCTGGGTTTCTCCGCGTGGT CGTGCTCGATATTACCGCATCACTTACGG CGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCCAG GAGTTCACCTGTGCTTGGTCTGTCTAC AGCTACCATCAGCGGCTTAAACCTGGCG TTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCA CTATCTACCGTGACGGTATGTCTCATCAT GACCAATTTCATTAATTACCGCACAGG TAGCGGTTGCCACCATCACCACCATCAC (SEQ ID NO: 240)

[0265]

聚乙二醇化抗肌生成抑制素粘附蛋白		
克隆	序列	
	氨基酸序列	核酸序列
ATI-1107 [40K 2-分支 PEG]	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLIS WSLPHAGHVNYRITYGETGGN SPVQEFTVPGRGVTATISGLKPG VDYTITVYAVTLTKSQMIHYMPI SINYRTGSGC [修饰] HHHH HH (SEQ ID NO: 229)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCT GGAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCC TGCTGATCAGCTGGTCTCTGCCGCATGCT GGTCATGTGAACATTACCGCATCACTTA CGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTC CAGGAGTTCACGTGCGCTGGTCTGGTGT TACAGCTACCATCAGCGGCCCTAAACCTG GCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCT GTCACCTCTGACTAAATCTCAGATGATCCA TTACATGCCAATTTCCATTAATTACCGCAC AGGTAGCGGTTGCCACCATCACCACCATC AC (SEQ ID NO: 241)
ATI-1266 [40K 2-分支 PEG] ATI-1267 [N-乙基马来酰亚胺]	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLIS WTLPHAGRAHYRITYGETGGN SPVQEFTVPGRGVTATISGLKPG VDYTITVYAVTVTTTSVILYKPI INRTEGSGC [修饰] HHHH HH (SEQ ID NO: 230)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCT GGAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCC TGCTGATCAGCTGGACTTTGCCGCATGCT GGTCGTGCGCACTATTACCGCATCACTTA CGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTC CAGGAGTTCACGTGCGCTGGGCGGGGTGT TACAGCTACCATCAGCGGCCCTAAACCTG GCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCT GTCACGTGTGACGACAACTTCGGTGATCCT TTACAAGCCAATTTCCATTAATTACCGCA CAGAAGGTAGCGGTTGCCACCATCACCAC CATCAC (SEQ ID NO: 242)
ATI-1275 [N-乙基马来酰亚胺] ATI-1276 [40K 2-分支 PEG]	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLIS WYLPYPAHMNYRITYGETGGN SPVQEFTVPGRGLTATISGLKPG VDYTITVYAVTLTKSQLIHIRPIS INRTEGSGC [修饰] HHHH HH (SEQ ID NO: 231)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCT GGAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCC TGCTGATCAGCTGGTACCTCCCGTATCCT GCGCATATGAACATTACCGCATCACTTA CGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTC CAGGAGTTCACGTGCGCTGGGCGGGGTCT GACAGCTACCATCAGCGGCCCTAAACCTG GCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCT GTCACCTCTGACAAAATCTCAGATTCTCCA TCATAGGCCAATTTCCATTAATTACCGCA CAGAAGGTAGCGGTTGCCACCATCACCAC CATCAC (SEQ ID NO: 243)
ATI-1277 [N-乙基马来酰亚胺] ATI-1278 [40K 2-分支 PEG]	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLIS WSLPYAGHLNYYRITYGETGGN SPVQEFTVPGRGVTATISGLKPG VDYTITVYAVTLTKSQLIHYMPI SINYRTEGSGC [修饰] HHH HHH (SEQ ID NO: 232)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCT GGAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCC TGCTGATCAGCTGGTCTCTTCCTTATGCTG GTCATCTAAACTATTACCGCATCACTTAC GGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCC AGGAGTTCACGTGCGCTGGTCTGGTGTG ACAGCTACCATCAGCGGCCCTAAACCTGG CGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGT CACTCTGACTAAGTCTCAGCTGATACATT ACATGCCAATTTCCATTAATTACCGCACA GAAGGTAGCGGTTGCCACCATCACCACCA TCAC (SEQ ID NO: 244)

聚乙二醇化抗肌生成抑制素粘附蛋白		
克隆	序列	
	氨基酸序列	核酸序列
ATI-1310 [free Cys] ATI-1338 [40K 2- 分支 PEG] ATI-1339 [40K 4- 分支 PEG] ATI-1340 [N- 乙基马来酰亚胺] ATI-1341 [20K 双- PEG]	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLIS WTLPHAGRAHYRITYGETGGN SPVQEFTVPGRGVTATISGLKPG VDYTITVYAVTVTTTKVIHYKPI SINYRTEGSGC [修饰] HHH HHH (SEQ ID NO: 233)	ATGGGTGTTAGTGATGTTCCGCGTGATCT GGAAGTTGTTGCAGCAACCCCGACCAGCC TGCTGATTAGCTGGACCCTGCCGCATGCA GGTCGTGCACATTATTATCGTATTACCTAT GGTGAACCCGGTGGTAATAGTCCGGTTCA GGAATTCACCGTTCCGGGTCGTGGTGTTA CCGCAACCATTAGCGGTCTGAAACCGGGT GTTGATTACACCATTACCGTTTATGCAGTT ACCGTTACCACCACCAAAAGTGATTCAATTA TAAACCGATTTCATTAATTACCGCACAG AAGGTAGCGGTTGCCACCATCACCACCAT CAC (SEQ ID NO: 245)
ATI-1359 [40K 2- 分支 PEG]	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLIS WTLPHAGRAHYRITYGETGGN SPVQEFTVPGRGVTATISGLKPG VDYTITVYAVTVTTTKVIHYKPI SINYRTEGSGC [修饰] HHH HHH (SEQ ID NO: 234)	ATGGGTGTTAGTGATGTTCCGCGTGATCT GGAAGTTGTTGCAGCAACCCCGACCAGCC TGCTGATTAGCTGGACCCTGCCGCATGCA GGTCGTGCACATTATTATCGTATTACCTAT GGTGAACCCGGTGGTAATAGTCCGGTTCA GGAATTCACCGTTCCGGGTCGTGGTGTTA CCGCAACCATTAGCGGTCTGAAACCGGGT GTTGATTACACCATTACCGTTTATGCAGTT ACCGTTACCACCACCAAAAGTGATTCAATTA TAAACCGATTTCATTAATTACCGAACAG AAGGTAGCGGTTGC (SEQ ID NO: 246)
ATI-1375 [40K 2- 分支 PEG]	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLIS WDAPRGLARYYRITYGETGGNS PVQEFTVFGRGTTATISGLKPGV DYTITVYAVTIDRDGTRSFDPISI NYRTEGSGC [修饰] HHHH HH (SEQ ID NO: 235)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCT GGAAGTGTTGCTGCCACCCCGACCAGCC TGCTGATCAGCTGGGACGCTCCGAGAGGT CTGGCTCGATATTACCGCATCACTACGG CGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCCAG GAGTTCACTGTGTTCCGGTCGTGGTACCAC AGCTACCATCAGCGGCCCTAAACCTGGCG TTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCA CTATCGACCGTGACGGTACCCGCAGCTTC GACCCAATTTCCATTAATTACCGCACAGA AGGTAGCGGTTGCCACCATCACCACCATC AC (SEQ ID NO: 247)
ATI-1376 [40K 2- 分支 PEG]	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLIS WDAPAGLARYYRITYGETGGNS PVQEFTVVGRGNTATISGLKPGV DYTITVYAVTIFRDGPVTWDPIISI NYRTEGSGC [修饰] HHHH HH (SEQ ID NO: 236)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCT GGAAGTGTTGCTGCCACCCCGACCAGCC TGCTGATCAGCTGGGACGCTCCGGCTGGT CTGGCTCGATATTACCGCATCACTACGG CGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCCAG GAGTTCACTGTGGTCGGTCGTGGTAACAC AGCTACCATCAGCGGCCCTAAACCTGGCG TTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCA CTATCTCCGTGACGGTCCCGTCACCTGG GACCCAATTTCCATTAATTACCGCACAGA AGGTAGCGGTTGCCACCATCACCACCATC AC (SEQ ID NO: 248)

[0266]

聚乙二醇化抗肌生成抑制素粘附蛋白		
序列		
克隆	氨基酸序列	核酸序列
ATI-1377 [40K 2-分支 PEG]	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLIS WDAPKGLARYYRITYGETGGNS PVQEFTVVGRGNTATISGLKPGV DYTTITVYAVTIFRDGPVTWDPISI NYRTEGSGC [修饰] HHHH HH (SEQ ID NO: 237)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCT GGAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCC TGCTGATCAGCTGGGACGCTCCGAAGGGT CTGGCTCGATATTACCGCATCACTTACGG CGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCCAG GAGTTCACTGTGGTCGGTCGTGGTAAACAC AGCTACCATCAGCGGCCTTAAACCTGGCG TTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCA CTATCTTCCGTGACGGTCCCGTCACCTGG GACCCAATTTCCATTAATTACCGCACAGA AGGTAGCGGTTGCCACCATCACCACCATC AC (SEQ ID NO: 249)
ATI-1378 [40K 2-分支 PEG]	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLIS WSLPNPGNAHYRITYGETGGN SPVQEFTVPGRGVTATISGLKPG VDYTTITVYAVTVTDTGFTYKPI INYRTEGSGC [修饰] HHHH HH (SEQ ID NO: 238)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCT GGAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCC TGCTGATCAGCTGGTCTCTGCCGAATCCG GGTAACGCCCATTATTACCGCATCACTTA CGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCT CAGGAGTTCACTGTGCCTGGTCGTGGTGT TACAGCTACCATCAGCGGCCTTAAACCTG GCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCT GTCACTGTTACTGACACAGGTTTCATCAC GTACAAACCAATTTCCATTAATTACCGCA CAGAAGGTAGCGGTTGCCACCATCACCAC CATCAC (SEQ ID NO: 250)
ATI-1379 [40K 2-分支 PEG] ATI-1523 [N-乙基马来酰亚胺]	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLIS WSLPHQGKANYRITYGETGGN SPVQEFTVPGRGVTATISGLKPG VDYTTITVYAVTVTDTGFTYKPI SINYRTEGSGC [修饰] HHHH HHH (SEQ ID NO: 239)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCT GGAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCC TGCTGATCAGCTGGTCTCTGCCGCACCAA GGTAAAGCCAATTATTACCGCATCACTTA CGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCT CAGGAGTTCACTGTGCCTGGTCGTGGTGT TACAGCTACCATCAGCGGCCTTAAACCTG GCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCT GTCACTGTTACTGATACAGGGTACCTCAA GTACAAACCAATTTCCATTAATTACCGCA CAGAAGGTAGCGGTTGCCACCATCACCAC CATCAC (SEQ ID NO: 251)

[0267] 本发明的示例性Fc融合的抗肌生成抑制素粘附蛋白的SEQ ID NO呈现于表6中。

表6

Fc融合的抗肌生成抑制素粘附蛋白					
序列					
克隆	氨基酸序列	N端结构域	接头	C端结构域	核酸序列
PRD-932	EPKSSGSTHTC PPCPAPELLGG SSVFLFPPKPK DTLMISRTPEV TCVVVDVSHED PEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWL	EPKSSGSTHTCP PCPAPELLGGSS VFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNA KTKFREEQYNST YRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKV	GAGGGGSG (SEQ ID NO: 181)	GVSDVPRDLEVVA ATPTSLLISWSLP YAGHLNYYRITYG ETGGNSPVQEFTV PGRGVTATISGLK PGVDYITVYAVT LTKSQLIHYPIS INYRTEI (SEQ ID NO: 282)	GAGCCCAAATCTAGCGGGTC GACTCACACATGCCACCGT GCCCAGCACCTGAACCTCTG GGGGGAAGCTCAGTCTTCCT CTTCCCCCAAAACCAAGG ACACCTCATGATCTCCCGG ACCCCTGAGGTCACATGCGT GGTGGTGGACGTGAGCCACG AAGACCCTGAGGTCAAGTTC

[0270]

Fc融合的抗肌生成抑制素粘附蛋白					
克隆	序列				
	氨基酸序列	N端结构域	接头	C端结构域	核酸序列
	NGKEYKCKVSN KALPAPIEKT SKAKGQPREPQ VYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVE WESNGQPENNY KTTTPVLDSGD SFFLYSKLTV KSRWQQGNVFS CSVMHEALHNH YTQKSLSLSPG AGGGGSGGVSD VPRDLEVVAAT PLSLLISWLP YAGHLNYYRIT YGETGGNSPVQ EFTVPGRGVTA TISGLKPGVDY TITVYAVTLTK SGLIHYMPIST NYRTEI (SEQ ID NO: 252)	SNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDEL KNQVSLTCLV FYPSDIAVEWES NGQPENNYKTT PVLDSDGSEFFLY SKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSL SP (SEQ ID NO: 274)			AACTGGTACGTGGACGGCGT GGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAG TACAACAGCAGTACCGTGT GGTCAGCGTCCCTACCGTCC TGCACCAGGACTGGCTGAAT GGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAGCCCCCATCGAGAAAACC ATCTCCAAGCCAAAGGGCA GCCCCGAGAACACAGGTGT ACACCTGCCCCATCCCGG GATGAGCTGACCAAGAACCA GGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTATCCAGC GACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGA ACAACTACAAGACCACGCCT CCCGTGCTGACTCCGACGG CTCCTTCTTCTCTACAGCA AGCTCACCCTGGACAAGAGC AGGTGGCAGCAGGGGAACGT CTTCTCATGTCTCCGTGATGC ATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAAGAGCCTCTC CCTGTCTCCCGCGCCGGAG GCGGCGGATCCGGTGGAGTT TCTGATGTGCCGCGACCT GGAAGTGGTTGCTGCCACCC CCACCAGCTGCTGATCAGC TGGTCTCTTCTTATGCTGG TCATCTAACTATTACCGCA TCACCTACGGCGAAACAGGA GGCAATAGCCCTGTCCAGGA GTTCACTGTGCTGGTCTGTG GTGTGACAGCTACCATCAGC GGCCCTAAACCTGGCGTTGA TTATACCATCACTGTGTATG CTGTCACTCTGACTAAGTCT CAGCTGATACATTACATGCC AATTTCATTAAATTACCGGA CCGAAATC (SEQ ID NO: 284)
PRD-1171	GVSDVPRDLEV VAATPLSLLIS WTLPHAGRAHY YRITYGETGGN SPVQEFVTPGR GVTATISGLKP GVDYITITVYAV TVTTTKVIHYK PISINYRTEIE PKSSDKHTHCP PCPAPELLGGP SVFLFPPKPKD TLMISRTPEVT CVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGV EVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNK	GVSDVPRDLEV AATPLSLLISWT LPHAGRAHYRI TYGETGGNSPVQ EFTVPGRGVTA ISGLKPGVDYTI TVYAVTVTTKV IHYKPISINYRT EI (SEQ ID NO: 275)	EPKSSD (SEQ ID NO: 182)	KTHCTPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSN KALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVS LTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNY YKTTTPVLDSGD SFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSVMH EALHNHYTQKSL LSPGK (SEQ ID NO: 283)	GCGTGAGCGACGTGCCCCG GGATCTAGAAGTGGTGGCTG CTACCCCAAGCTTGCTG ATCTCTGGACACTGCCTCA CGCTGGCCGGGCTCATTACT ATAGAATTACCTACGGGGAG ACAGGCGGGAACCTCCCGT GCAGGAATTCACCGTGCCTG GAAGGGCGGTGACTGCCACC ATCAGTGGGCTGAAGCCAGG AGTGGACTACACAATTACCG TGTACGCTGTGACTGTGACC ACAACTAAAGTGATCCACTA CAAACCATCTCTATTAATT ATCGGACCGAAATTGAGCCT AAGAGCTCCGACAAAACCCA CACATGCCCACCTGTCCAG CCCCCGAAGTGTGGGCGGC CCTTCAGTCTTCTCTTCCC

[0271]

Fc融合的抗肌生成抑制素粘附蛋白					
克隆	序列				
	氨基酸序列	N端结构域	接头	C端结构域	核酸序列
	ALPAPIEKTIS KAKGQPREPOV YTLPPSRDEL KNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEW ESNGQPENNYK TTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDK SRWQQGNVFS SVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 253)				CCCAAAACCCAAGGACACCC TCATGATCTCCCGGACCCCT GAGGTCACATGCGTGGTGGT GGACGTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAGTTCAACTGG TACGTGGACGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGC CGCGGGAGGAGCAGTACAAC AGCAGGTACCGTGTGGTCAG CGTCCTCACCCTCCTGCACC AGGACTGGCTGAATGGCAAG GAGTACAAGTGCAAGGTCTC CAACAAAGCCCTCCAGCCCC CCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCG AGAACCACAGGTGTACACCC TGCCCCCATCCCGGGATGAG CTGACCAAGAACCAGGTCTCAG CCTGACCTGCTTGGTCAAAG GCTTCTATCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAA TGGGCAGCCGGAGAACCACT ACAAGACCACGCCTCCCGTG TTGGACTCCGACGGCTCCTT CTTCCTCTACAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGGAACGTCTTCTC ATGCTCCGTGATGCATGAGG CTCTGCACAACTACACG CAGAAGAGCCTCTCCCTGTC TCCCGGAAA (SEQ ID NO: 285)
PRD- 1173	GVSDVPRDLEV VAAPTSLIS WTLPHAGRAHY YRITYGETGGN SPVQEFTVPGR GVTATISGLKP GVDTITIVYAV TVTTTKVIHYK PISINYRTEID KHTCPPCPAP ELLGGPSVFLF PPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNA KTKPREQYNS TYRVSVLTVL HQDWLNGKEYK CKVSNKALPAP IEKTISKAKGQ PREPQVYTLPP SRDELTKNQVS LTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQ PENNYKTTTPV LSDSGSFFLYS KLTVDKSRWQQ GNVFSQSMHE ALHNHYTQKSL SLSPGK	GVSDVPRDLEV AATPTSLLISWT LPHAGRAHYRI TYGETGGNSPVQ EFTVPGRGVTAT ISGLKPGVDYTI TVYAVTVTTTKV IHYKPISINYRT EI (SEQ ID NO: 275)	D	KHTCPPCPAP LGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHN AKTKPREQYINST YRVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVS LTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSGDS FFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSQSMH EALHNHYTQKSL LSPGK (SEQ ID NO: 283)	GGCGTGAGCGACGTGCCCCG GGATCTAGAAGTGGTGGCTG CTACCCCCACAAGCTTGCTG ATCTCCTGGACACTGCCTCA CGCTGGCCGGGCTCATTACT ATAGAATTACCTACGGGGAG ACAGGCGGGAACCTCCTCCGT GCAGGAATTCACCGTGCTG GAAGGGGCGTGACTGCCACC ATCAGTGGGCTGAAGCCAGG AGTGGACTACACAATTACCG TGACGCTGTGACTGTGACC ACAACCTAAAGTGATCCACTA CAAACCCATCTCTATTAATT ATCGGACCGAAATTGACAAG ACCCACACATGCCACCTTG TCCAGCCCCCGAGCTGCTGG GCGGCCCTTCAGTCTTCTC TTCCCCCAAAACCAAGGA CACCTCATGATCTCCCGGA CCCCTGAGGTACATGCGTG GTGGTGGACGTGAGCCACGA AGACCTGAGGTCAAGTTCA ACTGGTACGTGGACGGCGTG GAGGTGCATAATGCCAAGAC AAAGCCGCGGGAGGAGCAGT ACAACAGCAGTACCGTGTG GTCAGCGTCTCACCCTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATG GCAAGGAGTACAAGTGAAG

Fc融合的抗肌生成抑制素粘附蛋白					
序列					
克隆	氨基酸序列	N端结构域	接头	C端结构域	核酸序列
	(SEQ ID NO: 254)				GTCTCCAACAAAGCCCTCCC AGCCCCCATCGAGAAAACCA TCTCCAAAGCCAAAGGGCAG CCCCGAGAACACAGGTGTA CACCTGCCCCCATCCCGGG ATGAGCTGACCAAGAACCAG GTCAGCTGACCTGCCTGGT CAAAGGCTTCTATCCCAGCG ACATCGCCGTGGAGTGGGAG AGCAATGGGCAGCCGGAGAA CAACTACAAGACCACGCTC CCGTGTTGGACTCCGACGGC TCCTTCTTCTCTACAGCAA GCTCACCCTGGACAAGAGCA GGTGGCAGCAGGGGAACGTC TTCTCATGCTCCGTGATGCA TGAGGCTCTGCACAACCACT ACACGCAGAAGAGCCTCTCC CTGTCTCCCGGAAA (SEQ ID NO: 286)
PRD-1174	GVSDVPRDLEV VAATPTSLIS WTLPHAGRAHY YRITYGETGGN SPVQEFTVPGR GVTATISGLKP GVDYITITVYAV TVTTTKVIHYK PISINYRTEIE SPKAQASSVPT AQPOAEGLAKE HTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPP KPKDTLMISRT PEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKT KPREQYNSTY RVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCK VSNKALPAPIE KTISKAKGQPR EPQVYTLPPSR DELTKNQVSLT CLVKGFYPSDI AVEWESNGQPE NNYKTTTPVLD SDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGN VFSCSVMEAL HNHYTQKSLSL SPGK (SEQ ID NO: 255)	GVSDVPRDLEV AATPTSLISWT LPHAGRAHYRI TYGETGGNSPVQ EFTVPGRGVTAT ISGLKPGVDYTI TVYAVTVITTKV IHYKPISINYRT EI (SEQ ID NO: 275)	ESPKAQASS VPTAQPAE GLA (SEQ ID NO: 183)	KTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSN KALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVS LTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPEHN YKTTTPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO: 283)	GGCGTGAGCGACGTGCCCGG GGATCTAGAAAGTGGTGGCTG CTACCCCCACAAGCTTGCTG ATCTCTGGACACTGCCTCA CGCTGGCCGGGCTCATTACT ATAGAATTACCTACGGGAG ACAGCGGGGAACCTCTCCCGT GCAGGAATTACCGTGCTG GAAGGGCGGTGACTGCCACC ATCAGTGGGCTGAAGCCAGG AGTGGACTACACAATTACCG TGACGCTGTGACTGTGACC ACAATAAAGTGATCCACTA CAAACCCATCTCTATTAATT ATCGGACCGAAATTGAGTCT CCAAAGGCTCAGGCCAGCTC CGTGCTTACGCTCAGCCAC AGGCTGAGGGCTGGCTAAG ACCCACACATGCCCCCTTG TCCAGCTCCCGAAGTGTGG GCGGGCCTTCAGTCTTCTCT TTCCCCCAAAACCAAGGA CACCTCATGATCTCCCGGA CCCCGTGAGGTACATGCGTG GTGGTGACGTGAGCCACGA AGACCTGAGGTCAAGTTCA ACTGGTACGTGGACGGCGTG GAGGTGCATAATGCCAAGAC AAAGCCGCGGGAGGAGCAGT ACAACAGCACGTACCGTGTG GTCAGCGTCTCACCGTCTCT GCACCAGGACTGGCTGAATG GCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTCTCCAACAAAGCCCTCCC AGCCCCCATCGAGAAAACCA TCTCCAAAGCCAAAGGGCAG CCCCGAGAACACAGGTGTA CACCTGCCCCCATCCCGGG ATGAGCTGACCAAGAACCAG GTCAGCTGACCTGCCTGGT CAAAGGCTTCTATCCCAGCG ACATCGCCGTGGAGTGGGAG

[0272]

Fc融合的抗肌生成抑制素粘附蛋白					
序列					
克隆	氨基酸序列	N端结构域	接头	C端结构域	核酸序列
					AGCAATGGGCAGCCGGAGAA CAACTACAAGACCACGCCTC CCGTGTGGACTCCGACGGC TCCTTCTTCTCTACAGCAA GCTCACCCTGGACAAGAGCA GGTGGCAGCAGGGGAACGTC TTCTCATGCTCCGTGATGCA TGAGGCTCTGCACAACCACT ACACGCAGAAGAGCCTCTCC CTGTCTCCCGGAAA (SEQ ID NO: 287)
PRD-1175	DKTHTCPKCPA PELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHN AKTKPREEQYN STYRVVSVLTV LHQDWLNGKEY KCKVSNKALPA PIEKTISKAKG QPREPQVYTLF PSRDELTKNQV SLTCLVKGFPY SDIAVEWESNG QPENNYKTPP VLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQ QGNVFCVSMH EALHNHYTQKS LSLSPGAGGGG SGGVSDVPRDL EVVAATPTSL ISWTLPHAGRA HYYRITYGETG GNSPVQEFVTP GRGVTATISGL KPGVDYITIVY AVTVTTTKVIH YKPISINYRTE I (SEQ ID NO: 256)	DKTHTCPKCPA ELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVD GVEVHNARTKPR EEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLF PSRDELTKNQVS LTCLVKGFPYPSD IAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHY TQKSLSLSP (SEQ ID NO: 276)	GAGGGGSG (SEQ ID NO: 181)	GVSDVPRDLEVVA ATPTSLISWTLF HAGRAHYRITYG ETGGNSPVQEFV PGRGVTATISGLK PGVDYITIVYAVT VTTTKVIHYKPIS INYRTEI (SEQ ID NO: 275)	GACAAAACCTCACATGCCC ACCGTGCCCAGCACCTGAAC TCCTGGGGGACCGTCAGTC TTCTCTTCCCCCAAAACC CAAGGACACCTCATGATCT CCGGACCCCTGAGGTCACA TGGTGGTGGTGGACGTGAG CCACGAAGACCCCTGAGGTCA AGTTCAACTGGTACGTGGAC GCGGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGG AGCAGTACAAACAGCAGTAC CGTGTGGTCAGCGTCTCAC CGTCTGCAACAGGACTGGC TGAATGGCAAGGAGTACAAG TGCAAGGTCTCCAACAAAGC CCTCCAGCCCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAA GGGCAGCCCGGAGAACCA GGTGTACACCCCTGCCCCAT CCGGGGATGAGCTGACCAAG AACCAGGTACGCTGACCTG CCTGGTCAAAGGCTTCTATC CCAGCGACATCGCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCC GGAGAACAACTACAAGACCA CGCCTCCCGTGTGGACTCC GACGGCTCCTTCTCTCTA CAGCAAGCTACCGTGGACA AGAGCAGGTGGCAGAGGGG AACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACA ACCACTACACGCAGAAGAGC CTCTCCCTGTCTCCCGGCGC CGGAGGCGGGGATCCGGTG GCGTGTCCGACGTGCCCGG GATCTAGAAGTGGTGGCTGC TACCCCAACAAGCTTGCTGA TCTCTGGACACTGCCTCAC GCTGGCCGGGCTCATTACTA TAGAATTACCTACGGGGAGA CAGGCGGGAACCTCTCCCGTG CAGGAATTCACCGTGCTGG AAGGGCGTGACTGCCACCA TCAGTGGGTGAAGCCAGGA GTGGACTACAAATTACCGT GTACGCTGTGACTGTGACCA CAACTAAAGTGATCCACTAC AAACCCATCTCTATTAATTA TCGGACCGAAATC (SEQ ID NO: 288)

[0273]

Fc融合的抗肌生成抑制素粘附蛋白					
序列					
克隆	氨基酸序列	N端结构域	接头	C端结构域	核酸序列
PRD-1177	DKTHTCPPCPA PELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKF NWKVDGVEVHN AKTKPREEQYN STYRVVSVLTV LHQDWLNGKEY KCKVSNKALPA PIEKTISKAKG QPREPQVYTLF PSRDELTKNQV SLTCLVKGFPY SDIAVEWESNG QPENNYKTPP VLDSGDSFFLY SKLTVDKSRWQ QGNVFSCVMH EALHNHYTQKS LSLSPQLLEE SAAEAQDGELD GVSDVPRDLEV VAATPTSLIS WTLPHAGRAHY YRITYGETGGN SPVQEFTVPGR GVTATISGLKP GVDYTIITVYAV TVTTTKVIHYK PISINYRTEI (SEQ ID NO: 257)	DKTHTCPPCPA ELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSH EDPEVKFNNWYVD GVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLF PSRDELTKNQVS LTCLVKGFPYPSD IAVEWESNGQPE NNYKTPPVLDSD DGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHY TQKSLSLSP (SEQ ID NO: 276)	ELQLEESAA EAQDGELD (SEQ ID NO: 184)	GVSDVPRDLEVVA ATPTSLISWTLF HAGRAHYRITYG ETGGNSPVQEFTV PGRGVTATISGLK PGVDYTIITVYAVT VTTTKVIHYKPIS INYRTEI (SEQ ID NO: 275)	GACAAAACCTCACACATGCCC ACCGTGCCCGAGCACCTGAAC TCCTGGGGGGACCGTCAGTC TTCCTCTTCCCCCAAAACC CAAGGACACCTCATGATCT CCCGGACCCCTGAGGTACACA TGCGTGGTGGTGGACGTGAG CCACGAAGACCTGAGGTCA AGTTCAACTGGTACGTGGAC GGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGG AGCAGTACAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCTCAC CGTCTGTGCACAGGACTGGC TGAATGGCAAGGAGTACAAG TGCAAGGTCTCCAACAAAGC CCTCCAGCCCCCATCGAGA AAACCATCTCCAAGCCAA GGGCAGCCCCGAGAACCA GGTGTACACCTGCCCCCAT CCCGGATGAGCTGACCAAG AACCAGGTGACGCTGACCTG CCTGGTCAAAGGCTTCTATC CCAGCGACATCGCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGAGCC GGAGAACAACTACAAGACCA CGCCTCCCGTGTGCTGACTCC GACGGCTCCTTCTTCTCTA CAGCAAGCTCACCCTGGACA AGAGCAGGTGGCAGCAGGGG AACGCTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACA ACCACTACACGCAGAAGAGC CTCTCCCTGTCTCCCGAGCT GCAGCTGGAGGAAAGCGCCG CTGAGGCTCAGGACGAGAA CTGGATGGCGTGAGCGACGT GCCACGGGATCTAGAAGTGG TGGCTGCTACCCCCACAAGC TTGCTGATCTCCTGGACACT GCCTCAGCTGGCCGGGCTC ATTACTATAGAATTACCTAC GGGAGACAGGCGGGAATC TCCCGTGACGGAATTCACCG TGCTGGAAGGGCGTGACT GCCACCATCAGTGGGCTGAA GCCAGGAGTGGACTACACAA TTACCGTGTACGCTGTGACT GTGACCACAATAAGTGAT CCACTACAAACCATCTCTA TTAATTATCGGACCGAAATT (SEQ ID NO: 289)

[0274]

Fc融合的抗肌生成抑制素粘附蛋白					
序列					
克隆	氨基酸序列	N端结构域	接头	C端结构域	核酸序列
PRD-1178	DKHTCPCPPA PELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHN AKTKPREEQYN STYRVVSVLTV LHQDWLNGKEY KCKVSNKALPA PIEKTISKAKG QPREPQVYTLF PSRDELTKNQV SLTCLVKGFPY SDIAVEWESNG QPENNYKTTTP VLDSGSGFFLY SKLTVDKSRWQ QGNVFSQSVMH EALHNHYTQKS LSLSPGQDEP GGSGVSDVPRD LEVVAATPTSL LISWTLPHAGR AHYYRITYGET GGNSPVQEFTV PGRGVTATISG LKPGVDYTTIV YAVTVTTTKVI HYKPISINYRT EI (SEQ ID NO: 258)	DKHTCPCPPA ELLGGPSVFLF PKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVD GVEVHNNAKTKPR EEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAK QPREPQVYTLF PSRDELTKNQVS LTCLVKGFPYPSD IAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHY TQKSLSLSP (SEQ ID NO: 276)	GQPDEPGGS (SEQ ID NO: 185)	GVSDVPRDLEVVA ATPTSLISWTLF HAGRAHYRITYG ETGGNSPVQEFTV PGRGVTATISGLK PGVDYTTITVYAVT VTTTKVIHYKPIS INYRTEI (SEQ ID NO: 275)	GACAAACTCACACATGCCG ACCGTGCCAGCACCTGAAC TCCTGGGGGACCGTCAGTC TTCTCTTCCCCCAAACC CAAGGACACCCCTCATGATCT CCCGGACCCCTGAGGTCACA TGCGTGGTGGTGGACGTGAG CCACGAAGACCCCTGAGGTCA AGTTCAACTGGTACGTGGAC GGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGG AGCAGTACAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCAC CGTCCTGCACACGAGGACTGGC TGAAATGGCAGGAGTACAAG TGCAAGGTCTCCAACAAAGC CCTCCAGCCCCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAA GGCAGACCCCGAGAACCA GGGTGACACCCCTGCCCCAT CCCGGGATGAGCTGACCAAG AACCAGGTGAGCTGACCTG CCTGGTCAAAGGCTTCTATC CCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCC GGAGAACAATAACAGACCA CGCTCCCGTGTGCTGACTCC GACGGCTCCTTCTTCTCTA CAGCAAGCTCACCGTGGACA AGAGCAGGTGGCAGCAGGGG AAGCTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACA ACCACTACACGACAGAGAGC CTCTCCCTGTCTCCCGGCCA GCCGACGAGCCTGGCGGGA GCGGCGTGAGCGACGTGCCA CGGGATCTAGAAAGTGGTGGC TGCTACCCCCACAAGCTTGC TGATCTCTGGACACTGCCT CACGCTGGCCGGGCTCATT CTATAGAATTACCTACGGGG AGACAGGCGGGAATCTCCC GTGCAGGAATTCACCGTGCC TGGAAGGGGCGTGACTGCCA CCATCAGTGGGCTGAAGCCA GGAGTGACTACACAATTAC CGTGTACGCTGTGACTGTGA CCACAATAAAGTGATCCAC TACAAACCATCTCTATTAA TTATCGGACCGAAATT (SEQ ID NO: 290)
PRD-1180	DKHTCPCPPA PELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHN AKTKPREEQYN STYRVVSVLTV LHQDWLNGKEY KCKVSNKALPA PIEKTISKAKG QPREPQVYTLF	DKHTCPCPPA ELLGGPSVFLF PKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVD GVEVHNNAKTKPR EEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAK QPREPQVYTLF	GGSGSGSGS (SEQ ID NO: 186)	GVSDVPRDLEVVA ATPTSLISWTLF HAGRAHYRITYG ETGGNSPVQEFTV PGRGVTATISGLK PGVDYTTITVYAVT VTTTKVIHYKPIS INYRTEI (SEQ ID NO: 275)	GACAAACTCACACATGCCG ACCGTGCCAGCACCTGAAC TCCTGGGGGACCGTCAGTC TTCTCTTCCCCCAAACC CAAGGACACCCCTCATGATCT CCCGGACCCCTGAGGTCACA TGCGTGGTGGTGGACGTGAG CCACGAAGACCCCTGAGGTCA AGTTCAACTGGTACGTGGAC GGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGG

[0275]

[0276]

Fc融合的抗肌生成抑制素粘附蛋白					
序列					
克隆	氨基酸序列	N端结构域	接头	C端结构域	核酸序列
	QPREPQVYTLF PSRDELTKNQV SLTCLVKGFYP SDIAVEWESNG QPENNYKTTTP VLDSGDSFFLY SKLTVDKSRWQ QGNVFSCVMH EALHNHYTQKS LSLSPGSGSGS SGSGSGSGVSD VPRDLEVVAAT PTSLISWTLF HAGRAHYRIT YGETGGNSPVQ EFTVPGRGVTA TISGLKPGVDY TITVYAVTVTT TKVIHYKPISI NYRTEI (SEQ ID NO: 259)	PSRDELTKNQV LTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHY TQKSLSLSP (SEQ ID NO: 276)			AGCAGTACAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCAC CGTCCTGCACACGAGGACTGGC TGAATGGCAAGGAGTACAAG TGCAAGGTCTCCAACAAAGC CCTCCAGCCCCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAA GGGCAGCCCCGAGAACACACA GGTGATACACCTGCCCCCAT CCCGGGATGAGCTGACCAAG AACCAGGTCAGCCTGACCTG CCTGGTCAAAGGCTTCTATC CCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCC GGAGAACAACCTACAAGACCA CGCCTCCCGTGCTGGACTCC GACGGCTCCTTCTTCTCTTA CAGCAAGCTCACCGTGGACA AGAGCAGGTGGCAGCAGGGG AACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACA ACCACTACACGAGAAGAGC CTCTCCCTGTCTCCCGCGG CAGCGGGTCTGGATCTGGCA GTGGGAGCGGCTCTGGCGTG AGCGACGTGCCACGGGATCT AGAAGTGGTGGCTGCTACCC CCACAAGCTTGCTGATCTCC TGGACACTGCCTCACGCTGG CCGGGCTCATTACTATAGAA TTACCTACGGGGAGACAGGC GGGAACCTCTCCCGTGCAGGA ATTACCGTGCCTGGAAGGG GCGTGACTGCCACCATCAGT GGGCTGAAGCCAGGAGTGGA CTACACAATTACCGTGTACG CTGTGACTGTGACCACAACT AAAGTGATCCACTACAAACC CATCTCTATTAATTATCGGA CCGAAATT (SEQ ID NO: 291)
PRD-1284	DKHTCPPCPA PELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKF NWWYDGVVHN AKTKPREEQYN STYRVVSVLTV LHQDWLNGKEY KCKVSNKALPA PIEKTISKAKG QPREPQVYTLF PSRDELTKNQV SLTCLVKGFYP SDIAVEWESNG QPENNYKTTTP VLDSGDSFFLY SKLTVDKSRWQ QGNVFSCVMH EALHNHYTQKS LSLSPQLLEE	DKHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSH EDPEVKFHWYVD GVEVHNATKPR EEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLF PSRDELTKNQV LTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHY TQKSLSLSP (SEQ ID NO: 276)	ELQLEESAA EAQDGELD (SEQ ID NO: 184)	GVSDVPRDLEVVA ATPTSLISWDAP RGLARYRITYGE TGGNSPVQEFTVF GRGTTATISGLKP GVDYTTITVYAVTI DRDGTFSFDPISI NYRTEI (SEQ ID NO: 277)	GACAAAACCTACACATGCC ACCGTGCCAGCACCTGAAC TCCTGGGGGACCGTCAGTC TTCCTCTTCCCCCAAAACC CAAGGACACCCTCATGATCT CCCGGACCCCTGAGGTCACA TGCGTGGTGGTGGACGTGAG CCACGAAGACCCTGAGGTCA AGTTCAACTGGTACGTGGAC GGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGG AGCAGTACAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCAC CGTCCTGCACACGAGGACTGGC TGAATGGCAAGGAGTACAAG TGCAAGGTCTCCAACAAAGC CCTCCAGCCCCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAA GGGCAGCCCCGAGAACACACA GGTGATACACCTGCCCCCAT CCCGGGATGAGCTGACCAAG

[0277]

Fc融合的抗肌生成抑制素粘附蛋白					
序列					
克隆	氨基酸序列	N端结构域	接头	C端结构域	核酸序列
	SAAEAQDGELD GVSDVPRDLEV VAATPTSLIS WDAPRGLARYY RITYGETGGNS PVQEFTVFGRG TTATISGLKPG VDYITITVYAVT IDRDGTRSFDP ISINYRTEI (SEQ ID NO: 260)				AACCAGGTCAGCCTGACCTG CCTGGTCAAAGGCTTCTATC CCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCC GGAGAACAACCTACAAGACCA CGCCTCCCGTGCTGGACTCC GACGGCTCCTTCTTCTCTA CAGCAAGCTCACCGTGGACA AGAGCAGGTGGCAGCAGGGG AACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACA ACCACTACACGCAGAAGAGC CTCTCCCTGTCTCCCGAGCT GCAGCTGGAGGAAAGCGCCG CTGAGGCTCAGGACGGAGAA CTGGATGGCGTGAGCGACGT GCCACGGGATCTAGAAGTGG TGGCTGCTACCCCCACAAGC TTGCTGATCAGCTGGGACGC TCCGAGAGGTCTGGCTCGAT ATTACCGCATCACTTACGGC GAAACAGGAGGCAATAGCCC TGTCAGGAGTTCACTGTGT TCGGTCGTGGTACCACAGCT ACCATCAGCGGCCTTAAACC TGGCGTTGATTATACCATCA CTGTGTATGCTGTCACTATC GACCGTGACGGTACCCGCAG CTTGACCCCAATTTCCATT ATTACCGGACCGAAATT (SEQ ID NO: 292)
PRD-1285	DKTHTCPPCPA PELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPVTCVVV DVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHN AKTKPREEQYN STYRVVSVLTV LHQDWLNGKEY KCKVSNKALPA PIEKTISKARG QPREPQVYTL PSRDELTKNQV SLTCLVKGFP SDIAVEWESNG QPENNYKTTTP VLDSGSGFFLY SKLTVDKSRWQ QGNVFSQSVMH EALHNHYTQKS LSLSPQLLEE SAAEAQDGELD GVSDVPRDLEV VAATPTSLIS WDAPAGLARYY RITYGETGGNS PVQEFTVFGRG NTATISGLKPG VDYITITVYAVT IFRDGPVTWDP ISINYRTEI (SEQ ID NO:	DKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVD GVEVHNATKPR EEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAK GQPREPQVYTL PSRDELTKNQVS LTCLVKGFPSPD IAVEWESNGQPE HNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHY TQKSLSLSP (SEQ ID NO: 276)	ELQLEESAA EAQDGELD (SEQ ID NO: 184)	GVSDVPRDLEVVA ATPTSLISWDAP AGLARYYRITYGE TGGNSPVQEFTVV GRGNTATISGLKP GVDYITITVYAVTI FRDGPVTWDPISI NYRTEI (SEQ ID NO: 278)	GACAAAACCTACACATGCCC ACCGTGCCAGCAGCTGAAC TCCTGGGGGAGCCGTCAGTC TTCTCTTCCCTCCAAAACC CAAGGACACCTCATGATCT CCGGACCCCTGAGGTCACA TCGTGGTGGTGGACGTGAG CCACGAAGACCTGAGGTCA AGTTCAACTGGTACGTGGAC GGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGG AGCAGTACACACGACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCTCAC CGTCTGCACACGAGGACTGGC TGAATGGCAAGGAGTACAAG TGCAAGGTCTCCAACAAAGC CCTCCAGCCCCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAA GGGCAGCCCCGAGAACACCA GGTGTACACCTGCCCCCAT CCGGGATGAGCTGACCAAG AACCAGGTCAGCCTGACCTG CCTGGTCAAAGGCTTCTATC CCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCC GGAGAACAACCTACAAGACCA CGCCTCCCGTGCTGGACTCC GACGGCTCCTTCTTCTCTA CAGCAAGCTCACCGTGGACA AGAGCAGGTGGCAGCAGGGG AACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACA

Fc融合的抗肌生成抑制素粘附蛋白					
序列					
克隆	氨基酸序列	N端结构域	接头	C端结构域	核酸序列
	261)				ACCACTACACGCAGAGAGC CTCTCCCTGTCTCCCGAGCT GCAGCTGGAGGAAAGCGCCG CTGAGGCTCAGGACGGAGAA CTGGATGGCGTGAGCGACGT GCCACGGGATCTAGAAGTGG TGGCTGCTACCCCAACAAGC TTGCTGATCAGCTGGGACGC TCCGGCTGGTCTGGCTCGAT ATTACCGCATCACTTACGGC GAAACAGGAGGCAATAGCCC TGTCAGGAGTTCACTGTGG TCGGTGCTGGTAACACAGCT ACCATCAGCGGCTTAAACC TGGCGTTGATTATACCATCA CTGTGTATGCTGTCACTATC TTCCGTGACGGTCCCGTCAC CTGGGACCCAAATTTCCATTA ATTACCGGACCGAAATT (SEQ ID NO: 293)
PRD-1286	DKHTCPCPCPA PELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHN AKTKPREEQYN STYRVVSVLTV LHQDWLNGKEY KCKVSNKALPA PIEKTISKAKG QPREPQVYTLF PSRDELTKNQV SLTCLVKGFPY SDIAVEWESNG QPENNYKTTPP VLDSGGSFFLY SKLTVDKSRWQ QGNVFSQVMH EALHNNHYTQKS LSLSPQLLEE SAAEAQDGELD GVSDVPRDLEV VAATPTSLNIS WDAPKGLARYY RITYGETGNS PVQEFTVVGRG NTATISGLKPG VDYTITVYAVT IFRDGPVTWDP ISINYRTEI (SEQ ID NO: 262)	DKHTCPCPCPA ELLGGPSVFLF PKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSH EDPEVKFHWYVD GVEVHNATKPR EEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLF PSRDELTKNQVS LTCLVKGFPYSD IAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDG DGSFFLYSKLTV DKSRWQQGHVFS CSVMHEALHNNHY TQKSLSLSP (SEQ ID NO: 276)	ELQLEESAA EAQDGELD (SEQ ID NO: 184)	GVSDVPRDLEVVA ATPTSLNISWDAP KGLARYRITYGE TGGNSPVQEFTVV GRGNTATISGLKP GVDYITITVYAVTI FRDGPVTWDPISI NYRTEI (SEQ ID NO: 279)	GACAAAACCTCACACATGCCC ACCGTGCCCAGCACCTGAAC TCCTGGGGGAGCCGTCAGTC TTCCTCTTCCCCCAAAACC CAAGGACACCCCTCATGATCT CCCGGACCCCTGAGGTCA TCGCTGGTGGTGGACGTGAG CCACGAAGACCCCTGAGGTCA AGTTCAACTGGTACGTGGAC GGCCTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGG AGCAGTACAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAAGCGTCTCAC CGTCCCTGCACAGGACTGGC TGAATGGCAAGGAGTACAAG TGCAAGGTCTCCAACAAGC CCTCCAGCCCCCATCGAGA AAACCATCTCCAAGCCAAA GGGCAGCCCCGAGAACACCA GGTGTACACCCCTGCCCCAT CCGGGGATGAGCTGACCAAG AACCAGGTCAAGCTGACCTG CCTGGTCAAAGGCTTCTATC CCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGAGCC GGAGAACAACTACAAGACCA CGCCTCCCGTGTGGACTCC GACGGCTCCTTCTTCTCTA CAGCAAGCTCACCCTGGACA AGAGCAGGTGGCAGCAGGGG AACGCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACA ACCACTACACGCAGAGAGC CTCTCCCTGTCTCCCGAGCT GCAGCTGGAGGAAAGCGCCG CTGAGGCTCAGGACGGAGAA CTGGATGGCGTGAGCGACGT GCCACGGGATCTAGAAGTGG TGGCTGCTACCCCAACAAGC TTGCTGATCAGCTGGGACGC TCCGAAGGGTCTGGCTCGAT ATTACCGCATCACTTACGGC

[0278]

Fc融合的抗肌生成抑制素粘附蛋白					
序列					
克隆	氨基酸序列	N端结构域	接头	C端结构域	核酸序列
					GAAACAGGAGGCAATAGCCC TGTCAGGAGTTCACTGTGG TCGGTCGTGGTAACACAGCT ACCATCAGCGGCCTTAAACC TGGCGTTGATTATACCATCA CTGTGTATGCTGTCACTATC TTCCGTGACGGTCCCGTCAC CTGGGACCCAATTTCCATTA ATTACCGGACCGAAATT (SEQ ID NO: 294)
PRD-1287	DKHTCPCPA PELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHN AKTKPREEQYN STYRVVSVLTV LHQDWLNGKEY KCKVSNKALPA PIEKTISKAKG QPREPQVYTLF PSRDELTKNQV SLTCLVKGFPY SDIAVEWESNG QPENNYKTTTP VLDSGDSFFLY SKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMH EALHNHYTQKS LSLSPQLLEE SAAEAQDGELD GVSDVPRDLEV VAATPTSLIS WSPNPNHAY YRITYGETGGN SPVQEFVTPGR GVTATISGLKP GVDTITVYAV TVIDTGFITYK PISINRYTEI (SEQ ID NO: 263)	DKHTCPCPAP ELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVD GVEVHNARKPR EEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLF PSRDELTKNQVS LTCLVKGFPYSD IAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHY TQKSLSLSP (SEQ ID NO: 276)	ELQLEESAA EAQDGELD (SEQ ID NO: 184)	GVSDVPRDLEV ATPTSLISWSP NPNHAYRITYG ETGGNSPVQEFV PGRGVTATISGLK PGVDYITVYAVT VIDTGFITYKPIS INRYTEI (SEQ ID NO: 280)	GACAAAACACACATGCCC ACCGTGCCAGCACCTGAAC TCCTGGGGGACCGTCAGTC TTCCCTCTTCCCCCAAAACC CAAGGACACCTCATGATCT CCCGGACCCCTGAGGTCACA TGCGTGGTGGTGGACGTGAG CCACGAAGACCTGAGGTCA AGTTCAACTGGTACGTGGAC GGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGG AGCAGTACACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCTCAC CGTCTGACACAGGACTGGC TGAATGGCAAGGAGTACAAG TGCAAGGTCTCCAACAAAGC CCTCCAGCCCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAA GGGACGCCCCGAGAACACA GGGTGTACACCTGCCCCAT CCCGGGATGAGCTGACCAAG AACCAGGTCAGCCTGACCTG CCTGGTCAAAGGCTTCTATC CCAGCGACATCGCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCC GGAGAACAACTACAGACCA CGCTCCCGTGCTGGACTCC GACGGCTCCTTCTTCTCTA CAGCAAGCTCACCGTGGACA AGAGCAGGTGGCAGAGGGG AACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACA ACCACTACACGAGAAGAGC CTCTCCCTGTCTCCCGAGCT GCAGCTGGAGGAAAGCGCCG CTGAGGCTCAGGACGGAGAA CTGGATGGCGTGAGCGACGT GCCACGGGATCTAGAAGTGG TGGCTGCTACCCCAACAAG TTGCTGATCAGCTGGTCTCT GCCGAATCCGGGTAAAGCCC ATTATTACCGCATCACTTAC GGCGAAACAGGAGGCAATAG CCCTGTCCAGGAGTTCACTG TGCCTGGTCTGGTGTACACA GCTACCATCAGCGGCTTAA ACCTGGCGTTGATTATACCA TCACTGTGTATGCTGTCACT GTTACTGACACAGGTTTCAT CACGTACAAACCAATTTCCA TTAATTACCGGACCGAAATT (SEQ ID NO: 295)

[0279]

Fc融合的抗肌生成抑制素粘附蛋白					
序列					
克隆	氨基酸序列	N端结构域	接头	C端结构域	核酸序列
PRD-1288	DKHTCPCPA PELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKF NWDVGDVEVHN AKTKPREEQYN STYRVVSVLTV LHQDWLNGKEY KCKVSNKALPA PIEKTISKAKG QPREPQVYTLF PSRDELTKNQV SLTCLVKGFPY SDIAVEWESNG QPEMNYKTTTP VLDSGDSFFLY SKLTVDKSRWQ QGNVFCSCVMH EALHNHYTQKS LSLSPQLLEE SAAEAQDGELD GVSDVPRDLEV VAATPTSLIS WSLPHQGKANY YRITYGETGGN SPVQEFTVPGR GVTATISGLKP GVDYITITVYAV TVTDGTYLKYK PISINYRTEI (SEQ ID NO: 264)	DKHTCPCPA ELLGGPSVFLP PKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLF PSRDELTKNQVS LTCLVKGFPYPSD IAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHY TQKSLSLSP (SEQ ID NO: 276)	ELQLEESAA EAQDGELD (SEQ ID NO: 184)	GVSDVPRDLEV VAATPTSLISW SLP HQQKANYRITYG ETGGNSPVQEFTV PGRGVTATISGLK PGVDYITITVYAVT VTDGTYLKYKPI S INYRTEI (SEQ ID NO: 281)	GACAAACTCACATGCC ACCGTGCCAGCACCTGAAC TCCTGGGGGACCGTCAGTC TTCCTCTCCCCCAAACC CAAGGACACCTCATGATCT CCCGGACCCTGAGGTCACA TGCGTGGTGGTGGACGTGAG CCACGAAGACCCTGAGGTCA AGTTCAACTGGTACGTGGAC GGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGG AGCAGTACACAGCACGTAC CGTGTGGTCAAGCTCCTCAC CGTCTGCACCAAGGACTGGC TGAATGGCAAGGAGTACAAG TGCAAGGTCTCCAAACAAGC CTCCAGCCCGCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAA GGGAGCCCGAGAACACACA GGGTACACCTGCCCCCAT CCCGGATGAGCTGACCAAG AACCAGGTGAGCTGACCTG CCTGGTCAAAGGCTTCTATC CCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGAGCC GGAGAACAACTACAAGACCA CGCTCCCGTGCTGGACTCC GACGGCTCCTTCTCTCTA CAGCAAGCTCACCGTGGACA AGAGCAGGTGGCAGCAGGGG AACGCTCTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACA ACCACTACAGCAGAGAGAGC CTCTCCCTGTCTCCGAGCT GCAGCTGGAGGAAAGCGCCG CTGAGGCTCAGGACGGAGAA CTGGATGGCTGAGCGACGT GCCACGGGATCTAGAAGTGG TGGCTGCTACCCCCACAAGC TTGCTGATCAGCTGGTCTCT GCCGCACCAAGGTAAAGCCA ATTATTACCGCATCACTTAC GGCGAAACAGGAGGCAATAG CCCTGTCCAGGAGTTCAGTG TGCCTGGTCTGGTGTACA GCTACCATCAGCGGCTTAA ACCTGGCGTTGATTATACCA TCACTGTGTATGCTGTCACT GTTACTGATACAGGTACCT CAAGTACAAACCAATTTCCA TTAATTACCGGACCGAAATT (SEQ ID NO: 296)
PRD-1301	GVSDVPRDLEV VAATPTSLIS WDAPRGLARYY RITYGETGGNS PVQEFTVFGRG TTATISGLKPG	GVSDVPRDLEV AATPTSLISWD APRGLARYYRIT YGETGGNSPVQE FTVFGRTTATI SGLKPGVDYIT	EPKSSD (SEQ ID NO: 182)	KTHTCPCPAPEL LGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNST	GGCGTGAGCGACGTGCCCCG GGATCTAGAAGTGGTGGCTG CTACCCCAAGAGCTTGCTG ATCAGCTGGGACGCTCCGAG AGGTCTGGCTCGATATTACC GCATCACTACGGCGAAACA

[0280]

Fc融合的抗肌生成抑制素粘附蛋白					
序列					
克隆	氨基酸序列	N端结构域	接头	C端结构域	核酸序列
	VDYTIIVYAVT IDRDGTRSFDP ISINYRTEIEP KSSDKTHTCPP CPAPELLGGPS VFLFPPKPKDT LMISRTPEVTC VVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVE VHNAKTKPREE QYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKA LPAPIEKTISK AKGQPREPQVY TLPPSRDELTK NQVSLTCLVKG FYPSPDIAVEWE SNGQPENNYKT TPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKS RWQQGNVFS VMHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 265)	VYAVTIDRDGTR SFDPIISINYRTE I (SEQ ID NO: 277)		YRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSN KALPAIEKTISK AKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVS LTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENN YKTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSR WQQGNVFS EALHNHYTQKSL LSPGK (SEQ ID NO: 283)	GGAGGCAATAGCCCTGTCCA GGAGTTTACATGTGTTCCGGTC GTGGTACCACAGCTACCATC AGCGGCCTTAAACCTGGCGT TGATTATACCATCACTGTGT ATGCTGTCACTATCGACCGT GACGGTACCCGACAGCTCGA CCCAATTTCCATTAAATTACC GGACCGAAATTGAGCCTAAG AGCTCCGACAAAACCCACAC ATGCCACCTTGTCCAGCCC CCGAAGTGTGGGCGGCCCT TCAGTCTTCTCTTCCCCC AAAACCAAGGACACCCCTCA TGATCTCCCGACCCCTGAG GTCACATGCGTGGTGGTGA CGTGAGCCACGAAGACCCGT AGGTCAAGTTCAACTGGTAC GTGGACGGCGTGGAGGTGCA TAATGCCAAGACAAAGCCGC GGGAGGAGCAGTACAACAGC ACGTACCGTGTGGTCAAGCT CCTCACCGTCTGTCCAGAGG ACTGGCTGAATGGCAAGGAG TACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCAGCCCCCA TCGAGAAAACCATCTCCAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGA ACCACAGGTGTACACCTGC CCCCATCCCGGGATGAGCTG ACCAAGAACCAGGTCAAGCT GACCTGCCTGGTCAAAGGCT TCTATCCAGCGACATCGCC GTGGAGTGGGAGAGCAATGG GCAGCCGGAGAACAACTACA AGACCACGCCTCCCGTGTG GACTCCGACGGCTCCTTCTT CCTCTACAGCAAGCTCACC TGACAAAGAGCAGGTGGCAG CAGGGGAACGTCTTCTCATG CTCCGTGATGATGAGGCTC TGACAACCACTACACGCAG AAGAGCCTCTCCCTGTCTCC CGGGAAA (SEQ ID NO: 297)
PRD-1302	GVSDVPRDLEV VAATPTSLIS WDAPAGLARY RITYGETGGNS PVQEFVVGGR NTATISGLKPG VDYTIIVYAVT IFRDGPVTWDP ISINYRTEIEP KSSDKTHTCPP CPAPELLGGPS VFLFPPKPKDT LMISRTPEVTC VVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVE VHNAKTKPREE QYNSTYRVVSV	GVSDVPRDLEV AATPTSLISWD APAGLARYRIT YGETGGNSPVQE FTVVGGRNTATI SGLKPGVDYTI VYAVTIFRDGPV TWDPIISINYRTE I (SEQ ID NO: 278)	EPKSSD (SEQ ID NO: 182)	KHTCPCPAPEL LGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSN KALPAIEKTISK AKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVS LTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENN YKTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSR WQQGNVFS EALHNHYTQKSL	GGCGTGAGCGACGTGCCCCG GGATCTAGAAGTGGTGGCTG CTACCCCCACAAGCTTGCTG ATCAGCTGGGACGCTCCGGC TGGTCTGGCTCGATATTACC GCATCACTTACGGCGAAACA GGAGGCAATAGCCCTGTCCA GGAGTTTACATGTGTTCCGGTC GTGGTAACACAGCTACCATC AGCGGCCTTAAACCTGGCGT TGATTATACCATCACTGTGT ATGCTGTCACTATCTTCCGT GACGGTCCCGTCACCTGGGA CCCAATTTCCATTAAATTACC GGACCGAAATTGAGCCTAAG AGCTCCGACAAAACCCACAC ATGCCACCTTGTCCAGCCC

[0281]

[0282]

Fc融合的抗肌生成抑制素粘附蛋白					
序列					
克隆	氨基酸序列	N端结构域	接头	C端结构域	核酸序列
	LTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKA LPAPIEKTISK AKGQPREPQVY TLPPSRDELTK NQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWE SNGQPENNYKT TPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKS RWQQGNVFSKS VMHEALHNNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 266)			LSPGK (SEQ ID NO: 283)	CCGAAGTGTGGGCGGCCCT TCAGTCTTCCTCTTCCCCC AAAACCCCAAGGACACCTCA TGATCTCCCGGACCCCTGAG GTCACATGCGTGGTGGTGA CGTGAGCCACGAAGACCTG AGGTCAAGTTCAACTGGTAC GTGGACGGCGTGGAGGTGCA TAATGCCAAGACAAAGCCGC GGGAGGAGCAGTACAACAGC ACGTACCGTGTGGTCAGCGT CCTCACCGTCTGCACCAGG ACTGGCTGAATGGCAAGGAG TACAAGTGAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCAGCCCCCA TCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGA ACCACAGGTGTACACCTCTG CCCCATCCCGGATGAGCTG ACCAAGAACCAGGTACAGCT GACCTGCCTGGTCAAAGGCT TCTATCCCAGCGACATCGCC GTGGAGTGGGAGAGCAATGG GCAGCCGGAGAACAACTACA AGACCACGCTCCCGTGTG GACTCCGACGGCTCCTTCTT CCTCTACAGCAAGCTCACCG TGGACAAGAGCAGGTGGCAG CAGGGGAACGTCTTCTCATG CTCCGTGATGCATGAGGCTC TGCACAACCACTACACGAG AAGAGCCTCTCCCTGTCTCC CGGGAAA (SEQ ID NO: 298)
PRD- 1303	GVSDVPRDLEV VAATPTSLIS WDAPKGLARY RITYGETGGNS PVQEFTVVGGR NTATISGLKPG VDYTTIVYAVT IFRDGPVTWDP ISINYRTEIEP KSSDKTHTCPP CPAPELLGGPS VFLFPPKPKDT LMISRTPEVTC VVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVE VHNAKTKPREE QYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKA LPAPIEKTISK AKGQPREPQVY TLPPSRDELTK NQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWE SNGQPENNYKT TPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKS RWQQGNVFSKS	GVSDVPRDLEV AATPTSLISWD APKGLARYRIT YGETGGNSPVQE FTVVGRGNTATI SGLKPGVDYTT VYAVTIFRDGPV TWDPIISINYTE I (SEQ ID NO: 279)	EPKSSD (SEQ ID NO: 182)	KTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVS LTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENH YKTTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSKVMH EALHNNHYTQKSL LSPGK (SEQ ID NO: 283)	GGCGTGAGCGACGTGCCCCG GGATCTAGAAAGTGGTGGCTG CTACCCCCACAAGCTTGCTG ATCAGCTGGGACGCTCCGAA GGGTCTGGCTCGATATTACC GCATCACTTACGGCGAAACA GGAGGCAATAGCCCTGTCCA GGAGTTCAGTGTGGTGGTGC GTGGTAACACAGCTACCATC AGCGGCCTTAAACCTGGCGT TGATTATACCATCACTGTGT ATGCTGTCACTATCTTCCGT GACGGTCCCGTCACCTGGGA CCCAATTTCCATTAATTACC GGACCGAAATTGAGCCTAAG AGCTCCGACAAAACCCACAC ATGCCACCTTGTCCAGCCC CCGAAGTGTGGGCGGCCCT TCAGTCTTCCTCTTCCCCC AAAACCCCAAGGACACCTCA TGATCTCCCGGACCCCTGAG GTCACATGCGTGGTGGTGA CGTGAGCCACGAAGACCTG AGGTCAAGTTCAACTGGTAC GTGGACGGCGTGGAGGTGCA TAATGCCAAGACAAAGCCGC GGGAGGAGCAGTACAACAGC ACGTACCGTGTGGTCAGCGT

Fc融合的抗肌生成抑制素粘附蛋白					
序列					
克隆	氨基酸序列	N端结构域	接头	C端结构域	核酸序列
	VMHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 267)				CCTCACCCTCTGCACCAGG ACTGGCTGAATGGCAAGGAG TACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCAGCCCCCA TCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGA ACCACAGGTGTACACCCTGC CCCCATCCCGGGATGAGCTG ACCAAGAACCAGGTCAGCCT GACCTGCCTGGTCAAAGGCT TCTATCCCAGCGACATCGCC GTGGAGTGGGAGAGCAATGG GCAGCCGGAGAACAACTACA AGACCACGCCTCCCGTGTG GACTCCGACGGCTCCTTCTT CCTCTACAGCAAGCTCACC TGGACAAGAGCAGGTGGCAG CAGGGGAACGTCTTCTCATG CTCCGTGATGCATGAGGCTC TGCACAACCACTACACGCAG AAGAGCCTCTCCCTGTCTCC CGGGAAA (SEQ ID NO: 299)
PRD- 1304	GVSDVPRDLEV VAATPTSLIS WSLPNPGNAHY YRITYGETGGN SPVQEFVTPGR GVTATISGLKP GVDYITIVYAV TVTDGFIYK PISINYTEIE PKSSDKHTCP PCPAPELLGGP SVFLFPPKPKD TLMISRTPEVT CVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGV EVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVS VLTVLHQDNLN GKEYKCKVSNK ALPAPIEKTIS KAKQPREPQV YTLPPSRDEL KNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEW ESNGQPENNYK TTPVLDSDGS FFLYSKLTVDK SRWQQGNVFS SVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 268)	GVSDVPRDLEV AATPTSLISWS LPNPGNAHYRI TYGETGGNSPVQ EFTVPGRGVTAT ISGLKPGVDYTI TVYAVTVDTGF ITYKPISINRT EI (SEQ ID NO: 280)	EPKSSD (SEQ ID NO: 182)	KTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSN KALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVS LTCFLVKGFPYSDI AVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSVSMH EALHNHYTQKSL LSPGK (SEQ ID NO: 283)	GGCGTGAGCGACGTGCCCCG GGATCTAGAGTGGTGGCTG CTACCCCAACAAGCTTGCTG ATCAGCTGGTCTCTGCCGAA TCCGGGTAAAGCCATTATT ACCGCATCACTTACGGCGAA ACAGGAGCAATAGCCCTGT CCAGGAGTTCACGTGCGCTG GTCGTGGTGTACAGCTACC ATCAGCGGCCCTTAAACCTGG CGTTGATTATACCATCACTG TGTATGCTGTCACTGTACT GACACAGGTTTCATCACGTA CAAACCAATTTCCATTAAAT ACCGGACCGAAATTGAGCCT AAGAGCTCCGACAAAACCCA CACATGCCCACCTTGTCCAG CCCCCGAAGTGTGGCGGG CCTTCAGTCTTCTCTTCCC CCCAAAACCAAGGACACCC TCATGATCTCCCGACCCCT GAGGTCAATGCGTGGTGGT GGACGTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAGTTCAACTGG TACGTGGACGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGC CGCGGGAGGAGCAGTACAAC AGCACGTACCGTGTGGTCAG CGTCTCACCCTCCTGCACC AGGACTGGCTGAATGGCAAG GAGTACAAGTGCAAGGTCTC CAACAAAGCCCTCCAGCCCC CCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCG AGAACCACAGGTGTACACCC TGCCCCATCCCGGGATGAG CTGACCAAGAACAGGTCTCAG CCTGACCTGCCTGGTCAAAG GCTTCTATCCAGCGACATC

[0283]

Fc融合的抗肌生成抑制素粘附蛋白					
序列					
克隆	氨基酸序列	N端结构域	接头	C端结构域	核酸序列
					GCCGTGGAGTGGGAGAGCAA TGGGCAGCCGGAGAACAACT ACAAGACCACGCCTCCCGTG TTGGACTCCGACGGCTCCTT CTTCTCTACAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGGAACGTCTTCTC ATGCTCCGTGATGCATGAGG CTCTGCACAACCACTACACG CAGAAGAGCCTCTCCCTGTC TCCCGGAAA (SEQ ID NO: 300)
PRD-1305	GVSDVPRDLEV VAATPTSLIS WSLPHQGKANY YRITYGETGGN SPVQEFVTPGR GVTATISGLKP GVDYITIVYAV TVIDTGYLKYK PISINYRTEIE PKSSDKHTTCP PCPAPELLGGP SVFLFPPKPKD TLMISRTPEVT CVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGV EVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLN GKEYKCKVSHK ALPAPIEKTIS KAKGQPREPQV YTLPPSRDELT KNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEW ESNGQPENNYK TTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDK SRWQQGNVFS SVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 269)	GVSDVPRDLEV AATPTSLISWS LPHQGKANYRI TYGETGGNSPVQ EFTVPGRGVTAT ISGLKPGVDYTI TVYAVTVDTGY LKYKPISINYRT EI (SEQ ID NO: 281)	EPKSSD (SEQ ID NO: 182)	KTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSN KALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVS LTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENH YKTTTPVLDSGDS FFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSVSMH EALHNHYTQKSL LSPGK (SEQ ID NO: 283)	GGCGTGAGCGACGTGCCCGG GGATCTAGAGTGGTGGCTG CTACCCCCACAAGCTTGCTG ATCAGCTGGTCTCTGCCGCA CCAAGGTAAGGCCAATTATT ATCCGATCACTTACGGCGAA ACAGGAGGCAATAGCCCTGT CCAGGAGTTCACTGTGCCTG GTCGTGGTGTACAGCTACC ATCAGCGGCTTAAACCTGG CGTTGATTATACCATCACTG TGATGCTGTCACTGTTACT GATACAGGGTACCTCAAGTA CAAACCAATTCCATTAATT ACCGGACCGAAATTGAGCCT AAGAGCTCCGACAAAACCCA CACATGCCACCTTGTCAG CCCCCGAAGTGTGGCGGC CCTTCAGTCTTCTCTTCCC CCCAAAACCAAGGACACCC TCATGATCTCCCGACCCCT GAGGTCACATGCGTGGTGGT GGACGTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAGTTCAACTGG TACGTGGACGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGC CGCGGGAGGAGCAGTACAAC AGCAGGTACCGTGTGGTCAG CGTCCTCACCGTCTGCACC AGGACTGGCTGAATGGCAAG GAGTACAAGTGCAAGGTCTC CAACAAAGCCCTCCAGCCCC CCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCG AGAACACAGGTGTACACCC TGCCCCATCCCGGGATGAG CTGACCAAGAACCAGGTGAG CCTGACCTGCCTGGTCAAAG GCTTCTATCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAA TGGGCAGCCGGAGAACAACT ACAAGACCACGCCTCCCGTG TTGGACTCCGACGGCTCCTT CTTCTCTACAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGGAACGTCTTCTC ATGCTCCGTGATGCATGAGG CTCTGCACAACCACTACACG CAGAAGAGCCTCTCCCTGTC TCCCGGAAA (SEQ ID

[0284]

Fc融合的抗肌生成抑制素粘附蛋白					
序列					
克隆	氨基酸序列	N端结构域	接头	C端结构域	核酸序列
					NO: 301)
PRD-1471	DKTHTCPPCPA PELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPETCVV DVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHN AKTKPREEQYN STYRVVSVLT LHQDWLNGKEY KCKVSNKALPA PIEKTISKAKG QPREPQVYTL PSRDELTKNQV SLTCLVKGFP SDIAVEWESNG QPENNYKTTTP VLDSGGSFFLY SKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMH EALHNHYTQKS LSLSPQLLEE SAAEAQEGELE GVSDVPRDLEV VAATPTSLIS WTLPHAGRAHY YRITYGETGGN SPVQETVPGR GVTATISGLKP GVDYITIVYAV TVTTTKVIHYK PISINYRTEI (SEQ ID NO: 270)	DKTHTCPPCPA ELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVD GVEVHNATKPR EEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAK GQPREPQVYTL PSRDELTKNQVS LTCLVKGFP IAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHY TQKSLSLSP (SEQ ID NO: 276)	ELQLEESAA EAQEGELE (SEQ ID NO: 187)	GVSDVPRDLEVVA ATPTSLISWTL HAGRAHYRITYG ETGGNSPVQETV PGRGVTATISGLK PGVDYITIVYAVT VTTTKVIHYKPIS INYRTEI (SEQ ID NO: 275)	GACAAAACCTCACATGCCC ACCGTGCCAGCACCTGAAC TCCTGGGGGACCGTCAGTC TTCCTCTCCCCCAAAACC CAAGGACACCTCATGATCT CCCGGACCCCTGAGGTCACA TGCGTGGTGGTGGACGTGAG CCACGAAGACCTGAGGTCAC AGTTCAACTGGTACGTGGAC GGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGG AGCAGTACACAGCACGTAC CGTGTGGTCAAGCTCTCAC CGTCTGTCACAGGACTGGC TGAATGGCAAGGAGTACAAG TGCAAGGTCTCCAACAAAGC CCTCCAGCCCCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAA GGGACGCCCCGAGAACACA GGTGTACACCTGCCCCCAT CCCGGATGAGCTGACCAAG AACCAGGTGAGCTGACCTG CCTGGTCAAAGGCTTCTATC CCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGACGCC GGAGAACAACTACAGACCA CGCTCCCCGTGCTGGACTCC GACGGCTCCTTCTTCTCTA CAGCAAGCTCACCTGGACA AGAGCAGGTGGCAGCAGGGG AACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGATGAGGCTCTGCACA ACCACTACACGAGAAGAGC CTCTCCCTGTCTCCGAGCT GCAGCTGGAGGAAAGCGCCG CTGAGGCTCAGGAAGGAGAA CTGGAAGGCGTGAGCGACGT GCCACGGGATCTAGAAGTGG TGGCTGCTACCCCCACAAGC TTGCTGATCTCTGGACACT GCCTCACGCTGGCCGGGCTC ATTACTATAGAATTACCTAC GGGAGACAGGCGGGAATC TCCCGTGACGGAATTCACCG TGCTGGAAGGGGCGTGACT GCCACCATCAGTGGGCTGAA GCCAGGAGTGGACTACACAA TTACCGTGACGCTGTGACT GTGACCACAACTAAAGTGAT CCACTACAAACCATCTCTA TTAATTATCGGACCGAAATT (SEQ ID NO: 302)

[0285]

Fc融合的抗肌生成抑制素粘附蛋白					
序列					
克隆	氨基酸序列	N端结构域	接头	C端结构域	核酸序列
PRD-1472	DKHTCPCPPA PELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKF NWWYVDGVEVHN AKTKPREEQYN STYRVVSVLTV LHQDWLNGKEY KCKVSNKALPA PIEKTISKAKG QPREPQVYTLF PSRDELTKNQV SLTCLVKGFPY SDIAVEWESNG QPEHNYKTTTP VLDSGDSFFLY SKLTVDKSRWQ QGNVFSQSVMH EALHNNHYTQKS LSLSPQLLEE SAAEAQEGELE GVSDVPRDLEV VAATPTSLIS WDAPAGLARYY RITYGETGGNS PVQEFVVGGRG NTATISGLKPG VDYTIIVYAVT IFRDGPVTWDP ISINYRTEI (SEQ ID NO: 271)	DKHTCPCPPAP ELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLF PSRDELTKNQVS LTCLVKGFPYPSD IAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTV DKSRWQGNVFS CSVMHEALHNNY TQKSLSLSP (SEQ ID NO: 276)	ELQLEESAA EAQEGELE (SEQ ID NO: 187)	GVSDVPRDLEVVA ATPTSLISWDAP AGLARYRITYGE TGGNSPVQEFTVV GRGNTATISGLKP GVDTITVYAVTI FRDGPVTWDPISI NYRTEI (SEQ ID NO: 278)	GACAAACTCACACATGCCC ACCGTGCCCGAGCACCTGAAC TCCTGGGGGACCGTCAGTC TTCCTCTTCCCCCAAACC CAAGGACACCCCTCATGATCT CCCGGACCCCTGAGGTCACA TGCCTGGTGGTGGACGTGAG CCACGAAGACCCCTGAGGTCA AGTTCAACTGGTACGTGGAC GGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGG AGCAGTACAAACAGCAGTAC CGTGTGGTCAGCGTCTCTCAC CGTCTGCACACAGGACTGGC TGAATGGCAAGGAGTACAAG TGCAAGGTCTCCAACAAAGC CCTCCAGCCCCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAA GGGACGCCCGAGAACCCACA GGGTGTACACCCCTGCCCCCAT CCCGGGATGAGCTGACCAAG AACCAGGTACGCTGACCTG CCTGGTCAAAGGCTTCTATC CCAGCGACATCGCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGAGGCC GGAGAACAACATACAAGACCA CGCCTCCCGTGTGGACTCC GACGGCTCCTTCTCTCTTA CAGCAAGCTCACCGTGGACA AGAGCAGGTGGCAGAGGGG AACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACA ACCACTACACGCAGAGAGC CTCTCCCTGTCTCCCGAGCT GCAGCTGGAGGAAAGCGCCG CTGAGGCTCAGGAAGGAGAA CTGGAAGGCGTGAGCGACGT GCCACGGGATCTAGAAGTGG TGGCTGCTACCCCAACAAGC TTGCTGATCAGCTGGGACGC TCCGGCTGGTCTGGCTCGAT ATTACCGCATCACTTACGGC GAAACAGGAGGCAATAGCCC TGTCAGGAGTTCACTGTGG TCGGTCTGGTAACACAGCT ACCATCAGCGGCTTAAACC TGGCGTTGATTATACCATCA CTGTGTATGCTGTCACTATC TTCCGTGACGGTCCCGTCAC CTGGGACCCCAATTTCCATTA ATTACCGGACCGAAATT (SEQ ID NO: 303)
PRD-1473	DKHTCPCPPA PELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKF NWWYVDGVEVHN AKTKPREEQYN STYRVVSVLTV LHQDWLNGKEY KCKVSNKALPA	DKHTCPCPPAP ELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAK	ELQLEESAA EAQEGELE (SEQ ID NO: 187)	GVSDVPRDLEVVA ATPTSLISWDAP KGLARYRITYGE TGGNSPVQEFTVV GRGNTATISGLKP GVDTITVYAVTI FRDGPVTWDPISI NYRTEI (SEQ ID NO: 279)	GACAAACTCACACATGCCC ACCGTGCCCGAGCACCTGAAC TCCTGGGGGACCGTCAGTC TTCCTCTTCCCCCAAACC CAAGGACACCCCTCATGATCT CCCGGACCCCTGAGGTCACA TGCCTGGTGGTGGACGTGAG CCACGAAGACCCCTGAGGTCA AGTTCAACTGGTACGTGGAC GGCGTGGAGGTGCATAATGC

[0286]

[0287]

Fc融合的抗肌生成抑制素粘附蛋白					
序列					
克隆	氨基酸序列	N端结构域	接头	C端结构域	核酸序列
	PIEKTISKAKG QPREPQVYTLF PSRDELTKNQV SLTCLVKGFP SDIAVEWESNG QPENNYKTTTP VLDSGDSFFLY SKLTVDKSRWQ QGNVFSQVMH EALHNHYTQKS LSLSPELQLEE SAAEAQEGELE GVSDVPRDLEV VAATPTSLIS WDAPKGLARY RITYGETGGNS PVQEFVVGGR NTATISGLKPG VDYTITVYAVT IFRDGPVTWDP ISINYRTEI (SEQ ID NO: 272)	GQPREPQVYTLF PSRDELTKNQV LTCLVKGFP IAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHY TQKSLSLSP (SEQ ID NO: 276)			CAAGACAAAGCCGCGGGAGG AGCAGTACAACAGCAGCTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCAC CGTCTGCACAGGAGTACAAG TGAATGGCAAGGAGTACAAG TGCAAGGTCTCCAACAAAGC CCTCCAGCCCCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAA GGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCTGCCCCCAT CCGGGATGAGCTGACCAAG AACCAGGTCAGCCTGACCTG CCTGGTCAAAGGCTTCTATC CCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGAGGCC GGAGAACAACATAAGACCA CGCCTCCCGTGTGGACTCC GACGGCTCCTTCTCTCTCTA CAGCAAGCTCACCCTGGACA AGAGCAGGTGGCAGCAGGGG AACGTCTTCTCATGTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACA ACCACTACAGCAGAGAGC CTCTCCCTGTCTCCGAGCT GCAGCTGGAGGAAAGCGCCG CTGAGGCTCAGGAAGGAGAA CTGGAAGGCTGAGCGACGT GCCACGGGATCTAGAAGTGG TGGCTGCTACCCCAAGC TTGCTGATCAGCTGGGACGC TCCGAAGGGTCTGGCTCGAT ATTACCGCATCACTTACGGC GAAACAGGAGGCAATAGCCC TGTCCAGGAGTTCACTGTGG TCGGTCTGTGTAACACAGCT ACCATCAGCGGCTTAAACC TGGCGTTGATTATACCATCA CTGTGTATGCTGTCACTATC TTCCGTGACGGTCCCGTCAC CTGGGACCCCAATTTCCATTA ATTACCGGACCGAAATT (SEQ ID NO: 304)
PRD-1474	DKHTCPPCPA PELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHN AKTKPREEQYN STYRVVSVLTV LHQDWLNGKEY KCKVSHKALPA PIEKTISKAKG QPREPQVYTLF PSRDELTKNQV SLTCLVKGFP SDIAVEWESNG QPENNYKTTTP VLDSGDSFFLY SKLTVDKSRWQ QGNVFSQVMH EALHNHYTQKS	DKHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNG KEYKCKVSHKAL PAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLF PSRDELTKNQV LTCLVKGFP IAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHY TQKSLSLSP (SEQ ID NO:	ELQLEESAA EAQEGELE (SEQ ID NO: 187)	GVSDVPRDLEVVA ATPTSLISWSLP HQGKANYRITYG ETGGNSPVQEFTV PGRGVTATISGLK PGVDYITVYAVT VTDGTGLYKPI INYRTEI (SEQ ID NO: 281)	GACAAAACACACATGCCC ACCGTGCCCAGCACCTGAAC TCCTGGGGGACCGTCAGTC TTCCTCTCCCCCAAAACC CAAGGACACCCTCATGATCT CCGGACCCCTGAGGTCACA TGCCTGGTGGTGGACGTGAG CCACGAAGACCTGAGGTCA AGTTCAACTGGTACGTGGAC GGCCTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGG AGCAGTACAACAGCAGCTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCAC CGTCTGCACAGGAGTACAAG TGAATGGCAAGGAGTACAAG TGCAAGGTCTCCAACAAAGC CCTCCAGCCCCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAA GGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCTGCCCCCAT

[0288]

Fc融合的抗肌生成抑制素粘附蛋白					
序列					
克隆	氨基酸序列	N端结构域	接头	C端结构域	核酸序列
	LSLSPELQLEE SAAEAQEGELE GVSDVPRDLEV VAATPTSLNIS WSLPHQGKANY YRITYGETGGN SPVQEFTVPGR GVTATISGLKP GVDYTITVYAV TVTDTGYLKRYK PISINYRTEI (SEQ ID NO: 273)	276)			CCCCGGATGAGCTGACCAAG AACCAGGTCAGCCTGACCTG CCTGGTCAAAGGCTTCTATC CCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCC GGAGAACAACACTACAAGACCA CGCCTCCCGTGCTGGACTCC GACGGCTCCTTCTTCTCTA CAGCAAGCTCACCGTGGACA AGAGCAGGTGGCAGCAGGGG AACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACA ACCACTACACGCAGAAGAGC CTCTCCCTGTCTCCCGAGCT GCAGCTGGAGGAAAGCGCCG CTGAGGCTCAGGAAGGAGAA CTGGAAGGCGTGAGCGACGT GCCACGGGATCTAGAAGTGG TGGCTGCTACCCCCACAAGC TTGCTGATCAGCTGGTCTCT GCCGCACCAAGGTAAAGCCA ATTATTACCGCATCACTTAC GGCGAAACAGGAGGCAATAG CCCTGTCCAGGAGTTCCTG TGCCTGGTCTGTTGTTACA GCTACCATCAGCGGCCTTAA ACCTGGCGTTGATTATACCA TCACTGTGTATGCTGTCCT GTTACTGATACAGGTACCT CAAGTACAAACCAATTTCCA TTAATTACCGGACCGAAATT (SEQ ID NO: 305)

[0289] 本发明的示例性前导区 (N端延伸) 和C端尾区序列的SEQ ID NO呈现于表7中。

表7

[0290]

示例性序列的概述			
SEQ ID NO	描述	名称	序列
306	示例性前导区	AdNT1	MGVSDVPRDL
307	示例性前导区	AdNT2	GVSDVPRDL
308	示例性前导区	AdNT3	VSDVPRDL
309	示例性前导区	AdNT4	SDVPRDL
310	示例性前导区	AdNT5	DVPRDL
311	示例性前导区	AdNT6	VPRDL
312	示例性前导区	AdNT7	PRDL
---	示例性前导区	AdNT8	RDL
---	示例性前导区	AdNT9	DL
211	示例性尾区	AdCT1	EIDKPSQ
---	示例性尾区	AdCT2	EI
313	示例性尾区	AdCT3	EIEPKSS
314	示例性尾区	AdCT4	EIDKPC
315	示例性尾区	AdCT5	EIDKP

[0291]

316	示例性尾区	AdCT6	EIDK
317	示例性尾区	AdCT7	EIDKPS
318	示例性尾区	AdCT8	EIEKPSQ
319	示例性尾区	AdCT9	EIDKPSQLE
320	示例性尾区	AdCT10	EIEDEDEDED
321	示例性尾区	AdCT11	EGSGS
322	示例性尾区	AdCT12	EIDKPCQ
189	示例性尾区	AdCT13	GSGC
323	示例性尾区	AdCT14	EGSGC
324	示例性尾区	AdCT15	EIDKPCQLE
325	示例性尾区	AdCT16	EIDKPSQHSHHHHH
326	示例性尾区	AdCT17	GSGCHHHHHHH
327	示例性尾区	AdCT18	EGSGCHHHHHHH
328	标签	T1	HHHHHH

[0292] IV. 核酸-蛋白融合技术

[0293] 在一个方面,本发明提供粘附蛋白,其包含结合肌生成抑制素的纤连蛋白III型结构域。迅速产生和测试具有特异性结合性质的Fn3结构域的一种方法是Adnexus (Bristol-Myers Squibb R&D Company)的核酸-蛋白融合技术。本公开利用称为‘PROfusion’的体外表达和标签技术,其利用核酸-蛋白融合体(RNA-蛋白和DNA-蛋白融合体)来鉴定对于结合至蛋白重要的新颖多肽和氨基酸基序。核酸-蛋白融合技术是将蛋白共价偶联至其编码遗传信息的技术。关于RNA-蛋白融合技术和基于纤连蛋白的支架蛋白文库筛选方法的详细说明参见Szostak等人,美国专利号6,258,558、6,261,804、6,214,553、6,281,344、6,207,446、6,518,018和6,818,418;Roberts等人, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1997;94:12297-12302;和Kurz等人, *Molecules*, 2000;5:1259-64,其中所有均通过引用并入本文。

[0294] V. 载体和多核苷酸

[0295] 编码本文公开的各种蛋白或多肽中的任一种的核酸可以化学合成。可选择密码子使用以改善在细胞中的表达。此类密码子使用将取决于所选细胞类型。已开发用于大肠杆菌和其他细菌以及哺乳动物细胞、植物细胞、酵母细胞和昆虫细胞的专门密码子使用模式。参见例如:Mayfield等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 100 (2):438-442 (2003年1月23日);Sinclair等人, *Protein Expr. Purif.*, 26 (I):96-105 (2002年10月);Connell, N. D., *Curr. Opin. Biotechnol.*, 12 (5):446-449 (2001年10月);Makrides等人, *Microbiol. Rev.*, 60 (3):512-538 (1996年9月);和Sharp等人, *Yeast*, 7 (7):657-678 (1991年10月)。

[0296] 核酸操作的通用技术描述于例如Sambrook等人, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 第2版, 第1-3卷, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989) 或 Ausubel, F.等人, *Current Protocols in Molecular Biology*, Green Publishing and Wiley-Interscience, New York (1987) 和定期更新中,其通过引用并入本文。编码该多肽的DNA通常可操作地连接至源自哺乳动物、病毒或昆虫基因的合适的转录或翻译调控元件。此类调控元件包括转录启动子、任选的控制转录的操纵序列、编码合适的mRNA核糖体结合位点的序列和控制转录和翻译终止的序列。在宿主中复制的能力通常由复制起点赋予,且另外并入促进识别转化体的选择基因。

[0297] 本文所述的蛋白不仅可直接而且可作为具有异源多肽的融合多肽重组产生,该异源多肽优选为信号序列或在成熟蛋白或多肽的N端处具有特异性切割位点的其他多肽。所选择的异源信号序列优选为由宿主细胞识别并加工(即由信号肽酶切割)的信号序列。用于

在哺乳动物系统中产生多肽的示例性N端前导序列是:METDTLLLWVLLWVPGSTG (SEQ ID NO: 177),其在表达之后由宿主细胞去除。

[0298] 对于不识别和加工天然信号序列的原核宿主细胞,信号序列被例如选自以下的原核信号序列取代:碱性磷酸酶、青霉素酶、1 pp或热稳定肠毒素II前导区。

[0299] 对于酵母分泌,天然信号序列可被以下取代:例如,酵母转化酶前导区、因子前导区(包括酵母菌(*Saccharomyce*)和克鲁维酵母菌(*Kluyveromyce*) α -因子前导区)、或酸性磷酸酯酶前导区、白色念珠菌(*C. albicans*)葡糖淀粉酶前导区或美国专利号5,631,144中所述的信号序列。在哺乳动物细胞表达中,哺乳动物信号序列以及病毒分泌性前导区(例如单纯疱疹gD信号)是可获得的。此类前体区域的DNA可在阅读框架中连接至编码蛋白的DNA。

[0300] 表达和克隆载体两者均含有使载体能够在一种或多种所选宿主细胞中复制的核酸序列。通常,在克隆载体中,该序列是使载体能够独立于宿主染色体DNA复制的序列,且包括复制起点或自主复制序列。此类序列众所周知用于多种细菌、酵母和病毒。来自质粒pBR322的复制起点适合于大部分革兰氏阴性细菌(Gram-negative bacteria),2微米质粒起点适合于酵母,且各种病毒起点(SV40、多瘤病毒、腺病毒、VSV或BPV)适合于在哺乳动物细胞中克隆载体。通常,哺乳动物表达载体不需要复制起点组分(通常可仅使用SV40起点,因为其含有早期启动子)。

[0301] 表达和克隆载体可含有选择基因,也称为可选标记物。典型选择基因编码这样的蛋白:(a)赋予对抗生素或其他毒素(例如氨苄青霉素、新霉素、甲氨喋呤或四环素)的抗性,(b)互补营养缺陷缺乏,或(c)供应不可得自复杂培养基的关键营养物,例如用于杆菌的编码D-丙氨酸消旋酶的基因。

[0302] 表达和克隆载体通常含有启动子,该启动子由宿主生物体识别且可操作地连接至编码本发明蛋白(例如基于纤连蛋白的支架蛋白)的核酸。适于与原核宿主一起使用的启动子包括phoA启动子、 β -内酰胺酶和乳糖启动子系统、碱性磷酸酶、色氨酸(trp)启动子系统和杂合启动子(诸如tan启动子)。然而,其他已知的细菌启动子也是合适的。用于细菌系统的启动子也将含有可操作地连接至编码本发明蛋白的DNA的Shine-Dalgarno(S.D)序列。已知用于真核生物的启动子序列。实际上所有真核基因均具有位于转录起始位点上游约25至30个碱基处的富含AT区。发现在许多基因的转录起始上游70至80个碱基处的另一序列是CNCAAT区,其中N可以是任何核苷酸。大部分真核基因的3'端处是AATAAA序列,其可以是用于向编码序列的3'端添加poly A尾的信号。所有这些序列均合适地插入真核表达载体中。

[0303] 适于与酵母宿主一起使用的启动序列的实例包括用于3-磷酸甘油酸激酶或其他糖解酶,诸如烯醇酶(enolase)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶、己糖激酶、丙酮酸脱羧酶、磷酸果糖激酶、葡萄糖-6-磷酸异构酶、3-磷酸甘油酸变位酶、丙酮酸激酶、磷酸丙糖异构酶、磷酸葡萄糖异构酶和葡萄糖激酶的启动子。

[0304] 在哺乳动物宿主细胞中从载体转录可例如通过以下控制:获自病毒(诸如多瘤病毒、禽痘病毒、腺病毒(诸如腺病毒2)、牛乳头状瘤病毒、鸟肉瘤病毒、巨细胞病毒、逆转录病毒、乙型肝炎病毒和最优选猿猴病毒40(SV40))的基因组的启动子、异源哺乳动物启动子(例如,肌动蛋白启动子或免疫球蛋白启动子)、热休克启动子,条件是此类启动子与宿主细胞系统相容。

[0305] 较高等真核生物对编码本发明蛋白的DNA的转录通常通过将增强子序列插入载体

而增加。现在已知许多来自哺乳动物基因(球蛋白、弹性蛋白酶、白蛋白、 α -甲胎蛋白和胰岛素)的增强子序列。然而,本领域技术人员通常将使用来自真核细胞病毒的增强子。实例包括复制起点后侧的SV40增强子(bp 100-270)、巨细胞病毒早期启动子增强子、复制起点后侧的多瘤病毒增强子和腺病毒增强子。关于用于活化真核启动子的增强元件,还参见Yaniv, Nature 297:17-18 (1982)。增强子可剪接至载体中肽-编码序列的5'或3'位置处,但优选位于启动子的5'位点。

[0306] 用于真核宿主细胞(例如酵母、真菌、昆虫、植物、动物、人或来自其他多细胞生物体的有核细胞)中的表达载体也将含有对于终止转录和稳定mRNA所必需的序列。此类序列通常可得自真核或病毒DNA或cDNA的5'且偶尔3'非翻译区。这些区域含有在编码本发明蛋白的mRNA的未翻译部分中作为多聚腺嘌呤化片段转录的核苷酸区段。一种有用的转录终止组分是牛生长激素多聚腺嘌呤化区。参见WO 94/11026和其中所公开的表达载体。

[0307] 重组DNA也可包括任何类型的蛋白标签序列,其可用于纯化蛋白。蛋白标签的实例包括但不限于组氨酸标签、FLAG标签、myc标签、HA标签或GST标签。与细菌、真菌、酵母和哺乳动物细胞宿主一起使用的适当克隆和表达载体可见于Cloning Vectors:A Laboratory Manual, (Elsevier, New York (1985)),其相关公开内容在此通过引用并入。

[0308] 如本领域技术人员将显而易见,使用适合于宿主细胞的方法将表达构建体引入宿主细胞中。将核酸引入宿主细胞中的各种方法是本领域已知的,包括但不限于电穿孔;采用氯化钙、氯化铷、磷酸钙、DEAE-葡聚糖或其他物质转染;微粒轰击;脂质转染;和感染(其中载体是感染剂)。

[0309] 合适的宿主细胞包括原核生物、酵母、哺乳动物细胞或细菌细胞。合适的细菌包括革兰氏阴性或革兰氏阳性生物体,例如大肠杆菌或芽胞杆菌属(*Bacillus* spp)。酵母(优选来自酵母种(*Saccharomyces* species),诸如酿酒酵母(*S. cerevisiae*))也可用于产生多肽。也可采用各种哺乳动物或昆虫细胞培养系统来表达重组蛋白。在昆虫细胞中产生异源蛋白的杆状病毒系统由Luckow等人(Bio/Technology, 6:47 (1988))综述。合适的哺乳动物宿主细胞系的实例包括内皮细胞、COS-7猴肾细胞、CV-1、L细胞、C127、3T3、中国仓鼠卵巢(CHO)、人胚肾细胞、HeLa、293、293T和BHK细胞系。纯化的多肽通过培养合适的宿主/载体系统以表达重组蛋白来制备。对于许多应用,本文公开的许多多肽的小的大小将使得在大肠杆菌中表达为用于表达的优选方法。蛋白然后从培养基或细胞提取物纯化。

[0310] VI. 蛋白产生

[0311] 本发明还涉及表达抗肌生成抑制素粘附蛋白或其融合多肽的细胞系。产生抗肌生成抑制素粘附蛋白的细胞系的生成和分离可使用本领域已知的标准技术(诸如本文所述的标准技术)实现。

[0312] 用本文所述用于蛋白产生的表达或克隆载体转化宿主细胞,且将宿主细胞培养在根据需要改良用于诱导启动子、选择转化体或扩增编码所需序列的基因的常规营养培养基中。在此处所示的实例中,用于高通量蛋白产生(HTPP)和中等规模产生的宿主细胞是来自HMS174-细菌菌株的宿主细胞。

[0313] 本发明的粘附蛋白也可通过在例如原核细胞(例如大肠杆菌)中产生粘附蛋白而以非糖基化(aglycosylate)形式获得。值得注意的是,本发明的粘附蛋白的非糖基化形式展现与在体外测试时糖基化粘附蛋白相同的亲和力、效力和作用机制。

[0314] 可将用于产生本发明的蛋白的宿主细胞培养于各种培养基中。市售培养基, 诸如 Ham's F10 (Sigma)、最低必需培养基 (MEM), Sigma)、RPMI-1640 (Sigma) 和 Dulbecco 氏改良的 Eagle 氏培养基 (Dulbecco's Modified Eagle's Medium, DMEM; Sigma) 适用于培养宿主细胞。此外, Ham 等人, Meth. Enzymol., 58:44 (1979)、Barites 等人, Anal. Biochem., 102:255 (1980)、美国专利号 4,767,704、4,657,866、4,927,762、4,560,655、5,122,469、6,048,728、5,672,502 或美国专利号 RE 30,985 中所述的许多培养基可用作宿主细胞的培养基。这些培养基中的任一种可根据需要补充激素和/或其他生长因子 (诸如胰岛素、转铁蛋白或表皮生长因子)、盐 (诸如氯化钠、钙、镁和磷酸盐)、缓冲剂 (诸如 HEPES)、核苷酸 (诸如腺苷和胸苷)、抗生素 (诸如庆大霉素药物)、痕量元素 (定义为通常以微摩尔范围内的最终浓度存在的无机化合物) 和葡萄糖或等效能量源。也可包括本领域技术人员已知的适当浓度的任何其他必需补充剂。培养条件 (诸如温度、pH 等) 是先前选择用于表达的宿主细胞所用的条件, 且本领域普通技术人员将显而易见。

[0315] 本文公开的蛋白也可使用细胞翻译系统产生。出于此类目的, 编码多肽的核酸必须被修饰以允许体外转录以产生 mRNA 且允许在所用的特定无细胞系统 (真核生物, 诸如无哺乳动物或酵母细胞翻译系统, 或原核生物, 诸如无细菌细胞翻译系统) 中 mRNA 的无细胞翻译。

[0316] 本发明的蛋白也可通过化学合成 (例如, 通过 Solid Phase Peptide Synthesis, 第2版, The Pierce Chemical Co., Rockford, Ill. (1984) 中所述的方法) 产生。蛋白的修饰也可通过化学合成产生。

[0317] 本发明的蛋白可通过蛋白化学领域中通常已知的蛋白的分离/纯化方法纯化。非限制性实例包括提取、重结晶、盐析 (例如使用硫酸铵或硫酸钠)、离心、透析、超滤、吸附层析、离子交换层析、疏水性层析、正相层析、反相层析、凝胶过滤、凝胶渗透层析、亲和层析、电泳、逆流分布或这些的任何组合。纯化后, 可通过本领域已知的各种方法中的任一种 (包括但不限于过滤和透析) 将多肽交换至不同缓冲液中和/或浓缩。

[0318] 纯化的多肽优选为至少 85% 纯、或优选至少 95% 纯且最优选至少 98% 纯。无论纯度的精确数值, 多肽足够纯, 足以用作药物产品。

[0319] VII. 生物物理和生物化学表征

[0320] 本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白结合至目标分子 (例如肌生成抑制素) 可在平衡常数 (例如解离, K_D) 方面和在动力学常数 (例如结合速率常数 k_{on} 和解离速率常数, k_{off}) 方面评估。粘附蛋白将通常以小于 500 nM、100 nM、10 nM、1 nM、500 pM、200 pM 或 100 pM 的 K_D 结合至目标分子, 尽管在 k_{off} 足够低或 k_{on} 足够高时, 可容许较高 K_D 值。

[0321] 结合亲和力的体外测定

[0322] 结合和拮抗肌生成抑制素的抗肌生成抑制素粘附蛋白可使用多种体外测定鉴定。优选地, 所述测定是允许同时筛选多种候选粘附蛋白的高通量测定。在一些实施方案中, 与肌生成抑制素共享 90% 氨基酸同一性的 BMP-11 可在体外测定中当在饱和条件下进行该测定时用作肌生成抑制素的替代品。值得注意的是, 融合至 Fc 结构域的抗肌生成抑制素粘附蛋白可结合肌生成抑制素和 BMP-11 两者, 而单粘附蛋白优先结合至肌生成抑制素。在不受理论束缚的情况下, 这可反映与单价粘附蛋白相比二价 Fc 融合的粘附蛋白的亲合力增强。用二价聚乙二醇化粘附蛋白 (诸如 ATI-1341, 其包含融合至 20 kDa PEG 部分的两个末端的粘

附蛋白),观察到与BMP11的相似增强的结合。

[0323] 用于测定抗肌生成抑制素粘附蛋白的结合亲和力的示例性测定描述于下文实施例中,且包括但不限于溶液相方法,诸如动力学排阻测定(KinExA)(Blake等人, *JBC* 1996; 271:27677-85; Drake等人, *Anal Biochem* 2004; 328:35-43)、使用Biacore系统(Uppsala, Sweden)的表面等离子共振(SPR)(Welford等人, *Opt. Quant. Elect* 1991; 23:1; Morton和Myszka, *Methods in Enzymology* 1998; 295:268)和均质时间分辨荧光(HTRF)测定(Newton等人, *J Biomol Screen* 2008; 13:674-82; Patel等人, *Assay Drug Dev Technol* 2008; 6:55-68)。

[0324] 在一些实施方案中,生物分子相互作用可用Biacore系统实时监测,该系统使用SPR检测由于表面折射率变化高达300nm远所导致的玻璃支持物上较薄金膜的表面处的光的共振角变化。Biacore分析产生结合速率常数、解离速率常数、平衡解离常数和亲和力常数。结合亲和力通过使用Biacore表面等离子共振系统(Biacore, Inc.)评估结合和解离速率常数来获得。活化生物传感器芯片,用于共价偶联目标。然后将目标稀释且注射在芯片上以在固定材料的应答单元中获得信号。由于共振单元(RU)中的信号与固定材料的质量成比例,所以这表示基质上固定目标密度的范围。将结合和解离数据同时拟合在整体分析中以求解1:1双分子相互作用的净速率表达,得到 k_{on} 、 k_{off} 和 R_{max} (饱和时的最大应答)的最佳拟合值。用于结合的平衡解离常数 K_D 由SPR测量值作为 k_{off}/k_{on} 计算。

[0325] 在一些实施方案中,本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白在实施例6中所述的SPR亲和力测定中展现以下 K_D :500nM或更小、400nM或更小、300nM或更小、200nM或更小、150nM或更小、100nM或更小、90nM或更小、80nM或更小、70nM或更小、60nM或更小、50nM或更小、40nM或更小、30nM或更小、20nM或更小、15nM或更小、10nM或更小、5nM或更小或1nM或更小。优选地, K_D 是15nM或更小。更优选地, K_D 是2.0nM或更小。

[0326] 在一些实施方案中,本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白在实施例4中所述的HTRF测定中展现以下 IC_{50} :5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小、2.5nM或更小、2nM或更小、1.5nM或更小、1nM或更小、0.5nM或更小、0.2nM或更小或0.1nM或更小。优选地, IC_{50} 是1.5nM或更小。更优选地, IC_{50} 是0.5nM或更小。

[0327] 在一些实施方案中,本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白在实施例7中所述的动力学排阻测定中展现以下 K_D :2nM或更小、1.5nM或更小、1nM或更小、900pM或更小、850pM或更小、800pM或更小、750pM或更小、700pM或更小、650pM或更小、600pM或更小、550pM或更小、500pM或更小、450pM或更小、400pM或更小、350pM或更小、340pM或更小、330pM或更小、300pM或更小、250pM或更小、200pM或更小、150pM或更小或100pM或更小。优选地, K_D 是850pM或更小。

[0328] 应当理解本文以上所述的测定是示例性的,且本领域已知用于测定蛋白之间的结合亲和力的任何方法(例如基于荧光的转移(FRET)、酶联免疫吸附测定法和竞争性结合测定法(例如放射免疫测定法))均可用于评估本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白的结合亲和力。

[0329] 拮抗剂活性的体外测定

[0330] 抗肌生成抑制素粘附蛋白拮抗肌生成抑制素活性的能力可容易使用多种体外测定法测定。优选地,所述测定是允许同时筛选多种候选粘附蛋白的高通量测定。在一些实施

方案中,抗肌生成抑制素粘附蛋白对肌生成抑制素活性的拮抗剂作用可在基于细胞的活化素响应元件(ARE)-荧光素酶报导分子测定中测定,如实施例3中所述。在某些实施方案中,本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白在用混合物刺激细胞之前在肌生成抑制素与抗肌生成抑制素粘附蛋白共孵育后相对于对照使肌生成抑制素诱导的ARE-荧光素酶活性减小至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或更多。示例性对照反应涉及用单独肌生成抑制素或与过量基准肌生成抑制素抑制剂(诸如人活化素RIIB Fc嵌合体(R&D Systems)或ActRIIB-Fc)预孵育的肌生成抑制素处理细胞,如Morrison等人(*Experimental Neurology* 2009;217:258-68)中所述。在其他实施方案中,本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白以以下IC₅₀抑制ARE-荧光素酶报导分子活性:500 nM或更小、400 nM或更小、300 nM或更小、200 nM或更小、100 nM或更小、50 nM或更小、10 nM或更小、5 nM或更小、1 nM、0.5 nM或更小、0.4 nM或更小、0.3 nM或更小、0.2 nM或更小或0.10 nM或更小,如实施例3中所述。

[0331] 在其他实施方案中,抗肌生成抑制素粘附蛋白对肌生成抑制素活性的拮抗效应可通过测量肌生成抑制素处理的细胞中SMAD磷酸化的程度来测定,如实施例5中所述。在某些实施方案中,本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白在用混合物刺激细胞之前在肌生成抑制素与抗肌生成抑制素粘附蛋白共孵育后相对于对照使肌生成抑制素诱导的SMAD磷酸化减小至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%或至少97%或更多。示例性对照反应涉及用单独肌生成抑制素或与过量基准肌生成抑制素抑制剂(诸如人活化素RIIB Fc嵌合体(R&D Systems)或ActRIIB-Fc)预孵育的肌生成抑制素处理细胞,如Morrison等人(*Experimental Neurology* 2009;217:258-68)中所述。在一些实施方案中,本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白在12点或4点抑制反应中以以下IC₅₀抑制SMAD磷酸化:1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.3 nM或更小、0.2 nM或更小或0.1 nM或更小,如实施例5中所述。在其他实施方案中,10nM的本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白使肌生成抑制素对SMAD的磷酸化抑制至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%或至少98%或更多,如实施例5中所述。

[0332] 此外,已知用于研究运动神经元疾病的使用细胞、组织培养和组织学方法的几种体外模型系统。例如,经受谷氨酸盐兴奋性毒性的大鼠脊髓器官型切片可用作模型系统以测试抗肌生成抑制素粘附蛋白在防止运动神经元退化方面的有效性。Corse等人, *Neurobiol.Dis.* (1999) 6:335-346。关于用于研究ALS的体外系统的讨论,参见例如Bar, P. R., *Eur. J. Pharmacol.* (2000) 405:285-295; Silani等人, *J. Neurol.* (2000) 247 Suppl 1:128-136; Martin等人, *Int. J. Mol. Med.* (2000) 5:3-13。

[0333] 应当理解本文所述的测定是示例性的,且本领域已知可充当肌生成抑制素活性的读出的任何方法均适用于测试本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白的肌生成抑制素拮抗作用(例如SMAD目标基因(例如Smad 7; Ciarmela等人, *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011;96:755-65)的mRNA或含ARE的基因的mRNA的实时RT-PCR)。

[0334] 体内模型

[0335] 存在概括重述与例如与肌肉、神经肌肉、神经和代谢病症相关的肌肉损耗相关的

疾病、病症和病况的症状的多种本领域公认的动物模型。这些模型可用于测试本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白的功效。

[0336] 例如,此类动物模型的非限制性实例包括:例如X-连锁肌营养不良症小鼠 (mdx) 模型 (US2011/0008375、Gehrig等人, *Nature* 2012;484:394-8), 包括 *mdx* 小鼠的4种额外品系- *mdx* 2cv、*mdx* 3cv、*mdx* 4cv或*mdx* 5cv小鼠 (Phelps等人, *Human Molecular Genetics*. 1996;5 (8):1149-1153)、额外除去肌养蛋白同源物抗肌萎缩蛋白相关蛋白 (utrophin) 的*mdx*小鼠 (*mdx/utr*^{-/-}) (Deconinck 等人, *Cell*. 1997;90 (4):717-727); α -SG-无效C57BL/6小鼠 (Duclos等人, *J. Cell Biol.* 142, 1461-1471); 和 (*J Biomed Biotechnol.* 2011; 文章编号:184393) 中最近综述的模型, 例如*mdx52*小鼠, 其中鼠DMD基因的外显子52缺失; 金毛寻回犬肌营养不良症 (GRMD) 模型; 犬X-连锁肌营养不良症 (CXMD_J) 模型; 和肥大猫肌营养不良症 (HFMD) 模型 (例如Shelton等人, *Neuromuscular Disorders*. 2005;15 (2):127-138)。

[0337] 用于研究运动神经元病症 (诸如ALS) 的动物模型是具有ALS-连锁突变体Cu/Zn超氧化歧化酶 (SOD1) 基因 (mSOD1G93A和/或mSOD1G37R) 的转基因小鼠。这些小鼠发展具有家族性ALS的许多临床和病理性特征的显性遗传的成人发作型麻痹病症。(例如Gurney等人, *Science* (1994) 264:1772-1775; Nagano等人, *Life Sci* (2002) 72:541-548)。其他动物模型包括用于进行性运动神经元病变 (pnm) 和摇摆病 (wobbler) 的两种天然存在的鼠模型 (Haeggeli和Kato, *Neurosci. Lett.* (2002) 335:39-43)。关于用于研究运动神经元疾病 (诸如ALS) 的多种动物模型的综述, 参见例如Jankowsky等人, *Curr Neurol Neurosci. Rep.* (2002) 2:457-464; Elliott, J. L., *Neurobiol. Dis.* (1999) 6:310-20; and Borchelt等人, *Brain Pathol.* (1998) 8:735-757。

[0338] 除了ALS以外的其他神经退化性或神经病理性疾病的动物模型包括用于评估脊髓延髓性肌营养不良症 (SBMA) 的转基因小鼠模型 (Katsuno等人, *Neuron* (2002) 35:843-854)、用于人麻痹骨髓灰质炎的动物模型 (Ford等人, *Microb. Pathog.* (2002) 33:97-107)、脊髓性肌萎缩的动物模型 (Schmid等人, *J. Child Neurol.* 22, 1004-1012, 2007)、远端肌病和遗传性包涵体肌病的动物模型 (Malicdan等人, *Acta Myol.* 2007 December; 26 (3): 171-175)、遗传脱髓鞘病的鼠模型 (Suzuki等人, *Microsc. Res. Tech.* 1995;32:204-214) 和Meyer ZuHörste等人 (*Curr. Opin. Neurol.* 2006;19:464-473) 描述的动物模型。

[0339] 用于测试本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白对抗由于萎缩和/或不活动所导致的肌肉体积损失的动物模型包括但不限于: 单侧固定化的小鼠模型 (Madaro等人, *Basic Applied Myology* 2008;18:149-153)、跟腱撕裂 (腱切断术) (Bialek等人, *Physiol Genomics* 2011;43:1075-86) 和Powers等人 (*Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;288:R337-44) 中公开的动物模型, 诸如动物的后肢悬吊、肢体固定和控制的机械通气。

[0340] 用于测试本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白在治疗代谢障碍方面的功效的相关动物模型包括但不限于: Ramaro等人 (*Indian J Med Res* 2007;125:451-472) 和Kennedy等人 (*Disease Models & Mechanisms* 2010;3:156-166) 中公开的动物模型, 所述文献均以其整体通过引用并入本文)。此类动物模型的非限制性实例包括Lep^{ob/ob} 小鼠、Lepr^{db}小

鼠、Kuo Kondo小鼠、KK/^{Ay} 小鼠、新西兰肥胖 (New Zealand Obese;NZO) 小鼠、NONcNZ010小鼠、Tsumara Suzuki肥胖糖尿病 (TSOD) 和Tsumara Suzuki非肥胖 (TSN0) 小鼠、M16小鼠、Zucker肥胖大鼠、Zucker糖尿病肥胖大鼠、SHR/N-cp大鼠、JCR/LA-cp大鼠、Otsuka Long Evans Tokushima肥胖大鼠、肥胖恒河猴、Cohen糖尿病大鼠、Goto-Kakizaki大鼠和非肥胖突变C57 BL/6 (Akita) 小鼠。2型糖尿病也可通过例如向非肥胖、非糖尿病C57BL6小鼠饲喂高脂肪饲料而通过膳食诱导 (Surwit等人, *Diabetes* 1988;37:1163-7)。2型糖尿病也可用例如金硫代葡萄糖 (Le Marchand Brustel等人, *Am J Physiol* 1978;234:E348-58) 或链脲菌素化学诱导或手术诱导 (例如部分胰切除的糖尿病动物) (McNeil JH., *Experimental models of diabetes*. Florida, US: CRC Press LLC; 1999; Sasaki等人, *In Vivo* 2000;14:535-41)。还已知概括重述代谢障碍的症状和表型的许多遗传动物模型, 诸如Kennedy等人, 2010 (上文) 中综述的那些。

[0341] 在一些实施方案中, 本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白用于增加肌肉质量或体积的功效可通过皮下注射小鼠来测试, 如实施例9中所述。鉴于肌生成抑制素的抑制增加肌肉质量, 本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白预期增加体重和肌肉质量, 其程度可用于测定粘附蛋白的效力。

[0342] 在一些实施方案中, 尤其当期望抗肌生成抑制素粘附蛋白在小鼠中是免疫原性的 (例如由于使用人纤连蛋白III型结构域) 和长期治疗时, 本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白可施用于SCID小鼠, 其不能增加细胞或体液免疫应答。在一些实施方案中, SCID小鼠可与其他遗传模型 (诸如本文所述的模型 (例如糖尿病小鼠)) 杂交, 以开发可用于用本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白长期治疗的免疫功能不全的小鼠模型。

[0343] VIII. 治疗应用

[0344] 在一个方面, 本发明提供可用于治疗肌生成抑制素相关的疾病或病症 (例如肌肉损耗病症、肌肉萎缩、代谢障碍和骨退化性病症) 的抗肌生成抑制素粘附蛋白。因此, 在某些实施方案中, 本发明提供用于减轻或抑制主体的肌生成抑制素相关的疾病或病症的方法, 所述方法包括向主体施用有效量的肌生成抑制素结合多肽, 即抗肌生成抑制素粘附蛋白。在某些实施方案中, 主体为人。在一些实施方案中, 抗肌生成抑制素粘附蛋白是哺乳动物 (尤其人) 药学上可接受的。“药学上可接受的”多肽是指施用于动物且无显著不良医学后果的多肽, 诸如基本上无内毒素或非常低内毒素水平。

[0345] 在一些实施方案中, 本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白将与本领域已知可用于所治疗的特定病症或疾病的药剂一起组合 (同时或分别) 施用于主体。

[0346] 在一些实施方案中, 抗肌生成抑制素粘附蛋白治疗的目标患者群体是由于例如年龄、先前存在的病况、遗传构成和/或共存疾病而不适于所治疗的疾病、病症或病况的标准治疗的患者群体。本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白可充当与实质副作用 (例如生殖表现) 或安全性问题相关的现有治疗的替代方案。

[0347] 以下更详细地描述本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白将可用的示例性疾病、病症和病况。

[0348] 肌肉、神经和代谢疾病和病症

[0349] 本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白可用于治疗与肌肉损耗和/或肌肉萎缩相关的肌肉、神经和代谢病症。例如, 肌生成抑制素体内过表达诱导恶病质的病征和症状特征, 且

肌生成抑制素结合剂可部分地解决肌生成抑制素的肌肉损耗作用(Zimmers等人, *Science* 2002;296:1486-8)。与未患有AIDS的患者或不展现体重损失的AIDS患者相比,患有AIDS的患者还展现肌生成抑制素免疫反应性物质的血清水平增加(Gonzalez-Cadavid等人, *PNAS* 1998;95:14938-43)。也已观察到肌生成抑制素的心脏特异性消除减少患有心脏衰竭的小鼠的骨骼肌萎缩,且相反地心脏中特异性过表达肌生成抑制素足以诱导肌肉损耗(Breitbart等人, *AJP-Heart*; 2011;300:H1973-82)。相比之下,肌生成抑制素敲除小鼠与其野生型对应小鼠相比显示肌肉质量增加和脂肪积累的年龄依赖性减少(McPherron等人, *J. Clin. Invest.* 2002;109:595-601)。

[0350] 可根据本发明方法治疗的示例性病症包括肌病和神经病变,包括例如运动神经元病症、神经肌肉病症和神经障碍。

[0351] 例如,抗肌生成抑制素粘附蛋白可用于治疗遗传肌病和神经肌肉病症(例如肌营养不良症(Gonzalez-Kadavid等人, *PNAS*, 1998;95:14938-43)、运动神经元病症、先天性肌病、炎性肌病和代谢肌病)、以及后天性肌病(例如药物诱导的肌病、毒素诱导的肌病、感染诱导的肌病、癌旁肌病和与重大疾病相关的其他肌病)。

[0352] 此类病症包括但不限于杜兴氏肌营养不良症、进行性肌营养不良症、Becker型肌营养不良症、Dejerine-Landouzy肌营养不良症、Erb氏肌营养不良症、Emery Dreifuss肌营养不良症、肢带型肌营养不良症(limb girdle muscular dystrophy)、眼咽型肌营养不良症(OPMD)、颜面肩胛臂肌营养不良症、先天性肌营养不良症、婴儿神经轴肌营养不良症、肌强直营养不良(Steinert氏疾病)、远端肌营养不良症、纤维状肌病、家族性周期性瘫痪、非营养不良性肌强直、周期性麻痹、脊髓性肌萎缩、脊髓性肌萎缩(SMA)、肌肉萎缩性侧索硬化(ALS)、原发性脊髓侧索硬化(PLS)、进行性肌萎缩(PMA)、远端肌病、肌管/中央核肌病、纤维状肌病、微核病、中央轴空病、结蛋白病(desminopathy)、包涵体肌炎、皮肌炎、多发性肌炎、线粒体肌病、先天性肌无力综合征、重症肌无力、脊髓灰质炎后肌肉功能障碍、类固醇肌病、酒精性肌病、围手术期肌肉萎缩和ICU神经肌病。

[0353] 可用抗肌生成抑制素粘附蛋白治疗的遗传和后天性神经病变和神经根病包括但不限于脊柱强直综合征、肌肉-眼-脑疾病、遗传运动和感觉神经病变、Carcot-Marie-Tooth疾病、长期炎性神经病变、进行性肥大性神经病变、腊肠样神经病变、狼疮、Guillain-Barre综合征、慢性炎性脱髓鞘多发性神经病变、多发性硬化症、类肉瘤病、糖尿病神经病变、酒精性神经病变、疾病相关的神经病变(例如HIV/AIDS, 莱姆病(Lyme disease))、毒素相关神经病变(例如重金属、化学治疗)、压迫神经病变(例如肿瘤、嵌压性神经病变)和与损伤或创伤相关的神经病变(例如马尾综合征、截瘫、四肢麻痹)。

[0354] 在一些实施方案中,本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白可用于治疗肌肉性营养不良(例如杜兴氏肌营养不良症、Becker型肌营养不良症)、ALS和少肌症。

[0355] 可用本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白治疗的与肌肉损耗相关的其他病症包括恶病质、损耗综合征、少肌症、充血性阻塞性肺病、囊肿性纤维化(肺部恶病质)、心脏病或衰竭(心脏恶病质)、癌症、由于AIDS所导致的损耗、由于肾衰竭所导致的损耗、肾病、跛行、与透析相关的恶病质、尿毒症、类风湿关节炎、肌肉损伤、手术、损伤肌肉的修复、虚弱、废用性萎缩、骨质疏松症、骨关节炎、韧带生长和修复。

[0356] 本发明的方法也可用于增加患有由于废用所导致的肌肉萎缩的主体的肌肉体积。

废用性萎缩可由许多原因引起,包括引起长期不活动或废用的任何病症或状态,包括但不限于长期卧床休息、受轮椅束缚、肢体固定、经由机械通气的隔膜去负载、实体器官移植、关节置换、中风、CNS损伤相关的虚弱、脊髓损伤、从严重烧伤的恢复、久坐慢性血液透析、创伤后恢复、败血症后恢复和暴露于微重力(Powers等人, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;288:R337-44)。

[0357] 此外,脂肪与肌肉比率的年龄相关的增加和年龄相关的肌肉萎缩似乎与肌生成抑制素有关。例如,在青年(19至35岁大)、中年(36至75岁大)和年长(76至92岁大)男性和女性组中平均血清肌生成抑制素-免疫反应性蛋白随年龄增加,而平均肌肉质量和无脂质量在这些组中随年龄降低(Yarasheski等人 *J Nutr Aging* 6(5):343-8 (2002))。因此,患有由于衰老所导致的肌肉萎缩的主体和/或由于例如少肌症而虚弱的主体也将得益于使用本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白的治疗。

[0358] 还涵盖用于通过向食物动物施用有效剂量的抗肌生成抑制素粘附蛋白而增加这些动物中的肌肉质量的方法。由于成熟C端肌生成抑制素多肽在所有物种中相同,所以预期抗肌生成抑制素粘附蛋白将有效增加肌肉质量且减少任何农业上重要物种(例如但不限于牛、鸡、火鸡和猪)中的脂肪。

[0359] 抗肌生成抑制素粘附蛋白在治疗肌肉损耗病症或肌肉萎缩方面的功效可例如通过一种或多种方法测定,所述方法用于测量肌肉质量或体积的增加、肌细胞数目的增加(增生)、肌细胞大小的增加(肥大)和/或肌肉强度的增强。例如,本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白的肌肉体积增强作用显示于下文所述实施例中。用于测定“增加的肌肉质量”的方法是本领域众所周知的。例如,肌肉含量可在使用标准技术施用本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白之前和之后测量,所述标准技术诸如水下称重(参见例如Bhasin等人 *New Eng. J. Med.* (1996) 335:1-7)和双能量X射线吸收测定法(参见例如Bhasin等人 *Mol. Endocrinol.* (1998) 83:3155-3162)。肌肉大小的增加可通过重量增加至少约5-10%、优选至少约10-20%或更多来证明。

[0360] 代谢障碍

[0361] 本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白(其减少肌生成抑制素活性和/或信号传导)可用于治疗代谢障碍,诸如肥胖症、II型糖尿病、糖尿病相关病症、代谢综合征和高血糖症。

[0362] 肌生成抑制素参与II型糖尿病的发病机制。肌生成抑制素在脂肪组织中表达,且肌生成抑制素缺陷小鼠随着其衰老展现减少的脂肪积累。此外,葡萄糖负荷、脂肪积累和总体重在肌生成抑制素缺乏性刺鼠致死黄色和肥胖(*Lep^{ob/ob}*)小鼠中降低(Yen等人, *FASEB J.* 8:479, 1994; McPherron等人, 2002)。如US2011/0008375中所公开,肌生成抑制素拮抗剂可降低衰老小鼠模型中脂肪与肌肉的比率,维持骨骼肌质量和瘦体重,且减轻STZ诱导的糖尿病小鼠中的肾脏肥大。

[0363] 如本文所使用,“肥胖症”是过量体脂肪已积累至使得可负面影响健康的程度的病况。其通常定义为30 kg/m²或更高的身体质量指数(BMI),所述身体质量指数将其与如25 kg/m²或更高的BMI所定义的超重区分开(参见例如World Health Organization (2000) (PDF). Technical report series 894: Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Geneva: World Health Organization)。过量体重与多种疾病相关,特别是心血管疾病、II型糖尿病、阻塞性睡眠呼吸暂停、某些类型癌症和骨关节炎。

[0364] 患有肥胖症的主体可例如通过以下鉴定:测定BMI (BMI通过将主体质量除以他或她身高的平方来计算)、腰围和腰-臀比(绝对腰围(男性中>102cm和女性中>88cm)和腰-臀比(腰围除以臀围,男性>0.9和女性>0.85))(参见例如Yusuf S,等人,(2004). Lancet 364: 937-52)、和/或体脂肪百分比(总体脂肪表示为总体重的百分比:具有超过25%体脂肪的男性和具有超过33%体脂肪的女性是肥胖的;体脂肪百分比可从人的BMI通过下式估算:体脂肪%=(1.2*BMI)+(0.23*年龄)-5.4-(10.8*性别),其中性别如果为女性则为0且如果为男性则为1)。体脂肪百分比测量技术包括例如计算机断层摄影术(CT扫描)、磁共振成像(MRI)和双能量X射线吸收测定法(DEXA)。

[0365] 术语“II型糖尿病”是指当身体胰岛素不有效工作时产生的慢性终身疾病。II型糖尿病的主要组分为“胰岛素抵抗”,其中由胰脏产生的胰岛素无法接触脂肪和肌细胞以允许内部葡萄糖产生能量,引起高血糖症(高血糖)。为了补偿,胰脏产生更多胰岛素,且感觉该胰岛素潮的细胞变得甚至更耐受,引起高葡萄糖水平和通常高胰岛素水平的恶性循环。

[0366] 如本文所使用的短语“与糖尿病相关的病症”或“糖尿病相关病症”或“糖尿病有关病症”是指通常与糖尿病相关或有关的病况和其他疾病。与糖尿病相关的病症的实例包括例如高血糖症、高胰岛素血症、高脂质血症、胰岛素抵抗、葡萄糖代谢受损、肥胖症、糖尿病性视网膜病变、黄斑变性、白内障、糖尿病性肾病变、肾小球硬化、糖尿病神经病变、勃起障碍、经前综合征、血管再狭窄、溃疡性结肠炎、冠心病、高血压、心绞痛、心肌梗塞、中风、皮肤和结缔组织病症、脚溃疡、代谢性酸中毒、关节炎和骨质疏松症。

[0367] 抗肌生成抑制素粘附蛋白在治疗代谢障碍方面的功效可例如通过测量胰岛素敏感性增加、来自主体的细胞摄取葡萄糖的增加、血糖水平降低和体脂肪降低的一种或多种方法来测定。

[0368] 例如,在患有II型糖尿病或处于发展糖尿病风险之中的主体中,可监测HbA1c水平。如本文所使用的术语“血红蛋白1AC”或“HbA1c”是指血红蛋白B链的非酶促糖化的产物。患有糖尿病的人的HbA1c水平的所需目标范围可由美国糖尿病协会(American Diabetes Association;ADA)指南(即标准糖尿病医疗护理(Standards of Medical Care in Diabetes) (*Diabetes Care* 2012;35(Suppl 1):S511-563))测定。对于患有糖尿病的人,目前HbA1c目标水平通常<7.0%,且不患有糖尿病的人通常具有小于6%的HbA1c值。因此,本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白的功效可通过观察到的主体中HbA1c水平的减少来测定。

[0369] 本发明的方法进一步包括抗肌生成抑制素粘附蛋白单独、或与本领域已知用于血糖控制(例如胰岛素,GLP1)或用于治疗本领域公认的糖尿病相关并发症的其他药剂组合施用。

[0370] 其他病症

[0371] 肌生成抑制素敲除小鼠展现肌肉质量增加、以及小鼠肱骨的矿物质含量和密度增加、和肌肉连接区域处的小梁骨和皮质骨两者的矿物质含量增加(Hamrick等人 *Calcif Tissue Intl* 2002;71:63-8)。这提示增加肌肉质量可帮助改善骨强度和减少骨质疏松症和其他退化性骨疾病。

[0372] 本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白可用的其他疾病或病症包括伤口愈合、抗纤维变性疾病、Lambert-Eaton综合征和帕金森氏病。

[0373] 组合治疗

[0374] 本文提供的抗肌生成抑制素粘附蛋白可与以下组合使用：抗糖尿病剂、抗高血糖剂、抗高胰岛素血症剂、抗视网膜病变剂、抗神经性病变剂、抗神经退化性剂、抗肾病变剂、抗动脉粥样硬化剂、抗缺血剂、抗高血压性剂、抗肥胖症剂、抗血脂异常剂、抗血脂异常剂、抗高脂血症剂、抗高甘油三酯血症剂、抗高胆固醇血症剂、抗再狭窄剂、抗胰脏剂、降脂剂、降食欲剂、记忆增强剂、抗痴呆剂、或认知促进剂、食欲抑制剂、神经或肌肉恢复治疗、用于心脏衰竭的治疗、用于外周动脉疾病的治疗和抗炎剂。

[0375] 与抗肌生成抑制素粘附蛋白组合使用的抗糖尿病剂包括但不限于胰岛素促泌素或胰岛素增敏剂、GPR40受体调节剂或其他抗糖尿病剂。这些药剂包括但不限于二肽基肽酶IV (DP4) 抑制剂 (例如西他列汀 (sitagliptin)、沙格列汀 (saxagliptin)、阿洛列汀 (alogliptin)、维达列汀 (vildagliptin) 等)、双胍类 (例如二甲双胍、苯乙双胍等)、磺酰脲类 (例如格列苯脲 (gliburide)、格列美脲 (glimepiride)、格列吡嗪 (glipizide) 等)、葡萄糖苷酶抑制剂 (例如阿卡波糖 (acarbose)、米格列醇 (miglitol) 等)、PPAR γ 激动剂, 诸如噻唑烷二酮 (例如罗格列酮 (rosiglitazone)、吡格列酮 (pioglitazone) 等)、PPAR α/γ 双重激动剂 (例如莫格列扎 (muraglitazar)、替格列扎 (tesaglitazar)、阿格列扎 (aleglitazar) 等)、葡萄糖激酶活化剂 (如Fyfe等人, *Drugs of the Future*, 34 (8) :641-653 (2009) 中所述, 且其通过引用并入本文)、GPR119受体调节剂 (MBX-2952、PSN821、APD597等)、SGLT2抑制剂 (达格列净 (dapagliflozin)、坎格列净 (canagliflozin)、雷格列净 (remagliflozin) 等)、支链淀粉类似物 (诸如普兰林肽 (pramlintide)) 和/或胰岛素。用于治疗糖尿病的目前和新出现治疗的综述可见于: Mohler等人, *Medicinal Research Reviews*, 29 (1) :125-195 (2009) 和 Mizuno等人, *Current Medicinal Chemistry*, 15:61-74 (2008)。

[0376] 本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白也可任选地与一种或多种降低食欲剂 (hypophagic agents) 组合使用, 所述降低食欲剂诸如二乙胺苯丙酮、苯二甲吗啉、苯丁胺、奥利司他、西布曲明 (sibutramine)、氯卡色林 (lorcaserin)、普兰林肽、托吡酯 (topiramate)、MCHR1受体拮抗剂、胃泌酸调节素 (oxyntomodulin)、纳曲酮 (naltrexone)、糊精肽、NPY Y5受体调节剂、NPY Y2受体调节剂、NPY Y4受体调节剂、西替利司他 (cetilistat)、5HT_{2c}受体调节剂等。本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白也可与胰高血糖素样肽-1受体 (GLP-1 R) 的激动剂组合使用, 所述激动剂诸如艾塞那肽 (exenatide)、利拉鲁肽 (liraglutide)、GPR-1 (1-36) 酰胺、GLP-1 (7-36) 酰胺、GLP-1 (7-37) (如Habener的美国专利号5,614,492中所公开, 其公开内容通过引用并入本文), 其可经由注射、鼻内或通过经皮或经颊装置施用。用于治疗肥胖症的目前和新出现治疗的综述可见于: Melnikova等人, *Nature Reviews Drug Discovery*, 5:369-370 (2006); Jones, *Nature Reviews: Drug Discovery*, 8:833-834 (2009); Obici, *Endocrinology*, 150 (6) :2512-2517 (2009); 和 Elangbam, *Vet. Pathol.*, 46 (1) :10-24 (2009)。

[0377] 本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白也可与一种或多种额外治疗剂一起施用, 所述治疗剂适当时用于所治疗的特定疾病或病症。额外药剂的非限制性实例包括可用于治疗代谢障碍诸如II型糖尿病和少肌症且包括但不限于GLP-1、GLP-1样、糊精和FGF21的药剂; 可用于治疗抗纤维状疾病、神经肌肉疾病、运动神经元疾病和少肌症且包括但不限于生长素释放肽 (ghrelin)、SARM、利鲁唑 (Riluzole)、睾酮、雄激素、生长激素、激素替代治疗、COX-2抑制剂、肌钙蛋白活化剂、 β 2激动剂、CTLA4-Ig (例如阿贝塔西普 (abetacept)、贝拉西普

(belatacept)) 和抗TGF β 抗体的药剂;可用于治疗恶病质和其他损耗综合征且包括但不限于TGF β 受体激酶抑制剂、抗IL-6和泛素蛋白酶体抑制剂的药剂;可用于治疗与肌强直和PLS相关的肌肉痉挛的药剂,其包括但不限于菲托宁(phytoin)、奎宁(quinine)、巴氯芬(Baclofen)和替扎尼定(tizanidine);可用于神经病变的药剂,其包括抗抑郁剂(例如三环类和选择性血清素-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI))、抗惊厥剂、大麻素(cannabinoid)、A型肉毒杆菌毒素、NMDA拮抗剂(例如氯胺酮(ketamine))、膳食补充剂(例如 α 硫辛酸和苯磷硫胺);可用于治疗慢性炎性神经病变的药剂,其包括但不限于皮质类固醇、静脉内免疫球蛋白和免疫抑制药物(例如环磷酰胺、环孢素(ciclosporin)、硫唑嘌呤、霉酚酸吗啉乙酯、抗胸腺细胞球蛋白、利妥昔单抗(rituximab));和可用于治疗Guillain Barré综合征、少肌症、骨折和骨质流失且包括但不限于Boniva(伊班膦酸盐)和PTH的药剂。

[0378] 本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白可与症状治疗中所用的一种或多种额外药剂一起施用。用于治疗ALS的症状的此类药剂的非限制性实例包括线粒体通透性转移(MPT)孔活化剂、快速支架肌钙蛋白活化剂、巨噬细胞调节剂(例如NP001)、溶酶体贮积病治疗剂(例如NP003)和烟碱乙酰胆碱受体(nAChR)拮抗剂。用于治疗DMD/BMD的症状的另一种药剂的非限制性实例是增加ATP水平的药剂。

[0379] 本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白也可与疾病修饰治疗中所用的一种或多种额外药剂一起施用。用于治疗ALS的此类药剂的非限制性实例包括自由基清除剂(例如依达拉奉(edaravone);诺非那宗(norphenazone))、CV-3611)、VEGF激动剂(例如sNN0029)、Nogo-A蛋白I(例如GSK122324)、SOD1抑制剂(例如ISIS-SOD1Rx)和PGE合成酶1抑制剂(例如AAD-2004)。用于治疗DMD/BMD的此类药剂的非限制性实例包括促进外显子跳跃的药剂(例如反义分子,诸如drisapersen(PR0051/GSK2402968)、PR0044、Eteplirsen、AVI-4658、AVI-5038、Ataluren(PTC124))、基因治疗剂、抗炎剂(例如CRD007)和抗纤维化剂(例如HT-100)。

[0380] 如上所讨论,促进外显子跳跃的药剂可与本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白组合使用以用于治疗杜兴氏肌营养不良症和Becker型肌营养不良症。可靶向恢复功能性肌养蛋白的特定外显子的实例包括外显子7、8、17、43、44、45、46、50、51、52、53和55(参见例如Lu等人, *Molecular Therapy* 2011;19:9-15)。在一些实施方案中,多于一种药剂(例如反义寡核苷酸)可用于诱导多外显子跳跃。

[0381] IX. 药物组合物

[0382] 本发明进一步提供药物组合物,其包含本文所述的抗肌生成抑制素粘附蛋白或其融合蛋白,其中该组合物是基本上无内毒素的,或至少含有不大于可接受水平的内毒素,如由适当监管机构(例如FDA)确定。

[0383] 本发明的组合物可以是以下形式:丸剂、片剂、胶囊、液体或持续释放片剂用于口服施用;液体用于静脉内、皮下或肠胃外施用;或凝胶、洗剂、软膏剂、乳膏剂或聚合物或其他持续释放媒介物用于局部施用。

[0384] 用于产生组合物的本领域众所周知的方法见于例如“Remington: The Science and Practice of Pharmacy”(20th ed., ed. A. R. Gennaro AR., 2000, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa.)。用于肠胃外施用的组合物可例如含有赋形剂、无菌水、盐水、聚烷撑二醇(诸如聚乙二醇)、植物来源的油类或氢化萘。生物相容性、生物可降解丙交酯聚合物、丙交酯/乙交酯共聚物或聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物可用于控制化

合物的释放。纳米微粒组合物(例如生物可降解纳米颗粒、固体脂质纳米颗粒、脂质体)可用于控制化合物的生物分布。其他潜在有用的肠胃外递送系统包括乙烯-乙酸乙烯酯共聚物颗粒、渗透泵、可植入输注系统和脂质体。组合物中化合物的浓度根据许多因素包括待施用的药物剂量和施用途径而变化。

[0385] 可接受的载体、赋形剂或稳定剂在所用剂量和浓度下对受体无毒且包括:缓冲剂,诸如磷酸盐、柠檬酸盐和其他有机酸;抗氧化剂,包括抗坏血酸和甲硫氨酸;防腐剂(诸如十八烷基二甲基苄基氯化铵;氯化六甲双铵;氯化苄甲烃铵、苄索氯铵;苯酚、丁醇或苯甲醇;对羟基苯甲酸烷酯,诸如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯;儿茶酚;间苯二酚;环己醇;3-戊醇;和间甲酚);低分子量(少于约10个残基)多肽;蛋白,诸如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水聚合物,诸如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,诸如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸;单糖、二糖和其他碳水化合物,包括葡萄糖、甘露糖或葡聚糖;螯合剂,诸如EDTA;糖类,诸如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖或山梨糖醇;成盐抗衡离子,诸如钠;金属络合物(例如Zn-蛋白络合物);和/或非离子表面活性剂,诸如Tween、PLURONIC™或聚乙二醇(PEG)。

[0386] 本发明的多肽可任选地作为药学上可接受的盐,诸如制药工业中常用的无毒酸加成盐或金属络合物施用。酸加成盐的实例包括有机酸,诸如乙酸、乳酸、帕莫酸、马来酸、柠檬酸、苹果酸、抗坏血酸、琥珀酸、苯甲酸、棕榈酸、辛二酸、水杨酸、酒石酸、甲磺酸、甲苯磺酸或三氟乙酸等;聚合酸,诸如鞣酸、羧甲基纤维素等;和无机酸,诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸等。金属络合物包括锌、铁等。在一个实例中,在乙酸钠存在的情况下配制多肽以增加热稳定性。

[0387] 例如,也可通过凝聚技术或通过界面聚合将活性成分裹入所制备的微囊中,例如分别将羟基甲基纤维素或明胶-微囊和聚-(甲基丙烯酸甲酯)微囊裹入胶状药物递送系统(例如脂质体、白蛋白微球、微乳液、纳米颗粒和纳米胶囊)或粗乳液中。此类技术公开于Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)。

[0388] 可制备持续释放制剂。持续释放制剂的合适实例包括含有本发明蛋白的固体疏水性聚合物的半透性基质,所述基质是成形物品的形式,例如膜或微囊。持续释放基质的实例包括聚酯、水凝胶(例如聚(2-羟乙基-甲基丙烯酸酯)或聚(乙烯醇))、聚交酯(美国专利号3,773,919)、L-谷氨酸与γ-乙基-L-谷氨酸酯的共聚物、不可降解的乙烯-乙酸乙烯酯、可降解的乳酸-乙醇酸共聚物诸如LUPRON DEPOT™(由乳酸-乙醇酸共聚物和乙酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)构成的可注射性微球)和聚-D-(-)-3-羟丁酸。虽然聚合物(诸如乙烯-乙酸乙烯酯和乳酸-乙醇酸)使分子能够经100天释放,但某些水凝胶持续较短时间段释放蛋白。当囊封的本发明蛋白可长时间保持在身体中时,它们可由于在37℃暴露于水分而变性或聚集,引起生物活性损失和可能的免疫原性变化。取决于所涉及的机制,可设计合理策略以实现稳定。例如,如果发现聚集机制是通过巯基-二硫化物互换形成分子间S—S键,则可通过修饰硫氢基残基、从酸性溶液冻干、控制水分含量、使用适当添加剂和开发特定聚合物基质组合物来实现稳定。

[0389] 用于口服使用的本发明的组合物包括在具有无毒药学上可接受的赋形剂的混合物中含有活性成分的片剂。这些赋形剂可例如是惰性稀释剂或填充剂(例如蔗糖和山梨糖醇)、润滑剂、助流剂和抗粘合剂(例如硬脂酸镁、硬脂酸锌、硬脂酸、二氧化硅、氢化植物油

或滑石)。用于口服使用的组合物也可以作为可咀嚼片剂,或作为其中活性成分与惰性固体稀释剂混合的硬明胶胶囊,或作为其中活性成分与水或油介质混合的软明胶胶囊提供。

[0390] 待用于体内施用的药物组合物通常必须是无菌的。这可以通过经由无菌滤膜过滤完成。当组合物冻干时,使用该方法的灭菌可以在冻干和重构之前或之后进行。可将用于肠胃外施用的组合物以冻干形式或以溶液储存。此外,通常将肠胃外组合物置于具有无菌入口孔的容器中,例如具有可由皮下注射针穿透的塞子的静脉内溶液袋或小瓶中。

[0391] 一旦药物组合物已配制,其可以作为溶液、悬浮液、凝胶、乳液、固体或脱水或冻干粉末储存在无菌小瓶中。此类制剂可以即用形式或需要在施用前重构的形式(例如冻干形式)储存。

[0392] 本文中的组合物也可含有多于一种对于所治疗的特定适应症所必需的活性化合物,优选为具有不会对彼此不利影响的互补活性的活性化合物。此类分子适合以对于预期目的有效的量组合存在。

[0393] X. 施用

[0394] 包含本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白的药物组合物可使用包括以下的标准施用技术施用于如本文所述处于病理学风险之中或展现病理学的主体:口服、肠胃外、经肺、经皮、肌内、鼻内、经颊、舌下或栓剂施用。优选地,本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白的施用是肠胃外的。如本文所使用的术语肠胃外包括静脉内、肌内、皮下、直肠、阴道或腹膜内施用。通过静脉内或腹膜内或皮下注射的外周全身递送是优选的。

[0395] 治疗有效剂量是指对所施用者产生治疗作用的剂量。治疗上待使用的药物组合物的有效量将取决于例如治疗背景和目的。本领域技术人员应当理解,用于治疗的适当剂量水平因此将部分取决于所递送的分子、对其使用结合剂分子的适应症、施用途径和患者的大小(体重、体表或器官大小)和状况(年龄和总体健康)而变化。

[0396] 例如,治疗有效剂量可以起初在细胞培养测定中或在动物模型诸如小鼠、大鼠、兔、狗、猪或猴中估算。动物模型也可用于确定适当浓度范围和施用途径。此类信息然后可用于确定可用于人的剂量和施用途径。

[0397] 精确剂量将鉴于与需要治疗的主体有关的因素测定,且可使用标准技术确定。调节剂量和施用以提供足够水平的活性化合物或维持所需效果。可考虑的因素包括疾病状态的严重度、主体的总体健康、主体的年龄、体重和性别、施用的时间和频率、药物组合、反应敏感性和对治疗的响应。通常,本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白以每天约0.01mg/kg至约50mg/kg、优选每天0.01mg/kg至约30mg/kg、最优选每天0.01mg/kg至约20mg/kg施用。在一些实施方案中,本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白以约1mg至50mg、更优选约10mg至50mg的每周剂量施用。在其他实施方案中,本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白以30mg至200mg、优选50mg至150mg且更优选60mg至120mg的每月剂量施用。

[0398] 给药频率将取决于所使用的制剂中结合剂分子的药代动力学参数。通常,施用组合物直至达到实现所需效果的剂量。因此可将该组合物作为单次剂量、或作为随时间推移的多次剂量(以相同或不同浓度/剂量)、或作为连续输注施用。适当剂量的进一步改进常规进行。适当剂量可通过使用适当剂量-响应数据来确定。例如,抗肌生成抑制素粘附蛋白可每日(例如每日一次、两次、三次或四次)或较不频繁地(例如每隔一天一次、每周一次或两次或每月一次)给予。此外,如本领域已知,针对年龄以及体重、总体健康、性别、膳食、施用

时间、药物相互作用和疾病的严重度的调节可以是必需的,且将可由本领域技术人员用常规实验确定。一次或经一系列治疗将抗肌生成抑制素粘附蛋白适当地施用于患者。

[0399] 无论共同施用还是相继施用,抗肌生成抑制素粘附蛋白或其融合体和一种或多种额外治疗剂的施用可如上所述针对治疗应用进行。技术人员将理解用于共同施用的合适药学上可接受的载体、稀释剂和赋形剂取决于待施用的特定治疗剂的身份。

[0400] XI. 检测和诊断的方法

[0401] 本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白还可用于多种诊断应用。例如,本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白可用于诊断与肌生成抑制素水平增加相关的病症或疾病。以类似方式,抗肌生成抑制素粘附蛋白可在测定中用于监测针对肌生成抑制素相关病况治疗的主体的肌生成抑制素水平。抗肌生成抑制素粘附蛋白可以在存在或不存在修饰的情况下使用,且通过可检测部分的共价或非共价连接来标记。可检测部分可以是能够直接或间接产生可检测信号的任何部分。例如,可检测部分可以是放射性同位素,诸如H3、C14或13、P32、S35或1131;荧光或化学发光化合物,诸如异硫氰酸荧光素、若丹明(rhodamine)或荧光素;或酶,诸如碱性磷酸酶、 β -半乳糖苷酶或辣根过氧化物酶。

[0402] 用于将蛋白缀合至可检测部分的本领域已知的任何方法均可采用,包括Hunter, 等人, *Nature* 144:945 (1962); David, 等人, *Biochemistry* 13:1014 (1974); Pain, 等人, *J. Immunol. Meth.* 40:219 (1981);和Nygren, *J. Histochem. and Cytochem.* 30:407 (1982)中所述的那些方法。体外方法包括本领域众所周知的缀合化学法,包括与蛋白相容的化学法,诸如用于特定氨基酸(诸如Cys和Lys)的化学法。为了将部分(诸如PEG)连接至本发明的蛋白,使用连接基团或反应性基团。合适的连接基团是本领域众所周知的且包括二硫基、硫醚基、酸不稳定基团、光不稳定基团、肽酶不稳定基团和酯酶不稳定基团。取决于应用,优选的连接基团是二硫基和硫醚基。对于不具有Cys氨基酸的多肽,Cys可在位置中进行工程改造以允许存在蛋白活性,同时生成用于缀合的位置。

[0403] 与可检测部分连接的抗肌生成抑制素粘附蛋白也可用于体内成像。多肽可连接至射线透不过的药剂或放射性同位素,施用于主体,优选进入血流,且测定主体中标记的蛋白的存在和位置。该成像技术可用于恶性肿瘤的分期和治疗。蛋白可用在主体中可检测的任何部分标记,无论通过核磁共振、放射学或本领域已知的其他检测手段。

[0404] 抗肌生成抑制素粘附蛋白也可用作亲和力纯化剂。在该方法中,使用本领域众所周知的方法将多肽固定在合适的支持物(诸如Sephadex树脂或滤纸)上。

[0405] 抗肌生成抑制素粘附蛋白可用于任何已知的测定方法,诸如竞争性结合测定、直接和间接夹心测定和免疫沉淀测定(Zola, *Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques*, pp. 147-158 (CRC Press, Inc., 1987))。

[0406] 在某些方面,本公开提供用于检测样品中的目标分子的方法。方法可包括使样品与本文所述的抗肌生成抑制素粘附蛋白接触,其中所述接触在允许抗肌生成抑制素粘附蛋白-目标复合物形成的条件下进行;和检测所述复合物,由此检测所述样品中的所述目标。检测可使用任何本领域公认的技术实施,诸如例如射线成相术、免疫测定、荧光检测、质谱或表面等离子共振。样品可来自人或其他哺乳动物。抗肌生成抑制素粘附蛋白可用标记部分标记,诸如放射性部分、荧光部分、发色部分、化学发光部分或半抗原部分。抗肌生成抑制素粘附蛋白可固定在固体支持物上。

[0407] XII. 试剂盒和制品

[0408] 本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白可提供于试剂盒(预定量的试剂与使用说明书的包装组合)中,其用于本发明的治疗或诊断方法。

[0409] 例如,在本发明的一个实施方案中,提供制品,其含有可用于治疗或预防上述病症或病况的物质。该制品包含容器和标记。合适的容器包括例如瓶、小瓶、注射器和试管。容器可由各种材料诸如玻璃或塑料形成。容器容纳对于预防或治疗所述病症或病况有效的本发明的组合物且可具有无菌入口孔(例如容器可以是具有可由皮下注射针刺穿的塞子的静脉内溶液袋或小瓶)。组合物中的活性剂是本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白。容器上或与容器相关的标记指示组合物用于治疗所选病况。制品可进一步包含第二容器,其包含药理学上可接受的缓冲液,诸如磷酸盐缓冲盐水、林格氏溶液(Ringer's solution)和葡萄糖溶液。其可进一步包括从商业和使用者观点来看期望的其他材料,包括其他缓冲液、稀释剂、过滤器、针、注射器和具有使用说明的包装插页。

[0410] 通过引用并入

[0411] 本文所述的所有文件和参考文献,包括专利文件和网站,均个别地通过引用并入本文件中,其引用水平就如同全部或部分写入本文件中一样。

具体实施方式

实施例

[0412] 现通过参考以下实施例描述本发明,所述实施例仅为说明性的且不意欲限制本发明。虽然本发明已详细且参照其特定实施例进行描述,但本领域技术人员将显而易见的是,可以在不背离其精神和范围的情况下对其作出各种改变和修改。

[0413] 实施例1-蛋白产生

[0414] 高通量蛋白产生 (HTPP)

[0415] 将所选结合剂克隆至PET9d载体中的HIS₆ 标签上游,且转化至大肠杆菌BL21 DE3 plysS细胞中,将所述细胞接种于24孔形式的含有50μg/mL卡那霉素的5ml LB培养基中,且在37℃生长过夜。对于诱导性表达,通过吸取来自过夜培养物的200μl且将其分配至适当孔中来制备新鲜5ml LB培养基(50μg/mL卡那霉素)培养物用于诱导表达。培养物在37℃生长直至A₆₀₀ 0.6-0.9。在用1mM异丙基-β-硫代半乳糖苷(IPTG)诱导之后,使培养物在30℃表达6小时且通过在4℃以2750g离心10分钟来收集。

[0416] 细胞沉淀(以24孔形式)通过再悬浮于450μl裂解缓冲液(50mM NaH₂PO₄、0.5M NaCl、1x Complete™ 蛋白酶抑制剂混合物-无EDTA(Roche)、1mM PMSF、10mM CHAPS、40mM 咪唑、1mg/ml溶菌酶、30μg/ml DNase、2μg/ml抑肽酶(aprotinin), pH 8.0)中来裂解且在室温下振荡1至3小时。使裂解物澄清,且通过转移至配备有96孔、1.2ml收集板的96孔Whatman GF/D Unifilter中来再架(re-racked)在96孔形式中且通过正压过滤。将澄清的裂解物转移至已用平衡缓冲液(50mM NaH₂PO₄、0.5M NaCl、40mM咪唑, pH 8.0)平衡的96孔镍或钴螯合板中且孵育5分钟。未结合的物质通过正压去除。树脂用洗涤缓冲液#1(50mM NaH₂PO₄、0.5M NaCl、5mM CHAPS、40mM咪唑, pH 8.0)以0.3ml/孔洗涤两次。各洗涤液通过正压去除。在洗脱之前,各孔用50μl洗脱缓冲液(PBS+20mM EDTA)洗涤,孵育5分钟,且该洗涤液通过正压丢

弃。蛋白通过向各孔中再施加100 μ l洗脱缓冲液来洗脱。在室温下孵育30分钟后,将板以200g离心5分钟,且将洗脱的蛋白收集在96孔收集板中,所述收集板含有在洗脱之前添加至洗脱收集板底部的5 μ l 0.5M MgCl₂。洗脱的蛋白使用总蛋白测定用野生型¹⁰F_n3结构域作为蛋白标准品进行定量。

[0417] 不溶性基于纤连蛋白的支架蛋白结合剂的表达和纯化

[0418] 对于表达,将所选克隆和随后HIS₆ 标签克隆至pET9d载体中且在大肠杆菌BL21 DE3 plysS细胞中表达。20 ml接种培养物(由单一铺板的菌落产生)用于接种含有50 μ g/ml卡那霉素和34 μ g/ml氯霉素的1升LB培养基或TB-过夜表达培养基(自动诱导)。LB培养基中的培养物在37℃孵育直至A₆₀₀ 0.6-1.0,此时其用1mM异丙基- β -硫代半乳糖苷(IPTG)诱导且在30℃生长4小时。在TB-过夜表达培养基中生长的培养物在37℃孵育5小时,此时温度降低至18℃且生长19小时。培养物通过在4℃以 $\geq 10,000g$ 离心30分钟来收集。细胞沉淀在-80℃冷冻。解冻后,细胞沉淀在冰上使用Ultra-turrax均质机(IKA works)再悬浮于25ml裂解缓冲液(20mM NaH₂PO₄、0.5M NaCl、1x Complete™蛋白酶抑制剂混合物-无EDTA(Roche), pH 7.4)中。细胞裂解通过高压均质化($\geq 18,000psi$)使用型号M-110S微射流机(Microfluidics)实现。不溶性级分通过在4℃下以 $\geq 23,300g$ 离心30分钟来分离。从裂解物离心回收的不溶性沉淀用20mM磷酸钠/500mM NaCl (pH 7.4)洗涤。沉淀在超声处理下再溶解于20mM磷酸钠/500mM NaCl (pH 7.4)中的6M盐酸胍中,随后在37℃孵育1至2小时。再溶解的沉淀用0.45 μ m过滤器过滤且上样至用20mM磷酸钠/500mM NaCl/6M胍(pH 7.4)缓冲液平衡的Histrap柱上。上样后,所述柱用相同缓冲液再洗涤25个柱体积。结合的蛋白用20mM磷酸钠/500mM NaCl/6M盐酸胍(pH 7.4)中的50mM咪唑洗脱。纯化的蛋白通过针对50mM乙酸钠/150mM NaCl (pH 4.5)或PBS (pH 7.2)透析而再折叠。

[0419] 可溶性基于纤连蛋白的支架蛋白结合剂的表达和纯化

[0420] 作为不溶性结合剂的纯化的替代方案,也可使用可溶性结合剂的纯化。对于表达,将所选克隆和随后HIS₆ 标签克隆至pET9d载体中且在大肠杆菌BL21 DE3 plysS细胞中表达。20 ml接种培养物(由单一铺板的菌落产生)用于接种含有50 μ g/ml卡那霉素和34 μ g/ml氯霉素的1升LB培养基或TB-过夜表达培养基(自动诱导)。LB培养基中的培养物在37℃孵育直至A₆₀₀ 0.6-1.0,随后用1mM异丙基- β -硫代半乳糖苷(IPTG)诱导且在30℃生长4小时。在TB-过夜表达培养基中生长的培养物在37℃孵育5小时,此后温度降低至18℃且使其生长19小时。培养物通过在4℃以 $\geq 10,000g$ 离心30分钟来收集。细胞沉淀在-80℃冷冻。解冻的细胞沉淀在冰上使用Ultra-turrax均质机(IKA works)再悬浮于25ml裂解缓冲液(20mM NaH₂PO₄、0.5M NaCl、1x Complete™蛋白酶抑制剂混合物-无EDTA(Roche), pH 7.4)中。细胞裂解通过高压均质化($\geq 18,000psi$)使用型号M-110S微射流机(Microfluidics)实现。可溶性级分通过在4℃以 $\geq 23,300g$ 离心30分钟来分离。上清液使用0.45 μ m过滤器澄清。将澄清的裂解物上样至用20mM磷酸钠/500mM NaCl (pH 7.4)预平衡的Histrap柱(GE)上。所述柱然后用25个柱体积的相同缓冲液、随后20个柱体积的20mM磷酸钠/500mM NaCl/25mM咪唑(pH 7.4)和然后35个柱体积的20mM磷酸钠/500mM NaCl/40mM咪唑(pH 7.4)洗涤。蛋白用15个柱体积的20mM磷酸钠/500mM NaCl/500mM咪唑(pH 7.4)洗脱,基于A₂₈₀的吸光度将级分合并,且针对1 $\times$ PBS或50mM Tris、150mM NaCl (pH 8.5)或50mM NaOAc、150mM NaCl (pH 4.5)透析。沉淀通过用0.22 μ m过滤器过滤而去除。

[0421] 粘附蛋白用聚乙二醇 (PEG) 定点聚乙二醇化

[0422] 含有工程改造半胱氨酸残基的粘附蛋白经由半胱氨酸上的巯基与PEG或n-乙基马来酰亚胺 (NEM) 的马来酰亚胺官能基之间的迈克尔加成化学作用与PEG或半胱氨酸阻断试剂缀合。对于使用2-分支40 kDa PEG (NOF Corporation, P/N GL2-400MA) 的聚乙二醇化, 将PEG在微酸性至中性条件下以摩尔过量添加至蛋白溶液中。允许反应在室温下进行2小时至过夜。然后将反应物施加至离子交换柱以便从未反应的PEG-马来酰亚胺和非聚乙二醇化粘附蛋白中分离聚乙二醇化粘附蛋白。对于使用4-分支40 kDa PEG (NOF, P/N GL4-400MA) 或20 kDa双PEG (NOF corporation, P/N DE-200MA) 的聚乙二醇化, 在柠檬酸盐缓冲液 (pH 6.5) 中从SP FF纯化粘附蛋白。在用DTT还原之后, 将样品在G25柱上脱盐至相同缓冲液中以去除DTT且与20 kDa双PEG或4-分支40K PEG以2:1 (PEG:粘附蛋白) 比率在室温下反应2小时, 且添加过量BME来终止反应。样品通过Resource 15S柱 (GE #17-0944-10) 纯化以选择性去除非聚乙二醇化物质 (和在20 kDa双PEG反应情况下的单聚乙二醇化物质)。使用最终制备型SEC柱 (GE #17-1071-01, Superdex200, 26/60) (如果需要) 以去除高分子物质和不反应的粘附蛋白。为了制备CYS-阻断的粘附蛋白, 在上述在柠檬酸盐 (pH 6.5) 缓冲液中的G25脱盐步骤之后立即添加10倍摩尔过量的NEM (Pierce Chemical)。将其在室温下孵育1小时, 且通过添加过量BME来终止反应。样品然后针对PBS充分透析。纯化的缀合的粘附蛋白通过SDS-PAGE和大小排阻层析法分析。

[0423] 未标签的基于纤连蛋白的支架蛋白结合剂的纯化和聚乙二醇化

[0424] 将所选结合剂克隆至无HIS₆ 标签的pET9d载体中且在大肠杆菌BL21 DE3 plysS细胞中表达。使用pH 6.85培养基+50μg/ml卡那霉素 (氯化铵、柠檬酸、柠檬酸铁铵、硫酸镁、单水合磷酸二氢钠、无水葡萄糖、甘油、植物蛋白胨、粒状酵母提取物、硫酸卡那霉素、硫酸铵用于pH调节), 使从单一铺板的菌落预先分离的25ml接种培养物生长于125ml烧瓶中直至OD_{600nm}达到1-2。10L发酵罐 (7.5L批次培养基的起始体积) 在0.003的最终OD_{600nm}下接种。培养物在25℃生长过夜, 且在650rpm和>30%的溶解O₂水平下恒速混合, 同时维持pH。次日, 温度变换至37℃, 且使培养物生长直至OD_{600nm}达到20-25。一旦实现目标OD, 即将温度变换至30℃, 且用IPTG (最终浓度: 1mM) 诱导培养物。以40ml培养基/升形成体积/小时的速率添加补料培养基 (feed media) (甘油、植物蛋白胨、粒状酵母提取物、硫酸卡那霉素和磷酸用于pH调节)。细胞通过在4℃以10,000g离心30分钟来收集。细胞沉淀在-80℃冷冻。

[0425] 细胞糊在1×PBS中以10ml缓冲液/克细胞糊的比率解冻。一旦解冻, 则用UltraTurrax均质机 (IKA works) 破坏样品直至均质。溶液然后在18,000psi下通过微射流机两次。可溶性级分通过在4℃以≥ 10,000g离心30分钟来分离。上清液用乙酸钠 (pH 4.5) 1:1稀释, 且用0.2μm过滤器澄清。将澄清的裂解物上样至用50mM乙酸钠 (pH 4.5) 预平衡的SP FF柱 (SP1; GE) 上。所述柱然后用2个柱体积的相同缓冲液、随后8个柱体积的50mM乙酸钠/350mM NaCl (pH 4.5) 洗涤。蛋白用50mM乙酸钠/700mM NaCl (pH 4.5) 洗脱。基于A₂₈₀的吸光度合并洗脱物。

[0426] SP1洗脱物用20mM磷酸钠 (pH 6.7) 1:5稀释, 且上样至用20mM磷酸钠/100mM NaCl (pH 6.7) 预平衡的SP FF柱 (SP2) 上。所述柱然后用2个柱体积的相同缓冲液洗涤。蛋白用20mM磷酸钠/0.5M NaCl (pH 6.7) 从所述柱洗脱。基于A₂₈₀的吸光度合并洗脱物。

[0427] SP2洗脱物用20mM磷酸钠 (pH 6.7) 稀释至100mM NaCl, 且上样至用20mM磷酸钠/

100mM NaCl (pH 6.7) 预平衡的Q FF柱 (GE) 上。收集FT峰 (含有产物)。所述柱用平衡缓冲液洗涤直至FT峰回至基线。

[0428] 含有工程改造的半胱氨酸残基的粘附蛋白经由半胱氨酸上的巯基与PEG试剂的马来酰亚胺官能基之间的迈克尔加成化学作用与PEG缀合。Q FT级分用40 kDa分支PEG以2:1 PEG:蛋白的摩尔比聚乙二醇化。将样品在室温下孵育过夜。聚乙二醇化反应物用2份50mM乙酸钠 (pH 4.5) 稀释, 且上样至用50mM乙酸钠 (pH 4.5) 预平衡的SP FF柱 (GE) 上。所述柱用2个柱体积的相同缓冲液洗涤。聚乙二醇化的蛋白用50mM乙酸钠/200mM NaCl (pH 4.5) 从所述柱洗脱。基于 A_{280} 的吸光度合并洗脱物。聚乙二醇化蛋白使用30 kDa Millipore Biomax膜浓缩。样品在0.22 μ m过滤器上过滤, 且储存在例如4℃、-20℃或-80℃。

[0429] Fc形式化的基于纤连蛋白的支架蛋白结合剂的瞬时表达和纯化

[0430] 对于DNA产生, 将所选候选物克隆至pDV-16质粒中, 将该质粒转化大肠杆菌Top10细胞。pDV-16是pTT5 (Yves Durocher, NRC Canada) 的修饰形式, 其中已引入人IgG1-Fc编码序列, 前接信号序列, 且包括限制性位点以允许粘附蛋白编码序列在Fc的任一端插入。转化的细胞通过以下扩增: 接种含有100 μ g/ml氨苄青霉素的1L Luria培养液, 且在37℃在旋转培养箱中以225rpm孵育18小时。细菌沉淀通过在4℃以>10000g离心30分钟来收集。纯化的质粒DNA使用QIAGEN Plasmid Plus Mega试剂盒 (QIAGEN) 如制造商方案中所述分离。纯化的DNA使用260nm的吸光度定量且在使用前在-80℃冷冻。

[0431] HEK 293-EBNA1 (克隆6E) (Yves Durocher, NRC Canada) 细胞在37℃、5% CO₂下在2L F17培养基中在10L GE Healthcare Wave袋中扩增至2x10⁶个细胞/ml, 且通过在18rpm下以8度角度摇晃来混合。

[0432] 如下制备DNA用于转染: 将F17培养基温热至37℃。DNA和PEI转染试剂在无菌生物安全罩中解冻。将DNA (2.25mg) 添加至无菌聚丙烯培养烧瓶中的100ml温热的F17培养基中, 且通过涡旋来轻轻混合。在分离烧瓶中, 将6.75mg PEI (1mg/ml) 与100ml预温热的F17培养基合并且通过涡旋来轻轻混合。允许烧瓶静置5分钟, 然后通过将PEI溶液添加至含有DNA的烧瓶中且通过涡旋轻轻混合来合并内容物。

[0433] 在生物安全罩中在室温下孵育15分钟后, 将含有DNA:PEI混合物的烧瓶的内容物添加至含有HEK 293-6E细胞的波浪袋中。含有转染的HEK 293-6E细胞的袋在37℃、5% CO₂下孵育二十四小时, 且通过以18 RPM以8度角度摇晃来混合。在24小时之后, 将溶解于F17培养基中的100ml无菌过滤的20%胰蛋白胨N1 (Organotechnie, Canada) 无菌添加至培养物中。如上所述再孵育72小时后, 收获细胞和培养基。或者, 摇瓶 (2L烧瓶中0.5L培养基) 中的瞬时HEK表达可用1:2的DNA:PEI比率进行。细胞通过在4℃以6000g离心30分钟而与条件培养基分离。保留条件培养基, 通过0.2 μ m过滤器过滤, 且储存在4℃。

[0434] 将条件培养基以5ml/分钟的速率施加至含有在PBS中预平衡的GE MabSelect Sure树脂的10ml层析柱中。上样过滤的条件培养基后, 所述柱在室温下用至少100ml PBS洗涤。纯化的产物在施加100mM甘氨酸/100mM NaCl (pH 3.0) 情况下从所述柱洗脱。级分通过以下在pH方面中和: 收集至含有1/6体积的1M Tris (pH 8) 的管中, 或者根据A280吸光度合并、随后添加1M Tris (pH 8) 至100mM。如果在蛋白A洗脱之后高分子量物质的含量大于5%, 则样品通过Superdex 200 (26/60) 柱 (GE Healthcare) 在PBS中进一步纯化。将含有单体的SEC级分合并且浓缩。所得蛋白A或SEC合并物针对PBS在4℃耗竭性透析, 且使用0.22 μ m截止

过滤器无菌过滤,随后冷冻在-80℃。

[0435] 大量产生:哺乳动物表达和初始回收:UCOE CHO系统

[0436] 哺乳动物研究细胞库(mammalian Research Cell Bank;RCB)通过在CHO-S细胞中转染克隆至含有遍在染色质开放元件(Ubiquitous Chromatin Opening Element;UCOE)的pUCOE载体[来自Millipore的改良的UCOE载体]中的抗肌生成抑制素粘附蛋白-Fc融合体而建立。RCB通过在含有12.5µg/mL嘌呤霉素的选择培养基(0.04%(v/v) L-谷氨酰胺(Invitrogen)和0.01%(v/v) HT补充剂(Invitrogen),CD CHO培养基(Invitrogen)中)中扩增细胞而建立。低代数细胞经由离心无菌分离,再悬浮于建库培养基(0.04%(v/v) L-谷氨酰胺(Invitrogen)、0.01%(v/v) HT补充剂(Invitrogen)和7.5%(v/v) DMSO,CD CHO培养基(Invitrogen)中)中至 1×10^7 个细胞/ml的最终浓度。这些细胞最初在-80℃在70%异丙醇浴液中冷冻过夜,且然后次日转移至液氮中用于长期储存。

[0437] 细胞培养通过将单一RCB小瓶解冻至含有12.5µg/mL嘌呤霉素的25mL选择培养基中且在相同培养基中扩增培养物而起始。允许细胞达到 $1-2 \times 10^6$ 个细胞/mL之间的浓度,然后分回 0.2×10^6 个细胞/mL。细胞通常维持在2-4周之间,然后接种生物反应器。将扩增培养物最后一次传代且允许生长至含有8L产生培养基(含有0.01%(v/v) HT补充剂(Invitrogen)、0.04%(v/v) Glutamax(Gibco)和0.005%(v/v) Pluronic F-68(Gibco)的Invitrogen CD CHO培养基)的15L生物反应器可以 0.2×10^6 个细胞/ml的最终密度接种的点。生物反应器培养物针对VCD(活细胞密度)、活力百分比、pH和葡萄糖浓度进行每日监测。在第3天和第6天用10%总体积大量添加补料培养基来补料生物反应器培养物。在活力百分比>70%的情况下在第7天与第9天之间收获培养物。在培养期间,将生物反应器培养物控制在7.1的pH、37℃的温度、40%的%DO₂和100的恒定RPM。

[0438] 在收获当天,使生物反应器培养物直接通过6.0/3.0µm深度过滤器,随后无菌0.8/0.2µm过滤至无菌袋中。澄清的无菌培养物在2-8℃储存过夜。澄清的培养物然后经由平板(flatsheet) TFF使用30,000 kDa膜浓缩。取决于收集滴度,近似浓度为6x。浓缩的上清液然后无菌过滤至PETG瓶中,且直接处理或储存在-80℃。

[0439] 抗肌生成抑制素-粘附蛋白-Fc融合体纯化

[0440] 将收获的培养物上清液(纯的(neat)或浓缩的)上样至用PBS预先平衡的MabSelect蛋白A柱上。所述柱用5 CV 50mM Tris pH 8.0、1M脲、10% PG洗涤。粘附蛋白-Fc融合体用100mM甘氨酸(pH 3.3)洗脱,将峰收集至预先装有1 CV 200mM乙酸钠(pH 4.5)的容器中。峰洗脱物基于A280的吸光度。

[0441] 蛋白A洗脱物在添加2M柠檬酸的情况下稀释至pH 3.0,且在室温下静置1小时,用于病毒灭活。样品然后用200mM磷酸三钠稀释直至达到pH 4.5。如果必要,溶液用水进一步稀释以便将导电率降低至10ms/cm以下。

[0442] 稀释的蛋白A洗脱物以负性捕获模式在用50mM乙酸钠(pH 4.5)预先调节的Tosoh Q 600C AR(Tosoh Bioscience)上通过。基于A280的吸光度,收集流过峰。所述柱用50mM乙酸钠洗涤且用0.2N NaOH清除。

[0443] Q 600C AR流过物利用30K NMWCO中空纤维膜(GE)使用切向流过滤配制,同时非常轻柔地混合保留物。将粘附蛋白-Fc融合体透滤至25mM磷酸钠150mM海藻糖(pH 7.0)中,持续6个透滤体积(diavolume),然后浓缩至目标蛋白浓度。

[0444] 实施例2-抗肌生成抑制素蛋白的生物物理评估

[0445] 大小排阻层析：对由中等规模工艺所得的候选粘附蛋白进行标准大小排阻层析 (SEC)。使用Superdex 200 10/30或Superdex 75 10/30柱 (GE Healthcare)，在Agilent 1100或1200 HPLC系统上进行中等规模物质的SEC，其中在A214 nm和A280 nm下进行UV检测且进行荧光检测 (激发280 nm、发射350 nm)。针对所用SEC柱以适当流速使用100mM硫酸钠/100mM磷酸钠/150mM氯化钠 (pH 6.8) 的缓冲液。凝胶过滤标准品 (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA) 用于分子量校准。对中等规模纯化的粘附蛋白的SEC结果显示在10 kDa近似范围内的主要单体粘附蛋白和洗脱物相比于球形凝胶过滤标准品 (BioRad)，如表9和10中所示。

[0446] 热稳定性：进行HTPP粘附蛋白的热扫描荧光 (TSF) 分析以通过相对热稳定性对其进行筛选。样品归一化至PBS中的0.2 mg/ml。将用PBS 1:40稀释的1μl Sypro橙色染料添加至25μl各样品中，且板用透明96孔微板粘合密封件密封。样品使用BioRad RT-PCR机器通过使温度由25℃斜变至95℃，以2度/分钟的速率进行扫描。数据使用BioRad CFX manager 2.0软件分析。通过TSF获得的Th值已显示在40℃至70℃的熔融范围内与通过DSC获得的Tm值充分相关。这被视为该技术的可接受的工作范围。当转变曲线的斜率过小使得不允许其导数峰值 (荧光随时间的变化率) 与噪音相区分时，获得ND (“无数据”) 的结果。“ND”结果不能解释为热稳定性的指示。进行透析的HTPP和中等规模粘附蛋白的差示扫描量热 (DSC) 分析以测定其相应T_m。0.5mg/ml溶液通过使温度从15℃斜变至110℃，以1度/分钟的速率在70 p.s.i压力下在VP-毛细管差示扫描量热仪 (GE Microcal) 中扫描。相比于适当缓冲液的对照运行，使用最佳拟合，使用Origin软件 (OriginLab Corp) 分析数据。TSF和DSC分析的结果概述于表8-10中。如表8-10中所示，许多克隆展现超过60℃的解折叠温度，表明适于医药制剂的高度生物物理稳定结构。粘附蛋白通常耐受聚乙二醇化或Fc形式化，且稳定性无明显损失。在一些情况下，这些形式提供改善的稳定性。例如，作为未修饰的粘附蛋白的3116_A07具有60℃的通过TSF的Tm，但当聚乙二醇化 (ATI-1377) 时，通过DSC的Tm为68℃，且在Fc-X形式 (PRD-1286) 中，通过DSC的Tm为66℃。

[0447] 实施例3-基于细胞的荧光素酶分析

[0448] 荧光素酶报导分子质粒活化素响应元素 (ARE) -luc通过将串联的ARE的九个重复连接至萤火虫荧光素酶报导分子上而产生。将质粒瞬时转染至HepG2细胞中。将质粒pGL4.74[hRluc/TK]共转染以针对转染效率归一化。在96孔板中每孔接种10,000个细胞。当蛋白 (诸如肌生成抑制素、活化素或BMP-11) 添加至细胞中且结合至其同源受体上时，触发下游SMAD信号传导，引起磷酸化的SMAD复合物结合至ARE。暴露于细胞的例如肌生成抑制素的量与所产生的荧光素酶蛋白的量且因此与测量的荧光素酶活性成正比。当肌生成抑制素拮抗剂 (例如抗肌生成抑制素粘附蛋白) 与肌生成抑制素同时添加至细胞时，ARE的活化减少，引起荧光素酶产生和活性减少。

[0449] 在该实验中，将 (1) 抗肌生成抑制素粘附蛋白和肌生成抑制素、(2) 抗肌生成抑制素粘附蛋白和活化素A或 (3) 抗肌生成抑制素粘附蛋白和BMP-11预孵育，然后添加至细胞。肌生成抑制素 (R&D Systems) 以10-500pM使用，活化素A (R&D Systems) 以10-500pM使用，且BMP-11 (R&D Systems) 以10-500pM使用。与这些多种组合一起过夜孵育后，裂解细胞，且使用Dual-Glo Luciferase Assay System® (EnVision) 测量荧光素酶活性 (发光)。IC50被定

义为达到肌生成抑制素诱导的ARE-荧光素酶活性的50%抑制所需的粘附蛋白的浓度。

[0450] 如表8-10中所示,抗肌生成抑制素粘附蛋白抑制ARE-luc报导分子活性的肌生成抑制素介导的增加。

[0451] 实施例4-HTRF结合测定

[0452] HTRF测定用于测量抗肌生成抑制素粘附蛋白与肌生成抑制素的结合亲和力。该测定是使用Eu-W1024标记作为供体荧光团且Alexa Fluor® 647作为受体荧光团的竞争性HTRF测定。生物素化的粘附蛋白1889E01和Alexa Fluor® 647标记的rhActRIIb-Fc可在两个不同结合位点处同时结合肌生成抑制素。Eu-W1024标记的链霉抗生物素蛋白用于结合生物素化的1889E01。两种荧光团Eu-W1024和Alexa Fluor® 647通过形成1889E01/肌生成抑制素/ActRIIb-Fc复合物而被放在一起,且HTRF信号可在EnVision读板器(Perkin Elmer)上使用HTRF方案读取。在竞争性粘附蛋白存在的情况下,HTRF信号减少。IC50呈现于表8-10中。

[0453] 表8:抗肌生成抑制素单粘附蛋白的生物物理表征、ARE-荧光素酶报道分子测定和HTRF结合测定结果。

[0454]

ID	Tm - TSF	Tm-DSC	ARE-荧光素酶测定			HTRF
			Myo IC50 (nM)	BMP-11 IC50 (nM)	活化素A IC50 (nM)	Myo IC50 (nM)
1979_B06		48	0.11	3.3	194	ND
2062_G02		48	205	1500	>1500	ND
2522_C09	40		0.06	1.6	1000	ND
2523_G06	49	49	4.2	46	>2000	ND
2524_C11	ND	55	0.1	0.89	765	ND
2524_D09	54	49	0.06	0.55	84	ND
2524_E10	ND		0.09	5.6	>1000	ND
2524_H05	40		0.09	7.3	>1000	ND
2524_H11	49		0.03	6.2	>1000	ND
2525_B01	ND		0.11	3.2	73	ND
2525_D02	58	55	0.05	1.1	345	ND
2525_D05	ND	69	0.11	3.9	>1000	ND
2525_F07	46		0.13	3.4	>1000	ND
2987_A06		50	0.10	23	283	ND
2987_B04		48	0.12	3.3	239	ND
2987_B09		52	0.01	0.92	172	ND
2987_C02		50	0.06	7.1	464	ND
2987_D05		49	0.11	2.4	2000	ND
2987_E03		51	0.10	2.3	224	ND
2987_E08		52	0.05	2.8	352	ND
2987_F01		49	0.05	6.5	594	ND
2987_F06		52	0.08	20	538	ND
2987_G04		49	0.09	3.3	171	ND
2987_G09		54	0.05	0.91	>2000	ND
2987_H02		51	0.05	11	794	ND
2987_H07		57	0.02	5.5	>400	ND
3006_A10	62		0.08	2.0	>2000	0.15
3007_B08	57		0.06	0.23	423	0.14
3007_C09	63		0.04	0.89	417	0.14
3007_C10	66		0.03	1.0	>2000	0.14
3008_A03	59		0.11	22.6	>2000	0.22
3008_B08	57		0.35	9.3	254	0.37
3008_D04	56		0.09	1.2	720	0.14
3008_F01	63		0.08	0.12	>2000	0.21
3008_G01	57		0.03	0.31	>2000	0.11
3008_G03	58		0.09	1.3	>2000	0.13

[0455]

ID	Tm - TSF	Tm-DSC	ARE-荧光素酶测定			HTRF
			Myo IC50 (nM)	BMP-11 IC50 (nM)	活化素A IC50 (nM)	Myo IC50 (nM)
3115_D04	64		0.16	3.6	>1000	0.20
3115_E06	62		0.07	2.0	>1000	0.14
3116_A06	64		0.14	13	>1000	0.15
3116_A07	60		0.04	0.5	>1000	0.11
3116_C01	60		0.10	6.7	1000	0.35
3116_C06	61		0.14	8.9	>1000	0.18
3116_H06	60		0.10	1.6	>1000	0.13
3146_A08	69		0.70	48	>1000	0.26
ATI-1267		60	0.06	0.50	644	0.12
ATI-1275		53	0.03	0.14	19	0.19
ATI-1277		无转变	0.14	1.18	2000	0.38
ATI-1340		54	0.05	4.87	324	0.16

[0456] 表9:聚乙二醇化抗肌生成抑制素粘附蛋白的生物物理表征、ARE-荧光素酶报道分子测定和HTRF结合测定结果。

[0457]

ID	Tm - TSF	Tm-DSC	% 单体 (SEC)	ARE-荧光素酶测定			HTRF
				Myo IC50 (nM)	BMP-11 IC50 (nm)	活化素A IC50 (nM)	Myo IC50 (nM)
ATI-1106				177	1414	>2000	
ATI-1107		63	98	19	888	>2000	ND
ATI-1266		60	97.8	0.12	0.89	2000	0.21
ATI-1276		56	94.6	0.08	0.15	110	0.28
ATI-1278		46	93.7	0.27	1.1	>2000	0.54
ATI-1338		59		0.28	5.8	>1000	0.24
ATI-1339		61		0.28	6.0	>1000	0.28
ATI-1341		53		0.03	0.14	14	0.13
ATI-1359		57	96.5	0.26	3.1	>1000	0.36
ATI-1375		67	>99	0.17	1.6	>1000	0.76
ATI-1376		70	>99	0.03	0.83	>1000	0.32
ATI-1377		68	>99	0.05	0.78	>1000	0.15
ATI-1378		74	>99	0.29	5.4	>1000	1.29
ATI-1379		69	>99	0.10	4.3	>1000	0.28

[0458] 表10:Fc融合的抗肌生成抑制素粘附蛋白的生物物理表征、ARE-荧光素酶报导分子测定和HTRF结合测定结果。

[0459]

ID	Tm - TSF	Tm- DSC	% 单体 (SEC)	ARE-荧光素酶测定			HTRF
				Myo IC50 (nM)	BMP-11 IC50 (nm)	活化素A IC50 (nM)	Myo IC50 (nM)
PRD-932				0.24	ND	ND	ND
PRD-1171				0.08	0.20	19	0.14
PRD-1173				0.02	0.10	6	0.12
PRD-1174		Tm1 61 Tm2 67 Tm3 83		0.04	0.10	4	0.09
PRD-1175				0.10	0.28	19	0.15
PRD-1177				0.16	0.28	21	0.64
PRD-1178		Tm1 60 Tm2 69 Tm3 84		0.08	0.25	16	0.27
PRD-1180		Tm1 68 Tm2 83		0.07	0.11	14	0.13
PRD-1284				0.02	0.04	44	0.62
PRD-1285		Tm1 67 Tm2 68 Tm3 80	97	0.05	0.03	216	0.49
PRD-1286		Tm1 66 Tm2 68 Tm3 81	99	0.10	0.11	94	0.73
PRD-1287				0.30	0.80	>1000	2.70
PRD-1288		Tm1 65 Tm2 69 Tm3 81	93	0.08	0.10	>1000	0.47
PRD-1301				0.06	0.06	15	0.07
PRD-1302				0.03	0.02	14	0.12
PRD-1303				0.02	0.03	314	0.11
PRD-1304				0.05	0.07	45	0.24
PRD-1305				0.06	0.07	113	0.10
PRD-1471		Tm1 62 Tm2 68 Tm3 81	99	0.16	0.16	60	0.47
PRD-1472		Tm1 62 Tm2 69 Tm3 80	100	0.07	0.05	1000	0.41
PRD-1473		Tm1 63 Tm2 69 Tm3 81	100	0.07	0.06	125	0.73
PRD-1474		Tm1 63 Tm2 69 Tm3 81	100	0.08	0.09	>1000	0.45

[0460] 实施例5-肌生成抑制素诱导的SMAD2磷酸化的抗肌生成抑制素粘附蛋白介导的抑制

[0461] 人横纹肌肉瘤RH41细胞 (DSMZ, Braunschweig, Germany) 用于下文所述的12点、2点和4点抑制响应分析。将细胞从培养基中移出,且洗涤以去除血清,且在含有BSA的测定培养基中静息4小时。细胞使用维尔烯 (versene) 起离 (lift off) 烧瓶且以 5×10^5 个细胞/孔转移至96孔V形底聚丙烯板中。对于12点抑制响应,将与起始于1000nM的5倍稀释浓度范围

的粘附蛋白(即1000nM、200nM、40nM、8nM、1.6nM、0.32nM、0.064nM、0.0128nM、0.00256nM、0.000512nM、0.000102nM、0.0000204nM)预孵育1小时的100pM重组肌生成抑制素(R&D Systems)添加至细胞。针对4点抑制响应,将与一定浓度范围的粘附蛋白(30nM、3nM、0.1nM或0.001nM)预孵育1小时的100pM肌生成抑制素添加至细胞。针对2点抑制响应,将与一定浓度范围的粘附蛋白(10nM或0.5nM)预孵育1小时的100pM肌生成抑制素添加至细胞。细胞用肌生成抑制素-粘附蛋白混合物在37℃处理1小时以诱导SMAD2磷酸化(pSmad2)。刺激通过将细胞置于冰上且添加冰冷的PBS来终止。细胞遵循标准方案沉淀且裂解,且使用ELISA测定(Cell Signaling Technologies)检测SMAD2磷酸化。通过粘附蛋白的浓度范围实现的抑制使用GraphPad Prism软件作图,且将数据点针对给出100%和0%抑制的对照归一化。IC₅₀被定义为达到肌生成抑制素诱导的SMAD2磷酸化的50%抑制所需的粘附蛋白的浓度。表11中呈现的数据表明从亲本克隆1979_B06和2062_G02的亲和力优化衍生的粘附蛋白均有效且完全抑制肌生成抑制素诱导的pSMAD磷酸化,且显示在0.78nM至0.06nM范围内的IC₅₀值。这表示相比于亲本克隆1979_B06(IC₅₀=12.8nM)和2062_G02(IC₅₀=59.1nM)在IC₅₀值方面大于16至75倍改善。

[0462] 表11. 抗肌生成抑制素粘附蛋白对SMAD2磷酸化(pSMAD2)的抑制

[0463]

pSmad2 测定			
ID	Myo IC50 (nM) 12-点	Myo IC50 (nM) 4-点	在10 nM的Myo %抑制
1979_B06 (又称 ATI-1133)	12.8±2.4		
2062_G02 (又称 ATI-1134)	59.1±16.2		
2522_C09	0.13		
2523_G06	0.78		
2524_C11	0.14		
2524_D09	0.11		
2524_E10	0.13		
2524_H05	0.13		
2524_H11	0.11		
2525_B01	0.14		
2525_D02	0.36		
2525_D05	0.20		
2525_F07	0.27		
3006_A10			51
3007_B08			97
3007_C09			80
3007_C10			76
3008_A03			87
3008_B08			90
3008_D04			92
3008_F01			86
3008_G01			98
3008_G03			91
3115_D04		0.06	
3115_E06		0.06	
3116_A06		0.27	
3116_A07		0.06	
3116_C01		0.26	
3116_C06		0.73	
3116_H06		0.06	
3146_A08		0.78	

[0464] 实施例6-抗肌生成抑制素粘附蛋白的SPR亲和力测量

[0465] 使用SPR形式A的粘附蛋白结合动力学

[0466] 抗人Fc抗体 (Biacore/GE) 根据制造商说明书经由NHS/EDC偶联固定在Biacore CM5芯片上。在参考和活性流室两者上捕获ActRIIb-Fc (R&D Systems), 随后仅在活性流室上捕获人肌生成抑制素 (R&D Systems)、人BMP-11 (GDF-11; R&D Systems) 或人活化素A (R&D Systems) (每种根据制造商建议方案溶解且在HBSP运行缓冲液中稀释)。在HBSP运行缓冲液中的所有流室上施加一定浓度范围的抗肌生成抑制素粘附蛋白。循环之间的芯片表面再生用3M MgCl₂ 的两次30秒脉冲实现。减去参考的传感图的动力学痕迹使用Biaevaluation软件拟合至1:1结合模型。Biacore动力学数据的概述显示于表12中。

[0467] 表12中显示的数据表明与分别显示29 nM和49 nM的 K_D 的亲本粘附蛋白1979_B06和2062_G02相比,优化的子代粘附蛋白紧紧结合肌生成抑制素,其中 K_D 在0.06-1.47nM范围内。

[0468] 聚乙二醇化后,肌生成抑制素亲和力存在一些损失,其中 K_D 在0.76-14.4nM范围内,尽管在ARE-荧光素酶测定中聚乙二醇化对效力无影响(参见表8和9)。

[0469] 相比于BMP-11的粘附蛋白选择性的范围为完全无选择性至至多17倍,而对活化素的结合或极弱或不存在,提示相比于活化素的高选择性。

[0470] 使用SPR形式B的粘附蛋白结合动力学(可用于Fc形式化的粘附蛋白)

[0471] 人肌生成抑制素(R&D Systems)、人BMP-11(GDF-11;R&D Systems)或人活化素A(R&D Systems)根据制造商建议方案溶解,且使用标准NHS/EDC偶联在乙酸盐(pH 4.0或4.5)缓冲液中以1-10 μ g/mL固定在Biacore CM5芯片上。将一定浓度范围的抗肌生成抑制素粘附蛋白施加于HBSP运行缓冲液中。循环之间的芯片表面再生用60秒的10-50mM NaOH实现。减去参考的传感图的动力学痕迹使用Biaevaluation软件拟合至1:1结合模型。对于Fc形式化的粘附蛋白,相互作用动力学甚至在低固定化密度下由二价Fc与二聚肌生成抑制素的亲合力驱动。Biacore动力学数据的概述显示于表12中。表12中显示的数据表明该SPR形式中运行的一些粘附蛋白结合肌生成抑制素和BMP-11,且也以相似亲和力结合活化素。然而,ARE-荧光素酶测定中相比于活化素的实质选择性提示对于活化素的亲和力在该SPR测定形式中被人为增强。

表12. 抗肌生成抑制素粘附蛋白的SPR动力学数据的概述。形式A和B描述于实施例6中。

ID	Myo KD (nM)	BMP-11 KD (nM)	活化素 A KD (nM)	形式
1979_B06(又称ATI-1133)	29	489	无结合	A, 25C
2062_G02(又称ATI-1134)	48.8	697	无结合	A, 25C
2522_C09	0.51	0.45	无/弱结合	A, 25C
2523_G06	1.465	10.65	无结合	A, 25C
2524_C11	0.62	0.67	无结合	A, 25C
2524_D09	0.64	0.81	弱结合	A, 25C
2524_E10	1.34	1.42	无结合	A, 25C
2524_H05	0.88	0.87	弱结合	A, 25C
2524_H11	1.12	1.22	无结合	A, 25C
2525_B01	1.29	1.58	弱结合	A, 25C
2525_D02	0.24	0.30	无/弱结合	A, 25C
2525_D05	1.28	1.99	无结合	A, 25C
2525_F07	0.79	0.97	无/弱结合	A, 25C
2987_H07	0.99	2.25	弱结合	A, 25C
ATI-1267	0.057	0.065	弱结合	A, 25C
ATI-1275	0.15	0.15	弱结合	A, 25C
ATI-1277	0.16	0.14	弱结合	A, 25C
ATI-1107	128	~300	无结合	A, 25C
ATI-1266	0.76	2.57	弱结合	A, 25C
ATI-1276	4.18	8.8	无结合	A, 25C
ATI-1278	6.04	3.3	无结合	A, 25C
ATI-1338	1.9	3.8	4.6	B, 37C
ATI-1339	3.6	6.9	6.5	B, 37C
ATI-1359	7.9	35.45	弱结合	A, 25C
ATI-1375	12.6	33.2	弱结合	A, 25C
ATI-1376	8.21	13.4	弱结合	A, 25C
ATI-1377	8.21	14.2	弱结合	A, 25C
ATI-1378	14.4	59.6	弱结合	A, 25C
ATI-1379	9.5	21.6	弱结合	A, 25C
PRD-932	1.43	ND	ND	B, 25C
PRD-1474(又称ATI-1465)	0.59	ND	ND	B, 37C

[0473] 实施例7-抗肌生成抑制素粘附蛋白的溶液亲和力和

[0474] PRD-1474(一种Fc融合的抗肌生成抑制素粘附蛋白)对肌生成抑制素的溶液亲和力使用动力学排阻测定(KinExA)测量。PRD-1474的一式四份的滴定用肌生成抑制素在2nM(n=2)、1nM(n=1)和0.7nM(n=1)的单体浓度下进行。相对未结合的肌生成抑制素浓度通过以下测量:在ATI-1310固体基质(经由工程改造的游离半胱氨酸偶联至聚丙烯酰胺珠粒)上捕获,随后用可与粘附蛋白同时结合肌生成抑制素的肌生成抑制素共受体ActRIIB-Ig的荧光标记的构建体检测。ATI-1310是与PRD-1474竞争结合至肌生成抑制素且允许捕获未结合的肌生成抑制素的相关粘附蛋白。表13中所示的总体Kd分析给出170pM的Kd,且95%置信区间为330-60pM。PRD-1177和ATI-1338的亲和力也使用相同测定形式测量。PRD-1177的一式三份的滴定用肌生成抑制素在1nM(n=2)和0.8nM(n=1)的单体浓度下进行。ATI-1338的一式三份的滴定用肌生成抑制素在5nM(n=1)、1.6nM(n=1)和1.4nM(n=1)的单体浓度下进行。这些分析表明PRD-1177以250pM的总体Kd值和340-130pM的95%置信区间结合肌生成抑制素

(表13)。ATI-1338以850pM的总体Kd值和1400-330pM的95%置信区间结合肌生成抑制素。

[0475] 表13. 结合肌生成抑制素的KinExA 溶液相亲和力测量。

肌生成抑制素	Kd	95%置信区间:	
		Kd 高	Kd 低
PRD-1474	170 pM	330 pM	60 pM
PRD-1177	250 pM	340 pM	130 pM
ATI-1338	850 pM	1400 pM	330 pM

[0477] 实施例8-3116_A06的突变分析

[0478] 为了理解环位置对突变的相对耐受性,进行两种相似但独立的研究。第一种是传统丙氨酸扫描,其中粘附蛋白3116_A06 (SEQ ID NO: 118)的环中的不连续丙氨酸突变的结合和功效在基于生物化学和细胞的测定中评估。第二种研究由深度突变扫描组成,其中本领域技术人员建立3116_A06 (SEQ ID 118)的相同位置中的单位点突变的文库,但用20种可能的氨基酸取代各位置。这些文库组分然后表达为蛋白-mRNA融合体且经受单轮mRNA展示(如部分IV中所述),使用链霉抗生物素蛋白磁性珠粒将与生物素化的肌生成抑制素相关的文库组分与保持未结合的那些分离。在该方法中,投入和结合群体的下一代测序允许测定各序列的相对富集/耗竭,反映其对肌生成抑制素的固有亲和力。

[0479] 丙氨酸扫描:PCR定点诱变用于在BC环(残基25-33)、DE环(残基55-58)和FG环(残基80-89)中的3116_A06(SEQ ID NO: 118)中建立单位点丙氨酸突变。克隆在大肠杆菌中表达且通过如实施例1中所述的HTPP纯化。大小排阻层析法(SEC,如实施例2中所述)证实所有丙氨酸取代的蛋白主要是单体(表14)。进行ARE-荧光素酶(实施例3)和HTRF测定(实施例4)两者。在HTRF竞争结合测定中,效力范围为 $IC_{50}=1.5nM$ 至 $>100nM$ (表14)。大多数位置在HTRF测定中在一定程度上耐受丙氨酸取代,其中例外是DE环的Gly55、Arg56和Gly57,对其结合急剧减少($IC_{50}>100nM$)。较小作用出现在BC环的Gly30和FG环的Val80、Thr81和Tyr88位置上,其仍然显示结合但相对于亲本序列("WT")在 IC_{50} 方面显示 >10 倍增加。在基于ARE-荧光素酶细胞的测定中,突变体的效力范围为 $IC_{50}=0.6nM$ 至 $>100nM$ (表14)。丙氨酸突变的影响相对于HTRF测定在基于细胞的测定中通常较大。DE环的Gly55、Arg56和Gly57和FG环的Val80和Tyr88均在该测定中显示急剧降低的效力,其中 $IC_{50}>100nM$ 。对BC位置Leu26、Pro27、His28、Gly30和Asn33和FG位置Thr81、Tyr85和Leu86观察到较温和作用,其均具有大于亲本序列的10倍的 IC_{50} 。

[0480] 表14: 3116_A06的丙氨酸突变体的生物化学表征和基于细胞的效力

[0481]

突变	SEC*	肌生成抑制素 HTRF IC50 (nM)	肌生成抑制素 ARE-luc IC50 (nM)
WT亲本	1	0.3	0.6
BC	S25A	1	0.8
	L26A	1	2.3
	P27A	1	1.0
	H28A	1	0.8
	Q29A	1	0.7
	G30A	2	5.1
	K31A	1	0.6
	N33A	1	2.0
DE	G55A	2	>100
	R56A	1	55
	G57A	1	>100
	V58A	2	1.6
FG	V80A	1	4.0
	T81A	1	4.9
	D82A	1	0.8
	T83A	1	1.3
	G84A	1	2.0
	Y85A	1	2.0
	L86A	2	1.4
	K87A	1	0.8
	Y88A	1	11
	K89A	1	0.7

[0482] *SEC 1:高度单体;SEC 2:大部分单体。

[0483] 深度突变扫描:高通量测序与蛋白展示组合以允许在对于传统方法如上述传统方法而言将繁重的规模上,同时测量每种可能的单一位点突变的相对适合度(关于“深度突变扫描”方法的综述,参见Araya等人, *Trends in Biotechnology* 29: 435-442, 2011;一种类似方法进一步列举于Forsyth等人, *mAbs* 5: 523-532, 2013)。

[0484] 文库构建和选择:生成三个分别文库,所述文库含有3116_A06 (SEQ ID NO: 118)的三个环:BC环(位置25-33)、DE环(位置55-58)和FG环(位置80-89)中的每个中的每种可能的单一位点突变。对于各环,设计多种寡核苷酸,每种寡核苷酸在各位置处个别地并入NNK密码子,其中N=A、C、G、T且K=G、T。使用这些简并密码子允许在并入NNK的位置处所有20个氨基酸(加上终止密码子)的编码。寡核苷酸经由重叠延伸PCR组装以产生全长粘附蛋白文库,其中Lib-BC含有3116_A06的每种单一氨基酸BC环突变,Lib-DE含有3116_A06的每种单一氨基酸DE环突变,且Lib-FG含有3116_A06的每种单一氨基酸FG环突变。三个文库使用PROfusion根据Xu等人, Xu等人, *Chemistry & Biology* 9: 933-942, 2002表达为mRNA-蛋白融合分子。Lib-BC、Lib-DE和Lib-FG PROfusion分子针对3nM生物素化的肌生成抑制素分别地选择,且结合分子随后在链霉抗生物素蛋白磁性珠粒上捕获。结合剂使用100mM KOH从珠粒洗脱。从珠粒洗脱的分子表示可仍然结合至肌生成抑制素的3116_A06的变体,而存

在于初始文库中但并不见于洗脱物中的分子表示同样不结合至肌生成抑制素的3116_A06的变体。

[0485] NGS条形编码和混合:源自三个文库 (Lib-BC、Lib-DE和Lib-FG) 中的每种的两个群体,投入 (在肌生成抑制素结合之前) 和结合剂 (选择后从珠粒洗脱), 分别地进行收集和扩增。各群体通过PCR附加5'-TruSeq通用衔接子、3'-Truseq衔接子II和独特的6-核苷酸条形码。总共六个条形编码的群体然后基于各环中随机化残基的数目个别地定量和混合 (Lib-BC:Lib-DE:Lib-FG=9:4:10), 以便获得在统计学上每个随机化位置序列的相似数目。合并的样品通过MiSeq 150bp配对端 (Illumina) 下一代测序来测序。

[0486] NGS数据分析:来自下一代测序的正向读取序列将根据突变氨基酸的群体、突变位置和身份装箱(bin)。所有质量不良的序列和含有多个突变位点的序列均从分析中清除。接下来,选择后群体中各序列的频率除以其在投入群体中的频率以推导出富集比率(ER)。亲本序列(WT,其充当阳性对照)和含有终止密码子的序列(其充当阴性对照,代表偶然存活的背景噪音)的ER的比较显示信号与背景的比率(S/B)在三个环之间变化,据推测是因为各环文库个别地通过选择。出于该原因,将每一序列均针对其自身特定环归一化至平均终止和平均wt ER,以推导出 $ER^{归一化}$ 。

$$[0487] \quad ER^{归一化} = \frac{ER - ER_{终止}}{ER_{wt} - ER_{终止}}$$

[0488] 深度突变扫描通过将单一位点丙氨酸突变体的相对适合度与来自传统丙氨酸扫描的生物化学数据比较来验证。总体而言,相关性相当强(图8)。NGS ER定义环上丙氨酸突变体的富集和耗竭的概况,其与HTRF和ARE-荧光素酶测定中观察到的影响充分相关。

[0489] 对于各丙氨酸突变体,生物化学HTRF IC50还相对于NGS $ER^{归一化}$ 直接作图,如图9中所示。

[0490] 基于丙氨酸相关性,建立三个类别,所有单一位点氨基酸突变均可经由其NGS富集比率装箱至所述类别中:最优选突变($ER^{归一化} > 0.8$)、更优选突变($ER^{归一化} > 0.5$)和优选突变($ER^{归一化} >$ 距环平均 $ER_{终止}$ 的3倍标准偏差)。定义后面类别的 $ER^{归一化}$ 的下限对三个环不同:BC=0.25;DE=0.15;FG=0.35。3116_A06的环中的所有单一位点突变体均根据其归一化的富集比率装箱以测定各位置对突变的相对耐受性(表15)。

[0491] 表15: 维持结合至肌生成抑制素的3116_A06的环序列中的单一位点突变

[0492]

位置	优选突变	更优选突变	最优选突变
25	X ₅₁	ACDFHIKLNQRSTVWY	CFISVWY
26	X ₅₂	LMV	L
27	X ₅₃	ACDEIKLMNPQRSTVY	P
28	X ₅₄	ACDEFGHIKLMNQRSTVWY	CDEFGHIKLMNQRSTVWY
29	X ₅₅	ACDEFGHIKLMNPQRSTVWY	ACDEFGHIKLMNPQRSTVWY
30	X ₅₆	GS	G
31	X ₅₇	ACDEFGHIKLMNQRSTVWY	ACGHKLMNQRSVWY
32	X ₅₈	ACGLMST	AGLMS
33	X ₅₉	ACFHNPQRSY	CHNQSY
55		G	G
56		R	R
57		G	G
58	X ₆₀	ACDEFIKLMNQSTV	CEILMQTV
80	X ₆₁	ACFILMQTVWY	ACILMV
81	X ₆₂	ACFGHIKLMNQRSTVWY	CFHILMQRTVWY
82	X ₆₃	ACDEFGHIKLMNPQRSTVWY	ACDEFGHILMNQSTVWY
83	X ₆₄	ACDEFGHIKLMNPQRSTVWY	ACDEFGHIKLMNQRSTVWY
84	X ₆₅	ACDEFGHIKLMNQRSTVWY	ADEFGHILMNQSTVWY
85	X ₆₆	ACFHILMNQSTVWY	CFILMQTVWY
86	X ₆₇	ACEFHILMNQSTVWY	CFHILMNQRTVWY
87	X ₆₈	ACDEFGHIKLMNPQRSTVWY	ACEFGIKLMNPQRSTVWY
88	X ₆₉	FWY	WY
89	X ₇₀	ACDEFGHIKLMNPQRSTVWY	ACDEGHKLMNPQRSTV

[0493] 使用全深度突变扫描数据,BC环位置25、26、27、30、32和33,DE环位置55、56和57和FG环位置80和88似乎最保守,其中这些位置处的仅单一或几个氨基酸类型维持结合至肌生成抑制素。另一个方面,其他位置对突变高度耐受,包括BC环位置28、29和31以及FG环位置82、83和87。

[0494] 实施例9-抗肌生成抑制素粘附蛋白药代动力学的评估

[0495] 为了研究具有不同聚乙二醇化形式的粘附蛋白的药代动力学概况,抗肌生成抑制素粘附蛋白2987_H07用2-分支40 KD PEG (ATI-1338)、4-分支40 KD PEG (ATI-1339) 和双20 KD PEG (ATI-1341) 形式化。使用这三种聚乙二醇化粘附蛋白的皮下施用的单次剂量研究在C57BL6小鼠中进行。总药物浓度通过ELISA测定来测定。用于定量ATI-1338的生物分析PK免疫测定使用标准夹心形式ELISA测定,其中1338使用针对HIS-标签蛋白的单克隆抗体捕获,然后使用多克隆抗PEG抗体检测。如表16中所示,两种40 KD聚乙二醇化形式ATI-1338和ATI-1339与双-20 KD聚乙二醇化形式ATI-1341相比提供更显著药代动力学增强(即,更长半衰期($t_{1/2}$)和更高剂量归一化暴露)。

[0496] 表16. 粘附蛋白2987_H07的三种聚乙二醇化形式的药代动力学比较

[0497]

PK参数	ATI-1338	ATI-1339	ATI-1341
剂量 (mg/kg)	5	3.9	4
C _{max} /剂量 (nM/(mg/kg))	547	370	113
T _{max} (h)	24	24	4
AUC/剂量 (nM*hr/(mg/kg))	32	23	2.1
t _{1/2} (h)	25	31	16

[0498] 在静脉内和皮下施用Fc融合的抗肌生成抑制素粘附蛋白 (PRD-1177、PRD-1286和PRD-1474) 之后的单次剂量研究在C57BL6小鼠中进行以评估Fc-融合体对药代动力学参数的作用。总药物浓度通过ELISA测定来测定。用于PRD1177、1474和1286的Fc缀合物的定量的生物分析PK免疫测定均使用利用ECL技术的标准夹心形式ELISA测定, 其中1177用针对支架粘附蛋白的多克隆抗体捕获, 然后用抗人IgG抗体检测。如表17中所示, 所有三种Fc融合的粘附蛋白与聚乙二醇化粘附蛋白ATI-1338 (25h) 相比均具有更长的半衰期 (58-172h)。较低SC生物利用度可能反映在生物分子的间质和淋巴转运期间的蛋白水解。基于公开文献 (例如Richter等人, *AAPS J.* 2012;14:559-70), Fc融合的粘附蛋白的SC生物利用度在合理范围内。

[0499] 表17. 三种Fc融合的抗肌生成抑制素粘附蛋白的药代动力学比较

[0500]

PK参数	PRD-1177	PRD-1286	PRD-1474
剂量 (mg/kg)	2	2	2
清除率 (mL/min/kg)	0.017	0.016	0.014
V _{dss} (L/kg)	0.093	0.190	0.054
t _{1/2} (h)	68	172	58
SC生物利用度	60%	100%	94%

[0501] 实施例10-抗肌生成抑制素粘附蛋白抑制的机制

[0502] 竞争性ELISA: 评估抗肌生成抑制素粘附蛋白与ActRIIB受体竞争结合肌生成抑制素的能力的竞争性结合测定使用竞争性ELISA实施。Nunc Maxisorp板在4℃用0.2M碳酸钠 pH 9.6缓冲液中的2μg/mL ActRIIb-Fc (R&D Systems) 包被过夜。在用PBS-T (含有0.05% Tween-20的PBS) 洗涤之后, 孔在25℃在振荡的情况下用OptEIA缓冲液 (BD Biosciences) 封闭1小时。肌生成抑制素 (10nM; R&D Systems) 用一定浓度范围的粘附蛋白或ActRIIb-Fc竞争剂 (0.2pM至1μM) 在OptEIA缓冲液中在25℃在振荡的情况下预孵育1小时。封闭和包被的测定板用PBS-T洗涤, 然后添加肌生成抑制素/竞争剂混合物且在25℃在振荡的情况下孵育30分钟。测定板用PBS-T洗涤, 此后结合的肌生成抑制素在25℃在振荡的情况下用在OptEIA中稀释的1:1000生物素化的山羊抗肌生成抑制素多克隆 (R&D Systems) 检测1小时。在用PBS-T洗涤之后, 添加在OptEIA中稀释的1:5000链霉抗生物素蛋白-HRP (Thermo/Pierce), 随后在25℃在振荡的情况下孵育30分钟。测定板用TMB (BD Biosciences) 显色, 用2N硫酸猝

灭,且在A450读取吸光度。如图10中所示,如预期,溶液中的ActRIIb-Fc完全阻断肌生成抑制素结合至包被在板上的ActRIIb-Fc。然而,相比之下,PRD-1288 (仅在接头序列中与PRD-1474不同)、PRD-1285和PRD-1286在至多1 μM 的浓度下不阻断肌生成抑制素结合ActRIIb。

[0503] 竞争SPR:评估抗肌生成抑制素粘附蛋白与I型和II型受体竞争结合至肌生成抑制素或BMP11 (作为肌生成抑制素的替代品) 的能力的竞争性结合测定也使用SPR在Biacore T100仪器上以两种不同实验形式进行。在“SPR形式A”中,传感器芯片表面通过将10mM乙酸盐 (pH 4.5) 中的100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 蛋白A (Pierce) 使用标准乙基 (二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺 (EDC) /N-羟基琥珀酰亚胺 (NHS) 化学作用 (用乙醇胺阻断) 固定在CM5传感器芯片 (Biacore/GE Healthcare) 上至4500 RU来制备。ALK4-Fc (R&D Systems)、ALK5-Fc (R&D Systems)、ActRIIB-Fc (内部产生)、与ActRIIB竞争结合至肌生成抑制素但不与3116A06竞争结合至肌生成抑制素的抗肌生成抑制素/BMP11单克隆抗体 (mAb-A) (内部产生) 或浓度为7-13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的粘附蛋白-Fc PRD-1474使用以10 $\mu\text{l}/\text{min}$ 注射60秒经由Fc尾区捕获至1600-4300 RU的表面密度。竞争实验通过以下进行:使100nM肌生成抑制素 (R&D Systems) 或BMP11 (R&D Systems) 在200nM粘附蛋白ATI-1523不存在或存在的情况下以30 $\mu\text{l}/\text{min}$ 流速流过这些表面,其中结合和解离时间为180秒。用于固定和竞争实验的运行缓冲液为10mM HEPES、150mM NaCl、3mM EDTA和0.05% v/v表面活性剂P20 (pH 7.4),且表面在循环之间使用10mM甘氨酸 (pH 1.5) 以30 $\mu\text{l}/\text{min}$ 两次注射30秒而再生。

[0504] 在SPR形式A中,BMP11特异性结合至ALK4-Fc、ALK5-Fc、ActRIIB-Fc、mAb-A和PRD-1474表面,而肌生成抑制素特异性结合至ActRIIB-Fc、mAb-A和PRD-1474,但非ALK4-Fc或ALK5-Fc。为了评估ATI-1523对肌生成抑制素或BMP11结合的作用,在180秒结合阶段结束时将对各蛋白的结合响应各自归一化至100%,且与在ATI-1523存在的情况下对肌生成抑制素或BMP11的结合响应进行比较 (表18)。如预期,ATI-1523完全阻断肌生成抑制素或BMP11结合至对照PRD-1474表面。在评估ATI-1523阻断肌生成抑制素与ALK4-Fc或ALK5-Fc的相互作用的能力的测定中,将也结合至ALK4-Fc和ALK5-Fc的BMP-11用作肌生成抑制素的替代品,因为在该实验形式下单独肌生成抑制素不显著结合至ALK4-Fc和ALK5-Fc。ATI-1523显著降低BMP11对ALK4-Fc (98%降低) 和ALK5-Fc (69%降低) 的结合信号,提示粘附蛋白与I型受体竞争结合至肌生成抑制素。相比之下,观察到ActRIIB-Fc或mAb-A表面上肌生成抑制素/ATI-1523或BMP11/ATI-1523复合物的结合响应增加,提示肌生成抑制素/ATI-1523或BMP11/ATI-1523复合物能够结合至这些表面,即粘附蛋白与ActRIIB-Fc或mAb-A是非竞争性的。ActRIIB-Fc和mAb-A表面上肌生成抑制素/ATI-1523复合物的结合响应中的大的增加 (> 1000%增加) 与粘附蛋白对肌生成抑制素具有溶解作用一致。

[0505] 表18: ALK4-Fc、ALK5-Fc、ActRIIB-Fc、mAb-A或PRD-1474表面上在200 nM ATI-1523不存在或存在的情况下对于100 nM肌生成抑制素或100 nM BMP11的SPR结合响应。

分析物	ALK4-Fc	ALK5-Fc	ActRIIB-Fc	mAb-A	PRD-1474
肌生成抑制素			100%	100%	100%
肌生成抑制素 +ATI-1523			1313%	1544%	-2%
BMP11	100%	100%	100%	100%	100%
BMP11 + ATI-1523	2%	31%	189%	258%	-1%

[0507] 使用“SPR形式B”的粘附蛋白竞争:对于抗肌生成抑制素粘附蛋白的作用的机制

在“SPR形式B”中进一步评估,其中肌生成抑制素或BMP11 (10 μ g/ml, 10mM乙酸盐 (pH 4.5) 中) 使用EDC/NHS偶联化学作用直接固定在CM5传感器芯片表面上至985 RU (肌生成抑制素) 或530 RU (BMP11) 的密度。此处,对单独注射 (2 μ M以30 μ l/min持续180秒) 的受体ALK4-Fc (R&D Systems)、ALK5-Fc (R&D Systems) 或ActRIIB-单体 (内部产生) 的结合响应与粘附蛋白-Fc融合体PRD-1474预结合至表面 (1 μ M以30 μ l/min持续480秒) 之后对这些受体的结合响应进行比较。用于固定和竞争实验的运行缓冲液为10mM HEPES、150mM NaCl、3mM EDTA和0.05% v/v表面活性剂P20 (pH 7.4), 且表面在循环之间使用50mM NaOH以30 μ l/min 4次注射15秒而再生。

[0508] 在PRD-1474不存在的情况下,各受体特异性结合至固定化的BMP11,而仅ALK5-Fc和ActRIIB-单体、但非ALK4-Fc结合至固定化的肌生成抑制素。PRD-1474的预结合显著降低ALK4-Fc对BMP11的结合信号 (70%降低) 且还降低ALK5-Fc对肌生成抑制素或BMP11的结合 (35-41%降低),但对ActRIIB-单体结合至肌生成抑制素或BMP11表面具有最小影响,表19。这些数据连同来自“SPR形式A”的SPR竞争数据 (表18)、竞争性ELISA数据 (图10) 和ARE-荧光素酶测定中观察到的肌生成抑制素信号传导的完全抑制 (图11) 一起表明粘附蛋白作用机制是阻断I型信号传导受体 (ALK4/5) 的募集,和粘附蛋白不竞争II型受体 (ActRIIB) 结合。

[0509] 表19: 在预结合的PRD-1474存在或不存在的条件下在固定化的肌生成抑制素或BMP11表面上对于1 μ M ALK4-Fc、ALK5-Fc或ActRIIB-单体的SPR结合响应。

表面	预结合 PRD-1474	ALK4-Fc	ALK5-Fc	ActRIIB- 单体
	否		100%	100%
肌生成抑制素	是		55%	111%
	否	100%	100%	100%
BMP11	是	30%	65%	92%

[0511] 由于这些粘附蛋白代表本发明中列举的序列家族,且明确定义的序列家族内的个别克隆维持相同结合位点,所以本发明覆盖的序列通过阻断ALK4/5募集至肌生成抑制素-ActRIIB复合物来起作用。

[0512] 药代动力学数据进一步表明肌生成抑制素-粘附蛋白复合物水平随时间累积,且这些复合物结合至ActRIIB,由此充当不依赖于游离药物的信号传导的主要负性抑制剂。该独特机制将本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白与文献 (例如US 7632499) 中描述的抗肌生成抑制素抗体区分开,且表明本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白具有增加的活性。

[0513] 实施例11: 使用HDX-MS定位肌生成抑制素上的粘附蛋白结合位点:

[0514] 肌生成抑制素上的粘附蛋白结合位点使用氢-氘交换质谱 (HDX-MS) 进一步评估。

[0515] 氢/氘交换质谱 (HDX-MS) 方法通过监测骨架酰胺氢的氘交换速率和程度来探测溶液中的蛋白构型和构型动力学。HDX的水平取决于骨架酰胺氢的溶剂可接近性和蛋白的构型。HDX后蛋白的质量增加可通过MS精确地测量。当该技术与酶促消化配对时,可获得在肽水平的结构特征,能够实现表面暴露的肽与折叠在内部的肽或在蛋白-蛋白复合物界面处遮蔽的肽的区分。通常,进行氘标记和随后猝灭实验,随后进行在线胃蛋白酶消化、肽分离和MS分析。

[0516] 因为发现单独肌生成抑制素在生理学上相关pH条件下对HDX-MS具有不合适地低

溶解度(<10 μ g/ml),所以我们使用增加肌生成抑制素溶解度的替代策略,该策略通过使蛋白与来自mAb-A的Fab片段(Fab-A)复合来进行,该Fab片段使用实施例10中所述的SPR实验显示为与粘附蛋白是非竞争性的。HDX-MS样品的寡聚状态通过偶联至多角度激光散射检测器的大小排阻层析法(SEC-MALS)表征,其中肌生成抑制素/Fab-A复合物的MALS测定的质量(~120 kDa)与结合至两个Fab-A分子的一个肌生成抑制素同型二聚体的预期化学计量一致,且肌生成抑制素/Fab-A/3116_A06复合物的MALS测定的质量(142 kDa)与结合至两个Fab-A分子加上两个3116_A06分子的一个肌生成抑制素同型二聚体的预期化学计量一致。

[0517] 在通过HDX-MS定位粘附蛋白3116_A06识别的肌生成抑制素上的粘附蛋白结合位点之前,进行非氘化实验以产生一系列常见胃酶解肽用于来自肌生成抑制素/Fab-A(各自在30 μ M下1:1摩尔比)和肌生成抑制素/Fab-A/3116_A06(各自在30 μ M下1:1:1摩尔比)样品的肌生成抑制素,实现针对肌生成抑制素的83.5%的序列覆盖率。在该实验中,在标记步骤期间使用10mM磷酸盐缓冲液(pH 7.0),随后添加猝灭缓冲液(具有4M GdnCl和0.5M TCEP的200mM磷酸盐缓冲液,pH 2.5,1:1,v/v)。对于粘附蛋白结合位点定位实验,将5 μ L各样品(肌生成抑制素/Fab-A或肌生成抑制素/Fab-A/3116_A06)与65 μ L HDX标记缓冲液(10mM磷酸盐缓冲液,D2O中,pD 7.0)混合以便在室温(~25 $^{\circ}$ C)开始标记反应。反应实施不同时间段:20秒、1分钟、10分钟、60分钟和240分钟。到各标记反应阶段结束时,反应通过添加猝灭缓冲液(1:1,v/v)来猝灭,且将猝灭的样品注射至Waters HDX-MS系统用于分析。在3116_A06不存在/存在的情况下监测所观察的常见胃酶解肽的氘摄取水平。

[0518] 从HDX-MS测量获得的实验数据表明粘附蛋白3116_A06识别不连续粘附蛋白结合位点,该粘附蛋白结合位点在肌生成抑制素中由两个肽区域构成:

[0519] 区域1:LYFNGKEQIIYGKIPAM (85-101); SEQ ID NO: 329

[0520] 区域2:PHTHLVHQANP (56-66); SEQ ID NO: 330

[0521] 基于相对氘摄取水平,两个肽区域可排序为区域1>2,且区域1在氘摄取中具有最显著变化。

[0522] 实施例12-粘附蛋白3116_A06在计算机芯片上对接至肌生成抑制素上

[0523] 使用计算方法来产生与HDX-MS数据一致的3116_A06-肌生成抑制素复合物的结构模型(图13)。3116_A06蛋白对接至人肌生成抑制素的结构(从蛋白质数据库获取的PDB 3HH2, www.rcsb.org; Cash等人, *EMBO J.* 28:2662-2676, 2009)中如Accelrys软件Discovery Studio v3.5(Accelrys)中所实施使用ZDOCK (Chen和Wang, *Proteins* 47:281-294, 2002)进行。ZDOCK方案利用两个蛋白结构的刚体对接(配体=3116_A06且受体=肌生成抑制素)。针对含有3116_A06FG(残基Thr79至Tyr88)和BC(残基Ser25至N33)环的构型的复合物,过滤对接姿势。基于界面残基的互补性连同通过粘附蛋白诱变鉴定的环有利取代的相关性,选择优选复合物。图13A显示定位至肌生成抑制素结构上的ALK4结合位点和ActRIIB结合位点(灰色)。如实施例11中所述通过HDX-MS实验鉴定的区域1和区域2以黑色指示。图13B显示来自对接的优选复合物,其中3116_A06的BC、DE和FG环(黑色)以棍绘制,且肌生成抑制素的区域1和2(灰色)以空间填充(space-fill)表示。鉴定为环有利突变的几种残基显示关键贡献。例如,在3116_A06的BC环中,残基Ser25、Leu26和Pro27作为维持总体环构型的结构限制是重要的。相比之下,Ala32装配至在复合物界面处形成的小疏水性裂隙中,且残基骨架与肌生成抑制素形成氢键。位置32处的最优选取代是Gly或Leu,且预测其充分适合代替

丙氨酸。类似地,Asn33涉及与肌生成抑制素的邻近色氨酸残基的氢键。位置33处的最优选取代是His和Gln,其也含有可作为氢键供体贡献的侧链。DE环中的残基是关键:最有利的取代限于Gly55、Arg56和Gly57,且仅保守取代对于Val58是优选的。在模型结构中,Arg56是贡献与区域1中肌生成抑制素的Y86的 π 阳离子相互作用以及与其他区域1残基的骨架和侧链的其他氢键的关键残基。对于许多FG环残基,最优选取代是保守性替代。鉴定的一个关键位置是Tyr88,其具有 π 阳离子相互作用和与来自肌生成抑制素的区域2的Y55和其他残基的 π - π 相互作用。FG环还涉及与从诱变实验鉴定的区域1和2两者的几种疏水性相互作用。这些计算显示与HDX-MS和SPR实验数据的良好一致。

[0524] 实施例13-肌肉骨骼功效的体内小鼠模型

[0525] 将雄性B6.SCID小鼠(9-13周大, Jackson Laboratories, Bar Harbor, Maine)圈养于具有反转12小时明/暗周期的温度控制室中。水和标准食物可随意获取。将小鼠随机化且分布在治疗组之间以便基于体重(约20-22g)接受对照或本发明的测试化合物。为了表明本发明的化合物的体内功效,通过皮下注射每周一次(Fc-融合体抗肌生成抑制素粘附蛋白)或每周两次(聚乙二醇化抗肌生成抑制素粘附蛋白)施用化合物。向动物中施用磷酸盐缓冲盐水(PBS)中的测试化合物。用仅重构缓冲液治疗对照。经14天时间段用例如5、6或10 mg/kg/周的本发明的化合物皮下给予测试动物(n=8-10只小鼠/组)。在随机化前、在随机化当天和在治疗阶段期间一周两次或三次和在研究结束时记录体重测量值。在研究结束时通过定量磁共振成像(MRI, Echo Medical Systems, Tex)分析从尸体记录小腿肌肉质量。将测试组与对照组进行比较。结果显示与对照小鼠(例如与对照相比肌肉体积增加约7%-10%)相比,本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白使体重百分比从基线增加(图14),且对骨骼肌体积具有显著合成代谢作用(图15)。

[0526] 磁共振成像(MRI)

[0527] 在具有16cm孔的Bruker PharmaScan 4.7 Tesla (Bruker Biospin, Billerica, Ma. USA)上进行腿肌肉体积测量的MRI。62mm体积线圈用于发射器和接收器。在收集小腿的定位器图像之后,使用轴向切片计划获得T2加权图像。快速自旋回波(RARE)顺序由90° Hermite脉冲和随后180° Hermite脉冲组成,其中TR/TE=2000/23ms。从膝顶至踝关节收集十一个轴向切片,其中矩阵大小为256×128个数据点。视场为5cm×2.5cm,具有1.25mm切片厚度和4和8个信号平均值的RARE因子。腿肌肉体积通过将所有轴向切片面积的总和乘以各腿中总肌肉体积的1.25mm切片厚度来计算。图像通过图像顺序分析(ISA, Bruker Biospin, Billerica, Ma.)作为目标区域(ROI)的面积平均值分析。在腿肌肉周围绘制手动ROI,排除皮肤和皮下脂肪面积。两腿的总平均肌肉体积显示于图15中。

[0528] 还用相同MRI扫描仪进行作为安全终点的心脏容积的MRI。在获得胸部区域的初始定位器图像之后,从心尖的大血管中收集9个轴向图像。与腿肌肉的分析类似,添加轴面积且乘以1.25mm的切片厚度以获得各动物的总心脏容积。通过MRI未观察到心脏容积的显著变化。

[0529] 统计学

[0530] 组间差异使用student氏t检验2尾配对分析来评估。

[0531] 实施例14-PRD-1474对体内肌肉生长的功效

[0532] 如实施例10中所述维持和治疗雄性B6.SCID小鼠(n=10只/组),其中例外为PRD-

1474以如

[0533] 图16中所示的多种剂量施用,且治疗的持续时间为28天。1mg/kg的PRD-1474显示出与PBS对照组相比小腿肌肉体积的显著11.1%增加($p<0.0001$)。还分别用10mg/kg、30mg/kg和100mg/kg的PRD-1474观察到27.7%、29.7%和32.8%的小腿肌肉体积的显著增加。相对于对照在所有治疗剂量组中均未观察到心脏容积的变化。数据作为平均值±标准偏差呈现。多种剂量组使用ANOVA进行比较。(* $p<0.0001$; #组间不显著)。

[0534] 数据表明本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白在显著较低剂量下与先前所述的肌生成抑制素抑制剂(例如US 7632499, *J. Clin. Oncol.* 30 (Suppl):Abstr. 2516, 2012)相比是有效的。因此,本发明的抗肌生成抑制素粘附蛋白当单独与其他肌生成抑制素抑制剂或其他药物组合施用时,在较低剂量提供用于治疗本文所述的肌肉损耗和代谢疾病的增加的功效,同时伴随不期望的副作用降低。

[0535] 实施方案

[0536] 1. 包含纤连蛋白III型第十结构域($^{10}\text{Fn3}$)的多肽,其中所述 $^{10}\text{Fn3}$ 具有至少一个选自以下的环:相对于人 $^{10}\text{Fn3}$ 结构域的相应环的序列氨基酸序列改变的环BC、DE和FG,且其中所述多肽结合肌生成抑制素。

[0537] 2. 实施方案1的多肽,其中所述多肽以小于500nM的 K_D 结合肌生成抑制素。

[0538] 3. 实施方案1或2的多肽,其中所述BC环包含根据式 $X_1\text{-L-P-X}_2\text{-X}_3\text{-X}_4\text{-X}_5\text{-X}_6\text{-X}_7$ 的氨基酸序列,其中,

[0539] (a) X_1 选自:S、T和Y;

[0540] (b) X_2 选自:H、Y、N、R、F、G、S和T;

[0541] (c) X_3 选自:A、P、Q、S、F、H、N和R;

[0542] (d) X_4 选自:G和A;

[0543] (e) X_5 选自:H、L、R、V、N、D、F、I和K;

[0544] (f) X_6 选自:A、L、G、M、F、I和V;和

[0545] (g) X_7 选自:H和N。

[0546] 4. 实施方案3的多肽,其中 X_1 为S。

[0547] 5. 实施方案3或4的多肽,其中 X_2 为H或Y。

[0548] 6. 实施方案3-5中任一项的多肽,其中 X_3 为A或P。

[0549] 7. 实施方案3-6中任一项的多肽,其中 X_4 为G。

[0550] 8. 实施方案3-7中任一项的多肽,其中 X_5 为H、L或R。

[0551] 9. 实施方案3-8中任一项的多肽,其中 X_6 为A或L。

[0552] 10. 实施方案3-9中任一项的多肽,其中 X_7 为H。

[0553] 11. 实施方案3的多肽,其中所述BC环包含选自以下的氨基酸序列:SEQ ID NO: 7、11-21、23-31、34和36-38。

[0554] 12. 实施方案11的多肽,其中所述BC环包含SEQ ID NO: 34中所述的氨基酸序列。

[0555] 13. 前述实施方案中任一项的多肽,其中所述DE环包含根据式 $G\text{-R-G-X}_8$ 的氨基酸序列,其中 X_8 为V或L。

[0556] 14. 前述实施方案中任一项的多肽,其中所述DE环包含选自以下的氨基酸:SEQ ID NO: 39和42。

- [0557] 15. 实施方案14的多肽,其中所述DE环包含SEQ ID NO: 39中所述的氨基酸序列。
- [0558] 16. 前述实施方案中任一项的多肽,其中所述FG环包含根据式 $X_9-X_{10}-X_{11}-X_{12}-X_{13}-X_{14}-X_{15}-X_{16}-X_{17}-X_{18}$ 的氨基酸序列,其中
- [0559] (a) X_9 选自:L、V和I;
- [0560] (b) X_{10} 选自:T和S;
- [0561] (c) X_{11} 选自:K、R、A、G、S、D、H、N、T和P;
- [0562] (d) X_{12} 选自:S、T、A、E、H、K和N;
- [0563] (e) X_{13} 选自:K、G、Q、D、E、N、T和S;
- [0564] (f) X_{14} 选自:V、I、F、L、M、P、T和Y;
- [0565] (g) X_{15} 选自:I、L和Y;
- [0566] (h) X_{16} 选自:H、I、V、K、L、R、F、G、S和T;
- [0567] (i) X_{17} 选自:Y和H;和
- [0568] (j) X_{18} 选自:K、M、L、R和V。
- [0569] 17. 实施方案16的多肽,其中 X_9 为L或V。
- [0570] 18. 实施方案16或17的多肽,其中 X_{10} 为T。
- [0571] 19. 实施方案16-18中任一项的多肽,其中 X_{11} 为K或R。
- [0572] 20. 实施方案16-19中任一项的多肽,其中 X_{12} 为S或T。
- [0573] 21. 实施方案16-20中任一项的多肽,其中 X_{13} 为K、G或Q。
- [0574] 22. 实施方案16-21中任一项的多肽,其中 X_{14} 为V或I。
- [0575] 23. 实施方案16-22中任一项的多肽,其中 X_{15} 为I。
- [0576] 24. 实施方案16-23中任一项的多肽,其中 X_{16} 为H、I或V。
- [0577] 25. 实施方案16-24中任一项的多肽,其中 X_{17} 为Y。
- [0578] 26. 实施方案16-25中任一项的多肽,其中 X_{18} 为K或M。
- [0579] 27. 前述实施方案中任一项的多肽,其中所述FG环包含选自以下的氨基酸序列: SEQ ID NO: 46、50-62、64-72、75-77和79。
- [0580] 28. 实施方案27的多肽,其中所述FG环包含SEQ ID NO: 75中所述的氨基酸序列。
- [0581] 29. 实施方案1或2的多肽,其中所述BC环包含根据式 $X_{19}-X_{20}-P-X_{21}-G-X_{22}-A$ 的氨基酸序列,其中
- [0582] (a) X_{19} 选自:D、E、V和W;
- [0583] (b) X_{20} 选自:A、S和V;
- [0584] (c) X_{21} 选自:R、A、G、K和L;和
- [0585] (d) X_{22} 选自:L和R。
- [0586] 30. 实施方案29的多肽,其中 X_{19} 为D。
- [0587] 31. 实施方案29或30的多肽,其中 X_{20} 为A。
- [0588] 32. 实施方案29-31中任一项的多肽,其中 X_{21} 为R或A。
- [0589] 33. 实施方案29-32中任一项的多肽,其中 X_{22} 为L。
- [0590] 34. 实施方案29-33中任一项的多肽,其中所述BC环包含选自以下的氨基酸序列: SEQ ID NO: 8-10、22、32、33和35。
- [0591] 35. 实施方案1、2和27-34中任一项的多肽,其中所述DE环包含根据式 $X_{23}-G-R-G-$

X₂₄的氨基酸序列,其中

[0592] (a) X₂₃ 选自:V、P、F、I和L;和

[0593] (b) X₂₄ 选自:S、N和T。

[0594] 36. 实施方案35的多肽,其中所述DE环包含选自以下的氨基酸序列:SEQ ID NO: 40、41和43-45。

[0595] 37. 实施方案1、2和29-36中任一项的多肽,其中所述FG环包含根据式X₂₅-X₂₆-R-X₂₇-G-X₂₈-X₂₉-X₃₀-X₃₁-X₃₂的氨基酸序列,其中

[0596] (a) X₂₅ 选自:I和V;

[0597] (b) X₂₆选自:F、D和Y;

[0598] (c) X₂₇ 选自:D和T;

[0599] (d) X₂₈ 选自:P、M、V和T;

[0600] (e) X₂₉ 选自:V、L、N、R和S;

[0601] (f) X₃₀ 选自:H、T、L、N、Q和S;

[0602] (g) X₃₁ 选自:F、W、Y、H和L;和

[0603] (h) X₃₂ 选自:D、A和G。

[0604] 38. 实施方案37的多肽,其中X₂₅为I。

[0605] 39. 实施方案37或38的多肽,其中X₂₆为F。

[0606] 40. 实施方案37-39中任一项的多肽,其中X₂₇为D。

[0607] 41. 实施方案37-40中任一项的多肽,其中X₂₈为P。

[0608] 42. 实施方案37-41中任一项的多肽,其中X₂₉为V。

[0609] 43. 实施方案37-42中任一项的多肽,其中X₃₀为H或T。

[0610] 44. 实施方案37-43中任一项的多肽,其中X₃₁为F或W。

[0611] 45. 实施方案37-44中任一项的多肽,其中X₃₂为D。

[0612] 46. 实施方案37-45中任一项的多肽,其中所述FG环包含选自以下的氨基酸序列:SEQ ID NO: 47-49、63、73、74和78。

[0613] 47. 前述实施方案中任一项的多肽,其中所述多肽包含BC环和DE环。

[0614] 48. 实施方案47的多肽,其中所述BC环包含选自以下的氨基酸序列:SEQ ID NO: 7-38,且所述DE环包含选自以下的氨基酸序列:SEQ ID NO: 39-45。

[0615] 49. 实施方案1-46中任一项的多肽,其中所述多肽包含BC环和FG环。

[0616] 50. 实施方案49的多肽,其中所述BC环包含选自以下的氨基酸序列:SEQ ID NO: 7-38,且所述FG环包含选自以下的氨基酸序列:SEQ ID NO: 46-79。

[0617] 51. 实施方案1-46中任一项的多肽,其中所述多肽包含DE环和FG环。

[0618] 52. 实施方案51的多肽,其中所述DE环包含选自以下的氨基酸序列:SEQ ID NO: 39-45,且所述FG环包含选自以下的氨基酸序列:SEQ ID NO: 46-79。

[0619] 53. 前述实施方案中任一项的多肽,其中所述多肽包含BC环、DE环和FG环。

[0620] 54. 实施方案53的多肽,其中所述BC环包含选自以下的氨基酸序列:SEQ ID NO: 7-38,所述DE环包含选自以下的氨基酸序列:SEQ ID NO: 39-45,且所述FG环包含选自以下的氨基酸序列:SEQ ID NO: 46-79。

[0621] 55. 实施方案54的多肽,其中所述BC环包含SEQ ID NO: 34的氨基酸序列,所述DE

环包含SEQ ID NO: 39,且所述FG环包含SEQ ID NO: 75。

[0622] 56. 实施方案55的多肽,其中所述BC环序列具有1、2、3、4、5或6个氨基酸取代;所述DE环具有1个氨基酸取代,且所述FG环具有1、2、3、4、5、6、7或8个氨基酸取代。

[0623] 57. 如权利要求56的多肽,其中

[0624] (a) 所述BC环包含根据式 $X_{33}-L-P-X_{34}-X_{35}-X_{36}-X_{37}-X_{38}-X_{39}$ 的氨基酸序列,其中,

[0625] (i) X_{33} 选自:T和Y;

[0626] (ii) X_{34} 选自:Y、N、R、F、G、S和T;

[0627] (iii) X_{35} 选自:A、P、S、F、H、N和R;

[0628] (iv) X_{36} 为A;

[0629] (v) X_{37} 选自:H、L、R、V、N、D、F和I;

[0630] (vi) X_{38} 选自:L、G、M、F、I和V;和

[0631] (vii) X_{39} 为H;

[0632] (b) 所述DE环包含根据式 $G-R-G-X_{40}$ 的氨基酸序列,其中 X_{40} 为L;且

[0633] (c) 所述FG环包含根据式 $X_{41}-X_{42}-X_{43}-X_{44}-X_{45}-X_{46}-X_{47}-X_{48}-X_{49}-X_{50}$ 的氨基酸序列,其中

[0634] (i) X_{41} 选自:L和I;

[0635] (ii) X_{42} 为S;

[0636] (iii) X_{43} 选自:K、R、A、G、S、H、N、T和P;

[0637] (iv) X_{44} 选自:S、A、E、H、K和N;

[0638] (v) X_{45} 选自:K、Q、D、E、N、T和S;

[0639] (vi) X_{46} 选自:V、I、F、L、M、P和T;

[0640] (vii) X_{47} 选自:I和Y;

[0641] (viii) X_{48} 选自:H、I、V、L、R、F、G、S和T;

[0642] (ix) X_{49} 为H;和

[0643] (x) X_{50} 选自:M、L、R和V。

[0644] 58. 实施方案1或2的多肽,其中所述BC环包含根据式 $X_{51}-X_{52}-X_{53}-X_{54}-X_{55}-X_{56}-X_{57}-X_{58}-X_{59}$ 的氨基酸序列,其中,

[0645] (a) X_{51} 选自:A、C、D、F、H、I、K、L、N、Q、R、S、T、V、W和Y;

[0646] (b) X_{52} 选自:L、M和V;

[0647] (c) X_{53} 选自:A、C、D、E、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V和Y;

[0648] (d) X_{54} 选自:A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W和Y;

[0649] (e) X_{55} 选自:A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W和Y;

[0650] (f) X_{56} 选自:G和S;

[0651] (g) X_{57} 选自:A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W和Y;

[0652] (h) X_{58} 选自:A、C、G、L、M、S和T;和

[0653] (i) X_{59} 选自:A、C、F、H、N、P、Q、R、S和Y。

[0654] 59. 实施方案58的多肽,其中:

[0655] (a) X_{51} 选自:C、F、I、S、V、W和Y;

[0656] (b) X_{52} 选自:L;

- [0657] (c) X_{53} 选自:P;
- [0658] (d) X_{54} 选自:C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W和Y;
- [0659] (e) X_{55} 选自:A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W和Y;
- [0660] (f) X_{56} 选自:G;
- [0661] (g) X_{57} 选自:A、C、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、V、W和Y;
- [0662] (h) X_{58} 选自:A、G、L、M和S;和
- [0663] (i) X_{59} 选自:C、H、N、Q、S和Y。
- [0664] 60. 实施方案59的多肽,其中:
- [0665] (a) X_{51} 选自:F、S和W;
- [0666] (b) X_{52} 选自:L;
- [0667] (c) X_{53} 选自:P;
- [0668] (d) X_{54} 选自:C、F、G、I、K、L、M、N、R、S、T、V、W和Y;
- [0669] (e) X_{55} 选自:A、C、E、F、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V和Y;
- [0670] (f) X_{56} 选自:G;
- [0671] (g) X_{57} 选自:A、C、H、K、L、M、N、R、V、W和Y;
- [0672] (h) X_{58} 选自:A、G和L;和
- [0673] (i) X_{59} 选自:H、N和Q。
- [0674] 61. 实施方案58-60中任一项的多肽,其中 X_{51} 为S。
- [0675] 62. 实施方案58的多肽,其中 X_{52} 为L。
- [0676] 63. 实施方案58的多肽,其中 X_{53} 为P。
- [0677] 64. 实施方案58、59和61-63中任一项的多肽,其中 X_{54} 为H。
- [0678] 65. 实施方案58-64中任一项的多肽,其中 X_{55} 为Q。
- [0679] 66. 实施方案58的多肽,其中 X_{56} 为G。
- [0680] 67. 实施方案58-66中任一项的多肽,其中 X_{57} 为K。
- [0681] 68. 实施方案58-67中任一项的多肽,其中 X_{58} 为A。
- [0682] 69. 实施方案58-68中任一项的多肽,其中 X_{59} 为N。
- [0683] 70. 实施方案58的多肽,其中所述BC环包含选自以下的氨基酸序列:SEQ ID NO: 7、11-21、23-31、34和36-38。
- [0684] 71. 实施方案70的多肽,其中所述BC环包含SEQ ID NO: 34中所述的氨基酸序列。
- [0685] 72. 实施方案58-71中任一项的多肽,其中所述DE环包含根据式G-R-G- X_{60} 的氨基酸序列,其中 X_{60} 为A、C、D、E、F、I、K、L、M、N、Q、S、T和V。
- [0686] 73. 实施方案72的多肽,其中 X_{60} 为C、E、I、L、M、Q、T和V。
- [0687] 74. 实施方案73的多肽,其中 X_{60} 为C、E、I、L、M和V。
- [0688] 75. 实施方案72-74中任一项的多肽,其中 X_{60} 为V。
- [0689] 76. 实施方案58-75中任一项的多肽,其中所述DE环包含选自以下的氨基酸:SEQ ID NO: 39和42。
- [0690] 77. 实施方案76的多肽,其中所述DE环包含SEQ ID NO: 39中所述的氨基酸序列。
- [0691] 78. 实施方案58-77中任一项的多肽,其中所述FG环包含根据式 X_{61} - X_{62} - X_{63} - X_{64} - X_{65} - X_{66} - X_{67} - X_{68} - X_{69} - X_{70} 的氨基酸序列,其中

- [0692] (a) X_{61} 选自:A、C、F、I、L、M、Q、T、V、W和Y;
- [0693] (b) X_{62} 选自:A、C、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W和Y;
- [0694] (c) X_{63} 选自:A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W和Y;
- [0695] (d) X_{64} 选自:A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W和Y;
- [0696] (e) X_{65} 选自:A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W和Y;
- [0697] (f) X_{66} 选自:A、C、F、H、I、L、M、N、P、S、T、V、W和Y;
- [0698] (g) X_{67} 选自:A、C、E、F、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W和Y;
- [0699] (h) X_{68} 选自:A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W和Y;
- [0700] (i) X_{69} 选自:F、W和Y;和
- [0701] (j) X_{70} 选自:A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W和Y。
- [0702] 79. 实施方案78的多肽,其中:
- [0703] (a) X_{61} 选自:A、C、I、L、M和V;
- [0704] (b) X_{62} 选自:C、F、H、I、L、M、Q、R、S、T、V、W和Y;
- [0705] (c) X_{63} 选自:A、C、D、E、F、G、H、I、L、M、N、P、Q、S、T、V、W和Y;
- [0706] (d) X_{64} 选自:A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W和Y;
- [0707] (e) X_{65} 选自:A、D、E、F、G、H、I、L、M、N、Q、S、T、V、W和Y;
- [0708] (f) X_{66} 选自:C、F、I、L、M、P、T、V、W和Y;
- [0709] (g) X_{67} 选自:C、F、H、I、K、L、M、N、Q、R、T、V、W和Y;
- [0710] (h) X_{68} 选自:A、C、E、F、G、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W和Y;
- [0711] (i) X_{69} 选自:W和Y;和
- [0712] (j) X_{70} 选自:A、C、D、E、G、H、K、L、M、N、P、Q、R、S、T和V。
- [0713] 80. 实施方案79的多肽,其中:
- [0714] (a) X_{61} 选自:I和V;
- [0715] (b) X_{62} 选自:C、F、I、L、M、T、V、W和Y;
- [0716] (c) X_{63} 选自:A、C、D、E、F、G、H、I、L、M、N、Q、S、T和V;
- [0717] (d) X_{64} 选自:A、C、D、F、G、I、L、M、N、Q、S、T、V、W和Y;
- [0718] (e) X_{65} 选自:A、G、S、T和W;
- [0719] (f) X_{66} 选自:F、I、V、W和Y;
- [0720] (g) X_{67} 选自:F、H、I、L、M、V、W和Y;
- [0721] (h) X_{68} 选自:A、C、F、G、I、K、L、M、T、V和W;
- [0722] (i) X_{69} 选自:W和Y;和
- [0723] (j) X_{70} 选自:A、G、K、L、M、P、Q和R。
- [0724] 81. 实施方案78-80中任一项的多肽,其中 X_{61} 为V。
- [0725] 82. 实施方案78-81的多肽,其中 X_{62} 为T。
- [0726] 83. 实施方案78-82中任一项的多肽,其中 X_{63} 为D。
- [0727] 84. 实施方案78-83中任一项的多肽,其中 X_{64} 为T。
- [0728] 85. 实施方案78-84中任一项的多肽,其中 X_{65} 为G。
- [0729] 86. 实施方案78-85中任一项的多肽,其中 X_{66} 为Y。
- [0730] 87. 实施方案78-86中任一项的多肽,其中 X_{67} 为L。

- [0731] 88. 实施方案78-87中任一项的多肽,其中 X_{68} 为K。
- [0732] 89. 实施方案78-88中任一项的多肽,其中 X_{69} 为Y。
- [0733] 90. 实施方案78-89中任一项的多肽,其中 X_{70} 为K。
- [0734] 91. 实施方案1或2的多肽,其中
- [0735] (a) 所述BC环包含根据式 $X_{51}-X_{52}-X_{53}-X_{54}-X_{55}-X_{56}-X_{57}-X_{58}-X_{59}$ 的氨基酸序列,其中,
- [0736] (i) X_{51} 选自:A、C、D、F、H、I、K、L、N、Q、R、S、T、V、W和Y;
- [0737] (ii) X_{52} 选自:L、M和V;
- [0738] (iii) X_{53} 选自:A、C、D、E、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V和Y;
- [0739] (iv) X_{54} 为A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W和Y;
- [0740] (v) X_{55} 选自:A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W和Y;
- [0741] (vi) X_{56} 选自:G和S;
- [0742] (vii) X_{57} 为A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W和Y;
- [0743] (viii) X_{58} 为A、C、G、L、M、S和T;和
- [0744] (ix) X_{59} 为A、C、F、H、N、P、Q、R、S和Y;
- [0745] (b) 所述DE环包含根据式 $G-R-G-X_{30}$ 的氨基酸序列,其中 X_{60} 选自:A、C、D、E、F、I、K、L、M、N、Q、S、T和V;且
- [0746] (c) 所述FG环包含根据式 $X_{61}-X_{62}-X_{63}-X_{64}-X_{65}-X_{66}-X_{67}-X_{68}-X_{69}-X_{70}$ 的氨基酸序列,其中
- [0747] (i) X_{61} 选自:A、C、F、I、L、M、Q、T、V、W和Y;
- [0748] (ii) X_{62} 为A、C、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W和Y;
- [0749] (iii) X_{63} 选自:A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W和Y;
- [0750] (iv) X_{64} 选自:A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W和Y;
- [0751] (v) X_{65} 选自:A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W和Y;
- [0752] (vi) X_{66} 选自:A、C、F、H、I、L、M、N、P、S、T、V、W和Y;
- [0753] (vii) X_{67} 选自:A、C、E、F、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W和Y;
- [0754] (viii) X_{68} 选自:A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W和Y;
- [0755] (ix) X_{69} 选自:F、W和Y;和
- [0756] (x) X_{70} 选自:A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W和Y。
- [0757] 92. 实施方案91的多肽,其中:
- [0758] (a) (i) X_{51} 选自:C、F、I、S、V、W和Y;
- [0759] (ii) X_{52} 为L;
- [0760] (iii) X_{53} 为P;
- [0761] (iv) X_{54} 选自:C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W和Y;
- [0762] (v) X_{55} 选自:A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W和Y;
- [0763] (vi) X_{56} 为G;
- [0764] (vii) X_{57} 选自:A、C、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、V、W和Y;
- [0765] (viii) X_{58} 选自:A、G、L、M和S;和
- [0766] (ix) X_{59} 选自:C、H、N、Q、S和Y;
- [0767] (b) X_{60} 选自:C、E、I、L、M、Q、T和V;和

- [0768] (c) (i) X_{61} 选自:A、C、I、L、M和V;
[0769] (ii) X_{62} 为C、F、H、I、L、M、Q、R、S、T、V、W和Y;
[0770] (iii) X_{63} 选自:A、C、D、E、F、G、H、I、L、M、N、P、Q、S、T、V、W和Y;
[0771] (iv) X_{64} 选自:A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、S、T、V、W和Y;
[0772] (v) X_{65} 选自:A、D、E、F、G、H、I、L、M、N、Q、S、T、V、W和Y;
[0773] (vi) X_{66} 选自:C、F、I、L、M、P、T、V、W和Y;
[0774] (vii) X_{67} 选自:C、F、H、I、K、L、M、N、Q、R、T、V、W和Y;
[0775] (viii) X_{68} 选自:A、C、E、F、G、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W和Y;
[0776] (ix) X_{69} 选自:W和Y;和
[0777] (x) X_{70} 选自:A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W和Y。
[0778] 93. 实施方案92的多肽,其中:
[0779] (a) (i) X_{51} 选自:F、S和W;
[0780] (ii) X_{52} 为L;
[0781] (iii) X_{53} 为P;
[0782] (iv) X_{54} 选自:C、F、G、I、K、L、M、N、R、S、T、V、W和Y;
[0783] (v) X_{55} 选自:A、C、E、F、H、I、K、L、M、P、Q、R、S、T、V和Y;
[0784] (vi) X_{56} 为G;
[0785] (vii) X_{57} 选自:A、C、H、K、L、M、N、R、V、W和Y;
[0786] (viii) X_{58} 选自:A、G和L;
[0787] (ix) X_{59} 选自:H、N和Q;
[0788] (b) X_{60} 选自:C、E、I、L、M和V;和
[0789] (c) (i) X_{61} 选自:I和V;
[0790] (ii) X_{62} 为C、F、I、L、M、T、V、W和Y;
[0791] (iii) X_{63} 选自:A、C、D、E、F、G、H、I、L、M、N、Q、S、T和V;
[0792] (iv) X_{64} 选自:A、C、D、F、G、I、L、M、N、Q、S、T、V、W和Y;
[0793] (v) X_{65} 选自:A、G、S、T和W;
[0794] (vi) X_{66} 选自:F、I、V、W和Y;
[0795] (vii) X_{67} 选自:F、H、I、L、M、V、W和Y;
[0796] (viii) X_{68} 选自:A、C、F、G、I、K、L、M、T、V和W;
[0797] (ix) X_{69} 选自:W和Y;和
[0798] (x) X_{70} 选自:A、G、K、L、M、P、Q和R。
[0799] 94. 实施方案92的多肽,其中:
[0800] (a) (i) X_{51} 为S;
[0801] (ii) X_{52} 为L;
[0802] (iii) X_{53} 为P;
[0803] (iv) X_{54} 为H;
[0804] (v) X_{55} 为Q;
[0805] (vi) X_{56} 为G;和
[0806] (vii) X_{57} 为K;

- [0807] (viii) X_{58} 为A;和
- [0808] (ix) X_{59} 为N;
- [0809] (b) X_{60} 为V;和
- [0810] (c) (i) X_{61} 为V;
- [0811] (ii) X_{62} 为T;
- [0812] (iii) X_{63} 为D;
- [0813] (iv) X_{64} 为T;
- [0814] (v) X_{65} 为G;
- [0815] (vi) X_{66} 为Y;
- [0816] (vii) X_{67} 为L;
- [0817] (viii) X_{68} 为K;
- [0818] (ix) X_{69} 为Y;和
- [0819] (x) X_{70} 为K。
- [0820] 95. 实施方案1或2的多肽,其中所述多肽包含与SEQ ID NO: 118、273、281或331的非BC、DE和FG环区域至少80%、85%、90%、95%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。
- [0821] 96. 实施方案1或2的多肽,其中所述BC、DE或FG环氨基酸序列分别与SEQ ID NO: 7-38、39-45和46-79中的任一种至少80%相同。
- [0822] 97. 实施方案1的多肽,其中所述多肽包含与SEQ ID NO: 80-123、228-239、252-273、281和331中的任一种至少80%、85%、90%、95%、98%或99%相同的氨基酸序列。
- [0823] 98. 实施方案97的多肽,其中所述多肽包含与SEQ ID NO: 331至少80%、85%、90%、95%、98%或99%相同的氨基酸序列。
- [0824] 99. 实施方案97的多肽,其中所述多肽包含与SEQ ID NO: 273至少80%、80%、85%、90%、95%、98%或99%相同的氨基酸序列。
- [0825] 100. 实施方案1的多肽,其中所述多肽包含选自以下的氨基酸序列:SEQ ID NO: 80-123、228-239、252-273、281和331。
- [0826] 101. 实施方案100的多肽,其中所述多肽包含SEQ ID NO: 331中所述的氨基酸序列。
- [0827] 102. 实施方案101的多肽,其中所述多肽包含SEQ ID NO: 273中所述的氨基酸序列。
- [0828] 103. 前述实施方案中任一项的多肽,其中肌生成抑制素上的粘附蛋白结合位点是不连续的。
- [0829] 104. 实施方案103的多肽,其中所述多肽结合至氨基酸56-66内的区域。
- [0830] 105. 实施方案103的多肽,其中所述多肽结合至氨基酸85-101内的区域。
- [0831] 106. 实施方案103的多肽,其中所述多肽结合至SEQ ID NO: 3的氨基酸85-101和56-66内的区域。
- [0832] 107. 前述实施方案中任一项的多肽,其中所述多肽不与ActRIIB竞争结合至肌生成抑制素。
- [0833] 108. 前述实施方案中任一项的多肽,其中所述多肽与ALK4和/或ALK5竞争结合至肌生成抑制素。

[0834] 109. 前述实施方案中任一项的多肽,其进一步包含一种或多种选自以下的药代动力学(PK)部分:聚乙二醇、唾液酸、Fc、Fc片段、转铁蛋白、血清白蛋白、血清白蛋白结合蛋白和血清免疫球蛋白结合蛋白。

[0835] 110. 实施方案109的多肽,其中所述PK部分和所述多肽经由至少一个二硫键、肽键、多肽、聚合糖或聚乙二醇部分连接。

[0836] 111. 实施方案109的多肽,其中所述PK部分和所述多肽经由接头连接,所述接头具有选自以下的氨基酸序列:SEQ ID NO: 181-227。

[0837] 112. 实施方案109的多肽,其中所述血清白蛋白结合蛋白包含纤连蛋白III型第十结构域(¹⁰Fn3)。

[0838] 113. 实施方案109的多肽,其中所述¹⁰Fn3结构域结合HSA。

[0839] 114. 实施方案109的多肽,其中所述PK部分是Fc。

[0840] 115. 实施方案114的多肽,其中所述Fc在所述多肽的N端处。

[0841] 116. 实施方案115的多肽,其中所述Fc在所述多肽的C端处。

[0842] 117. 实施方案114-116中任一项的多肽,其中所述多肽形成二聚体。

[0843] 118. 实施方案109的多肽,其中所述PK部分是聚乙二醇。

[0844] 119. 药物组合物,其包含前述实施方案中任一项的多肽和药学上可接受的载体。

[0845] 120. 实施方案118的组合物,其中所述组合物是基本上无内毒素的。

[0846] 121. 分离的核酸分子,其编码实施方案1-116中任一项的多肽。

[0847] 122. 实施方案121的分离的核酸分子,其中所述核酸分子具有选自以下的序列:SEQ ID NO: 124-167、240-251和284-305。

[0848] 123. 表达载体,其包含编码实施方案1-116中任一项的多肽的核苷酸序列。

[0849] 124. 细胞,其包含编码实施方案1-115中任一项的多肽的核酸。

[0850] 125. 产生肌生成抑制素结合多肽的方法,其包括在适于表达所述多肽的条件下培养实施方案124的细胞,和纯化所述多肽。

[0851] 126. 减轻或抑制主体的肌生成抑制素相关的疾病或病症的方法,其包括施用有效量的根据实施方案1-120中任一项的多肽或组合物。

[0852] 127. 实施方案126的方法,其中所述疾病或病症选自:肌营养不良症、肌肉萎缩性侧索硬化、充血性阻塞性肺病、慢性心脏衰竭、癌症、AIDs、肾衰竭、慢性肾病、尿毒症、类风湿关节炎、少肌症、由于长期卧床休息所导致的肌肉损耗、脊髓损伤、中风、骨折、衰老、糖尿病、肥胖症、高血糖症、恶病质、骨关节炎、骨质疏松症、心肌梗塞和纤维化。

[0853] 128. 减轻或抑制主体的与肌肉退化或损耗相关的病症的方法,其包括施用有效量的实施方案1-120中任一项的多肽或组合物。

[0854] 129. 实施方案128的方法,其中所述病症选自:肌营养不良症、肌肉萎缩性侧索硬化、充血性阻塞性肺病、慢性心脏衰竭、癌症、AIDs、恶病质、肾衰竭、慢性肾病、尿毒症、类风湿关节炎、少肌症、由于长期卧床休息所导致的肌肉损耗、脊髓损伤、创伤性损伤、中风、骨折和衰老。

[0855] 130. 实施方案129的方法,其中所述疾病是肌营养不良症。

[0856] 131. 实施方案128的方法,其中向所述主体施用所述多肽引起以下生物学作用中的至少一种:

- [0857] (a) 肌肉质量增加;
- [0858] (b) 肌细胞数目增加;
- [0859] (c) 肌细胞大小增加;和
- [0860] (d) 肌肉强度增强。
- [0861] 132. 减轻或抑制主体的代谢障碍的方法,其包括施用有效量的实施方案1-120中任一项的多肽或组合物。
- [0862] 133. 实施方案132的方法,其中所述主体患有选自以下的疾病或病症:糖尿病、高血糖症、高胰岛素血症、高脂质血症、胰岛素抵抗、葡萄糖代谢受损、肥胖症和代谢综合征。
- [0863] 134. 实施方案132的方法,其中所述疾病或病症是II型糖尿病。
- [0864] 135. 实施方案134的方法,其进一步包括施用用于治疗糖尿病的第二治疗组合物。
- [0865] 136. 实施方案131-135中任一项的方法,其中向所述主体施用所述多肽引起以下生物学作用中的至少一种:
- [0866] (a) 胰岛素敏感性增加;
- [0867] (b) 所述主体中由细胞的葡萄糖摄取增加;
- [0868] (c) 血糖水平降低;和
- [0869] (d) 体脂肪降低。
- [0870] 137. 增加主体的瘦肌肉质量的方法,其包括施用有效量的实施方案1-120中任一项的多肽或组合物。
- [0871] 138. 增加主体的瘦肌肉质量与脂肪的比率的方法,其包括施用有效量的实施方案1-120中任一项的多肽或组合物。
- [0872] 139. 试剂盒,其包含实施方案1-120中任一项的多肽或组合物和使用说明书。
- [0873] 140. 检测或测量样品中肌生成抑制素的方法,其包括使所述样品与实施方案1-117中任一项的多肽接触,和检测或测量所述多肽与肌生成抑制素的结合。

[0001]	序列表																
[0002]	<110>	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY															
[0003]	<120>	结合至肌生成抑制素的基于纤连蛋白的支架结构域蛋白															
[0004]	<130>	MXI-514PC															
[0005]	<150>	US 61/780,005															
[0006]	<151>	2013-03-13															
[0007]	<150>	US 61/700,697															
[0008]	<151>	2012-09-13															
[0009]	<160>	331															
[0010]	<170>	PatentIn version 3.5															
[0011]	<210>	1															
[0012]	<211>	375															
[0013]	<212>	PRT															
[0014]	<213>	智人															
[0015]	<400>	1															
[0016]	Met	Gln	Lys	Leu	Gln	Leu	Cys	Val	Tyr	Ile	Tyr	Leu	Phe	Met	Leu	Ile	
[0017]	1				5					10					15		
[0018]	Val	Ala	Gly	Pro	Val	Asp	Leu	Asn	Glu	Asn	Ser	Glu	Gln	Lys	Glu	Asn	
[0019]				20					25					30			
[0020]	Val	Glu	Lys	Glu	Gly	Leu	Cys	Asn	Ala	Cys	Thr	Trp	Arg	Gln	Asn	Thr	
[0021]			35					40					45				
[0022]	Lys	Ser	Ser	Arg	Ile	Glu	Ala	Ile	Lys	Ile	Gln	Ile	Leu	Ser	Lys	Leu	
[0023]		50					55					60					
[0024]	Arg	Leu	Glu	Thr	Ala	Pro	Asn	Ile	Ser	Lys	Asp	Val	Ile	Arg	Gln	Leu	
[0025]	65					70					75				80		
[0026]	Leu	Pro	Lys	Ala	Pro	Pro	Leu	Arg	Glu	Leu	Ile	Asp	Gln	Tyr	Asp	Val	
[0027]					85					90					95		
[0028]	Gln	Arg	Asp	Asp	Ser	Ser	Asp	Gly	Ser	Leu	Glu	Asp	Asp	Asp	Tyr	His	
[0029]			100						105					110			
[0030]	Ala	Thr	Thr	Glu	Thr	Ile	Ile	Thr	Met	Pro	Thr	Glu	Ser	Asp	Phe	Leu	
[0031]			115					120					125				
[0032]	Met	Gln	Val	Asp	Gly	Lys	Pro	Lys	Cys	Cys	Phe	Phe	Lys	Phe	Ser	Ser	
[0033]		130					135					140					
[0034]	Lys	Ile	Gln	Tyr	Asn	Lys	Val	Val	Lys	Ala	Gln	Leu	Trp	Ile	Tyr	Leu	
[0035]	145					150					155				160		
[0036]	Arg	Pro	Val	Glu	Thr	Pro	Thr	Thr	Val	Phe	Val	Gln	Ile	Leu	Arg	Leu	
[0037]					165					170					175		
[0038]	Ile	Lys	Pro	Met	Lys	Asp	Gly	Thr	Arg	Tyr	Thr	Gly	Ile	Arg	Ser	Leu	

[0039]	180							185							190							
[0040]	Lys	Leu	Asp	Met	Asn	Pro	Gly	Thr	Gly	Ile	Trp	Gln	Ser	Ile	Asp	Val						
[0041]	195							200							205							
[0042]	Lys	Thr	Val	Leu	Gln	Asn	Trp	Leu	Lys	Gln	Pro	Glu	Ser	Asn	Leu	Gly						
[0043]	210							215							220							
[0044]	Ile	Glu	Ile	Lys	Ala	Leu	Asp	Glu	Asn	Gly	His	Asp	Leu	Ala	Val	Thr						
[0045]	225							230							235							
[0046]	Phe	Pro	Gly	Pro	Gly	Glu	Asp	Gly	Leu	Asn	Pro	Phe	Leu	Glu	Val	Lys						
[0047]	245							250							255							
[0048]	Val	Thr	Asp	Thr	Pro	Lys	Arg	Ser	Arg	Arg	Asp	Phe	Gly	Leu	Asp	Cys						
[0049]	260							265							270							
[0050]	Asp	Glu	His	Ser	Thr	Glu	Ser	Arg	Cys	Cys	Arg	Tyr	Pro	Leu	Thr	Val						
[0051]	275							280							285							
[0052]	Asp	Phe	Glu	Ala	Phe	Gly	Trp	Asp	Trp	Ile	Ile	Ala	Pro	Lys	Arg	Tyr						
[0053]	290							295							300							
[0054]	Lys	Ala	Asn	Tyr	Cys	Ser	Gly	Glu	Cys	Glu	Phe	Val	Phe	Leu	Gln	Lys						
[0055]	305							310							315							
[0056]	Tyr	Pro	His	Thr	His	Leu	Val	His	Gln	Ala	Asn	Pro	Arg	Gly	Ser	Ala						
[0057]	325							330							335							
[0058]	Gly	Pro	Cys	Cys	Thr	Pro	Thr	Lys	Met	Ser	Pro	Ile	Asn	Met	Leu	Tyr						
[0059]	340							345							350							
[0060]	Phe	Asn	Gly	Lys	Glu	Gln	Ile	Ile	Tyr	Gly	Lys	Ile	Pro	Ala	Met	Val						
[0061]	355							360							365							
[0062]	Val	Asp	Arg	Cys	Gly	Cys	Ser															
[0063]	370							375														
[0064]	<210>	2																				
[0065]	<211>	352																				
[0066]	<212>	PRT																				
[0067]	<213>	智人																				
[0068]	<400>	2																				
[0069]	Asn	Glu	Asn	Ser	Glu	Gln	Lys	Glu	Asn	Val	Glu	Lys	Glu	Gly	Leu	Cys						
[0070]	1	5							10							15						
[0071]	Asn	Ala	Cys	Thr	Trp	Arg	Gln	Asn	Thr	Lys	Ser	Ser	Arg	Ile	Glu	Ala						
[0072]	20							25							30							
[0073]	Ile	Lys	Ile	Gln	Ile	Leu	Ser	Lys	Leu	Arg	Leu	Glu	Thr	Ala	Pro	Asn						
[0074]	35							40							45							
[0075]	Ile	Ser	Lys	Asp	Val	Ile	Arg	Gln	Leu	Leu	Pro	Lys	Ala	Pro	Pro	Leu						
[0076]	50							55							60							
[0077]	Arg	Glu	Leu	Ile	Asp	Gln	Tyr	Asp	Val	Gln	Arg	Asp	Asp	Ser	Ser	Asp						

[0078]	65	70	75	80
[0079]	Gly Ser Leu Glu Asp Asp Asp Tyr His Ala Thr Thr Glu Thr Ile Ile			
[0080]		85	90	95
[0081]	Thr Met Pro Thr Glu Ser Asp Phe Leu Met Gln Val Asp Gly Lys Pro			
[0082]		100	105	110
[0083]	Lys Cys Cys Phe Phe Lys Phe Ser Ser Lys Ile Gln Tyr Asn Lys Val			
[0084]		115	120	125
[0085]	Val Lys Ala Gln Leu Trp Ile Tyr Leu Arg Pro Val Glu Thr Pro Thr			
[0086]		130	135	140
[0087]	Thr Val Phe Val Gln Ile Leu Arg Leu Ile Lys Pro Met Lys Asp Gly			
[0088]	145	150	155	160
[0089]	Thr Arg Tyr Thr Gly Ile Arg Ser Leu Lys Leu Asp Met Asn Pro Gly			
[0090]		165	170	175
[0091]	Thr Gly Ile Trp Gln Ser Ile Asp Val Lys Thr Val Leu Gln Asn Trp			
[0092]		180	185	190
[0093]	Leu Lys Gln Pro Glu Ser Asn Leu Gly Ile Glu Ile Lys Ala Leu Asp			
[0094]		195	200	205
[0095]	Glu Asn Gly His Asp Leu Ala Val Thr Phe Pro Gly Pro Gly Glu Asp			
[0096]		210	215	220
[0097]	Gly Leu Asn Pro Phe Leu Glu Val Lys Val Thr Asp Thr Pro Lys Arg			
[0098]	225	230	235	240
[0099]	Ser Arg Arg Asp Phe Gly Leu Asp Cys Asp Glu His Ser Thr Glu Ser			
[0100]		245	250	255
[0101]	Arg Cys Cys Arg Tyr Pro Leu Thr Val Asp Phe Glu Ala Phe Gly Trp			
[0102]		260	265	270
[0103]	Asp Trp Ile Ile Ala Pro Lys Arg Tyr Lys Ala Asn Tyr Cys Ser Gly			
[0104]		275	280	285
[0105]	Glu Cys Glu Phe Val Phe Leu Gln Lys Tyr Pro His Thr His Leu Val			
[0106]		290	295	300
[0107]	His Gln Ala Asn Pro Arg Gly Ser Ala Gly Pro Cys Cys Thr Pro Thr			
[0108]	305	310	315	320
[0109]	Lys Met Ser Pro Ile Asn Met Leu Tyr Phe Asn Gly Lys Glu Gln Ile			
[0110]		325	330	335
[0111]	Ile Tyr Gly Lys Ile Pro Ala Met Val Val Asp Arg Cys Gly Cys Ser			
[0112]		340	345	350
[0113]	<210>	3		
[0114]	<211>	109		
[0115]	<212>	PRT		
[0116]	<213>	智人		

[0117]	<400> 3																
[0118]	Asp	Phe	Gly	Leu	Asp	Cys	Asp	Glu	His	Ser	Thr	Glu	Ser	Arg	Cys	Cys	
[0119]	1			5				10							15		
[0120]	Arg	Tyr	Pro	Leu	Thr	Val	Asp	Phe	Glu	Ala	Phe	Gly	Trp	Asp	Trp	Ile	
[0121]				20				25						30			
[0122]	Ile	Ala	Pro	Lys	Arg	Tyr	Lys	Ala	Asn	Tyr	Cys	Ser	Gly	Glu	Cys	Glu	
[0123]			35					40					45				
[0124]	Phe	Val	Phe	Leu	Gln	Lys	Tyr	Pro	His	Thr	His	Leu	Val	His	Gln	Ala	
[0125]		50					55					60					
[0126]	Asn	Pro	Arg	Gly	Ser	Ala	Gly	Pro	Cys	Cys	Thr	Pro	Thr	Lys	Met	Ser	
[0127]	65					70					75					80	
[0128]	Pro	Ile	Asn	Met	Leu	Tyr	Phe	Asn	Gly	Lys	Glu	Gln	Ile	Ile	Tyr	Gly	
[0129]				85						90					95		
[0130]	Lys	Ile	Pro	Ala	Met	Val	Val	Asp	Arg	Cys	Gly	Cys	Ser				
[0131]				100				105									
[0132]	<210> 4																
[0133]	<211> 94																
[0134]	<212> PRT																
[0135]	<213> 智人																
[0136]	<400> 4																
[0137]	Val	Ser	Asp	Val	Pro	Arg	Asp	Leu	Glu	Val	Val	Ala	Ala	Thr	Pro	Thr	
[0138]	1			5				10							15		
[0139]	Ser	Leu	Leu	Ile	Ser	Trp	Asp	Ala	Pro	Ala	Val	Thr	Val	Arg	Tyr	Tyr	
[0140]				20				25						30			
[0141]	Arg	Ile	Thr	Tyr	Gly	Glu	Thr	Gly	Gly	Asn	Ser	Pro	Val	Gln	Glu	Phe	
[0142]			35					40					45				
[0143]	Thr	Val	Pro	Gly	Ser	Lys	Ser	Thr	Ala	Thr	Ile	Ser	Gly	Leu	Lys	Pro	
[0144]		50					55					60					
[0145]	Gly	Val	Asp	Tyr	Thr	Ile	Thr	Val	Tyr	Ala	Val	Thr	Gly	Arg	Gly	Asp	
[0146]	65					70					75					80	
[0147]	Ser	Pro	Ala	Ser	Ser	Lys	Pro	Ile	Ser	Ile	Asn	Tyr	Arg	Thr			
[0148]				85						90							
[0149]	<210> 5																
[0150]	<211> 157																
[0151]	<212> PRT																
[0152]	<213> 人工序列																
[0153]	<220>																
[0154]	<223> 合成的																
[0155]	<220>																

[0156]	<221>	尚未归类的特征														
[0157]	<222>	(7) .. (21)														
[0158]	<223>	Xaa,如果存在可以是任何天然存在的氨基酸														
[0159]	<220>															
[0160]	<221>	尚未归类的特征														
[0161]	<222>	(26) .. (45)														
[0162]	<223>	Xaa,如果存在可以是任何天然存在的氨基酸														
[0163]	<220>															
[0164]	<221>	尚未归类的特征														
[0165]	<222>	(54) .. (73)														
[0166]	<223>	Xaa,如果存在可以是任何天然存在的氨基酸														
[0167]	<220>															
[0168]	<221>	尚未归类的特征														
[0169]	<222>	(79) .. (98)														
[0170]	<223>	Xaa,如果存在可以是任何天然存在的氨基酸														
[0171]	<220>															
[0172]	<221>	尚未归类的特征														
[0173]	<222>	(102) .. (121)														
[0174]	<223>	Xaa,如果存在可以是任何天然存在的氨基酸														
[0175]	<220>															
[0176]	<221>	尚未归类的特征														
[0177]	<222>	(131) .. (150)														
[0178]	<223>	Xaa,如果存在可以是任何天然存在的氨基酸														
[0179]	<400>	5														
[0180]	Glu Val Val Ala Ala Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa															
[0181]	1 5 10 15															
[0182]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Leu Leu Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa															
[0183]	20 25 30															
[0184]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Tyr Arg															
[0185]	35 40 45															
[0186]	Ile Thr Tyr Gly Glu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa															
[0187]	50 55 60															
[0188]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Glu Phe Thr Val Xaa Xaa															
[0189]	65 70 75 80															
[0190]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa															
[0191]	85 90 95															
[0192]	Xaa Xaa Ala Thr Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa															
[0193]	100 105 110															
[0194]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr															

[0195]	115	120	125
[0196]	Ala Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa		
[0197]	130	135	140
[0198]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr		
[0199]	145	150	155
[0200]	<210> 6		
[0201]	<211> 118		
[0202]	<212> PRT		
[0203]	<213> 人工序列		
[0204]	<220>		
[0205]	<223> 合成的		
[0206]	<220>		
[0207]	<221> 尚未归类的特征		
[0208]	<222> (13) .. (32)		
[0209]	<223> Xaa,如果存在可以是任何天然存在的氨基酸		
[0210]	<220>		
[0211]	<221> 尚未归类的特征		
[0212]	<222> (53) .. (72)		
[0213]	<223> Xaa,如果存在可以是任何天然存在的氨基酸		
[0214]	<220>		
[0215]	<221> 尚未归类的特征		
[0216]	<222> (92) .. (111)		
[0217]	<223> Xaa,如果存在可以是任何天然存在的氨基酸		
[0218]	<400> 6		
[0219]	Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Xaa Xaa Xaa Xaa		
[0220]	1 5 10 15		
[0221]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa		
[0222]	20 25 30		
[0223]	Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln		
[0224]	35 40 45		
[0225]	Glu Phe Thr Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa		
[0226]	50 55 60		
[0227]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro		
[0228]	65 70 75 80		
[0229]	Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa		
[0230]	85 90 95		
[0231]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ile		
[0232]	100 105 110		
[0233]	Ser Ile Asn Tyr Arg Thr		

[0234]	115
[0235]	<210> 7
[0236]	<211> 11
[0237]	<212> PRT
[0238]	<213> 人工序列
[0239]	<220>
[0240]	<223> 合成的
[0241]	<400> 7
[0242]	Ser Trp Ser Leu Pro His Ala Gly His Val Asn
[0243]	1 5 10
[0244]	<210> 8
[0245]	<211> 10
[0246]	<212> PRT
[0247]	<213> 人工序列
[0248]	<220>
[0249]	<223> 合成的
[0250]	<400> 8
[0251]	Ser Trp Val Ser Pro Arg Gly Arg Ala Arg
[0252]	1 5 10
[0253]	<210> 9
[0254]	<211> 10
[0255]	<212> PRT
[0256]	<213> 人工序列
[0257]	<220>
[0258]	<223> 合成的
[0259]	<400> 9
[0260]	Ser Trp Glu Val Pro Arg Gly Leu Ala Arg
[0261]	1 5 10
[0262]	<210> 10
[0263]	<211> 10
[0264]	<212> PRT
[0265]	<213> 人工序列
[0266]	<220>
[0267]	<223> 合成的
[0268]	<400> 10
[0269]	Ser Trp Trp Ala Pro Leu Gly Leu Ala Arg
[0270]	1 5 10
[0271]	<210> 11
[0272]	<211> 11

[0273]	<212>	PRT
[0274]	<213>	人工序列
[0275]	<220>	
[0276]	<223>	合成的
[0277]	<400>	11
[0278]	Ser Trp Thr Leu Pro His Ala Gly Leu Ala His	
[0279]	1	5 10
[0280]	<210>	12
[0281]	<211>	11
[0282]	<212>	PRT
[0283]	<213>	人工序列
[0284]	<220>	
[0285]	<223>	合成的
[0286]	<400>	12
[0287]	Ser Trp Tyr Leu Pro Tyr Pro Ala His Met Asn	
[0288]	1	5 10
[0289]	<210>	13
[0290]	<211>	11
[0291]	<212>	PRT
[0292]	<213>	人工序列
[0293]	<220>	
[0294]	<223>	合成的
[0295]	<400>	13
[0296]	Ser Trp Ser Leu Pro Phe Ala Gly His Leu Asn	
[0297]	1	5 10
[0298]	<210>	14
[0299]	<211>	11
[0300]	<212>	PRT
[0301]	<213>	人工序列
[0302]	<220>	
[0303]	<223>	合成的
[0304]	<400>	14
[0305]	Ser Trp Ser Leu Pro Tyr Ser Gly Leu Ala Asn	
[0306]	1	5 10
[0307]	<210>	15
[0308]	<211>	11
[0309]	<212>	PRT
[0310]	<213>	人工序列
[0311]	<220>	

[0312]	<223>	合成的
[0313]	<400>	15
[0314]	Ser Trp Ser Leu Pro His Ala Gly His Ala His	
[0315]	1	5 10
[0316]	<210>	16
[0317]	<211>	11
[0318]	<212>	PRT
[0319]	<213>	人工序列
[0320]	<220>	
[0321]	<223>	合成的
[0322]	<400>	16
[0323]	Ser Trp Thr Leu Pro Asn Phe Gly Leu Ile Asn	
[0324]	1	5 10
[0325]	<210>	17
[0326]	<211>	11
[0327]	<212>	PRT
[0328]	<213>	人工序列
[0329]	<220>	
[0330]	<223>	合成的
[0331]	<400>	17
[0332]	Ser Trp Thr Leu Pro His Ala Gly Arg Ala His	
[0333]	1	5 10
[0334]	<210>	18
[0335]	<211>	11
[0336]	<212>	PRT
[0337]	<213>	人工序列
[0338]	<220>	
[0339]	<223>	合成的
[0340]	<400>	18
[0341]	Ser Trp Ser Leu Pro Tyr Ala Gly His Leu Asn	
[0342]	1	5 10
[0343]	<210>	19
[0344]	<211>	11
[0345]	<212>	PRT
[0346]	<213>	人工序列
[0347]	<220>	
[0348]	<223>	合成的
[0349]	<400>	19
[0350]	Ser Trp Ser Leu Pro Tyr Ala Ala His Met Asn	

[0351]	1	5	10
[0352]	<210>	20	
[0353]	<211>	11	
[0354]	<212>	PRT	
[0355]	<213>	人工序列	
[0356]	<220>		
[0357]	<223>	合成的	
[0358]	<400>	20	
[0359]	Ser Trp Ser Leu Pro Tyr Pro Gly His Leu Asn		
[0360]	1	5	10
[0361]	<210>	21	
[0362]	<211>	11	
[0363]	<212>	PRT	
[0364]	<213>	人工序列	
[0365]	<220>		
[0366]	<223>	合成的	
[0367]	<400>	21	
[0368]	Ser Trp Ser Leu Pro Tyr Ala Gly His Ala His		
[0369]	1	5	10
[0370]	<210>	22	
[0371]	<211>	10	
[0372]	<212>	PRT	
[0373]	<213>	人工序列	
[0374]	<220>		
[0375]	<223>	合成的	
[0376]	<400>	22	
[0377]	Ser Trp Asp Ala Pro Gly Gly Leu Ala Arg		
[0378]	1	5	10
[0379]	<210>	23	
[0380]	<211>	11	
[0381]	<212>	PRT	
[0382]	<213>	人工序列	
[0383]	<220>		
[0384]	<223>	合成的	
[0385]	<400>	23	
[0386]	Ser Trp Ser Leu Pro Thr Pro Gly Leu Ala His		
[0387]	1	5	10
[0388]	<210>	24	
[0389]	<211>	11	

[0390]	<212>	PRT
[0391]	<213>	人工序列
[0392]	<220>	
[0393]	<223>	合成的
[0394]	<400>	24
[0395]	Ser Trp Ser Leu Pro His Arg Gly Val Ala Asn	
[0396]	1	5 10
[0397]	<210>	25
[0398]	<211>	11
[0399]	<212>	PRT
[0400]	<213>	人工序列
[0401]	<220>	
[0402]	<223>	合成的
[0403]	<400>	25
[0404]	Ser Trp Ser Leu Pro Ser Ser Gly Val Ala His	
[0405]	1	5 10
[0406]	<210>	26
[0407]	<211>	11
[0408]	<212>	PRT
[0409]	<213>	人工序列
[0410]	<220>	
[0411]	<223>	合成的
[0412]	<400>	26
[0413]	Ser Trp Ser Leu Pro His His Gly Phe Gly His	
[0414]	1	5 10
[0415]	<210>	27
[0416]	<211>	11
[0417]	<212>	PRT
[0418]	<213>	人工序列
[0419]	<220>	
[0420]	<223>	合成的
[0421]	<400>	27
[0422]	Ser Trp Ser Leu Pro His Ala Gly Asp Ala His	
[0423]	1	5 10
[0424]	<210>	28
[0425]	<211>	11
[0426]	<212>	PRT
[0427]	<213>	人工序列
[0428]	<220>	

[0429] <223> 合成的
[0430] <400> 28
[0431] Ser Trp Ser Leu Pro His Asn Gly Val Ala His
[0432] 1 5 10
[0433] <210> 29
[0434] <211> 11
[0435] <212> PRT
[0436] <213> 人工序列
[0437] <220>
[0438] <223> 合成的
[0439] <400> 29
[0440] Ser Trp Ser Leu Pro Arg Gln Gly Leu Ala Asn
[0441] 1 5 10
[0442] <210> 30
[0443] <211> 11
[0444] <212> PRT
[0445] <213> 人工序列
[0446] <220>
[0447] <223> 合成的
[0448] <400> 30
[0449] Ser Trp Ser Leu Pro Gly Pro Gly His Phe His
[0450] 1 5 10
[0451] <210> 31
[0452] <211> 11
[0453] <212> PRT
[0454] <213> 人工序列
[0455] <220>
[0456] <223> 合成的
[0457] <400> 31
[0458] Ser Trp Ser Leu Pro His Pro Gly Leu Gly His
[0459] 1 5 10
[0460] <210> 32
[0461] <211> 10
[0462] <212> PRT
[0463] <213> 人工序列
[0464] <220>
[0465] <223> 合成的
[0466] <400> 32
[0467] Ser Trp Asp Ala Pro Arg Gly Leu Ala Arg

[0468]	1	5	10
[0469]	<210>	33	
[0470]	<211>	10	
[0471]	<212>	PRT	
[0472]	<213>	人工序列	
[0473]	<220>		
[0474]	<223>	合成的	
[0475]	<400>	33	
[0476]	Ser Trp Asp Ala Pro Ala Gly Leu Ala Arg		
[0477]	1	5	10
[0478]	<210>	34	
[0479]	<211>	11	
[0480]	<212>	PRT	
[0481]	<213>	人工序列	
[0482]	<220>		
[0483]	<223>	合成的	
[0484]	<400>	34	
[0485]	Ser Trp Ser Leu Pro His Gln Gly Lys Ala Asn		
[0486]	1	5	10
[0487]	<210>	35	
[0488]	<211>	10	
[0489]	<212>	PRT	
[0490]	<213>	人工序列	
[0491]	<220>		
[0492]	<223>	合成的	
[0493]	<400>	35	
[0494]	Ser Trp Asp Ala Pro Lys Gly Leu Ala Arg		
[0495]	1	5	10
[0496]	<210>	36	
[0497]	<211>	11	
[0498]	<212>	PRT	
[0499]	<213>	人工序列	
[0500]	<220>		
[0501]	<223>	合成的	
[0502]	<400>	36	
[0503]	Ser Trp Ser Leu Pro Asn Pro Gly Ile Ala His		
[0504]	1	5	10
[0505]	<210>	37	
[0506]	<211>	11	

[0507]	<212>	PRT
[0508]	<213>	人工序列
[0509]	<220>	
[0510]	<223>	合成的
[0511]	<400>	37
[0512]	Ser Trp Ser Leu Pro Arg Pro Gly Asn Ala His	
[0513]	1	5 10
[0514]	<210>	38
[0515]	<211>	11
[0516]	<212>	PRT
[0517]	<213>	人工序列
[0518]	<220>	
[0519]	<223>	合成的
[0520]	<400>	38
[0521]	Ser Trp Ser Leu Pro Asn Pro Gly Asn Ala His	
[0522]	1	5 10
[0523]	<210>	39
[0524]	<211>	6
[0525]	<212>	PRT
[0526]	<213>	人工序列
[0527]	<220>	
[0528]	<223>	合成的
[0529]	<400>	39
[0530]	Pro Gly Arg Gly Val Thr	
[0531]	1	5
[0532]	<210>	40
[0533]	<211>	6
[0534]	<212>	PRT
[0535]	<213>	人工序列
[0536]	<220>	
[0537]	<223>	合成的
[0538]	<400>	40
[0539]	Pro Gly Arg Gly Ser Thr	
[0540]	1	5
[0541]	<210>	41
[0542]	<211>	6
[0543]	<212>	PRT
[0544]	<213>	人工序列
[0545]	<220>	

[0546] <223> 合成的
[0547] <400> 41
[0548] Leu Gly Arg Gly Ser Thr
[0549] 1 5
[0550] <210> 42
[0551] <211> 6
[0552] <212> PRT
[0553] <213> 人工序列
[0554] <220>
[0555] <223> 合成的
[0556] <400> 42
[0557] Pro Gly Arg Gly Leu Thr
[0558] 1 5
[0559] <210> 43
[0560] <211> 6
[0561] <212> PRT
[0562] <213> 人工序列
[0563] <220>
[0564] <223> 合成的
[0565] <400> 43
[0566] Ile Gly Arg Gly Ser Thr
[0567] 1 5
[0568] <210> 44
[0569] <211> 6
[0570] <212> PRT
[0571] <213> 人工序列
[0572] <220>
[0573] <223> 合成的
[0574] <400> 44
[0575] Phe Gly Arg Gly Thr Thr
[0576] 1 5
[0577] <210> 45
[0578] <211> 6
[0579] <212> PRT
[0580] <213> 人工序列
[0581] <220>
[0582] <223> 合成的
[0583] <400> 45
[0584] Val Gly Arg Gly Asn Thr

[0585]	1	5	
[0586]	<210>	46	
[0587]	<211>	12	
[0588]	<212>	PRT	
[0589]	<213>	人工序列	
[0590]	<220>		
[0591]	<223>	合成的	
[0592]	<400>	46	
[0593]	Thr Leu Thr Lys Ser Gln Met Ile His Tyr Met Pro		
[0594]	1	5	10
[0595]	<210>	47	
[0596]	<211>	12	
[0597]	<212>	PRT	
[0598]	<213>	人工序列	
[0599]	<220>		
[0600]	<223>	合成的	
[0601]	<400>	47	
[0602]	Thr Ile Tyr Arg Asp Gly Met Ser His His Asp Pro		
[0603]	1	5	10
[0604]	<210>	48	
[0605]	<211>	12	
[0606]	<212>	PRT	
[0607]	<213>	人工序列	
[0608]	<220>		
[0609]	<223>	合成的	
[0610]	<400>	48	
[0611]	Thr Val Tyr Arg Asp Gly Pro Leu Leu Leu Ala Pro		
[0612]	1	5	10
[0613]	<210>	49	
[0614]	<211>	12	
[0615]	<212>	PRT	
[0616]	<213>	人工序列	
[0617]	<220>		
[0618]	<223>	合成的	
[0619]	<400>	49	
[0620]	Thr Ile Phe Arg Thr Gly Met Val Gln Tyr Asp Pro		
[0621]	1	5	10
[0622]	<210>	50	
[0623]	<211>	12	

[0624]	<212>	PRT
[0625]	<213>	人工序列
[0626]	<220>	
[0627]	<223>	合成的
[0628]	<400>	50
[0629]	Thr Leu Thr Asn Ser Glu Ile Ile Leu Tyr Lys Pro	
[0630]	1	5 10
[0631]	<210>	51
[0632]	<211>	12
[0633]	<212>	PRT
[0634]	<213>	人工序列
[0635]	<220>	
[0636]	<223>	合成的
[0637]	<400>	51
[0638]	Thr Leu Thr Lys Ser Gln Ile Leu His His Arg Pro	
[0639]	1	5 10
[0640]	<210>	52
[0641]	<211>	12
[0642]	<212>	PRT
[0643]	<213>	人工序列
[0644]	<220>	
[0645]	<223>	合成的
[0646]	<400>	52
[0647]	Thr Leu Thr Arg Ser Lys Ile Ile His Tyr Met Pro	
[0648]	1	5 10
[0649]	<210>	53
[0650]	<211>	12
[0651]	<212>	PRT
[0652]	<213>	人工序列
[0653]	<220>	
[0654]	<223>	合成的
[0655]	<400>	53
[0656]	Thr Leu Thr His Ser Asn Ile Ile Arg Tyr Val Pro	
[0657]	1	5 10
[0658]	<210>	54
[0659]	<211>	12
[0660]	<212>	PRT
[0661]	<213>	人工序列
[0662]	<220>	

[0663]	<223>	合成的
[0664]	<400>	54
[0665]	Thr Val Ser Ser Thr Lys Val Ile Val Tyr Leu Pro	
[0666]	1	5 10
[0667]	<210>	55
[0668]	<211>	12
[0669]	<212>	PRT
[0670]	<213>	人工序列
[0671]	<220>	
[0672]	<223>	合成的
[0673]	<400>	55
[0674]	Thr Ile Thr Lys Ser Thr Ile Ile Ile Tyr Lys Pro	
[0675]	1	5 10
[0676]	<210>	56
[0677]	<211>	12
[0678]	<212>	PRT
[0679]	<213>	人工序列
[0680]	<220>	
[0681]	<223>	合成的
[0682]	<400>	56
[0683]	Thr Val Thr Thr Thr Ser Val Ile Leu Tyr Lys Pro	
[0684]	1	5 10
[0685]	<210>	57
[0686]	<211>	12
[0687]	<212>	PRT
[0688]	<213>	人工序列
[0689]	<220>	
[0690]	<223>	合成的
[0691]	<400>	57
[0692]	Thr Leu Thr Lys Ser Gln Leu Ile His Tyr Met Pro	
[0693]	1	5 10
[0694]	<210>	58
[0695]	<211>	12
[0696]	<212>	PRT
[0697]	<213>	人工序列
[0698]	<220>	
[0699]	<223>	合成的
[0700]	<400>	58
[0701]	Thr Leu Thr Arg Ser Gln Val Ile His Tyr Met Pro	

[0702]	1	5	10
[0703]	<210>	59	
[0704]	<211>	12	
[0705]	<212>	PRT	
[0706]	<213>	人工序列	
[0707]	<220>		
[0708]	<223>	合成的	
[0709]	<400>	59	
[0710]	Thr Leu Thr Lys Ser Lys Ile Ile His Tyr Met Pro		
[0711]	1	5	10
[0712]	<210>	60	
[0713]	<211>	12	
[0714]	<212>	PRT	
[0715]	<213>	人工序列	
[0716]	<220>		
[0717]	<223>	合成的	
[0718]	<400>	60	
[0719]	Thr Val Ser Ser Thr Lys Val Ile His Tyr Lys Pro		
[0720]	1	5	10
[0721]	<210>	61	
[0722]	<211>	12	
[0723]	<212>	PRT	
[0724]	<213>	人工序列	
[0725]	<220>		
[0726]	<223>	合成的	
[0727]	<400>	61	
[0728]	Thr Leu Thr Lys Ser Lys Val Ile His Tyr Met Pro		
[0729]	1	5	10
[0730]	<210>	62	
[0731]	<211>	12	
[0732]	<212>	PRT	
[0733]	<213>	人工序列	
[0734]	<220>		
[0735]	<223>	合成的	
[0736]	<400>	62	
[0737]	Thr Val Thr Thr Thr Lys Val Ile His Tyr Lys Pro		
[0738]	1	5	10
[0739]	<210>	63	
[0740]	<211>	12	

[0741]	<212>	PRT
[0742]	<213>	人工序列
[0743]	<220>	
[0744]	<223>	合成的
[0745]	<400>	63
[0746]	Thr Ile Asp Arg Asp Gly Val Asn His Phe Ala Pro	
[0747]	1 5 10	
[0748]	<210>	64
[0749]	<211>	12
[0750]	<212>	PRT
[0751]	<213>	人工序列
[0752]	<220>	
[0753]	<223>	合成的
[0754]	<400>	64
[0755]	Thr Val Thr His His Gly Val Ile Gly Tyr Lys Pro	
[0756]	1 5 10	
[0757]	<210>	65
[0758]	<211>	12
[0759]	<212>	PRT
[0760]	<213>	人工序列
[0761]	<220>	
[0762]	<223>	合成的
[0763]	<400>	65
[0764]	Thr Leu Thr Gly Ala Asn Val Ile Ile Tyr Lys Pro	
[0765]	1 5 10	
[0766]	<210>	66
[0767]	<211>	12
[0768]	<212>	PRT
[0769]	<213>	人工序列
[0770]	<220>	
[0771]	<223>	合成的
[0772]	<400>	66
[0773]	Thr Val Thr Asn Thr Gly Val Ile Ile Tyr Lys Pro	
[0774]	1 5 10	
[0775]	<210>	67
[0776]	<211>	12
[0777]	<212>	PRT
[0778]	<213>	人工序列
[0779]	<220>	

[0780]	<223>	合成的
[0781]	<400>	67
[0782]	Thr Val Thr Ala Thr Gly Ile Ile Ile Tyr Lys Pro	
[0783]	1	5 10
[0784]	<210>	68
[0785]	<211>	12
[0786]	<212>	PRT
[0787]	<213>	人工序列
[0788]	<220>	
[0789]	<223>	合成的
[0790]	<400>	68
[0791]	Thr Val Thr Arg Ala Gly Phe Tyr Arg Tyr Lys Pro	
[0792]	1	5 10
[0793]	<210>	69
[0794]	<211>	12
[0795]	<212>	PRT
[0796]	<213>	人工序列
[0797]	<220>	
[0798]	<223>	合成的
[0799]	<400>	69
[0800]	Thr Val Thr Arg Glu Glu Val Ile Ser Tyr Lys Pro	
[0801]	1	5 10
[0802]	<210>	70
[0803]	<211>	12
[0804]	<212>	PRT
[0805]	<213>	人工序列
[0806]	<220>	
[0807]	<223>	合成的
[0808]	<400>	70
[0809]	Thr Val Thr Ala Ala Gly Val Ile Ile Tyr Lys Pro	
[0810]	1	5 10
[0811]	<210>	71
[0812]	<211>	12
[0813]	<212>	PRT
[0814]	<213>	人工序列
[0815]	<220>	
[0816]	<223>	合成的
[0817]	<400>	71
[0818]	Thr Val Thr Ala Asn Gln Pro Ile Ile Tyr Lys Pro	

[0819]	1	5	10
[0820]	<210>	72	
[0821]	<211>	12	
[0822]	<212>	PRT	
[0823]	<213>	人工序列	
[0824]	<220>		
[0825]	<223>	合成的	
[0826]	<400>	72	
[0827]	Thr Ile Thr Pro Glu Thr Ile Ile Val Tyr Lys Pro		
[0828]	1	5	10
[0829]	<210>	73	
[0830]	<211>	12	
[0831]	<212>	PRT	
[0832]	<213>	人工序列	
[0833]	<220>		
[0834]	<223>	合成的	
[0835]	<400>	73	
[0836]	Thr Ile Asp Arg Asp Gly Thr Arg Ser Phe Asp Pro		
[0837]	1	5	10
[0838]	<210>	74	
[0839]	<211>	12	
[0840]	<212>	PRT	
[0841]	<213>	人工序列	
[0842]	<220>		
[0843]	<223>	合成的	
[0844]	<400>	74	
[0845]	Thr Ile Phe Arg Asp Gly Pro Val Thr Trp Asp Pro		
[0846]	1	5	10
[0847]	<210>	75	
[0848]	<211>	12	
[0849]	<212>	PRT	
[0850]	<213>	人工序列	
[0851]	<220>		
[0852]	<223>	合成的	
[0853]	<400>	75	
[0854]	Thr Val Thr Asp Thr Gly Tyr Leu Lys Tyr Lys Pro		
[0855]	1	5	10
[0856]	<210>	76	
[0857]	<211>	12	

[0858]	<212>	PRT
[0859]	<213>	人工序列
[0860]	<220>	
[0861]	<223>	合成的
[0862]	<400>	76
[0863]	Thr Leu Thr Gly Ser Asp Thr Ile Phe Tyr Lys Pro	
[0864]	1	5 10
[0865]	<210>	77
[0866]	<211>	12
[0867]	<212>	PRT
[0868]	<213>	人工序列
[0869]	<220>	
[0870]	<223>	合成的
[0871]	<400>	77
[0872]	Thr Val Thr Gly Lys Asp Val Ile Lys Tyr Lys Pro	
[0873]	1	5 10
[0874]	<210>	78
[0875]	<211>	12
[0876]	<212>	PRT
[0877]	<213>	人工序列
[0878]	<220>	
[0879]	<223>	合成的
[0880]	<400>	78
[0881]	Thr Ile Phe Arg Asp Gly Val Val Asn Tyr Gly Pro	
[0882]	1	5 10
[0883]	<210>	79
[0884]	<211>	12
[0885]	<212>	PRT
[0886]	<213>	人工序列
[0887]	<220>	
[0888]	<223>	合成的
[0889]	<400>	79
[0890]	Thr Val Thr Asp Thr Gly Phe Ile Thr Tyr Lys Pro	
[0891]	1	5 10
[0892]	<210>	80
[0893]	<211>	110
[0894]	<212>	PRT
[0895]	<213>	人工序列
[0896]	<220>	

[0897]	<223>	合成的
[0898]	<400>	80
[0899]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr	
[0900]	1	5 10 15
[0901]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Leu Pro His Ala Gly His Val	
[0902]		20 25 30
[0903]	Asn Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val	
[0904]		35 40 45
[0905]	Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Val Thr Ala Thr Ile Ser Gly	
[0906]		50 55 60
[0907]	Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Leu	
[0908]	65	70 75 80
[0909]	Thr Lys Ser Gln Met Ile His Tyr Met Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg	
[0910]		85 90 95
[0911]	Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His	
[0912]		100 105 110
[0913]	<210>	81
[0914]	<211>	109
[0915]	<212>	PRT
[0916]	<213>	人工序列
[0917]	<220>	
[0918]	<223>	合成的
[0919]	<400>	81
[0920]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr	
[0921]	1	5 10 15
[0922]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Val Ser Pro Arg Gly Arg Ala Arg	
[0923]		20 25 30
[0924]	Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln	
[0925]		35 40 45
[0926]	Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu	
[0927]		50 55 60
[0928]	Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Ile Tyr	
[0929]	65	70 75 80
[0930]	Arg Asp Gly Met Ser His His Asp Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr	
[0931]		85 90 95
[0932]	Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His	
[0933]		100 105
[0934]	<210>	82
[0935]	<211>	109

[0936]	<212>	PRT
[0937]	<213>	人工序列
[0938]	<220>	
[0939]	<223>	合成的
[0940]	<400>	82
[0941]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr	
[0942]	1 5 10 15	
[0943]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Val Pro Arg Gly Leu Ala Arg	
[0944]	20 25 30	
[0945]	Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln	
[0946]	35 40 45	
[0947]	Glu Phe Thr Val Leu Gly Arg Gly Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu	
[0948]	50 55 60	
[0949]	Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Val Tyr	
[0950]	65 70 75 80	
[0951]	Arg Asp Gly Pro Leu Leu Ala Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr	
[0952]	85 90 95	
[0953]	Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His	
[0954]	100 105	
[0955]	<210>	83
[0956]	<211>	109
[0957]	<212>	PRT
[0958]	<213>	人工序列
[0959]	<220>	
[0960]	<223>	合成的
[0961]	<400>	83
[0962]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr	
[0963]	1 5 10 15	
[0964]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Trp Ala Pro Leu Gly Leu Ala Arg	
[0965]	20 25 30	
[0966]	Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln	
[0967]	35 40 45	
[0968]	Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu	
[0969]	50 55 60	
[0970]	Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Ile Phe	
[0971]	65 70 75 80	
[0972]	Arg Thr Gly Met Val Gln Tyr Asp Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr	
[0973]	85 90 95	
[0974]	Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His	

[0975]		100		105	
[0976]	<210>	84			
[0977]	<211>	110			
[0978]	<212>	PRT			
[0979]	<213>	人工序列			
[0980]	<220>				
[0981]	<223>	合成的			
[0982]	<400>	84			
[0983]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr				
[0984]	1	5	10	15	
[0985]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Thr Leu Pro His Ala Gly Leu Ala				
[0986]		20	25	30	
[0987]	His Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val				
[0988]		35	40	45	
[0989]	Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Val Thr Ala Thr Ile Ser Gly				
[0990]		50	55	60	
[0991]	Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Leu				
[0992]	65	70	75	80	
[0993]	Thr Asn Ser Glu Ile Ile Leu Tyr Lys Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg				
[0994]		85	90	95	
[0995]	Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His				
[0996]		100	105	110	
[0997]	<210>	85			
[0998]	<211>	110			
[0999]	<212>	PRT			
[1000]	<213>	人工序列			
[1001]	<220>				
[1002]	<223>	合成的			
[1003]	<400>	85			
[1004]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr				
[1005]	1	5	10	15	
[1006]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Tyr Leu Pro Tyr Pro Ala His Met				
[1007]		20	25	30	
[1008]	Asn Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val				
[1009]		35	40	45	
[1010]	Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Leu Thr Ala Thr Ile Ser Gly				
[1011]		50	55	60	
[1012]	Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Leu				
[1013]	65	70	75	80	

[1014]	Thr	Lys	Ser	Gln	Ile	Leu	His	His	Arg	Pro	Ile	Ser	Ile	Asn	Tyr	Arg
[1015]					85				90						95	
[1016]	Thr	Glu	Ile	Asp	Lys	Pro	Ser	Gln	His	His	His	His	His	His		
[1017]					100				105						110	
[1018]	<210>	86														
[1019]	<211>	110														
[1020]	<212>	PRT														
[1021]	<213>	人工序列														
[1022]	<220>															
[1023]	<223>	合成的														
[1024]	<400>	86														
[1025]	Met	Gly	Val	Ser	Asp	Val	Pro	Arg	Asp	Leu	Glu	Val	Val	Ala	Ala	Thr
[1026]	1				5					10					15	
[1027]	Pro	Thr	Ser	Leu	Leu	Ile	Ser	Trp	Ser	Leu	Pro	Phe	Ala	Gly	His	Leu
[1028]					20				25					30		
[1029]	Asn	Tyr	Tyr	Arg	Ile	Thr	Tyr	Gly	Glu	Thr	Gly	Gly	Asn	Ser	Pro	Val
[1030]				35				40					45			
[1031]	Gln	Glu	Phe	Thr	Val	Pro	Gly	Arg	Gly	Val	Thr	Ala	Thr	Ile	Ser	Gly
[1032]		50					55					60				
[1033]	Leu	Lys	Pro	Gly	Val	Asp	Tyr	Thr	Ile	Thr	Val	Tyr	Ala	Val	Thr	Leu
[1034]	65					70				75					80	
[1035]	Thr	Arg	Ser	Lys	Ile	Ile	His	Tyr	Met	Pro	Ile	Ser	Ile	Asn	Tyr	Arg
[1036]					85				90						95	
[1037]	Thr	Glu	Ile	Asp	Lys	Pro	Ser	Gln	His	His	His	His	His	His		
[1038]					100				105						110	
[1039]	<210>	87														
[1040]	<211>	110														
[1041]	<212>	PRT														
[1042]	<213>	人工序列														
[1043]	<220>															
[1044]	<223>	合成的														
[1045]	<400>	87														
[1046]	Met	Gly	Val	Ser	Asp	Val	Pro	Arg	Asp	Leu	Glu	Val	Val	Ala	Ala	Thr
[1047]	1				5					10					15	
[1048]	Pro	Thr	Ser	Leu	Leu	Ile	Ser	Trp	Ser	Leu	Pro	Tyr	Ser	Gly	Leu	Ala
[1049]					20				25					30		
[1050]	Asn	Tyr	Tyr	Arg	Ile	Thr	Tyr	Gly	Glu	Thr	Gly	Gly	Asn	Ser	Pro	Val
[1051]				35				40					45			
[1052]	Gln	Glu	Phe	Thr	Val	Pro	Gly	Arg	Gly	Val	Thr	Ala	Thr	Ile	Ser	Gly

[1053]	50	55	60
[1054]	Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Leu		
[1055]	65	70	75
[1056]	Thr His Ser Asn Ile Ile Arg Tyr Val Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg		
[1057]	85	90	95
[1058]	Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His		
[1059]	100	105	110
[1060]	<210> 88		
[1061]	<211> 110		
[1062]	<212> PRT		
[1063]	<213> 人工序列		
[1064]	<220>		
[1065]	<223> 合成的		
[1066]	<400> 88		
[1067]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr		
[1068]	1	5	10
[1069]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Leu Pro His Ala Gly His Ala		
[1070]	20	25	30
[1071]	His Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val		
[1072]	35	40	45
[1073]	Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Val Thr Ala Thr Ile Ser Gly		
[1074]	50	55	60
[1075]	Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Val		
[1076]	65	70	75
[1077]	Ser Ser Thr Lys Val Ile Val Tyr Leu Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg		
[1078]	85	90	95
[1079]	Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His		
[1080]	100	105	110
[1081]	<210> 89		
[1082]	<211> 110		
[1083]	<212> PRT		
[1084]	<213> 人工序列		
[1085]	<220>		
[1086]	<223> 合成的		
[1087]	<400> 89		
[1088]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr		
[1089]	1	5	10
[1090]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Thr Leu Pro Asn Phe Gly Leu Ile		
[1091]	20	25	30

[1092]	Asn Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val
[1093]	35 40 45
[1094]	Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Val Thr Ala Thr Ile Ser Gly
[1095]	50 55 60
[1096]	Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Ile
[1097]	65 70 75 80
[1098]	Thr Lys Ser Thr Ile Ile Ile Tyr Lys Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg
[1099]	85 90 95
[1100]	Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His
[1101]	100 105 110
[1102]	<210> 90
[1103]	<211> 110
[1104]	<212> PRT
[1105]	<213> 人工序列
[1106]	<220>
[1107]	<223> 合成的
[1108]	<400> 90
[1109]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
[1110]	1 5 10 15
[1111]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Thr Leu Pro His Ala Gly Arg Ala
[1112]	20 25 30
[1113]	His Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val
[1114]	35 40 45
[1115]	Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Val Thr Ala Thr Ile Ser Gly
[1116]	50 55 60
[1117]	Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Val
[1118]	65 70 75 80
[1119]	Thr Thr Thr Ser Val Ile Leu Tyr Lys Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg
[1120]	85 90 95
[1121]	Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His
[1122]	100 105 110
[1123]	<210> 91
[1124]	<211> 110
[1125]	<212> PRT
[1126]	<213> 人工序列
[1127]	<220>
[1128]	<223> 合成的
[1129]	<400> 91
[1130]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr

[1131]	1	5	10	15
[1132]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Leu Pro Tyr Ala Gly His Leu			
[1133]	20	25	30	
[1134]	Asn Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val			
[1135]	35	40	45	
[1136]	Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Val Thr Ala Thr Ile Ser Gly			
[1137]	50	55	60	
[1138]	Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Leu			
[1139]	65	70	75	80
[1140]	Thr Lys Ser Gln Leu Ile His Tyr Met Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg			
[1141]	85	90	95	
[1142]	Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His			
[1143]	100	105	110	
[1144]	<210>	92		
[1145]	<211>	110		
[1146]	<212>	PRT		
[1147]	<213>	人工序列		
[1148]	<220>			
[1149]	<223>	合成的		
[1150]	<400>	92		
[1151]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr			
[1152]	1	5	10	15
[1153]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Leu Pro Tyr Ala Ala His Met			
[1154]	20	25	30	
[1155]	Asn Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val			
[1156]	35	40	45	
[1157]	Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Val Thr Ala Thr Ile Ser Gly			
[1158]	50	55	60	
[1159]	Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Leu			
[1160]	65	70	75	80
[1161]	Thr Arg Ser Gln Val Ile His Tyr Met Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg			
[1162]	85	90	95	
[1163]	Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His			
[1164]	100	105	110	
[1165]	<210>	93		
[1166]	<211>	110		
[1167]	<212>	PRT		
[1168]	<213>	人工序列		
[1169]	<220>			

[1170]	<223>	合成的
[1171]	<400>	93
[1172]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr	
[1173]	1 5 10 15	
[1174]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Leu Pro His Ala Gly His Ala	
[1175]	20 25 30	
[1176]	His Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val	
[1177]	35 40 45	
[1178]	Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Val Thr Ala Thr Ile Ser Gly	
[1179]	50 55 60	
[1180]	Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Leu	
[1181]	65 70 75 80	
[1182]	Thr Lys Ser Lys Ile Ile His Tyr Met Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg	
[1183]	85 90 95	
[1184]	Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His	
[1185]	100 105 110	
[1186]	<210>	94
[1187]	<211>	110
[1188]	<212>	PRT
[1189]	<213>	人工序列
[1190]	<220>	
[1191]	<223>	合成的
[1192]	<400>	94
[1193]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr	
[1194]	1 5 10 15	
[1195]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Leu Pro Tyr Pro Gly His Leu	
[1196]	20 25 30	
[1197]	Asn Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val	
[1198]	35 40 45	
[1199]	Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Val Thr Ala Thr Ile Ser Gly	
[1200]	50 55 60	
[1201]	Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Leu	
[1202]	65 70 75 80	
[1203]	Thr Lys Ser Lys Ile Ile His Tyr Met Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg	
[1204]	85 90 95	
[1205]	Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His	
[1206]	100 105 110	
[1207]	<210>	95
[1208]	<211>	110

[1209]	<212>	PRT
[1210]	<213>	人工序列
[1211]	<220>	
[1212]	<223>	合成的
[1213]	<400>	95
[1214]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr	
[1215]	1 5 10 15	
[1216]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Thr Leu Pro His Ala Gly Arg Ala	
[1217]	20 25 30	
[1218]	His Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val	
[1219]	35 40 45	
[1220]	Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Val Thr Ala Thr Ile Ser Gly	
[1221]	50 55 60	
[1222]	Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Leu	
[1223]	65 70 75 80	
[1224]	Thr Arg Ser Lys Ile Ile His Tyr Met Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg	
[1225]	85 90 95	
[1226]	Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His	
[1227]	100 105 110	
[1228]	<210>	96
[1229]	<211>	110
[1230]	<212>	PRT
[1231]	<213>	人工序列
[1232]	<220>	
[1233]	<223>	合成的
[1234]	<400>	96
[1235]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr	
[1236]	1 5 10 15	
[1237]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Leu Pro Tyr Ala Gly His Ala	
[1238]	20 25 30	
[1239]	His Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val	
[1240]	35 40 45	
[1241]	Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Val Thr Ala Thr Ile Ser Gly	
[1242]	50 55 60	
[1243]	Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Leu	
[1244]	65 70 75 80	
[1245]	Thr Lys Ser Lys Ile Ile His Tyr Met Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg	
[1246]	85 90 95	
[1247]	Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His	

[1248]		100		105		110
[1249]	<210>	97				
[1250]	<211>	110				
[1251]	<212>	PRT				
[1252]	<213>	人工序列				
[1253]	<220>					
[1254]	<223>	合成的				
[1255]	<400>	97				
[1256]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr					
[1257]	1	5		10		15
[1258]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Leu Pro His Ala Gly His Ala					
[1259]		20		25		30
[1260]	His Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val					
[1261]		35		40		45
[1262]	Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Val Thr Ala Thr Ile Ser Gly					
[1263]		50		55		60
[1264]	Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Leu					
[1265]	65	70		75		80
[1266]	Thr Arg Ser Lys Ile Ile His Tyr Met Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg					
[1267]		85		90		95
[1268]	Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His					
[1269]		100		105		110
[1270]	<210>	98				
[1271]	<211>	110				
[1272]	<212>	PRT				
[1273]	<213>	人工序列				
[1274]	<220>					
[1275]	<223>	合成的				
[1276]	<400>	98				
[1277]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr					
[1278]	1	5		10		15
[1279]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Leu Pro Tyr Pro Gly His Leu					
[1280]		20		25		30
[1281]	Asn Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val					
[1282]		35		40		45
[1283]	Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Val Thr Ala Thr Ile Ser Gly					
[1284]		50		55		60
[1285]	Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Leu					
[1286]	65	70		75		80

[1287]	Thr Arg Ser Lys Ile Ile His Tyr Met Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg
[1288]	85 90 95
[1289]	Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His
[1290]	100 105 110
[1291]	<210> 99
[1292]	<211> 110
[1293]	<212> PRT
[1294]	<213> 人工序列
[1295]	<220>
[1296]	<223> 合成的
[1297]	<400> 99
[1298]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
[1299]	1 5 10 15
[1300]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Thr Leu Pro His Ala Gly Arg Ala
[1301]	20 25 30
[1302]	His Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val
[1303]	35 40 45
[1304]	Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Val Thr Ala Thr Ile Ser Gly
[1305]	50 55 60
[1306]	Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Val
[1307]	65 70 75 80
[1308]	Ser Ser Thr Lys Val Ile His Tyr Lys Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg
[1309]	85 90 95
[1310]	Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His
[1311]	100 105 110
[1312]	<210> 100
[1313]	<211> 110
[1314]	<212> PRT
[1315]	<213> 人工序列
[1316]	<220>
[1317]	<223> 合成的
[1318]	<400> 100
[1319]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
[1320]	1 5 10 15
[1321]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Leu Pro Tyr Ala Gly His Ala
[1322]	20 25 30
[1323]	His Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val
[1324]	35 40 45
[1325]	Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Val Thr Ala Thr Ile Ser Gly

[1326]	50	55	60
[1327]	Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Leu		
[1328]	65	70	75
[1329]	Thr Arg Ser Lys Ile Ile His Tyr Met Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg		
[1330]	85	90	95
[1331]	Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His		
[1332]	100	105	110
[1333]	<210> 101		
[1334]	<211> 110		
[1335]	<212> PRT		
[1336]	<213> 人工序列		
[1337]	<220>		
[1338]	<223> 合成的		
[1339]	<400> 101		
[1340]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr		
[1341]	1	5	10
[1342]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Leu Pro His Ala Gly His Ala		
[1343]	20	25	30
[1344]	His Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val		
[1345]	35	40	45
[1346]	Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Val Thr Ala Thr Ile Ser Gly		
[1347]	50	55	60
[1348]	Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Leu		
[1349]	65	70	75
[1350]	Thr Lys Ser Lys Val Ile His Tyr Met Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg		
[1351]	85	90	95
[1352]	Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His		
[1353]	100	105	110
[1354]	<210> 102		
[1355]	<211> 110		
[1356]	<212> PRT		
[1357]	<213> 人工序列		
[1358]	<220>		
[1359]	<223> 合成的		
[1360]	<400> 102		
[1361]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr		
[1362]	1	5	10
[1363]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Leu Pro Tyr Pro Gly His Leu		
[1364]	20	25	30

[1365]	Asn	Tyr	Tyr	Arg	Ile	Thr	Tyr	Gly	Glu	Thr	Gly	Gly	Asn	Ser	Pro	Val
[1366]			35					40					45			
[1367]	Gln	Glu	Phe	Thr	Val	Pro	Gly	Arg	Gly	Val	Thr	Ala	Thr	Ile	Ser	Gly
[1368]			50					55					60			
[1369]	Leu	Lys	Pro	Gly	Val	Asp	Tyr	Thr	Ile	Thr	Val	Tyr	Ala	Val	Thr	Leu
[1370]	65					70					75					80
[1371]	Thr	Lys	Ser	Lys	Val	Ile	His	Tyr	Met	Pro	Ile	Ser	Ile	Asn	Tyr	Arg
[1372]					85					90					95	
[1373]	Thr	Glu	Ile	Asp	Lys	Pro	Ser	Gln	His	His	His	His	His	His		
[1374]					100					105					110	
[1375]	<210>		103													
[1376]	<211>		110													
[1377]	<212>		PRT													
[1378]	<213>		人工序列													
[1379]	<220>															
[1380]	<223>		合成的													
[1381]	<400>		103													
[1382]	Met	Gly	Val	Ser	Asp	Val	Pro	Arg	Asp	Leu	Glu	Val	Val	Ala	Ala	Thr
[1383]	1				5					10					15	
[1384]	Pro	Thr	Ser	Leu	Leu	Ile	Ser	Trp	Thr	Leu	Pro	His	Ala	Gly	Arg	Ala
[1385]					20					25					30	
[1386]	His	Tyr	Tyr	Arg	Ile	Thr	Tyr	Gly	Glu	Thr	Gly	Gly	Asn	Ser	Pro	Val
[1387]					35					40				45		
[1388]	Gln	Glu	Phe	Thr	Val	Pro	Gly	Arg	Gly	Val	Thr	Ala	Thr	Ile	Ser	Gly
[1389]					50					55				60		
[1390]	Leu	Lys	Pro	Gly	Val	Asp	Tyr	Thr	Ile	Thr	Val	Tyr	Ala	Val	Thr	Val
[1391]	65					70					75					80
[1392]	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Ile	Val	Tyr	Leu	Pro	Ile	Ser	Ile	Asn	Tyr	Arg
[1393]					85					90					95	
[1394]	Thr	Glu	Ile	Asp	Lys	Pro	Ser	Gln	His	His	His	His	His	His		
[1395]					100					105					110	
[1396]	<210>		104													
[1397]	<211>		110													
[1398]	<212>		PRT													
[1399]	<213>		人工序列													
[1400]	<220>															
[1401]	<223>		合成的													
[1402]	<400>		104													
[1403]	Met	Gly	Val	Ser	Asp	Val	Pro	Arg	Asp	Leu	Glu	Val	Val	Ala	Ala	Thr

[1404]	1	5	10	15
[1405]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Leu Pro Tyr Ala Gly His Ala			
[1406]	20	25	30	
[1407]	His Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val			
[1408]	35	40	45	
[1409]	Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Val Thr Ala Thr Ile Ser Gly			
[1410]	50	55	60	
[1411]	Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Leu			
[1412]	65	70	75	80
[1413]	Thr Lys Ser Lys Val Ile His Tyr Met Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg			
[1414]	85	90	95	
[1415]	Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His			
[1416]	100	105	110	
[1417]	<210>	105		
[1418]	<211>	110		
[1419]	<212>	PRT		
[1420]	<213>	人工序列		
[1421]	<220>			
[1422]	<223>	合成的		
[1423]	<400>	105		
[1424]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr			
[1425]	1	5	10	15
[1426]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Thr Leu Pro His Ala Gly Arg Ala			
[1427]	20	25	30	
[1428]	His Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val			
[1429]	35	40	45	
[1430]	Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Val Thr Ala Thr Ile Ser Gly			
[1431]	50	55	60	
[1432]	Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Val			
[1433]	65	70	75	80
[1434]	Thr Thr Thr Lys Val Ile His Tyr Lys Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg			
[1435]	85	90	95	
[1436]	Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His			
[1437]	100	105	110	
[1438]	<210>	106		
[1439]	<211>	109		
[1440]	<212>	PRT		
[1441]	<213>	人工序列		
[1442]	<220>			

[1443]	<223>	合成的
[1444]	<400>	106
[1445]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr	
[1446]	1	5 10 15
[1447]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ala Pro Gly Gly Leu Ala Arg	
[1448]		20 25 30
[1449]	Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln	
[1450]		35 40 45
[1451]	Glu Phe Thr Val Ile Gly Arg Gly Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu	
[1452]		50 55 60
[1453]	Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Ile Asp	
[1454]	65	70 75 80
[1455]	Arg Asp Gly Val Asn His Phe Ala Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr	
[1456]		85 90 95
[1457]	Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His	
[1458]		100 105
[1459]	<210>	107
[1460]	<211>	110
[1461]	<212>	PRT
[1462]	<213>	人工序列
[1463]	<220>	
[1464]	<223>	合成的
[1465]	<400>	107
[1466]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr	
[1467]	1	5 10 15
[1468]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Leu Pro Thr Pro Gly Leu Ala	
[1469]		20 25 30
[1470]	His Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val	
[1471]		35 40 45
[1472]	Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Val Thr Ala Thr Ile Ser Gly	
[1473]		50 55 60
[1474]	Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Val	
[1475]	65	70 75 80
[1476]	Thr His His Gly Val Ile Gly Tyr Lys Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg	
[1477]		85 90 95
[1478]	Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His	
[1479]		100 105 110
[1480]	<210>	108
[1481]	<211>	110

[1482]	<212>	PRT
[1483]	<213>	人工序列
[1484]	<220>	
[1485]	<223>	合成的
[1486]	<400>	108
[1487]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr	
[1488]	1 5 10 15	
[1489]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Leu Pro His Arg Gly Val Ala	
[1490]	20 25 30	
[1491]	Asn Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val	
[1492]	35 40 45	
[1493]	Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Val Thr Ala Thr Ile Ser Gly	
[1494]	50 55 60	
[1495]	Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Leu	
[1496]	65 70 75 80	
[1497]	Thr Gly Ala Asn Val Ile Ile Tyr Lys Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg	
[1498]	85 90 95	
[1499]	Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His	
[1500]	100 105 110	
[1501]	<210>	109
[1502]	<211>	110
[1503]	<212>	PRT
[1504]	<213>	人工序列
[1505]	<220>	
[1506]	<223>	合成的
[1507]	<400>	109
[1508]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr	
[1509]	1 5 10 15	
[1510]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Leu Pro Ser Ser Gly Val Ala	
[1511]	20 25 30	
[1512]	His Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val	
[1513]	35 40 45	
[1514]	Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Val Thr Ala Thr Ile Ser Gly	
[1515]	50 55 60	
[1516]	Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Val	
[1517]	65 70 75 80	
[1518]	Thr Asn Thr Gly Val Ile Ile Tyr Lys Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg	
[1519]	85 90 95	
[1520]	Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His	

[1521]		100		105		110
[1522]	<210>	110				
[1523]	<211>	110				
[1524]	<212>	PRT				
[1525]	<213>	人工序列				
[1526]	<220>					
[1527]	<223>	合成的				
[1528]	<400>	110				
[1529]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr					
[1530]	1	5		10		15
[1531]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Leu Pro His His Gly Phe Gly					
[1532]		20		25		30
[1533]	His Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val					
[1534]		35		40		45
[1535]	Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Val Thr Ala Thr Ile Ser Gly					
[1536]		50		55		60
[1537]	Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Val					
[1538]	65	70		75		80
[1539]	Thr Ala Thr Gly Ile Ile Ile Tyr Lys Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg					
[1540]		85		90		95
[1541]	Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His					
[1542]		100		105		110
[1543]	<210>	111				
[1544]	<211>	110				
[1545]	<212>	PRT				
[1546]	<213>	人工序列				
[1547]	<220>					
[1548]	<223>	合成的				
[1549]	<400>	111				
[1550]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr					
[1551]	1	5		10		15
[1552]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Leu Pro His Ala Gly Asp Ala					
[1553]		20		25		30
[1554]	His Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val					
[1555]		35		40		45
[1556]	Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Val Thr Ala Thr Ile Ser Gly					
[1557]		50		55		60
[1558]	Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Val					
[1559]	65	70		75		80

[1560]	Thr	Arg	Ala	Gly	Phe	Tyr	Arg	Tyr	Lys	Pro	Ile	Ser	Ile	Asn	Tyr	Arg
[1561]					85				90					95		
[1562]	Thr	Glu	Ile	Asp	Lys	Pro	Ser	Gln	His	His	His	His	His	His		
[1563]					100				105					110		
[1564]	<210>				112											
[1565]	<211>				110											
[1566]	<212>				PRT											
[1567]	<213>				人工序列											
[1568]	<220>															
[1569]	<223>				合成的											
[1570]	<400>				112											
[1571]	Met	Gly	Val	Ser	Asp	Val	Pro	Arg	Asp	Leu	Glu	Val	Val	Ala	Ala	Thr
[1572]	1				5					10					15	
[1573]	Pro	Thr	Ser	Leu	Leu	Ile	Ser	Trp	Ser	Leu	Pro	His	Asn	Gly	Val	Ala
[1574]					20					25					30	
[1575]	His	Tyr	Tyr	Arg	Ile	Thr	Tyr	Gly	Glu	Thr	Gly	Gly	Asn	Ser	Pro	Val
[1576]					35					40				45		
[1577]	Gln	Glu	Phe	Thr	Val	Pro	Gly	Arg	Gly	Val	Thr	Ala	Thr	Ile	Ser	Gly
[1578]					50					55				60		
[1579]	Leu	Lys	Pro	Gly	Val	Asp	Tyr	Thr	Ile	Thr	Val	Tyr	Ala	Val	Thr	Val
[1580]	65					70					75				80	
[1581]	Thr	Arg	Glu	Glu	Val	Ile	Ser	Tyr	Lys	Pro	Ile	Ser	Ile	Asn	Tyr	Arg
[1582]					85					90					95	
[1583]	Thr	Glu	Ile	Asp	Lys	Pro	Ser	Gln	His	His	His	His	His	His		
[1584]					100					105					110	
[1585]	<210>				113											
[1586]	<211>				110											
[1587]	<212>				PRT											
[1588]	<213>				人工序列											
[1589]	<220>															
[1590]	<223>				合成的											
[1591]	<400>				113											
[1592]	Met	Gly	Val	Ser	Asp	Val	Pro	Arg	Asp	Leu	Glu	Val	Val	Ala	Ala	Thr
[1593]	1				5					10					15	
[1594]	Pro	Thr	Ser	Leu	Leu	Ile	Ser	Trp	Ser	Leu	Pro	Arg	Gln	Gly	Leu	Ala
[1595]					20					25					30	
[1596]	Asn	Tyr	Tyr	Arg	Ile	Thr	Tyr	Gly	Glu	Thr	Gly	Gly	Asn	Ser	Pro	Val
[1597]					35					40				45		
[1598]	Gln	Glu	Phe	Thr	Val	Pro	Gly	Arg	Gly	Val	Thr	Ala	Thr	Ile	Ser	Gly

[1599]	50	55	60
[1600]	Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Val		
[1601]	65	70	75
[1602]	Thr Ala Ala Gly Val Ile Ile Tyr Lys Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg		
[1603]	85	90	95
[1604]	Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His		
[1605]	100	105	110
[1606]	<210> 114		
[1607]	<211> 110		
[1608]	<212> PRT		
[1609]	<213> 人工序列		
[1610]	<220>		
[1611]	<223> 合成的		
[1612]	<400> 114		
[1613]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr		
[1614]	1	5	10
[1615]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Leu Pro Gly Pro Gly His Phe		
[1616]	20	25	30
[1617]	His Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val		
[1618]	35	40	45
[1619]	Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Val Thr Ala Thr Ile Ser Gly		
[1620]	50	55	60
[1621]	Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Val		
[1622]	65	70	75
[1623]	Thr Ala Asn Gln Pro Ile Ile Tyr Lys Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg		
[1624]	85	90	95
[1625]	Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His		
[1626]	100	105	110
[1627]	<210> 115		
[1628]	<211> 110		
[1629]	<212> PRT		
[1630]	<213> 人工序列		
[1631]	<220>		
[1632]	<223> 合成的		
[1633]	<400> 115		
[1634]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr		
[1635]	1	5	10
[1636]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Leu Pro His Pro Gly Leu Gly		
[1637]	20	25	30

[1638]	His Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val
[1639]	35 40 45
[1640]	Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Val Thr Ala Thr Ile Ser Gly
[1641]	50 55 60
[1642]	Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Ile
[1643]	65 70 75 80
[1644]	Thr Pro Glu Thr Ile Ile Val Tyr Lys Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg
[1645]	85 90 95
[1646]	Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His
[1647]	100 105 110
[1648]	<210> 116
[1649]	<211> 109
[1650]	<212> PRT
[1651]	<213> 人工序列
[1652]	<220>
[1653]	<223> 合成的
[1654]	<400> 116
[1655]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
[1656]	1 5 10 15
[1657]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ala Pro Arg Gly Leu Ala Arg
[1658]	20 25 30
[1659]	Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
[1660]	35 40 45
[1661]	Glu Phe Thr Val Phe Gly Arg Gly Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
[1662]	50 55 60
[1663]	Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Ile Asp
[1664]	65 70 75 80
[1665]	Arg Asp Gly Thr Arg Ser Phe Asp Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
[1666]	85 90 95
[1667]	Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His
[1668]	100 105
[1669]	<210> 117
[1670]	<211> 109
[1671]	<212> PRT
[1672]	<213> 人工序列
[1673]	<220>
[1674]	<223> 合成的
[1675]	<400> 117
[1676]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr

[1677]	1	5	10	15
[1678]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ala Pro Ala Gly Leu Ala Arg			
[1679]	20	25	30	
[1680]	Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln			
[1681]	35	40	45	
[1682]	Glu Phe Thr Val Val Gly Arg Gly Asn Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu			
[1683]	50	55	60	
[1684]	Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Ile Phe			
[1685]	65	70	75	80
[1686]	Arg Asp Gly Pro Val Thr Trp Asp Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr			
[1687]	85	90	95	
[1688]	Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His			
[1689]	100	105		
[1690]	<210>	118		
[1691]	<211>	110		
[1692]	<212>	PRT		
[1693]	<213>	人工序列		
[1694]	<220>			
[1695]	<223>	合成的		
[1696]	<400>	118		
[1697]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr			
[1698]	1	5	10	15
[1699]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Leu Pro His Gln Gly Lys Ala			
[1700]	20	25	30	
[1701]	Asn Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val			
[1702]	35	40	45	
[1703]	Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Val Thr Ala Thr Ile Ser Gly			
[1704]	50	55	60	
[1705]	Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Val			
[1706]	65	70	75	80
[1707]	Thr Asp Thr Gly Tyr Leu Lys Tyr Lys Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg			
[1708]	85	90	95	
[1709]	Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His			
[1710]	100	105	110	
[1711]	<210>	119		
[1712]	<211>	109		
[1713]	<212>	PRT		
[1714]	<213>	人工序列		
[1715]	<220>			

[1716]	<223>	合成的
[1717]	<400>	119
[1718]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr	
[1719]	1	5 10 15
[1720]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ala Pro Lys Gly Leu Ala Arg	
[1721]		20 25 30
[1722]	Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln	
[1723]		35 40 45
[1724]	Glu Phe Thr Val Val Gly Arg Gly Asn Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu	
[1725]		50 55 60
[1726]	Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Ile Phe	
[1727]	65	70 75 80
[1728]	Arg Asp Gly Pro Val Thr Trp Asp Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr	
[1729]		85 90 95
[1730]	Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His	
[1731]		100 105
[1732]	<210>	120
[1733]	<211>	110
[1734]	<212>	PRT
[1735]	<213>	人工序列
[1736]	<220>	
[1737]	<223>	合成的
[1738]	<400>	120
[1739]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr	
[1740]	1	5 10 15
[1741]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Leu Pro Asn Pro Gly Ile Ala	
[1742]		20 25 30
[1743]	His Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val	
[1744]		35 40 45
[1745]	Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Val Thr Ala Thr Ile Ser Gly	
[1746]		50 55 60
[1747]	Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Leu	
[1748]	65	70 75 80
[1749]	Thr Gly Ser Asp Thr Ile Phe Tyr Lys Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg	
[1750]		85 90 95
[1751]	Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His	
[1752]		100 105 110
[1753]	<210>	121
[1754]	<211>	110

[1755]	<212>	PRT
[1756]	<213>	人工序列
[1757]	<220>	
[1758]	<223>	合成的
[1759]	<400>	121
[1760]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr	
[1761]	1 5 10 15	
[1762]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Leu Pro Arg Pro Gly Asn Ala	
[1763]	20 25 30	
[1764]	His Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val	
[1765]	35 40 45	
[1766]	Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Val Thr Ala Thr Ile Ser Gly	
[1767]	50 55 60	
[1768]	Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Val	
[1769]	65 70 75 80	
[1770]	Thr Gly Lys Asp Val Ile Lys Tyr Lys Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg	
[1771]	85 90 95	
[1772]	Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His	
[1773]	100 105 110	
[1774]	<210>	122
[1775]	<211>	109
[1776]	<212>	PRT
[1777]	<213>	人工序列
[1778]	<220>	
[1779]	<223>	合成的
[1780]	<400>	122
[1781]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr	
[1782]	1 5 10 15	
[1783]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ala Pro Ala Gly Leu Ala Arg	
[1784]	20 25 30	
[1785]	Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln	
[1786]	35 40 45	
[1787]	Glu Phe Thr Val Val Gly Arg Gly Asn Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu	
[1788]	50 55 60	
[1789]	Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Ile Phe	
[1790]	65 70 75 80	
[1791]	Arg Asp Gly Val Val Asn Tyr Gly Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr	
[1792]	85 90 95	
[1793]	Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His	

[1794]		100		105
[1795]	<210>	123		
[1796]	<211>	110		
[1797]	<212>	PRT		
[1798]	<213>	人工序列		
[1799]	<220>			
[1800]	<223>	合成的		
[1801]	<400>	123		
[1802]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr			
[1803]	1	5	10	15
[1804]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Leu Pro Asn Pro Gly Asn Ala			
[1805]		20	25	30
[1806]	His Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val			
[1807]		35	40	45
[1808]	Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Val Thr Ala Thr Ile Ser Gly			
[1809]		50	55	60
[1810]	Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Val			
[1811]	65	70	75	80
[1812]	Thr Asp Thr Gly Phe Ile Thr Tyr Lys Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg			
[1813]		85	90	95
[1814]	Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His			
[1815]		100	105	110
[1816]	<210>	124		
[1817]	<211>	330		
[1818]	<212>	DNA		
[1819]	<213>	人工序列		
[1820]	<220>			
[1821]	<223>	合成的		
[1822]	<400>	124		
[1823]	atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg	60		
[1824]	ctgatcagct ggtctctgcc gcatgctggt catgtgaact attaccgcat cacttacggc	120		
[1825]	gaaacaggag gcaatagccc tgtccaggag ttcactgtgc ctggctcgtg tgttacagct	180		
[1826]	accatcagcg gccttaaacc tggcgttgat tataccatca ctgtgtatgc tgtcactctg	240		
[1827]	actaaatctc agatgateca ttacatgcca atttccatta attaccgcac agaaattgac	300		
[1828]	aaaccatccc agcaccatca ccaccaccac	330		
[1829]	<210>	125		
[1830]	<211>	327		
[1831]	<212>	DNA		
[1832]	<213>	人工序列		

[1833]	<220>	
[1834]	<223>	合成的
[1835]	<400>	125
[1836]	atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg	60
[1837]	ctgatcagct gggtttctcc gcgtggctgt gctcgatatt accgcatcac ttacggcgaa	120
[1838]	acaggaggca atagccctgt ccaggagtgc actgtgcctg gtcgtggttc tacagctacc	180
[1839]	atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactatctac	240
[1840]	cgtgacggta tgtctcatca tgaccaaat tccattaatt accgcacaga aattgacaaa	300
[1841]	ccatcccagc accatcacca ccaccac	327
[1842]	<210>	126
[1843]	<211>	327
[1844]	<212>	DNA
[1845]	<213>	人工序列
[1846]	<220>	
[1847]	<223>	合成的
[1848]	<400>	126
[1849]	atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg	60
[1850]	ctgatcagct gggaagtgcc gcgtggccta gctcgatatt accgcatcac ttacggcgaa	120
[1851]	acaggaggca atagccctgt ccaggagtgc actgtgcttg gtcgtggttc tacagctacc	180
[1852]	atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgtgtac	240
[1853]	cgtgacgggc cgttgcttct tgccccaat tccattaatt accgcacaga aattgacaaa	300
[1854]	ccatcccagc accatcacca ccaccac	327
[1855]	<210>	127
[1856]	<211>	327
[1857]	<212>	DNA
[1858]	<213>	人工序列
[1859]	<220>	
[1860]	<223>	合成的
[1861]	<400>	127
[1862]	atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg	60
[1863]	ctgatcagct ggtgggcccc gctgggtctt gctcgatatt accgcatcac ttacggcgaa	120
[1864]	acaggaggca atagccctgt ccaggagtgc actgtgcctg gtcggggctc tacagctacc	180
[1865]	atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactatcttc	240
[1866]	cgtacgggca tggttcaata tgaccaaat tccattaatt accgcacaga aattgacaaa	300
[1867]	ccatcccagc accatcacca ccaccac	327
[1868]	<210>	128
[1869]	<211>	330
[1870]	<212>	DNA
[1871]	<213>	人工序列

[1872]	<220>	
[1873]	<223>	合成的
[1874]	<400>	128
[1875]	atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg	60
[1876]	ctgatcagct ggactctgcc gcatgctggt cttgcgcact attaccgcat cacttacggc	120
[1877]	gaaacaggag gcaatagccc tgtccaggag ttcactgtgc ctggtcgtgg tgttacagct	180
[1878]	accatcagcg gccttaaacc tggcgttgat tataccatca ctgtgtatgc tgtcactctg	240
[1879]	actaattctg agattatcct ttacaagcca atttccatta attaccgcac agaaattgac	300
[1880]	aaaccatccc agcaccatca ccaccaccac	330
[1881]	<210>	129
[1882]	<211>	330
[1883]	<212>	DNA
[1884]	<213>	人工序列
[1885]	<220>	
[1886]	<223>	合成的
[1887]	<400>	129
[1888]	atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg	60
[1889]	ctgatcagct ggtacctccc gtatcctgcg catatgaact attaccgcat cacttacggc	120
[1890]	gaaacaggag gcaatagccc tgtccaggag ttcactgtgc ctgggcgggg tctgacagct	180
[1891]	accatcagcg gccttaaacc tggcgttgat tataccatca ctgtgtatgc tgtcactctg	240
[1892]	acaaaatctc agattctcca tcataggcca atttccatta attaccgcac agaaattgac	300
[1893]	aaaccatccc agcaccatca ccaccaccac	330
[1894]	<210>	130
[1895]	<211>	330
[1896]	<212>	DNA
[1897]	<213>	人工序列
[1898]	<220>	
[1899]	<223>	合成的
[1900]	<400>	130
[1901]	atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg	60
[1902]	ctgatcagct ggtcattgcc gtttgctggt catttgaact attaccgcat cacttacggc	120
[1903]	gaaacaggag gcaatagccc tgtccaggag ttcactgtgc ctggtcgtgg tgttacagct	180
[1904]	accatcagcg gccttaaacc tggcgttgat tataccatca ctgtgtatgc tgtcactctg	240
[1905]	actcgtctc agattattca ttatatgcca atttccatta attaccgcac agaaattgac	300
[1906]	aaaccatccc agcaccatca ccaccaccac	330
[1907]	<210>	131
[1908]	<211>	330
[1909]	<212>	DNA
[1910]	<213>	人工序列

[1911]	<220>	
[1912]	<223>	合成的
[1913]	<400>	131
[1914]	atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg	60
[1915]	ctgatcagct ggtctctgcc ttattctggc cttgcgaact attaccgcat cacttacggc	120
[1916]	gaaacaggag gcaatagccc tgtccaggag ttcactgtgc ctggtcgtgg ggttacagct	180
[1917]	actatcagcg gccttaaacc tggcgttgat tataccatca ctgtgtatgc tgtcactctg	240
[1918]	actcactcta atataattcg atacgtgcc atttccatta attaccgcac agaaattgac	300
[1919]	aaaccatccc agcaccatca ccaccaccac	330
[1920]	<210>	132
[1921]	<211>	330
[1922]	<212>	DNA
[1923]	<213>	人工序列
[1924]	<220>	
[1925]	<223>	合成的
[1926]	<400>	132
[1927]	atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg	60
[1928]	ctgatcagct ggtccctacc gcatgcgggt catgcgcact attaccgcat cacttacggc	120
[1929]	gaaacaggag gcaatagccc tgtccaggag ttcactgtgc ctggtcgtgg agttacagct	180
[1930]	accatcagcg gccttaaacc tggcgttgat tataccatca ctgtgtatgc tgtcactgtg	240
[1931]	tctagtacaa aggtgatagt ttacctgcc atttccatta attaccgcac agaaattgac	300
[1932]	aaaccatccc agcaccatca ccaccaccac	330
[1933]	<210>	133
[1934]	<211>	330
[1935]	<212>	DNA
[1936]	<213>	人工序列
[1937]	<220>	
[1938]	<223>	合成的
[1939]	<400>	133
[1940]	atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg	60
[1941]	ctgatcagct ggactttgcc gaatttcggt cttattaatt attaccgcat cacttacggc	120
[1942]	gaaacaggag gcaatagccc tgtccaggag ttcactgtgc ctggtcgtgg tgttacagct	180
[1943]	accatcagcg gccttaaacc tggcgttgat tataccatca ctgtgtatgc tgtcactatc	240
[1944]	accaaactta ctatcatcat ttacaagcca atttccatta attaccgcac agaaattgac	300
[1945]	aaaccatccc agcaccatca ccaccaccac	330
[1946]	<210>	134
[1947]	<211>	330
[1948]	<212>	DNA
[1949]	<213>	人工序列

[1950]	<220>	
[1951]	<223>	合成的
[1952]	<400>	134
[1953]	atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg	60
[1954]	ctgatcagct ggactttgcc gcatgctggt cgtgcgcact attaccgcat cacttacggc	120
[1955]	gaaacaggag gcaatagccc tgtccaggag ttcaactgtgc ctgggcgggg tgttacagct	180
[1956]	accatcagcg gccttaaacc tggcgttgat tataccatca ctgtgtatgc tgtcactgtg	240
[1957]	acgacaactt cgggtgaccc ttacaagcca atttccatta attaccgcac agaaattgac	300
[1958]	aaaccatccc agcaccatca ccaccaccac	330
[1959]	<210>	135
[1960]	<211>	330
[1961]	<212>	DNA
[1962]	<213>	人工序列
[1963]	<220>	
[1964]	<223>	合成的
[1965]	<400>	135
[1966]	atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg	60
[1967]	ctgatcagct ggtctcttcc ttatgctggt catctaaact attaccgcat cacttacggc	120
[1968]	gaaacaggag gcaatagccc tgtccaggag ttcaactgtgc ctggtcgtgg tgtgacagct	180
[1969]	accatcagcg gccttaaacc tggcgttgat tataccatca ctgtgtatgc tgtcactctg	240
[1970]	actaagtctc agctgataca ttacatgcca atttccatta attaccgcac agaaattgac	300
[1971]	aaaccatccc agcaccatca ccaccaccac	330
[1972]	<210>	136
[1973]	<211>	330
[1974]	<212>	DNA
[1975]	<213>	人工序列
[1976]	<220>	
[1977]	<223>	合成的
[1978]	<400>	136
[1979]	atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg	60
[1980]	ctgatcagct ggtctctgcc gtatgctgct cacatgaact attaccgcat cacttacggc	120
[1981]	gaaacaggag gcaatagccc tgtccaggag ttcaactgtgc ctggtcgtgg tgttacagct	180
[1982]	accatcagcg gccttaaacc tggcgttgat tataccatca ctgtgtatgc tgtcactttg	240
[1983]	actagatcac aggtgattca ttacatgcca atttccatta attaccgcac agaaattgac	300
[1984]	aaaccatccc agcaccatca ccaccaccac	330
[1985]	<210>	137
[1986]	<211>	330
[1987]	<212>	DNA
[1988]	<213>	人工序列

[1989]	<220>	
[1990]	<223>	合成的
[1991]	<400>	137
[1992]	atgggtgtta gtgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg	60
[1993]	ctgattagct ggtcactgcc gcatgcaggt catgcacatt attatcgat tacctatggt	120
[1994]	gaaaccggtg gtaatagtcc gggttcaggaa ttcaccgttc cgggtcgtgg tgttaccgca	180
[1995]	accattagcg gtctgaaacc ggggtgttgat tacaccatta ccgtttatgc agttaccctg	240
[1996]	accaaagca aaattattca ttatatgccg attagcatta attatcgac cgaaattgat	300
[1997]	aaaccgagcc agcatcatca tcaccatcat	330
[1998]	<210>	138
[1999]	<211>	330
[2000]	<212>	DNA
[2001]	<213>	人工序列
[2002]	<220>	
[2003]	<223>	合成的
[2004]	<400>	138
[2005]	atgggtgtta gtgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg	60
[2006]	ctgattagct ggtcactgcc gtatccgggt catctgaatt attatcgat tacctatggt	120
[2007]	gaaaccggtg gtaatagtcc gggttcaggaa ttcaccgttc cgggtcgtgg tgttaccgca	180
[2008]	accattagcg gtctgaaacc ggggtgttgat tacaccatta ccgtttatgc agttaccctg	240
[2009]	accaaagca aaattattca ttatatgccg attagcatta attatcgac cgaaattgat	300
[2010]	aaaccgagcc agcatcatca tcaccatcat	330
[2011]	<210>	139
[2012]	<211>	330
[2013]	<212>	DNA
[2014]	<213>	人工序列
[2015]	<220>	
[2016]	<223>	合成的
[2017]	<400>	139
[2018]	atgggtgtta gtgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg	60
[2019]	ctgattagct ggaccctgcc gcatgcaggt cgtgcacatt attatcgat tacctatggt	120
[2020]	gaaaccggtg gtaatagtcc gggttcaggaa ttcaccgttc cgggtcgtgg tgttaccgca	180
[2021]	accattagcg gtctgaaacc ggggtgttgat tacaccatta ccgtttatgc agttaccctg	240
[2022]	accgcagca aaattattca ttatatgccg attagcatta attatcgac cgaaattgat	300
[2023]	aaaccgagcc agcatcatca tcaccatcat	330
[2024]	<210>	140
[2025]	<211>	330
[2026]	<212>	DNA
[2027]	<213>	人工序列

[2028]	<220>	
[2029]	<223>	合成的
[2030]	<400>	140
[2031]	atgggtgtta gtgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg	60
[2032]	ctgattagct ggtcactgcc gtatgcaggt catgcacatt attatcgat tacctatggt	120
[2033]	gaaaccggtg gtaatagtcc ggttcaggaa ttcaccgttc cgggtcgtgg tgttaccgca	180
[2034]	accattagcg gtctgaaacc ggggtgttgat tacaccatta ccgtttatgc agttaccctg	240
[2035]	accaaagca aaattattca ttatatgccg attagcatta attatcgac cgaaattgat	300
[2036]	aaaccgagcc agcatcatca tcaccatcat	330
[2037]	<210>	141
[2038]	<211>	330
[2039]	<212>	DNA
[2040]	<213>	人工序列
[2041]	<220>	
[2042]	<223>	合成的
[2043]	<400>	141
[2044]	atgggtgtta gtgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg	60
[2045]	ctgattagct ggtcactgcc gcatgcaggt catgcacatt attatcgat tacctatggt	120
[2046]	gaaaccggtg gtaatagtcc ggttcaggaa ttcaccgttc cgggtcgtgg tgttaccgca	180
[2047]	accattagcg gtctgaaacc ggggtgttgat tacaccatta ccgtttatgc agttaccctg	240
[2048]	accgcagca aaattattca ttatatgccg attagcatta attatcgac cgaaattgat	300
[2049]	aaaccgagcc agcatcatca tcaccatcat	330
[2050]	<210>	142
[2051]	<211>	330
[2052]	<212>	DNA
[2053]	<213>	人工序列
[2054]	<220>	
[2055]	<223>	合成的
[2056]	<400>	142
[2057]	atgggtgtta gtgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg	60
[2058]	ctgattagct ggtcactgcc gtatccgggt catctgaatt attatcgat tacctatggt	120
[2059]	gaaaccggtg gtaatagtcc ggttcaggaa ttcaccgttc cgggtcgtgg tgttaccgca	180
[2060]	accattagcg gtctgaaacc ggggtgttgat tacaccatta ccgtttatgc agttaccctg	240
[2061]	accgcagca aaattattca ttatatgccg attagcatta attatcgac cgaaattgat	300
[2062]	aaaccgagcc agcatcatca tcaccatcat	330
[2063]	<210>	143
[2064]	<211>	330
[2065]	<212>	DNA
[2066]	<213>	人工序列

[2067]	<220>	
[2068]	<223>	合成的
[2069]	<400>	143
[2070]	atgggtgtta gtgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg	60
[2071]	ctgattagct ggaccctgcc gcatgcaggt cgtgcacatt attatcgat tacctatggt	120
[2072]	gaaaccggtg gtaatagtcc gggttcaggaa ttcaccgttc cgggtcgtgg tgttaccgca	180
[2073]	accattagcg gtctgaaacc gggtgttgat tacaccatta ccgtttatgc agttaccgtt	240
[2074]	agcagcacca aagtgattca ttataaacgg attagcatta attatcgac cgaaattgat	300
[2075]	aaaccgagcc agcatcatca tcaccatcat	330
[2076]	<210>	144
[2077]	<211>	330
[2078]	<212>	DNA
[2079]	<213>	人工序列
[2080]	<220>	
[2081]	<223>	合成的
[2082]	<400>	144
[2083]	atgggtgtta gtgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg	60
[2084]	ctgattagct ggtcactgcc gtatgcaggt catgcacatt attatcgat tacctatggt	120
[2085]	gaaaccggtg gtaatagtcc gggttcaggaa ttcaccgttc cgggtcgtgg tgttaccgca	180
[2086]	accattagcg gtctgaaacc gggtgttgat tacaccatta ccgtttatgc agttaccctg	240
[2087]	accgcagca aaattattca ttatatgccg attagcatta attatcgac cgaaattgat	300
[2088]	aaaccgagcc agcatcatca tcaccatcat	330
[2089]	<210>	145
[2090]	<211>	330
[2091]	<212>	DNA
[2092]	<213>	人工序列
[2093]	<220>	
[2094]	<223>	合成的
[2095]	<400>	145
[2096]	atgggtgtta gtgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg	60
[2097]	ctgattagct ggtcactgcc gcatgcaggt catgcacatt attatcgat tacctatggt	120
[2098]	gaaaccggtg gtaatagtcc gggttcaggaa ttcaccgttc cgggtcgtgg tgttaccgca	180
[2099]	accattagcg gtctgaaacc gggtgttgat tacaccatta ccgtttatgc agttaccctg	240
[2100]	accaaagca aagtgattca ttatatgccg attagcatta attatcgac cgaaattgat	300
[2101]	aaaccgagcc agcatcatca tcaccatcat	330
[2102]	<210>	146
[2103]	<211>	330
[2104]	<212>	DNA
[2105]	<213>	人工序列

[2106]	<220>	
[2107]	<223>	合成的
[2108]	<400>	146
[2109]	atgggtgtta gtgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg	60
[2110]	ctgattagct ggtcactgcc gtatccgggt catctgaatt attatcgat tacctatggt	120
[2111]	gaaaccggtg gtaatagtcc ggttcaggaa ttcaccgttc cgggtcgtgg tgttaccgca	180
[2112]	accattagcg gtctgaaacc ggggtgttgat tacaccatta ccgtttatgc agttaccctg	240
[2113]	acaaaaagca aagtgattca ttatatgccg attagcatta attatcgac cgaaattgat	300
[2114]	aaaccgagcc agcatcatca tcaccatcat	330
[2115]	<210>	147
[2116]	<211>	330
[2117]	<212>	DNA
[2118]	<213>	人工序列
[2119]	<220>	
[2120]	<223>	合成的
[2121]	<400>	147
[2122]	atgggtgtta gtgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg	60
[2123]	ctgattagct ggaccctgcc gcatgcaggt cgtgcacatt attatcgat tacctatggt	120
[2124]	gaaaccggtg gtaatagtcc ggttcaggaa ttcaccgttc cgggtcgtgg tgttaccgca	180
[2125]	accattagcg gtctgaaacc ggggtgttgat tacaccatta ccgtttatgc agttaccgtt	240
[2126]	agcagcacca aagttattgt ttatctgccg attagcatta attatcgac cgaaattgat	300
[2127]	aaaccgagcc agcatcatca tcaccatcat	330
[2128]	<210>	148
[2129]	<211>	330
[2130]	<212>	DNA
[2131]	<213>	人工序列
[2132]	<220>	
[2133]	<223>	合成的
[2134]	<400>	148
[2135]	atgggtgtta gtgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg	60
[2136]	ctgattagct ggtcactgcc gtatgcaggt catgcacatt attatcgat tacctatggt	120
[2137]	gaaaccggtg gtaatagtcc ggttcaggaa ttcaccgttc cgggtcgtgg tgttaccgca	180
[2138]	accattagcg gtctgaaacc ggggtgttgat tacaccatta ccgtttatgc agttaccctg	240
[2139]	acaaaaagca aagtgattca ttatatgccg attagcatta attatcgac cgaaattgat	300
[2140]	aaaccgagcc agcatcatca tcaccatcat	330
[2141]	<210>	149
[2142]	<211>	330
[2143]	<212>	DNA
[2144]	<213>	人工序列

[2145]	<220>	
[2146]	<223>	合成的
[2147]	<400>	149
[2148]	atgggtgtta gtgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg	60
[2149]	ctgattagct ggaccctgcc gcatgcaggt cgtgcacatt attatcgat tacctatggt	120
[2150]	gaaaccggtg gtaatagtcc gggttcaggaa ttcaccgttc cgggtcgtgg tgttaccgca	180
[2151]	accattagcg gtctgaaacc ggggtgttgat tacaccatta ccgtttatgc agttaccgtt	240
[2152]	accaccacca aagtgattca ttataaacgg attagcatta attatcgac cgaaattgat	300
[2153]	aaaccgagcc agcatcatca tcaccatcat	330
[2154]	<210>	150
[2155]	<211>	327
[2156]	<212>	DNA
[2157]	<213>	人工序列
[2158]	<220>	
[2159]	<223>	合成的
[2160]	<400>	150
[2161]	atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg	60
[2162]	ctgatcagct gggacgctcc ggggtggctctg gctcgatatt accgcatcac ttacggcgaa	120
[2163]	acaggaggca atagccctgt ccaggagtcc actgtgatcg gtcgtggtag cacagctacc	180
[2164]	atcagcggcc ttaaaccctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactatcgac	240
[2165]	cgtgacggtg tcaaccactt cgcccccaatt tccattaatt accgcacaga aattgacaaa	300
[2166]	ccatcccagc accatcacca ccaccac	327
[2167]	<210>	151
[2168]	<211>	330
[2169]	<212>	DNA
[2170]	<213>	人工序列
[2171]	<220>	
[2172]	<223>	合成的
[2173]	<400>	151
[2174]	atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg	60
[2175]	ctgatcagct ggtctctgcc gactccaggt ctcgccatt attaccgcat cacttacggc	120
[2176]	gaaacaggag gcaatagccc tgtccaggag ttcactgtgc ctgggtcgtg tgttacagct	180
[2177]	accatcagcg gccttaaacc tggcgttgat tataccatca ctgtgtatgc tgtcactgtc	240
[2178]	actcatcacg ggcgtcatcg ctacaaacca atttccatta attaccgcac agaaattgac	300
[2179]	aaaccatccc agcaccatca ccaccaccac	330
[2180]	<210>	152
[2181]	<211>	330
[2182]	<212>	DNA
[2183]	<213>	人工序列

[2184]	<220>	
[2185]	<223>	合成的
[2186]	<400>	152
[2187]	atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg	60
[2188]	ctgatcagct ggtctctgcc gcaccgtggt gtcgccaatt attaccgcat cacttacggc	120
[2189]	gaaacaggag gcaatagccc tgtccaggag ttcaactgtgc ctggtcgtgg tgttacagct	180
[2190]	accatcagcg gccttaaacc tggcgttgat tataccatca ctgtgtatgc tgtcactctc	240
[2191]	actggagcga acgtcatcat ctacaaacca atttccatta attaccgcac agaaattgac	300
[2192]	aaaccatccc agcaccatca ccaccaccac	330
[2193]	<210>	153
[2194]	<211>	330
[2195]	<212>	DNA
[2196]	<213>	人工序列
[2197]	<220>	
[2198]	<223>	合成的
[2199]	<400>	153
[2200]	atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg	60
[2201]	ctgatcagct ggtctctgcc gagcagcggg gtcgcccatt attaccgcat cacttacggc	120
[2202]	gaaacaggag gcaatagccc tgtccaggag ttcaactgtgc ctggtcgtgg tgttacagct	180
[2203]	accatcagcg gccttaaacc tggcgttgat tataccatca ctgtgtatgc tgtcactgtc	240
[2204]	actaacactg gtgtcatcat ctacaaacca atttccatta attaccgcac agaaattgac	300
[2205]	aaaccatccc agcaccatca ccaccaccac	330
[2206]	<210>	154
[2207]	<211>	330
[2208]	<212>	DNA
[2209]	<213>	人工序列
[2210]	<220>	
[2211]	<223>	合成的
[2212]	<400>	154
[2213]	atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg	60
[2214]	ctgatcagct ggtctctgcc gcatcacggg ttcggccatt attaccgcat cacttacggc	120
[2215]	gaaacaggag gcaatagccc tgtccaggag ttcaactgtgc ctggtcgtgg tgttacagct	180
[2216]	accatcagcg gccttaaacc tggcgttgat tataccatca ctgtgtatgc tgtcactgtc	240
[2217]	actgctacgg ggatcatcat ctacaaacca atttccatta attaccgcac agaaattgac	300
[2218]	aaaccatccc agcaccatca ccaccaccac	330
[2219]	<210>	155
[2220]	<211>	330
[2221]	<212>	DNA
[2222]	<213>	人工序列

[2223]	<220>	
[2224]	<223>	合成的
[2225]	<400>	155
[2226]	atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtt ctgccacccc caccagcctg	60
[2227]	ctgatcagct ggtctctgcc gcacgccggt gacgccatt attaccgcat cacttacggc	120
[2228]	gaaacaggag gcaatagccc tgtccaggag ttactgtgc ctggctgtgg tgttacagct	180
[2229]	accatcagcg gccttaaacc tggcgttgat tataccatca ctgtgtatgc tgtcactgtt	240
[2230]	actagagcgg gtttctaccg ctacaaacca atttccatta attaccgcac agaaattgac	300
[2231]	aaaccatccc agcaccatca ccaccaccac	330
[2232]	<210>	156
[2233]	<211>	330
[2234]	<212>	DNA
[2235]	<213>	人工序列
[2236]	<220>	
[2237]	<223>	合成的
[2238]	<400>	156
[2239]	atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtt ctgccacccc caccagcctg	60
[2240]	ctgatcagct ggtctctgcc gcataatggt gtcgccatt attaccgcat cacttacggc	120
[2241]	gaaacaggag gcaatagccc tgtccaggag ttactgtgc ctggctgtgg tgttacagct	180
[2242]	accatcagcg gccttaaacc tggcgttgat tataccatca ctgtgtatgc tgtcactgtc	240
[2243]	actcgggagg aagtcacatc ctacaaacca atttccatta attaccgcac agaaattgac	300
[2244]	aaaccatccc agcaccatca ccaccaccac	330
[2245]	<210>	157
[2246]	<211>	330
[2247]	<212>	DNA
[2248]	<213>	人工序列
[2249]	<220>	
[2250]	<223>	合成的
[2251]	<400>	157
[2252]	atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtt ctgccacccc caccagcctg	60
[2253]	ctgatcagct ggtctctgcc gcgtcagggt ctcgccatt attaccgcat cacttacggc	120
[2254]	gaaacaggag gcaatagccc tgtccaggag ttactgtgc ctggctgtgg tgttacagct	180
[2255]	accatcagcg gccttaaacc tggcgttgat tataccatca ctgtgtatgc tgtcactgtc	240
[2256]	actgctgctg gggtcacatc ctacaaacca atttccatta attaccgcac agaaattgac	300
[2257]	aaaccatccc agcaccatca ccaccaccac	330
[2258]	<210>	158
[2259]	<211>	330
[2260]	<212>	DNA
[2261]	<213>	人工序列

[2262]	<220>	
[2263]	<223>	合成的
[2264]	<400>	158
[2265]	atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg	60
[2266]	ctgatcagct ggtctctgcc gggaccgggt cacttccatt attaccgcat cacttacggc	120
[2267]	gaaacaggag gcaatagccc tgtccaggag ttcaactgtgc ctggtcgtgg tgttacagct	180
[2268]	accatcagcg gccttaaacc tggcgttgat tataccatca ctgtgtatgc tgtcactgtc	240
[2269]	actgctaacc agcccatcat ctacaaacca atttccatta attaccgcac agaaattgac	300
[2270]	aaaccatccc agcaccatca ccaccaccac	330
[2271]	<210>	159
[2272]	<211>	330
[2273]	<212>	DNA
[2274]	<213>	人工序列
[2275]	<220>	
[2276]	<223>	合成的
[2277]	<400>	159
[2278]	atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg	60
[2279]	ctgatcagct ggtctctgcc gcaccccgggt ctcggccatt attaccgcat cacttacggc	120
[2280]	gaaacaggag gcaatagccc tgtccaggag ttcaactgtgc ctggtcgtgg tgttacagct	180
[2281]	accatcagcg gccttaaacc tggcgttgat tataccatca ctgtgtatgc tgtcactatc	240
[2282]	actccgaaa cgatcatcgt ctacaaacca atttccatta attaccgcac agaaattgac	300
[2283]	aaaccatccc agcaccatca ccaccaccac	330
[2284]	<210>	160
[2285]	<211>	327
[2286]	<212>	DNA
[2287]	<213>	人工序列
[2288]	<220>	
[2289]	<223>	合成的
[2290]	<400>	160
[2291]	atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg	60
[2292]	ctgatcagct gggacgctcc gagaggctctg gctcgatatt accgcatcac ttacggcgaa	120
[2293]	acaggaggca atagccctgt ccaggagtgc actgtgttcg gtcgtggtac cacagctacc	180
[2294]	atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactatcgac	240
[2295]	cgtgacggta cccgcagctt cgacceaat tccattaatt accgcacaga aattgacaaa	300
[2296]	ccatcccage accatcacca ccaccac	327
[2297]	<210>	161
[2298]	<211>	327
[2299]	<212>	DNA
[2300]	<213>	人工序列

[2301]	<220>	
[2302]	<223>	合成的
[2303]	<400>	161
[2304]	atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg	60
[2305]	ctgatcagct gggacgctcc ggctggctctg gctcgatatt accgcatcac ttacggcgaa	120
[2306]	acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtggctg gtcgtggtaa cacagctacc	180
[2307]	atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactatcttc	240
[2308]	cgtgacggtc ccgtcacctg ggaccaatt tccattaatt accgcacaga aattgacaaa	300
[2309]	ccatcccage accatcacca ccaccac	327
[2310]	<210>	162
[2311]	<211>	330
[2312]	<212>	DNA
[2313]	<213>	人工序列
[2314]	<220>	
[2315]	<223>	合成的
[2316]	<400>	162
[2317]	atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg	60
[2318]	ctgatcagct ggtctctgcc gcaccaaggt aaagccaatt attaccgcat cacttacggc	120
[2319]	gaaacaggag gcaatagccc tgtccaggag ttcactgtgc ctggctcgtg tgttacagct	180
[2320]	accatcagcg gccttaaacc tggcgttgat tataccatca ctgtgtatgc tgtcactggt	240
[2321]	actgatacag ggtacctcaa gtacaaacca atttccatta attaccgcac agaaattgac	300
[2322]	aaaccatccc agcaccatca ccaccaccac	330
[2323]	<210>	163
[2324]	<211>	327
[2325]	<212>	DNA
[2326]	<213>	人工序列
[2327]	<220>	
[2328]	<223>	合成的
[2329]	<400>	163
[2330]	atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg	60
[2331]	ctgatcagct gggacgctcc gaagggtctg gctcgatatt accgcatcac ttacggcgaa	120
[2332]	acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtggctg gtcgtggtaa cacagctacc	180
[2333]	atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactatcttc	240
[2334]	cgtgacggtc ccgtcacctg ggaccaatt tccattaatt accgcacaga aattgacaaa	300
[2335]	ccatcccage accatcacca ccaccac	327
[2336]	<210>	164
[2337]	<211>	330
[2338]	<212>	DNA
[2339]	<213>	人工序列

[2340]	<220>	
[2341]	<223>	合成的
[2342]	<400>	164
[2343]	atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg	60
[2344]	ctgatcagct ggtctctgcc gaatcccgggt atcgcccatt attaccgcat cacttacggc	120
[2345]	gaaacaggag gcaatagccc tgtccaggag ttcaactgtgc ctggtcgtgg tgttacagct	180
[2346]	accatcagcg gccttaaacc tggcgttgat tataccatca ctgtgtatgc tgtcactctc	240
[2347]	actggcagtg acaccatctt ctacaaacca atttccatta attaccgcac agaaattgac	300
[2348]	aaaccatccc agcaccatca ccaccaccac	330
[2349]	<210>	165
[2350]	<211>	330
[2351]	<212>	DNA
[2352]	<213>	人工序列
[2353]	<220>	
[2354]	<223>	合成的
[2355]	<400>	165
[2356]	atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg	60
[2357]	ctgatcagct ggtctctgcc gcggccgggt aacgcccatt attaccgcat cacttacggc	120
[2358]	gaaacaggag gcaatagccc tgtccaggag ttcaactgtgc ctggtcgtgg tgttacagct	180
[2359]	accatcagcg gccttaaacc tggcgttgat tataccatca ctgtgtatgc tgtcactggt	240
[2360]	actggcaaag atgtcatcaa gtacaaacca atttccatta attaccgcac agaaattgac	300
[2361]	aaaccatccc agcaccatca ccaccaccac	330
[2362]	<210>	166
[2363]	<211>	327
[2364]	<212>	DNA
[2365]	<213>	人工序列
[2366]	<220>	
[2367]	<223>	合成的
[2368]	<400>	166
[2369]	atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg	60
[2370]	ctgatcagct gggacgctcc ggctggctctg gctcgatatt accgcatcac ttacggcgaa	120
[2371]	acaggaggca atagccctgt ccaggagtgc actgtggctg gtcgtggtaa cacagctacc	180
[2372]	atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactatcttc	240
[2373]	cgtgacgggtg tegtcaacta cggcccaatt tccattaatt accgcacaga aattgacaaa	300
[2374]	ccatcccagc accatcacca ccaccac	327
[2375]	<210>	167
[2376]	<211>	330
[2377]	<212>	DNA
[2378]	<213>	人工序列

[2379]	<220>	
[2380]	<223>	合成的
[2381]	<400>	167
[2382]	atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg	60
[2383]	ctgatcagct ggtctctgcc gaatccgggt aacgcccatt attaccgcat cacttacggc	120
[2384]	gaaacaggag gcaatagccc tgtccaggag ttactgtgc ctggtcgtgg tgttacagct	180
[2385]	accatcagcg gccttaaacc tggcgttgat tataccatca ctgtgtatgc tgtcactgtt	240
[2386]	actgacacag gtttcatcac gtacaaacca atttccatta attaccgcac agaaattgac	300
[2387]	aaaccatccc agcaccatca ccaccaccac	330
[2388]	<210>	168
[2389]	<211>	5
[2390]	<212>	PRT
[2391]	<213>	人工序列
[2392]	<220>	
[2393]	<223>	合成的
[2394]	<400>	168
[2395]	Ile Asn Tyr Arg Thr	
[2396]	1	5
[2397]	<210>	169
[2398]	<211>	227
[2399]	<212>	PRT
[2400]	<213>	人工序列
[2401]	<220>	
[2402]	<223>	合成的
[2403]	<400>	169
[2404]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly	
[2405]	1	5 10 15
[2406]	Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met	
[2407]	20	25 30
[2408]	Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His	
[2409]	35	40 45
[2410]	Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val	
[2411]	50	55 60
[2412]	His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr	
[2413]	65	70 75 80
[2414]	Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly	
[2415]	85	90 95
[2416]	Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile	
[2417]	100	105 110

[2418]	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
[2419]	115 120 125
[2420]	Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
[2421]	130 135 140
[2422]	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
[2423]	145 150 155 160
[2424]	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
[2425]	165 170 175
[2426]	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
[2427]	180 185 190
[2428]	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
[2429]	195 200 205
[2430]	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
[2431]	210 215 220
[2432]	Pro Gly Lys
[2433]	225
[2434]	<210> 170
[2435]	<211> 16
[2436]	<212> PRT
[2437]	<213> 人工序列
[2438]	<220>
[2439]	<223> 合成的
[2440]	<400> 170
[2441]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
[2442]	1 5 10 15
[2443]	<210> 171
[2444]	<211> 24
[2445]	<212> PRT
[2446]	<213> 人工序列
[2447]	<220>
[2448]	<223> 合成的
[2449]	<400> 171
[2450]	Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
[2451]	1 5 10 15
[2452]	Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
[2453]	20
[2454]	<210> 172
[2455]	<211> 24
[2456]	<212> PRT

[2457]	<213>	人工序列
[2458]	<220>	
[2459]	<223>	合成的
[2460]	<400>	172
[2461]	Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala	
[2462]	1	5 10 15
[2463]	Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser Ser	
[2464]	20	
[2465]	<210>	173
[2466]	<211>	24
[2467]	<212>	PRT
[2468]	<213>	人工序列
[2469]	<220>	
[2470]	<223>	合成的
[2471]	<400>	173
[2472]	Glu Pro Lys Ser Ser Gly Ser Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala	
[2473]	1	5 10 15
[2474]	Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser Ser	
[2475]	20	
[2476]	<210>	174
[2477]	<211>	19
[2478]	<212>	PRT
[2479]	<213>	人工序列
[2480]	<220>	
[2481]	<223>	合成的
[2482]	<400>	174
[2483]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly	
[2484]	1	5 10 15
[2485]	Gly Pro Ser	
[2486]	<210>	175
[2487]	<211>	19
[2488]	<212>	PRT
[2489]	<213>	人工序列
[2490]	<220>	
[2491]	<223>	合成的
[2492]	<400>	175
[2493]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly	
[2494]	1	5 10 15
[2495]	Gly Ser Ser	

[2496]	<210>	176
[2497]	<211>	330
[2498]	<212>	PRT
[2499]	<213>	人工序列
[2500]	<220>	
[2501]	<223>	合成的
[2502]	<400>	176
[2503]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys	
[2504]	1	5 10 15
[2505]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr	
[2506]	20 25 30	
[2507]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser	
[2508]	35 40 45	
[2509]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser	
[2510]	50 55 60	
[2511]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr	
[2512]	65 70 75 80	
[2513]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys	
[2514]	85 90 95	
[2515]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys	
[2516]	100 105 110	
[2517]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro	
[2518]	115 120 125	
[2519]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys	
[2520]	130 135 140	
[2521]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp	
[2522]	145 150 155 160	
[2523]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu	
[2524]	165 170 175	
[2525]	Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu	
[2526]	180 185 190	
[2527]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn	
[2528]	195 200 205	
[2529]	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly	
[2530]	210 215 220	
[2531]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu	
[2532]	225 230 235 240	
[2533]	Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr	
[2534]	245 250 255	

[2535]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[2536]	260 265 270
[2537]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[2538]	275 280 285
[2539]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[2540]	290 295 300
[2541]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[2542]	305 310 315 320
[2543]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[2544]	325 330
[2545]	<210> 177
[2546]	<211> 20
[2547]	<212> PRT
[2548]	<213> 人工序列
[2549]	<220>
[2550]	<223> 合成的
[2551]	<400> 177
[2552]	Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
[2553]	1 5 10 15
[2554]	Gly Ser Thr Gly
[2555]	20
[2556]	<210> 178
[2557]	<211> 208
[2558]	<212> PRT
[2559]	<213> 人工序列
[2560]	<220>
[2561]	<223> 合成的
[2562]	<400> 178
[2563]	Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
[2564]	1 5 10 15
[2565]	Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
[2566]	20 25 30
[2567]	Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
[2568]	35 40 45
[2569]	Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
[2570]	50 55 60
[2571]	Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
[2572]	65 70 75 80
[2573]	Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr

[2574]					85					90					95			
[2575]	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu		
[2576]					100					105						110		
[2577]	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys		
[2578]					115					120						125		
[2579]	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser		
[2580]					130					135						140		
[2581]	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp		
[2582]	145									150				155			160	
[2583]	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser		
[2584]					165					170						175		
[2585]	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala		
[2586]					180					185						190		
[2587]	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys		
[2588]					195					200						205		
[2589]	<210>	179																
[2590]	<211>	206																
[2591]	<212>	PRT																
[2592]	<213>	人工序列																
[2593]	<220>																	
[2594]	<223>	合成的																
[2595]	<400>	179																
[2596]	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg		
[2597]	1				5					10					15			
[2598]	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro		
[2599]					20					25					30			
[2600]	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala		
[2601]					35					40					45			
[2602]	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val		
[2603]					50					55					60			
[2604]	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr		
[2605]	65									70				75		80		
[2606]	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr		
[2607]					85					90						95		
[2608]	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu		
[2609]					100					105						110		
[2610]	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys		
[2611]					115					120						125		
[2612]	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser		

[2613]	130	135	140
[2614]	Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp		
[2615]	145	150	155
[2616]	Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser		
[2617]		165	170
[2618]	Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala		
[2619]		180	185
[2620]	Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro		
[2621]		195	200
[2622]	<210>	180	
[2623]	<211>	16	
[2624]	<212>	PRT	
[2625]	<213>	人工序列	
[2626]	<220>		
[2627]	<223>	合成的	
[2628]	<400>	180	
[2629]	Gly Ser Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly		
[2630]	1	5	10
[2631]	<210>	181	
[2632]	<211>	8	
[2633]	<212>	PRT	
[2634]	<213>	人工序列	
[2635]	<220>		
[2636]	<223>	合成的	
[2637]	<400>	181	
[2638]	Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly		
[2639]	1	5	
[2640]	<210>	182	
[2641]	<211>	6	
[2642]	<212>	PRT	
[2643]	<213>	人工序列	
[2644]	<220>		
[2645]	<223>	合成的	
[2646]	<400>	182	
[2647]	Glu Pro Lys Ser Ser Asp		
[2648]	1	5	
[2649]	<210>	183	
[2650]	<211>	21	
[2651]	<212>	PRT	

[2652]	<213>	人工序列
[2653]	<220>	
[2654]	<223>	合成的
[2655]	<400>	183
[2656]	Glu Ser Pro Lys Ala Gln Ala Ser Ser Val Pro Thr Ala Gln Pro Gln	
[2657]	1	5 10 15
[2658]	Ala Glu Gly Leu Ala	
[2659]	20	
[2660]	<210>	184
[2661]	<211>	17
[2662]	<212>	PRT
[2663]	<213>	人工序列
[2664]	<220>	
[2665]	<223>	合成的
[2666]	<400>	184
[2667]	Glu Leu Gln Leu Glu Glu Ser Ala Ala Glu Ala Gln Asp Gly Glu Leu	
[2668]	1	5 10 15
[2669]	Asp	
[2670]	<210>	185
[2671]	<211>	9
[2672]	<212>	PRT
[2673]	<213>	人工序列
[2674]	<220>	
[2675]	<223>	合成的
[2676]	<400>	185
[2677]	Gly Gln Pro Asp Glu Pro Gly Gly Ser	
[2678]	1	5
[2679]	<210>	186
[2680]	<211>	13
[2681]	<212>	PRT
[2682]	<213>	人工序列
[2683]	<220>	
[2684]	<223>	合成的
[2685]	<400>	186
[2686]	Gly Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser	
[2687]	1	5 10
[2688]	<210>	187
[2689]	<211>	17
[2690]	<212>	PRT

[2691]	<213>	人工序列
[2692]	<220>	
[2693]	<223>	合成的
[2694]	<400>	187
[2695]	Glu Leu Gln Leu Glu Glu Ser Ala Ala Glu Ala Gln Glu Gly Glu Leu	
[2696]	1	5 10 15
[2697]	Glu	
[2698]	<210>	188
[2699]	<211>	5
[2700]	<212>	PRT
[2701]	<213>	人工序列
[2702]	<220>	
[2703]	<223>	合成的
[2704]	<400>	188
[2705]	Gly Ser Gly Ser Gly	
[2706]	1	5
[2707]	<210>	189
[2708]	<211>	4
[2709]	<212>	PRT
[2710]	<213>	人工序列
[2711]	<220>	
[2712]	<223>	合成的
[2713]	<400>	189
[2714]	Gly Ser Gly Cys	
[2715]	1	
[2716]	<210>	190
[2717]	<211>	7
[2718]	<212>	PRT
[2719]	<213>	人工序列
[2720]	<220>	
[2721]	<223>	合成的
[2722]	<400>	190
[2723]	Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly	
[2724]	1	5
[2725]	<210>	191
[2726]	<211>	4
[2727]	<212>	PRT
[2728]	<213>	人工序列
[2729]	<220>	

[2730] <223> 合成的
[2731] <400> 191
[2732] Gly Ser Gly Ser
[2733] 1
[2734] <210> 192
[2735] <211> 8
[2736] <212> PRT
[2737] <213> 人工序列
[2738] <220>
[2739] <223> 合成的
[2740] <400> 192
[2741] Gln Pro Asp Glu Pro Gly Gly Ser
[2742] 1 5
[2743] <210> 193
[2744] <211> 6
[2745] <212> PRT
[2746] <213> 人工序列
[2747] <220>
[2748] <223> 合成的
[2749] <400> 193
[2750] Gly Ser Gly Ser Gly Ser
[2751] 1 5
[2752] <210> 194
[2753] <211> 6
[2754] <212> PRT
[2755] <213> 人工序列
[2756] <220>
[2757] <223> 合成的
[2758] <400> 194
[2759] Thr Val Ala Ala Pro Ser
[2760] 1 5
[2761] <210> 195
[2762] <211> 8
[2763] <212> PRT
[2764] <213> 人工序列
[2765] <220>
[2766] <223> 合成的
[2767] <400> 195
[2768] Lys Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly

[2769]	1	5
[2770]	<210>	196
[2771]	<211>	13
[2772]	<212>	PRT
[2773]	<213>	人工序列
[2774]	<220>	
[2775]	<223>	合成的
[2776]	<400>	196
[2777]	Lys Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser	
[2778]	1	5 10
[2779]	<210>	197
[2780]	<211>	9
[2781]	<212>	PRT
[2782]	<213>	人工序列
[2783]	<220>	
[2784]	<223>	合成的
[2785]	<400>	197
[2786]	Lys Gln Pro Asp Glu Pro Gly Gly Ser	
[2787]	1	5
[2788]	<210>	198
[2789]	<211>	18
[2790]	<212>	PRT
[2791]	<213>	人工序列
[2792]	<220>	
[2793]	<223>	合成的
[2794]	<400>	198
[2795]	Lys Glu Leu Gln Leu Glu Glu Ser Ala Ala Glu Ala Gln Asp Gly Glu	
[2796]	1	5 10 15
[2797]	Leu Asp	
[2798]	<210>	199
[2799]	<211>	7
[2800]	<212>	PRT
[2801]	<213>	人工序列
[2802]	<220>	
[2803]	<223>	合成的
[2804]	<400>	199
[2805]	Lys Thr Val Ala Ala Pro Ser	
[2806]	1	5
[2807]	<210>	200

[2808]	<211>	9
[2809]	<212>	PRT
[2810]	<213>	人工序列
[2811]	<220>	
[2812]	<223>	合成的
[2813]	<400>	200
[2814]	Lys Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly	
[2815]	1	5
[2816]	<210>	201
[2817]	<211>	14
[2818]	<212>	PRT
[2819]	<213>	人工序列
[2820]	<220>	
[2821]	<223>	合成的
[2822]	<400>	201
[2823]	Lys Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly	
[2824]	1	5 10
[2825]	<210>	202
[2826]	<211>	10
[2827]	<212>	PRT
[2828]	<213>	人工序列
[2829]	<220>	
[2830]	<223>	合成的
[2831]	<400>	202
[2832]	Lys Gln Pro Asp Glu Pro Gly Gly Ser Gly	
[2833]	1	5 10
[2834]	<210>	203
[2835]	<211>	19
[2836]	<212>	PRT
[2837]	<213>	人工序列
[2838]	<220>	
[2839]	<223>	合成的
[2840]	<400>	203
[2841]	Lys Glu Leu Gln Leu Glu Glu Ser Ala Ala Glu Ala Gln Asp Gly Glu	
[2842]	1	5 10 15
[2843]	Leu Asp Gly	
[2844]	<210>	204
[2845]	<211>	8
[2846]	<212>	PRT

[2847]	<213>	人工序列
[2848]	<220>	
[2849]	<223>	合成的
[2850]	<400>	204
[2851]	Lys Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly	
[2852]	1	5
[2853]	<210>	205
[2854]	<211>	8
[2855]	<212>	PRT
[2856]	<213>	人工序列
[2857]	<220>	
[2858]	<223>	合成的
[2859]	<400>	205
[2860]	Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly	
[2861]	1	5
[2862]	<210>	206
[2863]	<211>	7
[2864]	<212>	PRT
[2865]	<213>	人工序列
[2866]	<220>	
[2867]	<223>	合成的
[2868]	<400>	206
[2869]	Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly	
[2870]	1	5
[2871]	<210>	207
[2872]	<211>	13
[2873]	<212>	PRT
[2874]	<213>	人工序列
[2875]	<220>	
[2876]	<223>	合成的
[2877]	<400>	207
[2878]	Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly	
[2879]	1	5 10
[2880]	<210>	208
[2881]	<211>	9
[2882]	<212>	PRT
[2883]	<213>	人工序列
[2884]	<220>	
[2885]	<223>	合成的

[2886]	<400>	208
[2887]	Gln Pro Asp Glu Pro Gly Gly Ser Gly	
[2888]	1	5
[2889]	<210>	209
[2890]	<211>	7
[2891]	<212>	PRT
[2892]	<213>	人工序列
[2893]	<220>	
[2894]	<223>	合成的
[2895]	<400>	209
[2896]	Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly	
[2897]	1	5
[2898]	<210>	210
[2899]	<211>	7
[2900]	<212>	PRT
[2901]	<213>	人工序列
[2902]	<220>	
[2903]	<223>	合成的
[2904]	<400>	210
[2905]	Pro Ser Thr Ser Thr Ser Thr	
[2906]	1	5
[2907]	<210>	211
[2908]	<211>	7
[2909]	<212>	PRT
[2910]	<213>	人工序列
[2911]	<220>	
[2912]	<223>	合成的
[2913]	<400>	211
[2914]	Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln	
[2915]	1	5
[2916]	<210>	212
[2917]	<211>	8
[2918]	<212>	PRT
[2919]	<213>	人工序列
[2920]	<220>	
[2921]	<223>	合成的
[2922]	<400>	212
[2923]	Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser	
[2924]	1	5

[2925]	<210>	213
[2926]	<211>	10
[2927]	<212>	PRT
[2928]	<213>	人工序列
[2929]	<220>	
[2930]	<223>	合成的
[2931]	<400>	213
[2932]	Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser	
[2933]	1	5 10
[2934]	<210>	214
[2935]	<211>	12
[2936]	<212>	PRT
[2937]	<213>	人工序列
[2938]	<220>	
[2939]	<223>	合成的
[2940]	<400>	214
[2941]	Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser	
[2942]	1	5 10
[2943]	<210>	215
[2944]	<211>	14
[2945]	<212>	PRT
[2946]	<213>	人工序列
[2947]	<220>	
[2948]	<223>	合成的
[2949]	<400>	215
[2950]	Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser	
[2951]	1	5 10
[2952]	<210>	216
[2953]	<211>	13
[2954]	<212>	PRT
[2955]	<213>	人工序列
[2956]	<220>	
[2957]	<223>	合成的
[2958]	<400>	216
[2959]	Gly Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser	
[2960]	1	5 10
[2961]	<210>	217
[2962]	<211>	16
[2963]	<212>	PRT

[2964]	<213>	人工序列
[2965]	<220>	
[2966]	<223>	合成的
[2967]	<400>	217
[2968]	Gly Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly	
[2969]	1	5 10 15
[2970]	<210>	218
[2971]	<211>	15
[2972]	<212>	PRT
[2973]	<213>	人工序列
[2974]	<220>	
[2975]	<223>	合成的
[2976]	<400>	218
[2977]	Gly Ser Glu Gly Ser Glu Gly Ser Glu Gly Ser Glu Gly Ser Glu	
[2978]	1	5 10 15
[2979]	<210>	219
[2980]	<211>	8
[2981]	<212>	PRT
[2982]	<213>	人工序列
[2983]	<220>	
[2984]	<223>	合成的
[2985]	<400>	219
[2986]	Gly Gly Ser Glu Gly Gly Ser Glu	
[2987]	1	5
[2988]	<210>	220
[2989]	<211>	35
[2990]	<212>	PRT
[2991]	<213>	人工序列
[2992]	<220>	
[2993]	<223>	合成的
[2994]	<400>	220
[2995]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly	
[2996]	1	5 10 15
[2997]	Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly	
[2998]		20 25 30
[2999]	Gly Gly Ser	
[3000]		35
[3001]	<210>	221
[3002]	<211>	25

[3003]	<212>	PRT
[3004]	<213>	人工序列
[3005]	<220>	
[3006]	<223>	合成的
[3007]	<400>	221
[3008]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly	
[3009]	1	5 10 15
[3010]	Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser	
[3011]	20	25
[3012]	<210>	222
[3013]	<211>	16
[3014]	<212>	PRT
[3015]	<213>	人工序列
[3016]	<220>	
[3017]	<223>	合成的
[3018]	<400>	222
[3019]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly	
[3020]	1	5 10 15
[3021]	<210>	223
[3022]	<211>	7
[3023]	<212>	PRT
[3024]	<213>	人工序列
[3025]	<220>	
[3026]	<223>	合成的
[3027]	<400>	223
[3028]	Gly Pro Gly Pro Gly Pro Gly	
[3029]	1	5
[3030]	<210>	224
[3031]	<211>	11
[3032]	<212>	PRT
[3033]	<213>	人工序列
[3034]	<220>	
[3035]	<223>	合成的
[3036]	<400>	224
[3037]	Gly Pro Gly Pro Gly Pro Gly Pro Gly Pro Gly	
[3038]	1	5 10
[3039]	<210>	225
[3040]	<211>	6
[3041]	<212>	PRT

[3042]	<213>	人工序列
[3043]	<220>	
[3044]	<223>	合成的
[3045]	<400>	225
[3046]	Pro Ala Pro Ala Pro Ala	
[3047]	1	5
[3048]	<210>	226
[3049]	<211>	12
[3050]	<212>	PRT
[3051]	<213>	人工序列
[3052]	<220>	
[3053]	<223>	合成的
[3054]	<400>	226
[3055]	Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala	
[3056]	1	5 10
[3057]	<210>	227
[3058]	<211>	18
[3059]	<212>	PRT
[3060]	<213>	人工序列
[3061]	<220>	
[3062]	<223>	合成的
[3063]	<400>	227
[3064]	Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala	
[3065]	1	5 10 15
[3066]	Pro Ala	
[3067]	<210>	228
[3068]	<211>	106
[3069]	<212>	PRT
[3070]	<213>	人工序列
[3071]	<220>	
[3072]	<223>	合成的
[3073]	<400>	228
[3074]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr	
[3075]	1	5 10 15
[3076]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Val Ser Pro Arg Gly Arg Ala Arg	
[3077]		20 25 30
[3078]	Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln	
[3079]		35 40 45
[3080]	Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu	

[3081]	50	55	60
[3082]	Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Ile Tyr		
[3083]	65	70	75
[3084]	Arg Asp Gly Met Ser His His Asp Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr		
[3085]	85	90	95
[3086]	Gly Ser Gly Cys His His His His His His		
[3087]	100	105	
[3088]	<210> 229		
[3089]	<211> 107		
[3090]	<212> PRT		
[3091]	<213> 人工序列		
[3092]	<220>		
[3093]	<223> 合成的		
[3094]	<400> 229		
[3095]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr		
[3096]	1	5	10
[3097]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Leu Pro His Ala Gly His Val		
[3098]	20	25	30
[3099]	Asn Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val		
[3100]	35	40	45
[3101]	Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Val Thr Ala Thr Ile Ser Gly		
[3102]	50	55	60
[3103]	Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Leu		
[3104]	65	70	75
[3105]	Thr Lys Ser Gln Met Ile His Tyr Met Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg		
[3106]	85	90	95
[3107]	Thr Gly Ser Gly Cys His His His His His His		
[3108]	100	105	
[3109]	<210> 230		
[3110]	<211> 108		
[3111]	<212> PRT		
[3112]	<213> 人工序列		
[3113]	<220>		
[3114]	<223> 合成的		
[3115]	<400> 230		
[3116]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr		
[3117]	1	5	10
[3118]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Thr Leu Pro His Ala Gly Arg Ala		
[3119]	20	25	30

[3120]	His Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val
[3121]	35 40 45
[3122]	Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Val Thr Ala Thr Ile Ser Gly
[3123]	50 55 60
[3124]	Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Val
[3125]	65 70 75 80
[3126]	Thr Thr Thr Ser Val Ile Leu Tyr Lys Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg
[3127]	85 90 95
[3128]	Thr Glu Gly Ser Gly Cys His His His His His His
[3129]	100 105
[3130]	<210> 231
[3131]	<211> 108
[3132]	<212> PRT
[3133]	<213> 人工序列
[3134]	<220>
[3135]	<223> 合成的
[3136]	<400> 231
[3137]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
[3138]	1 5 10 15
[3139]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Tyr Leu Pro Tyr Pro Ala His Met
[3140]	20 25 30
[3141]	Asn Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val
[3142]	35 40 45
[3143]	Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Leu Thr Ala Thr Ile Ser Gly
[3144]	50 55 60
[3145]	Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Leu
[3146]	65 70 75 80
[3147]	Thr Lys Ser Gln Ile Leu His His Arg Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg
[3148]	85 90 95
[3149]	Thr Glu Gly Ser Gly Cys His His His His His His
[3150]	100 105
[3151]	<210> 232
[3152]	<211> 108
[3153]	<212> PRT
[3154]	<213> 人工序列
[3155]	<220>
[3156]	<223> 合成的
[3157]	<400> 232
[3158]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr

[3159]	1	5	10	15
[3160]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Leu Pro Tyr Ala Gly His Leu			
[3161]	20	25	30	
[3162]	Asn Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val			
[3163]	35	40	45	
[3164]	Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Val Thr Ala Thr Ile Ser Gly			
[3165]	50	55	60	
[3166]	Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Leu			
[3167]	65	70	75	80
[3168]	Thr Lys Ser Gln Leu Ile His Tyr Met Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg			
[3169]	85	90	95	
[3170]	Thr Glu Gly Ser Gly Cys His His His His His His			
[3171]	100	105		
[3172]	<210>	233		
[3173]	<211>	108		
[3174]	<212>	PRT		
[3175]	<213>	人工序列		
[3176]	<220>			
[3177]	<223>	合成的		
[3178]	<400>	233		
[3179]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr			
[3180]	1	5	10	15
[3181]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Thr Leu Pro His Ala Gly Arg Ala			
[3182]	20	25	30	
[3183]	His Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val			
[3184]	35	40	45	
[3185]	Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Val Thr Ala Thr Ile Ser Gly			
[3186]	50	55	60	
[3187]	Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Val			
[3188]	65	70	75	80
[3189]	Thr Thr Thr Lys Val Ile His Tyr Lys Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg			
[3190]	85	90	95	
[3191]	Thr Glu Gly Ser Gly Cys His His His His His His			
[3192]	100	105		
[3193]	<210>	234		
[3194]	<211>	108		
[3195]	<212>	PRT		
[3196]	<213>	人工序列		
[3197]	<220>			

[3198]	<223>	合成的
[3199]	<400>	234
[3200]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr	
[3201]	1	5 10 15
[3202]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Thr Leu Pro His Ala Gly Arg Ala	
[3203]		20 25 30
[3204]	His Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val	
[3205]		35 40 45
[3206]	Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Val Thr Ala Thr Ile Ser Gly	
[3207]		50 55 60
[3208]	Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Val	
[3209]	65	70 75 80
[3210]	Thr Thr Thr Lys Val Ile His Tyr Lys Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg	
[3211]		85 90 95
[3212]	Thr Glu Gly Ser Gly Cys His His His His His His	
[3213]		100 105
[3214]	<210>	235
[3215]	<211>	107
[3216]	<212>	PRT
[3217]	<213>	人工序列
[3218]	<220>	
[3219]	<223>	合成的
[3220]	<400>	235
[3221]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr	
[3222]	1	5 10 15
[3223]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ala Pro Arg Gly Leu Ala Arg	
[3224]		20 25 30
[3225]	Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln	
[3226]		35 40 45
[3227]	Glu Phe Thr Val Phe Gly Arg Gly Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu	
[3228]		50 55 60
[3229]	Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Ile Asp	
[3230]	65	70 75 80
[3231]	Arg Asp Gly Thr Arg Ser Phe Asp Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr	
[3232]		85 90 95
[3233]	Glu Gly Ser Gly Cys His His His His His His	
[3234]		100 105
[3235]	<210>	236
[3236]	<211>	107

[3237]	<212>	PRT
[3238]	<213>	人工序列
[3239]	<220>	
[3240]	<223>	合成的
[3241]	<400>	236
[3242]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr	
[3243]	1 5 10 15	
[3244]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ala Pro Ala Gly Leu Ala Arg	
[3245]	20 25 30	
[3246]	Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln	
[3247]	35 40 45	
[3248]	Glu Phe Thr Val Val Gly Arg Gly Asn Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu	
[3249]	50 55 60	
[3250]	Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Ile Phe	
[3251]	65 70 75 80	
[3252]	Arg Asp Gly Pro Val Thr Trp Asp Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr	
[3253]	85 90 95	
[3254]	Glu Gly Ser Gly Cys His His His His His His	
[3255]	100 105	
[3256]	<210>	237
[3257]	<211>	107
[3258]	<212>	PRT
[3259]	<213>	人工序列
[3260]	<220>	
[3261]	<223>	合成的
[3262]	<400>	237
[3263]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr	
[3264]	1 5 10 15	
[3265]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ala Pro Lys Gly Leu Ala Arg	
[3266]	20 25 30	
[3267]	Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln	
[3268]	35 40 45	
[3269]	Glu Phe Thr Val Val Gly Arg Gly Asn Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu	
[3270]	50 55 60	
[3271]	Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Ile Phe	
[3272]	65 70 75 80	
[3273]	Arg Asp Gly Pro Val Thr Trp Asp Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr	
[3274]	85 90 95	
[3275]	Glu Gly Ser Gly Cys His His His His His His	

[3276]		100		105
[3277]	<210>	238		
[3278]	<211>	108		
[3279]	<212>	PRT		
[3280]	<213>	人工序列		
[3281]	<220>			
[3282]	<223>	合成的		
[3283]	<400>	238		
[3284]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr			
[3285]	1	5	10	15
[3286]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Leu Pro Asn Pro Gly Asn Ala			
[3287]		20	25	30
[3288]	His Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val			
[3289]		35	40	45
[3290]	Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Val Thr Ala Thr Ile Ser Gly			
[3291]		50	55	60
[3292]	Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Val			
[3293]	65	70	75	80
[3294]	Thr Asp Thr Gly Phe Ile Thr Tyr Lys Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg			
[3295]		85	90	95
[3296]	Thr Glu Gly Ser Gly Cys His His His His His His			
[3297]		100	105	
[3298]	<210>	239		
[3299]	<211>	108		
[3300]	<212>	PRT		
[3301]	<213>	人工序列		
[3302]	<220>			
[3303]	<223>	合成的		
[3304]	<400>	239		
[3305]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr			
[3306]	1	5	10	15
[3307]	Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Leu Pro His Gln Gly Lys Ala			
[3308]		20	25	30
[3309]	Asn Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val			
[3310]		35	40	45
[3311]	Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Val Thr Ala Thr Ile Ser Gly			
[3312]		50	55	60
[3313]	Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Val			
[3314]	65	70	75	80

[3315]	Thr Asp Thr Gly Tyr Leu Lys Tyr Lys Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg	
[3316]		85 90 95
[3317]	Thr Glu Gly Ser Gly Cys His His His His His His	
[3318]		100 105
[3319]	<210>	240
[3320]	<211>	318
[3321]	<212>	DNA
[3322]	<213>	人工序列
[3323]	<220>	
[3324]	<223>	合成的
[3325]	<400>	240
[3326]	atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg	60
[3327]	ctgatcagct gggttttctcc gcgtggctcgt gctcgatatt accgcatcac ttacggcgaa	120
[3328]	acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtcgtggttc tacagctacc	180
[3329]	atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactatctac	240
[3330]	cgtgacggta tgtctcatca tgaccaatt tccattaatt accgcacagg tagcggttgc	300
[3331]	caccatcacc accatcac	318
[3332]	<210>	241
[3333]	<211>	321
[3334]	<212>	DNA
[3335]	<213>	人工序列
[3336]	<220>	
[3337]	<223>	合成的
[3338]	<400>	241
[3339]	atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg	60
[3340]	ctgatcagct ggtctctgcc gcatgctggt catgtgaact attaccgcat cacttacggc	120
[3341]	gaaacaggag gcaatagccc tgtccaggag ttcactgtgc ctggctcgtg tgttacagct	180
[3342]	accatcagcg gccttaaacc tggcgttgat tataccatca ctgtgtatgc tgtcactctg	240
[3343]	actaaatctc agatgatcca ttacatgcca atttccatta attaccgcac aggtacgggt	300
[3344]	tgccaccatc accaccatca c	321
[3345]	<210>	242
[3346]	<211>	324
[3347]	<212>	DNA
[3348]	<213>	人工序列
[3349]	<220>	
[3350]	<223>	合成的
[3351]	<400>	242
[3352]	atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg	60
[3353]	ctgatcagct ggactttgcc gcatgctggt cgtgcgcact attaccgcat cacttacggc	120

[3354]	gaaacaggag gcaatagccc tgtccaggag ttcactgtgc ctgggcgggg tgttacagct	180
[3355]	accatcagcg gccttaaacc tggcgttgat tataccatca ctgtgtatgc tgtcactgtg	240
[3356]	acgacaactt cggatgaccc ttacaagcca atttccatta attaccgcac agaaggtagc	300
[3357]	ggttgccacc atcaccacca tcac	324
[3358]	<210>	243
[3359]	<211>	324
[3360]	<212>	DNA
[3361]	<213>	人工序列
[3362]	<220>	
[3363]	<223>	合成的
[3364]	<400>	243
[3365]	atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg	60
[3366]	ctgatcagct ggtacctccc gtatcctgcg catatgaact attaccgcat cacttacggc	120
[3367]	gaaacaggag gcaatagccc tgtccaggag ttcactgtgc ctgggcgggg tctgacagct	180
[3368]	accatcagcg gccttaaacc tggcgttgat tataccatca ctgtgtatgc tgtcactctg	240
[3369]	acaaaatctc agattctcca tcataggcca atttccatta attaccgcac agaaggtagc	300
[3370]	ggttgccacc atcaccacca tcac	324
[3371]	<210>	244
[3372]	<211>	324
[3373]	<212>	DNA
[3374]	<213>	人工序列
[3375]	<220>	
[3376]	<223>	合成的
[3377]	<400>	244
[3378]	atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg	60
[3379]	ctgatcagct ggtctcttcc ttatgctggt catctaaact attaccgcat cacttacggc	120
[3380]	gaaacaggag gcaatagccc tgtccaggag ttcactgtgc ctggcgtgg tgtgacagct	180
[3381]	accatcagcg gccttaaacc tggcgttgat tataccatca ctgtgtatgc tgtcactctg	240
[3382]	actaagtctc agctgataca ttacatgcca atttccatta attaccgcac agaaggtagc	300
[3383]	ggttgccacc atcaccacca tcac	324
[3384]	<210>	245
[3385]	<211>	324
[3386]	<212>	DNA
[3387]	<213>	人工序列
[3388]	<220>	
[3389]	<223>	合成的
[3390]	<400>	245
[3391]	atgggtgtta gtgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg	60
[3392]	ctgattagct ggaccctgcc gcatgcaggt cgtgcacatt attatcgtat tacctatggt	120

[3393]	gaaaccggtg gtaatagtcc gggttcaggaa ttcaccgttc cgggtcgtgg tgttaccgca	180
[3394]	accattagcg gtctgaaacc gggtgttgat tacaccatta ccgtttatgc agttaccgtt	240
[3395]	accaccacca aagtgattca ttataaacg atttccatta attaccgcac agaaggtagc	300
[3396]	ggttgccacc atcaccacca tcac	324
[3397]	<210>	246
[3398]	<211>	306
[3399]	<212>	DNA
[3400]	<213>	人工序列
[3401]	<220>	
[3402]	<223>	合成的
[3403]	<400>	246
[3404]	atgggtgtta gtgatgttcc gcgtgatctg gaagtgttg cagcaacccc gaccagcctg	60
[3405]	ctgattagct ggaccctgcc gcatgcaggt cgtgcacatt attatcgtat tacctatggt	120
[3406]	gaaaccggtg gtaatagtcc gggttcaggaa ttcaccgttc cgggtcgtgg tgttaccgca	180
[3407]	accattagcg gtctgaaacc gggtgttgat tacaccatta ccgtttatgc agttaccgtt	240
[3408]	accaccacca aagtgattca ttataaacg atttccatta attaccgaac agaaggtagc	300
[3409]	ggttgc	306
[3410]	<210>	247
[3411]	<211>	321
[3412]	<212>	DNA
[3413]	<213>	人工序列
[3414]	<220>	
[3415]	<223>	合成的
[3416]	<400>	247
[3417]	atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg	60
[3418]	ctgatcagct gggacgctcc gagaggctctg gctcgatatt accgcatcac ttacggcgaa	120
[3419]	acaggaggca atagccctgt ccaggagtgc actgtgttcg gtcgtgttac cacagctacc	180
[3420]	atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactatcgac	240
[3421]	cgtgacggta cccgcagctt cgacccaatt tccattaatt accgcacaga aggtagcgg	300
[3422]	tgccaccatc accaccatca c	321
[3423]	<210>	248
[3424]	<211>	321
[3425]	<212>	DNA
[3426]	<213>	人工序列
[3427]	<220>	
[3428]	<223>	合成的
[3429]	<400>	248
[3430]	atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg	60
[3431]	ctgatcagct gggacgctcc ggctggctctg gctcgatatt accgcatcac ttacggcgaa	120

[3432]	acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtggtcg gtcgtggtaa cacagctacc	180
[3433]	atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactatcttc	240
[3434]	cgtgacggtc ccgtcacctg ggaccaatt tccattaatt accgcacaga aggtacgggt	300
[3435]	tgccaccatc accaccatca c	321
[3436]	<210>	249
[3437]	<211>	321
[3438]	<212>	DNA
[3439]	<213>	人工序列
[3440]	<220>	
[3441]	<223>	合成的
[3442]	<400>	249
[3443]	atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg	60
[3444]	ctgatcagct gggacgctcc gaagggtctg gctcgatatt accgcatcac ttacggcgaa	120
[3445]	acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtggtcg gtcgtggtaa cacagctacc	180
[3446]	atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactatcttc	240
[3447]	cgtgacggtc ccgtcacctg ggaccaatt tccattaatt accgcacaga aggtacgggt	300
[3448]	tgccaccatc accaccatca c	321
[3449]	<210>	250
[3450]	<211>	324
[3451]	<212>	DNA
[3452]	<213>	人工序列
[3453]	<220>	
[3454]	<223>	合成的
[3455]	<400>	250
[3456]	atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg	60
[3457]	ctgatcagct ggtctctgcc gaatccgggt aacgcccatt attaccgcat cacttacggc	120
[3458]	gaaacaggag gcaatagccc tgtccaggag ttcactgtgc ctggctcgtg tggttacagct	180
[3459]	accatcagcg gccttaaacc tggcgttgat tataccatca ctgtgtatgc tgtcactgtt	240
[3460]	actgacacag gtttcatcac gtacaaacca atttccatta attaccgcac agaaggtagc	300
[3461]	ggttgccacc atcaccacca tcac	324
[3462]	<210>	251
[3463]	<211>	324
[3464]	<212>	DNA
[3465]	<213>	人工序列
[3466]	<220>	
[3467]	<223>	合成的
[3468]	<400>	251
[3469]	atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtggttg ctgccacccc caccagcctg	60
[3470]	ctgatcagct ggtctctgcc gcaccaaggt aaagccaatt attaccgcat cacttacggc	120

[3471]	gaaacaggag gcaatagccc tgtccaggag ttcactgtgc ctggtcgtgg tgttacagct															180	
[3472]	accatcagcg gccttaaacc tggcgttgat tataccatca ctgtgtatgc tgtcactgtt															240	
[3473]	actgatacag ggtacctcaa gtacaaacca atttcatta attaccgcac agaaggtagc															300	
[3474]	ggttgccacc atcaccacca tcac															324	
[3475]	<210>	252															
[3476]	<211>	336															
[3477]	<212>	PRT															
[3478]	<213>	人工序列															
[3479]	<220>																
[3480]	<223>	合成的															
[3481]	<400>	252															
[3482]	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Gly	Ser	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	
[3483]	1				5					10					15		
[3484]	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Ser	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	
[3485]					20				25					30			
[3486]	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	
[3487]				35				40					45				
[3488]	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	
[3489]		50					55					60					
[3490]	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	
[3491]	65					70					75					80	
[3492]	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	
[3493]					85				90						95		
[3494]	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	
[3495]				100					105					110			
[3496]	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	
[3497]			115					120					125				
[3498]	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	
[3499]		130					135					140					
[3500]	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	
[3501]	145					150					155					160	
[3502]	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	
[3503]					165					170					175		
[3504]	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	
[3505]				180					185					190			
[3506]	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	
[3507]			195					200					205				
[3508]	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	
[3509]		210					215					220					

[3510]	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Ala	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Val
[3511]	225					230					235					240
[3512]	Ser	Asp	Val	Pro	Arg	Asp	Leu	Glu	Val	Val	Ala	Ala	Thr	Pro	Thr	Ser
[3513]					245					250						255
[3514]	Leu	Leu	Ile	Ser	Trp	Ser	Leu	Pro	Tyr	Ala	Gly	His	Leu	Asn	Tyr	Tyr
[3515]				260					265					270		
[3516]	Arg	Ile	Thr	Tyr	Gly	Glu	Thr	Gly	Gly	Asn	Ser	Pro	Val	Gln	Glu	Phe
[3517]			275					280					285			
[3518]	Thr	Val	Pro	Gly	Arg	Gly	Val	Thr	Ala	Thr	Ile	Ser	Gly	Leu	Lys	Pro
[3519]		290					295					300				
[3520]	Gly	Val	Asp	Tyr	Thr	Ile	Thr	Val	Tyr	Ala	Val	Thr	Leu	Thr	Lys	Ser
[3521]	305					310					315					320
[3522]	Gln	Leu	Ile	His	Tyr	Met	Pro	Ile	Ser	Ile	Asn	Tyr	Arg	Thr	Glu	Ile
[3523]					325					330					335	
[3524]	<210>	253														
[3525]	<211>	330														
[3526]	<212>	PRT														
[3527]	<213>	人工序列														
[3528]	<220>															
[3529]	<223>	合成的														
[3530]	<400>	253														
[3531]	Gly	Val	Ser	Asp	Val	Pro	Arg	Asp	Leu	Glu	Val	Val	Ala	Ala	Thr	Pro
[3532]	1				5					10					15	
[3533]	Thr	Ser	Leu	Leu	Ile	Ser	Trp	Thr	Leu	Pro	His	Ala	Gly	Arg	Ala	His
[3534]				20					25				30			
[3535]	Tyr	Tyr	Arg	Ile	Thr	Tyr	Gly	Glu	Thr	Gly	Gly	Asn	Ser	Pro	Val	Gln
[3536]			35					40					45			
[3537]	Glu	Phe	Thr	Val	Pro	Gly	Arg	Gly	Val	Thr	Ala	Thr	Ile	Ser	Gly	Leu
[3538]		50					55					60				
[3539]	Lys	Pro	Gly	Val	Asp	Tyr	Thr	Ile	Thr	Val	Tyr	Ala	Val	Thr	Val	Thr
[3540]	65					70					75					80
[3541]	Thr	Thr	Lys	Val	Ile	His	Tyr	Lys	Pro	Ile	Ser	Ile	Asn	Tyr	Arg	Thr
[3542]					85					90					95	
[3543]	Glu	Ile	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
[3544]				100					105					110		
[3545]	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
[3546]				115				120					125			
[3547]	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
[3548]		130					135					140				

[3549]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
[3550]	145 150 155 160
[3551]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[3552]	165 170 175
[3553]	Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
[3554]	180 185 190
[3555]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[3556]	195 200 205
[3557]	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[3558]	210 215 220
[3559]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
[3560]	225 230 235 240
[3561]	Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
[3562]	245 250 255
[3563]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[3564]	260 265 270
[3565]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[3566]	275 280 285
[3567]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[3568]	290 295 300
[3569]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[3570]	305 310 315 320
[3571]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[3572]	325 330
[3573]	<210> 254
[3574]	<211> 325
[3575]	<212> PRT
[3576]	<213> 人工序列
[3577]	<220>
[3578]	<223> 合成的
[3579]	<400> 254
[3580]	Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
[3581]	1 5 10 15
[3582]	Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Thr Leu Pro His Ala Gly Arg Ala His
[3583]	20 25 30
[3584]	Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
[3585]	35 40 45
[3586]	Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Val Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
[3587]	50 55 60

[3588]	Lys	Pro	Gly	Val	Asp	Tyr	Thr	Ile	Thr	Val	Tyr	Ala	Val	Thr	Val	Thr
[3589]	65					70					75					80
[3590]	Thr	Thr	Lys	Val	Ile	His	Tyr	Lys	Pro	Ile	Ser	Ile	Asn	Tyr	Arg	Thr
[3591]					85					90					95	
[3592]	Glu	Ile	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu
[3593]				100					105					110		
[3594]	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr
[3595]			115					120					125			
[3596]	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val
[3597]		130					135					140				
[3598]	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val
[3599]	145					150					155					160
[3600]	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser
[3601]				165						170					175	
[3602]	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu
[3603]			180							185				190		
[3604]	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala
[3605]			195					200					205			
[3606]	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro
[3607]		210					215					220				
[3608]	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln
[3609]	225					230					235					240
[3610]	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala
[3611]				245						250					255	
[3612]	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr
[3613]			260						265					270		
[3614]	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu
[3615]			275					280					285			
[3616]	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser
[3617]		290					295					300				
[3618]	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser
[3619]	305					310					315					320
[3620]	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys											
[3621]				325												
[3622]	<210>	255														
[3623]	<211>	345														
[3624]	<212>	PRT														
[3625]	<213>	人工序列														
[3626]	<220>															

[3627]	<223>	合成的
[3628]	<400>	255
[3629]	Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro	
[3630]	1	5 10 15
[3631]	Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Thr Leu Pro His Ala Gly Arg Ala His	
[3632]		20 25 30
[3633]	Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln	
[3634]		35 40 45
[3635]	Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Val Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu	
[3636]		50 55 60
[3637]	Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Val Thr	
[3638]	65	70 75 80
[3639]	Thr Thr Lys Val Ile His Tyr Lys Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr	
[3640]		85 90 95
[3641]	Glu Ile Glu Ser Pro Lys Ala Gln Ala Ser Ser Val Pro Thr Ala Gln	
[3642]		100 105 110
[3643]	Pro Gln Ala Glu Gly Leu Ala Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro	
[3644]		115 120 125
[3645]	Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys	
[3646]		130 135 140
[3647]	Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val	
[3648]	145	150 155 160
[3649]	Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr	
[3650]		165 170 175
[3651]	Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu	
[3652]		180 185 190
[3653]	Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His	
[3654]		195 200 205
[3655]	Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys	
[3656]		210 215 220
[3657]	Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln	
[3658]	225	230 235 240
[3659]	Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu	
[3660]		245 250 255
[3661]	Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro	
[3662]		260 265 270
[3663]	Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn	
[3664]		275 280 285
[3665]	Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu	

[3666]	290	295	300
[3667]	Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val		
[3668]	305	310	315
[3669]	Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln		320
[3670]		325	330
[3671]	Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		335
[3672]		340	345
[3673]	<210> 256		
[3674]	<211> 331		
[3675]	<212> PRT		
[3676]	<213> 人工序列		
[3677]	<220>		
[3678]	<223> 合成的		
[3679]	<400> 256		
[3680]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly		
[3681]	1	5	10
[3682]	Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		15
[3683]		20	25
[3684]	Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		30
[3685]		35	40
[3686]	Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		45
[3687]	50	55	60
[3688]	His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr		
[3689]	65	70	75
[3690]	Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		80
[3691]		85	90
[3692]	Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile		95
[3693]		100	105
[3694]	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		110
[3695]		115	120
[3696]	Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser		125
[3697]		130	135
[3698]	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		140
[3699]	145	150	155
[3700]	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		160
[3701]		165	170
[3702]	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		175
[3703]		180	185
[3704]	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		190

[3705]	195	200	205
[3706]	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		
[3707]	210	215	220
[3708]	Pro Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Ser Asp Val Pro Arg		
[3709]	225	230	235
[3710]	Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp		
[3711]	245	250	255
[3712]	Thr Leu Pro His Ala Gly Arg Ala His Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly		
[3713]	260	265	270
[3714]	Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg		
[3715]	275	280	285
[3716]	Gly Val Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr		
[3717]	290	295	300
[3718]	Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Val Thr Thr Thr Lys Val Ile His Tyr		
[3719]	305	310	315
[3720]	Lys Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile		
[3721]	325	330	
[3722]	<210> 257		
[3723]	<211> 340		
[3724]	<212> PRT		
[3725]	<213> 人工序列		
[3726]	<220>		
[3727]	<223> 合成的		
[3728]	<400> 257		
[3729]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly		
[3730]	1	5	10
[3731]	Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		
[3732]	20	25	30
[3733]	Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		
[3734]	35	40	45
[3735]	Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		
[3736]	50	55	60
[3737]	His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr		
[3738]	65	70	75
[3739]	Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
[3740]	85	90	95
[3741]	Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile		
[3742]	100	105	110
[3743]	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		

[3744]	115	120	125
[3745]	Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser		
[3746]	130	135	140
[3747]	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
[3748]	145	150	155
[3749]	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
[3750]	165	170	175
[3751]	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		
[3752]	180	185	190
[3753]	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		
[3754]	195	200	205
[3755]	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		
[3756]	210	215	220
[3757]	Pro Glu Leu Gln Leu Glu Glu Ser Ala Ala Glu Ala Gln Asp Gly Glu		
[3758]	225	230	235
[3759]	Leu Asp Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala		
[3760]	245	250	255
[3761]	Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Thr Leu Pro His Ala Gly Arg		
[3762]	260	265	270
[3763]	Ala His Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro		
[3764]	275	280	285
[3765]	Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Val Thr Ala Thr Ile Ser		
[3766]	290	295	300
[3767]	Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr		
[3768]	305	310	315
[3769]	Val Thr Thr Thr Lys Val Ile His Tyr Lys Pro Ile Ser Ile Asn Tyr		
[3770]	325	330	335
[3771]	Arg Thr Glu Ile		
[3772]	340		
[3773]	<210> 258		
[3774]	<211> 332		
[3775]	<212> PRT		
[3776]	<213> 人工序列		
[3777]	<220>		
[3778]	<223> 合成的		
[3779]	<400> 258		
[3780]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly		
[3781]	1	5	10
[3782]	Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		

221

[3822]	<210>	259	
[3823]	<211>	336	
[3824]	<212>	PRT	
[3825]	<213>	人工序列	
[3826]	<220>		
[3827]	<223>	合成的	
[3828]	<400>	259	
[3829]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly		
[3830]	1	5	10 15
[3831]	Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		
[3832]		20	25 30
[3833]	Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		
[3834]		35	40 45
[3835]	Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		
[3836]		50	55 60
[3837]	His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr		
[3838]	65	70	75 80
[3839]	Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
[3840]		85	90 95
[3841]	Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile		
[3842]		100	105 110
[3843]	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		
[3844]		115	120 125
[3845]	Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser		
[3846]		130	135 140
[3847]	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
[3848]	145	150	155 160
[3849]	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
[3850]		165	170 175
[3851]	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		
[3852]		180	185 190
[3853]	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		
[3854]		195	200 205
[3855]	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		
[3856]		210	215 220
[3857]	Pro Gly Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Val		
[3858]	225	230	235 240
[3859]	Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser		
[3860]		245	250 255

[3861]	Leu	Leu	Ile	Ser	Trp	Thr	Leu	Pro	His	Ala	Gly	Arg	Ala	His	Tyr	Tyr
[3862]				260					265					270		
[3863]	Arg	Ile	Thr	Tyr	Gly	Glu	Thr	Gly	Gly	Asn	Ser	Pro	Val	Gln	Glu	Phe
[3864]				275					280					285		
[3865]	Thr	Val	Pro	Gly	Arg	Gly	Val	Thr	Ala	Thr	Ile	Ser	Gly	Leu	Lys	Pro
[3866]				290					295					300		
[3867]	Gly	Val	Asp	Tyr	Thr	Ile	Thr	Val	Tyr	Ala	Val	Thr	Val	Thr	Thr	Thr
[3868]	305								310					315		320
[3869]	Lys	Val	Ile	His	Tyr	Lys	Pro	Ile	Ser	Ile	Asn	Tyr	Arg	Thr	Glu	Ile
[3870]					325					330					335	
[3871]	<210>			260												
[3872]	<211>			339												
[3873]	<212>			PRT												
[3874]	<213>			人工序列												
[3875]	<220>															
[3876]	<223>			合成的												
[3877]	<400>			260												
[3878]	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly
[3879]	1				5					10					15	
[3880]	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met
[3881]				20						25				30		
[3882]	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His
[3883]				35					40				45			
[3884]	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val
[3885]				50					55				60			
[3886]	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr
[3887]	65								70				75			80
[3888]	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
[3889]					85					90					95	
[3890]	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile
[3891]				100						105					110	
[3892]	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val
[3893]				115						120					125	
[3894]	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser
[3895]				130						135					140	
[3896]	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu
[3897]	145									150				155		160
[3898]	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro
[3899]					165					170						175

[3900]	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val
[3901]					180				185					190		
[3902]	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met
[3903]					195				200					205		
[3904]	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser
[3905]			210					215					220			
[3906]	Pro	Glu	Leu	Gln	Leu	Glu	Glu	Ser	Ala	Ala	Glu	Ala	Gln	Asp	Gly	Glu
[3907]		225					230					235				240
[3908]	Leu	Asp	Gly	Val	Ser	Asp	Val	Pro	Arg	Asp	Leu	Glu	Val	Val	Ala	Ala
[3909]					245					250						255
[3910]	Thr	Pro	Thr	Ser	Leu	Leu	Ile	Ser	Trp	Asp	Ala	Pro	Arg	Gly	Leu	Ala
[3911]					260					265					270	
[3912]	Arg	Tyr	Tyr	Arg	Ile	Thr	Tyr	Gly	Glu	Thr	Gly	Gly	Asn	Ser	Pro	Val
[3913]			275					280					285			
[3914]	Gln	Glu	Phe	Thr	Val	Phe	Gly	Arg	Gly	Thr	Thr	Ala	Thr	Ile	Ser	Gly
[3915]		290					295					300				
[3916]	Leu	Lys	Pro	Gly	Val	Asp	Tyr	Thr	Ile	Thr	Val	Tyr	Ala	Val	Thr	Ile
[3917]		305				310					315					320
[3918]	Asp	Arg	Asp	Gly	Thr	Arg	Ser	Phe	Asp	Pro	Ile	Ser	Ile	Asn	Tyr	Arg
[3919]					325					330					335	
[3920]	Thr	Glu	Ile													
[3921]	<210>	261														
[3922]	<211>	339														
[3923]	<212>	PRT														
[3924]	<213>	人工序列														
[3925]	<220>															
[3926]	<223>	合成的														
[3927]	<400>	261														
[3928]	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly
[3929]	1				5					10				15		
[3930]	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met
[3931]				20					25					30		
[3932]	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His
[3933]			35					40					45			
[3934]	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val
[3935]		50					55					60				
[3936]	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr
[3937]	65					70					75					80
[3938]	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly

[3939]		85		90		95
[3940]	Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile					
[3941]		100		105		110
[3942]	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val					
[3943]		115		120		125
[3944]	Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser					
[3945]		130		135		140
[3946]	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu					
[3947]	145		150		155	160
[3948]	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro					
[3949]		165		170		175
[3950]	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val					
[3951]		180		185		190
[3952]	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met					
[3953]		195		200		205
[3954]	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser					
[3955]		210		215		220
[3956]	Pro Glu Leu Gln Leu Glu Glu Ser Ala Ala Glu Ala Gln Asp Gly Glu					
[3957]	225		230		235	240
[3958]	Leu Asp Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala					
[3959]		245		250		255
[3960]	Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ala Pro Ala Gly Leu Ala					
[3961]		260		265		270
[3962]	Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val					
[3963]		275		280		285
[3964]	Gln Glu Phe Thr Val Val Gly Arg Gly Asn Thr Ala Thr Ile Ser Gly					
[3965]		290		295		300
[3966]	Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Ile					
[3967]	305		310		315	320
[3968]	Phe Arg Asp Gly Pro Val Thr Trp Asp Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg					
[3969]		325		330		335
[3970]	Thr Glu Ile					
[3971]	<210>	262				
[3972]	<211>	339				
[3973]	<212>	PRT				
[3974]	<213>	人工序列				
[3975]	<220>					
[3976]	<223>	合成的				
[3977]	<400>	262				

[3978]	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly
[3979]	1				5					10					15	
[3980]	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met
[3981]				20					25					30		
[3982]	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His
[3983]			35					40					45			
[3984]	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val
[3985]		50					55					60				
[3986]	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr
[3987]	65					70					75					80
[3988]	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
[3989]				85					90						95	
[3990]	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile
[3991]				100					105					110		
[3992]	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val
[3993]			115					120					125			
[3994]	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser
[3995]		130					135						140			
[3996]	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu
[3997]	145					150					155					160
[3998]	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro
[3999]				165					170						175	
[4000]	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val
[4001]			180						185					190		
[4002]	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met
[4003]			195					200					205			
[4004]	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser
[4005]		210					215					220				
[4006]	Pro	Glu	Leu	Gln	Leu	Glu	Glu	Ser	Ala	Ala	Glu	Ala	Gln	Asp	Gly	Glu
[4007]	225					230					235					240
[4008]	Leu	Asp	Gly	Val	Ser	Asp	Val	Pro	Arg	Asp	Leu	Glu	Val	Val	Ala	Ala
[4009]				245					250						255	
[4010]	Thr	Pro	Thr	Ser	Leu	Leu	Ile	Ser	Trp	Asp	Ala	Pro	Lys	Gly	Leu	Ala
[4011]			260						265					270		
[4012]	Arg	Tyr	Tyr	Arg	Ile	Thr	Tyr	Gly	Glu	Thr	Gly	Gly	Asn	Ser	Pro	Val
[4013]			275					280					285			
[4014]	Gln	Glu	Phe	Thr	Val	Val	Gly	Arg	Gly	Asn	Thr	Ala	Thr	Ile	Ser	Gly
[4015]		290					295					300				
[4016]	Leu	Lys	Pro	Gly	Val	Asp	Tyr	Thr	Ile	Thr	Val	Tyr	Ala	Val	Thr	Ile

[4017]	305	310	315	320
[4018]	Phe Arg Asp Gly Pro Val Thr Trp Asp Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg			
[4019]		325	330	335
[4020]	Thr Glu Ile			
[4021]	<210> 263			
[4022]	<211> 340			
[4023]	<212> PRT			
[4024]	<213> 人工序列			
[4025]	<220>			
[4026]	<223> 合成的			
[4027]	<400> 263			
[4028]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly			
[4029]	1	5	10	15
[4030]	Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met			
[4031]		20	25	30
[4032]	Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His			
[4033]		35	40	45
[4034]	Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val			
[4035]	50	55	60	
[4036]	His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr			
[4037]	65	70	75	80
[4038]	Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly			
[4039]		85	90	95
[4040]	Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile			
[4041]		100	105	110
[4042]	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val			
[4043]		115	120	125
[4044]	Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser			
[4045]	130	135	140	
[4046]	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu			
[4047]	145	150	155	160
[4048]	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro			
[4049]		165	170	175
[4050]	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val			
[4051]		180	185	190
[4052]	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met			
[4053]		195	200	205
[4054]	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser			
[4055]	210	215	220	

[4056]	Pro	Glu	Leu	Gln	Leu	Glu	Glu	Ser	Ala	Ala	Glu	Ala	Gln	Asp	Gly	Glu
[4057]	225					230					235					240
[4058]	Leu	Asp	Gly	Val	Ser	Asp	Val	Pro	Arg	Asp	Leu	Glu	Val	Val	Ala	Ala
[4059]					245					250						255
[4060]	Thr	Pro	Thr	Ser	Leu	Leu	Ile	Ser	Trp	Ser	Leu	Pro	Asn	Pro	Gly	Asn
[4061]					260					265						270
[4062]	Ala	His	Tyr	Tyr	Arg	Ile	Thr	Tyr	Gly	Glu	Thr	Gly	Gly	Asn	Ser	Pro
[4063]					275					280						285
[4064]	Val	Gln	Glu	Phe	Thr	Val	Pro	Gly	Arg	Gly	Val	Thr	Ala	Thr	Ile	Ser
[4065]					290					295						300
[4066]	Gly	Leu	Lys	Pro	Gly	Val	Asp	Tyr	Thr	Ile	Thr	Val	Tyr	Ala	Val	Thr
[4067]	305									310						320
[4068]	Val	Thr	Asp	Thr	Gly	Phe	Ile	Thr	Tyr	Lys	Pro	Ile	Ser	Ile	Asn	Tyr
[4069]						325					330					335
[4070]	Arg	Thr	Glu	Ile												
[4071]						340										
[4072]	<210>	264														
[4073]	<211>	340														
[4074]	<212>	PRT														
[4075]	<213>	人工序列														
[4076]	<220>															
[4077]	<223>	合成的														
[4078]	<400>	264														
[4079]	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly
[4080]	1				5					10					15	
[4081]	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met
[4082]					20					25					30	
[4083]	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His
[4084]					35					40				45		
[4085]	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val
[4086]					50					55				60		
[4087]	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr
[4088]	65									70				75		80
[4089]	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
[4090]						85					90					95
[4091]	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile
[4092]						100					105				110	
[4093]	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val
[4094]											115				120	
															125	

[4095]	Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
[4096]	130 135 140
[4097]	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
[4098]	145 150 155 160
[4099]	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
[4100]	165 170 175
[4101]	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
[4102]	180 185 190
[4103]	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
[4104]	195 200 205
[4105]	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
[4106]	210 215 220
[4107]	Pro Glu Leu Gln Leu Glu Glu Ser Ala Ala Glu Ala Gln Asp Gly Glu
[4108]	225 230 235 240
[4109]	Leu Asp Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala
[4110]	245 250 255
[4111]	Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Leu Pro His Gln Gly Lys
[4112]	260 265 270
[4113]	Ala Asn Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro
[4114]	275 280 285
[4115]	Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Val Thr Ala Thr Ile Ser
[4116]	290 295 300
[4117]	Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr
[4118]	305 310 315 320
[4119]	Val Thr Asp Thr Gly Tyr Leu Lys Tyr Lys Pro Ile Ser Ile Asn Tyr
[4120]	325 330 335
[4121]	Arg Thr Glu Ile
[4122]	340
[4123]	<210> 265
[4124]	<211> 329
[4125]	<212> PRT
[4126]	<213> 人工序列
[4127]	<220>
[4128]	<223> 合成的
[4129]	<400> 265
[4130]	Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
[4131]	1 5 10 15
[4132]	Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ala Pro Arg Gly Leu Ala Arg Tyr
[4133]	20 25 30

[4134]	Tyr	Arg	Ile	Thr	Tyr	Gly	Glu	Thr	Gly	Gly	Asn	Ser	Pro	Val	Gln	Glu
[4135]			35					40					45			
[4136]	Phe	Thr	Val	Phe	Gly	Arg	Gly	Thr	Thr	Ala	Thr	Ile	Ser	Gly	Leu	Lys
[4137]			50				55					60				
[4138]	Pro	Gly	Val	Asp	Tyr	Thr	Ile	Thr	Val	Tyr	Ala	Val	Thr	Ile	Asp	Arg
[4139]	65					70				75					80	
[4140]	Asp	Gly	Thr	Arg	Ser	Phe	Asp	Pro	Ile	Ser	Ile	Asn	Tyr	Arg	Thr	Glu
[4141]					85					90					95	
[4142]	Ile	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro
[4143]				100					105					110		
[4144]	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys
[4145]			115					120					125			
[4146]	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val
[4147]		130					135					140				
[4148]	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr
[4149]	145					150				155					160	
[4150]	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu
[4151]				165					170						175	
[4152]	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His
[4153]				180					185					190		
[4154]	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys
[4155]			195					200					205			
[4156]	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln
[4157]		210					215					220				
[4158]	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu
[4159]	225					230				235					240	
[4160]	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro
[4161]				245					250					255		
[4162]	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn
[4163]				260					265					270		
[4164]	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu
[4165]			275					280					285			
[4166]	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val
[4167]		290					295					300				
[4168]	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln
[4169]	305					310				315					320	
[4170]	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys							
[4171]					325											
[4172]	<210>	266														

[4173]	<211>	329
[4174]	<212>	PRT
[4175]	<213>	人工序列
[4176]	<220>	
[4177]	<223>	合成的
[4178]	<400>	266
[4179]	Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro	
[4180]	1	5 10 15
[4181]	Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ala Pro Ala Gly Leu Ala Arg Tyr	
[4182]	20	25 30
[4183]	Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu	
[4184]	35	40 45
[4185]	Phe Thr Val Val Gly Arg Gly Asn Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys	
[4186]	50	55 60
[4187]	Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Ile Phe Arg	
[4188]	65	70 75 80
[4189]	Asp Gly Pro Val Thr Trp Asp Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu	
[4190]	85	90 95
[4191]	Ile Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro	
[4192]	100	105 110
[4193]	Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys	
[4194]	115	120 125
[4195]	Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val	
[4196]	130	135 140
[4197]	Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr	
[4198]	145	150 155 160
[4199]	Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu	
[4200]	165	170 175
[4201]	Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His	
[4202]	180	185 190
[4203]	Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys	
[4204]	195	200 205
[4205]	Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln	
[4206]	210	215 220
[4207]	Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu	
[4208]	225	230 235 240
[4209]	Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro	
[4210]	245	250 255
[4211]	Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn	

[4212]		260		265		270													
[4213]	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu			
[4214]			275					280					285						
[4215]	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val			
[4216]		290					295					300							
[4217]	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln			
[4218]	305					310				315						320			
[4219]	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys										
[4220]					325														
[4221]	<210>	267																	
[4222]	<211>	329																	
[4223]	<212>	PRT																	
[4224]	<213>	人工序列																	
[4225]	<220>																		
[4226]	<223>	合成的																	
[4227]	<400>	267																	
[4228]	Gly	Val	Ser	Asp	Val	Pro	Arg	Asp	Leu	Glu	Val	Val	Ala	Ala	Thr	Pro			
[4229]	1				5				10					15					
[4230]	Thr	Ser	Leu	Leu	Ile	Ser	Trp	Asp	Ala	Pro	Lys	Gly	Leu	Ala	Arg	Tyr			
[4231]				20				25					30						
[4232]	Tyr	Arg	Ile	Thr	Tyr	Gly	Glu	Thr	Gly	Gly	Asn	Ser	Pro	Val	Gln	Glu			
[4233]			35				40					45							
[4234]	Phe	Thr	Val	Val	Gly	Arg	Gly	Asn	Thr	Ala	Thr	Ile	Ser	Gly	Leu	Lys			
[4235]		50					55					60							
[4236]	Pro	Gly	Val	Asp	Tyr	Thr	Ile	Thr	Val	Tyr	Ala	Val	Thr	Ile	Phe	Arg			
[4237]	65				70					75					80				
[4238]	Asp	Gly	Pro	Val	Thr	Trp	Asp	Pro	Ile	Ser	Ile	Asn	Tyr	Arg	Thr	Glu			
[4239]				85				90					95						
[4240]	Ile	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro			
[4241]				100				105					110						
[4242]	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys			
[4243]			115				120					125							
[4244]	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val			
[4245]		130					135					140							
[4246]	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr			
[4247]	145				150					155					160				
[4248]	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu			
[4249]				165				170					175						
[4250]	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His			

[4290]	100	105	110
[4291]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro		
[4292]	115	120	125
[4293]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
[4294]	130	135	140
[4295]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
[4296]	145	150	155
[4297]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		
[4298]	165	170	175
[4299]	Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu		
[4300]	180	185	190
[4301]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		
[4302]	195	200	205
[4303]	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
[4304]	210	215	220
[4305]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu		
[4306]	225	230	235
[4307]	Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		
[4308]	245	250	255
[4309]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
[4310]	260	265	270
[4311]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
[4312]	275	280	285
[4313]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		
[4314]	290	295	300
[4315]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		
[4316]	305	310	315
[4317]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[4318]	325	330	
[4319]	<210> 269		
[4320]	<211> 330		
[4321]	<212> PRT		
[4322]	<213> 人工序列		
[4323]	<220>		
[4324]	<223> 合成的		
[4325]	<400> 269		
[4326]	Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro		
[4327]	1	5	10
[4328]	Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Leu Pro His Gln Gly Lys Ala Asn		

[4329]		20		25		30											
[4330]	Tyr	Tyr	Arg	Ile	Thr	Tyr	Gly	Glu	Thr	Gly	Gly	Asn	Ser	Pro	Val	Gln	
[4331]			35					40					45				
[4332]	Glu	Phe	Thr	Val	Pro	Gly	Arg	Gly	Val	Thr	Ala	Thr	Ile	Ser	Gly	Leu	
[4333]		50					55					60					
[4334]	Lys	Pro	Gly	Val	Asp	Tyr	Thr	Ile	Thr	Val	Tyr	Ala	Val	Thr	Val	Thr	
[4335]	65					70					75					80	
[4336]	Asp	Thr	Gly	Tyr	Leu	Lys	Tyr	Lys	Pro	Ile	Ser	Ile	Asn	Tyr	Arg	Thr	
[4337]				85					90					95			
[4338]	Glu	Ile	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	
[4339]				100					105				110				
[4340]	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	
[4341]				115				120					125				
[4342]	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	
[4343]		130					135					140					
[4344]	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	
[4345]	145					150					155					160	
[4346]	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	
[4347]				165					170					175			
[4348]	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	
[4349]				180					185				190				
[4350]	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	
[4351]			195					200					205				
[4352]	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	
[4353]		210						215				220					
[4354]	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	
[4355]	225					230					235					240	
[4356]	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	
[4357]				245					250					255			
[4358]	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	
[4359]			260						265					270			
[4360]	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	
[4361]			275					280					285				
[4362]	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	
[4363]		290						295					300				
[4364]	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	
[4365]	305					310					315					320	
[4366]	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys							
[4367]				325					330								

[4368]	<210>	270	
[4369]	<211>	340	
[4370]	<212>	PRT	
[4371]	<213>	人工序列	
[4372]	<220>		
[4373]	<223>	合成的	
[4374]	<400>	270	
[4375]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly		
[4376]	1	5	10 15
[4377]	Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		
[4378]		20	25 30
[4379]	Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		
[4380]		35	40 45
[4381]	Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		
[4382]		50	55 60
[4383]	His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr		
[4384]	65	70	75 80
[4385]	Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
[4386]		85	90 95
[4387]	Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile		
[4388]		100	105 110
[4389]	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		
[4390]		115	120 125
[4391]	Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser		
[4392]		130	135 140
[4393]	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
[4394]	145	150	155 160
[4395]	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
[4396]		165	170 175
[4397]	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		
[4398]		180	185 190
[4399]	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		
[4400]		195	200 205
[4401]	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		
[4402]		210	215 220
[4403]	Pro Glu Leu Gln Leu Glu Glu Ser Ala Ala Glu Ala Gln Glu Gly Glu		
[4404]	225	230	235 240
[4405]	Leu Glu Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala		
[4406]		245	250 255

[4407]	Thr	Pro	Thr	Ser	Leu	Leu	Ile	Ser	Trp	Thr	Leu	Pro	His	Ala	Gly	Arg
[4408]				260				265					270			
[4409]	Ala	His	Tyr	Tyr	Arg	Ile	Thr	Tyr	Gly	Glu	Thr	Gly	Gly	Asn	Ser	Pro
[4410]			275				280					285				
[4411]	Val	Gln	Glu	Phe	Thr	Val	Pro	Gly	Arg	Gly	Val	Thr	Ala	Thr	Ile	Ser
[4412]		290					295					300				
[4413]	Gly	Leu	Lys	Pro	Gly	Val	Asp	Tyr	Thr	Ile	Thr	Val	Tyr	Ala	Val	Thr
[4414]	305					310					315					320
[4415]	Val	Thr	Thr	Thr	Lys	Val	Ile	His	Tyr	Lys	Pro	Ile	Ser	Ile	Asn	Tyr
[4416]					325					330					335	
[4417]	Arg	Thr	Glu	Ile												
[4418]				340												
[4419]	<210>	271														
[4420]	<211>	339														
[4421]	<212>	PRT														
[4422]	<213>	人工序列														
[4423]	<220>															
[4424]	<223>	合成的														
[4425]	<400>	271														
[4426]	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly
[4427]	1			5					10					15		
[4428]	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met
[4429]				20					25					30		
[4430]	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His
[4431]			35					40					45			
[4432]	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val
[4433]		50					55					60				
[4434]	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr
[4435]	65					70					75					80
[4436]	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
[4437]				85					90						95	
[4438]	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile
[4439]				100					105					110		
[4440]	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val
[4441]			115						120					125		
[4442]	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser
[4443]		130					135					140				
[4444]	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu
[4445]	145					150					155					160

[4446]	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro
[4447]					165					170					175	
[4448]	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val
[4449]					180					185					190	
[4450]	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met
[4451]					195					200					205	
[4452]	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser
[4453]			210							215					220	
[4454]	Pro	Glu	Leu	Gln	Leu	Glu	Glu	Ser	Ala	Ala	Glu	Ala	Gln	Glu	Gly	Glu
[4455]	225									230					235	
[4456]	Leu	Glu	Gly	Val	Ser	Asp	Val	Pro	Arg	Asp	Leu	Glu	Val	Val	Ala	Ala
[4457]						245									250	
[4458]	Thr	Pro	Thr	Ser	Leu	Leu	Ile	Ser	Trp	Asp	Ala	Pro	Ala	Gly	Leu	Ala
[4459]						260									265	
[4460]	Arg	Tyr	Tyr	Arg	Ile	Thr	Tyr	Gly	Glu	Thr	Gly	Gly	Asn	Ser	Pro	Val
[4461]						275									280	
[4462]	Gln	Glu	Phe	Thr	Val	Val	Gly	Arg	Gly	Asn	Thr	Ala	Thr	Ile	Ser	Gly
[4463]						290									295	
[4464]	Leu	Lys	Pro	Gly	Val	Asp	Tyr	Thr	Ile	Thr	Val	Tyr	Ala	Val	Thr	Ile
[4465]	305														310	
[4466]	Phe	Arg	Asp	Gly	Pro	Val	Thr	Trp	Asp	Pro	Ile	Ser	Ile	Asn	Tyr	Arg
[4467]						325									330	
[4468]	Thr	Glu	Ile													
[4469]	<210>	272														
[4470]	<211>	339														
[4471]	<212>	PRT														
[4472]	<213>	人工序列														
[4473]	<220>															
[4474]	<223>	合成的														
[4475]	<400>	272														
[4476]	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly
[4477]	1				5					10					15	
[4478]	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met
[4479]					20					25					30	
[4480]	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His
[4481]					35					40					45	
[4482]	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val
[4483]					50					55					60	
[4484]	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr

[4485]	65	70	75	80
[4486]	Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly			
[4487]	85	90	95	
[4488]	Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile			
[4489]	100	105	110	
[4490]	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val			
[4491]	115	120	125	
[4492]	Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser			
[4493]	130	135	140	
[4494]	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu			
[4495]	145	150	155	160
[4496]	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro			
[4497]	165	170	175	
[4498]	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val			
[4499]	180	185	190	
[4500]	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met			
[4501]	195	200	205	
[4502]	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser			
[4503]	210	215	220	
[4504]	Pro Glu Leu Gln Leu Glu Glu Ser Ala Ala Glu Ala Gln Glu Gly Glu			
[4505]	225	230	235	240
[4506]	Leu Glu Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala			
[4507]	245	250	255	
[4508]	Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ala Pro Lys Gly Leu Ala			
[4509]	260	265	270	
[4510]	Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val			
[4511]	275	280	285	
[4512]	Gln Glu Phe Thr Val Val Gly Arg Gly Asn Thr Ala Thr Ile Ser Gly			
[4513]	290	295	300	
[4514]	Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Ile			
[4515]	305	310	315	320
[4516]	Phe Arg Asp Gly Pro Val Thr Trp Asp Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg			
[4517]	325	330	335	
[4518]	Thr Glu Ile			
[4519]	<210> 273			
[4520]	<211> 340			
[4521]	<212> PRT			
[4522]	<213> 人工序列			
[4523]	<220>			

[4524]	<223>	合成的
[4525]	<400>	273
[4526]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly	
[4527]	1	5 10 15
[4528]	Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met	
[4529]		20 25 30
[4530]	Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His	
[4531]		35 40 45
[4532]	Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val	
[4533]		50 55 60
[4534]	His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr	
[4535]	65	70 75 80
[4536]	Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly	
[4537]		85 90 95
[4538]	Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile	
[4539]		100 105 110
[4540]	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val	
[4541]		115 120 125
[4542]	Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser	
[4543]		130 135 140
[4544]	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu	
[4545]	145	150 155 160
[4546]	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro	
[4547]		165 170 175
[4548]	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val	
[4549]		180 185 190
[4550]	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met	
[4551]		195 200 205
[4552]	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser	
[4553]		210 215 220
[4554]	Pro Glu Leu Gln Leu Glu Glu Ser Ala Ala Glu Ala Gln Glu Gly Glu	
[4555]	225	230 235 240
[4556]	Leu Glu Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala	
[4557]		245 250 255
[4558]	Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Leu Pro His Gln Gly Lys	
[4559]		260 265 270
[4560]	Ala Asn Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro	
[4561]		275 280 285
[4562]	Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Val Thr Ala Thr Ile Ser	

[4563]	290	295	300
[4564]	Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr		
[4565]	305	310	315
[4566]	Val Thr Asp Thr Gly Tyr Leu Lys Tyr Lys Pro Ile Ser Ile Asn Tyr		
[4567]	325	330	335
[4568]	Arg Thr Glu Ile		
[4569]	340		
[4570]	<210> 274		
[4571]	<211> 230		
[4572]	<212> PRT		
[4573]	<213> 人工序列		
[4574]	<220>		
[4575]	<223> 合成的		
[4576]	<400> 274		
[4577]	Glu Pro Lys Ser Ser Gly Ser Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala		
[4578]	1	5	10
[4579]	Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro		
[4580]	20	25	30
[4581]	Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val		
[4582]	35	40	45
[4583]	Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val		
[4584]	50	55	60
[4585]	Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln		
[4586]	65	70	75
[4587]	Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln		
[4588]	85	90	95
[4589]	Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala		
[4590]	100	105	110
[4591]	Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro		
[4592]	115	120	125
[4593]	Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr		
[4594]	130	135	140
[4595]	Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser		
[4596]	145	150	155
[4597]	Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr		
[4598]	165	170	175
[4599]	Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr		
[4600]	180	185	190
[4601]	Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe		

[4602]	195	200	205
[4603]	Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys		
[4604]	210	215	220
[4605]	Ser Leu Ser Leu Ser Pro		
[4606]	225	230	
[4607]	<210> 275		
[4608]	<211> 98		
[4609]	<212> PRT		
[4610]	<213> 人工序列		
[4611]	<220>		
[4612]	<223> 合成的		
[4613]	<400> 275		
[4614]	Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro		
[4615]	1	5	10
[4616]	Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Thr Leu Pro His Ala Gly Arg Ala His		
[4617]	20	25	30
[4618]	Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln		
[4619]	35	40	45
[4620]	Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Val Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu		
[4621]	50	55	60
[4622]	Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Val Thr		
[4623]	65	70	75
[4624]	Thr Thr Lys Val Ile His Tyr Lys Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr		
[4625]	85	90	95
[4626]	Glu Ile		
[4627]	<210> 276		
[4628]	<211> 225		
[4629]	<212> PRT		
[4630]	<213> 人工序列		
[4631]	<220>		
[4632]	<223> 合成的		
[4633]	<400> 276		
[4634]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly		
[4635]	1	5	10
[4636]	Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		
[4637]	20	25	30
[4638]	Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		
[4639]	35	40	45
[4640]	Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		

[4641]	50	55	60
[4642]	His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr		
[4643]	65	70	75
[4644]	Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
[4645]	85	90	95
[4646]	Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile		
[4647]	100	105	110
[4648]	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		
[4649]	115	120	125
[4650]	Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser		
[4651]	130	135	140
[4652]	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
[4653]	145	150	155
[4654]	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
[4655]	165	170	175
[4656]	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		
[4657]	180	185	190
[4658]	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		
[4659]	195	200	205
[4660]	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		
[4661]	210	215	220
[4662]	Pro		
[4663]	225		
[4664]	<210> 277		
[4665]	<211> 97		
[4666]	<212> PRT		
[4667]	<213> 人工序列		
[4668]	<220>		
[4669]	<223> 合成的		
[4670]	<400> 277		
[4671]	Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro		
[4672]	1	5	10
[4673]	Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ala Pro Arg Gly Leu Ala Arg Tyr		
[4674]	20	25	30
[4675]	Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu		
[4676]	35	40	45
[4677]	Phe Thr Val Phe Gly Arg Gly Thr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys		
[4678]	50	55	60
[4679]	Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Ile Asp Arg		

[4680]	65	70	75	80
[4681]	Asp Gly Thr Arg Ser Phe Asp Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu			
[4682]		85	90	95
[4683]	Ile			
[4684]	<210> 278			
[4685]	<211> 97			
[4686]	<212> PRT			
[4687]	<213> 人工序列			
[4688]	<220>			
[4689]	<223> 合成的			
[4690]	<400> 278			
[4691]	Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro			
[4692]	1	5	10	15
[4693]	Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ala Pro Ala Gly Leu Ala Arg Tyr			
[4694]		20	25	30
[4695]	Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu			
[4696]		35	40	45
[4697]	Phe Thr Val Val Gly Arg Gly Asn Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys			
[4698]		50	55	60
[4699]	Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Ile Phe Arg			
[4700]	65	70	75	80
[4701]	Asp Gly Pro Val Thr Trp Asp Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu			
[4702]		85	90	95
[4703]	Ile			
[4704]	<210> 279			
[4705]	<211> 97			
[4706]	<212> PRT			
[4707]	<213> 人工序列			
[4708]	<220>			
[4709]	<223> 合成的			
[4710]	<400> 279			
[4711]	Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro			
[4712]	1	5	10	15
[4713]	Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ala Pro Lys Gly Leu Ala Arg Tyr			
[4714]		20	25	30
[4715]	Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu			
[4716]		35	40	45
[4717]	Phe Thr Val Val Gly Arg Gly Asn Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys			
[4718]		50	55	60

[4719]	Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Ile Phe Arg
[4720]	65 70 75 80
[4721]	Asp Gly Pro Val Thr Trp Asp Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu
[4722]	85 90 95
[4723]	Ile
[4724]	<210> 280
[4725]	<211> 98
[4726]	<212> PRT
[4727]	<213> 人工序列
[4728]	<220>
[4729]	<223> 合成的
[4730]	<400> 280
[4731]	Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
[4732]	1 5 10 15
[4733]	Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Leu Pro Asn Pro Gly Asn Ala His
[4734]	20 25 30
[4735]	Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
[4736]	35 40 45
[4737]	Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Val Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
[4738]	50 55 60
[4739]	Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Val Thr
[4740]	65 70 75 80
[4741]	Asp Thr Gly Phe Ile Thr Tyr Lys Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
[4742]	85 90 95
[4743]	Glu Ile
[4744]	<210> 281
[4745]	<211> 98
[4746]	<212> PRT
[4747]	<213> 人工序列
[4748]	<220>
[4749]	<223> 合成的
[4750]	<400> 281
[4751]	Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
[4752]	1 5 10 15
[4753]	Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Leu Pro His Gln Gly Lys Ala Asn
[4754]	20 25 30
[4755]	Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
[4756]	35 40 45
[4757]	Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Val Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu

[4758]	50	55	60
[4759]	Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Val Thr		
[4760]	65	70	75
[4761]	Asp Thr Gly Tyr Leu Lys Tyr Lys Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr		
[4762]	85	90	95
[4763]	Glu Ile		
[4764]	<210> 282		
[4765]	<211> 98		
[4766]	<212> PRT		
[4767]	<213> 人工序列		
[4768]	<220>		
[4769]	<223> 合成的		
[4770]	<400> 282		
[4771]	Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro		
[4772]	1	5	10
[4773]	Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Leu Pro Tyr Ala Gly His Leu Asn		
[4774]	20	25	30
[4775]	Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln		
[4776]	35	40	45
[4777]	Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Val Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu		
[4778]	50	55	60
[4779]	Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Leu Thr		
[4780]	65	70	75
[4781]	Lys Ser Gln Leu Ile His Tyr Met Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr		
[4782]	85	90	95
[4783]	Glu Ile		
[4784]	<210> 283		
[4785]	<211> 226		
[4786]	<212> PRT		
[4787]	<213> 人工序列		
[4788]	<220>		
[4789]	<223> 合成的		
[4790]	<400> 283		
[4791]	Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly		
[4792]	1	5	10
[4793]	Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile		
[4794]	20	25	30
[4795]	Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu		
[4796]	35	40	45

[4797]	Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His	
[4798]	50	55 60
[4799]	Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg	
[4800]	65	70 75 80
[4801]	Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys	
[4802]	85	90 95
[4803]	Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu	
[4804]	100	105 110
[4805]	Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr	
[4806]	115	120 125
[4807]	Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu	
[4808]	130	135 140
[4809]	Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp	
[4810]	145	150 155 160
[4811]	Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val	
[4812]	165	170 175
[4813]	Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp	
[4814]	180	185 190
[4815]	Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His	
[4816]	195	200 205
[4817]	Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro	
[4818]	210	215 220
[4819]	Gly Lys	
[4820]	225	
[4821]	<210>	284
[4822]	<211>	1008
[4823]	<212>	DNA
[4824]	<213>	人工序列
[4825]	<220>	
[4826]	<223>	合成的
[4827]	<400>	284
[4828]	gagcccaaat ctacggggtc gactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg	60
[4829]	gggggaagct cagtcttctt cttcccccca aaaccaaggg acaccctcat gatctcccg	120
[4830]	acccttgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagt	180
[4831]	aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaaga caaagccgcg ggaggagcag	240
[4832]	tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat	300
[4833]	ggcaaggagt acaagtcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc	360
[4834]	atctccaaag ccaaagggca gccccagaaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccg	420
[4835]	gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccg	480

[4836]	gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct	540
[4837]	cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttct ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc	600
[4838]	aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac	660
[4839]	tacacgcaga agagcctctc cctgtctccc ggcgcggag gcggcggatc cgggtggagtt	720
[4840]	tctgatgtgc cgcgcgacct ggaagtgggt gctgccaccc ccaccagcct gctgatcagc	780
[4841]	tggtctcttc cttatgctgg tcatctaaac tattaccgca tcaattacgg cgaaacagga	840
[4842]	ggcaatagcc ctgtccagga gtctactgtg cctggctgtg gtgtgacagc taccatcagc	900
[4843]	ggccttaaac ctggcggtga ttataccatc actgtgtatg ctgtcactct gactaagtct	960
[4844]	cagctgatac attacatgcc aatttccatt aattaccgga ccgaaatc	1008
[4845]	<210>	285
[4846]	<211>	990
[4847]	<212>	DNA
[4848]	<213>	人工序列
[4849]	<220>	
[4850]	<223>	合成的
[4851]	<400>	285
[4852]	ggcgtgagcg acgtgccccg ggatctagaa gtggtggctg ctacccccac aagcttgctg	60
[4853]	atctcctgga cactgcctca cgctggccgg gctcattact atagaattac ctacggggag	120
[4854]	acaggcggga actctcccgt gcaggaattc accgtgcctg gaaggggcgt gactgccacc	180
[4855]	atcagtgggc tgaagccagg agtggactac acaattaccg tgtacgtgt gactgtgacc	240
[4856]	acaactaaag tgatccacta caaacccatc tctattaatt atcggaccga aattgagcct	300
[4857]	aagagctccg acaaaacca cacatgccc ccttgtccag cccccgaact gctgggcggc	360
[4858]	ccttcagtct tcctcttccc cccaaaacce aaggacacce tcatgatctc ccggaccct	420
[4859]	gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg	480
[4860]	tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac	540
[4861]	agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag	600
[4862]	gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc	660
[4863]	aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggatgag	720
[4864]	ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc	780
[4865]	gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg	840
[4866]	ttggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg	900
[4867]	cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg	960
[4868]	cagaagagcc tctccctgtc tcccgggaaa	990
[4869]	<210>	286
[4870]	<211>	975
[4871]	<212>	DNA
[4872]	<213>	人工序列
[4873]	<220>	
[4874]	<223>	合成的

[4875]	<400>	286	
[4876]	ggcgtgagcg	acgtgccccg	ggatctagaa gtggtggctg ctacccccac aagcttgctg 60
[4877]	atctcctgga	cactgcctca	cgctggccgg gctcattact atagaattac ctacggggag 120
[4878]	acaggcgga	actctcccgt	gcaggaattc accgtgcctg gaagggcggt gactgccacc 180
[4879]	atcagtgggc	tgaagccagg	agtggactac acaattaccg tgtacgctgt gactgtgacc 240
[4880]	acaactaaag	tgatccacta	caaaccatc tctattaatt atcggaccga aattgacaag 300
[4881]	acccacacat	gcccaccttg	tccagcccc gagctgctgg gcggcccttc agtcttcctc 360
[4882]	ttcccccaa	aaccaagga	caccctcatg atctcccga cccctgaggt cacatgcgtg 420
[4883]	gtggtggacg	tgagccacga	agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg 480
[4884]	gaggtgcata	atgccaagac	aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 540
[4885]	gtcagcgtcc	tcaccgtcct	gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgaag 600
[4886]	gtctccaaca	aagccctccc	agccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag 660
[4887]	ccccgagaac	cacaggtgta	caccctgccc ccatcccggg atgagctgac caagaaccag 720
[4888]	gtcagcctga	cctgcctggg	caaaggcttc tatcccagcg acatgccgt ggagtgggag 780
[4889]	agcaatgggc	agccggagaa	caactacaag accacgcctc ccgtgttgga ctccgacggc 840
[4890]	tcctttcttc	tctacagcaa	gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 900
[4891]	ttctcatgct	ccgtgatgca	tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 960
[4892]	ctgtctcccg	ggaaa	975
[4893]	<210>	287	
[4894]	<211>	1035	
[4895]	<212>	DNA	
[4896]	<213>	人工序列	
[4897]	<220>		
[4898]	<223>	合成的	
[4899]	<400>	287	
[4900]	ggcgtgagcg	acgtgccccg	ggatctagaa gtggtggctg ctacccccac aagcttgctg 60
[4901]	atctcctgga	cactgcctca	cgctggccgg gctcattact atagaattac ctacggggag 120
[4902]	acaggcgga	actctcccgt	gcaggaattc accgtgcctg gaagggcggt gactgccacc 180
[4903]	atcagtgggc	tgaagccagg	agtggactac acaattaccg tgtacgctgt gactgtgacc 240
[4904]	acaactaaag	tgatccacta	caaaccatc tctattaatt atcggaccga aattgagtct 300
[4905]	ccaaaggctc	aggccagctc	cgtgcctacc gtcagccac aggctgaggg cctggctaag 360
[4906]	acccacacat	gcccccttg	tccagctccc gaactgctgg gcggcccttc agtcttcctc 420
[4907]	ttcccccaa	aaccaagga	caccctcatg atctcccga cccctgaggt cacatgcgtg 480
[4908]	gtggtggacg	tgagccacga	agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg 540
[4909]	gaggtgcata	atgccaagac	aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 600
[4910]	gtcagcgtcc	tcaccgtcct	gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgaag 660
[4911]	gtctccaaca	aagccctccc	agccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag 720
[4912]	ccccgagaac	cacaggtgta	caccctgccc ccatcccggg atgagctgac caagaaccag 780
[4913]	gtcagcctga	cctgcctggg	caaaggcttc tatcccagcg acatgccgt ggagtgggag 840

[4914]	agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc	900
[4915]	tcctttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc	960
[4916]	ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gaggcctctcc	1020
[4917]	ctgtctcccg ggaaa	1035
[4918]	<210>	288
[4919]	<211>	993
[4920]	<212>	DNA
[4921]	<213>	人工序列
[4922]	<220>	
[4923]	<223>	合成的
[4924]	<400>	288
[4925]	gacaaaactc acacatgccc accgtgccc a gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc	60
[4926]	ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca	120
[4927]	tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtea agttcaactg gtacgtggac	180
[4928]	ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac	240
[4929]	cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag	300
[4930]	tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa	360
[4931]	gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggatga gctgaccaag	420
[4932]	aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag	480
[4933]	tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccggt gttggactcc	540
[4934]	gacggctcct tcttctctta cagcaagctc accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg	600
[4935]	aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc	660
[4936]	ctctccctgt ctcccggcgc cggaggcggc ggatccggtg gcgtgtccga cgtgccccgg	720
[4937]	gatctagaag tgggtggctgc tacccccaca agcttgctga tctcctggac actgcctcac	780
[4938]	gctggccggg ctctattacta tagaattacc tacggggaga caggcgggaa ctctcccgtg	840
[4939]	caggaattca ccgtgcctgg aaggggcgtg actgccacca tcagtgggct gaagccagga	900
[4940]	gtggactaca caattaccgt gtacgctgtg actgtgacca caactaaagt gatccactac	960
[4941]	aaaccatct ctattaatta tcggaccgaa atc	993
[4942]	<210>	289
[4943]	<211>	1020
[4944]	<212>	DNA
[4945]	<213>	人工序列
[4946]	<220>	
[4947]	<223>	合成的
[4948]	<400>	289
[4949]	gacaaaactc acacatgccc accgtgccc a gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc	60
[4950]	ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca	120
[4951]	tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtea agttcaactg gtacgtggac	180
[4952]	ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac	240

[4953]	cgtgtgtgtca gcgctcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag	300
[4954]	tgcaaggtctt ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa	360
[4955]	gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag	420
[4956]	aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag	480
[4957]	tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccggt gctggactcc	540
[4958]	gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg	600
[4959]	aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc	660
[4960]	ctctccctgt ctcccagct gcagctggag gaaagcgccg ctgaggctca ggacggagaa	720
[4961]	ctggatggcg tgagcgacgt gccacgggat ctagaagtgg tggctgtctac cccacaagc	780
[4962]	ttgctgatct cctggacact gcctcacgct ggccgggctc attactatag aattacctac	840
[4963]	ggggagacag gcgggaactc tcccggtcag gaattcacg tgccctggaag gggcgtgact	900
[4964]	gccaccatca gtgggctgaa gccaggagtg gactacacaa ttaccgtgta cgctgtgact	960
[4965]	gtgaccacaa ctaaagtgat ccactacaaa cccatctcta ttaattatcg gaccgaaatt	1020
[4966]	<210>	290
[4967]	<211>	996
[4968]	<212>	DNA
[4969]	<213>	人工序列
[4970]	<220>	
[4971]	<223>	合成的
[4972]	<400>	290
[4973]	gacaaaactc acacatgccc accgtgcccga gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc	60
[4974]	ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca	120
[4975]	tgcggtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac	180
[4976]	ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac	240
[4977]	cgtgtgtgtca gcgctcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag	300
[4978]	tgcaaggtctt ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa	360
[4979]	gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag	420
[4980]	aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag	480
[4981]	tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccggt gctggactcc	540
[4982]	gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg	600
[4983]	aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc	660
[4984]	ctctccctgt ctcccggcca gcccgacgag cctggcgagg gcggcgtgag cgacgtgcc	720
[4985]	cgggatctag aagtgggtggc tgctaccccc acaagcttgc tgatctcctg gacactgcct	780
[4986]	cacgtggcc gggtcatta ctatagaatt acctacggg agacaggcgg gaactctccc	840
[4987]	gtgcaggaat tcaccgtgcc tggaaggggc gtgactgcc ccatcagtg gctgaagcca	900
[4988]	ggagtggact acacaattac cgtgtacgt gtgactgtga ccacaactaa agtgatccac	960
[4989]	tacaaacca tctctattaa ttatcgacc gaaatt	996
[4990]	<210>	291
[4991]	<211>	1008

[4992]	<212>	DNA	
[4993]	<213>	人工序列	
[4994]	<220>		
[4995]	<223>	合成的	
[4996]	<400>	291	
[4997]		gacaaaactc acacatgccc accgtgccc	gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 60
[4998]		ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc	ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 120
[4999]		tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac	cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 180
[5000]		ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag	ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 240
[5001]		cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac	caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 300
[5002]		tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc	cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 360
[5003]		gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc	ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag 420
[5004]		aaccaggtca gectgacctg cctggtcaaa	ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 480
[5005]		tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac	tacaagacca cgcctccgt gctggactcc 540
[5006]		gacggctcct tcttctctca cagcaagctc	accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 600
[5007]		aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag	gctctgcaca accactacac gcagaagagc 660
[5008]		ctctccctgt ctcccgccg cagcgggtct	ggatctggca gtgggagcgg ctctggcgtg 720
[5009]		agcgacgtgc cacgggatct agaagtgggtg	gctgctaccc ccacaagctt gctgatctcc 780
[5010]		tggacactgc ctacgctgg ccgggctcat	tactatagaa ttacctacgg ggagacaggc 840
[5011]		gggaactctc ccgtgcagga attcaccgtg	cctggaaggg gcgtgactgc caccatcagt 900
[5012]		gggctgaagc caggagtgga ctacacaatt	accgtgtacg ctgtgactgt gaccacaact 960
[5013]		aaagtgatcc actacaaacc catctctatt	aattatcgga ccgaaatt 1008
[5014]	<210>	292	
[5015]	<211>	917	
[5016]	<212>	DNA	
[5017]	<213>	人工序列	
[5018]	<220>		
[5019]	<223>	合成的	
[5020]	<400>	292	
[5021]		cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg	tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca 60
[5022]		agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg	tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg 120
[5023]		agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca	gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc 180
[5024]		tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct	ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga 240
[5025]		aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc	gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat 300
[5026]		cccgggatga gctgaccaag aaccaggtca	gectgacctg cctggtcaaa ggcttctatc 360
[5027]		ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca	atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca 420
[5028]		cgcctccgt gctggactcc gacggctcct	tcttctctca cagcaagctc accgtggaca 480
[5029]		agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct	catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca 540
[5030]		accactacac gcagaagagc ctctccctgt	ctcccgagct gcagctggag gaaagcgccg 600

[5031]	ctgaggctca ggacggagaa ctggatggcg tgagcgacgt gccacgggat ctagaagtgg	660
[5032]	tggctgctac ccccaacaagc ttgctgatca gctgggacgc tccgagaggt ctggctcgat	720
[5033]	attaccgcat cacttacggc gaaacaggag gcaatagccc tgtccaggag ttcactgtgt	780
[5034]	tcggctcgtgg taccacagct accatcagcg gccttaaacc tggcgttgat tataccatca	840
[5035]	ctgtgtatgc tgtcactatc gaccgtgacg gtacccgcag cttcgaccca atttccatta	900
[5036]	attaccggac cgaaatt	917
[5037]	<210>	293
[5038]	<211>	1017
[5039]	<212>	DNA
[5040]	<213>	人工序列
[5041]	<220>	
[5042]	<223>	合成的
[5043]	<400>	293
[5044]	gacaaaactc acacatgccc accgtgcccga gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc	60
[5045]	ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca	120
[5046]	tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggta agttcaactg gtacgtggac	180
[5047]	ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac	240
[5048]	cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag	300
[5049]	tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa	360
[5050]	gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag	420
[5051]	aaccaggta gcttgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag	480
[5052]	tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccggt gctggactcc	540
[5053]	gacggctcct tcttctctca cagcaagctc accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg	600
[5054]	aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc	660
[5055]	ctctccctgt ctcccagct gcagctggag gaaagcgccg ctgaggctca ggacggagaa	720
[5056]	ctggatggcg tgagcgacgt gccacgggat ctagaagtgg tggctgctac ccccaacaagc	780
[5057]	ttgctgatca gctgggacgc tccggctggt ctggctcgat attaccgcat cacttacggc	840
[5058]	gaaacaggag gcaatagccc tgtccaggag ttcactgtgg tcggctcgtgg taacacagct	900
[5059]	accatcagcg gccttaaacc tggcgttgat tataccatca ctgtgtatgc tgtcactatc	960
[5060]	ttccgtgacg gtcccgtcac ctgggaccca atttccatta attaccggac cgaaatt	1017
[5061]	<210>	294
[5062]	<211>	1017
[5063]	<212>	DNA
[5064]	<213>	人工序列
[5065]	<220>	
[5066]	<223>	合成的
[5067]	<400>	294
[5068]	gacaaaactc acacatgccc accgtgcccga gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc	60
[5069]	ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca	120

[5070]	tgcggtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac	180
[5071]	ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac	240
[5072]	cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag	300
[5073]	tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa	360
[5074]	gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag	420
[5075]	aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag	480
[5076]	tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccggt gctggactcc	540
[5077]	gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg	600
[5078]	aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc	660
[5079]	ctctccctgt ctcccagct gcagctggag gaaagcgccg ctgaggtca ggacggagaa	720
[5080]	ctggatggcg tgagcgacgt gccacgggat ctagaagtgg tggctgctac cccacaagc	780
[5081]	ttgctgatca gctgggacgc tccgaagggt ctggctcgat attaccgat cacttacggc	840
[5082]	gaaacaggag gcaatagccc tgtccaggag ttactgtgg tcggctgtgg taacacagct	900
[5083]	accatcagcg gccttaaac tggcgttgat tataccatca ctgtgtatgc tgtcactatc	960
[5084]	ttccgtgacg gtcccgtcac ctgggaccca atttccatta attaccggac cgaaatt	1017
[5085]	<210>	295
[5086]	<211>	1020
[5087]	<212>	DNA
[5088]	<213>	人工序列
[5089]	<220>	
[5090]	<223>	合成的
[5091]	<400>	295
[5092]	gacaaaactc acacatgccc accgtgcca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc	60
[5093]	ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca	120
[5094]	tgcggtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac	180
[5095]	ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac	240
[5096]	cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag	300
[5097]	tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa	360
[5098]	gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag	420
[5099]	aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag	480
[5100]	tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccggt gctggactcc	540
[5101]	gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg	600
[5102]	aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc	660
[5103]	ctctccctgt ctcccagct gcagctggag gaaagcgccg ctgaggtca ggacggagaa	720
[5104]	ctggatggcg tgagcgacgt gccacgggat ctagaagtgg tggctgctac cccacaagc	780
[5105]	ttgctgatca gctgtctct gccgaatccg ggtaacgccc attattaccg catcacttac	840
[5106]	ggcgaaacag gaggcaatag cctgtccag gaggttcactg tgcttggtcg tgggtgttaca	900
[5107]	gctaccatca gcggccttaa acctggcggtt gattatacca tctactgtgta tgctgtcact	960
[5108]	gttactgaca caggtttcat cacgtacaaa ccaatttcca ttaattaccg gaccgaaatt	1020

[5109]	<210>	296	
[5110]	<211>	1020	
[5111]	<212>	DNA	
[5112]	<213>	人工序列	
[5113]	<220>		
[5114]	<223>	合成的	
[5115]	<400>	296	
[5116]		gacaaaactc acacatgccc accgtgccc	gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 60
[5117]		ttcctettcc ccccaaaacc caaggacacc	ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 120
[5118]		tgcgtgggtg tggacgtgag ccacgaagac	cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 180
[5119]		ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag	ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 240
[5120]		cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac	caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 300
[5121]		tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc	cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 360
[5122]		gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc	ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag 420
[5123]		aaccaggtca gctgacctg cctgggtcaaa	ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 480
[5124]		tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac	tacaagacca cgcctcccggt gctggactcc 540
[5125]		gacggctcct tcttctctta cagcaagctc	accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg 600
[5126]		aacgtcttct catgtccgt gatgcatgag	gctctgcaca accactacac gcagaagagc 660
[5127]		ctctccctgt ctcccagct gcagctggag	gaaagcgccg ctgaggctca ggacggagaa 720
[5128]		ctggatggcg tgagcgacgt gccacgggat	ctagaagtgg tggctgctac ccccaacaagc 780
[5129]		ttgctgatca gctggtctct gccgcaccaa	ggtaaagcca attattaccg catcacttac 840
[5130]		ggcgaaacag gaggcaatag ccctgtccag	gagttcactg tgcctggctg tgggtgttaca 900
[5131]		gctaccatca gcggccttaa acctggcggt	gattatacca tcaactgtgt tgctgtcact 960
[5132]		gttactgata cagggtacct caagtacaaa	ccaatttcca ttaattaccg gaccgaaatt 1020
[5133]	<210>	297	
[5134]	<211>	987	
[5135]	<212>	DNA	
[5136]	<213>	人工序列	
[5137]	<220>		
[5138]	<223>	合成的	
[5139]	<400>	297	
[5140]		ggcgtgagcg acgtgccccg ggatctagaa	gtgggtggctg ctacccccac aagcttgctg 60
[5141]		atcagctggg acgtccgag aggtctggct	cgatattacc gcatcactta cggcgaaaca 120
[5142]		ggaggcaata gccctgtcca ggagttcact	gtgttcggtc gtggtaccac agctaccatc 180
[5143]		agcggcctta aacctggcgt tgattatacc	atcaactgtgt atgctgtcac tatcgaccgt 240
[5144]		gacggtaccc gcagcttcca cccaatttcc	attaattacc ggaccgaaat tgagcctaag 300
[5145]		agctccgaca aaaccacac atgcccacct	tgtccagccc ccgaactgct gggcggccct 360
[5146]		tcagtcttcc tcttccccc aaaacccaag	gacaccctca tgatctcccg gaccctgag 420
[5147]		gtcacatgcg tgggtgtgga cgtgagccac	gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 480

[5148]	gtggacggcg tggaggtgca taatgccaaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc	540
[5149]	acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag	600
[5150]	tacaagtgca aggtctcctaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa	660
[5151]	gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg	720
[5152]	accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc	780
[5153]	gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgttg	840
[5154]	gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag	900
[5155]	caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag	960
[5156]	aagagcctct ccctgtctcc cgggaaa	987
[5157]	<210>	298
[5158]	<211>	987
[5159]	<212>	DNA
[5160]	<213>	人工序列
[5161]	<220>	
[5162]	<223>	合成的
[5163]	<400>	298
[5164]	ggcgtgagcg acgtgccccg ggatctagaa gtggtggctg ctacccccac aagcttgctg	60
[5165]	atcagctggg acgctccggc tggctctggct cgatattacc gcatacctta cggcgaaaca	120
[5166]	ggaggcaata gccctgtcca ggagttcact gtggtcggtc gtggtaacac agctaccatc	180
[5167]	agcggcctta aacctggcgt tgattatacc atcactgtgt atgctgtcac tatcttccgt	240
[5168]	gacggtcccg tcacctggga cccaatttcc attaattacc ggaccgaaat tgagcctaag	300
[5169]	agctccgaca aaaccacac atgcccacct tgtccagccc ccgaactgct gggcgggcct	360
[5170]	tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gaccctgag	420
[5171]	gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac	480
[5172]	gtggacggcg tggaggtgca taatgccaaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc	540
[5173]	acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag	600
[5174]	tacaagtgca aggtctcctaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa	660
[5175]	gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg	720
[5176]	accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc	780
[5177]	gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgttg	840
[5178]	gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag	900
[5179]	caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag	960
[5180]	aagagcctct ccctgtctcc cgggaaa	987
[5181]	<210>	299
[5182]	<211>	987
[5183]	<212>	DNA
[5184]	<213>	人工序列
[5185]	<220>	
[5186]	<223>	合成的

[5187]	<400>	299	
[5188]	ggcgtgagcg	acgtgccccg	ggatctagaa gtggtggctg ctacccccac aagcttgctg 60
[5189]	atcagctggg	acgctccgaa	gggtctggct cgatattacc gcatcactta cggcgaaaca 120
[5190]	ggaggcaata	gccctgtcca	ggagttcact gtggtcggtc gtggtaacac agctaccatc 180
[5191]	agcggcctta	aacctggcgt	tgattatacc atcactgtgt atgctgtcac tatcttccgt 240
[5192]	gacggtcccc	tcacctggga	cccaatttcc attaattacc ggaccgaaat tgagcctaag 300
[5193]	agctccgaca	aaaccacac	atgccacact tgtccagccc ccgaactgct gggcggccct 360
[5194]	tcagtcttcc	tcttcccccc	aaaacccaag gacaccctca tgatctcccc gacccttgag 420
[5195]	gtcacatgcg	tgggtggtgga	cgtgagccac gaagacctg aggtcaagtt caactggtag 480
[5196]	gtggacggcg	tggaggtgca	taatgccaaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 540
[5197]	acgtaccgtg	tggtcagcgt	cctcacccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 600
[5198]	tacaagtgca	aggtctccaa	caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 660
[5199]	gccaaagggc	agccccgaga	accacaggtg tacaccctgc ccccatcccc ggatgagctg 720
[5200]	accaagaacc	aggtcagcct	gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 780
[5201]	gtggagtggg	agagcaatgg	gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccggtgtg 840
[5202]	gactccgacg	gctccttctt	cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 900
[5203]	caggggaacg	tcttctcatg	ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 960
[5204]	aagagcctct	ccctgtctcc	cgggaaa 987
[5205]	<210>	300	
[5206]	<211>	990	
[5207]	<212>	DNA	
[5208]	<213>	人工序列	
[5209]	<220>		
[5210]	<223>	合成的	
[5211]	<400>	300	
[5212]	ggcgtgagcg	acgtgccccg	ggatctagaa gtggtggctg ctacccccac aagcttgctg 60
[5213]	atcagctggt	ctctgccgaa	tccgggtaac gccattatt accgcatcac ttacggcgaa 120
[5214]	acaggaggca	atagccctgt	ccaggagtgc actgtgcctg gtcgtggtgt tacagctacc 180
[5215]	atcagcggcc	ttaaacctgg	cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgttact 240
[5216]	gacacagggt	tcatacagta	caaaccaatt tccattaatt accggaccga aattgagcct 300
[5217]	aagagctccg	acaaaacca	cacatgceca ccttgtccag ccccggaact gctgggcggc 360
[5218]	ccttcagtct	tcctcttccc	cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccgacccct 420
[5219]	gaggtcacat	gcgtggtggt	ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480
[5220]	tacgtggacg	gcgtggaggt	gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540
[5221]	agcacgtacc	gtgtggtcag	cgctctcacc gtctctgacc aggactggct gaatggcaag 600
[5222]	gagtacaagt	gcaaggtctc	caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660
[5223]	aaagccaaag	ggcagccccg	agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggatgag 720
[5224]	ctgaccaaga	accaggtcag	cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780
[5225]	gccgtggagt	gggagagcaa	tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

[5226]	ttggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg	900
[5227]	cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg	960
[5228]	cagaagagcc tctccctgtc tcccgggaaa	990
[5229]	<210>	301
[5230]	<211>	990
[5231]	<212>	DNA
[5232]	<213>	人工序列
[5233]	<220>	
[5234]	<223>	合成的
[5235]	<400>	301
[5236]	ggcgtgagcg acgtgccccg ggatctagaa gtggtggctg ctacccccac aagcttgctg	60
[5237]	atcagctggg ctctgcccga ccaaggtaaa gccaatatt accgcatcac ttacggcgaa	120
[5238]	acaggaggca atagccctgt ccaggagtgc actgtgctg gtcgtggtgt tacagctacc	180
[5239]	atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgttact	240
[5240]	gatacagggt acctcaagta caaaccaatt tccattaatt accggaccga aattgagcct	300
[5241]	aagagctccg aaaaaacca cacatgcccc ccttgtccag cccccgaact gctgggcggc	360
[5242]	ccttcagtct tctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcctgatctc ccggaccct	420
[5243]	gaggtcacat gcgtgggtgg ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg	480
[5244]	tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac	540
[5245]	agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag	600
[5246]	gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc	660
[5247]	aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggatgag	720
[5248]	ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc	780
[5249]	gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg	840
[5250]	ttggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg	900
[5251]	cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg	960
[5252]	cagaagagcc tctccctgtc tcccgggaaa	990
[5253]	<210>	302
[5254]	<211>	1020
[5255]	<212>	DNA
[5256]	<213>	人工序列
[5257]	<220>	
[5258]	<223>	合成的
[5259]	<400>	302
[5260]	gacaaaactc acacatgccc accgtgccc gacactgaac tctgggggg accgtcagtc	60
[5261]	ttctcttccc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca	120
[5262]	tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac	180
[5263]	ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac	240
[5264]	cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag	300

[5265]	tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa	360
[5266]	gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag	420
[5267]	aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag	480
[5268]	tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc	540
[5269]	gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg	600
[5270]	aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc	660
[5271]	ctctccctgt ctcccagct gcagctggag gaaagcgccg ctgaggctca ggaaggagaa	720
[5272]	ctggaaggcg tgagcgacgt gccacgggat ctagaagtgg tggctgctac cccacaagc	780
[5273]	ttgctgatct cctggacact gcctcacgt ggccgggctc attactatag aattacctac	840
[5274]	ggggagacag gcgggaactc tcccgtgcag gaattcaccg tgcttgaag gggcgtgact	900
[5275]	gccaccatca gtgggctgaa gccaggagtg gactacacaa ttaccgtgta cgctgtgact	960
[5276]	gtgaccacaa ctaaagtgat ccactacaaa ccatcteta ttaattatcg gaccgaaatt	1020
[5277]	<210>	303
[5278]	<211>	1017
[5279]	<212>	DNA
[5280]	<213>	人工序列
[5281]	<220>	
[5282]	<223>	合成的
[5283]	<400>	303
[5284]	gacaaaactc acacatgccc accgtgccc a gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc	60
[5285]	ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca	120
[5286]	tgctgtgtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac	180
[5287]	ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac	240
[5288]	cgtgtgtgta gcgtcctcac cgctctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag	300
[5289]	tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa	360
[5290]	gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag	420
[5291]	aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag	480
[5292]	tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc	540
[5293]	gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg	600
[5294]	aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc	660
[5295]	ctctccctgt ctcccagct gcagctggag gaaagcgccg ctgaggctca ggaaggagaa	720
[5296]	ctggaaggcg tgagcgacgt gccacgggat ctagaagtgg tggctgctac cccacaagc	780
[5297]	ttgctgatca gctgggacgc tccggctggc ctggctcgat attaccgcat cacttacggc	840
[5298]	gaaacaggag gcaatagccc tgtccaggag ttactgtgg tcggctgtgg taacacagct	900
[5299]	accatcagcg gccttaaacc tggcgttgat tataccatca ctgtgtatgc tgtcactatc	960
[5300]	ttccgtgacg gtcccgtcac ctgggaccca atttccatta attaccggac cgaaatt	1017
[5301]	<210>	304
[5302]	<211>	1017
[5303]	<212>	DNA

[5304]	<213>	人工序列	
[5305]	<220>		
[5306]	<223>	合成的	
[5307]	<400>	304	
[5308]		gacaaaactc acacatgccc accgtgccc	gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 60
[5309]		ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc	ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 120
[5310]		tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac	cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 180
[5311]		ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag	ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 240
[5312]		cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac	caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 300
[5313]		tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc	cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 360
[5314]		gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc	ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag 420
[5315]		aaccaggtca gctgacctg cctgggtcaaa	ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 480
[5316]		tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac	tacaagacca cgcctcccg tctggactcc 540
[5317]		gacggctcct tcttctcteta cagcaagctc	accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 600
[5318]		aacgtcttct catgtctcgt gatgcatgag	gctctgcaca accactacac gcagaagagc 660
[5319]		ctctccctgt ctcccagct gcagctggag	gaaagcgccg ctgaggctca ggaaggagaa 720
[5320]		ctggaaggcg tgagcgacgt gccacgggat	ctagaagtgg tggctgtac cccacaagc 780
[5321]		ttgctgatca gctgggacgc tccgaagggt	ctggctcgat attaccgat cacttacggc 840
[5322]		gaaacaggag gcaatagccc tgtccaggag	ttcactgtgg tcggctgtgg taacacagct 900
[5323]		accatcagcg gccttaaacc tggcgttgat	tataccatca ctgtgtatgc tgtcactatc 960
[5324]		ttccgtgacg gtcccgtcac ctgggaccca	atttccatta attaccggac cgaaatt 1017
[5325]	<210>	305	
[5326]	<211>	1020	
[5327]	<212>	DNA	
[5328]	<213>	人工序列	
[5329]	<220>		
[5330]	<223>	合成的	
[5331]	<400>	305	
[5332]		gacaaaactc acacatgccc accgtgccc	gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 60
[5333]		ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc	ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 120
[5334]		tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac	cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 180
[5335]		ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag	ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 240
[5336]		cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac	caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 300
[5337]		tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc	cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 360
[5338]		gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc	ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag 420
[5339]		aaccaggtca gctgacctg cctgggtcaaa	ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 480
[5340]		tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac	tacaagacca cgcctcccg tctggactcc 540
[5341]		gacggctcct tcttctcteta cagcaagctc	accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 600
[5342]		aacgtcttct catgtctcgt gatgcatgag	gctctgcaca accactacac gcagaagagc 660

[5343]	ctctccctgt ctcccgagct gcagctggag gaaagcgccg ctgaggctca ggaaggagaa	720
[5344]	ctggaaggcg tgagcgacgt gccacgggat ctagaagtgg tggctgctac cccacaagc	780
[5345]	ttgctgatca gctggtctct gccgcaccaa ggtaaagcca attattaccg catcacttac	840
[5346]	ggcgaaacag gaggcaatag ccctgtccag gatttactg tgcctggteg tgggtgttaca	900
[5347]	gctaccatca gcggccttaa acctggcggtt gattatacca tcaactgtgta tgctgtcact	960
[5348]	gttactgata cagggtacct caagtacaaa ccaatttcca ttaattaccg gaccgaaatt	1020
[5349]	<210>	306
[5350]	<211>	10
[5351]	<212>	PRT
[5352]	<213>	人工序列
[5353]	<220>	
[5354]	<223>	合成的
[5355]	<400>	306
[5356]	Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu	
[5357]	1 5 10	
[5358]	<210>	307
[5359]	<211>	9
[5360]	<212>	PRT
[5361]	<213>	人工序列
[5362]	<220>	
[5363]	<223>	合成的
[5364]	<400>	307
[5365]	Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu	
[5366]	1 5	
[5367]	<210>	308
[5368]	<211>	8
[5369]	<212>	PRT
[5370]	<213>	人工序列
[5371]	<220>	
[5372]	<223>	合成的
[5373]	<400>	308
[5374]	Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu	
[5375]	1 5	
[5376]	<210>	309
[5377]	<211>	7
[5378]	<212>	PRT
[5379]	<213>	人工序列
[5380]	<220>	
[5381]	<223>	合成的

[5382]	<400>	309
[5383]	Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu	
[5384]	1	5
[5385]	<210>	310
[5386]	<211>	6
[5387]	<212>	PRT
[5388]	<213>	人工序列
[5389]	<220>	
[5390]	<223>	合成的
[5391]	<400>	310
[5392]	Asp Val Pro Arg Asp Leu	
[5393]	1	5
[5394]	<210>	311
[5395]	<211>	5
[5396]	<212>	PRT
[5397]	<213>	人工序列
[5398]	<220>	
[5399]	<223>	合成的
[5400]	<400>	311
[5401]	Val Pro Arg Asp Leu	
[5402]	1	5
[5403]	<210>	312
[5404]	<211>	4
[5405]	<212>	PRT
[5406]	<213>	人工序列
[5407]	<220>	
[5408]	<223>	合成的
[5409]	<400>	312
[5410]	Pro Arg Asp Leu	
[5411]	1	
[5412]	<210>	313
[5413]	<211>	7
[5414]	<212>	PRT
[5415]	<213>	人工序列
[5416]	<220>	
[5417]	<223>	合成的
[5418]	<400>	313
[5419]	Glu Ile Glu Pro Lys Ser Ser	
[5420]	1	5

[5421]	<210>	314
[5422]	<211>	6
[5423]	<212>	PRT
[5424]	<213>	人工序列
[5425]	<220>	
[5426]	<223>	合成的
[5427]	<400>	314
[5428]	Glu Ile Asp Lys Pro Cys	
[5429]	1	5
[5430]	<210>	315
[5431]	<211>	5
[5432]	<212>	PRT
[5433]	<213>	人工序列
[5434]	<220>	
[5435]	<223>	合成的
[5436]	<400>	315
[5437]	Glu Ile Asp Lys Pro	
[5438]	1	5
[5439]	<210>	316
[5440]	<211>	4
[5441]	<212>	PRT
[5442]	<213>	人工序列
[5443]	<220>	
[5444]	<223>	合成的
[5445]	<400>	316
[5446]	Glu Ile Asp Lys	
[5447]	1	
[5448]	<210>	317
[5449]	<211>	6
[5450]	<212>	PRT
[5451]	<213>	人工序列
[5452]	<220>	
[5453]	<223>	合成的
[5454]	<400>	317
[5455]	Glu Ile Asp Lys Pro Ser	
[5456]	1	5
[5457]	<210>	318
[5458]	<211>	7
[5459]	<212>	PRT

[5460]	<213>	人工序列
[5461]	<220>	
[5462]	<223>	合成的
[5463]	<400>	318
[5464]	Glu Ile Glu Lys Pro Ser Gln	
[5465]	1	5
[5466]	<210>	319
[5467]	<211>	9
[5468]	<212>	PRT
[5469]	<213>	人工序列
[5470]	<220>	
[5471]	<223>	合成的
[5472]	<400>	319
[5473]	Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln Leu Glu	
[5474]	1	5
[5475]	<210>	320
[5476]	<211>	12
[5477]	<212>	PRT
[5478]	<213>	人工序列
[5479]	<220>	
[5480]	<223>	合成的
[5481]	<400>	320
[5482]	Glu Ile Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp	
[5483]	1	5 10
[5484]	<210>	321
[5485]	<211>	5
[5486]	<212>	PRT
[5487]	<213>	人工序列
[5488]	<220>	
[5489]	<223>	合成的
[5490]	<400>	321
[5491]	Glu Gly Ser Gly Ser	
[5492]	1	5
[5493]	<210>	322
[5494]	<211>	7
[5495]	<212>	PRT
[5496]	<213>	人工序列
[5497]	<220>	
[5498]	<223>	合成的

[5499]	<400>	322
[5500]	Glu Ile Asp Lys Pro Cys Gln	
[5501]	1	5
[5502]	<210>	323
[5503]	<211>	5
[5504]	<212>	PRT
[5505]	<213>	人工序列
[5506]	<220>	
[5507]	<223>	合成的
[5508]	<400>	323
[5509]	Glu Gly Ser Gly Cys	
[5510]	1	5
[5511]	<210>	324
[5512]	<211>	9
[5513]	<212>	PRT
[5514]	<213>	人工序列
[5515]	<220>	
[5516]	<223>	合成的
[5517]	<400>	324
[5518]	Glu Ile Asp Lys Pro Cys Gln Leu Glu	
[5519]	1	5
[5520]	<210>	325
[5521]	<211>	13
[5522]	<212>	PRT
[5523]	<213>	人工序列
[5524]	<220>	
[5525]	<223>	合成的
[5526]	<400>	325
[5527]	Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His	
[5528]	1	5 10
[5529]	<210>	326
[5530]	<211>	10
[5531]	<212>	PRT
[5532]	<213>	人工序列
[5533]	<220>	
[5534]	<223>	合成的
[5535]	<400>	326
[5536]	Gly Ser Gly Cys His His His His His His	
[5537]	1	5 10

[5538]	<210>	327
[5539]	<211>	11
[5540]	<212>	PRT
[5541]	<213>	人工序列
[5542]	<220>	
[5543]	<223>	合成的
[5544]	<400>	327
[5545]	Glu Gly Ser Gly Cys His His His His His His	
[5546]	1	5 10
[5547]	<210>	328
[5548]	<211>	6
[5549]	<212>	PRT
[5550]	<213>	人工序列
[5551]	<220>	
[5552]	<223>	合成的
[5553]	<400>	328
[5554]	His His His His His His	
[5555]	1	5
[5556]	<210>	329
[5557]	<211>	17
[5558]	<212>	PRT
[5559]	<213>	人工序列
[5560]	<220>	
[5561]	<223>	合成的
[5562]	<400>	329
[5563]	Leu Tyr Phe Asn Gly Lys Glu Gln Ile Ile Tyr Gly Lys Ile Pro Ala	
[5564]	1	5 10 15
[5565]	Met	
[5566]	<210>	330
[5567]	<211>	11
[5568]	<212>	PRT
[5569]	<213>	人工序列
[5570]	<220>	
[5571]	<223>	合成的
[5572]	<400>	330
[5573]	Pro His Thr His Leu Val His Gln Ala Asn Pro	
[5574]	1	5 10
[5575]	<210>	331
[5576]	<211>	87

[5577] <212> PRT
[5578] <213> 人工序列
[5579] <220>
[5580] <223> 合成的
[5581] <400> 331
[5582] Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Leu
[5583] 1 5 10 15
[5584] Pro His Gln Gly Lys Ala Asn Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr
[5585] 20 25 30
[5586] Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Arg Gly Val
[5587] 35 40 45
[5588] Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr
[5589] 50 55 60
[5590] Val Tyr Ala Val Thr Val Thr Asp Thr Gly Tyr Leu Lys Tyr Lys Pro
[5591] 65 70 75 80
[5592] Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
[5593] 85



图 2



图 3



图 4



图 5



图 6

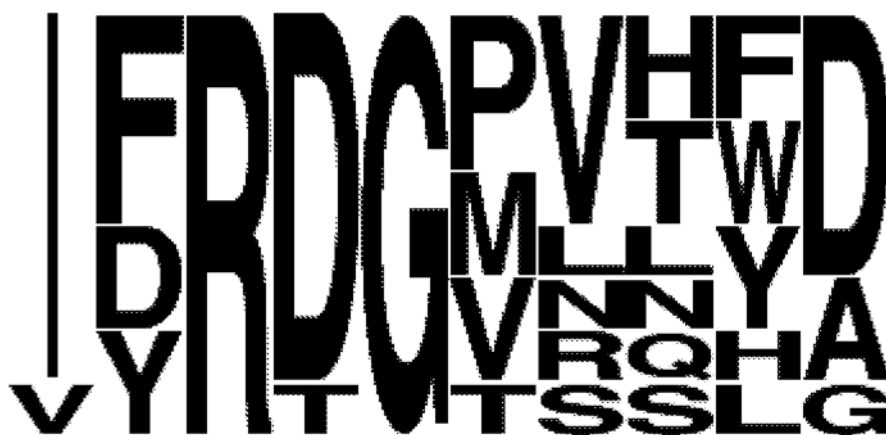


图 7

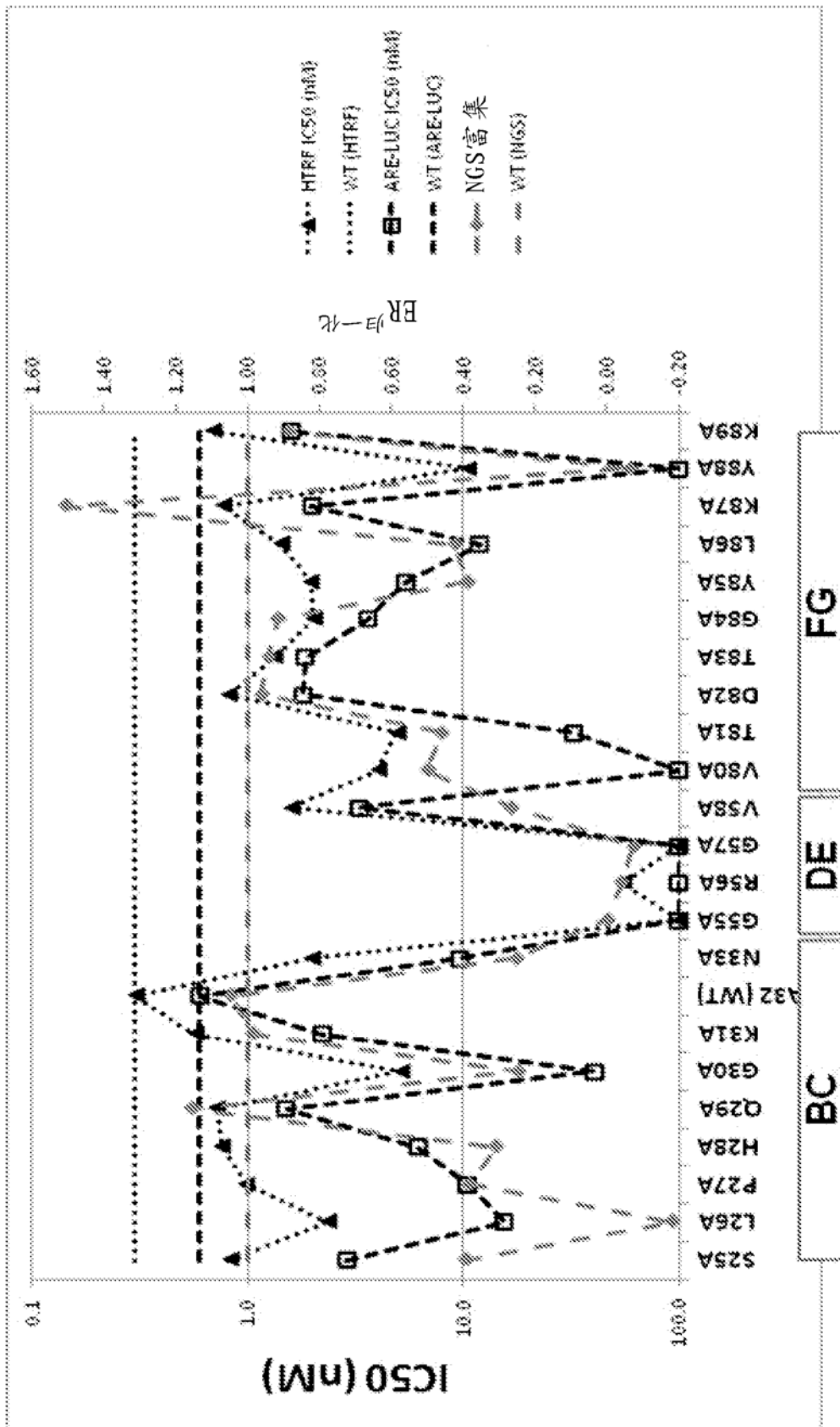


图 8

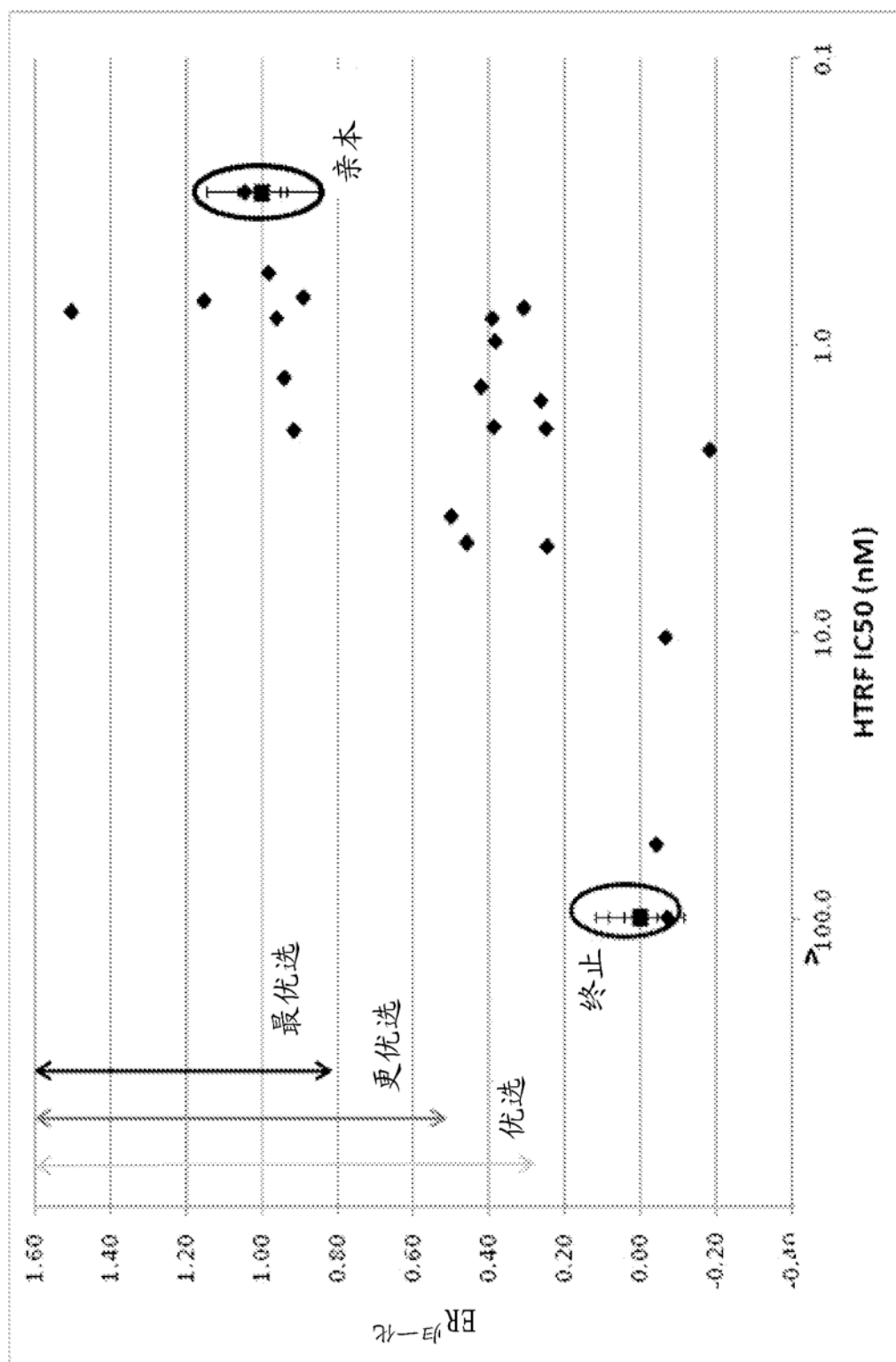


图 9

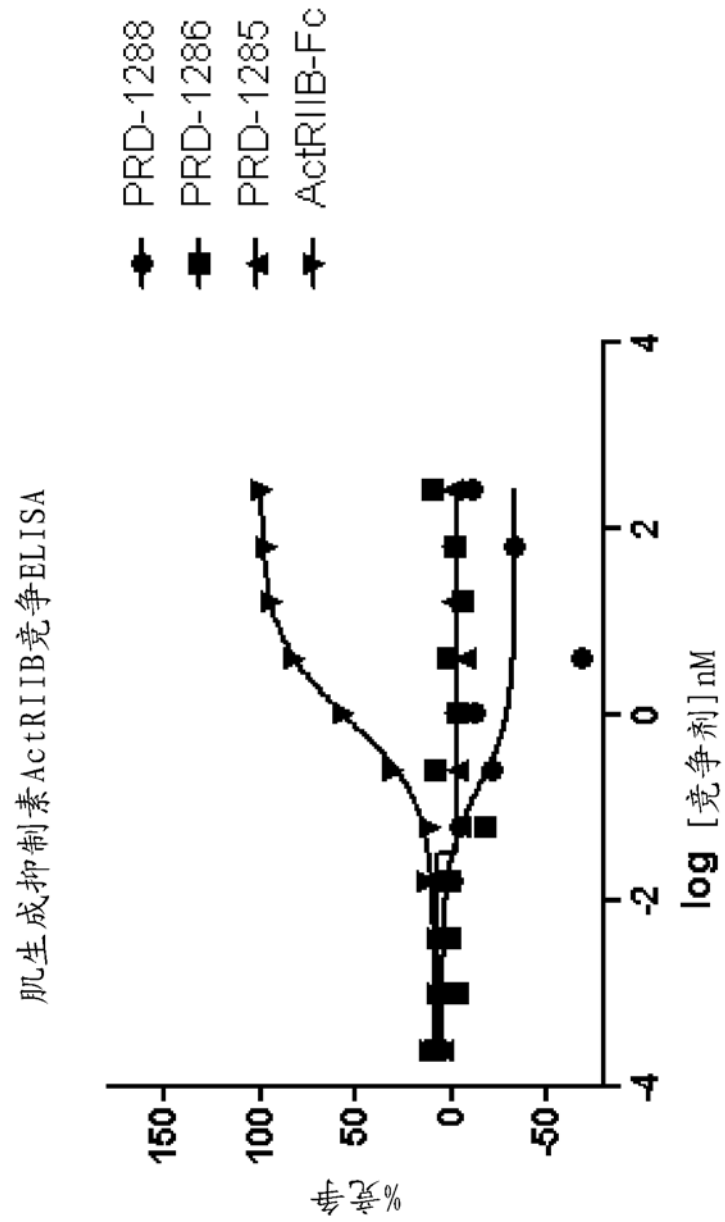


图 10

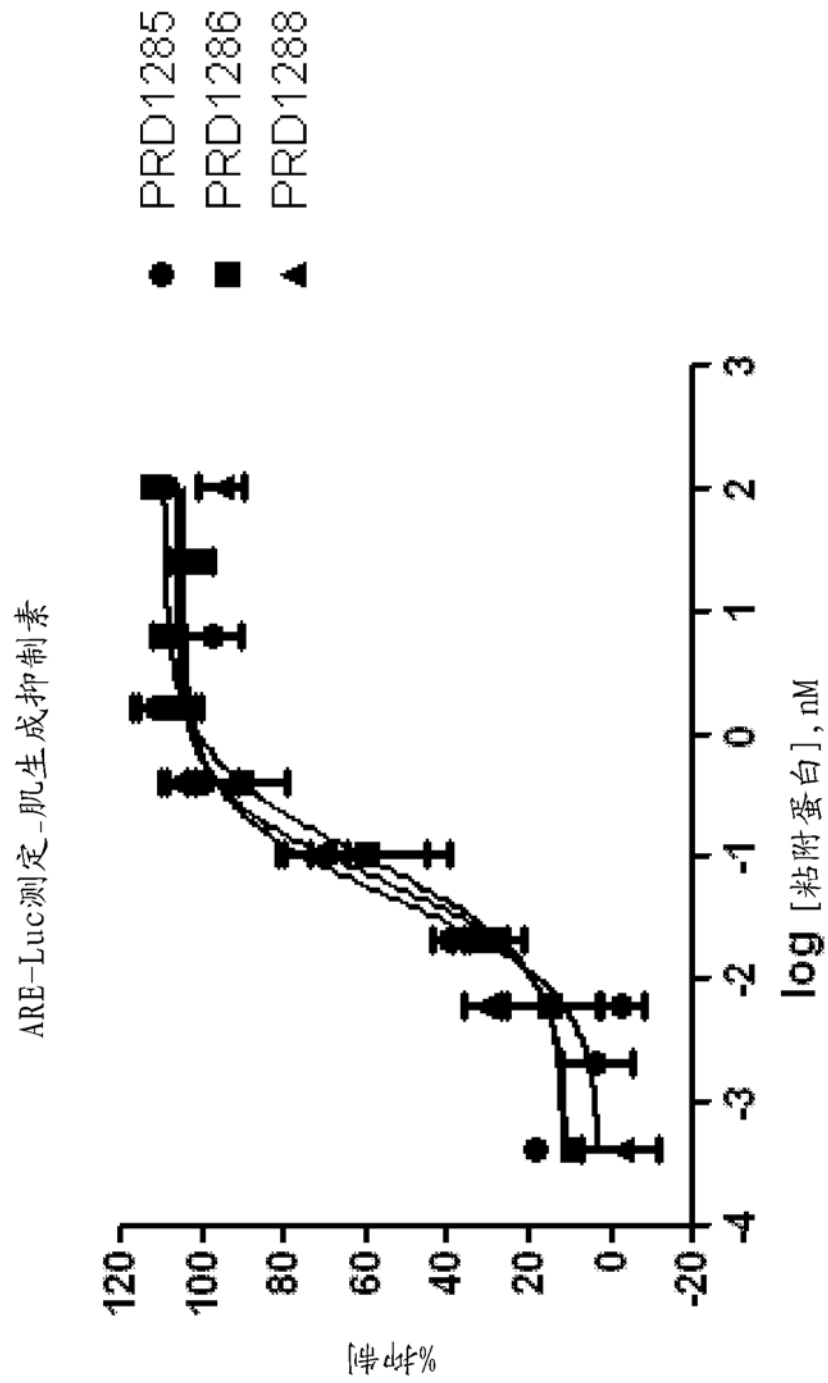


图 11

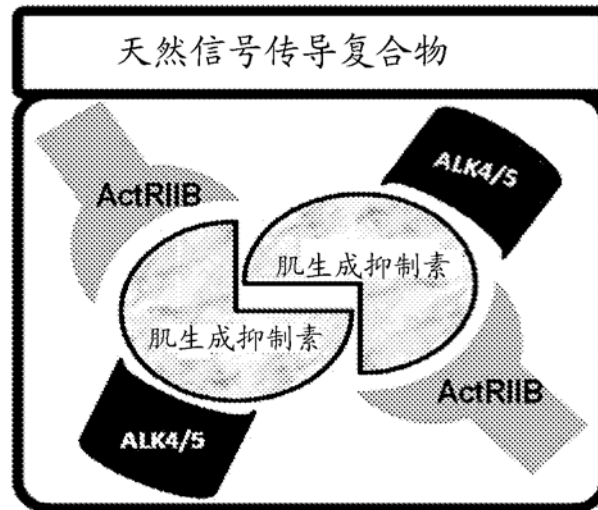
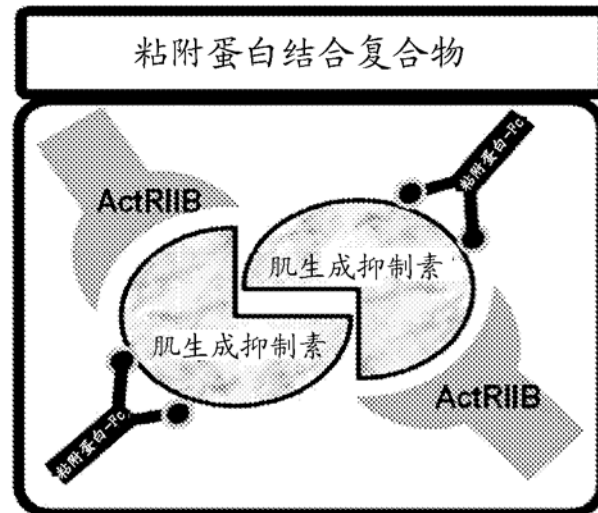
A.**B.**

图 12

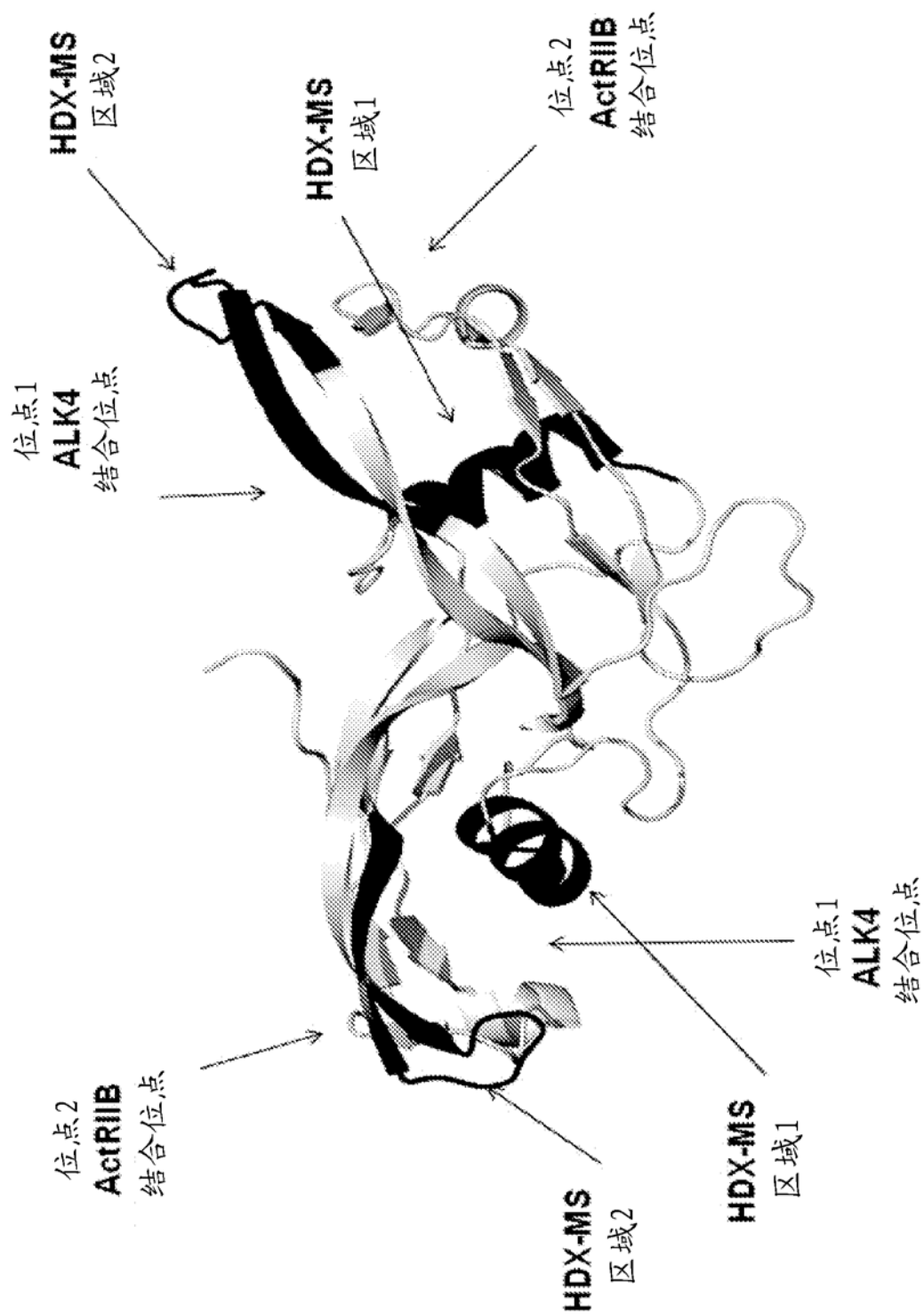


图 13A

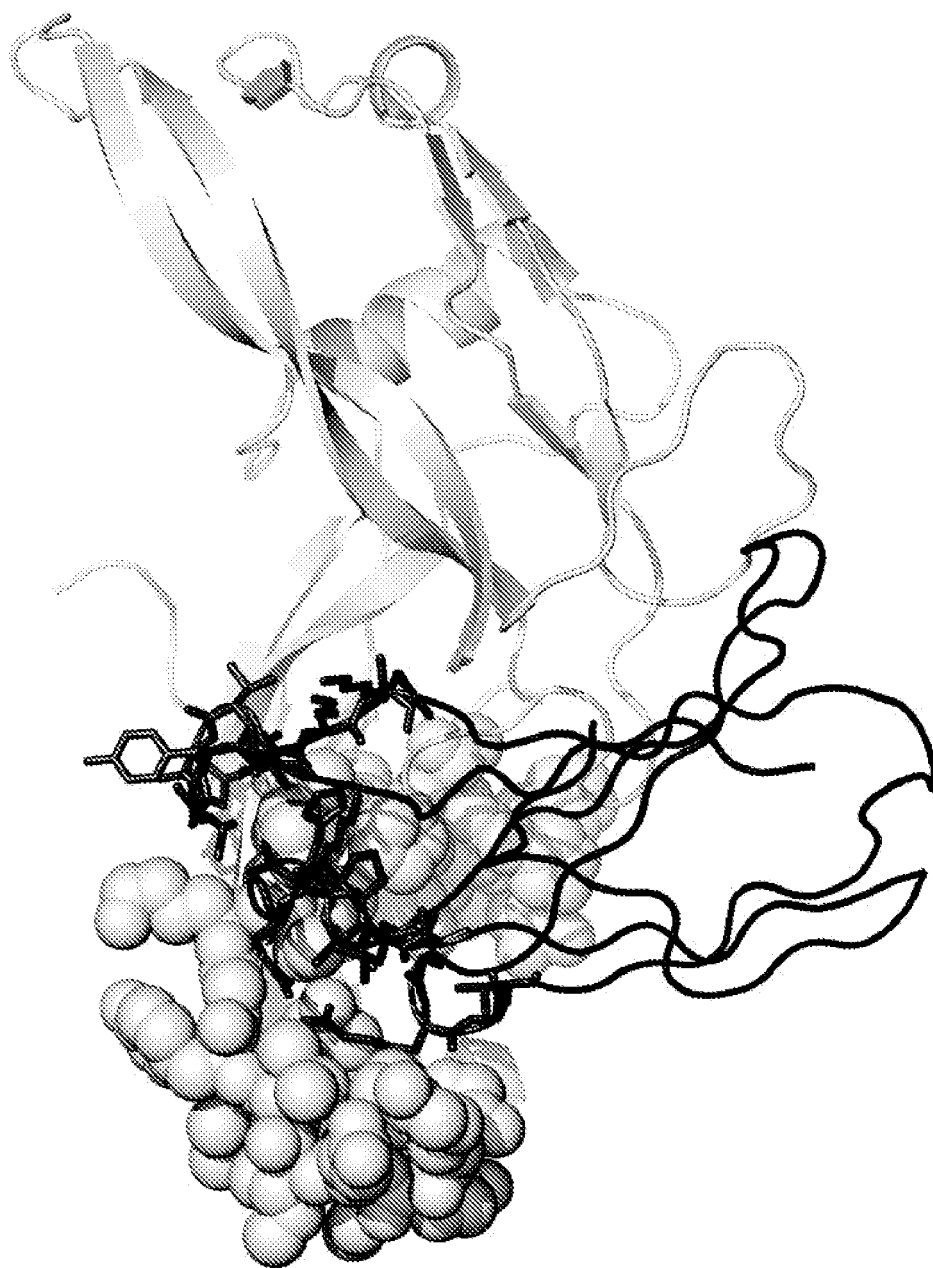


图 13B

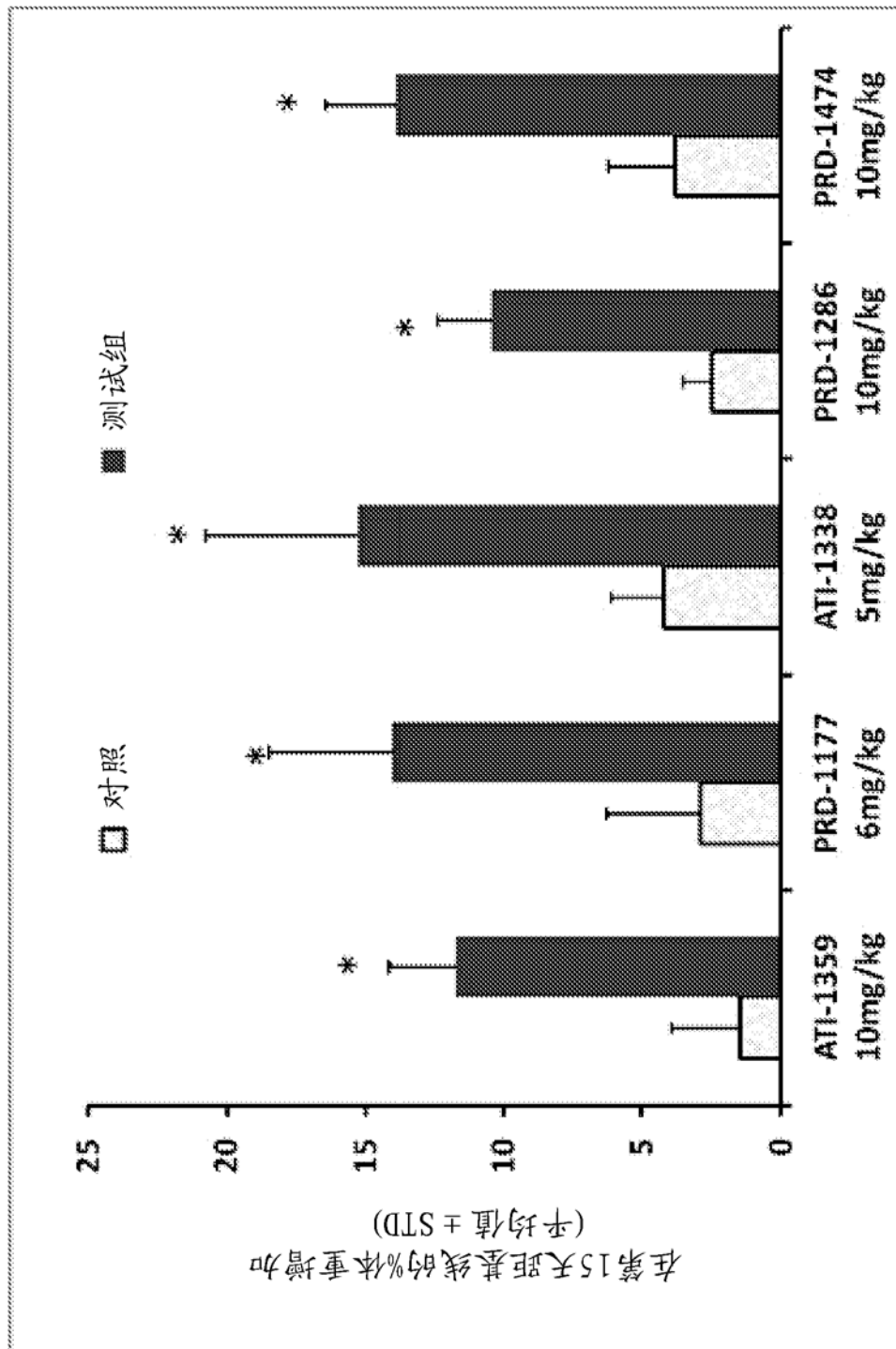


图 14

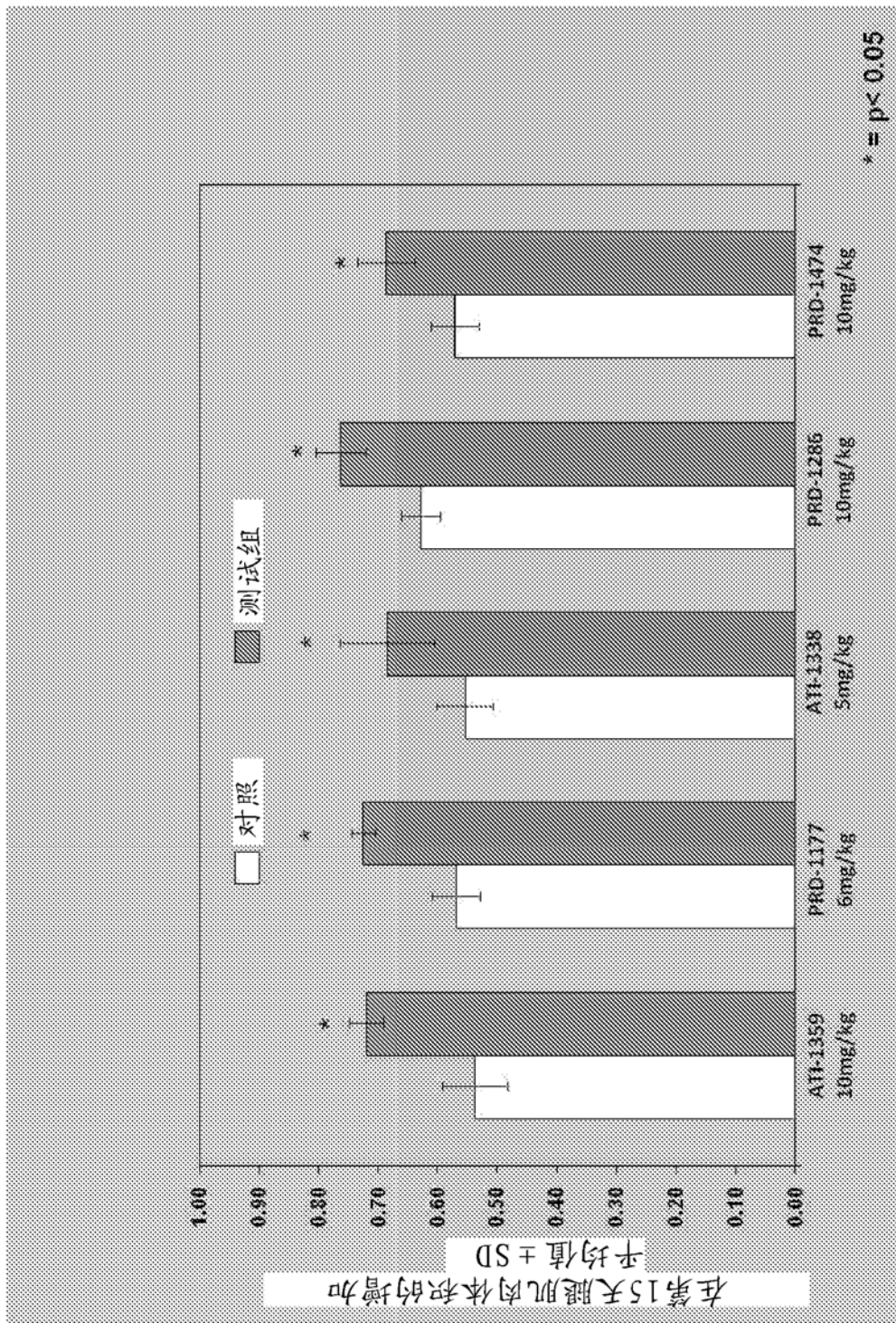


图 15

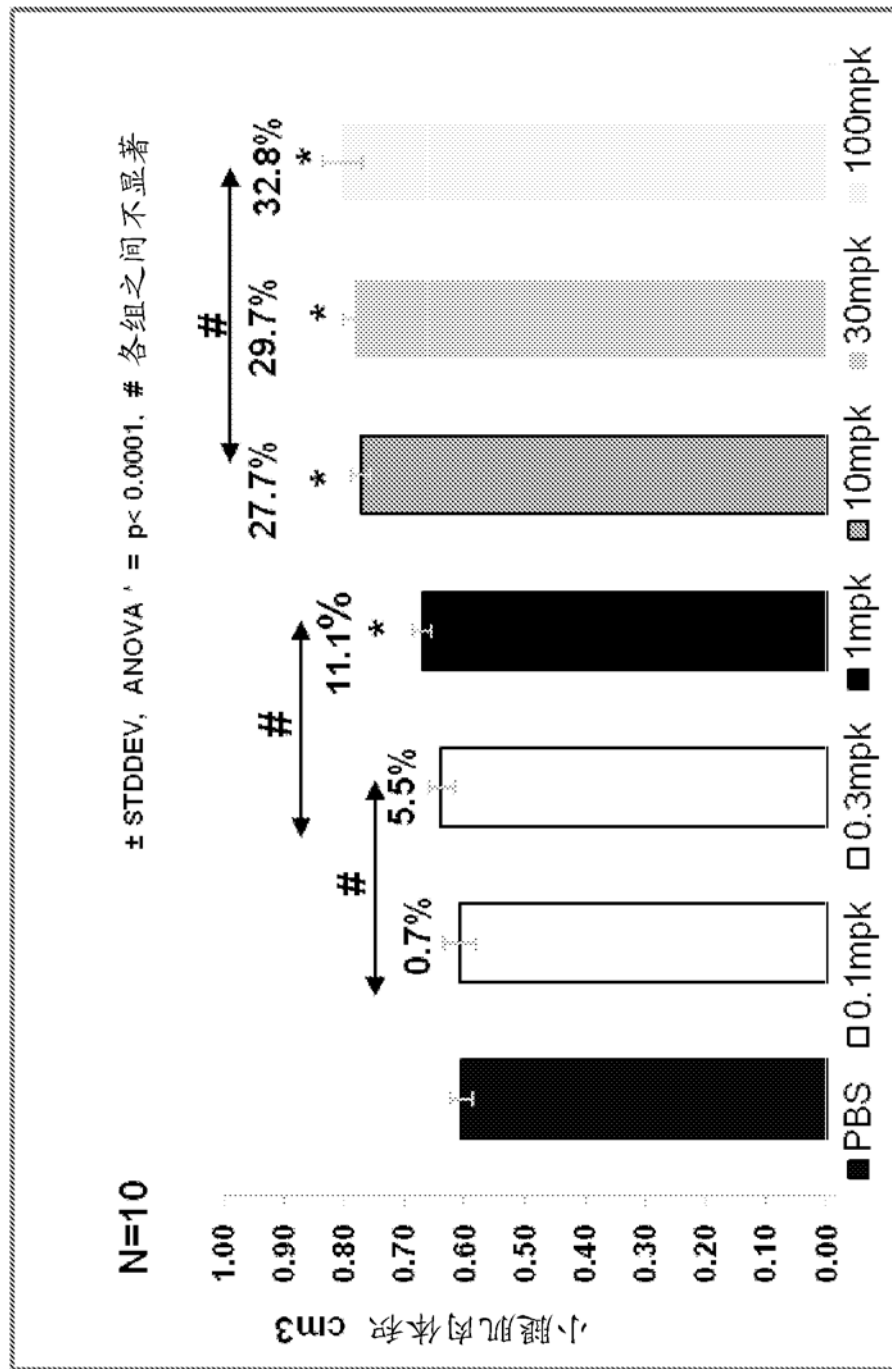


图 16