



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102131516 B

(45) 授权公告日 2016.03.16

(21) 申请号 200980134124.6

(22) 申请日 2009.06.29

(30) 优先权数据

61/076221 2008.06.27 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011.02.25

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2009/049059 2009.06.29

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/158704 EN 2009.12.30

(73) 专利权人 杜克大学

地址 美国北卡罗来纳州

(72) 发明人 A·基尔科蒂

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 梁谋 刘健

(51) Int. Cl.

A61K 38/00(2006.01)

C07K 1/00(2006.01)

(56) 对比文件

US 20070009602 A1, 2007.01.11,

Gene L. Bidwell III and Drazen

Raucher. Application of thermally responsive polypeptides directed against c-Myc transcriptional function for cancer therapy. 《Molecular Cancer Therapeutics》. 2005, 第4卷第1076-1085页.
J.L. Estall and D.J. Drucker. Glucagon and Glucagon-Like Peptide Receptors as Drug Targets. 《Current Pharmaceutical Design》. 2006, 第12卷(第14期), 第1731-1750页.

审查员 彭海航

权利要求书1页 说明书182页
序列表30页 附图30页

(54) 发明名称

包含弹性蛋白样肽的治疗剂

(57) 摘要

本发明提供包含弹性蛋白样肽(ELP)和治疗性蛋白质的治疗剂和组合物。在一些实施方案中,治疗性蛋白质是GLP-1受体激动剂、胰岛素或因子VII/VIIa,包括功能类似物。本发明还提供编码多核苷酸,以及制备和使用所述治疗剂的方法。就其用作治疗剂的用途而言,本发明治疗剂具有改进性质,特别包括体内半寿期、清除率和/或持久性、溶解度和生物利用度中的一种或多种改进性质。

1. 一种治疗剂,其包含弹性蛋白样肽(ELP)成分和胰高血糖素样肽-1受体激动剂,其中所述治疗剂是其N末端的胰高血糖素样肽-1具有His⁷的SEQ ID NO: 56,或者胰高血糖素样肽-1受体激动剂是exendin-4(SEQ ID NO: 14),该exendin-4具有在C端有90-500个VPGXG重复单元的ELP,其中X是比率为5:3:2的Val、Gly和Ala。

2. 权利要求1的治疗剂,所述治疗剂是其N末端的胰高血糖素样肽-1具有His⁷的氨基酸序列SEQ ID NO: 56。

3. 权利要求1的治疗剂,其中所述胰高血糖素样肽-1受体激动剂是exendin-4。

4. 权利要求1的治疗剂,其中所述治疗剂的分子量小于60kDa。

5. 权利要求1的治疗剂,其中所述治疗剂是遗传编码的融合蛋白。

6. 一种多核苷酸,其编码权利要求5的治疗剂。

7. 一种载体,其包含与表达调控元件有效连接的权利要求6的多核苷酸。

8. 一种分离的宿主细胞,其包含权利要求7的载体。

9. 一种药物组合物,其包含权利要求1-5中任一项的治疗剂和适于皮下注射的药学上可接受的载体和/或赋形剂。

10. 权利要求9的药物组合物在制备其用于治疗或预防患者的选自糖尿病、葡萄糖耐受量降低和肥胖的紊乱或疾病的药物中的用途。

包含弹性蛋白样肽的治疗剂

[0001] 优先权

[0002] 本申请要求 2008 年 6 月 27 日申请的美国临时申请号 61/076, 221 的优先权, 其通过引用其整体结合到本文中。

发明领域

[0003] 本申请公开了包含弹性蛋白样肽的治疗剂, 并与国际申请日为 2007 年 9 月 6 日的 PCT/US2007/077767 (2008 年 3 月 13 日以 WO 2008/030968 公布) 有关。本申请还与国际申请日为 2006 年 12 月 20 日的 PCT/US2006/048572 (2007 年 6 月 28 日以 WO 2007/073486 公布) 有关。WO2008/030968 和 WO 2007/073486 通过引用其整体结合到本文中。

[0004] 电子提交文本文件的描述

[0005] 电子提交文本文件的内容通过引用其整体结合到本文中: 序列表的计算机可读格式副本 (文件名: PHAS_010_01US_SeqList_ST25. txt, 录入日期: 2009 年 6 月 26 日, 文件大小 50kb)。

[0006] 发明背景

[0007] 天然状态或重组产生的治疗性蛋白质或肽可能是不稳定分子, 特别是在机体内具有短周期的血清稳定性、血清半寿期 (即循环半寿期) 或有限的持久性。在配制时这类分子还可能极不稳定, 例如在水溶液中配制时。

[0008] 在某些情况下, 聚乙二醇 (PEG) 与蛋白质性分子缀合产生疗效较久、活性持续的分子。然而, PEG 连接常常可大大降低甚至破坏蛋白质的治疗活性。治疗性蛋白质和 / 或肽还通过与能够延长血清半寿期的某些蛋白质融合而得以稳定。例如在某些情况下, 与非融合状态的治疗性蛋白质相比, 与白蛋白、运铁蛋白和抗体片段融合的治疗性蛋白质的血清半寿期延长。参见美国专利号 7, 238, 667 (尤其是白蛋白缀合物)、美国专利号 7, 176, 278 (尤其是运铁蛋白缀合物) 和美国专利号 5, 766, 883, 所述专利均通过引用其整体结合到本文中。

[0009] 本领域仍需要更稳定、更长作用时间和 / 或有效的蛋白质分子。

[0010] 发明概述

[0011] 本发明提供包含弹性蛋白样肽 (ELP) 成分和治疗性蛋白质性成分的治疗剂。ELP 成分含有结构性肽单元, 其可以是重复单元, 其在结构上与弹性蛋白序列有关或来源于弹性蛋白序列。这类 ELP 成分为治疗剂提供某些治疗优势, 例如治疗性蛋白质性成分的相对更好的稳定性、溶解度、生物利用度、半寿期、持久性和 / 或生物作用。例如可与治疗成分的未融合或未缀合对应物比较来确定这类性质。在一些实施方案中, ELP 成分可进行可逆的逆相变, 其可提供其它实用优势和 / 或治疗优势。本发明还提供编码本发明的治疗剂的多核苷酸, 以及治疗或预防某些生物学病症的方法。

[0012] 第一方面, 本发明提供包含弹性蛋白样肽 (ELP) 成分和治疗性蛋白质性成分的治疗剂, 以及含有所述治疗剂的用于递送给有需要的受治疗者或患者的药物组合物。治疗成分可选自表 1 所列的治疗性蛋白质的活性部分或其功能类似物。在某些实施方案中, 治疗

成分是 GLP-1 受体激动剂,例如 GLP-1、毒蜥外泌肽 -4 或其功能类似物。一般来说,这类治疗成分包括但不限于以葡萄糖依赖性方式有效用于增加胰腺的胰岛素分泌。在其它实施方案中,治疗成分是胰岛素或其功能类似物,其一般有效用于促进从血液中摄取葡萄糖并贮存在细胞内。在另一些实施方案中,治疗成分是因子 VII/VIIa 或其功能类似物,其一般通过激活因子 X 或因子 IX 而有效促进凝血。

[0013] ELP 和治疗成分可以通过不同方法共价偶联,包括化学偶联(例如接合/缀合)和重组融合技术。此外,每分子 ELP 或治疗成分的数目及其在分子内相应的位置都可按需要改变。治疗剂还可包括一个或多个间隔基或接头部分,其除了提供所需要的 ELP 与治疗成分的功能独立性以外,还可任选提供其它的功能性,例如蛋白酶敏感特征,从而提供蛋白酶水解性释放或激活的治疗成分。治疗剂还可包括一个或多个寻靶成分,例如使治疗剂靶向特定细胞类型(例如癌细胞)或特定器官的肽或蛋白质。

[0014] 第二方面,本发明提供多核苷酸,这类多核苷酸包含编码本发明的治疗剂的核苷酸序列。例如核苷酸序列编码具有表 1 所列的至少一种治疗性蛋白质的功能部分(或其功能类似物)的 ELP 融合物。在某些实施方案中,治疗成分是 GLP-1 受体激动剂(包括 GLP-1 和毒蜥外泌肽 -4)、胰岛素、因子 VII/VIIa 或其功能类似物。这类多核苷酸还可包含与核苷酸序列有效连接的其它调控元件,例如启动子元件和/或其它转录或表达相关信号。可将多核苷酸插入各种载体中,载体可用于在宿主细胞(包括例如细菌和真核宿主细胞)中产生治疗剂。

[0015] 第三方面,本发明提供用于治疗或预防患者(例如哺乳动物患者,包括人类患者)的疾病、障碍或病症的方法。所述方法包括将有效量的本发明的治疗剂(或含有本发明治疗剂的药物组合物)给予需要它的受治疗者或患者。例如,患者可能需要具有表 1 所列的生物活性或优选适应症的药剂。在使用 GLP-1 受体激动剂/ELP 化合物或使用胰岛素/ELP 化合物的某些实施方案中,本发明提供用于治疗一种或多种障碍的方法,包括 1 型或 2 型糖尿病、高血糖症和葡萄糖耐量减低。在使用因子 VII/VIIa/ELP 化合物的某些其它实施方案中,本发明提供用于治疗一种或多种障碍的方法,包括血友病、手术后出血、抗凝血诱发性出血、血小板减少、因子 VII 缺乏症、因子 XI 缺乏症和颅内出血。

[0016] 根据下面的公开内容和随附权利要求书,本发明的不同的其它方面、特征和实施方案将更清楚了。

[0017] 附图简述

[0018] 图 1 图示编码具有 10 单元 VPGXG(SEQ ID NO:3) 重复基序的 ELP 成分的质粒 pET24d-ELP1-90,其中客体位置(guest position)X 为 V、G 和 A,比例为 5:3:2。该基序重复 8 次加上最终 C 端的 10 单元重复,其中 X 为 V、G、A 和 W,比例为 4:3:2:1。该 ELP 成分一般表示为 $[(VPGXG)_{10}]_9$ 。

[0019] 图 2A 图示质粒 pET24d-Ex-4ELP1-90,其编码具有与 N 端毒蜥外泌肽 -4 成分符合读框克隆的 VPGXG(SEQ ID NO:3) 重复基序(见图 1)的 ELP 成分。图 2B 图示毒蜥外泌肽 -4/ELP 融合物(SEQ ID NO:23 和 24)的核苷酸和氨基酸序列。标明了引物序列(SEQ ID NO:35-40)。

[0020] 图 3A 图示具有 N 端 Tev(烟草蚀斑病毒半胱氨酸蛋白酶)切割位点的毒蜥外泌肽 -4 构建体的核苷酸和氨基酸序列(SEQ ID NO:25 和 26)。标明了引物序列(SEQ ID NO:

38、41、42)。图 3B 还显示具有 N 端 *Tev* 切割位点而且 *Tev* 切割位点的 N 端还具有另外的序列以提供更好地靶向蛋白酶的毒蜥外泌肽 -4 构建体的核苷酸和氨基酸序列 (SEQ ID NO : 27 和 28)。标明了引物序列 (SEQ ID NO : 38、43、44)。

[0021] 图 4A 图示图 1-3 中所示毒蜥外泌肽 -4/ELP 融合物而且还具有 *DsbA* 前导序列以指导分泌到周质间隙的核苷酸和氨基酸序列 (SEQ ID NO : 29 和 30)。标明了引物序列 (SEQ ID NO : 38、45、46)。图 4B 图示编码图 4A 融合物的质粒 pET24d-*DsbA*-Ex-4ELP1-90。

[0022] 图 5A 图示 pPB0868, 其编码 GLP-1 (A8G, 7-37)ELP1-90。图 5B 图示该编码融合蛋白的核苷酸和氨基酸序列 (分别为 SEQ ID NO : 53 和 54)。

[0023] 图 6A 图示 pPB1022, 其编码 GLP-1 (A8G, 7-37)ELP1-120。图 6B 图示该编码融合蛋白的核苷酸和氨基酸序列 (分别为 SEQ ID NO : 55 和 56)。

[0024] 图 7A 图示 pPB0788, 其编码因子 VII-ELP1-90。图 7B 图示该编码融合蛋白的核苷酸和氨基酸序列 (分别为 SEQ ID NO : 57 和 58)。

[0025] 图 8A 图示具有符合读框克隆的 ELP 成分的胰岛素 (B 链、C 链和 A 链) 的核苷酸和氨基酸序列 (SEQ ID NO : 31 和 32)。标明了引物序列 (SEQ ID NO : 47 和 48)。图 8B 图示表达图 8A 的胰岛素 /ELP 融合物的质粒 pET24d 胰岛素 -ELP1-90。

[0026] 图 9 是图示用小鼠抗人 FVII 单克隆抗体检测的得自瞬时转染的 Freestyle HEK293 的 FVII-ELP1-90 的蛋白质印迹。泳道为 : (1) 培养基 ; (2) 通过相变纯化后的 FVII ELP1-90 ; 和 FVII 对照。

[0027] 图 10 是图示重组产生的毒蜥外泌肽 -4/ELP4-60 融合物的 SDS-PAGE。泳道为 : (M) 蛋白质标记 ; (1) 得自总裂解物的毒蜥外泌肽 -4ELP4-60 ; (2) 得自不溶性裂解物的毒蜥外泌肽 -4ELP4-60 ; (3) 得自可溶性裂解物的毒蜥外泌肽 -4 ELP4-60 ; (4) 第一次相变的毒蜥外泌肽 -4 ELP4-60 (等体积) ; (5) 得自第二次相变的毒蜥外泌肽 -4 ELP4-60 (富集) ; (6) 得自第三次相变的毒蜥外泌肽 -4 ELP4-60 (富集)。

[0028] 图 11 图示被因子 VIIa-ELP1-90 激活的因子 X, 被因子 VIIa 激活的因子 X 作为对照。正如所显示的一样, 因子 VIIa-ELP 保持完全活性。

[0029] 图 12 图示因子 VIIa-ELP1-90 静脉内给予大鼠时具有长的 PK。与因子 VIIa 的 $T_{1/2}$ 约 45-60 分钟相比, 因子 VIIar 的 $T_{1/2}$ 约 690 分钟。

[0030] 图 13 图示与毒蜥外泌肽的活性相比, GLP1-ELP 和毒蜥外泌肽 -4-ELP 的体外活性高。

[0031] 图 14 图示当通过静脉内给予大鼠时, GLP1-ELP 的 $T_{1/2}$ 约为 12.9 小时, 当皮下 (SQ) 给予时, $T_{1/2}$ 约为 8.6 小时。

[0032] 图 15 图示当静脉给予兔时, GLP-1ELP 具有长的半寿期约 20 小时, 当皮下给予时约 24 小时。

[0033] 图 16 图示 GLP-1-ELP 在糖尿病小鼠的持续血糖控制。

[0034] 发明详述

[0035] 本发明提供包含弹性蛋白样肽 (ELP) (“ELP 成分”) 和治疗性成分的治疗剂。治疗成分可选自表 1 (例如选自表 1 所列的治疗性蛋白质或其功能部分或功能类似物)。在某些实施方案中, 治疗成分是 GLP-1 受体激动剂, 例如 GLP-1 或毒蜥外泌肽 -4, 或可以是胰岛素、因子 VII/VIIa 或其功能类似物。ELP 成分含有与弹性蛋白序列有关或来源于弹性蛋白

序列的结构单元,其提供某些治疗优势,例如治疗成分相对更好的持续性、稳定性、溶解度、生物利用度、半寿期和 / 或生物作用。根据例如治疗成分的未融合或未缀合对应物来确定这类性质。本发明还提供编码本发明的治疗剂的多核苷酸,以及治疗或预防某些生物学病症的方法,包括表 1 所列的优选适应症,并且尤其包括糖尿病(例如 I 型和 II 型糖尿病)、高血糖症、流血(bleeding)、血友病和出血(hemorrhage)等。

[0036] 为了便于接下来的论述,下面给出在论述中出现的某些术语的定义。

[0037] 本文使用的术语“治疗剂”或“治疗成分”是指能够在体内和 / 或体外诱导生物效应的药剂或成分。生物效应可用于治疗和 / 或预防受治疗者或患者的病症、障碍或疾病。

[0038] 本文使用的术语“偶联”是指特定成分或者彼此直接共价结合(例如通过化学缀合或重组融合技术),或者通过一个或多个间插部分(例如桥连基、间隔基或接头)彼此间接共价连接(例如通过化学缀合或重组融合技术)。

[0039] 本文使用的“半寿期”(一般是指体内半寿期或循环半寿期)是活性剂的生物活性减少 50%所需要的时间。术语“半寿期”不同于“持续性”,后者是指活性剂在机体内的总的持续时间;其也不同于“清除率”,“清除率”为与半寿期和持续性的数值可能相关或不相关的动力学变量。

[0040] 术语“功能类似物”是指这样的蛋白质:其是天然蛋白质的活性类似物(例如化学类似物或蛋白质类似物)、衍生物、片段、截短同工型等。例如,功能类似物可以是表 1 所列的治疗性蛋白质的功能类似物,或者可以是 GLP-1 受体激动剂(例如 GLP-1、毒蜥外泌肽)、胰岛素或因子 VII/VIIa 的功能类似物。当多肽保持相应的天然多肽的一些或全部生物活性(活性体内或者体外一种或多种指示性的测定法测定)时,该多肽是有活性的。测定活性的、某些治疗性蛋白质的示例性活性测定法见表 1。此外,本文其它部分详细描述了 GLP-1 受体激动剂、胰岛素和因子 VII/VIIa 的这类生物活性及测定给定分子是否是“功能类似物”的测定法。

[0041] 本文使用的术语“天然(的)”当用来指氨基酸序列时,是指天然存在的蛋白质的氨基酸序列。

[0042] 本文使用的术语“间隔基”是指可插入 ELP 成分和治疗成分之间的任何部分、肽或其它化学实体。例如,间隔基可以是在一端与 ELP 成分共价结合且在另一端与治疗成分共价结合的二价基团。因此,治疗剂可包括不会妨碍所述药剂的预期目标功效的其它化学结构。例如,间隔基可以是提供控制药剂的药代动力学特征的蛋白酶敏感性间隔基部分,或间隔基可以是蛋白酶抗性部分。

[0043] 治疗成分和 ELP 成分可以任何合适的共价方式(包括化学偶联和重组技术)彼此偶联,使得治疗剂有效用于其预期目的,并使得存在的 ELP 成分在一些功能、治疗或生理方面强化治疗成分。例如,ELP 偶联的治疗成分可提高例如其生物利用度、生物不可利用度、治疗有效量、生物作用、制剂相容性、对蛋白酶解或其它降解方式的抗性、溶解度、半寿期或给药后在机体内的持续性的其它测量值、给药后从机体排除的清除率等。例如,可根据相应的未缀合或未融合对应治疗药来测定这类加强作用(例如根据天然 GLP-1、毒蜥外泌肽、胰岛素或因子 VII/VIIa 或表 1 所列治疗性蛋白质来测定)。

[0044] 在一些实施方案中,本发明的治疗剂以可溶性形式在机体内循环或存在,并逃避肾滤过从而以活性形式保持在机体内。在一些实施方案中,本发明治疗剂的分子量小于普

遍公认的肾滤过截止值,例如小于约 60kD,或者,在一些实施方案中小于约 55、50、45、40、30 或 20kDa,并且在机体内的持续时间比未偶联的(例如未融合的或未缀合的)治疗剂对应物长至少 2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、10 倍、20 倍或 100 倍。

[0045] 每分子的 ELP 和 / 或治疗成分的数目及其在分子内的相应位置在本发明的实施方案可以不同。例如,在其中药剂是重组融合物的实施方案中,至少一个 ELP 成分可位于 N 端和 C 端的一端或两端。当 ELP 成分位于融合物的 N 端和 C 端两端时,ELP 成分邻接治疗成分。或者,治疗成分可位于 N 端和 C 端的任一端或两端。当治疗成分在 N 端和 C 端两端时,治疗成分邻接 ELP 成分。在进一步的实施方案中,不同的治疗成分位于分子的 N 端和 C 端。正如本文详细论述的一样,在某些实施方案中,可通过蛋白酶解分隔 ELP 和治疗成分的间隔基部分而释放这类治疗成分。在某些实施方案中,治疗成分在融合状态下可能是无活性的,而在蛋白酶解由 ELP 成分释放时变得有活性。或者,治疗成分在融合状态下保持活性,使得不必为了生物活性而对治疗剂进行蛋白酶解处理。

[0046] 当作为重组融合物制备时,可通过已知的重组表达技术制备治疗剂。例如,为了重组产生治疗剂,将编码嵌合基因的核酸序列与合适的启动子序列有效连接,使得编码这类融合蛋白的核酸序列可以在宿主细胞内转录和 / 或翻译成所需要的融合蛋白。优选的启动子是用于在大肠杆菌 (*E. coli*) 内表达的启动子,例如 T7 启动子。可以使用任何常用的表达系统,包括真核或原核系统。具体实例包括酵母(例如酵母菌 (*Saccharomyces* spp.)、毕赤酵母 (*Pichia* spp.))、杆状病毒、哺乳动物和细菌系统(例如大肠杆菌)和柄杆菌属 (*Caulobacter*)。

[0047] 在下面各节中将更详尽地描述本发明的各个方面和实施方案。

[0048] 弹性蛋白样肽 (ELP) 成分

[0049] 本发明的治疗剂可包含一种或多种 ELP 成分。ELP 成分包含与弹性蛋白有关或来源于弹性蛋白的结构单元或序列,或者由与弹性蛋白有关或来源于弹性蛋白的结构单元或序列组成。这类序列可用于在以下的一个或多个方面改进治疗性蛋白质例如表 1 所列的治疗性蛋白质以及 GLP-1 受体激动剂(例如 GLP-1 或毒蜥外泌肽 -4)、胰岛素和因子 VII/VIIa 的性质:生物利用度、治疗有效量、生物作用、制剂相容性、对蛋白酶解的抗性、溶解度、半寿期或给药后在机体内的持久性的其它测量值和 / 或从机体排除的清除率。

[0050] ELP 成分由 3 个至约 20 个氨基酸的结构单元构建,或者在一些实施方案中,由 4 个至 10 个氨基酸构建,例如 5 个或 6 个氨基酸。在具体的 ELP 成分中,各个结构单元的长度可以不同或者相同。在某些实施方案中,ELP 成分由重复性结构单元的聚四肽、聚五肽、聚六肽、聚七肽、聚八肽和聚九肽基序构建。示例性结构单元包括由 SEQ ID NO:1-12 定义的单元(见下文),其可用作重复性结构单元,包括串联重复单元,或者可用于某些组合以产生有效改进治疗成分的性质的 ELP。因此,ELP 成分可包含以下单元或者基本由以下单元组成:选自如下定义的 SEQ ID NO:1-12 的结构单元。

[0051] 包含这类结构单元的 ELP 成分可以是不同大小。例如,ELP 成分可包含以下单元或者基本由以下单元组成:约 10- 约 500 个结构单元,或者在某些实施方案中约 15- 约 150 个结构单元,或者在某些实施方案中约 20- 约 100 个结构单元,或约 50- 约 90 个结构单元,包括由 SEQ ID NO:1-12 定义的一个单元或单元的组合。因此,ELP 成分的长度为约 50- 约 2000 个氨基酸残基,或约 100- 约 600 个氨基酸残基,或约 200- 约 500 个氨基酸残基,或约

200- 约 400 个氨基酸残基。

[0052] 在一些实施方案中, ELP 成分(或在某些情况下为治疗剂)的大小小于约 65kDa, 或小于约 60kDa, 或小于约 55kDa, 或小于约 50kDa, 或小于约 40kDa, 或小于约 30 或 25kDa。已经开发出延长蛋白质和肽的半寿期以改进治疗用途的三种主要血液蛋白质即人血清白蛋白(HSA)、运铁蛋白(Tf)和 IgG 或其糖基化形式的 IgG 的 Fc 部分。这些分子的长度分别为 585、679 和 480 个氨基酸, 分子量为约 66、77 和约 75kDa(包括糖基化)。它们各为球状且相对致密。这些分子的半寿期取决于多种因素, 包括电荷分布、通过新生 Fc 受体(FcRn)(HSA 和 Fc)的分子拯救或通过 Tf 受体(TfR)的 Tf 循环及防止经肾小球滤过的分子大小。HSA 略低于普遍认可的经肾滤过的截止值(约 70kDa), 但其电荷分布有助于防止这一点。可以预期, 为了实现与用 HSA、Tf 和 Fc 实现的相同数量级的半寿期延长, 至少这一分子量范围的蛋白质可能是必需或需要的, 即超过 550 个氨基酸和超过 65kDa。然而, 与 HSA、Tf 和 Fc 相比, 氨基酸数目少(例如约 300-400 的范围)且 30-40kDa 左右的 ELP 的半寿期却可具有与 HSA、Tf 和 Fc 相当或超过 HSA、Tf 和 Fc 的半寿期。

[0053] 在一些实施方案中, 未转变状态下的 ELP 成分可具有伸展的相对非结构化和非球状的形式, 因此, 与 HSA、Tf 和 Fc 相比, 这类分子可具有大的膨胀结构, 使得可逃避肾滤过。在这类实施方案中, 本发明的治疗剂的分子量小于普遍公认的通过肾滤过截止值, 例如小于约 60kD, 或者在一些实施方案中小于约 55、50、45、40、30 或 25kDa, 并且在机体内的持续时间比未偶联的(例如未融合的或未缀合的)治疗剂对应物的长至少 2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、10 倍、20 倍或 100 倍。

[0054] 在某些实施方案中, ELP 成分进行可逆的逆相变。也就是说, ELP 成分在结构上是无序的, 且在转变温度(Tt)以下极溶于水, 但当温度升至 Tt 以上时具有急剧的(2-3℃范围)无序-有序相变, 导致 ELP 成分去溶剂化和聚集。例如, ELP 当达到充分大小时形成不溶性聚合物, 这可容易地通过离心从溶液中除去和分离。这类相变是可逆的, 当温度再次回到 ELP 的 Tt 以下时, 分离的不溶性 ELP 可完全再溶于缓冲溶液中。因此, 在一些实施方案中, 可以采用逆转变循环方法, 例如利用治疗剂依赖温度的溶解度, 或将盐加入培养基中, 从其它污染蛋白质中分离出高纯度的本发明的治疗剂。可采用连续的逆相变循环来实现高纯度。除温度和离子强度以外, 用于调节治疗剂逆转变的其它环境变量包括 pH、加入无机和有机溶质和溶剂、侧链离子化或化学修饰和压力。

[0055] 在某些实施方案中, ELP 成分不进行可逆的逆相变, 或者不在生物学上相关的 Tt 时进行这类转变, 因此, 分子的生物性质和/或生理性质的改进(如本文其它部分所述)可以完全独立于或基本上独立于任何相变性质。而且, 这类相变性质可提供例如与这类分子的回收和纯化有关的其它实用优势。

[0056] 在某些实施方案中, ELP 成分由包括但不限于以下的结构单元构成:

[0057] (a) 四肽 Val-Pro-Gly-Gly, 即 VPGG (SEQ ID NO :1);

[0058] (b) 四肽 Ile-Pro-Gly-Gly, 即 IPGG (SEQ ID NO :2);

[0059] (c) 五肽 Val-Pro-Gly-X-Gly (SEQ ID NO :3), 即 VPGXG, 其中 X 为任何天然或非天然的氨基酸残基, 且其中 X 任选在聚合或寡聚重复序列中不同;

[0060] (d) 五肽 Ala-Val-Gly-Val-Pro, 即 AVGVP (SEQ ID NO :4);

[0061] (e) 五肽 Ile-Pro-Gly-X-Gly, 即 IPGXG (SEQ ID NO :5), 其中 X 为任何天然或非天

然的氨基酸残基,且其中 X 任选在聚合或寡聚重复序列中不同;

[0062] (e) 五肽 Ile-Pro-Gly-Val-Gly,即 IPGVG (SEQ ID NO :6);

[0063] (f) 五肽 Leu-Pro-Gly-X-Gly,即 LPGXG (SEQ ID NO :7),其中 X 为任何天然或非天然的氨基酸残基,且其中 X 任选在聚合或寡聚重复序列中不同;

[0064] (g) 五肽 Leu-Pro-Gly-Val-Gly,即 LPGVG (SEQ ID NO :8);

[0065] (h) 六肽 Val-Ala-Pro-Gly-Val-Gly,即 VAPGVG (SEQ ID NO :9);

[0066] (I) 八肽 Gly-Val-Gly-Val-Pro-Gly-Val-Gly,即 GVGVPGVG (SEQ ID NO :10);

[0067] (J) 九肽 Val-Pro-Gly-Phe-Gly-Val-Gly-Ala-Gly,即 VPGFGVGAG (SEQ ID NO :11);
和

[0068] (K) 九肽 Val-Pro-Gly-Val-Gly-Val-Pro-Gly-Gly,即 VPGVGVPGG (SEQ ID NO :12)。

[0069] 由 SEQ ID NO :1-12 定义的这类结构单元可形成结构重复单元,或者可组合使用形成本发明的 ELP 成分。在一些实施方案中,ELP 成分完全 (或几乎完全) 由选自 SEQ ID NO :1-12 的一个结构单元或其组合 (例如 2、3 或 4 个) 构成。在其它实施方案中,至少 75%,或至少 80%,或至少 90% 的 ELP 成分由选自 SEQ ID NO :1-12 的一个结构单元或其组合结构单元构成,其可以重复单元出现。

[0070] 在某些实施方案中,ELP 成分含有重复单元,包括五肽 Val-Pro-Gly-X-Gly (SEQ ID NO :3) 的串联重复单元,其中 X 如上定义,且就整个 ELP 成分 (其可包含 VPGXG (SEQ ID NO :3) 以外的结构单元) 而言,其中 Val-Pro-Gly-X-Gly (SEQ ID NO :3) 五肽单元占整个 ELP 成分的百分比大于约 75%,或大于约 85%,或大于约 95%。ELP 成分可含有具有 SEQ ID NO :3 五肽的 5-15 个单元重复 (例如约 10 个单元重复) 的基序,其客体残基 (guest residue) X 可在至少 2 个或至少 3 个单元中不同。客体残基可独立选自例如氨基酸 V、I、L、A、G 和 W,并且可以对客体残基进行选择以保持所需要的逆相变性质。重复基序本身可以重复例如约 5 次 - 约 12 次,例如约 8-10 次,以产生示例性的 ELP 成分。当然,本段落所描述的 ELP 成分由 SEQ ID NO :1-12 定义的结构单元中的任意一种或其组合构建。

[0071] 在一些实施方案中,ELP 成分可包括 β 转角结构。适于产生 β 转角结构的示例性肽序列披露于国际专利申请 PCT/US96/05186,其通过引用其整体结合到本文中。例如,可以改变弹性蛋白五肽序列 VPGXG (SEQ ID NO :3) 的第四个残基 (X) 而不破坏 β 转角的形成。或者,ELP 成分可以没有 β 转角,或者具有不同的构象和 / 或折叠性质。

[0072] 在某些实施方案中,ELP 成分包括五肽 VPGXG (SEQ ID NO :3) 的聚合或寡聚重复序列,其中客体残基 X 为任何氨基酸。X 可以为天然或非天然的氨基酸。在一些实施方案中,X 选自丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸和缬氨酸。在一些实施方案中,X 是脯氨酸或半胱氨酸以外的天然氨基酸。

[0073] 客体残基 X (例如就 SEQ ID NO :3 而言,或其它 ELP 结构单元) 可以是 非典型 (非遗传编码) 氨基酸。非典型氨基酸的实例包括:常见氨基酸的 D- 异构体、2,4- 二氨基丁酸、 α - 氨基异丁酸、A- 氨基丁酸、Abu、2- 氨基丁酸、 γ -Abu、 ϵ -Ahx、6- 氨基己酸、Aib、2- 氨基异丁酸、3- 氨基丙酸、鸟氨酸、正亮氨酸、正缬氨酸、羟脯氨酸、肌氨酸、瓜氨酸、高瓜氨酸、半胱磺酸、叔丁基甘氨酸、叔丁基丙氨酸、苯甘氨酸、环己基丙氨酸、 β - 丙氨酸、氟 - 氨基酸、设计的 (designer) 氨基酸例如 β - 甲基氨基酸、C α - 甲基氨基酸、N α - 甲基氨基酸和常用

的氨基酸类似物。

[0074] X 的选择在各 ELP 结构单元（例如本文定义的具有客体残基 X 的各结构单元）中是独立的。例如，对于各结构单元，X 可独立选取带正电荷侧链的氨基酸、具有带负电荷侧链的氨基酸或具有中性侧链的氨基酸，包括在一些实施方案中为疏水侧链的氨基酸。

[0075] 在另一些实施方案中，ELP 成分可包括五肽 VPGXG (SEQ ID NO :3)、IPGXG (SEQ ID NO :5) 或 LPGXG (SEQ ID NO :7) 或其组合的聚合或寡聚重复序列，其中 X 如上定义。

[0076] 在各个实施方案中，ELP 序列的结构单元，或在某些情况下为聚合或寡聚重复序列，可被不会破坏分子整体作用的一个或多个氨基酸残基分隔开来，其为所述治疗成分提供某些改进。在某些实施方案中，这样的—个或多个氨基酸也不会破坏或明显影响 ELP 成分的相变性质（与缺乏这类—个或多个氨基酸相比）。

[0077] 在各个重复序列中，X 是独立选择的。所得 ELP 成分的结构可用符号 $ELPk[X_iY_j-n]$ 表示，其中 k 是指特定的 ELP 重复单元，括号内的大写字母是单字母氨基酸代码，其相应的下标是指结构单元中各个客体残基 X（适用的话）的相对比，n 是指多个结构重复中 ELP 的总长度。例如， $ELP1[V_5A_2G_3-10]$ 是指含有五肽 VPGXG (SEQ ID NO :3) 的 10 个重复单元的 ELP 成分，其中 X 为缬氨酸、丙氨酸和甘氨酸，相对比为 5 : 2 : 3； $ELP1[K_1V_2F_1-4]$ 是指含有五肽 VPGXG (SEQ ID NO :3) 的 4 个重复单元的 ELP 成分，其中 X 为赖氨酸、缬氨酸和苯丙氨酸，相对比为 1 : 2 : 1； $ELP1[K_1V_7F_1-9]$ 是指含有五肽 VPGXG (SEQ ID NO :3) 的 9 个重复单元的多肽，其中 X 为赖氨酸、缬氨酸和苯丙氨酸，相对比为 1 : 7 : 1； $ELP1[V-5]$ 是指含有五肽 VPGXG (SEQ ID NO :3) 的 5 个重复单元的多肽，其中 X 全为缬氨酸； $ELP1[V-20]$ 是指含有五肽 VPGXG (SEQ ID NO :3) 的 20 个重复单元的多肽，其中 X 全为缬氨酸； $ELP2[5]$ 是指含有五肽 AVGVP (SEQ ID NO :4) 的 5 个重复单元的多肽； $ELP3[V-5]$ 是指含有五肽 IPGXG (SEQ ID NO :5) 的 5 个重复单元的多肽，其中 X 全为缬氨酸； $ELP4[V-5]$ 是指含有五肽 LPGXG (SEQ ID NO :7) 的 5 个重复单元的多肽，其中 X 全为缬氨酸。本段落描述的这类 ELP 成分可与本发明联用以增强治疗成分的治疗性质。

[0078] 此外， T_t 随客体残基的疏水性而变化。因此，通过改变客体残基本身 (identity) 及其克分子数，可以合成在 0-100℃ 范围内能够逆转变的 ELP。因此，可通过在 ELP 序列中掺入较大的疏水客体残基来降低给定 ELP 长度的 T_t 。合适的疏水客体残基的实例包括缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、苯丙氨酸、色氨酸和甲硫氨酸。还可以使用中等疏水性的酪氨酸。相反，可通过掺入例如选自以下的残基来提高 T_t ：谷氨酸、半胱氨酸、赖氨酸、天冬氨酸、丙氨酸、天冬酰胺、丝氨酸、苏氨酸、甘氨酸、精氨酸和谷氨酰胺；优选选自丙氨酸、丝氨酸、苏氨酸和谷氨酸。

[0079] 在一些实施方案中，选择或设计 ELP 成分以提供 T_t 范围约 10℃ - 约 80℃，例如约 35℃ - 约 60℃，或约 38℃ - 约 45℃。在一些实施方案中， T_t 大于约 40℃ 或大于约 42℃，或大于约 45℃，或大于约 50℃。在一些实施方案中，转变温度超过受治疗者或患者的体温（例如 > 37℃），从而在体内保持可溶性，或者在其它实施方案中， T_t 低于体温（例如 < 37℃）以提供替代性优势，例如体内药物库形成用于治疗剂的缓释。

[0080] 可通过改变 ELP 链长来改变 ELP 成分的 T_t ，因为 T_t 一般随 MW 降低而提高。对于分子量 > 100,000 的多肽，由 Urry 等人开发的疏水标度 (PCT/US96/05186，通过引用其整体结合到本文中) 优选用于预测特定 ELP 序列的 T_t 近似值。然而，在一些实施方案中，可

通过在 ELP 序列中掺入大量的疏水客体残基（例如具有疏水侧链的氨基酸残基）来保持相对较短的 ELP 成分长度，而同时保持目标 T_t 。对于分子量 $< 100,000$ 的多肽，可通过下列二次方程式预测或确定 T_t ： $T_t = M_0 + M_1X + M_2X^2$ ，其中 X 为融合蛋白的 MW， $M_0 = 116.21$ ； $M_1 = -1.7499$ ； $M_2 = 0.010349$ 。

[0081] ELP 成分的 T_t 以及由此与治疗成分偶联的 ELP 成分的 T_t 在受客体残基 X 的本身 (identity) 和疏水性影响的同时，分子的其它性质也可能会受到影响。这类性质包括但不限于分子的溶解度、生物利用度、持久性和半寿期。

[0082] 如 PCT/US2007/077767 (以 WO 2008/030968 公布) 所述 (其通过引用其整体结合到本文中)，ELP 偶联的治疗成分可保持治疗成分的生物活性。此外，ELP 本身可具有长的半寿期。因此，本发明的 ELP 成分大大延长 (例如在具体实施方案中大于 10%、20%、30%、50%、100%、200%、500% 或以上) 与之缀合的治疗成分的半寿期。与治疗成分游离 (未缀合或未融合) 形式的半寿期相比较来确定这类半寿期 (或者在一些实施方案中为持久性或清除率)。此外，当体内给予时，ELP 可靶向高血容量器官，因此，ELP 可在机体内分配，从而在身体的不同器官或部位中提供预定的所需要的体内分布，或提供所需要的治疗剂的选择性或靶向性。总之，本发明设计了体内给予或产生延长半寿期 (例如循环半寿期) 的治疗剂的活性组合，包括本文所述的其它潜在益处。

[0083] 因此，本发明提供用于治疗 (体内) 用途的各种药物，其中治疗成分具有生物活性。这类治疗成分包括表 1 所列的治疗成分 (例如全长或功能部分或其功能类似物)，以及 GLP-1 受体激动剂 (例如 GLP-1 或毒蜥外泌肽 -4)、胰岛素或因子 VII/VIIa 及其功能类似物。下面将详细描述这类治疗成分的结构和活性。在治疗剂的一些形式中，治疗成分与 ELP 成分的偶联通过直接共价结合或间接 (通过合适的间隔基) 结合来实现 (如本文其它部分所述)。此外，治疗成分和 ELP 成分可以任何合适的方式 (包括所述彼此直接或间接共价结合) 结构性排列。

[0084] 胰高血糖素样肽 (GLP)-1 受体激动剂

[0085] 在本发明的某些实施方案中，治疗剂包含与 GLP-1 受体激动剂 (例如 GLP-1、毒蜥外泌肽 -4 或其功能类似物) 融合或缀合的 ELP 成分。

[0086] 人 GLP-1 是 37 个氨基酸残基的肽，来源于在回肠远端的 L 细胞、胰腺和脑中合成的前胰高血糖素原 (Preproglucagon)。主要在 L 细胞中加工前 胰高血糖素原得到 GLP-1 (7-36) 酰胺、GLP-1 (7-37) 和 GLP-2。采用一个简单体系描述该肽的片段和类似物。例如， $\text{Gly}^8\text{-GLP-1 (7-37)}$ 是指通过缺失第 1-6 号氨基酸残基并用 Gly 取代 8 位的天然氨基酸残基 (Ala) 而从 GLP-1 得到 GLP-1 片段。同样， $\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-十四烷酰基})\text{-GLP-1 (7-37)}$ 是指其中 34 位 Lys 残基的 ϵ -氨基被十四烷酰基化的 GLP-1 (7-37)。当在本文中提及 C 端延伸的 GLP-1 类似物时，38 位的氨基酸残基为 Arg，除非另有说明，39 位的任选氨基酸残基同样为 Arg，除非另有说明，且 40 位的任选氨基酸残基为 Asp，除非另有说明。同样，如果 C 端延伸的类似物在 41、42、43、44 或 45 位上延伸，则这种延伸的氨基酸序列与人前胰高血糖素原中的相应序列一样，除非另有说明。

[0087] GLP-1 的母体肽胰高血糖素原 (PG) 具有产生取决于组织来源的、不同肽产物的若干切割位点，包括胰腺中的胰高血糖素 (PG[32-62]) 和 GLP-1[7-36] NH_2 (PG[72-107]) 和肠 L 细胞中的 GLP-1[7-37] (PG[78-108]) 和 GLP-1[7-36] NH_2 (PG[78-107])，其中 GLP-1[7-36]

NH₂(78-107PG) 是主要产物。本发明的 GLP-1 成分可以是胰高血糖素原 (proglucagon) 的任何生物活性产物或衍生物或其功能类似物, 包括: GLP-1 (1-35)、GLP-1 (1-36)、GLP-1 (1-36) 酰胺、GLP-1 (1-37)、GLP-1 (1-38)、GLP-1 (1-39)、GLP-1 (1-40)、GLP-1 (1-41)、GLP-1 (7-35)、GLP-1 (7-36)、GLP-1 (7-36) 酰胺、GLP-1 (7-37)、GLP-1 (7-38)、GLP-1 (7-39)、GLP-1 (7-40) 和 GLP-1 (7-41) 或上述的类似物。在一些实施方案中, GLP-1 成分一般可表示为 GLP-1 (A-B), 其中 A 是 1-7 的整数, 而 B 是 38-45 的整数, 任选具有如下定义的一个或多个氨基酸取代。

[0088] 综上所述, 在肠 L 细胞中加工后, GLP-1 释放到循环中, 进餐后最为显著。GLP-1 的血浆浓度从约 15pmol/L 的空腹水平升至 40pmol/L 的餐后峰值水平。对于特定血浆葡萄糖浓度的上升, 口服给予葡萄糖的血浆胰岛素水平与静脉内给予相比升高约 3 倍 (Kreymann 等, 1987, Lancet 2 (8571): 1300-4)。这种胰岛素释放的饮食性提高, 称为肠降血糖素效应, 主要是体液性的, 而且目前认为 GLP-1 是人最有效的生理肠降血糖素。GLP-1 通过与已知在胰 β 细胞表达的 GLP-1 受体结合而介导胰岛素产生。除促胰岛素作用以外, GLP-1 还抑制胰高血糖素分泌, 延缓胃排空 (Wettergen 等, 1993, Dig Dis Sci 38: 665-73), 并可促进外周葡萄糖清除 (D' Alessio 等, 1994, J. Clin Invest 93: 2293-6)。

[0089] 综合作用赋予 GLP-1 优于当前用于治疗非胰岛素依赖性糖尿病 (NIDDM) 的其它药剂的独特的治疗优势。首先, 单次皮下剂量的 GLP-1 可使 NIDDM 患者的餐后葡萄糖水平完全正常化 (Gutniak 等, 1994, Diabetes Care 17: 1039-44)。可通过增加胰岛素释放和通过降低胰高血糖素分泌两者介导这种作用。其次, GLP-1 的静脉内输注可延缓 NIDDM 患者的餐后胃排空 (Williams 等, 1996, J. Clin Endo Metab 81: 327-32)。第三, 与磺酰脲不同, GLP-1 的促胰岛素作用依赖于血浆葡萄糖浓度 (Holz 等, 1993, Nature 361: 362-5)。因此, 在低血浆葡萄糖浓度时 GLP-1 介导的胰岛素释放的丧失防止严重低血糖。

[0090] 当给予健康受试者时, GLP-1 有效地影响血糖水平以及胰岛素和胰高血糖素浓度 (Orskov, 1992, Diabetologia 35: 701-11), 这是葡萄糖依赖性的作用 (Weir 等, 1989, Diabetes 38: 338-342)。此外, 在糖尿病患者中也是有效的 (Gutniak, M., 1992, N. Engl J Med 226: 1316-22), 能使 2 型糖尿病患者的血液葡萄糖水平正常化, 并改善 1 型患者的血糖控制 (Nauck 等, 1993, Diabetologia 36: 741-4; Creutzfeldt 等, 1996, Diabetes Care 19: 580-6)。

[0091] 然而, GLP-1 是代谢不稳定的, 体内血浆半寿期 ($t_{1/2}$) 仅 1-2 分钟。此外, 外部给予的 GLP-1 也快速降解 (Deacon 等, 1995, Diabetes 44: 1126-31)。这种代谢不稳定性限制了天然 GLP-1 的治疗潜力。

[0092] GLP-1 [7-36]NH₂ 具有下列氨基酸序列: HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLKGR (SEQ ID NO: 13), 其可用作本发明的 GLP-1 成分。或者, GLP-1 成分可在第 2 位含有甘氨酸 (G), 例如序列 HEGTFTSDVS SYLEGQAAKEFIAWLKGR (SEQ ID NO: 17)。GLP-1 成分可以是例如公开于 US 2007/0041951 的 GLP-1 的生物活性片段, 其通过引用其整体结合到本文中。GLP-1 的其它片段和修饰序列是本领域已知的 (美国专利号 5, 614, 492、美国专利号 5, 545, 618、欧洲专利申请公布号 EP 0658568 A1、WO 93/25579, 其均通过引用其整体结合到本文中)。这类片段和修饰序列可与本发明的成分和下面描述的成分联用。

[0093] GLP-1 的某些结构及功能类似物是从大毒蜥 (钝尾毒蜥 (Heloderma suspectum) 和

蛛毒蜥 (*Heloderma horridum*) 毒液中分离的, 并已显示出临床效用。这类分子可用于本发明。具体地讲, 毒蜥外泌肽 -4 是从钝尾毒蜥毒液分离的 39 个氨基酸残基肽, 与人 GLP-1 有约 52% 同源性。毒蜥外泌肽 -4 是刺激胰岛素释放从而降低血液葡萄糖水平的有效的 GLP-1 受体激动剂。毒蜥外泌肽 -4 具有下列氨基酸序列: HEGTFTSDLSKQMEEEAVRLF EW LKNGGPSSG APPPS (SEQ ID NO: 14)。称为艾塞那肽 (商品名 **Byetta®**) 的一种毒蜥外泌肽 -4 的合成形式已获准用于治疗 2 型糖尿病。虽然艾塞那肽在结构上类似于天然 GLP-1, 但在注射后具有较长的半寿期。

[0094] 虽然艾塞那肽本身具有降低血液葡萄糖水平的能力, 但是它也可与例如二甲双胍、噻唑烷二酮 (thiozolidinedione)、磺酰脲等其它药物和 / 或胰岛素组合以改善葡萄糖控制。使用预灌装注射笔式装置, 一天两次通过皮下注射给予艾塞那肽。人对艾塞那肽的反应通常包括改进最初的内源胰岛素快速释放, 增加 β 细胞生长和复制, 抑制胰腺胰高血糖素释放, 延缓胃排空和降低食欲 — 均起到降低血液葡萄糖的作用。与磺酰脲和美格列奈 (meglitinides) 不同, 艾塞那肽仅在葡萄糖存在时增加胰岛素合成和分泌, 从而降低低血糖的风险。尽管艾塞那肽有治疗效用, 但它具有某些不良特征, 包括一天注射两次、胃肠副作用和类似于天然 GLP-1 的相对较短的半寿期 (即 2 小时左右)。

[0095] GLP-1 和毒蜥外泌肽 -4 的各种功能类似物是已知的, 且可用于本发明。这些功能类似物包括利拉鲁肽 (liraglutide) (Novo Nordisk, W098/008871)、R1583/taspoglutide (Roche, W000/034331)、CJC-1131 (ConjuChem, W000/069911)、ZP-10/AVE0010 (Zealand Pharma, Sanofi-Aventis, W001/004156) 和 LY548806 (Eli Lilly, W003/018516)。

[0096] 利拉鲁肽, 亦称 NN2211, 是设计为一天注射一次的 GLP-1 受体激动剂类似物 (Harder 等, 2004, Diabetes Care 27:1915-21)。在许多研究中, 在 2 型糖尿病患者中测试了利拉鲁肽, 已证实具有不同有效持续时间。在 — 项研究中, 在用利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病患者 1 周后, 治疗改善了血糖控制, 改进了 β 细胞功能, 并降低了内源葡萄糖释放 (Degen 等, 2004, Diabetes 53:1187-94)。在类似研究中, 8 周 0.6mg 利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病患者与使用安慰剂的患者相比显著改善了血糖控制又没有增加体重 (Harder 等, 2004, Diabetes Care 27:1915-21)。

[0097] 因此, 在某些实施方案中, 本发明的 GLP-1 受体激动剂与 W098/008871 (其通过引用其整体结合到本文中) 中披露的一样。除相对于天然 GLP-1 有 1、2 或更多个氨基酸取代以外, GLP-1 受体激动剂还可具有至少一个亲脂取代基。例如, 亲脂取代基可以是选自 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CO}-$ 的酰基, 其中 n 为 4-38 的整数, 例如 4-24 的整数。亲脂取代基可以是直链或支链烷基或脂肪酸的酰基 (例如参见 W098/008871, 其通过引用结合到本文中)。

[0098] 在某些实施方案中, GLP-1 成分为 $\text{Arg}^{26}\text{-GLP-1 (7-37)}$ 、 $\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1 (7-37)}$ 、 $\text{Lys}^{36}\text{-GLP-1 (7-37)}$ 、 $\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{36}\text{-GLP-1 (7-37)}$ 、 $\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{38}\text{-GLP-1 (7-38)}$ 、 $\text{Arg}^{28,34}\text{Lys}^{39}\text{-GLP-1 (7-39)}$ 、 $\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{40}\text{-GLP-1 (7-40)}$ 、 $\text{Arg}^{26}\text{Lys}^{36}\text{-GLP-1 (7-37)}$ 、 $\text{Arg}^{34}\text{Lys}^{36}\text{-GLP-1 (7-37)}$ 、 $\text{Arg}^{26}\text{Lys}^{39}\text{-GLP-1 (7-39)}$ 、 $\text{Arg}^{34}\text{Lys}^{40}\text{-GLP-1 (7-40)}$ 、 $\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{36,39}\text{-GLP-1 (7-39)}$ 、 $\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{36,40}\text{-GLP-1 (7-40)}$ 、 $\text{Gly}^8\text{Arg}^{26}\text{-GLP-1 (7-37)}$ 、 $\text{Gly}^8\text{Arg}^{34}\text{-GLP-1 (7-37)}$ 、 $\text{Gly}^8\text{Lys}^{38}\text{-GLP-1 (7-37)}$ 、 $\text{Gly}^8\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{36}\text{-GLP-1 (7-37)}$ 、 $\text{Gly}^8\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{39}\text{-GLP-1 (7-39)}$ 、 $\text{Gly}^8\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{40}\text{-GLP-1 (7-40)}$ 、 $\text{Gly}^8\text{Arg}^{26}\text{Lys}^{36}\text{-GLP-1 (7-37)}$ 、 Gly^8Arg

$^{34}\text{Lys}^{36}\text{-GLP-1 (7-37)}$ 、 $\text{Gly}^8\text{Arg}^{26}\text{Lys}^{39}\text{-GLP-1 (7-39)}$ 、 $\text{Gly}^8\text{Arg}^{34}\text{Lys}^{40}\text{-GLP-1 (7-40)}$ 、 $\text{Gly}^8\text{Arg}^{28,34}\text{Lys}^{36,39}\text{-GLP-1 (7-39)}$ 和 $\text{Gly}^8\text{Arg}^{26,34}\text{Lys}^{35,40}\text{-GLP-1 (7-40)}$ ，各自任选具有亲脂取代基。例如 GLP-1 受体激动剂可具有以下序列 / 结构 $\text{Arg}^{34}\text{Lys}^{26}\text{-(N-}\epsilon\text{-(}\gamma\text{-Glu(N-}\alpha\text{-十六酰基)))-GLP-1 (7-37)}$ 。

[0099] Taspoglutide, 亦称为 R1583 或 BIM 51077, 是在用二甲双胍治疗的 2 型糖尿病患者中已经证实改善血糖控制和降低体重的 GLP-1 受体激动剂 (摘要编号 A-1604, 2008 年 6 月 7 日, 68th American Diabetes Association Meeting (第 68 届美国糖尿病协会会议), San Francisco, CA)。

[0100] 因此, 在某些实施方案中, GLP-1 受体激动剂与 W000/034331 (其通过引用其整体结合到本文中) 中披露的一样。在某些示例性实施方案中, GLP-1 受体激动剂具有序列 $[\text{Aib}^{8,35}]\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$ (例如 taspoglutide), 其中 Aib 是 α -氨基异丁酸。

[0101] CJC-1131 是 GLP-1 类似物, 由 GLP-1 与反应性化学接头基团连接的 DPP-IV 抗性形式组成, 该接头基团可供 GLP-1 在皮下注射后与血清白蛋白形成不可逆的共价键 (Kim 等, 2003, Diabetes 52:751-9)。在 12 周的随机双盲安慰剂对照多中心研究中, CJC-1131 和二甲双胍治疗在降低 2 型糖尿病患者的空腹血液葡萄糖水平中是有效的 (Ratner 等, 摘要编号 10-OR, 2005 年 6 月 10-14 日, 第 65 届美国糖尿病协会会议 (65th American Diabetes Association Meeting), San Francisco, CA)。

[0102] 因此, 在某些实施方案中, GLP-1 受体激动剂与 W000/069911 (其通过引用其整体结合到本文中) 中披露的一样。在一些实施方案中, GLP-1 受体激动剂用反应基团修饰, 所述反应基团与血液成分中的氨基、羟基或巯基反应形成稳定的共价键。在某些实施方案中, GLP-1 受体激动剂用选自琥珀酰亚胺基和马来酰亚胺基的反应基团修饰。在某些示例性实施方案中, GLP-1 受体激动剂具有下列序列 / 结构: $\text{D-Ala}^8\text{Lys}^{37}\text{-(2-(2-(2-马来酰亚胺基丙酰胺基 (乙氧基) 乙氧基) 乙酰胺)))-GLP-1 (7-37)}$ (例如 CJC-1131)。

[0103] AVE0010, 亦称 ZP-10, 是可与本发明联用的 GLP-1 受体激动剂。在最近的双盲研究中, 用一天一次剂量的 AVE0010 治疗的患者显示 HbA1c 水平显著降低 (Ratner 等, 摘要编号 433-P, 第 68 届美国糖尿病协会会议 (68th American Diabetes Association Meeting), San Francisco, CA)。在研究结束时, 对于一天一次给药, 与安慰剂的 32% 相比, $\text{HbA1c} < 7\%$ 的患者的百分比范围为 47-69%。此外, AVE0010 治疗的患者显示体重和餐后血浆葡萄糖呈剂量依赖性降低。

[0104] 因此, 在某些实施方案中, GLP-1 受体激动剂与 W001/004156 (其通过引用其整体结合到本文中) 中披露的一样。例如, GLP-1 受体激动剂可具有以下序列:

[0105] HGEFTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPS SGAPPSKKKKKK-NH₂ (SEQ ID NO:18) (例如 AVE0010)。

[0106] LY548806 是设计成对二肽酶 - 肽基 IV (DPP-IV) 的蛋白酶解有抗性的 GLP-1 衍生物 (Jackson 等, 摘要编号 562, 2005 年 6 月 10-14 日, 第 65 届美国糖尿病协会会议 (65th American Diabetes Association Meeting), San Francisco, CA)。研究表明, 在高血糖症动物模型中, LY548806 在高血糖期引起血液葡萄糖水平显著降低 (Saha 等, 2006, J. Pharm. Exp. Ther. 316:1159-64)。此外, LY548806 显示引起胰岛素水平显著增加, 这与已知的作用机制一致, 即在高血糖症存在时刺激胰岛素释放。

[0107] 因此,在某些实施方案中, GLP-1 受体激动剂与 W003/018516 (其通过引用其整体结合到本文中) 中的披露的一样。在一些实施方案中,本发明的治疗剂包含 GLP-1 类似物,其中这类类似物或片段的主链在 8 位含有丙氨酸以外的氨基酸 (8 位类似物)。主链还可包括 L- 组氨酸、D- 组氨酸或组氨酸的修饰形式,例如脱氨基-组氨酸、2- 氨基-组氨酸、 β - 羟基-组氨酸、高组氨酸、 α - 氟甲基-组氨酸或在 7 位的 α - 甲基-组氨酸。在一些实施方案中,与天然 GLP-1 相应的氨基酸相比,这些 8 位类似物可在 12、16、18、19、20、22、25、27、30、33 和 37 位上含有一个或多个其它的变化。在其它实施方案中,与天然 GLP-1 相应的氨基酸相比,这些 8 位类似物可在 16、18、22、25 和 33 位含有一个或多个其它变化。在某些示例性实施方案中, GLP-1 受体激动剂具有以下序列: HVEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLIKGRG-OH (SEQ ID NO:19) (例如 LY548806)。

[0108] 因此,本发明提供包含弹性蛋白样肽 (ELP) 和 GLP-1 受体激动剂的治疗剂。例如,在某些实施方案中, GLP-1 受体激动剂是 GLP-1 (SEQ ID NO:13、17 或 59) 或其功能类似物。在其它实施方案中, GLP-1 受体激动剂是毒蜥外泌肽 -4 (SEQ ID NO:14) 或其功能类似物。GLP-1 或毒蜥外泌肽 -4 的这类功能类似物包括在 C 端截短 1-10 个氨基酸 (包括 1、2、3 或多达约 5 个氨基酸) 的功能片段 (对应于 SEQ ID NO:13、14、17 或 59)。这类功能类似物相对于天然序列 (例如 SEQ ID NOS 13、14 和 59) 可含有 1-10 个氨基酸插入、缺失和 / 或取代 (总体上),并且在每种情况下都保持肽的活性。例如, GLP-1 或毒蜥外泌肽 -4 的功能类似物相对于 SEQ ID NO:13、59 和 14 可具有 1 至约 3、4 或 5 个插入、缺失和 / 或取代 (总体上),并且在每种情况下都保持肽的活性。可采用任何可获得的测定法 (包括本文所述方法) 证实或测定这类活性。在这些或其它实施方案中, GLP-1 受体激动剂成分与天然序列 (SEQ ID NO:13、59 和 14) 有至少约 50%、75%、80%、85%、90% 或 95% 同一性。两个序列之间 (例如天然序列和功能类似物之间) 序列同一性的测定可采用任何比对工具完成,包括 Tatusova 等, Blast 2 sequences—a new tool for comparing protein and nucleotide sequences (Blast 2 序列—一种比较蛋白质和核苷酸序列的新型工具), FEMS Microbiol Lett. 174:247-250 (1999)。这类功能类似物还可包含其它化学修饰,例如本节描述的修饰和 / 或本领域已知的其它修饰。

[0109] 在某些实施方案中, GLP1-ELP 融合物具有本文列举的序列 SEQ ID NO:54 和 56。当加工时,这类融合蛋白的成熟形式将以 GLP 的 His⁷ 开始。

[0110] 另一方面,本发明提供用于治疗或预防以下疾病的方法: 2 型糖尿病、葡萄糖耐量减低、1 型糖尿病、高血糖症、肥胖症、暴食症、贪食症、高血压、X 综合征、血脂异常、认知障碍、动脉粥样硬化、非脂肪肝病、心肌梗死、冠心病和其它心血管疾病。所述方法包括给予需要这类治疗的患者包含弹性蛋白样肽 (ELP) 和 GLP-1 受体激动剂的治疗剂 (如上所述)。在这些或其它实施方案中,本发明提供用于减少食物摄取、降低 β 细胞凋亡、增加 β 细胞功能和 β 细胞量和 / 或用于恢复 β 细胞的葡萄糖敏感性的方法。患者一般可为人或非人类动物患者 (例如狗、猫、牛或马)。优选患者为人。

[0111] 用本发明的 ELP/GLP-1 受体激动剂化合物的治疗还可与一种或多种药理活性物质组合,例如选自抗糖尿病药、抗肥胖症药、食欲调节药、抗高血压药、用于治疗和 / 或预防由糖尿病引起或与糖尿病有关的并发症的药物以及用于治疗和 / 或预防由肥胖症引起或与肥胖症有关的并发症和障碍的药物。在本文中,表述“抗糖尿病药”包括用于治疗和 / 或

预防胰岛素抵抗和其中胰岛素抵抗是病理生理机制的疾病的化合物。

[0112] GLP-1 或毒蜥外泌肽 -4 类似物,或 GLP-1 受体激动剂 /ELP 化合物结合 GLP-1 受体的能力可通过标准方法测定,例如,通过受体结合活性筛选方法,该方法包括提供在其表面表达 GLP-1 受体的合适细胞,例如胰岛瘤细胞系,例如 RINmSF 细胞或 INS-1 细胞。除了使用放射免疫测定方法测定示踪剂与膜的特异性结合以外,还可测定 cAMP 活性或葡萄糖依赖性的胰岛素产生。在一种方法中,使用编码 GLP-1 受体的多核苷酸转染细胞,从而表达 GLP-1 受体蛋白。因此,这些方法还可用于测试或确定疑似 GLP-1 受体激动剂是否有活性。本文更详细地描述了示例性的测定法。

[0113] 此外,可采用已知方法测定或预测体内生物活性的 GLP-1 受体激动剂或 GLP-1 受体激动剂 /ELP 的水平(参见例如 Siegel 等,1999, Regul Pept 79(2-3):93-102)。具体地讲,可以使用各种已知的测定 GLP-1 活性的方法来评价 GLP-1 受体激动剂或 GLP-1 受体激动剂 /ELP 化合物体内诱导胰岛素产生的能力。例如,可将 ELP/GLP-1 受体激动剂化合物导入细胞,例如无限增殖化 β 细胞,并可使所得细胞与葡萄糖接触。如果细胞在响应葡萄糖时产生胰岛素,则一般把修饰的 GLP-1 视为在体内有生物活性(Fehmann 等,1992, Endocrinology 130:159-166)。本文更详细地描述了示例性的测定法。

[0114] 还可采用已知测定法测定 GLP-1 受体激动剂 /ELP 化合物促进 β 细胞增殖、抑制 β 细胞凋亡和调节胰岛生长的能力。胰 β 细胞增殖可通过 ^3H -胸苷或 BrdU 掺入测定法评价(参见例如 Buteau 等,2003, Diabetes 52:124-32),其中使胰 β 细胞(例如 INS(832/13)细胞与 ELP/GLP-1 受体激动剂化合物接触,并分析 ^3H -胸苷或 BrdU 掺入的增加。可在培养的胰岛素分泌细胞中和/或在由于 β 细胞凋亡速率过快而发生糖尿病的动物模型中测定 ELP/GLP-1 受体激动剂化合物的抗凋亡活性(参见例如 Bulotta 等,2004, Cell Biochem Biophys 40(增刊 3):65-78)。

[0115] 除 GLP-1 以外,该家族的其它肽(例如由胰高血糖素原基因加工得到的肽,例如 GLP-2、GIP 和泌酸调节肽(oxyntomodulin))也可与 ELP 成分(如本文所述)缀合或融合以提高其治疗潜力。

[0116] 胰岛素

[0117] 在其它实施方案中,本发明提供包含 ELP 成分与胰岛素偶联(例如通过融合或缀合)的治疗剂。可以使用胰岛素注射剂(例如人胰岛素注射剂)治疗糖尿病。机体的产胰岛素细胞称为 β 细胞,而且它们存在于胰腺中。这些细胞聚集在一起形成“胰岛”,以描述胰岛的德国医科学生命名。

[0118] 胰岛素的合成始于胰岛素基因的翻译,该基因位于 11 号染色体上。在翻译期间,两个内含子从 mRNA 产物中切割出来,其编码长度为 110 个氨基酸的蛋白质。这种主要的翻译产物称为前胰岛素原,并且是无活性的。它含有长度为 24 个氨基酸的信号肽,这是蛋白质跨过细胞膜所必需的。

[0119] 一旦前胰岛素原到达内质网,蛋白酶便切下信号肽以产生胰岛素原。胰岛素原由 3 个结构域组成:氨基端 B 链、羧基端 A 链和中间称为 C 肽的连接肽。胰岛素由称为 A 链(21 个氨基酸 -GIVEQCCASVCSLYQLENYCN)(SEQ ID NO:15)和 B 链(30 个氨基酸 FVNQHLGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKA)(SEQ ID NO:16)的两条氨基酸链组成,两条氨基酸链两个二硫键连接在一起。A 链内有第 3 个二硫键,将 A 链第 6 个和第 11 个残基连接在一起。

在大多数物种中，A 链和 B 链的长度和氨基酸组成类似，3 个二硫键的位置是极其保守的。由于这个原因，猪胰岛素可代替糖尿病患者的人胰岛素水平不足。如今，猪胰岛素在很大程度上已经被通过细菌大规模生产的人胰岛素原（重组胰岛素）代替。

[0120] 胰岛素分子具有在溶液中形成二聚体的趋向，而且在锌离子存在时胰岛素二聚体缔合成六聚体。而胰岛素单体容易通过血液扩散并且快速起效，六聚体扩散缓慢且起效延迟。在设计重组胰岛素时，可以降低胰岛素分子形成二聚体和六聚体的趋势但不会中断与胰岛素受体结合的方式对胰岛素的结构进行修饰。这样，制成从短效到长效的各种制剂。

[0121] 在内质网中，胰岛素原暴露于脱去 C 肽的若干特异性肽酶，从而产生成熟和活性形式的胰岛素。在高尔基体中，胰岛素和游离的 C 肽被包装到在 β 细胞的胞质中蓄积的分泌性颗粒中。分泌颗粒的胞吐作用由葡萄糖进入 β 细胞触发。胰岛素的分泌对代谢具有广泛的影响。

[0122] 在响应葡萄糖升高时，胰岛素的释放分两个阶段。第一是胰岛素的立即释放。这可归于贮存在分泌颗粒中的预先形成的胰岛素的释放。在短暂延迟后，便有新合成胰岛素的第二次更持久的释放。

[0123] 一旦释放，胰岛素只是短暂具有活性，然后被酶降解。胰岛素酶存在于肝和肾中，其分解在血浆中的循环胰岛素，因此，胰岛素的半寿期仅约为 6 分钟。这种短期作用导致循环中的胰岛素水平快速变化。

[0124] 已开发出具有改进的治疗性质的胰岛素类似物 (Owens 等, 2001, Lancet 358 : 739-46 ; Vajo 等, 2001, Endocr Rev 22 : 706-17), 且这类类似物可与本发明联用。采用各种策略, 包括延长胰岛素 B 链的 COOH 端和改造对白蛋白具有相当亲和力的脂肪酸酰化的胰岛素, 来产生更长效的胰岛素类似物。然而, 用可获得的更长效的胰岛素化合物进行体内治疗仍导致高频率的低血糖和高血糖波动以及 HbA_{1c} 的一般降低。因此, 开发真正长效而稳定的人胰岛素类似物仍是一项重要任务。

[0125] 可用于本发明的胰岛素的功能类似物包括快速起效的类似物, 例如赖脯胰岛素、门冬胰岛素和格鲁辛胰岛素 (glulisine), 它们在皮下注射后快速吸收 (< 30 分钟), 1 小时达峰值, 而且作用时间相对较短 (3-4 小时)。此外, 已开发出可与本发明联用的两种长效胰岛素类似物: 甘精胰岛素和地特胰岛素。长效胰岛素类似物大约 2 小时开始起效, 4-6 小时生物作用达到平稳期, 并可持续长达 24 小时。

[0126] 因此, 在一个实施方案中, 胰岛素成分可含有赖脯胰岛素 (亦称 Humalog, Eli Lilly) 的 A 链和 / 或 B 链。赖脯胰岛素因 28 位上的脯氨酸被赖氨酸取代, 且胰岛素 B 链 29 位上的赖氨酸被脯氨酸取代而不同于人胰岛素。虽然这些修饰不改变受体结合, 但它们有助于阻断胰岛素二聚体和六聚体的形成, 使得餐后注射可获得较大量活性的单体胰岛素。

[0127] 在另一个实施方案中, 胰岛素可含有门冬胰岛素 (亦称 Novolog, NovoNordisk) 的 A 链和 / 或 B 链。门冬胰岛素被设计成在人胰岛素 B 链 28 位上的氨基酸脯氨酸被天冬氨酸单一置换。这种修饰有助于阻断胰岛素六聚体的形成, 产生更快速起效的胰岛素。

[0128] 在又一个实施方案中, 胰岛素可含有格鲁辛胰岛素 (亦称 Apidra, Sanofi-Aventis) 的 A 链和 / 或 B 链。格鲁辛胰岛素是短效类似物, 由人胰岛素 B 链 3 位上的天冬酰胺被赖氨酸取代, 且 29 位的赖氨酸被谷氨酰胺取代而产生。与正常的人胰岛素相比, 格鲁辛胰岛素起效更快, 作用时间更短。

[0129] 在另一个实施方案中,胰岛素可含有甘精胰岛素(亦称 Lantus, Sanofi-Aventis)的 A 链和 / 或 B 链。甘精胰岛素不同于人胰岛素,因为 A 链 21 位的氨基酸天冬酰胺被甘氨酸置换,且将 2 个精氨酸加至 B 链 C 端。与睡前中性低精蛋白锌 (NPH) 胰岛素(一种中效胰岛素)相比,甘精胰岛素与 2 型糖尿病患者较少的夜间低血糖有关。

[0130] 在又一个实施方案中,胰岛素可含有地特胰岛素(亦称 Levemir, NovoNordisk)的 A 链和 / 或 B 链。地特胰岛素是可溶性的(中性 pH)长效胰岛素类似物,其中去除 B30 位的氨基酸苏氨酸,且将 14- 碳肉豆蔻酰脂肪酸乙酰化为 LysB29 的 ϵ - 氨基。在皮下注射后,地特胰岛素解离,从而暴露出能够与白蛋白分子可逆结合的游离脂肪酸。因此在稳定状态下,未结合的游离胰岛素的浓度大大降低,导致稳定的血浆葡萄糖水平。

[0131] 在一些实施方案中,胰岛素可以是单链胰岛素类似物 (SIA) (例如参见 6, 630, 438 和 W008/019368, 其通过引用其整体结合到本文中)。单链胰岛素类似物包括一组结构上相关的蛋白质,其中 A 链和 B 链与多肽接头共价连接。多肽接头将 B 链的 C 端连接至 A 链的 N 端。接头可以是任何长度,只要接头提供对于 SIA 具有葡萄糖摄取和胰岛素受体结合作用所必需的结构构象。在一些实施方案中,接头长度约为 5-18 个氨基酸。在其它实施方案中,接头长度约为 9-15 个氨基酸。在某些实施方案中,接头长约 12 个氨基酸。在某些示例性实施方案中,接头具有序列 KDDNPNLPRLVR (SEQ ID NO :20) 或 GAGSSRRAPQT (SEQ ID NO :21)。然而,应当了解的是,这个序列可能有许多变化(例如氨基酸的长度(添加和缺失两者)和取代)但基本上不损害所产生的 SIA 在葡萄糖摄取和胰岛素受体结合活性方面的功效。例如,可在任一端添加或脱去若干不同的氨基酸残基但基本上不降低所产生的 SIA 的活性。

[0132] 目前处于临床研发中的示例性单链胰岛素类似物是 albulin (Duttaroy 等, 2005, Diabetes 54 :251-8)。albulin 可在酵母或哺乳动物细胞中产生。它由经十二肽接头连接在一起并与天然人血清白蛋白的 NH₂ 端融合的人胰岛素的 B 链和 A 链(与天然人胰岛素有 100% 同一性)组成。为了表达和纯化 albulin, Duttaroy 等人使用 4 个重叠引物和 PCR 扩增,构建了编码含有经 十二肽接头连接在一起的成熟人胰岛素的 B 链和 A 链的单链胰岛素的合成基因构建体。将所得 PCR 产物在人血清白蛋白 (HSA) 的信号肽和成熟 HSA 的 NH₂ 端之间符合读框地连接,装入 pSAC35 载体中用于在酵母内表达。按照本发明, albulin 的 HSA 成分可用本文所述的 ELP 成分置换。

[0133] 因此,一方面,本发明提供包含弹性蛋白样肽 (ELP) 和胰岛素或其功能类似物的治疗剂。例如,在某些实施方案中,胰岛素是哺乳动物胰岛素,例如人胰岛素或猪胰岛素。按照本发明, ELP 成分可与胰岛素 A 链、或 B 链、或两条链偶联(例如通过重组融合或化学缀合)。胰岛素可包含 A 链、B 链和 C 链中的每条链 (SEQ ID NO :51 和 52), 或者可包含仅含有 A 链和 B 链的加工形式。在一些实施方案中, A 链和 B 链通过短的连接肽连接产生单链胰岛素。胰岛素可以是人胰岛素的功能类似物,包括在 N 端和 / 或 C 端 (A 链和 B 链的任一条或两条) 截短 1-10 个氨基酸(包括 1、2、3 个或约 5 个氨基酸)的功能片段。相对于天然序列(例如 SEQ ID NO :15 和 16), 功能类似物可含有 1-10 个氨基酸插入、缺失和 / 或取代(总体上), 并且在每种情况下都保持肽的活性。例如,相对于天然序列(其可含有 A 链和 B 链,或 A 链、B 链和 C 链), 功能类似物可具有 1、2、3、4 或 5 个氨基酸插入、缺失和 / 或取代(总体上)。可采用任何可获得的测定法(包括本文所述方法)证实或测定这类活性。在这些或其它实

施方案中,胰岛素成分与A链和B链的每个天然序列(SEQ ID NO:15和16)有至少约75%、80%、85%、90%、95%或98%同一性。两个序列之间(例如天然序列和功能类似物之间)序列同一性的测定可采用任何比对工具完成,包括Tatusova等,Blast 2 sequences-anew tool for comparing protein and nucleotide sequences(Blast 2序列-一种比较蛋白质和核苷酸序列的新型工具),FEMS Microbiol Lett.174:247-250(1999)。胰岛素成分可含有本领域已知的其它化学修饰。

[0134] 另一方面,本发明提供用于治疗或预防以下疾病的方法:糖尿病,包括I型和II型糖尿病。所述方法包括给予有其需要的患者有效量的包含弹性蛋白样肽(ELP)成分和胰岛素(或其功能类似物)成分的治疗剂。患者一般可以是人或非人类动物(例如狗、猫、牛或马)患者。优选患者是人。

[0135] 为了表征胰岛素类似物或含有ELP的胰岛素类似物的体外结合性质,可以在表达胰岛素受体的各种细胞系中进行竞争结合测定法(Jehle等,1996,Diabetologia 39:421-432)。例如,可以采用使用CHO细胞过量表达人胰岛素受体的竞争结合测定法。胰岛素还可以比胰岛素受体低的亲和力与IGF-1受体结合。为了测定含有ELP的胰岛素类似物的结合亲和力,可以在L6细胞中使用¹²⁵I标记的IGF-1进行竞争结合测定法。

[0136] 胰岛素的活性包括刺激外周葡萄糖清除和抑制肝葡萄糖产生。可采用已知方法体外测定含有ELP的胰岛素类似物介导这些生物活性的能力。例如,可以在3T3-L1脂肪细胞中测定含有ELP的类似物对葡萄糖摄取的作用,并与胰岛素的作用进行比较。细胞用生物活性类似物预处理一般可在2-脱氧葡萄糖摄取时产生剂量依赖性的增加。可以在许多细胞类型中测定含有ELP的胰岛素类似物调节葡萄糖产生的能力,例如,H4Ile肝细胞瘤细胞。在该测定法中,用生物活性类似物预处理一般将导致剂量依赖性地抑制葡萄糖释放量。

[0137] 因子VII(VIIa)

[0138] 在某些实施方案中,本发明提供包含ELP成分与因子VII/VIIa偶联(例如通过融合或缀合)的治疗剂。凝血是血液凝块形成的生物过程,涉及许多不同的丝氨酸蛋白酶及其必需的辅因子和抑制剂。它始于因子VII(FVII)和因子VIIa(FVIIa)暴露于其膜结合的辅因子即组织因子(TF),导致因子Xa(FXa)和更多FVIIa的产生。该过程之后产生因子IXa(FIXa)和进一步的FXa,其与相应的辅因子FVIIIa和FVa结合时形成血小板结合复合物,最终导致形成凝血酶和血纤蛋白凝块。凝血酶还通过激活辅因子(例如FV和FVII)和酶原(例如因子XI)进一步增强凝血。此外,凝血酶激活血小板导致血小板聚集,这是血栓子形成所需要的。

[0139] 因子VII在血液中以酶原形式循环,并通过因子IXa、因子Xa、因子XIIa、或凝血酶通过轻微蛋白酶解转化成其活性形式因子VIIa。因子VIIa为两条链的50千道尔顿(kDa)血浆丝氨酸蛋白酶。酶的活性形式包含重链(254个氨基酸残基)和轻链(152个残基),重链含有催化结构域,轻链含有2个表皮生长因子(EGF)样结构域。在血浆中循环的成熟因子VII/VIIa由406个氨基酸残基组成(SEQ ID NO:33)。轻链和重链由二硫键连接在一起。

[0140] 如上所述,因子VIIa由蛋白酶解其单链酶原因子VII的一个肽键而产生,因子VII以约0.5 μg/ml存在于血浆中。通过切割内部肽键使酶原因子VII转化成其活化的两条链分子。在人因子VII中,切割位点位于Arg152-Ile153(Hagen等,1986,PNAS USA 83:

2412-6)。

[0141] 本申请使用的“因子 VII/VIIa”是指由未活化形式(因子 VII)或活化形式(因子 VIIa)或其混合物组成的产物。上述定义中的“因子 VII/VIIa”包括具有天然人因子 VII/VIIa 的氨基酸序列的蛋白质。它还包括具有稍加修饰的氨基酸序列的蛋白质,例如,修饰的 N 末端包括 N 端氨基酸缺失或添加,只要这些蛋白质基本上保持因子 VIIa 的活性。上述定义中的“因子 VII”还包括可存在和发生在一个个体到另一个个体间的天然等位基因变异。同样,糖基化程度和位置或其它翻译后修饰可以随所选择的宿主细胞和宿主细胞环境的性质而改变。

[0142] 在钙离子存在时,因子 VIIa 以高亲和力与 TF 结合。TF 是 263 个氨基酸残基糖蛋白,由 219 个残基胞外域、一个跨膜结构域和一个短胞质域组成 (Morrissey 等,1987, Cell 50 :129-35)。TF 胞外域由两个各约 105 个氨基酸的纤连蛋白 III 型结构域组成。FVIIa 的结合完全是由 TF 胞外域介导的 (Muller 等,1994, Biochem. 33 :10864-70)。氨基酸 16-26 和 129-147 区域的残基有助于 FVIIa 的结合以及分子的促凝功能。残基 Lys20、Trp45、Asp58、Tyr94 和 Phe140 对 FVIIa 结合的自由能 (ΔG) 的贡献较大 (1kcal/mol)。

[0143] TF 在血浆分隔开的细胞和血管内皮上组成型表达。通过暴露于炎性细胞因子或细菌脂多糖诱导其在内皮细胞和单核细胞上表达 (Drake 等,1989, J. Cell Biol. 109 :389)。在组织受损时,TF 暴露的胞外域与 FVII 形成高亲和力的钙依赖性复合物。一旦与 TF 结合,可通过肽键切割产生丝氨酸蛋白酶 FVIIa 而激活 FVII。尚未阐明体内催化这个步骤的酶,但是体外 FXa、凝血酶、TF:FVIIa 和 FIXa 可以催化这种切割。FVIIa 对其生理底物 FX 和 FIX 只有弱的活性,而 TF:FVIIa 复合物快速激活 FX 和 FIX。

[0144] TF:FVIIa 复合物构成血液凝固外源途径的初级引发物。复合物通过激活 FX 成为因子 Xa (FXa)、激活 FIX 成为因子 IXa (FIXa) 及激活其它 FVII 成为 FVIIa 而启动外源途径。TF:FVIIa 的作用最终导致凝血酶原转化成可进行许多生物功能的凝血酶。凝血酶最重要的活性是将血纤蛋白原转化为血纤蛋白,而血纤蛋白聚合形成凝块。TF:FVIIa 复合物还作为次级因子参与延伸接触激活系统的生理效应。

[0145] 凝血的初始调节和后续调节是复杂的,因为止血的维持对于生存是决定性的。在止血(正常凝块形成和溶解)和血栓形成(病理凝块形成)之间存在微妙的平稳。涉及凝血异常的严重临床病症包括深静脉血栓形成、心肌梗死、肺栓塞、中风和弥散性血管内凝血(脓毒症中)。还有许多流血性凝血病,其中凝块形成不足。这些包括血友病 A (FVIII 缺乏症)或血友病 B (FIX 缺乏症),其中需要促凝血疗法。这个治疗领域的挑战是在太多凝血和太少凝血之间的窄窗位下操作。

[0146] 研究表明,用作治疗剂的外源 FVIIa 在血友病 A 和血友病 B 患者中诱导止血 (Hedner, 2001, Seminars Hematol. 38 (增刊 12) :43-7; Hedner, 2004, Seminars Hematol. 41 (增刊 1) :35-9)。它还被用来治疗肝病患者的出血、抗凝血诱发性出血、外科手术、血小板减少、血小板机能不全、Bernard-Soulier 综合征、冯威勒布兰特氏病 (von Willebrand disease) 和其它出血病症 (参见例如 Roberts 等, 2004, Blood 104 :3858-64)。

[0147] 人重组 FVIIa 的市售制剂以 NovoSeven™ 销售。NovoSeven™ 标明用于治疗血友病 A 或 B 患者的出血,而且是现行唯一有效用于出血的重组 FVIIa。在“Summary Basis for Approval for NovoSeven™”FDA 参考号 96-0597 中报道了半寿期为 2.3 小时的循环重组

FVIIa。此外,重组 FVIIa 的半寿期在儿科患者中较短(约 1.3 小时),这就表明在这个人群中可能需要较高剂量的重组 FVIIa(Roberts 等,2004, Blood 104 :3858-64)。因此,需要相对较高剂量和频率的给药以达到和维持所需要的治疗或预防效果。因此,难以获得适当的剂量调节,并且频繁的静脉内给药的需要给患者的生活方式带来限制。

[0148] 具有较长循环半寿期的分子可减少需要的给药次数。考虑到现行可用的 FVIIa 疗法的频繁注射问题以及为了获得 FVIIa 的更佳治疗水平以及伴随的治疗效果提高的潜力,显然需要体内半寿期较长的改进的 FVII 或 FVIIa 样分子。

[0149] 已经证实,重组人凝血因子 VIIa(rFVIIa, NovoSeven ;Novo NordiskA/S, Copenhagen, Denmark) 与抑制剂一起有效治疗血友病患者的出血。少部分患者可能对 rFVIIa 治疗无效,可能获益于具有功效提高的遗传修饰的 FVIIa 分子。为此,已经对固有活性提高的 FVIIa 类似物进行了研究,其表现出上好的体外止血特性(参见例如 W002/077218 或 W005/074975,其通过引用其整体结合到本文中,以及 Tranholm 等,2003, Blood 102(10) :3615-20,同样通过引用结合)。这些类似物还可以在其中已观察到 rFVIIa 功效的其它适应症(包括血小板减少和创伤)中用作更有效的止血药。

[0150] 因此,在一些实施方案中,可用于本发明的因子 VIIa 类似物与 W002/077218 或 W005/074975 所描述的一样。例如, FVIIa 类似物可具有在 298 位取代甲硫氨酸的谷氨酰胺(即 M298Q-FVIIa)。在某些示例性实施方案中, FVIIa 类似物含有两个其它突变,158 位的缬氨酸被天冬氨酸置换,296 位的谷氨酸被缬氨酸置换(即 V158D/E296V/M298Q-FVIIa)。或者,因子 VIIa 类似物可具有在 337 位取代赖氨酸的丙氨酸残基(即 V158D/E296V/M298Q/K337A-FVIIa)。在另一些实施方案中,因子 VIIa 类似物具有选自 Q250C、P406C 和 407C 的取代或插入,其中半胱氨酸也被引入 C 端序列(参见例如 US 7, 235, 638,其通过引用其整体结合到本文中)。因子 VIIa 类似物还可包含在 247、260、393、396 和 / 或 405 位的一个或多个位置上的取代或插入。

[0151] 在这些或其它实施方案中,因子 VIIa 类似物包含相对于天然因子 VIIa 序列的选自以下的取代:(a) Lys157 被选自 Gly、Val、Ser、Thr、Asp 和 Glu 的氨基酸取代;(b) Lys337 被选自 Ala、Gly、Val、Ser、Thr、Gln、Asp 和 Glu 的氨基酸取代;(c) Asp334 被 Ala 或 Asn 以外的任何氨基酸取代;和 (d) Ser336 被 Ala 或 Cys 以外的任何氨基酸取代(参见例如 US 7, 176, 288,其通过引用其整体结合到本文中)。或者,因子 VIIa 类似物包含因子 VII 305 位上的 Leu 被选自以下的氨基酸残基取代:Val、Ile、Met、Phe、Trp、Pro、Gly、Ser、Thr、Cys、Tyr、Asn、Glu、Lys、Arg、His、Asp 和 Gln(参见例如 US 6, 905, 683,其通过引用其整体结合到本文中)。

[0152] 因此,一方面,本发明提供包含弹性蛋白样肽(ELP)和因子 VII/VIIa 或其功能类似物的治疗剂。例如,在某些实施方案中,因子 VII/VIIa 是人因子 VII/VIIa(例如 SEQ ID NO :33)。因子 VII/VIIa 可以是人因子 VII/VIIa 的功能类似物,包括在 N 端和 / 或 C 端截短达 1-10 个氨基酸(包括 1、2、3 或约 5 个氨基酸)的功能片段。相对于天然序列(例如 SEQ ID NO :33),功能类似物可含有 1-10 个氨基酸插入、缺失和 / 或取代(总体上),并且在每种情况下都保持肽的活性。例如,相对于天然全长序列,或相对于重链和轻链之一或两者,这类类似物可具有 1 个至约 5 个氨基酸插入、缺失和 / 或取代(总体上)。可采用任何可获得的测定法(包括本文所述方法)证实或测定这类活性。在这些或其它实施方案中,

因子 VII/VIIa 成分与天然序列 (SEQ ID NO:33) 有至少约 75%、80%、85%、90%、95% 或 98% 同一性。两个序列之间 (例如天然序列和功能类似物之间) 序列同一性的测定可采用任何比对工具完成, 包括 Tatusova 等, Blast 2 sequences-a new tool for comparing protein and nucleotide sequences (Blast 2 序列 - 一种比较蛋白质和核苷酸序列的新型工具), FEMS Microbiol Lett. 174:247-250 (1999)。

[0153] 在示例性的实施方案中, 因子 VII-ELP 融合物具有 SEQ ID NO:58 的氨基酸序列。SEQ ID NO:58 在因子 VII 和 ELP 序列之间还包含 TEV 蛋白酶切割位点, 这可能会对需要时在表达后脱去 ELP 序列是有益的。然而, 按照本发明, 可完全脱去 tev 序列, 或用如本文公开的其它连接序列置换。

[0154] 另一方面, 本发明提供用于治疗或预防出血相关疾病的方法。所述方法包括给予有需要的患者有效量的包含弹性蛋白样肽 (ELP) 和因子 VII/VIIa 或其功能类似物的治疗剂。在某些实施方案中, 出血相关疾病是一种或多种血友病 (A 或 B)、手术后出血、抗凝血诱发性出血、血小板减少、因子 VII 缺乏症、因子 XI 缺乏症、肝病患者的出血、血小板机能不全、Bernard-Soulier 综合征、冯威勒布兰特氏病和颅内出血。患者一般是人或非人类动物 (例如狗、猫、牛或马) 患者。优选患者是人。

[0155] 为了表征疑似因子 VII/VIIa 类似物或含有 ELP 的因子 VIIa 类似物的体外结合性质, 如前所述进行 TF 结合测定 (参见例如 Chaing 等, 1994, Blood 83(12):3524-35)。简单地讲, 可将重组人 TF 在碳酸盐抗原缓冲液中于 4°C 过夜包被于 Immulon II 板上。同样将 BSA 包被于板上用作对照。将含有 ELP 的因子 VIIa 类似物以不同浓度加入 TBS-T 缓冲液中。几次洗涤后, 加入单特异性多克隆兔抗人 FVIIa 血清, 并于室温温育约 1 小时。接下来, 依次加入与碱性磷酸酶缀合的山羊抗兔 IgG 和用于检测的碱性磷酸酶底物 PNPP。减去背景信号后, 读取约 405nm 下的吸光度, 其与因子 VIIa 结合固定化 TF 的程度成正比。然后将这些值与含有因子 VIIa 的对照血浆进行比较。

[0156] 可以在人 FVII 缺乏症血浆中测定因子 VII/VIIa 类似物或含有 ELP 的因子 VIIa 类似物的凝血能力。在该测定法中, 将稀释成不同浓度的含有 ELP 的因子 VIIa 类似物直接加入 FVII 缺乏症血浆中。在血凝仪中, 可将一份血浆 ± FVIIa 类似物与 2 份 Innovin™ (Dade, Miami, Fla) 凝血酶原时间试剂 (具有磷脂和 CaCl₂ 的重组人组织因子) 混合。目测凝块形成, 测量凝固时间。将凝固时间 (秒) 与仅 FVII 缺乏症血浆的平均凝固时间进行比较, 按凝固时间相对于 FVIIa 类似物浓度作图。

[0157] 治疗性蛋白质

[0158] 本发明还提供包含选自表 1 的 ELP 成分和至少一种治疗性蛋白质的治疗剂。ELP 成分和治疗性蛋白质可通过本文所述的重组融合或化学缀合偶联。这类治疗性蛋白质以蛋白质名称和 GeneSeq Accession 号列于表 1 中。本领域已知的各治疗性蛋白质的氨基酸序列, 通过引用表 1 所列各治疗性蛋白质结合到本文中。同样列于表 1 的美国专利或 PCT 公开文本中进一步描述了这类治疗性蛋白质, 且这类美国专利和 PCT 公开文本, 尤其有关这类治疗性蛋白质的结构和所描述的功能类似物通过引用结合到本文中。

[0159] 表 1 还记载了所列各种治疗性蛋白质的生物活性, 以及测定本发明的功能类似物或药剂 (例如与 ELP 成分的融合物) 的活性的示例性测定法。通常, 表 1 所列治疗性蛋白质的功能类似物可包括在 N 端和 / 或 C 端截短 1-10 个氨基酸 (包括 1、2、3、4 或约 5 个氨

基酸)的功能片段。相对于基础序列(例如表1所列基础序列),功能类似物可含有1-10个氨基酸插入、缺失和/或取代(总体上),并在每种情况下保持治疗性蛋白质的全部或部分生物活性(如表1所列活性)。例如,与基础序列相比,功能类似物可具有1、2、3、4或5个氨基酸插入、缺失和/或取代(总体上)。可采用任何可获得的测定法(包括表中所述测定法)证实或测定这类活性。在这些或其它实施方案中,治疗性蛋白质与相应的基础序列有至少约75%、80%、85%、90%、95%或98%同一性。所述分子还可包含本领域已知的其它化学修饰。

[0160] 在一些实施方案中,治疗性蛋白质(例如选自表1的治疗性蛋白质)的大小小于约25kDa,或小于约10kDa,或小于约5kDa,本发明相应的治疗剂(例如包含ELP成分)的分子量小于约60kDa、55kDa、50kDa或40kDa。

[0161] 表1还列出各治疗性蛋白质优选的适应症,其相应的治疗剂可用于例如有关这类适应症的治疗或预防方法中。

[0162]

表 1

[0163]

治疗蛋白质 X	示例性 标识符 (本栏所列 序列通过引 用结合到本 文中)	PCT/专利 参考文献 (本栏所列专 利和公开出 版物通过引 用结合到本 文中)	生物活性	示例性活性测定 (本栏所列公开出版物通过引用结 合到本文中)	优选适应症 Y
BMP-1	GeneSeq Accession P80618	WO8800205	BMP1 属于转化生长因子-β (TGFB)超家族。骨形态发生蛋白 诱导软骨和骨生成,在肾发生中 起重要作用,并在许多器官,包 括肺、心脏、牙、肠、皮肤并且 特别是肾的发育中起重要作用。	BMP-1 活性可采用本领域已知的 下列测定法测定: Nat Genet. 2001 Jan; 27(1):84-8; Eur J Biochem 1996 Apr 1; 237(1):295-302; J Biol Chem, 第 274 卷, 第 16 期, 10897-10902, April 16, 1999; 以 及 Hogan, B. L. M. (1996) Genes Dev. 10, 1580-1594.	诱导软骨、组织和骨生 长, 以及糖尿病。
BMP-2	GeneSeq Accession P80619	WO8800205	BMP-2 属于转化生长因子-β (TGFB)超家族。骨形态发生蛋白 诱导骨生成。	BMP-2 活性可采用本领域已知的 下列测定法测定: Nat Genet. 2001 Jan; 27(1):84-8; Eur J Biochem	诱导软骨、组织和骨生 长, 以及糖尿病。

BMP-2B	GeneSeq Accession W24850	US5631142	BMP-2b 属于转化生长因子- β (TGFB)超家族。骨形态发生蛋白诱导骨生成。	1996 Apr 1; 237(1):295-302; J Biol Chem, 第 274 卷, 第 16 期, 10897-10902, April 16, 1999; 以及 Hogan, B. L. M. (1996) Genes Dev. 10, 1580-1594。 BMP-2b 活性可采用本领域已知的下列测定法测定: Nat Genet. 2001 Jan; 27(1):84-8; Eur J Biochem 1996 Apr 1; 237(1):295-302; I Biol Cbcre, 第 274 卷, 第 16 期, 10897-10902, April 16, 1999; 以及 Hogan, B. L. M. (1996) Genes Dev. 10, 1580-1594。	诱导软骨、组织和骨生长, 以及糖尿病。
BMP-4	GeneSeq Accession B02796	WO0020591	BMP-4 属于转化生长因子- β (TGFB)超家族。骨形态发生蛋白诱导骨生成。	BMP-4 活性可采用本领域已知的下列测定法测定: Nat Genet. 2001 Jan; 27(1):84-8; Eur J Biochem 1996 Apr 1; 237(1):295-302; J Biol Chem, 第 274 卷, 第 16 期, 10897-10902, April 16, 1999; 以及 Hogan, B. L. M. (1996) Genes Dev. 10, 1580-1594。	诱导软骨、组织和骨生长, 以及糖尿病。
BMP-5	GeneSeq Accession B02797	WO0020591	BMP-5 属于转化生长因子- β (TGFB)超家族。骨形态发生蛋白诱导骨生成。	BMP-5 活性可采用本领域已知的下列测定法测定: Nat Genet. 2001 Jan; 27(1):84-8; Eur J Biochem 1996 Apr 1; 237(1):295-302; J Biol Chem, 第 274 卷, 第 16 期, 10897-10902, April 16, 1999; 以及 Hogan, B. L. M. (1996) Genes Dev. 10, 1580-1594。	诱导软骨、组织和骨生长, 以及糖尿病。

[0164]

BMP-6	GeneSeq Accession R32904	US5187076	BMP-6 属于转化生长因子- β (TGFB)超家族。骨形态发生蛋白诱导骨生成。	10897-10902, April 16, 1999; 以及 Hogan, B. L. M. (1996) Genes Dev. 10, 1580-1594.	诱导软骨、组织和骨生长, 以及糖尿病。
成骨蛋白-1; OP-1; BMP-7	GeneSeq Accession W34783	WO973462	OP-1 属于转化生长因子- β (TGFB)超家族。骨形态发生蛋白诱导骨生成。	OP-1 活性可采用本领域已知的下列测定法测定: Nat Genet. 2001 Jan; 27(1):84-8; Eur J Biochem 1996 Apr 1; 237(1):295-302; J Biol Chem, 第 274 卷, 第 16 期, 10897-10902, April 16, 1999; 以及 Hogan, B. L. M. (1996) Genes Dev. 10, 1580-1594.	诱导软骨、组织和骨生长, 以及糖尿病。
成骨蛋白-2	GeneSeq Accession R57973	WO9406399	OP-2 属于转化生长因子- β (TGFB)超家族。骨形态发生蛋白诱导骨生成。	OP-2 活性可采用本领域已知的下列测定法测定: Nat Genet. 2001 Jan; 27(1):84-8; Eur J Biochem 1996 Apr 1; 237(1):295-302; J Biol Chem, 第 274 卷, 第 16 期, 10897-10902, April 16, 1999; 以及 Hogan, B. L. M. (1996) Genes Dev. 10, 1580-1594.	诱导软骨、组织和骨生长, 以及糖尿病。

[0165]

GDP-1	GeneSeq Accession R60961	WO9406449	蛋白质的 TGF- β 家族成员通过结合 I 型(T β RI)和 II 型(T β RII)丝氨酸/苏氨酸激酶受体的异聚受体复合物引发细胞信号转导(有关综述见 Massague, J.等(1994) Trends Cell Biol. 4:172 178; Miyazono, K. 等 (1994) Adv. Immunol. 55:181-220)。当 TGF- β 与 T β RII 结合时该异聚受体复合物便被激活,接着募集 T β RI 并使之磷酸化。活化 T β RI 接着将信号转导至下游靶标(Chen, F.和 Weinberg, R.A. (1995) PNA892:1565-1569; Wrana, J.L. 等(1994) Nature 370:341 347)。	Dev. 10, 1580-1594. 可通过对用称为 p3TP-Lux 的构建体(含有与报告基因融合的反应性 TGF- β 启动子)转染的原代 BAEC 进行处理,并测定荧光素酶基因表达,来测定 GDF-1 对信号转导的作用(Wrana 等, 1994, Nature 370: 341-347)。	发育障碍,诱导软骨、组织和骨生长,以及糖尿病。
BMP-9	GeneSeq Accession R86903	WO9533830	BMP-9 属于转化生长因子- β (TGFB)超家族。骨形态发生蛋白诱导骨生成。	BMP-9 活性可采用本领域已知的下列测定法测定: Nat Genet. 2001 Jan; 27(1):84-8; Eur J Biochem 1996 Apr 1; 237(1):295-302; J Biol Chem, 第 274 卷, 第 16 期, 10897-10902, April 16, 1999; 以及 Hogan, B. L. M. (1996) Genes Dev. 10, 1580-1594.	诱导软骨、组织和骨生长,以及糖尿病。
BMP-10	GeneSeq Accession	WO9426893	BMP-10 属于转化生长因子- β (TGFB)超家族。骨形态发生蛋白	BMP-10 活性可采用本领域已知的下列测定法测定: Nat Genet. 2001	诱导软骨、组织和骨生长,以及糖尿病。

[0166]

	R66202		诱导骨生成。	Jan; 27(1):84-8; Eur J Biochem 1996 Apr 1; 237(1):295-302; J Biol Chem, 第 274 卷, 第 16 期, 10897-10902, April 16, 1999; 以及 Hogan, B. L. M. (1996) Genes Dev. 10, 1580-1594.	
BMP-12	GeneSeq Accession R78734	WO9516035	BMP-12 属于转化生长因子- β (TGFB)超家族。骨形态发生蛋白诱导骨生成。	BMP-12 活性可采用本领域已知的下列测定法测定: Nat Genet. 2001 Jan; 27(1):84-8; Eur J Biochem 1996 Apr 1; 237(1):295-302; J Biol Chem, 第 274 卷, 第 16 期, 10897-10902, April 16, 1999; 以及 Hogan, B. L. M. (1996) Genes Dev. 10, 1580-1594.	诱导软骨、组织和骨生长, 以及糖尿病。
BMP-15	GeneSeq Accession W11261	W09636710	BMP-15 属于转化生长因子- β (TGFB)超家族。骨形态发生蛋白诱导骨生成。	BMP-15 活性可采用本领域已知的下列测定法测定: Nat Genet. 2001 Jan; 27(1):84-8; Eur J Biochem 1996 Apr 1; 237(1):295-302; J Biol Chem, 第 274 卷, 第 16 期, 10897-10902, April 16, 1999; 以及 Hogan, B. L. M. (1996) Genes Dev. 10, 1580-1594.	诱导软骨、组织和骨生长, 以及糖尿病。
BMP-17	GeneSeq Accession Y17870	WO9929718	BMP-17 属于转化生长因子- β (TGFB)超家族。骨形态发生蛋白诱导骨生成。	BMP-17 活性可采用本领域已知的下列测定法测定: Nat Genet. 2001 Jan; 27(1):84-8; Eur J Biochem 1996 Apr 1; 237(1):295-302; J Biol	诱导软骨、组织和骨生长, 以及糖尿病。

[0167]

BMP-18	GeneSeq Accession Y17871	WO9929718	BMP-18 属于转化生长因子 β (TGFB)超家族。骨形态发生蛋白诱导骨生成。	Chem, 第 274 卷, 第 16 期, 10897-10902, April 16, 1999; 以及 Hogan, B. L. M. (1996) Genes Dev. 10, 1580-1594.	诱导软骨、组织和骨生长, 以及糖尿病。
抑制素 α	GeneSeq Accession B02806	WO0020591	抑制素 β A 亚基连接 α 亚基形成垂体 FSH 分泌抑制物。已经证实抑制素负调节性腺基质细胞增殖并具有肿瘤抑制物活性。此外, 还证实了抑制素的血清水平影响颗粒细胞瘤的大小, 因此可用作原发性和复发性疾病的标志。	抑制素的肿瘤抑制物活性可采用本领域已知的测定法测定: Matzuk 等, Nature 1992 Nov. 26: 360 (6402); 313-9.	肿瘤抑制。
抑制素 β	GeneSeq Accession H02808	WO0020591	抑制素 β A 亚基连接 α 亚基形成垂体 FSH 分泌抑制物。已经证实抑制素负调节性腺基质细胞增殖并具有肿瘤抑制物活性。此外, 还证实了抑制素的血清水平影响颗粒细胞瘤的大小, 因此可	抑制素的肿瘤抑制物活性可采用本领域已知的测定法测定: Matzuk 等, Nature 1992 Nov. 26: 360 (6402); 313-9.	肿瘤抑制。

[0168]

Cerebus 蛋白	GeneSeq Accession W86032	WO9849296	用作原发性和复发性疾病的标志。 一般认为 Cerebus 参与 BMP 活性的抑制。	在拮抗剂 Cerebus 存在时, BMP 活性可采用本领域已知的下列测定法测定: Nat Genet. 2001 Jan; 27(1):84-8; Eur J Biochem 1996 Apr 1; 237(1):295-302; J Biol Chem, 第 274 卷, 第 16 期, 10897-10902, April 16, 1999; 以及 Hogan, B. L. M. (1996) Genes Dev. 10, 1580-1594.	BMP 拮抗剂, 用于骨肉瘤、骨生长异常。
可溶性 BMP 受体激酶蛋白-3	GeneSeq Accession R95227	WO9614579	可溶性 BMP 受体激酶蛋白-3 参与 BMP 的结合。可溶性 BMP 受体激酶蛋白-3 可用作抑制 BMP 活性的拮抗剂。	在可溶性拮抗剂 BMP 受体激酶蛋白-3 存在时, BMP 活性可采用本领域已知的下列测定法测定: Nat Genet. 2001 Jan; 27(1):84-8; Eur J Biochem 1996 Apr 1; 237(1):295-302; J Biol Chem, 第 274 卷, 第 16 期, 10897-10902, April 16, 1999; 以及 Hogan, B. L. M. (1996) Genes Dev. 10, 1580-1594.	BMP 拮抗剂, 用于骨肉瘤、骨生长异常。
BMP 加工酶 弗林蛋白酶	GeneSeq Accession W36099	WO9741250	BMP 属于转化生长因子- β (TGFB)超家族。骨形态发生蛋白诱导骨生成。	在弗林蛋白酶存在时, BMP 活性可采用本领域已知的下列测定法测定: Nat Genet. 2001 Jan; 27(1):84-8; Eur J Biochem 1996 Apr 1; 237(1):295-302; J Biol	骨生成或再生异常。

[0169]

TGF- β 1	GeneSeq Accession R29657	WO9216228	蛋白质的 TGF- β 家族成员通过结合 I 型(T β RI)和 II 型(T β RII)丝氨酸/苏氨酸激酶受体的异聚受体复合物引发细胞信号转导(有关综述见 Massague, J.等(1994) Trends Cell Biol. 4:172 178; Miyazono, K.等 (1994) Adv. Immunol. 55:181-220)。当 TGF- β 与 T β RII 结合时该异聚受体复合物便被激活,接着募集 T β RI 并使之磷酸化。活化 T β RI 接着将信号转导至下游靶标(Chen, F.和 Weinberg, R.A. (1995) PNAS 92:1565-1569; Wrana, J. L.等(1994) Nature 370:341。	Chem, 第 274 卷, 第 16 期, 10897-10902, April 16, 1999; 以及 Hogan, B. L. M. (1996) Genes Dev. 10, 1580-1594。 可通过对用称为 p3TP-Lux 的构建体(含有与报导基因融合的反应性 TGF- β 启动子)转染的原代 BAEC 进行处理,并测定萤光素酶基因表达来测定 TGF β 对信号转导的作用(Wrana 等, 1994, Nature 370: 341-347)。	用于治疗癌症和促进伤口愈合。
TGF- β 2	GeneSeq Accession R39659	EP542679	蛋白质的 TGF- β 家族成员通过结合 I 型(T β RI)和 II 型(T β RII)丝氨酸/苏氨酸激酶受体的异聚受体复合物引发细胞信号转导(有关综述见 Massague, J.等(1994) Trends Cell Biol. 4:172 178; Miyazono, K.等 (1994) Adv.	可通过对用称为 p3TP-Lux 的构建体(含有与报导基因融合的反应性 TGF- β 启动子)转染的原代 BAEC 进行处理,并测定萤光素酶基因表达来测定 TGF β 对信号转导的作用(Wrana 等, 1994, Nature 370: 341-347)。	用于治疗癌症和促进伤口愈合。

[0170]

			Immunol. 55:181-220)。当 TGF- β 与 T β RII 结合时该异聚受体复合物便被激活,接着募集 T β RI 并使之磷酸化。活化 T β RI 接着将信号转导至下游靶标(Chen, F. 和 Weinberg. R.A. (1995) PNA892:1565-1569; Wrana, J. L. 等(1994) Nature 370:341.		
ZTGF- β 9	GeneSeq Accession Y70654	WO0015798	蛋白质的 TGF- β 家族成员通过结合 I 型(T β RI)和 II 型(T β RII)丝氨酸/苏氨酸激酶受体的异聚受体复合物引发细胞信号转导(有关综述见 Massague, J.等(1994) Trends Cell Biol. 4:172 178; Miyazono, K. 等 (1994) Adv. Immunol. 55:181-220)。当 TGF- β 与 T β RII 结合时该异聚受体复合物便被激活,其接着募集 T β RI 并使之磷酸化。活化的 T β RI 接着将信号转导至下游靶标(Chen, F. 和 Weinberg. R.A. (1995) PNA892:1565-1569 ; Wrana, J. L. 等 (1994) Nature 370:341.	可通过对用称为 p3TP-Lux 的构建体(含有与报导基因融合的反应性 TGF- β 启动子)转染的原代 BABC 进行处理,并测定荧光素酶基因表达来测定 TGF β 对信号转导的作用(Wrana 等, 1994, Nature 370: 341-347)。	用于治疗癌症和促进伤口愈合。
抗 TGF β 家族抗体		GB2305921	蛋白质的 TGF- β 家族成员通过结合 I 型(T β RI)和 II 型(T β RII)丝	可通过对用称为 p3TP-Lux 的构建体(含有与报导基因融合的反应性	用于控制纤维变性、免疫和炎症性疾病。

[0171]

潜在 TGF β 结合蛋白 II	GeneSeq Accession Y70552	WO0012551	氨基酸/苏氨酸激酶受体的异聚受体复合物引发细胞信号转导(有关综述见 Massague, J.等(1994) Trends Cell Biol. 4:172 178; Miyazono, K.等 (1994) Adv. Immunol. 55:181-220)。当 TGF-β 与 TβRII 结合时该异聚受体复合物便被激活,接着募集 TβRI 并使之磷酸化。活化 TβRI 接着将信号转导至下游靶标(Chen, F. 和 Weinberg. R.A. (1995) PNA892:1565-1569; Wrana, J. L. 等(1994) Nature 370:341。	TGF-β 启动子)转染的原代 BAEC 进行处理,并测定萤光素酶基因表达来测定在抗 TGF β 抗体存在时 TGF β 对信号转导的作用(Wrana 等, 1994, Nature 370: 341-347)。	用于抑制组织或肿瘤生长。
			蛋白质的 TGF-β 家族成员通过结合 I 型(TβRI)和 II 型(TβRII)丝氨酸/苏氨酸激酶受体的异聚受体复合物引发细胞信号转导(有关综述见 Massague, J.等(1994) Trends Cell Biol. 4:172 178; Miyazono, K.等 (1994) Adv. Immunol. 55:181-220)。当 TGF-β 与 TβRII 结合时该异聚受体复合物便被激活,接着募集 TβRI 并使之磷酸化。活化 TβRI 接着将信号转导至下游靶标(Chen, F. 和 Weinberg. R.A. (1995) Nature 370:341。	可通过对用称为 p3TP-Lux 的构建体(含有与报导基因融合的反应性 TGF-β 启动子)转染的原代 BAEC 进行处理,并测定萤光素酶基因表达来测定在 TGF β 结合蛋白存在时 TGF β 对信号转导的作用(Wrana 等, 1994, Nature 370: 341-347)。	

[0172]

MP52	GeneSeq Accession W36100	WO9741250	PNA892:1565-1569; Wrana, J. L. 等(1994) Nature 370:341。 蛋白质的 TGF- β 家族成员通过 结合 I 型(T β RI)和 II 型(T β RII)丝 氨酸/苏氨酸激酶受体的异聚受 体复合物引发细胞信号转导(有 关综述见 Massague, J.等(1994) Trends Cell Biol. 4:172 178; Miyazono, K. 等 (1994) Adv. Immunol. 55:181-220)。当 TGF- β 与 T β RII 结合时该异聚受体复合 物便被激活, 接着募集 T β RI 并 使之磷酸化。活化 T β RI 接着将 信号转导至下游靶标(Chen, F. 和 Weinberg. R.A. (1995) PNA892:1565-1569; Wrana, J. L. 等(1994) Nature 370:341。	TGF β 对信号转导的作用可通过 对用称为 p3TP-Lux 的构建体(含 有与报导基因融合的反应性 TGF- β 启动子)转染的原代 BAEC 进行处理, 并测定萤光素酶基因表 达来测定(Wrana 等, 1994, Nature 370: 341-347)。	骨生成或再生异常。
b57 蛋白	GeneSeq Accession W69293	WO9837195	BMP 参与诱导骨生成。特异性拮 抗剂在防止发生这种活性时是 有益的。	在 b57 蛋白存在时的 BMP 活性可 采用本领域已知的下列测定法测 定: Nat Genet. 2001 Jan ; 27(1):84-8; Eur J Biochem 1996 Apr 1; 237(1):295-302; J Biol Chem, 第 274 卷, 第 16 期, 1089-10902, April 16, 1999; 以及 Hogan, B.L.M. (1996) Genes Deve. 10, 1580-1594。	BMP 拮抗剂, 用于骨 肉瘤、骨生长异常。

[0173]

抵抗素	GeneSeq Accession W69293	WO0064920	该基因属于由小鼠 FIZZI 和 FIZZ3/抵抗素基因界定的家族。该家族特有的特征是 C 端以相同的间隔延伸 10 个 cys 残基。这种蛋白质的同源物由脂肪细胞分泌，可能是将肥胖症与 II 型糖尿病相关联的激素。	抵抗素影响 II 型糖尿病的能力可采用本领域已知的测定法测定：Pontoglio 等，J Clin Invest 1998 May 15; 101(10):2215-22。	II 型糖尿病和 X 综合征。
半乳糖素-4	GeneSeq Accession W11841	WO9703190	半乳糖素是糖结合蛋白家族，其特征在于对含有 β -半乳糖苷的复合糖有亲和力。	半乳糖素-4 多肽结合乳糖的能力可采用本领域已知的测定法测定：Wada 等，J Biol Chem 1997 Feb 28; 272(9):6078-86。	乳糖不耐症。
APM-I; ACRP-30; Famoxin	GeneSeq Accession Y71035	WO0026363	ACRP30 基因只在脂肪组织中表达。一般认为 ACRP30 通过肌肉组织增加脂肪酸氧化。	ACRP30 多肽影响肥胖症和脂肪氧化的能力可采用本领域已知的测定法测定：Fruebis 等，Proc Nat'l Acad Sci USA 2001 Feb 13; 98(4):2005-10。	肥胖症、代谢障碍、脂质代谢；激素分泌。
ACRP-30 同源物；补体成分 C1q C	GeneSeq Accession B30234	WO0063376	ACRP30 基因只在脂肪组织中表达。一般认为 ACRP30 通过肌肉组织增加脂肪酸氧化。	ACRP30 同源物多肽影响肥胖症和脂肪氧化的能力可采用本领域已知的测定法测定：Fruebis 等，Proc Nat'l Acad Sci USA 2001 Feb 13; 98(4):2005-10。	肥胖症、代谢障碍、脂质代谢；激素分泌。
钙蛋白酶-10a	GeneSeq Accession Y79567	WO0023603	一般认为钙蛋白酶在胰岛素分泌和胰岛素活性方面起作用，因此可用于治疗 II 型糖尿病。	钙蛋白酶-10 影响 II 型糖尿病的能力可采用本领域已知的测定法测定：Pontoglio 等，J Clin Invest 1998 May 15; 101(10):2215-22。	糖尿病；胰岛素分泌反应的调节；胰岛素介导的葡萄糖转运障碍。
钙蛋白酶	GeneSeq	WO0023603	一般认为钙蛋白酶在胰岛素分泌	钙蛋白酶-10 影响 II 型糖尿病的能力	糖尿病；胰岛素分泌反

[0174]

-10b	Accession Y79568		泌和胰岛素活性方面起作用，因此可用于治疗 II 型糖尿病。	力可采用本领域已知的测定法测定：Pontoglio 等，J Clin Invest 1998 May 15; 101(10):2215-22。	应的调节；胰岛素的葡萄糖转运障碍。
钙蛋白酶 -10c	GeneSeq Accession Y79569	WO0023603	一般认为钙蛋白酶在胰岛素分泌和胰岛素活性方面起作用，因此可用于治疗 II 型糖尿病。	钙蛋白酶-10 影响 II 型糖尿病的能 力可采用本领域已知的测定法测定：Pontoglio 等，J Clin Invest 1998 May 15; 101(10):2215-22。	糖尿病；胰岛素分泌反 应的调节；胰岛素的葡萄糖转运障碍。
PDGF-D	GeneSeq Accession Y71130	WO0027879	血管内皮生长因子。	采用 NR6R-3T3 细胞进行增殖测定(Rizzino 1988 Cancer Res. 48: 4266)。	伤口愈合；动脉粥样硬化。
FasL	GeneSeq Accession Y28594	WO9936079	细胞凋亡和免疫系统功能相关活性。	活性可采用本领域已知的细胞凋亡测定确定：Walczak 等(1996) EMBOJ 16: 5386-5397。	细胞凋亡相关病症；自身免疫病；移植排斥病。
软骨调节素 (Chondro modulin)样蛋白	GeneSeq Accession Y71262	WO0029579	一般认为软骨调节素蛋白是提供血管生成抗性的软骨蛋白，因此，用作可对抗癌症的抗血管生成药。	软骨调节素样蛋白抑制血管生成的能力可采用本领域已知的测定法测定：Hirakie 等，J Biol Chem 1997 Dec 19; 272(51):32419-26。	抗血管生成药；成骨细胞增殖刺激物；防止软骨组织的血管生成；用于治疗癌症。
Patched	GeneSeq Accession W72969	US5837538	Patched 是音感刺猬蛋白(shh)的肿瘤抑制物受体，shh 是控制发育方式和生长的蛋白质。	可溶性 Patched 结合 shh 和抑制 shh 活性的能力可采用本领域已知的测定法测定：Stone 等，Nature 1996 Nov 14; 384(6605):129-34。	刺猬细胞增殖信号转导分子的受体。该受体通过 shh 信号转导途径而用作防止细胞增殖的方法，因此可用于癌症。
Patched-2	GeneSeq Accession Y43261	WO9953058	Patched 是音感刺猬蛋白(shh)的肿瘤抑制物受体，shh 是控制发育方式和生长的蛋白质。	可溶性 Patched 结合 shh 和抑制 shh 活性的能力可采用本领域已知的测定法测定：Stone 等，Nature 1996	刺猬细胞增殖信号转导分子的受体。该受体通过 shh 信号转导途径

[0175]

乳腺丝抑蛋白(maspin); 蛋白酶抑制剂 5	GeneSeq Accession R50938	WO9405804	乳腺丝抑蛋白是丝氨酸蛋白酶抑制剂的丝氨酸蛋白酶抑制剂成员, 一般认为丝氨酸蛋白酶抑制剂抑制肿瘤转移。	Nov 14; 384(6605):129-34.	而用作防止细胞增殖的方法, 因此可用于癌症。
内皮生长抑素	GeneSeq Accession B28399	WO0064946	一般认为内皮生长抑素具有毛细血管瘤内皮细胞增殖抑制作用。	乳腺丝抑蛋白和其它蛋白酶抑制剂的抑制作用可采用本领域已知的方法测定, 例如标记的蛋白酶底物, 例如通用蛋白酶底物(试剂盒标记的酪蛋白): Roche Molecular Biochemicals, 目录号 1080733。	在乳腺癌中下调的肿瘤抑制物。乳腺丝抑蛋白具有肿瘤抑制和侵袭抑制活性。
aFGF; FGF-1	GeneSeq Accession P94037	EP298723	成纤维细胞生长因子	内皮生长抑素的抑制作用可以采用 Cao 等(1996) J. Biol. Chem. 271:29461-29467 公开的测定法来测定。	抗血管生成活性。用于预防和/或治疗癌症。
bFGF; FGF-2	GeneSeq Accession R06685	FR2642086	成纤维细胞生长因子	采用 NR6R-3T3 细胞进行增殖测定(Rizzino 1988 Cancer Res. 48:4266); 本文公开的实施例 23 和 39。	促进细胞的生长和增殖, 例如上皮细胞和角质形成细胞。拮抗剂可用作抗癌药。
FGF-3; INT-2	GeneSeq Accession R07824	WO9503831	成纤维细胞生长因子	采用 NR6R-3T3 细胞进行增殖测定(Rizzino 1988 Cancer Res. 48:4266); 本文公开的实施例 23 和 39。	促进细胞的生长和增殖, 例如上皮细胞和角质形成细胞。拮抗剂可用作抗癌药。
FGF-4;	GeneSeq	WO9503831	成纤维细胞生长因子	采用 NR6R-3T3 细胞进行增殖测定	促进细胞的生长和增殖

[0176]

HST-1; HBGF-4	Accession R07825			定(Rizzino 1988 Cancer Res. 48: 4266); 本文公开的实施例 23 和 39。	殖, 例如上皮细胞和角 质形成细胞。拮抗剂可 用作抗癌药。
FGF-5	GeneSeq Accession W22600	WO9730155	成纤维细胞生长因子	采用 NR6R-3T3 细胞进行增殖测定(Rizzino 1988 Cancer Res. 48: 4266); 本文公开的实施例 23 和 39。	促进细胞的生长和增 殖, 例如上皮细胞和角 质形成细胞。拮抗剂可 用作抗癌药。
FGF-6; 肝素 结合分泌型 转化因子-2	GeneSeq Accession R58555	EP613946	成纤维细胞生长因子	采用 NR6R-3T3 细胞进行增殖测定(Rizzino 1988 Cancer Res. 48: 4266); 本文公开的实施例 23 和 39。	促进细胞的生长和增 殖, 例如上皮细胞和角 质形成细胞。拮抗剂可 用作抗癌药。
FGF-8	GeneSeq Accession R80783	WO9524928	成纤维细胞生长因子	采用 NR6R-3T3 细胞进行增殖测定(Rizzino 1988 Cancer Res. 48: 4266); 本文公开的实施例 23 和 39。	促进细胞的生长和增 殖, 例如上皮细胞和角 质形成细胞。拮抗剂可 用作抗癌药。
FGF-9; Gila 活化因子	GeneSeq Accession R70822	WO9503831	成纤维细胞生长因子	采用 NR6R-3T3 细胞进行增殖测定(Rizzino 1988 Cancer Res. 48: 4266); 本文公开的实施例 23 和 39。	促进细胞的生长和增 殖, 例如上皮细胞和角 质形成细胞。拮抗剂可 用作抗癌药。
FGF-12; 成纤 维细胞生长 因子同源因 子-1	GeneSeq Accession W06309	WO9635708	成纤维细胞生长因子	采用 NR6R-3T3 细胞进行增殖测定(Rizzino 1988 Cancer Res. 48: 4266); 本文公开的实施例 23 和 39。	促进细胞的生长和增 殖, 例如上皮细胞和角 质形成细胞。拮抗剂可 用作抗癌药。
FGF-15	GeneSeq Accession Y08582	WO9927100	成纤维细胞生长因子	采用 NR6R-3T3 细胞进行增殖测定(Rizzino 1988 Cancer Res. 48: 4266); 本文公开的实施例 23 和 39。	促进细胞的生长和增 殖, 例如上皮细胞和角 质形成细胞。拮抗剂可 用作抗癌药。

[0177]

FGF-16	GeneSeq Accession Y05474	WO9918128	成纤维细胞生长因子	39。 采用 NR6R-3T3 细胞进行增殖测定(Rizzino 1988 Cancer Res. 48: 4266); 本文公开的实施例 23 和 39。 促进细胞的生长和增殖, 例如上皮细胞和角质形成细胞。拮抗剂可用作抗癌药。
FGF-18	GeneSeq Accession Y08590	WO9927100	成纤维细胞生长因子	采用 NR6R-3T3 细胞进行增殖测定(Rizzino 1988 Cancer Res. 48: 4266); 本文公开的实施例 23 和 39。 促进细胞的生长和增殖, 例如上皮细胞和角质形成细胞。拮抗剂可用作抗癌药。
fit-3 配体	GeneSeq Accession R67541	EP627487	干细胞祖细胞	趋化因子活性可采用本领域已知的方法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ。 促进免疫细胞生长和/或分化。
VEGF-110	GeneSeq Accession Y69417	WO0013702	促进内皮细胞的生长和/或增殖。	VEGF 活性可采用本领域已知的方法测定, 例如国际公布号 WO0045835 公开的方法。 促进细胞的生长和增殖, 例如血管内皮细胞。拮抗剂可用作抗血管生成药, 并可适用于癌症。
VEGB-121	GeneSeq Accession B50432	WO0071713	促进内皮细胞的生长和/或增殖。	VEGF 活性可采用本领域已知的方法测定, 例如国际公布号 WO0045835 公开的方法。 促进细胞的生长和增殖, 例如血管内皮细胞。拮抗剂可用作抗血管生成药, 并可适用于癌症。

[0178]

VEGF-138	GeneSeq Accession Y43483	WO9940197	促进内皮细胞的生长和/或增殖。	VEGF 活性可采用本领域已知的方法测定，例如国际公布号 WO0045835 公开的方法。	促进细胞的生长和增殖，例如血管内皮细胞。拮抗剂可用作抗血管生成药，并可适用于癌症。
VEGF-145	GeneSeq Accession Y69413	WO0013702	促进内皮细胞的生长和/或增殖。	VEGF 活性可采用本领域已知的方法测定，例如国际公布号 WO0045835 公开的方法。	促进细胞的生长和增殖，例如血管内皮细胞。拮抗剂可用作抗血管生成药，并可适用于癌症。
VEGF-162	GeneSeq Accession Y43484	WO9940197	促进内皮细胞的生长和/或增殖。	VEGF 活性可采用本领域已知的方法测定，例如国际公布号 WO0045835 公开的方法。	促进细胞的生长和增殖，例如血管内皮细胞。拮抗剂可用作抗血管生成药，并可适用于癌症。
VEGF-165	GeneSeq Accession Y69414	WO0013702	促进内皮细胞的生长和/或增殖。	VEGF 活性可采用本领域已知的方法测定，例如国际公布号 WO0045835 公开的方法。	促进细胞的生长和增殖，例如血管内皮细胞。拮抗剂可用作抗血管生成药，并可适用于癌症。
VEGF-182	GeneSeq Accession Y43483	WO9940197	促进内皮细胞的生长和/或增殖。	VEGF 活性可采用本领域已知的方法测定，例如国际公布号 WO0045835 公开的方法。	促进细胞的生长和增殖，例如血管内皮细胞。拮抗剂可用作抗血管生成药，并可适用于癌症。
VEGF-189	GeneSeq	WO0013702	促进内皮细胞的生长和/或增殖。	VEGF 活性可采用本领域已知的方法测定，例如国际公布号 WO0045835 公开的方法。	促进细胞的生长和增殖，例如血管内皮细胞。拮抗剂可用作抗血管生成药，并可适用于癌症。

[0179]

	Accession Y69415			测定法测定，例如国际公布号 WO0045835 公开的方法。	殖，例如血管内皮细胞。拮抗剂可用作抗血管生成药，并可适用于癌症。
VEGF-206	GeneSeq Accession Y69416	WO0013702	促进内皮细胞的生长和/或增殖。	VEGF 活性可采用本领域已知的方法测定，例如国际公布号 WO0045835 公开的方法。	促进细胞的生长和增殖，例如血管内皮细胞。拮抗剂可用作抗血管生成药，并可适用于癌症。
VEGF-D	GeneSeq Accession W53240	WO9807832	促进内皮细胞的生长和/或增殖。	VEGF 活性可采用本领域已知的方法测定，例如国际公布号 WO0045835 公开的方法。	促进细胞的生长和增殖，例如血管内皮细胞。拮抗剂可用作抗血管生成药，并可适用于癌症。
VEGF-E; VEGF-X	GeneSeq Accession Y33679	WO9947677	促进内皮细胞的生长和/或增殖。	VEGF 活性可采用本领域已知的方法测定，例如国际公布号 WO0045835 公开的方法。	促进细胞的生长和增殖，例如血管内皮细胞。拮抗剂可用作抗血管生成药，并可适用于癌症。
VEGF 受体; KDR; flk-1	GeneSeq Accession W69679	WO9831794	VEGF 多肽的受体	在 flk-1 多肽存在时的 VEGF 活性可采用本领域已知的方法测定，例如国际公布号 WO0045835 公开的方法。	VEGF 受体。具有胞外域的融合蛋白用作抗血管生成药。拮抗剂可用于促进血管生成。
可溶性 VEGF 受体	GeneSeq Accession W47037	US5712380	VEGF 多肽的受体	在 VEGF 受体多肽存在时的 VEGF 活性可采用本领域已知的方法测定，例如国际公布号	VEGF 受体。具有胞外域的融合蛋白可用作抗血管生成药。拮抗剂

[0180]

flt-1	GeneSeq Accession Y70751	WO0021560	VEGF 多肽的受体	WO0045835 公开的方法。 在 flt-1 多肽存在时的 VEGF 活性可采用本领域已知的方法测定，例如国际公布号 WO0045835 公开的方法。	可用于促进血管生成。 VEGF 受体。具有胞外域的融合蛋白可用作抗血管生成药。拮抗剂可用于促进血管生成。
VEGF R-3; flt-4	GeneSeq Accession B29047	WO0058511	VEGF 多肽的受体	在 flt-4 多肽存在时的 VEGF 活性可采用本领域已知的方法测定，例如国际公布号 WO0045835 公开的方法。	VEGF 受体。具有胞外域的融合蛋白可用作抗血管生成药。拮抗剂可用于促进血管生成。
神经毡蛋白 (neuropilin)-1	GeneSeq Accession Y06319	WO9929858	血管内皮生长因子	VEGF 活性可采用本领域已知的方法测定，例如国际公布号 WO0045835 公开的方法。	促进细胞的生长和增殖，例如血管内皮细胞。拮抗剂可用作抗血管生成药，并适用于癌症。
神经毡蛋白 -2	GeneSeq Accession Y03618	WO9929858	血管内皮生长因子	VEGF 活性可采用本领域已知的方法测定，例如国际公布号 WO0045835 公开的方法。	促进细胞的生长和增殖，例如血管内皮细胞。拮抗剂可用作抗血管生成药，并适用于癌症。
人快缩骨骼 肌肉肌钙蛋白 C	GeneSeq Accession W22597	WO9730085	肌钙蛋白是被认为抑制血管生成的收缩蛋白。其高水平可能是心血管损伤后缺血心肌再形成血管困难的原因。	可溶性肌钙蛋白抑制血管生成的能力可采用本领域已知的方法测定：Proc Natl Acad Sci U S A 1999 Mar 16; 96(6):2645-50.	抗血管生成。
人快缩骨骼 肌肉肌钙蛋白 I	GeneSeq Accession W18054	WO9730085	肌钙蛋白是被认为抑制血管生成的收缩蛋白。其高水平可能是心血管损伤后缺血心肌再形成	可溶性肌钙蛋白抑制血管生成的能力可采用本领域已知的方法测定：Proc Natl Acad Sci U S A	抗血管生成。

[0181]

人快缩骨骼 肌肉肌钙蛋白 T	GeneSeq Accession W22599	W09730085	血管困难的原因。 肌钙蛋白是被认为抑制血管生成的收缩蛋白。其高水平可能是心血管损伤后缺血心肌再形成血管困难的原因。	1999 Mar 16; 96(6):2645-50。 可溶性肌钙蛋白抑制血管生成的能力可采用本领域已知的测定法测定: Proc Natl Acad Sci U S A 1999 Mar 16; 96(6):2645-50。	抗血管生成。
片段。肌原纤维蛋白 肌钙蛋白 I	GeneSeq Accession W18053	W09719955	肌钙蛋白是被认为抑制血管生成的收缩蛋白。其高水平可能是心血管损伤后缺血心肌再形成血管困难的原因。	可溶性肌钙蛋白抑制血管生成的能力可采用本领域已知的测定法测定: Proc Natl Acad Sci U S A 1999 Mar 16; 96(6):2645-50。	抗血管生成。
肌原纤维蛋白 肌钙蛋白 I	GeneSeq Accession W18054	W09719955	肌钙蛋白是被认为抑制血管生成的收缩蛋白。其高水平可能是心血管损伤后缺血心肌再形成血管困难的原因。	可溶性肌钙蛋白抑制血管生成的能力可采用本领域已知的测定法测定: Proc Natl Acad Sci U S A 1999 Mar 16; 96(6):2645-50。	抗血管生成。
肌钙蛋白肽	GeneSeq Accession Y29581、 Y29582、 Y29583、 Y29584、 Y29585 和 Y29586	WO9933874	肌钙蛋白是被认为抑制血管生成的收缩蛋白。其高水平可能是心血管损伤后缺血心肌再形成血管困难的原因。	可溶性肌钙蛋白抑制血管生成的能力可采用本领域已知的测定法测定: Proc Natl Acad Sci U S A 1999 Mar 16; 96(6):2645-50。	抗血管生成。
人快缩骨骼 肌肉肌钙蛋白亚基 C	GeneSeq Accession B00134	WO0054770	肌钙蛋白是被认为抑制血管生成的收缩蛋白。其高水平可能是心血管损伤后缺血心肌再形成血管困难的原因。	可溶性肌钙蛋白抑制血管生成的能力可采用本领域已知的测定法测定: Proc Natl Acad Sci U S A 1999 Mar 16; 96(6):2645-50。	抗血管生成。
人快缩骨骼	GeneSeq	WO0054770	肌钙蛋白是被认为抑制血管生成	可溶性肌钙蛋白抑制血管生成的	抗血管生成。

[0182]

肌肉肌钙蛋白亚基 I 蛋白	Accession B00135		成的收缩蛋白。其高水平可能是心血管损伤后缺血心肌再形成血管困难的原因。	能力可采用本领域已知的测定法测定：Proc Natl Acad Sci U S A 1999 Mar 16; 96(6):2645-50。	
人快缩骨骼肌肉肌钙蛋白亚基 T	GeneSeq Accession B00136	WO0054770	肌钙蛋白是被认为抑制血管生成的收缩蛋白。其高水平可能是心血管损伤后缺血心肌再形成血管困难的原因。	可溶性肌钙蛋白抑制血管生成的能力可采用本领域已知的测定法测定：Proc Natl Acad Sci U S A 1999 Mar 16; 96(6):2645-50。	抗血管生成。
激活物抑制剂-1; PAI-1	GeneSeq Accession R08411	WO9013648	一般认为 PAI 在癌症以及心血管疾病和凝血障碍中起作用。	本领域已知测定纤溶酶原激活物抑制剂(PAI)活性的方法,例如 PAI 抑制组织纤溶酶原激活物(tPA)或尿激酶(uPA)的能力的测定法: J Biochem Biophys Methods 2000 Sep 11; 45(2):127-40; Breast Cancer Res Treat 1996; 41(2):141-6. 本领域已知测定抗血管生成活性的方法,例如 Proc Natl Acad Sci U S A 1999 Mar 16; 96(6):2645-50。	抗血管生成; 凝血障碍。
纤溶酶原激活物抑制剂-2; PAI-2	GeneSeq Accession P94160	DE3722673	一般认为 PAI 在癌症以及心血管疾病和凝血障碍中起作用。	本领域已知测定纤溶酶原激活物抑制剂(PAI)活性的方法,例如 PAI 抑制组织纤溶酶原激活物(tPA)或尿激酶(uPA)的能力的测定法: J Biochem Biophys Methods 2000 Sep 11; 45(2):127-40; Breast Cancer Res Treat 1996; 41(2):141-6. 本领域已知测定抗血管生成活性的方	抗血管生成; 凝血障碍。

[0183]

激活物抑制剂-2; PAI-2	GeneSeq Accession R10921	WO9102057	一般认为 PAI 在癌症以及心血管 疾病和凝血障碍中起作用。	法, 例如 Proc Natl Acad Sci U S A 1999 Mar 16; 96(6):2645-50。 本领域已知测定纤溶酶原激活物 抑制剂(PAI)活性的方法, 例如 PAI 抑制组织纤溶酶原激活物(tPA)或 尿激酶(uPA)的能力的测定法: J Biochem Biophys Methods 2000 Sep 11; 45(2):127-40; Breast Cancer Res Treat 1996; 41(2):141-6. 本领 域已知测定抗血管生成活性的方 法, 例如 Proc Natl Acad Sci U S A 1999 Mar 16; 96(6):2645-50。	抗血管生成; 凝血障 碍。
人 PAI-1 突变 体	GeneSeq Accession R11755、 R11756、 R11757、 R11758、 R11759、 R11760、 R11761、 R11762 和 R11763	WO9105048	一般认为 PAI 在癌症以及心血管 疾病和凝血障碍中起作用。	本领域已知测定纤溶酶原激活物 抑制剂(PAI)活性的方法, 例如 PAI 抑制组织纤溶酶原激活物(tPA)或 尿激酶(uPA)的能力的测定法: J Biochem Biophys Methods 2000 Sep 11; 45(2):127-40; Breast Cancer Res Treat 1996; 41(2):141-6. 本领 域已知测定抗血管生成活性的方 法, 例如 Proc Natl Acad Sci U S A 1999 Mar 16; 96(6):2645-50。	抗血管生成; 凝血障 碍。
CXCR3; CXC	GeneSeq Accession Y79372	WO0018431	趋化因子是相对较小的分泌性 蛋白家族, 参与从血细胞生成、	趋化因子活性可采用本领域已知 的测定法测定: Methods in	可溶性 CXCR3 多肽可 用于抑制趋化因子活

[0184]

			血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程,包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子,它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	性和病毒感染。
修饰的 Rantes	GeneSeq Accession W38129	WO9737005	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族,参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程,包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子,它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	免疫疾病。
RANTES	GeneSeq Accession Y05299	EP905240	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族,参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程,包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	免疫疾病。

[0185]

			生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	Totowa, NJ.	
MCI-1a	GeneSeq Accession R73914	WO9509232	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷：Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	免疫疾病。
MCP-1b	GeneSeq Accession Y26176	WO9929728	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷：Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	免疫疾病。

[0186]

MCP-1 受体	GeneSeq Accession R79165	WO9519436	定的约 17 种受体结合。 趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷；Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	可溶性 MCP-1 受体多肽可用于抑制趋化因子活性和病毒感染。
MCP-3	GeneSeq Accession R73915	WO9509232	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷；Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	免疫疾病。
MCP-4 受体	GeneSeq Accession W56689	WO9809171	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138	可溶性 MCP-4 受体多肽可用于抑制趋化因子活性和病毒感染。

[0187]

			过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	
RANTES 受体	GeneSeq Accession W29588	US5652133	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	可溶性 RANTES 受体多肽可用于抑制趋化因子活性和病毒感染。
CCR5 变体	GeneSeq Accession W88238	WO9854317	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	可溶性 CCR5 多肽可用于抑制趋化因子活性和病毒感染。

[0188]

CCR7	GeneSeq Accession B50859	US6153441	次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。 趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷：Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	可溶性 CCR7 多肽可用于抑制趋化因子活性和病毒感染。
CXC3	GeneSeq Accession W23345	WO9727299	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷：Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	免疫疾病。

[0189]

嗜伊红粒细胞趋化因子 (Eotaxin)	GeneSeq Accession W10099	WO9700960	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	免疫疾病。
神经趋化因子 (neurotactin)	GeneSeq Accession Y77537、 W34307、 Y53259 和 Y77539	US6013257 WO9742224	神经趋化因子可在趋化性白细胞迁移和脑炎症进程中起作用。	趋化性白细胞迁移测定法是本领域已知的, 例如: J. Immunol. Methods 33, (1980); Nature 1997 Jun 5; 387(6633):611-7.	免疫疾病。
人 CKβ-9	GeneSeq Accession B50860	US6153441	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	免疫疾病。

[0190]

淋巴细胞趋化肽 (Lymphotactin)	GeneSeq Accession B50052	WO0073320	种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。 趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 家族而起作用。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷; Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	免疫疾病。
MIP-3 α	GeneSeq Accession W44398	WO9801557	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 家族而起作用。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷; Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	免疫疾病。
MIP-3 β	GeneSeq Accession W44399	WO9801557	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 家族而起作用。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷; Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	免疫疾病。

[0191]

MIP- γ	GeneSeq Accession R70798	WO9504158	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 家族而起作用。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	免疫疾病。
干细胞抑制因子	GeneSeq Accession R11553	WO9104274	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 家族而起作用。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	造血生长因子。
血小板生成素	GeneSeq Accession R79905	WO9521920	血小板生成素参与调节巨核细胞及其受体(preceptor)的生长和分化。	可以测定血小板生成素(TPO)以确定巨核细胞生长和分化的调节。Mol Cell Biol 2001 Apr ; 21(8):2659-70; Exp Hematol 2001 Jan; 29(1):51-8 及其参考文献	造血生长因子。
c-kit 配体; SCF; 肥大细胞生长因子; MGF; 纤维肉瘤衍	GeneSeq Accession Y53284, R83978 和 R83977	EP992579 和 EP676470	一般认为 C-kit 配体刺激肥大细胞增殖, 并且能够在骨髓培养中提高骨髓和淋巴造血祖细胞的增殖。C-kit 配体还被认为与其它细胞因子协同起作用。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和	造血生长因子。

[0192]

生干细胞因子				C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	
血小板衍生生长因子	GeneSeq Accession B48653	WO0066736	血管内皮生长因子。	VEGF 活性可采用本领域已知的方法测定，例如国际公布号 WO0045835 公开的方法。	促进细胞的生长和增殖，例如血管内皮细胞。拮抗剂可用作抗血管生成药，并可适用于癌症。
黑素瘤抑制蛋白	GeneSeq Accession R69811	WO9503328	黑素瘤抑制蛋白具有黑素瘤抑制活性并可用于治疗癌症(黑素瘤、成胶质细胞瘤、神经鞘瘤、小细胞肺癌、神经外胚层瘤)或作为免疫抑制剂(它抑制 IL-2 或植物凝集素诱导的外周血淋巴细胞增殖)。	黑素瘤抑制蛋白的肿瘤抑制物活性可采用本领域已知的测定法测定：Matzuk 等，Nature 1992 Nov 26; 360(6402):313-9。	癌症；黑素瘤。
神经胶质瘤衍生生长因子	GeneSeq Accession R08120	EP399816	血管内皮生长因子。	VEGF 活性可采用本领域已知的方法测定，例如国际公布号 WO0045835 公开的方法。	促进细胞的生长和增殖，例如血管内皮细胞。拮抗剂可用作抗血管生成药，并可适用于癌症。
血小板衍生生长因子前体 A	GeneSeq Accession R84759	EP682110	血管内皮生长因子。	VEGF 活性可采用本领域已知的方法测定，例如国际公布号 WO0045835 公开的方法。	促进细胞的生长和增殖，例如血管内皮细胞。拮抗剂可用作抗血管生成药，并可适用于癌症。
血小板衍生	GeneSeq	EP682110	血管内皮生长因子。	VEGF 活性可采用本领域已知的方法	促进细胞的生长和增殖

[0193]

生长因子前 体 B	Accession R84760			测定法测定, 例如国际公布号 WO0045835 公开的方法。	殖, 例如血管内皮细胞。拮抗剂可用作抗血管生成药, 并可适用于癌症。
血小板衍生的生长因子 Bv-sis	GeneSeq Accession P80595 和 P80596	EP282317	血管内皮生长因子。	VEGF 活性可采用本领域已知的方法测定, 例如国际公布号 WO0045835 公开的方法。	促进细胞的生长和增殖, 例如血管内皮细胞。拮抗剂可用作抗血管生成药, 并可适用于癌症。
胎盘生长因子	GeneSeq Accession R23059 和 R23060	WO9206194	血管内皮生长因子。	VEGF 活性可采用本领域已知的方法测定, 例如国际公布号 WO0045835 公开的方法。	促进细胞的生长和增殖, 例如血管内皮细胞。拮抗剂可用作抗血管生成药, 并可适用于癌症。
胎盘生长因子-2	GeneSeq Accession Y08289	DE19748734	血管内皮生长因子。	VEGF 活性可采用本领域已知的方法测定, 例如国际公布号 WO0045835 公开的方法。	促进细胞的生长和增殖, 例如血管内皮细胞。拮抗剂可用作抗血管生成药, 并可适用于癌症。
血小板生成素衍生物 1	GeneSeq Accession Y77244	WO0000612	血小板生成素参与调节巨核细胞及其 preceptor 的生长和分化。	可以测定血小板生成素(TPO)以确定巨核细胞生长和分化的调节。 Mol Cell Biol 2001 Apr ; 21(8):2659-70; Exp Hematol 2001 Jan; 29(1):51-8 及其参考文献。	血小板减少、癌症。
血小板生成素衍生物 2	GeneSeq Accession	WO0000612	血小板生成素参与调节巨核细胞及其 preceptor 的生长和分化。	可以测定血小板生成素(TPO)以确定巨核细胞生长和分化的调节。	血小板减少、癌症。

[0194]

	Y77255				Mol Cell Biol 2001 Apr ; 21(8):2659-70; Exp Hematol 2001 Jan; 29(1):51-8 及其参考文献。	
血小板生成素衍生物 3	GeneSeq Accession Y77262	WO00000612	血小板生成素参与调节巨核细胞及其 preceptor 的生长和分化。	血小板生成素参与调节巨核细胞及其 preceptor 的生长和分化。	可以测定血小板生成素(TPO)以确定巨核细胞生长和分化的调节。 Mol Cell Biol 2001 Apr ; 21(8):2659-70; Exp Hematol 2001 Jan; 29(1):51-8 及其参考文献。	血小板减少、癌症。
血小板生成素衍生物 4	GeneSeq Accession Y77267	WO00000612	血小板生成素参与调节巨核细胞及其 preceptor 的生长和分化。	血小板生成素参与调节巨核细胞及其 preceptor 的生长和分化。	可以测定血小板生成素(TPO)以确定巨核细胞生长和分化的调节。 Mol Cell Biol 2001 Apr ; 21(8):2659-70; Exp Hematol 2001 Jan; 29(1):51-8 及其参考文献。	血小板减少、癌症。
血小板生成素衍生物 5	GeneSeq Accession Y77246	WO00000612	血小板生成素参与调节巨核细胞及其 preceptor 的生长和分化。	血小板生成素参与调节巨核细胞及其 preceptor 的生长和分化。	可以测定血小板生成素(TPO)以确定巨核细胞生长和分化的调节。 Mol Cell Biol 2001 Apr ; 21(8):2659-70; Exp Hematol 2001 Jan; 29(1):51-8 及其参考文献。	血小板减少、癌症。
血小板生成素衍生物 6	GeneSeq Accession Y77253	WO00000612	血小板生成素参与调节巨核细胞及其 preceptor 的生长和分化。	血小板生成素参与调节巨核细胞及其 preceptor 的生长和分化。	可以测定血小板生成素(TPO)以确定巨核细胞生长和分化的调节。 Mol Cell Biol 2001 Apr ; 21(8):2659-70; Exp Hematol 2001 Jan; 29(1):51-8 及其参考文献。	血小板减少、癌症。
血小板生成素衍生物 7	GeneSeq Accession Y77256	WO00000612	血小板生成素参与调节巨核细胞及其 preceptor 的生长和分化。	血小板生成素参与调节巨核细胞及其 preceptor 的生长和分化。	可以测定血小板生成素(TPO)以确定巨核细胞生长和分化的调节。 Mol Cell Biol 2001 Apr ;	血小板减少、癌症。

[0195]

分形趋化因子 (Fractalkine)	GeneSeq Accession Y53255	US6043086	一般认为分形趋化因子在趋化性白细胞迁移和神经障碍中起作用。	21(8):2659-70; Exp Hematol 2001 Jan; 29(1):51-8 及其参考文献。 分形趋化因子活性可采用本领域已知的趋化性白细胞迁移测定法测定, 例如: J. Immunol. Methods 33, (1980); Nature 1997 Jun 5; 387(6633):611-7。	免疫疾病。
CXC3	GeneSeq Accession W23345	WO9757599	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ。	免疫疾病。
CCR7	GeneSeq Accession B50859	US6153441	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ。	可溶性 CCR7 多肽可用于抑制趋化因子活性和病毒感染。

[0196]

神经生长因子-β	GeneSeq Accession R11474	EP414151	发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。 神经生长因子。	采用 NR6R-3T3 细胞进行增殖测定(Rizzino 1988 Cancer Res. 48: 4266).	神经障碍、癌症。
神经生长因子-β2	GeneSeq Accession W69725	EP859056	神经生长因子。	采用 NR6R 3T3 细胞进行增殖测定(Rizzino 1988 Cancer Res. 48: 4266).	神经障碍、癌症。
神经营养蛋白-3	GeneSeq Accession W8889	WO9821234	神经营养蛋白调节神经元细胞存活和突触可塑性。	可采用本领域已知的 Trk 酪氨酸激酶活化实验测定神经营养蛋白活性，例如 Proc Natl Acad Sci U S A 2001 Mar 13; 98(6):3555-3560.	神经障碍、癌症。
神经营养蛋白-3	GeneSeq Accession R47100	WO9325684	神经营养蛋白调节神经元细胞存活和突触可塑性。	可采用本领域已知的 Trk 酪氨酸激酶活化实验测定神经营养蛋白活性，例如 Proc Natl Acad Sci U S A 2001 Mar 13; 98(6):3555-3560.	神经障碍、癌症。
神经营养蛋白-4a	GeneSeq Accession R47101	WO9325684	神经营养蛋白调节神经元细胞存活和突触可塑性。	可采用本领域已知的 Trk 酪氨酸激酶活化实验测定神经营养蛋白活性，例如 Proc Natl Acad Sci U S A 2001 Mar 13; 98(6):3555-3560.	神经障碍、癌症。
神经营养蛋白-4b	GeneSeq Accession R47102	WO9325684	神经营养蛋白调节神经元细胞存活和突触可塑性。 酪氨酸激酶。	可采用本领域已知的 Trk 酪氨酸激酶活化实验测定神经营养蛋白活性，例如 Proc Natl Acad Sci U S A 2001 Mar 13; 98(6):3555-3560.	神经障碍、癌症。
神经营养蛋白	GeneSeq	WO9325684	神经营养蛋白调节神经元细胞	可采用本领域已知的 Trk 酪氨酸	神经障碍、癌症。

[0197]

白-4c	Accession R47103		存活和突触可塑性。 酪氨酸激酶。	激酶活化实验测定神经营养蛋白 活性, 例如 Proc Natl Acad Sci U S A 2001 Mar 13; 98(6):3555-3560.	
神经营养蛋白-4d	GeneSeq Accession R47102	WO9325684	神经营养蛋白调节神经元细胞 存活和突触可塑性。 酪氨酸激酶。	可采用本领域已知的 Trk 酪氨酸 激酶活化实验测定神经营养蛋白 活性, 例如 Proc Natl Acad Sci U S A 2001 Mar 13; 98(6):3555-3560.	神经障碍、癌症。
血小板衍生 生长因子 A 链	GeneSeq Accession R38918	US5219739	血管内皮生长因子。	VEGF 活性可采用本领域已知的 测定法测定, 例如国际公布号 W00045835 中公开的测定法。	促进细胞的生长和增 殖, 例如血管内皮细 胞。造血疾病和免疫疾 病。拮抗剂可用作抗血 管生成药, 并可适用于 癌症。
血小板衍生 生长因子 B 链	GeneSeq Accession R38919	US5219739	血管内皮生长因子。	VEGF 活性可采用本领域已知的 测定法测定, 例如国际公布号 W00045835 中公开的测定法。	促进细胞的生长和增 殖, 例如血管内皮细 胞。造血疾病和免疫疾 病。拮抗剂可用作抗血 管生成药, 并可适用于 癌症。
基质衍生因 子-1 α	GeneSeq Accession Y39995	WO9948528	基质生长因子	采用 NR6R-3T3 细胞进行增殖测 定(Rizzino 1988 Cancer Res. 48: 4266)。	造血疾病、免疫疾病、 癌症。
基质衍生因 子-1 β	GeneSeq Accession R75420	CA2117953	基质生长因子	采用 NR6R-3T3 细胞进行增殖测 定(Rizzino 1988 Cancer Res. 48: 4266)。	造血疾病、免疫疾病、 癌症。
Tarc	GeneSeq	WO9711969	对 T 淋巴细胞的趋化性。可在 T	趋化性白细胞迁移实验是本领域	抗炎、免疫疾病、癌症。

[0198]

	Accession W14917		细胞发育中起作用。认为与 CCR8 和 CCR4 结合。	已知的,例如: J. Immunol. Methods 33 (1980).	
催乳素	GeneSeq Accession R78691	WO9521625	催乳素参与免疫细胞增殖和细胞凋亡。	由催乳素引起的免疫细胞(coil)增殖和细胞凋亡的抑制可通过本领域众所周知的方法测定,例如, Buckley, AR 和 Buckley DJ, Ann N Y Acad Sci 2000; 917:522-33 及其参考文献。	生殖系统疾病、癌症。
催乳素 2	GeneSeq Accession Y31764	US5955346	催乳素参与免疫细胞增殖和细胞凋亡。	由催乳素引起的免疫细胞增殖和细胞凋亡的抑制可通过本领域众所周知的方法测定,例如, Buckley, AR 和 Buckley DJ, Ann N Y Acad Sci 2000; 917:522-33 及其参考文献。	生殖系统疾病、癌症。
促卵泡激素 α 亚基	GeneSeq Accession Y54160	EP974359	FSH 刺激分离的妇女卵泡期细胞分泌白介素-1。	FSH 活性可采用本领域已知的测定法测定; J Gend Specif Med 1999 Nov-Dec; 2(6):30-4; Mol Cell Endocrinol. 1997 Nov 15; 134(2):109-18.	生殖系统疾病、癌症。
促卵泡激素 β 亚基	GeneSeq Accession Y54161	EP974359	FSH 刺激自女性卵泡期分离的细胞分泌白介素-1。	FSH 活性可采用本领域已知的测定法测定; J Gend Specif Med 1999 Nov-Dec; 2(6):30-4; Mol Cell Endocrinol. 1997 Nov 15; 134(2):109-18.	生殖系统疾病、癌症。
P 物质 (速激肽)	GeneSeq Accession	WO0054053	P 物质与免疫调节有关。	可通过本领域众所周知的方法测定由 P 物质引起的免疫调节和骨	糖尿病、高血压、癌症。

[0199]

	B23027			髓、细胞增殖, 例如, Lai 等, Proc Natl Acad Sci USA 2001 Mar 27; 98(7):3970-5 ; Jallat-Daloz 等, Allergy Asthma Proc 2001 Jan-Feb; 22(1):17-23; Kahler 等, Exp Lung Res 2001 Jan-Feb; 27(1):25-46; 以及 Adamus MA 和 Dabrowski ZJ. J Cell Biochem 2001; 81(3):499-506.	
催产素 (后叶激素运 载蛋白 I)	GeneSeq Accession B24085 和 B24086	WO0053755	催产素参与诱导前列腺素(E2)释放以及平滑肌细胞的钙释放量升高。	可通过本领域众所周知的方法测定催产素和前列腺素 E(2)释放及催产素(Ca2+)增加, 例如 Pavan 等, AM J Obstet Gynecol 2000 Jul; 183(1):76-82 和 Holda 等, Cell Calcium 1996 Jul; 20(1):43-51.	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
加压素 (后叶激素运 载蛋白 II)	GeneSeq Accession B24085 和 B24086	WO0053755	一般认为加压素对肾具有直接的抗利尿作用, 且认为其引起外周血管收缩。	加压素活性可采用本领域已知的测定法测定, 例如, Endocr Regul 1996 Mar; 30(1):13-17.	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
IL-1	GeneSeq Accession P60326	EP165654	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferens: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Orencole 和 Dinarello (1989) Cytokine 1, 14-20.	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。

[0200]

成熟 IL-1	GeneSeq Accession R14855	EP456332	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferens: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Orencole 和 Dinarello (1989) Cytokine 1, 14-20。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
IL-1 β	GeneSeq Accession Y08322	WO9922763	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferens: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Orencole 和 Dinarello (1989) Cytokine 1, 14-20。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
IL-3 变体	GeneSeq Accession P80382、 P80383、 P80384 和 P80381	WO8806161	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferens: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Kitamura 等(1989) J Cell Physiol. 140 323-334。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
IL-4	GeneSeq Accession	WO8702990	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。

[0201]

	P70615		细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	Lymphokines and Interferens: A Practical Approach, Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Siegel 和 Mostowski (1990) J Immunol Methods 132, 287-295.	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
IL-4 突变蛋白	GeneSeq Accession W52151 W52152 W52153 W52154 W52155 W52156 W52157 W52158 W52159 W52160 W52161 W52162 W52163 W52164 和 W52165	WO9747744	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 Lymphokines and Interferens: A Practical Approach, Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Siegel 和 Mostowski (1990) J Immunol Methods 132, 287-295.	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
IL-1 α	GeneSeq Accession P90108	EP324447	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 Lymphokines and Interferens: A Practical Approach, Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C.	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。

[0202]

IL-3 变体	GeneSeq Accession R38561、 R38562、 R38563、 R38564、 R38565、 R38566、 R38567、 R38568、 R38569、 R38570、 R38571 和 R38572	WO9307171	的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。 白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	1987, 第 221-225 页; 以及 Orencole 和 Dinarello (1989) Cytokine 1, 14-20。 白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferens: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Aarden 等 (1987) Eur. J. Immunol 17, 1411-16。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
IL-6	GeneSeq Accession R45717 和 R45718	WO9402512	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferens: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Aarden 等 (1987) Eur. J. Immunol 17, 1411-16。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
IL-13	GeneSeq	WO9404680	白介素是由淋巴细胞、单核细胞	白介素活性可采用本领域已知的	炎症性疾病、免疫疾病

[0203]

	Accession R48624		和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferens: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Boutelier 等 (1995) <i>J. Immunol. Methods</i> 181,29。	病、癌症。
IL-4 突变蛋白	GeneSeq Accession R47182	DE4137333	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferens: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Siegel 和 Mostowski (1990) <i>J Immunol Methods</i> 132, 287-295。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
IL-4 突变蛋白 Y124X	GeneSeq Accession R47183	DE4137333	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferens: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Siegel 和 Mostowski (1990) <i>J Immunol Methods</i> 132, 287-295。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
IL-4 突变蛋白 Y124G	GeneSeq Accession R47184	DE4137333	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferens: A</i>	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。

[0204]

人白介素-10 (前体)	GeneSeq Accession R41664	WO9317698	疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。 白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	<i>Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Siegel 和 Mostowski (1990) <i>J Immunol Methods</i> 132, 287-295。 白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferens: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Thompson-Snipes 等(1991) <i>J. Exp. Med.</i> 173, 507-510。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
人白介素-10	GeneSeq Accession R42642	WO9318783-A	疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferens: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Thompson-Snipes 等(1991) <i>J. Exp. Med.</i> 173, 507-510。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
人白介素-1 β 前体	GeneSeq Accession R42447	EP569042	疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferens: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Thompson-Snipes 等(1991) <i>J. Exp. Med.</i> 173, 507-510。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。

[0205]

			的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	1987, 第 221-225 页; 以及 Orencole 和 Dinarello (1989) Cytokine 1, 14-20。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
白介素-1 α	GeneSeq Accession R45364	EP578278	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferens: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
人白介素-3 变体	GeneSeq Accession R22814	JP04063595	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferens: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Kitamura 等(1989) <i>J Cell Physiol.</i> 140 323-334。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
IL-1 β 片段	GeneSeq Accession R35484 和 R35485	EP541920	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferens: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Orencole 和 Dinarello (1989) Cytokine 1,	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。

[0206]

IL-1 抑制剂 (IL-1i)	GeneSeq Accession R35486 和 R35484	EP541920	制。 白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	14-20。 白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferens: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Orencole 和 Dinarello (1989) Cytokine 1, 14-20。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
ICE 22kD 亚基	GeneSeq Accession R33780	EP533350	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferens: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
ICE 20kD 亚基	GeneSeq Accession R33781	EP533350	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferens: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
ICE 10kD 亚基	GeneSeq	EP533350	白介素是由淋巴细胞、单核细胞	白介素活性可采用本领域已知的	炎症性疾病、免疫疾病

[0207]

基	Accession R33782		和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferens: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页。	病、癌症。
人白介素-10 (前体)	GeneSeq Accession R41664	WO9317698	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferens: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Thompson-Snipes 等(1991) <i>J. Exp. Med.</i> 173, 507-510。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
人白介素-10	GeneSeq Accession R42642	WO9318783	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferens: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Thompson-Snipes 等(1991) <i>J. Exp. Med.</i> 173, 507--510。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
人白介素-1 β 前体	GeneSeq Accession R42447	EP569042	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferens: A</i>	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。

[0208]

人白介素-6	GeneSeq Accession R49041	WO9403492	疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferens: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Kitamura 等(1989) <i>J Cell Physiol</i> 140 323-334。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
突变型白介素 6 S176R	GeneSeq Accession R54990	WO9411402	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferens: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Aarden 等(1987) <i>Eur. J. Immunol</i> 17, 1411-16。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
白介素 6	GeneSeq Accession R55256	JP06145063	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferens: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Aarden 等(1987) <i>Eur. J. Immunol</i> 17, 1411-16。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。

[0209]

白介素 8 (IL-8)受体	GeneSeq Accession R53932	JP06100595	的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。 白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	1987, 第 221-225 页; 以及 Aarden 等 (1987) Eur. J. Immunol 17, 1411-16。 白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferens: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Holmes 等 (1991) Science 253, 1278-80。	可溶性 IL-8 受体多肽可用于抑制白介素活性。
人白介素-7	GeneSeq Accession R59919	US5328988	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferens: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Park 等 (1990) J. Exp. Med. 171, 1073-79。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
含 IL-3 的融合蛋白	GeneSeq Accession R79342 和 R79344	WO9521254	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferens: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Kitamura 等 (1989) J Cell Physiol.	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。

[0210]

IL-3 突变蛋白	GeneSeq Accession R79254、 R79255、 R79256、 R79257、 R79258、 R79259、 R79260、 R79261、 R79262、 R79263、 R79264、 R79265、 R79266、 R79267、 R79268、 R79269、 R79270、 R79271、 R79272、 R79273、 R79274、 R79275、 R79276、	ZA9402636	制。 白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	140 323-334。 白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferens: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Giri 等 (1994) EMBO J. 13 2822-2830。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
-----------	---	-----------	--	---	----------------

[0211]

R79277、 R79278、 R79279、 R79280、 R79281、 R79282、 R79283、 R79284 和 R79285	GeneSeq Accession R63018	AU9466072	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferens: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
AGF	GeneSeq Accession R64240	WO9429344	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferens: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
人白介素-12	GeneSeq	WO9519786	白介素是由淋巴细胞、单核细胞	白介素活性可采用本领域已知的	炎症性疾病、免疫疾

[0212]

40 kD 亚基	Accession R79187		和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferens: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Hori 等 (1987), <i>Blood</i> 70, 1069-1078。	病、癌症。
得自克隆 PI 的人白介素-15 受体	GeneSeq Accession R90843	WO9530695	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferens: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Gini 等 (1994) <i>EMBO J.</i> 13 2822-2830。	可溶性 IL-8 受体多肽可用于抑制白介素活性。
人白介素-7	GeneSeq Accession R92796	WO9604306	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferens: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Park 等 (1990) <i>J. Exp. Med.</i> 171, 1073-79。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
白介素-9	GeneSeq Accession R92797	WO9604306	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferens: A</i>	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。

[0213]

白介素-3	GeneSeq Accession R92801	WO9604306	疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferens: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Yang 等(1989) <i>Blood</i> 74, 1880-84。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
人白介素-5	GeneSeq Accession R92802	WO9604306	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferens: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Kitamura 等(1989) <i>J Cell Physiol.</i> 140 323-334。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
重组 白介素-16	GeneSeq Accession W33373	DE19617202	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferens: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Kitamura 等(1989) <i>J Cell Physiol.</i> 140 323-334。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。

[0214]

人 IL-16 蛋白	GeneSeq Accession W33234	DE19617202	的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。 白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	1987, 第 221-225 页; 以及 Lim 等 (1996) J. Immunol. 156, 2566-70。 白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferens: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Lim 等 (1996) J. Immunol. 156, 2566-70。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
Thrl 17 人白介素 9	GeneSeq Accession W27521	WO9708321	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferens: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
Metl 17 人白介素 9	GeneSeq Accession W27522	WO9708321	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferens: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Yang 等 (1989) Blood 74, 1880-84。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。

[0215]

人胞内 IL-1 受体拮抗剂	GeneSeq Accession W77158	EP864585	制。 白介素是由淋巴细胞、单核细胞 和巨噬细胞合成的一组多功能 细胞因子。已知功能包括刺激免 疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细 胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞) 的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴 细胞的趋化性和/或干扰素的抑 制。	白介素活性可采用本领域已知的 测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferens: A Practical Approach</i> , Clemens 等主 编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Orencole 和 Dinarello (1989) Cytokine 1, 14-20。	炎症性疾病、免疫疾 病、癌症。
人白介素-18 蛋白(IL-18)	GeneSeq Accession W77158	EP864585	制。 白介素是由淋巴细胞、单核细胞 和巨噬细胞合成的一组多功能 细胞因子。已知功能包括刺激免 疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细 胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞) 的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴 细胞的趋化性和/或干扰素的抑 制。	白介素活性可采用本领域已知的 测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferens: A Practical Approach</i> , Clemens 等主 编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 USHIO 等 (1996) J. Immunol. 156, 4274-79。	炎症性疾病、免疫疾 病、癌症。
人白介素-18	GeneSeq Accession W77077	EP861663	制。 白介素是由淋巴细胞、单核细胞 和巨噬细胞合成的一组多功能 细胞因子。已知功能包括刺激免 疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细 胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞) 的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴 细胞的趋化性和/或干扰素的抑 制。	白介素活性可采用本领域已知的 测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferens: A Practical Approach</i> , Clemens 等主 编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 USHIO 等 (1996) J. Immunol. 156, 4274-79。	炎症性疾病、免疫疾 病、癌症。
人白介素 18	GeneSeq	EP861663	白介素是由淋巴细胞、单核细胞	白介素活性可采用本领域已知的	炎症性疾病、免疫疾

[0216]

衍生物	Accession W77083、 W77084、 W77085、 W77086、 W77087、 W77088 和 W77089		和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Ushio 等 (1996) <i>J. Immunol.</i> 156, 4274-79。	病、癌症。
白介素-9 (IL-9)成熟蛋白 (Thr117 形式)。	GeneSeq Accession W68158	WO9827997	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Yang 等 (1989) <i>Blood</i> 74, 1880-84。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
IL-9 成熟蛋白 变体 (Met117 形式)	GeneSeq Accession W68157	WO9827997	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Yang 等 (1989) <i>Blood</i> 74, 1880-84。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
人 IL-9 受体 蛋白变体#3	GeneSeq Accession	WO9824904	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。

[0217]

W64058		细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	<i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Yang 等(1989) Blood 74, 1880-84。	可溶性 IL-9 受体多肽可用于抑制白介素活性。
人 IL-9 受体蛋白变体片段	GenSeq Accession W64060	WO9824904	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Yang 等(1989) Blood 74, 1880-84。
人 IL-9 受体蛋白变体#3	GenSeq Accession W64061	WO9824904	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	可溶性 IL-9 受体多肽可用于抑制白介素活性。
人白介素-12 p40 蛋白	GenSeq Accession W51311	WO9817689	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。

[0218]

人白介素-12 p35 蛋白	GeneSeq Accession W51312	WO9817689	胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Hori 等 (1987), Blood 70, 1069-1078.	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
具有 IL-16 活性的人蛋白质	GeneSeq Accession W63753	DE19649233-	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Lim 等 (1996) J. Immunol. 156, 2566-70.	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
具有 IL-16 活性的人蛋白质	GeneSeq Accession W59425	DE19649233-	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Lim 等	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。

[0219]

人白介素-15	GeneSeq Accession W53878	US5747024	细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。 白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	(1996) J. Immunol. 156, 2566-70。 白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Giri 等 (1994) EMBO J. 13 2822-2830。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
人野生型白介素-4 (hIL-4)蛋白	GeneSeq Accession W52149	WO9747744	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Siegel 和 Mostowski (1990) J Immunol Methods 132, 287-295。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
白介素-4 突变蛋白	GeneSeq Accession W52150、 W52151、 W52153、 W52154、 W52155、 W52156、	WO9747744	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Siegel 和 Mostowski (1990) J Immunol Methods 132, 287-295。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。

[0220]

W52157、 W52158、 W52159、 W52160、 W52161、 W52162、 W52163、 W52164、 W52165、 W52166 和 W52167	GeneSeq Accession Y28408	WO9935268	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Orencole 和 Dinarello (1989) Cytokine 1, 14-20。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
人白介素-1 受体拮抗剂 β	GeneSeq Accession Y24395	WO9935268	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Orencole 和 Dinarello (1989) Cytokine 1, 14-20。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。

[0221]

人 EDIRF II 蛋白质序列	GeneSeq Accession Y22199	WO9932632	制。 白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	14-20。 白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
人 EDIRF I 蛋白质序列	GeneSeq Accession Y22197	WO9932632	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
人 IL-1RD10 蛋白质序列	GeneSeq Accession Y14131	WO9919480	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Orencole 和 Dinarello (1989) Cytokine 1, 14-20。	可溶性 IL-1RD10 受体多肽可用于抑制白介素活性。
人 IL-1RD9	GeneSeq	WO9919480	白介素是由淋巴细胞、单核细胞	白介素活性可采用本领域已知的	可溶性 IL-1RD10 受体

[0222]

	Accession Y14122		和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Orencole 和 Dinarello (1989) Cytokine 1, 14-20。	多肽可用于抑制白细胞素活性。
人 DNAX 白 介素-40	GeneSeq Accession Y09196	WO9919491	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
(DIL-40)替代 序列	GeneSeq Accession Y09197	WO9919491	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
IL-11	GeneSeq Accession R50176	WO9405318	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A</i>	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。

[0223]

人脂肪生成抑制因子	GeneSeq Accession R43260	EP566410	疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。 白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	<i>Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Lu 等 (1994) <i>J immunol. Methods</i> 173, 19。 白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
IL-11	GeneSeq Accession W02202	JP08127539	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Lu 等 (1994) <i>J immunol. Methods</i> 173, 19。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
IL-14	GeneSeq Accession R55800	WO9416074	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Lu 等 (1994) <i>J immunol. Methods</i> 173, 19。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。

[0224]

IL-17 受体	GeneSeq Accession B03807	US6072033	的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。 白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	1987, 第 221-225 页; 以及 Ambrus 等(1993) PNAS 90, 63330-34。 白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Yao 等(1995) J. Immunol. 155, 5483-86。	可溶性 IL-17 受体多肽可用于抑制白介素活性。
IL-17	GeneSeq Accession R76573	WO9518826	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Yao 等(1995) J. Immunol. 155, 5483-86。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
CTLA-8	GeneSeq Accession W13651	WO9704097	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。

[0225]

IL-19	GeneSeq Accession W37935	WO9808870	制。 白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Gallagher 等(2000) <i>Genes Immun.</i> 1, 442-50。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
IL-21 (TIF)	GeneSeq Accession Y92879	WO0024758	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Parrish-Novak 等 (2000) <i>Nature</i> 408, 57-63。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
IL-8 受体	GeneSeq Accession R33420	WO9306229	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Holmes 等(1991) <i>Science</i> 253, 1278-80。	可溶性 IL-8 受体多肽可用于抑制白介素活性。
人 II 型白介	GeneSeq	US5464937	白介素是由淋巴细胞、单核细胞	白介素活性可采用本领域已知的	可溶性 II 型白介素-1

[0226]

素-1 受体	Accession R85480		和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Orencole 和 Dinarello (1989) Cytokine 1, 14-20。	受体多肽可用于抑制白介素活性。
人白介素-12 受体	GeneSeq Accession R69632	EP638644	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Hori 等 (1987), Blood 70, 1069-1078。	可溶性 IL-12 受体多肽可用于抑制白介素活性。
白介素 8 受体 B	GeneSeq Accession R80758	US5440021	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Holmes 等 (1991) Science 253, 1278-80。	可溶性 IL-8 受体多肽可用于抑制白介素活性。
人 IL-8 受体蛋白 hIL8RA	GeneSeq Accession B09989	JP08103276	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A</i>	可溶性 IL-8 受体多肽可用于抑制白介素活性。

[0227]

人 IL-8 受体 蛋白 hIL8R	GeneSeq Accession B09990	JP08103276	疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Holmes 等(1991) <i>Science</i> 253, 1278-80。	可溶性 IL-8 受体多肽可用于抑制白介素活性。
白介素-2 受体 相关蛋白 p43	GeneSeq Accession R97569	WO9621732-	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Gillis 等(1978) <i>J. Immunol.</i> 120, 2027。	可溶性 IL-2 受体多肽可用于抑制白介素活性。
人白介素-17 受体	GeneSeq Accession W04185	WO9629408	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Holmes 等(1991) <i>Science</i> 253, 1278-80。	可溶性 IL-17 受体多肽可用于抑制白介素活性。

[0228]

人白介素-11受体	GeneSeq Accession R99090	WO9619574	胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和T淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如T辅助细胞、B细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和T淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Mathews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Lu 等 (1994) <i>J immunol. Methods</i> 173, 19。	可溶性 IL-11 受体多肽可用于抑制白介素活性。
人白介素-1受体辅助蛋白	GeneSeq Accession W01911	WO9623067	胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和T淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如T辅助细胞、B细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和T淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Mathews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Orencole 和 Dinarello (1989) <i>Cytokine</i> 1, 14-20。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
AGF 蛋白	GeneSeq Accession R92749	US5488032	胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和T淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如T辅助细胞、B细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和T淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Mathews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。

[0229]

人白介素-1 型-3 受体	GeneSeq Accession R91064	WO9607739	细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。 白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Orencole 和 Dinarello (1989) Cytokine 1, 14-20.	可溶性 IL-3 型受体多肽可用于抑制白介素活性。
人白介素-13 β 受体	GeneSeq Accession W24972	WO9720926	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Bouletier 等 (1995) J. Immunol. Methods 181,29.	可溶性 IL-13 β 受体多肽可用于抑制白介素活性。
人白介素-13 α 受体	GeneSeq Accession W24973	WO9720926	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Bouletier 等 (1995) J. Immunol. Methods 181,29.	可溶性 IL-13 α 受体多肽可用于抑制白介素活性。

[0230]

人白介素-4 受体	GeneSeq Accession W13499	US5599905	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Siegel 和 Mostowski (1990) <i>J Immunol Methods</i> 132, 287-295。	可溶性 IL-4 受体多肽可用于抑制白介素活性。
人白介素-12 β-2 受体	GeneSeq Accession W12771	EP759466	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Hori 等 (1987), <i>Blood</i> 70, 1069-1078。	可溶性 IL-12 β-2 受体多肽可用于抑制白介素活性。
人白介素-12 β-1 受体	GeneSeq Accession W12772	EP759466	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Hori 等 (1987), <i>Blood</i> 70, 1069-1078。	可溶性 IL-12 β-1 受体多肽可用于抑制白介素活性。
人 IL-9 受体 蛋白	GeneSeq Accession	WO9824904	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于	可溶性 IL-9 受体多肽可用于抑制白介素活

[0231]

W64055、 W64056 和 W64057	GeneSeq Accession W41804	US5716804	细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Yang 等(1989), <i>Blood</i> 74, 1880-84。	<i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Yang 等(1989), <i>Blood</i> 74, 1880-84。	性。 可溶性 IL-10 受体多肽可用于抑制白介素活性。
人 IL-6 受体	GeneSeq Accession Y30938	JP111196867	细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Thompson-Snipes 等(1991) <i>J. Exp. Med.</i> 173, 507-510。	<i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Thompson-Snipes 等(1991) <i>J. Exp. Med.</i> 173, 507-510。	可溶性 IL-6 受体多肽可用于抑制白介素活性。
IL-17 受体	GeneSeq Accession Y97181	US6096305	细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Aarden 等(1987) <i>Eur. J. Immunol.</i> 17, 1411-16。	<i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Aarden 等(1987) <i>Eur. J. Immunol.</i> 17, 1411-16。	可溶性 IL-17 受体多肽可用于抑制白介素活性。

[0232]

II-17 受体	GeneSeq Accession Y97131	US6100235	胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和T淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和T淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Yao 等 (1995) <i>J. Immunol.</i> 155, 5483-86。	可溶性 IL-17 受体多肽可用于抑制白介素活性。
人白介素-3 受体	GeneSeq Accession R25300	EP509826	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和T淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Kitamura 等(1989) <i>J Cell Physiol.</i> 140 323-334。	可溶性 IL-3 受体多肽可用于抑制白介素活性。	
人 GM-CSF 受体	GeneSeq Accession R10919	WO9102063	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和T淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页。	可溶性 GM-CSF 受体多肽可用于抑制白介素活性。	

[0233]

人 IL-5 受体 α 链	GeneSeq Accession R25064	EP492214	细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。 白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Kitamura 等(1989) <i>J Cell Physiol.</i> 140, 323-334。	可溶性 IL-5 受体 α 多肽可用于抑制白介素活性。
IL-5 受体	GeneSeq Accession W82842	WO9847923	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Kitamura 等(1989) <i>J Cell Physiol.</i> 140, 323-334。	可溶性 IL-5 受体多肽可用于抑制白介素活性。
IL-6 受体	GeneSeq Accession R37215	JP05091892	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Aarden 等(1987) <i>Eur. J. Immunol.</i> 17, 1411-16。	可溶性 IL-6 受体多肽可用于抑制白介素活性。

[0234]

人 B 细胞刺激因子-2 受体	GeneSeq Accession P90525	AU8928720	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页。	可溶性 B 细胞刺激因子-2 受体多肽可用于抑制白介素活性。
IL-7 受体克隆	GeneSeq Accession R08330	EP403114	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于 <i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Park 等 (1990) <i>J. Exp. Med.</i> 171, 1073-79。	可溶性 IL-7 受体多肽可用于抑制白介素活性。
EPO 受体; EPOR	GeneSeq Accession R06512	WO9008822	EPO 受体参与成红血细胞的增殖和分化。	EPO 受体活性可采用本领域已知的测定法测定, 例如 <i>J Biol Chem</i> 2001 Mar 23; 276 12:8995-9002; JAK2 protein tyrosine kinase activity (蛋白质酪氨酸激酶活性): <i>Blood</i> 1994 Sep 1; 84(5):1501-7 以及 <i>Mol Cell Biol.</i> 1994 Oct; 14 10:6506-14。	炎症性疾病、免疫疾病、癌症、成红血细胞增殖和分化。
IL-15 受体	GeneSeq Accession	WO9530695	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能	白介素活性可采用本领域已知的测定法测定: Matthews 等, 载于	可溶性 IL-15 受体多肽可用于抑制白介素活

[0235]

	R90843		细胞因子。已知功能包括刺激免疫细胞(例如 T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。		<i>Lymphokines and Interferons: A Practical Approach</i> , Clemens 等主编, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第 221-225 页; 以及 Giri 等 (1994) EMBO J. 13 2822-2830。	性。
CD137; 4-1BB 受体 蛋白	GeneSeq Accession R70977	WO9507984	细胞凋亡相关活性、NF-kB 活化及 T 细胞和 B 细胞等免疫细胞的共刺激。		细胞凋亡活性、NF-kB 活化及 B 细胞和 T 细胞共刺激可采用本领域已知的测定法测定: Moore 等, 1999, Science, 285(5425):260-3; Song HY 等, 1997 Proc Natl Acad Sci U S A 94(18):9792-6; Epsevik 和 Nissen-Meyer, 1986, J. Immunol. Methods。	可溶性 4-1BB 受体多肽可用于抑制细胞凋亡、NF-kB 活化和/或 B 细胞和 T 细胞等免疫细胞的共刺激。
BCMA	GeneSeq Accession Y71979	WO0068378	细胞凋亡相关活性、NF-kB 活化及 T 细胞和 B 细胞等免疫细胞的共刺激。		细胞凋亡活性、NF-kB 活化及 B 细胞和 T 细胞共刺激可采用本领域已知的测定法测定: Moore 等, 1999, Science, 285(5425):260-3; Song HY 等, 1997 Proc Natl Acad Sci U S A 94(18):9792-6; Epsevik 和 Nissen-Meyer, 1986, J. Immunol. Methods。	可溶性 BCMA 受体多肽可用于抑制细胞凋亡、NF-kB 活化和/或 B 细胞和 T 细胞等免疫细胞的共刺激。
CD27	GeneSeq Accession R20814	WO9201049	细胞凋亡相关活性、NF-kB 活化及 T 细胞和 B 细胞等免疫细胞的共刺激。		细胞凋亡活性、NF-kB 活化及 B 细胞和 T 细胞共刺激可采用本领域已知的测定法测定: Moore 等, 1999, Science, 285(5425):260-3;	可溶性 CD27 多肽可用于抑制细胞凋亡、NF-kB 活化和/或 B 细胞和 T 细胞等免疫细胞

[0236]

CD30	GeneSeq Accession R35478	DE4200043	细胞凋亡相关活性、NF-kB 活化及 T 细胞和 B 细胞等免疫细胞的共刺激。	细胞凋亡活性、NF-kB 活化及 B 细胞和 T 细胞共刺激可采用本领域已知的测定法测定： Moore 等， 1999， Science， 285(5425):260-3； Song HY 等， 1997 Proc Natl Acad Sci U S A 94(18):9792-6； Epsevik 和 Nissen-Meyer， 1986， J. Immunol. Methods.	Song HY 等， 1997 Proc Natl Acad Sci U S A 94(18):9792-6； Epsevik 和 Nissen-Meyer， 1986， J. Immunol. Methods.	可溶性 CD30 多肽可用于抑制细胞凋亡、NF-kB 活化和/或 B 细胞和 T 细胞等免疫细胞的共刺激。
CD40	GeneSeq Accession Y33499	WO9945944	细胞凋亡相关活性、NF-kB 活化及 T 细胞和 B 细胞等免疫细胞的共刺激。	细胞凋亡活性、NF-kB 活化及 B 细胞和 T 细胞共刺激可采用本领域已知的测定法测定： Moore 等， 1999， Science 285(5425):260-3； Song HY 等， 1997 Proc Natl Acad Sci U S A 94(18):9792-6； Epsevik 和 Nissen-Meyer， 1986， J. Immunol. Methods.	可溶性 CD40 多肽可用于抑制细胞凋亡、NF-kB 活化和/或 B 细胞和 T 细胞等免疫细胞的共刺激。	
EDAR	Genbank Accession AAD50077		细胞凋亡相关活性、NF-kB 活化及 T 细胞和 B 细胞等免疫细胞的共刺激。	细胞凋亡活性、NF-kB 活化及 B 细胞和 T 细胞共刺激可采用本领域已知的测定法测定： Moore 等， 1999， Science， 285(5425):260-3； Song HY 等， 1997 Proc Natl Acad Sci U S A 94(18):9792-6； Epsevik	免疫疾病、淋巴瘤、X 连锁少汗性外胚层发育不良。	

[0237]

Ox40; ACT-4	GeneSeq Accession R74737	WO9512673	细胞凋亡相关活性、NF-kB 活化及 T 细胞和 B 细胞等免疫细胞的共刺激。	和 Nissen-Meyer, 1986, J. Immunol. Methods. 细胞凋亡活性、NF-kB 活化及 B 细胞和 T 细胞共刺激可采用本领域已知的测定法测定: Moore 等, 1999, Science, 285(5425):260-3; Song HY 等, 1997 Proc Natl Acad Sci U S A 94(18):9792-6; Epsevik 和 Nissen-Meyer, 1986, J. Immunol. Methods.	免疫疾病、淋巴瘤、T 细胞疾病。
TACI	GeneSeq Accession W75783	WO9839361	细胞凋亡相关活性、NF-kB 活化及 T 细胞和 B 细胞等免疫细胞的共刺激。	细胞凋亡活性、NF-kB 活化及 B 细胞和 T 细胞共刺激可采用本领域已知的测定法测定: Moore 等, 1999, Science, 285(5425):260-3; Song HY 等, 1997 Proc Natl Acad Sci U S A 94(18):9792-6; Epsevik 和 Nissen-Meyer, 1986, J. Immunol. Methods.	可溶性 TACI 受体多肽可用于抑制细胞凋亡、NF-kB 活化和/或 B 细胞和 T 细胞等免疫细胞的共刺激。
TNF-R	GeneSeq Accession R10986	AU9058976	细胞凋亡相关活性、NF-kB 活化及 T 细胞和 B 细胞等免疫细胞的共刺激。	细胞凋亡活性、NF-kB 活化及 B 细胞和 T 细胞共刺激可采用本领域已知的测定法测定: Moore 等, 1999, Science, 285(5425):260-3; Song HY 等, 1997 Proc Natl Acad Sci U S A 94(18):9792-6; Epsevik 和 Nissen-Meyer, 1986, J. Immunol. Methods.	可溶性 TNF-R 受体多肽可用于抑制细胞凋亡、NF-kB 活化和/或 B 细胞和 T 细胞等免疫细胞的共刺激。

[0238]

TNF-RII; TNF p75 受体; 死亡受体	GeneSeq Accession R11141	EP418014	细胞凋亡相关活性、NF-kB 活化及 T 细胞和 B 细胞等免疫细胞的共刺激。	细胞凋亡活性、NF-kB 活化及 B 细胞和 T 细胞共刺激可采用本领域已知的测定法测定: Moore 等, 1999, Science, 285(5425):260-3; Song HY 等, 1997 Proc Natl Acad Sci U S A 94(18):9792-6; Epsevik 和 Nissen-Meyer, 1986, J. Immunol. Methods.	可溶性 TNFR-II 受体多肽可用于抑制细胞凋亡、NF-kB 活化和/或 B 细胞和 T 细胞等免疫细胞的共刺激。
hAPO-4; TROY	GeneSeq Accession W93581	WO9911791	细胞凋亡相关活性、NF-kB 活化及 T 细胞和 B 细胞等免疫细胞的共刺激。	细胞凋亡活性、NF-kB 活化及 B 细胞和 T 细胞共刺激可采用本领域已知的测定法测定: Moore 等, 1999, Science, 285(5425):260-3; Song HY 等, 1997 Proc Natl Acad Sci U S A 94(18):9792-6; Epsevik 和 Nissen-Meyer, 1986, J. Immunol. Methods.	免疫疾病、癌症。
TNF- α 前体	GeneSeq Accession P60074	EP205038	细胞凋亡相关活性、NF-kB 活化及 T 细胞和 B 细胞等免疫细胞的共刺激。	细胞凋亡活性、NF-kB 活化及 B 细胞和 T 细胞共刺激可采用本领域已知的测定法测定: Moore 等, 1999, Science, 285(5425):260-3; Song HY 等, 1997 Proc Natl Acad Sci U S A 94(18):9792-6; Epsevik 和 Nissen-Meyer, 1986, J. Immunol. Methods.	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
人 TNF- α	GeneSeq Accession	EP619372	细胞凋亡相关活性、NF-kB 活化及 T 细胞和 B 细胞等免疫细胞的共刺激。	细胞凋亡活性、NF-kB 活化及 B 细胞和 T 细胞共刺激可采用本领域已知的测定法测定: Moore 等, 1999, Science, 285(5425):260-3; Song HY 等, 1997 Proc Natl Acad Sci U S A 94(18):9792-6; Epsevik 和 Nissen-Meyer, 1986, J. Immunol. Methods.	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。

[0239]

	R62463		共刺激。	域已知的测定法测定: Moore 等, 1999, Science, 285(5425):260-3; Song HY 等, 1997 Proc Natl Acad Sci U S A 94(18):9792-6; Epsevik 和 Nissen-Meyer, 1986, J. Immunol. Methods.	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
人 TNF- α	GeneSeq Accession R42679	EP563714	细胞凋亡相关活性、NF-kB 活化及 T 细胞和 B 细胞等免疫细胞的共刺激。	细胞凋亡活性、NF-kB 活化及 B 细胞和 T 细胞共刺激可采用本领域已知的测定法测定: Moore 等, 1999, Science, 285(5425):260-3; Song HY 等, 1997 Proc Natl Acad Sci U S A 94(18):9792-6; Epsevik 和 Nissen-Meyer, 1986, J. Immunol. Methods.	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
人 TNF- β (LT- α)	GeneSeq Accession B37799	WO0064479	细胞凋亡相关活性、NF-kB 活化及 T 细胞和 B 细胞等免疫细胞的共刺激。	细胞凋亡活性、NF-kB 活化及 B 细胞和 T 细胞共刺激可采用本领域已知的测定法测定: Moore 等, 1999, Science, 285(5425):260-3; Song HY 等, 1997 Proc Natl Acad Sci U S A 94(18):9792-6; Epsevik 和 Nissen-Meyer, 1986, J. Immunol. Methods.	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
LT- α	GeneSeq Accession P70107	EP250000	细胞凋亡相关活性、NF-kB 活化及 T 细胞和 B 细胞等免疫细胞的共刺激。	细胞凋亡活性、NF-kB 活化及 B 细胞和 T 细胞共刺激可采用本领域已知的测定法测定: Moore 等, 1999, Science, 285(5425):260-3;	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。

[0240]

LT- β	GeneSeq Accession R56869	WO9413808	细胞凋亡相关活性、NF-kB 活化及 B 细胞和 T 细胞等免疫细胞的共刺激。	Song HY 等, 1997 Proc Natl Acad Sci U S A 94(18):9792-6; Epsevik 和 Nissen-Meyer, 1986, J. Immunol. Methods. 细胞凋亡活性、NF-kB 活化及 B 细胞和 T 细胞共刺激可采用本领域已知的测定法测定: Moore 等, 1999, Science, 285(5425):260-3; Song HY 等, 1997 Proc Natl Acad Sci U S A 94(18)9792-6; Epsevik 和 Nissen-Meyer, 1986, J. Immunol. Methods.	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
OPGL	GeneSeq Accession W83195	WO9846751	细胞凋亡相关活性、NF-kB 活化及 T 细胞和 B 细胞等免疫细胞的共刺激。	细胞凋亡活性、NF-kB 活化及 B 细胞和 T 细胞共刺激可采用本领域已知的测定法测定: Moore 等, 1999, Science, 285(5425):260-3; Song HY 等, 1997 Proc Natl Acad Sci U S A 94(18)9792-6; Epsevik 和 Nissen-Meyer, 1986, J. Immunol. Methods.	炎症性疾病、免疫疾病、癌症、骨量丢失。
FasL	GeneSeq Accession W98071	WO9903999	细胞凋亡相关活性、NF-kB 活化及 T 细胞和 B 细胞等免疫细胞的共刺激。	细胞凋亡活性、NF-kB 活化及 B 细胞和 T 细胞共刺激可采用本领域已知的测定法测定: Moore 等, 1999, Science, 285(5425):260-3; Song HY 等, 1997 Proc Natl Acad Sci U S A 94(18)9792-6; Epsevik	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。

[0241]

FasL	GeneSeq Accession W95041	WO9903998	细胞凋亡相关活性、NF-kB 活化及 T 细胞和 B 细胞等免疫细胞的共刺激。	和 Nissen-Meyer, 1986, J. Immunol. Methods. 细胞凋亡活性、NF-kB 活化及 B 细胞和 T 细胞共刺激可采用本领域已知的测定法测定: Moore 等, 1999, Science, 285(5425):260-3; Song HY 等, 1997 Proc Natl Acad Sci U S A 94(18):9792-6; Epsevik 和 Nissen-Meyer, 1986, J. Immunol. Methods.	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
CD27L	GeneSeq Accession R50121	WO9405691	细胞凋亡相关活性、NF-kB 活化及 T 细胞和 B 细胞等免疫细胞的共刺激。	细胞凋亡活性、NF-kB 活化及 B 细胞和 T 细胞共刺激可采用本领域已知的测定法测定: Moore 等, 1999, Science, 285(5425):260-3; Song HY 等, 1997 Proc Natl Acad Sci U S A 94(18):9792-6; Epsevik 和 Nissen-Meyer, 1986, J. Immunol. Methods.	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
CD30 配体	GeneSeq Accession R45007	WO9324135	细胞凋亡相关活性、NF-kB 活化及 T 细胞和 B 细胞等免疫细胞的共刺激。	细胞凋亡活性、NF-kB 活化及 B 细胞和 T 细胞共刺激可采用本领域已知的测定法测定: Moore 等, 1999, Science, 285(5425):260-3; Song HY 等, 1997 Proc Natl Acad Sci U S A 94(18):9792-6; Epsevik 和 Nissen-Meyer, 1986, J. Immunol. Methods.	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。

[0242]

CD40L	GeneSeq Accession R85486	WO9529935	细胞凋亡相关活性、NF-kB 活化及 T 细胞和 B 细胞等免疫细胞的共刺激。	细胞凋亡活性、NF-kB 活化及 B 细胞和 T 细胞共刺激可采用本领域已知的测定法测定: Moore 等, 1999, Science, 285(5425):260-3; Song HY 等, 1997 Proc Natl Acad Sci U S A 94(18):9792-6; Epsevik 和 Nissen-Meyer, 1986, J. Immunol. Methods.	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
4-1BB 配体	GeneSeq Accession W26657	US5674704	细胞凋亡相关活性、NF-kB 活化及 T 细胞和 B 细胞等免疫细胞的共刺激。	细胞凋亡活性、NF-kB 活化及 B 细胞和 T 细胞共刺激可采用本领域已知的测定法测定: Moore 等, 1999, Science, 285(5425):260-3; Song HY 等, 1997 Proc Natl Acad Sci U S A 94(18):9792-6; Epsevik 和 Nissen-Meyer, 1986, J. Immunol. Methods.	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。
FAS 配体抑制蛋白 (DcR3)	GeneSeq Accession B19335	WO0058465	细胞凋亡相关活性、NF-kB 活化及 T 细胞和 B 细胞等免疫细胞的共刺激。	细胞凋亡活性、NF-kB 活化及 B 细胞和 T 细胞共刺激可采用本领域已知的测定法测定: Moore 等, 1999, Science, 285(5425):260-3; Song HY 等, 1997 Proc Natl Acad Sci U S A 94(18):9792-6; Epsevik 和 Nissen-Meyer, 1986, J. Immunol. Methods.	可溶性 DcR3 多肽可用于抑制细胞凋亡、NF-kB 活化和/或 B 细胞和 T 细胞等免疫细胞的共刺激。
OX40L	GeneSeq Accession	WO9521915	细胞凋亡相关活性、NF-kB 活化及 T 细胞和 B 细胞等免疫细胞的共刺激。	细胞凋亡活性、NF-kB 活化及 B 细胞和 T 细胞共刺激可采用本领域已知的测定法测定: Moore 等, 1999, Science, 285(5425):260-3; Song HY 等, 1997 Proc Natl Acad Sci U S A 94(18):9792-6; Epsevik 和 Nissen-Meyer, 1986, J. Immunol. Methods.	炎症性疾病、免疫疾病、癌症。

[0243]

	R79903		共刺激。	域已知的测定法测定: Moore 等, 1999, Science, 285(5425):260-3; Song HY 等, 1997 Proc Natl Acad Sci U S A 94(18):9792-6; Epsevik 和 Nissen-Meyer, 1986, J. Immunol. Methods.	
蛋白酶抑制肽	GeneSeq Accession R12435、 R12436、 R12437、 R12438、 R12439、 R12440 和 R1244	WO9106561	抑制 HIV 的功能/结合的肽。	HIV 蛋白酶活性是本领域已知的: HIV 蛋白酶测定: EP0387231。可以使用任何公开的蛋白酶抑制剂多肽, 对该测定进行修改以测定抑制作用。	HIV、炎症性疾病、免疫性疾病、癌症、病毒感染。
逆转录病毒蛋白酶抑制剂	GeneSeq Accession R06660、 R06661、 R06662、 R06663、 R06664、 R06665、 R06666、 R06667、 R06668、	EP387231	抑制 HIV 的功能/结合的肽。	HIV 蛋白酶活性是本领域已知的: HIV 蛋白酶测定: EP0387231。可以使用任何公开的蛋白酶抑制剂多肽, 对该测定进行修改以测定抑制。	HIV、炎症性疾病、免疫性疾病、癌症、病毒感染。

[0244]

R06669、 R06670、 R06671、 R06672、 R06673、 R06674、 R06675 和 R06676	WO9301828	抑制 HIV 的功能/结合的肽。	HIV 蛋白酶活性是本领域已知的： HIV 蛋白酶测定：EP0387231。可 以使用任何公开的蛋白酶抑制剂 多肽，对该测定进行修改以测定抑 制作用。	HIV、炎症性疾病、免 疫疾病、癌症、病毒感 染。
HIV 蛋白酶 抑制肽	GeneSeq Accession R59293、 R59294、 R59295、 R59296、 R59297、 R59298、 R59299、 R592300、 R59301、 R59302、 R59301、 R59302、 R59303、 R59304、 R59305、 R59306、			

[0245]

R59333、 R59334、 R59335、 R59336、 R59337、 R59338、 R59339、 R59340、 R59341、 R59342、 R59343、 R59344、 R59345、 R59346、 R59347、 R59348、 R59349、 和 R59350	DE4412174	抑制 HIV 的功能/结合的肽。	HIV 蛋白酶活性是本领域已知的： HIV 蛋白酶测定：EP0387231。可 以使用任何公开的蛋白酶抑制剂 多肽，对该测定进行修改以测定抑 制作用。	HIV、炎症性疾病、免 疫疾病、癌症、病毒感 染。
HIV-1 蛋白 酶抑制剂	GeneSeq Accession R86326、 R86327、 R86328、 R86329、 R86330、 R86331、			

[0247]

R86358、 R86359、 R86360、 R86361、 R86362、 R86363、 R86364、 R86365、 R86366、 R86367、 R86368、 R86369、 R86370 和 R86371					
HIV 抑制肽	GeneSeq Accession Y89687	WO9959615	抑制 HIV 的功能/结合的肽。	HIV 蛋白酶活性是本领域已知的； HIV 蛋白酶测定：EP0387231。可 以使用任何公开的蛋白酶抑制剂 多肽，对该测定进行修改以测定抑 制作用。	HIV、炎症性疾病、免 疫疾病、癌症、病毒感 染。
HIV 抑制肽	GenSeq Accession Y31955	WO9948513	抑制 HIV 的功能/结合的肽。	HIV 蛋白酶活性是本领域已知的； HIV 蛋白酶测定：EP0387231。可 以使用任何公开的蛋白酶抑制剂 多肽，对该测定进行修改以测定抑 制作用。	HIV、炎症性疾病、免 疫疾病、癌症、病毒感 染。
HIV 抑制肽	www.scienc express.org		抑制 HIV 的功能/结合的肽。	HIV 蛋白酶活性是本领域已知的； HIV 蛋白酶测定：EP0387231。可	HIV、炎症性疾病、免 疫疾病、癌症、病毒感

[0249]

	2001 年 1 月 12 日在线 发表; 10.1126/scie nce.105745 3			以使用任何公开的蛋白酶抑制剂 多肽,对该测定进行修改以测定抑 制作用。	染。
人单核细胞 化学趋化因 子 hMCP-3	GeneSeq Accession R73915	WO9509232	趋化因子是小的分泌性蛋白家 族,参与从血细胞生成、血管生 成到白细胞运输的生物过程。该 家族的成员同样参与各种病理 过程,包括炎症、变态反应、组 织排斥、病毒感染和肿瘤生物 学。趋化因子通过作用于 7 次跨 膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥 其作用。已经披露了 40 多种人 趋化因子,它们与迄今已鉴定的 约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知 的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols, 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	免疫疾病,特别用于治 疗细菌性和/或病毒性 脑膜炎。
人单核细胞 化学趋化因 子 hMCP-1	GeneSeq Accession R73914	WO9509232	趋化因子是相对较小的分泌性 蛋白家族,参与从血细胞生成、 血管生成到白细胞运输的生物 过程。该家族的成员同样参与各 种病理过程,包括炎症、变态反 应、组织排斥、病毒感染和肿瘤 生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而 发挥其作用。已经披露了 40 多	趋化因子活性可采用本领域已知 的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols, 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	免疫疾病,特别用于治 疗细菌性和/或病毒性 脑膜炎。

[0250]

人 gro- β 趋化因子	GeneSeq Accession R66699 和 W17671	WO9429341	种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。 趋化因子是小的分泌性蛋白的家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷：Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	免疫疾病、炎症性疾病、血液相关疾病、干细胞移植、癌症。
人 gro- γ 趋化因子	GeneSeq Accession R66700 和 W17672	WO9429341	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷：Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	免疫疾病、炎症性疾病、血液相关疾病、干细胞移植、癌症。
人 gro- α 趋化因子	GeneSeq Accession	WO9429341	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in	免疫疾病、炎症性疾病、血液相关疾病、干

[0251]

R66698 和 W18024		血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	细胞移植、癌症。
人嗜酸性粒细胞表达的趋化因子 (EEC)	GeneSeq Accession W05186	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	免疫疾病, 特别是嗜酸性细胞增多、炎症、变态反应、哮喘、白血病和淋巴瘤的治疗。
趋化因子样蛋白 PF4-414 全长和成熟蛋白	GeneSeq Accession R92318 和 R99809	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	癌症和血液相关疾病, 特别是骨髓抑制。

[0252]

趋化因子样蛋白 IL-8M3	GeneSeq Accession R99812	WO9613587	生物学。趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	Totowa, NJ.	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷：Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.; 以及 Holmes 等(1991) Science 253, 1278-80.	癌症和血液相关疾病，特别是骨髓抑制。
人白介素-8 (IL-8)	GeneSeq Accession R99814	WO9613587	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷：Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.; 以及 Holmes 等(1991) Science 253, 1278-80.	癌症和血液相关疾病，特别是骨髓抑制。	

[0253]

趋化因子样蛋白 IL-8M1 全长和成熟蛋白	GeneSeq Accession R99815 和 R99803	WO9613587	定的约 17 种受体结合。 趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族,参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程,包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子,它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ; 以及 Holmes 等(1991) Science 253, 1278-80。	癌症和血液相关疾病,特别是骨髓抑制。
趋化因子样蛋白 IL-8M8 全长和成熟蛋白	GeneSeq Accession R99816 和 R99805	WO9613587	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族,参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程,包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子,它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ; 以及 Holmes 等(1991) Science 253, 1278-80。	癌症和血液相关疾病,特别是骨髓抑制。
趋化因子样蛋白 IL-8M8 全长和成熟蛋白	GeneSeq Accession R99817 和 R99805	WO9613587	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族,参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程,包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子,它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ; 以及 Holmes 等(1991) Science 253, 1278-80。	癌症和血液相关疾病,特别是骨髓抑制。

[0254]

蛋白	R99806		过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	卷：Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot; T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ; 以及 Holmes 等(1991) Science 253, 1278-80.	
趋化因子样蛋白 IL-8M8 全长和成熟蛋白	GeneSeq Accession R99818 和 R99804	WO9613587	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷：Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot; T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ; 以及 Holmes 等(1991) Science 253, 1278-80.	癌症和血液相关疾病，特别是骨髓抑制。
趋化因子样蛋白 IL-8M8 全长和成熟蛋白	GeneSeq Accession R99819 和 R99807	WO9613587	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷：Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot; T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	癌症和血液相关疾病，特别是骨髓抑制。

[0255]

趋化因子样蛋白 IL-8M8 全长和成熟蛋白	GeneSeq Accession R998222 和 R9807	WO9613587	次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子,它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。 趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族,参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程,包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子,它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot; T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	癌症和血液相关疾病,特别是骨髓抑制。
人胎儿脾脏表达的趋化因子, FSEC	GeneSeq Accession R98499	WO9622374	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族,参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程,包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子,它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot; T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	免疫疾病。

[0256]

肝表达的趋化因子-1(LVEC-1)	GeneSeq Accession R95689	WO9616979	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot; T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	肝脏炎症。
肝表达的趋化因子-2(LVEC-2)	GeneSeq Accession R95690	WO9616979	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot; T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	肝脏炎症。
垂体表达的趋化因子(PGEC)	GeneSeq Accession R95691	WO9616979	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编:	炎症, 特别是肝炎。

[0257]

			种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	A.E.I. Proudfoot; T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	
腺样组织表达的趋化因子(ADEC)	GeneSeq Accession R97664	WO9617868	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷; Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot; T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	炎症、血管生成、肿瘤发生、肌肉与骨骼疾病。
人趋化因子 CC-2	GeneSeq Accession W38170	WO9741230	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷; Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot; T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	免疫疾病; 细胞迁移、增殖和分化障碍。

[0258]

人趋化因子 HCC-1	GeneSeq Accession W38171	WO9741230	发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。 趋化因子相对较小的分泌性蛋白的家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology 2000, 第 138 卷；Chemokine Protocols. 主编 A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	免疫疾病；细胞迁移、增殖和分化障碍。
人趋化因子 CC-3	GeneSeq Accession W38172	WO9741230	趋化因子相对较小的分泌性蛋白的家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷；Chemokine Protocols, 主编 A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	免疫疾病；细胞迁移、增殖和分化障碍。
命名为 PTEC	GeneSeq	WO9739126	趋化因子相对较小的分泌性蛋白的家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷；Chemokine Protocols, 主编 A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	免疫疾病、血管疾病、增殖和分化障碍。

[0259]

新的 β 趋化因子	Accession W27271		白的家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols, 主编 A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	癌症。
人 CX3C 111 个氨基酸 趋化因子	GeneSeq Accession W23344	WO9727299	趋化因子相对较小的分泌性蛋白的家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols, 主编 A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	免疫疾病、炎症性疾病、增殖异常、再生、变性和萎缩。
人 CCF18 趋化因子	GeneSeq Accession W25942	WO9721812	趋化因子相对较小的分泌性蛋白的家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols, 主编 A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和	生理异常和发育障碍, 还可用作抗病毒药。

[0260]

			应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	C.A. Power © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	
人 β -趋化因子 HI305 (MCP-2)	GeneSeq Accession W26655	WO9725427	趋化因子相对较小的分泌性蛋白的家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷：Chemokine Protocols, 主编 A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	趋化性、血液相关疾病、病毒感染、HIV、伤口愈合、癌症。
人嗜酸性粒细胞 CC 型趋化因子 (嗜酸性细胞选择性趋化因子, eotaxin)	GeneSeq Accession W14990	WO9712914	趋化因子相对较小的分泌性蛋白的家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷：Chemokine Protocols, 主编 A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	炎症性疾病和免疫疾病。

[0261]

人胸腺及活化调节细胞因子 (TARC)	GeneSeq Accession W14018	WO9711969	种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的嗜酸性约 17 种受体结合。 趋化因子相对较小的分泌性蛋白的家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols, 主编 A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	炎症性疾病和免疫疾病。
人趋化因子 β -8 缩短形式	GeneSeq Accession W16315	WO9712041	趋化因子相对较小的分泌性蛋白的家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols, 主编 A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	癌症、伤口愈合、免疫疾病。
小噬细胞衍生趋化因子,	GeneSeq Accession	WO9640923	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族, 参与从血细胞生成、	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in	炎症性疾病、伤口愈合、血管生成。

[0262]

MDC	W20058		血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程,包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于7次跨膜G蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了40多种人趋化因子,它们与迄今已鉴定的约17种受体结合。	Molecular Biology, 2000, 第138卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	
人趋化因子 ZSIG-35	GeneSeq Accession W30565	WO9844117	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族,参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程,包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于7次跨膜G蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了40多种人趋化因子,它们与迄今已鉴定的约17种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第138卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	炎症性疾病和免疫疾病。
灵长类动物 CC趋化因子 “ILINCK”	GeneSeq Accession W69990	WO98328658	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族,参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第138卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	免疫和炎症性疾病、增殖异常、再生、生殖和萎缩疾病。

[0263]

灵长类动物 CXC 趋化因子 “IBICK”	GeneSeq Accession W69989	WO9832858	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	Totowa, NJ. 趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷：Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	免疫和炎症性疾病，增殖异常、再生、生殖和萎缩疾病。
命名为 SLC 的人 CC 型趋 化因子蛋白 (二级淋巴趋 化因子)	GeneSeq Accession W69163	WO9831809	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷：Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	免疫性、炎症性和感染性疾病、癌症。
人 CC 趋化因子 ELC 蛋白	GeneSeq Accession W62542	WO9826071	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷：Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	癌症和感染性疾病，特别是疱疹病毒。

[0264]

			过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	卷: 趋化因子 Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	
人 DVic-1 C-C 趋化因子	GeneSeq Accession W60649	WO9823750	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	增殖异常、再生、变性和萎缩疾病, 包括癌症。
人 C-C 趋化因子 DGWCC	GeneSeq Accession W60650	WO9823750	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族, 参与从血细胞形成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	免疫疾病, 细胞增殖性疾病、癌症。

[0265]

人 STCP-1	GeneSeq Accession W62783	WO9824907	次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。 趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	免疫疾病, 特别是 T 细胞相关疾病、病毒感染和炎症, 尤其关节炎。
Exodua 蛋白	GeneSeq Accession W61279	WO9821330	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	免疫和炎症性疾病、血管生成、癌症和增殖性疾病, 特别是骨髓增殖性疾病。

[0266]

人 Chr19Kine 蛋白	GeneSeq Accession W50887	WO9814581	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷：Chemokine Protocols, 主编：A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	癌症和变性性疾病。
人 T 细胞混合淋巴细胞反应表达的趋化因子 (TMEC)	GeneSeq Accession W58703	US5780268	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Mehtods of Molecular Biology, 2000, 第 138 卷：Chemokine Protocols, 主编：A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	免疫性、炎症性和感染性疾病、癌症。
人 6CKine 蛋白	GeneSeq Accession W50885	WO9814581	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Mehtods of Molecular Biology, 2000, 第 138 卷：Chemokine Protocols, 主编：	癌症和变性性疾病。

[0267]

人肝和活化 调节趋化因 子(LARC)	GeneSeq Accession W57475	WO9817800	种病理过程, 包括炎症、变态反 应、组织排斥、病毒感染和肿瘤 生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而 发挥其作用。已经披露了 40 多 种人趋化因子, 它们与迄今已鉴 定的约 17 种受体结合。	趋化因子是相对较小的分泌性 蛋白家族, 参与从血细胞生成、 血管生成到白细胞运输的生物 过程。该家族的成员同样参与各 种病理过程, 包括炎症、变态反 应、组织排斥、病毒感染和肿瘤 生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而 发挥其作用。已经披露了 40 多 种人趋化因子, 它们与迄今已鉴 定的约 17 种受体结合。	A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	趋化因子活性可采用本领域已知 的测定法测定: Mehtods of Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	免疫性、炎症性和感染 性疾病、癌症。
RANTES 肽	GeneSeq Accession W29538	WO9744462	趋化因子是相对较小的分泌性 蛋白家族, 参与从血细胞生成、 血管生成到白细胞运输的生物 过程。该家族的成员同样参与各 种病理过程, 包括炎症、变态反 应、组织排斥、病毒感染和肿瘤 生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而	趋化因子是相对较小的分泌性 蛋白家族, 参与从血细胞生成、 血管生成到白细胞运输的生物 过程。该家族的成员同样参与各 种病理过程, 包括炎症、变态反 应、组织排斥、病毒感染和肿瘤 生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而	A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	趋化因子活性可采用本领域已知 的测定法测定: Mehtods of Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	感染性疾病, 特别是 HIV。

[0268]

RANTES 8-68	GeneSeq Accession W29529	WO9744462	发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。 趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Mehtods of Molecular Biology, 2000, 第 138 卷：Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	感染性疾病，特别是 HIV。
RANTES 9-68	GeneSeq Accession W29528	WO9744462	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Mehtods of Molecular Biology, 2000, 第 138 卷：Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	感染性疾病，特别是 HIV。
人趋化因子	GeneSeq	WO9811226	趋化因子是相对较小的分泌性	趋化因子活性可采用本领域已知	增殖异常、再生、变性

[0269]

蛋白 331D5	Accession W59433		蛋白家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	的测定法测定: Mehtods of Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	或萎缩, 包括癌症。
人趋化因子 蛋白 61164	GeneSeq Accession W59430	WO9811226	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Mehtods of Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	增殖异常、再生、变性或萎缩, 包括癌症。
趋化因子 MCP-4	GeneSeq Accession W56690	WO9809171	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Mehtods of Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和	免疫性、炎症性和感染性疾病。

[0270]

人基质细胞 衍生趋化因 子, SDF-1	GeneSeq Accession W50766	FR2751658	应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	C.A. Power © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	HIV 感染。
胸腺表达的 趋化因子 (TECK)	GeneSeq Accession W44397	WO9801557	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	免疫性和炎症性疾病。

[0271]

人趋化因子 MIP-3 α	GeneSeq Accession W44398	WO9801557	种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。 趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷; Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	免疫性和炎症性疾病。
人趋化因子 MIP-3 β	GeneSeq Accession W44399	WO9801557	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷; Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	免疫性和炎症性疾病。
人单核细胞 趋化性前蛋	GeneSeq Accession	WO9802459	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族, 参与从血细胞生成、	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in	免疫性疾病、呼吸疾病、癌症。

[0272]

白(MCPP)序列	W42072		血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程,包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子,它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	
巨噬细胞衍生趋化因子(MDC)	GeneSeq Accession W40811 和 Y24414	US5688927/ US5932703	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族,参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程,包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子,它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	免疫性和炎症性疾病、癌症。
巨噬细胞衍生趋化因子类似物 MDC-eyfy	GeneSeq Accession Y24416	US5932703	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族,参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程,包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	免疫性和炎症性疾病。

[0273]

巨噬细胞衍生趋化因子类似物 MDC (n+1)	GeneSeq Accession Y24413	US5932703	生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。 趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	Totowa, NJ. 趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷：Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	免疫性和炎症性疾病。
巨噬细胞衍生趋化因子类似物 MDC-yl	GeneSeq Accession Y24415	US5932703	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	Totowa, NJ. 趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷：Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	免疫性和炎症性疾病。

[0274]

人CC型趋化因子 嗜酸性细胞 选择性趋化 因子3蛋白 质序列	GeneSeq Accession Y43178	JP11243960	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于7次跨膜G蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了40多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约17种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第138卷；Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	变应性疾病和HIV感染。
人MCP-3和人Muc-1核心表位(VNT)融合蛋白	GeneSeq Accession Y29893	WO9946392	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于7次跨膜G蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了40多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约17种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第138卷；Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	癌症和免疫疾病，特别是HIV感染。
人IP-10和人Muc-1核心表位(VNT)	GeneSeq Accession Y29894	WO9946392	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于7次跨膜G蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了40多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约17种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第138卷；Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	癌症和免疫疾病，特别是HIV感染。

[0275]

融合蛋白			过程。该家族的成员同样参与各种病理过程,包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子,它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	
人 IP-10 和 HIV-1 gp 120 超变区融合蛋白	GeneSeq Accession Y29897	W09946392	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族,参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程,包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子,它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	癌症和免疫疾病,特别是 HIV 感染。
人乳腺相关趋化因子(MACK)蛋白质全长和成熟蛋白	GeneSeq Accession Y29092 和 Y29093	W09936540	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族,参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程,包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	乳腺疾病,包括癌症。

[0276]

Tim-1 蛋白	GeneSeq Accession Y28290	WO9933990	次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。 趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷：Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	由心脏病发作和中风、感染、物理创伤、UV 或电离辐射、烧伤、冻伤或腐蚀性剂等刺激引起的炎症。
人 Lkn-1 全长和成熟蛋白	GeneSeq Accession Y17280、 Y17274、 Y17281 和 Y17275	WO9928473 和 WO9928472	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷：Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	HIV 感染和癌症，特别是白血病。

[0277]

N 端修饰的 趋化因子 met-hSDF-1 α	GeneSeq Accession Y05818	WO9920759	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷；Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	抑制或刺激血管生成、抑制 HIV 的结合。
N 端修饰的 趋化因子 met-hSDF-1 β	GeneSeq Accession Y05819	WO9920759	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷；Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	抑制或刺激血管生成、抑制 HIV 的结合、抗炎；免疫抑制药。
N 端修饰的 趋化因子 GroHEK/hSD F-1 α	GeneSeq Accession Y05820	WO9920759	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与与	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷；Chemokine Protocols. 主编：	抑制或刺激血管生成、抑制 HIV 的结合、抗炎；免疫抑制药。

[0278]

			种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	
N 端修饰的趋化因子 GroHEK/hSD F-1 β	GeneSeq Accession Y05821	WO9920759	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	抑制或刺激血管生成、抑制 HIV 的结合、抗炎; 免疫抑制药。
趋化因子 嗜酸性细胞 选择性趋化 因子	GeneSeq Accession Y14230	WO9912968	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	增加或提高炎症反应、免疫应答或造血细胞相关性; 治疗血管造应症; 癌症; 促进伤口愈合、预防或治疗哮喘、器官移植排斥、类风湿性关节炎或变态反应。

[0279]

趋化因子 hMCP1a	GeneSeq Accession Y14225	WO9912968	发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。 趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷：Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	免疫疾病、血管疾病、伤口愈合、癌症、防止器官移植排斥、增加或提高炎症反应。
趋化因子 hMCP1b	GeneSeq Accession Y14226	WO9912968	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷：Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	免疫疾病、血管疾病、伤口愈合、癌症、防止器官移植排斥、增加或提高炎症反应。
趋化因子	GeneSeq	WO9912968	趋化因子是相对较小的分泌性	趋化因子活性可采用本领域已知的	免疫疾病、血管疾病、

[0280]

hSDF1b	Accession Y14228		蛋白家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	伤口愈合、癌症、防止器官移植排斥、增加或提高炎症反应。
趋化因子 hIL-8	GeneSeq Accession Y14229	WO9912968	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.; 以及 Holmes 等(1991) Science 253, 1278-80.	免疫疾病、血管疾病、伤口愈合、癌症、防止器官移植排斥、增加或提高炎症反应。
趋化因子 hMCP1	GeneSeq Accession Y14222	WO9912968	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A.	免疫疾病、血管疾病、伤口愈合、癌症、防止器官移植排斥、增加或提高炎症反应。

[0281]

趋化因子 hMCP2	GeneSeq Accession Y14223	WO9912968	应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	
趋化因子 hMCP3	GeneSeq Accession Y14224	WO9912968	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷：Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	免疫疾病、血管疾病、伤口愈合、癌症、防止器官移植排斥、增加或提高炎症反应。
趋化因子 hMCP3	GeneSeq Accession Y14224	WO9912968	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷：Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	免疫疾病、血管疾病、伤口愈合、癌症、防止器官移植排斥、增加或提高炎症反应。

[0282]

C-C 趋化因子, MCP2	GeneSeq Accession Y05300	EP905240	种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。 趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	炎症性、免疫性和感染性疾病; 肺病和皮肤病; 肿瘤及血管生成相关疾病和造血相关疾病。
野生型 单核细胞 趋化蛋白 2	GeneSeq Accession Y07233	EP906954	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	炎症性、免疫性和感染性疾病; 肺病和皮肤病; 肿瘤及血管生成相关疾病和造血相关疾病。
截短 单核细胞趋	GeneSeq Accession	EP906954	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白, 参与从血细胞生成、血管	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in	炎症性、免疫性和感染性疾病; 肺病和皮肤

[0283]

化蛋白 2 (6-76)	Y07234		生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 种跨膜蛋白偶联受体家族而起作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 种跨膜蛋白偶联受体家族而起作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power, Humana Press Inc., Totowa, NJ.	炎症性、免疫性和感染性疾病; 肺炎和皮肤病; 肿瘤及血管生成相关疾病。
截短 RANTES 蛋白(3-68)	GeneSeq Accession Y07236 和 Y07232	EP905241 ; EP906954			趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power, Humana Press Inc., Totowa, NJ.	炎症性、免疫性和感染性疾病; 肺炎和皮肤病; 肿瘤及血管生成相关疾病。
野生型 单核细胞趋 化蛋白 2	GeneSeq Accession Y07237	EP905241		趋化因子是相对较小的分泌性蛋白, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power, Humana Press Inc., Totowa, NJ.	炎症性、免疫性和感染性疾病; 肺炎和皮肤病; 肿瘤及血管生成相关疾病。

[0284]

		学。趋化因子通过作用于 7 种跨膜蛋白偶联受体家族而起作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	Totowa, NJ.	
截短 单核细胞趋 化蛋白 2 (6-76)	GeneSeq Accession Y07238	EP905241	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 种跨膜蛋白偶联受体家族而起作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power, Humana Press Inc., Totowa, NJ.
部分 CXCR4B 蛋 白	GeneSeq Accession W97363	EP897980	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 种跨膜蛋白偶联受体家族而起作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power, Humana Press Inc., Totowa, NJ.

[0285]

干扰素 γ -诱导蛋白 (IP-10)	GeneSeq Accession W96709	US5871723	体结合。 趋化因子是相对较小的分泌性蛋白，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 种跨膜蛋白偶联受体家族而起作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷；Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power, Humana Press Inc., Totowa, NJ.	血管生成、癌症、炎症性疾病和免疫疾病、心血管疾病、肌肉与骨骼疾病。
γ -干扰素诱导的单核因子(MIG)	GeneSeq Accession W96710	US5871723	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 种跨膜蛋白偶联受体家族而起作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷；Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power, Humana Press Inc., Totowa, NJ.	血管生成、癌症、炎症性疾病和免疫疾病、心血管疾病、肌肉与骨骼疾病。
白介素-8 (IL-8)蛋白	GeneSeq Accession W96711	US5871723	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138	血管生成、癌症、炎症性疾病和免疫疾病、心血管疾病、肌肉与骨骼

[0286]

上皮嗜中性 粒细胞活化 蛋白-78 (ENA-78)	GeneSeq Accession W96712	US5871723	该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 种跨膜蛋白偶联受体家族而起作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power, Humana Press Inc., Totowa, NJ; 以及 Holmes 等(1991) Science 253, 1278-80.	疾病。
			趋化因子是相对较小的分泌性蛋白, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 种跨膜蛋白偶联受体家族而起作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power, Humana Press Inc., Totowa, NJ.	血管生成、癌症、炎症、免疫性疾病、心血管病、肌肉与骨骼疾病。
生长相关性 癌基因- α (GRO- α)	GeneSeq Accession W96713	US5871723	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 种跨膜蛋白偶联受体家族而起作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power, Humana Press Inc., Totowa, NJ.	血管生成、癌症、炎症、免疫性疾病、心血管病、肌肉与骨骼疾病。

[0287]

生长相关性 癌基因- β (GRO- β)	GeneSeq Accession W96714	US5871723	膜蛋白偶联受体家族而起作用。 已经披露了 40 多种人趋化因子， 它们与迄今已鉴定的约 17 种受 体结合。 趋化因子是相对较小的分泌性 蛋白家族，参与从血细胞生成、 血管生成到白细胞运输的生物 过程。该家族的成员同样参与各 种病理过程，包括炎症、变态反 应、组织排斥，病毒感染和肿瘤 生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而 发挥其作用。已经披露了 40 多 种人趋化因子，它们与迄今已鉴 定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知 的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷：Chemokine Protocols. 主编： A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power, © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	血管生成、癌症、炎症 性疾病和免疫疾病、心 血管疾病、肌肉与骨骼 疾病。
生长相关性 癌基因- γ (GRO- γ)	GeneSeq Accession W96715	US5871723	趋化因子是相对较小的分泌性 蛋白家族，参与从血细胞生成、 血管生成到白细胞运输的生物 过程。该家族的成员同样参与各 种病理过程，包括炎症、变态反 应、组织排斥、病毒感染和肿瘤 生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而 发挥其作用。已经披露了 40 多 种人趋化因子，它们与迄今已鉴 定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知 的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷：Chemokine Protocols. 主编： A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power, © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	血管生成、癌症、炎症 性疾病和免疫疾病、心 血管疾病、肌肉与骨骼 疾病。

[0288]

血小板碱性蛋白(PBP)	GeneSeq Accession W96716	US5871723	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族,参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程,包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于7次跨膜G蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了40多种人趋化因子,它们与迄今已鉴定的约17种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第138卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power, © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	血管生成、癌症、炎症性疾病和免疫性疾病、心血管疾病、肌肉与骨骼疾病。
结缔组织活化蛋白-III (CTAP-III)	GeneSeq Accession S96717	US5871723	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族,参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程,包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于7次跨膜G蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了40多种人趋化因子,它们与迄今已鉴定的约17种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第138卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power, © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	血管生成、癌症、炎症性疾病和免疫性疾病、心血管疾病、肌肉与骨骼疾病。
β -血小板球蛋白(β -TG)	GeneSeq Accession W96718	US5871723	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族,参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第138卷: Chemokine Protocols. 主编:	血管生成、癌症、炎症性疾病和免疫性疾病、心血管疾病、肌肉与骨骼疾病。

[0289]

嗜中性粒细胞活化肽-2 (NAP-2)	GeneSeq Accession W96719	US5871723	种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power, © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power, © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	血管生成、癌症、炎症性疾病和免疫疾病、心血管病、肌肉与骨骼疾病。
粒细胞趋化蛋白-2 (GCP-2)	GeneSeq Accession W96720	US5871723	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power, © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power, © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	血管生成、癌症、炎症性疾病和免疫疾病、心血管病、肌肉与骨骼疾病。

[0290]

人趋化因子 MIG-β 蛋白	GeneSeq Accession W90124	EP887409	发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。 趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷；Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power, © Humana Press Inc., Totowa, NJ。	免疫疾病；病毒感染、寄生虫感染、真菌或细菌感染；癌症；自身免疫病或移植排斥。
人 ZCHEMO-8	GeneSeq Accession W82716	WO9854326	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷；Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power, © Humana Press Inc., Totowa, NJ。	免疫疾病、癌症、骨髓形成疾病、自身免疫病和免疫缺陷、炎症性和感染性疾病、血管疾病、伤口愈合。
人 Act-2 蛋白	GeneSeq	WO9854326	趋化因子是相对较小的分泌性	趋化因子活性可采用本领域已知	免疫疾病、癌症、骨髓

[0291]

	Accession W82717		蛋白家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power, © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	形成疾病、自身免疫病和免疫缺陷、炎症性和感染性疾病、血管疾病、伤口愈合。
人 SISD 蛋白	GeneSeq Accession W82720	WO9854326	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols, 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	免疫疾病、癌症、骨髓形成疾病、自身免疫病和免疫缺陷、炎症性和感染性疾病、血管疾病、伤口愈合。
人 M110 蛋白	GeneSeq Accession W82721	WO9854326	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Mehtods of Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和	免疫疾病、癌症、骨髓形成疾病、自身免疫病和免疫缺陷、炎症性和感染性疾病、血管疾病、伤口愈合。

[0292]

人 M11A 蛋白	GeneSeq Accession W82722	WO9854326	应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	C.A. Power © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Mehtods of Molecular Biology, 2000, 第 138 卷；Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	免疫疾病、癌症、骨髓形成疾病、自身免疫病和免疫缺陷、炎症性和感染性疾病、血管疾病、伤口愈合。
人 CCC3 蛋白	GeneSeq Accession W82723	WO9854326	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	C.A. Power © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Mehtods of Molecular Biology, 2000, 第 138 卷；Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	免疫疾病、癌症、骨髓形成疾病、自身免疫病和免疫缺陷、炎症性和感染性疾病、血管疾病、伤口愈合。

[0293]

命名为 huL105_3 的 人 L105 趋化 因子	GeneSeq Accession W87588	WO9856818	种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。 趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Mehtods of Molecular Biology, 2000, 第 138 卷；Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	癌症、伤口愈合。
命名为 huL105_7 的 人 L105 趋化 因子	GeneSeq Accession W87589	WO9856818	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Mehtods of Molecular Biology, 2000, 第 138 卷；Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	癌症、伤口愈合。
用于治疗脓 毒症的人成	GeneSeq Accession	WO9848828	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Mehtods of	感染性疾病、脓毒症。

[0294]

熟 gro- α 多肽	W81498		血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	
用于治疗脓毒症的人成熟 gro- γ 多肽	GeneSeq Accession W81500	WO9848828	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Mehtods of Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	感染性疾病、脓毒症。
人胸腺表达趋化因子 TECK 和 TECK 变体	GeneSeq Accession B19607 和 B19608	WO0053635	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Mehtods of Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	炎症性疾病、癌症、免疫性和血管性疾病。

[0295]

人趋化因子 SDF1 α	GeneSeq Accession B15791	WO0042071	生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	Totowa, NJ.	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Mehtods of Molecular Biology, 2000, 第 138 卷：Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	自身免疫病，免疫性、血管性和炎症性疾病。
人趋化因子 GRO α	GeneSeq Accession B15793	WO0042071	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	Totowa, NJ.	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷：Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	自身免疫病，免疫性、血管性和炎症性疾病。

[0296]

人趋化因子 嗜酸性细胞 选择性趋化 因子	GeneSeq Accession B15794	WO0042071	定的约 17 种受体结合。 趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷；Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot; T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	自身免疫病，免疫性、血管性和炎症性疾病。
人趋化因子 MIG	GeneSeq Accession B15803	WO0042071	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷；Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot; T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	自身免疫病，免疫性、血管性和炎症性疾病。
人趋化因子 PF4	GeneSeq Accession B15804	WO0042071	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138	自身免疫病，免疫性、血管性和炎症性疾病。

[0297]

人趋化因子 I-309	GeneSeq Accession B15805	WO0042071	过程。该家族的成员同样参与各种病理过程,包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子,它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot; T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	自身免疫病,免疫性、血管性和炎症性疾病。
人趋化因子 HCC-1	GeneSeq Accession B15806	WO0042071	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族,参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程,包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子,它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot; T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	自身免疫病,免疫性、血管性和炎症性疾病。

[0298]

人趋化因子 C10	GeneSeq Accession B15807	WO0042071	次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。 趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷；Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot; T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	自身免疫病，免疫性、血管性和炎症性疾病。
人趋化因子 CCR-2	GeneSeq Accession B15808	WO0042071	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷；Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot; T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	自身免疫病，免疫性、血管性和炎症性疾病。

[0299]

人趋化因子 ENA-78	GeneSeq Accession B15809	WO0042071	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷；Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot; T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	自身免疫病，免疫性、血管性和炎症性疾病。
人趋化因子 GROβ	GeneSeq Accession B15810	WO0042071	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷；Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot; T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	自身免疫病，免疫性、血管性和炎症性疾病。
人趋化因子 IP-10	GeneSeq Accession B15811	WO0042071	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷；Chemokine Protocols. 主编：	自身免疫病，免疫性、血管性和炎症性疾病。

[0300]

人趋化因子 SDF1 β	GeneSeq Accession B15812	WO0042071	种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。 趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ. 趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	自身免疫病, 免疫性、血管性和炎症性疾病。
人趋化因子 GRO α	GeneSeq Accession B15813	WO0042071	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	自身免疫病, 免疫性、血管性和炎症性疾病。

[0301]

人趋化因子 MIP1 β	GeneSeq Accession B15831	WO0042071	发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。 趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷；Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	自身免疫病，免疫性、血管性和炎症性疾病。
命名为 exodus 的人 C-C 趋化因子	GeneSeq Accession B07939	US6096300	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷；Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	癌症。
人趋化因子	GeneSeq	US6084071	趋化因子是相对较小的分泌性	趋化因子活性可采用本领域已知	趋化性、基因疗法、伤

[0302]

L105_7	Accession Y96922		蛋白家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	口愈合。
人趋化因子 L105_3	GeneSeq Accession Y96923	US6084071	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	趋化性、基因疗法、伤口愈合。
人二级淋巴 趋化因子 (SLC)	GeneSeq Accession B01434	WO0038706	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和	癌症、血管性和免疫性疾病。

[0303]

人非 ELR CXC 趋化因子 H174	GeneSeq Accession Y96310	WO0029439	应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。 趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ. 趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷：Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	免疫性和炎症性疾病、癌症、止血活性和溶血性。
人非 ELR CXC 趋化因子 IP10	GeneSeq Accession Y96311	WO0029439	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷：Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	免疫性和炎症性疾病、癌症、止血活性和溶血性。

[0304]

人非 ELR CXC 趋化因 子 Mig	GeneSeq Accession Y96313	WO0029439	种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。 趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	免疫性和炎症性疾病、癌症、止血活性和溶血栓活性。
人趋化因子 Ckβ-7	GeneSeq Accession Y96280	WO0028035	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	癌症、伤口愈合、炎症性和免疫调节性疾病。
人趋化因子 MIP-1α	GeneSeq Accession	WO0028035	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族, 参与从血细胞生成、	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in	癌症、伤口愈合、炎症性和免疫调节性疾病。

[0305]

	Y96281		血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程,包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子,它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	
人成熟趋化因子 Ckβ-7 (任选截短)	GenSeq Accession Y96282	WO0028035	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族,参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程,包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子,它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	癌症、伤口愈合、炎症性和免疫调节性疾病。
人趋化因子受体 CXCR3	GenSeq Accession Y79372	WO0018431	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族,参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程,包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	可溶性 CXCR3 多肽可用于抑制趋化因子活性和病毒感染。

[0306]

人神经趋化蛋白趋化因子样结构域	GeneSeq Accession Y53259	US6043086	生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	Totowa, NJ.	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷：Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	神经障碍、免疫和呼吸疾病。
人 CC 型趋化因子白介素 C	GeneSeq Accession Y57771	JP11302298	趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族，参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物学过程。该家族的成员同样参与各种病理过程，包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子，它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	Totowa, NJ.	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷：Chemokine Protocols. 主编：A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	癌症和感染性疾病。

[0307]

人 CKβ-9	GeneSeq Accession B50860	US6153441	定的约 17 种受体结合。 趋化因子是相对较小的分泌性蛋白家族, 参与从血细胞生成、血管生成到白细胞运输的生物过程。该家族的成员同样参与各种病理过程, 包括炎症、变态反应、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体家族而发挥其作用。已经披露了 40 多种人趋化因子, 它们与迄今已鉴定的约 17 种受体结合。	趋化因子活性可采用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols. 主编: A.E.I. Proudfoot, T.N.C. Wells 和 C.A. Power. © Humana Press Inc., Totowa, NJ.	癌症、自身免疫性和炎症性疾病、心血管疾病。
前载脂蛋白 原“paris”变 体	GeneSeq Accession W08602	WO9637608	Apoa-1 通过促进胆固醇从组织流出以及通过用作卵磷脂胆固醇酰基转移酶的辅因子(lcat)参与胆固醇从组织向肝的逆向转运而排泄。	脂质结合活性可采用本领域已知的测定法测定, 例如 Takahaski 等, Cholesterol Efflux Assays (胆固醇流出测定) P.N.A.S., 第 96 卷, 第 20 期, 11358-11363, September 28 1999.	用于心血管疾病、胆固醇疾病和高脂血症。
前载脂蛋白 原“milano”变 体		5,721,114	Apoa-1 通过促进胆固醇从组织流出以及通过用作卵磷脂胆固醇酰基转移酶的辅因子(lcat)参与胆固醇从组织向肝逆向转运而排泄。	脂质结合活性可采用本领域已知的测定法测定, 例如 Takahaski 等, Cholesterol Efflux Assays(胆固醇流出测定), P.N.A.S., 第 96 卷, 第 20 期, 11358-11363, September 28 1999.	用于心血管疾病、胆固醇疾病和高脂血症。
生殖糖蛋白 (glycodelin)	GeneSeq Accession	WO9628169	天然产生的雌性避孕药, 在产生 2-3 天后快速从机体排除。用途	生殖糖蛋白-A 活性可采用半透明带实验测定, 参见 Oehninger, S.,	天然来源的避孕药, 用于防止妊娠。

[0308]

-A; 黄体酮相关子宫内膜蛋白	W00289		包括避孕。	Coddington, C.C., Hodgen, G.D. 和 Seppala, M (1995) Fertil. Steril. 63, 377-383.	
NOGO-A	Genbank Accession CAB99248		NOGO 多肽是神经突生长的有效抑制剂。	抑制神经突增生. NOGO 多肽的拮抗剂可促进神经突增生, 从而诱导神经再生。	NOGO-A 多肽拮抗剂可用于促进神经生长, 其可用于治疗由变性疾病或创伤引起的神经疾病和功能障碍; 可用于治疗 CNS 的肿瘤性疾病; 诱导神经元再生或促进 CNS 的结构可塑性。
NOGO-B	Genbank Accession CAB99249		NOGO 多肽是神经突生长的有效抑制剂。	抑制神经突增生. NOGO 多肽的拮抗剂可促进神经突增生, 从而诱导神经再生。	NOGO-B 多肽拮抗剂可用于促进神经生长, 其可用于治疗由变性疾病或创伤引起的神经疾病和功能障碍; 可用于治疗 CNS 的肿瘤性疾病; 诱导神经元再生或促进 CNS 的结构可塑性。
NOGO-C	Genbank Accession CAB99250		NOGO 多肽是神经突生长的有效抑制剂。	抑制神经突增生. NOGO 多肽的拮抗剂可促进神经突增生, 从而诱导神经再生。	NOGO-C 多肽拮抗剂可用于促进神经生长, 其可用于治疗由变性疾病或创伤引起的神经疾病和功能障碍; 可

[0309]

					用于治疗 CNS 的肿瘤性疾病;诱导神经元再生或促进 CNS 的结构可塑性。
NOGO-66 受体	Genbank Accession AAG53612		NOGO 多肽是神经突生长的有效抑制剂, 一般认为通过 NOGO-66 受体介导其作用。	通过介导 NOGO 多肽的生物效应抑制神经突增生。可溶性 NOGO-66 受体多肽可促进神经突的增生, 从而诱导神经元再生。	NOGO-66 受体多肽可用于促进神经生长, 其可用于治疗由变性疾病或创伤引起的神经疾病和功能障碍;可用于治疗 CNS 的肿瘤性疾病;诱导神经元再生或促进 CNS 的结构可塑性。
脑衰蛋白特异性抗体		US5416197	这些抗体可用于促进神经突增生。	在脑衰蛋白特异性抗体存在时认为其抑制神经突增生的脑衰蛋白活性采用本领域已知实验测定, 例如 Luo 等人公开的衰退实验(Cell 1993 Oct 22; 75(2):217-27)。	用于促进神经生长, 其可用于治疗由变性疾病或创伤引起的神经疾病和功能障碍。
人源化抗 VEGF 抗体及其片段		WO9845331	这些抗体具有抗炎和抗癌用途。	VEGF 活性可采用本领域已知的测定法测定, 例如国际公布号 WO0045835 公开的方法。	促进细胞的生长和增殖, 例如血管内皮细胞。拮抗剂可用作抗血管生成药, 并可适用于癌症。
人源化抗 VEGF 抗体及其片段		WO0029584	这些抗体具有抗炎和抗癌用途。	VEGF 活性可采用本领域已知的测定法测定, 例如国际公布号 WO0045835 公开的方法。	促进细胞的生长和增殖, 例如血管内皮细胞。拮抗剂可用作抗血管

[0310]

管生成药，并可适用于癌症					采用特异性寻靶多肽，这些蛋白质可用于使生物活性分子与细胞连接并调节细胞的生物活性。多肽寻靶可用于杀死靶细胞，例如用于治疗免疫系统疾病。	可用本领域已知测定法测定活性，例如国际公布号 WO0121658 公开的测定法。
膜结合蛋白	GeneSeq Accession Y66631-Y6 6765	WO9963088	癌症、免疫疾病。		采用特异性寻靶多肽，这些蛋白质可用于使生物活性分子与细胞连接并调节细胞的生物活性。多肽寻靶可用于杀死靶细胞，例如用于治疗免疫系统疾病。	可用本领域已知测定法测定活性，例如国际公布号 WO0121658 公开的测定法。
分泌和跨膜多肽	GeneSeq Accession B44241-B4 4334	WO0053756	癌症、免疫疾病。		采用特异性寻靶多肽，这些蛋白质可用于使生物活性分子与细胞连接并调节细胞的生物活性。多肽寻靶可用于杀死靶细胞，例如用于治疗免疫系统疾病。	可用本领域已知测定法测定活性，例如国际公布号 WO0121658 公开的测定法。
分泌和跨膜多肽	GeneSeq Accession Y41685-Y4 1774	WO9946281	癌症、免疫疾病。		采用特异性寻靶多肽，这些蛋白质可用于使生物活性分子与细胞连接并调节细胞的生物活性。多肽寻靶可用于杀死靶细胞，例如用于治疗免疫系统疾病。	可用本领域已知测定法测定活性，例如国际公布号 WO0121658 公开的测定法。

[0311] 缀合和偶联

[0312] 本发明提供包含 ELP 成分和治疗成分的治疗剂，例如表 1 所列的治疗性蛋白质以及所述的 GLP-1 受体激动剂、胰岛素、因子 VII/VIIa 和功能类似物。这类药剂可用重组技

术和 / 或化学偶联 (例如缀合) 制备。

[0313] 按照本发明的某些实施方案, 重组产生的 ELP 融合蛋白包括彼此通过遗传融合而缔合的 ELP 成分和治疗成分。例如, 融合蛋白可通过与 ELP 成分符合读框克隆的治疗成分 (或反过来也一样) 的编码多核苷酸的翻译而产生。这类 ELP 融合蛋白可含有与 ELP 成分的 N 端和 / 或 C 端连接的治疗成分的一个或多个拷贝。在一些实施方案中, 治疗性蛋白质性成分与 ELP 成分的 N 端和 C 端连接, 且融合蛋白可在 ELP 成分的一端或两端含有一个或多个等同的治疗成分。

[0314] 在某些实施方案中, ELP 成分和治疗成分可用不同长度的接头肽融合以提供较大的物理间隔, 并允许在融合部分之间有较大的空间移动性, 因此使治疗成分可及性最大化例如用于结合其关联受体。接头肽可由为柔性或更刚性的氨基酸组成。例如, 柔性接头可包括具有相对较小的侧链以及可以是亲水的氨基酸。柔性接头可含有而不限于甘氨酸和 / 或丝氨酸残基序列段。更刚性的接头可含有例如空间位阻较大的氨基酸侧链, 例如 (而不限于) 酪氨酸或组氨酸。接头可以小于约 50、40、30、20、10 或 5 个氨基酸残基。接头可与 ELP 成分和治疗成分共价连接, 以及在 ELP 成分和治疗成分之间共价连接, 例如通过重组融合。

[0315] 接头或肽间隔基可以是蛋白酶可切割或不可切割的。举例来说, 可切割的肽间隔基包括而不限于被不同类型的蛋白酶 (体外或体内) 识别的肽序列, 例如 T_{ev}、凝血酶、因子 Xa、纤维蛋白溶酶 (血液蛋白酶)、金属蛋白酶、组织蛋白酶 (例如 GFLG 等) 和存在于其它身体区室的蛋白酶。在使用可切割接头的一些实施方案中, 作为融合物的融合蛋白 (“治疗剂”) 可以是无活性、活性较低或效力较低的, 当间隔基体内切除后被激活。或者, 作为融合物有足够的活性时, 则可使用不可切割的间隔基。不可切割的间隔基可以是任何合适的类型, 包括例如具有式 [(Gly)_n-Ser]_m 的不可切割间隔基部分 (SEQ ID NO:22), 其中 n 为 1-4 (包括 1 和 4), m 为 1-4 (包括 1 和 4)。或者, 可以使用不同于主链 ELP 的短 ELP 序列而不是接头或间隔基, 同时实现所需效果。

[0316] 在另一些实施方案中, 治疗剂是具有治疗成分的重组融合物, 在治疗成分两侧连接 ELP 成分。至少一个所述 ELP 成分可通过可切割间隔基连接, 使得治疗成分是无活性的, 但通过体内酶解去除一个 ELP 成分而被激活。所得具有一个 ELP 的融合物是有活性的, 其体内半寿期 (或本文所述其它性质) 延长 / 提高。

[0317] 在其它实施方案中, 本发明提供 ELP 成分和治疗成分的化学缀合物。可通过本领域众所周知的多种方法将 ELP 成分与治疗成分化学偶联来制备缀合物 (参见例如 Nilsson 等, 2005, Ann Rev Biophys Bio Structure 34:91-118)。在一些实施方案中, 可将治疗成分与 ELP 成分共价连接形成化学缀合物, 直接或者通过短的或长的接头部分、通过治疗性蛋白质性成分上的一个或多个官能团 (例如胺基、羧基、苯基、巯基或羟基), 形成共价缀合物。可以使用各种常用接头, 例如二异氰酸酯、二异硫氰酸酯、碳二亚胺、二 (羟基琥珀酰亚胺) 酯、马来酰亚胺 - 羟基琥珀酰亚胺酯、戊二醛等。

[0318] 另外, 非肽化学间隔基可为任何合适的类型, 包括例如 Bioconjugate Techniques, Greg T. Hermanson, Academic Press, Inc. 出版, 1995 中描述的官能接头, 以及 Cross-Linking Reagents Technical Handbook (可获自 Pierce Biotechnology, Inc. (Rockford, Illinois)) 中介绍的官能接头, 所述文献的公开内容通过引用整体结合到本文

中。示例性化学间隔基包括可连接 Lys 的胺基的同双官能接头,以及可在一端连接 Cys 而在另一端连接 Lys 的异双官能接头。

[0319] 在某些实施方案中,将在室温(或人体温,例如 $T_t > 37^\circ\text{C}$)不会转变的相对较小的 ELP 成分(例如小于约 30kDa、25kDa、20kDa、15kDa 或 10kDa 的 ELP 成分)化学偶联或交联。例如,可将具有相同或不同性质的两个相对较小的 ELP 成分化学偶联。在一些实施方案中,这类偶联可通过在 ELP C 端或在 ELP C 端附近加入一个半胱氨酸残基而发生在体内。这类 ELP 成分可各自与一个或多个治疗成分融合,以便增加对靶标的活性或亲合力。

[0320] 多核苷酸、载体和宿主细胞

[0321] 另一方面,本发明提供包含编码本发明的治疗剂的核苷酸序列的多核苷酸。除编码 ELP 和治疗成分的序列以外,这类多核苷酸还包含一个或多个表达调控元件。例如多核苷酸可包含作为表达调控元件的一个或多个启动子或转录增强子、核糖体结合位点、转录终止信号和聚腺苷酸化信号。可将多核苷酸插入任何合适的载体内,可将所述载体包含在任何合适的宿主细胞中进行表达。

[0322] 可将包含多核苷酸的载体导入细胞以表达治疗剂。载体可保持附加型或与染色体整合,只要编码治疗剂的插入序列可以转录。载体可通过标准重组 DNA 技术构建。载体可以为质粒、噬菌体、黏粒、噬菌粒、病毒或本领域已知的用于在原核或真核细胞内进行复制和表达的任何其它类型。本领域技术人员应当了解的是,在这类载体中可包括本领域已知的多种成分(例如表达调控元件),包括多种转录信号,例如启动子和调节 RNA 聚合酶结合到启动子上的其它序列。已知载体在将于其中表达的细胞内是有效的任何启动子都可用于启动治疗剂的表达。合适的启动子可以是诱导型或组成型的启动子。合适启动子的实例包括 SV40 早期启动子区、包含在劳斯肉瘤病毒(Rous sarcoma virus)的 3' 长末端重复序列的启动子、HSV-1(单纯疱疹病毒-1)胸苷激酶启动子、金属硫蛋白基因的调节序列等,以及下列具有组织特异性并已被用于转基因动物的动物转录调控区:在胰腺细胞中有活性的弹性蛋白酶 I 基因调控区;在胰 β 细胞中有活性的胰岛素基因调控区;在淋巴细胞中有活性的免疫球蛋白基因调控区;在睾丸、乳腺、淋巴和肥大细胞中有活性的小鼠乳腺肿瘤病毒调控区;在肝中有活性的白蛋白基因调控区;在肝中有活性的甲胎蛋白基因调控区;在肝中有活性的 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶基因调控区;在类红细胞中有活性的 β -珠蛋白基因调控区;在脑内少突胶质细胞中有活性的髓鞘碱性蛋白基因调控区;在骨骼肌中有活性的肌球蛋白轻链-2 基因调控区和在丘脑下部有活性的促性腺激素释放激素基因调控区。

[0323] 药物组合物

[0324] 本发明还提供包含本发明的治疗剂(如上所述)以及药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。对于每种治疗性蛋白质,例如表 1 所列治疗性蛋白质、GLP-1 受体激动剂、胰岛素和因子 VII/VIIa 的实施方案,这类药物组合物可用于如上所述的治疗方法中。

[0325] 当给药(例如胃肠外)时,本发明的治疗剂可克服肽药剂的某些缺陷,包括在一些实施方案中,这类肽易于被血浆蛋白酶代谢或通过肾滤过从循环中清除的局限性。传统上口口服途径给予肽药剂也可能存在问题,因为除了在胃中的蛋白酶解以外,在这类肽药剂达到其预定的靶组织前,胃的强酸度还会将其破坏。由胃酶和胰腺酶的作用产生的肽和肽片段在肠刷状缘膜中被外肽酶和内肽酶切割产生二肽和三肽,即使避免了胰酶的蛋白酶解,多肽也会遭受刷状缘肽酶降解。任何得以通过胃的肽药剂还会在肠粘膜中被代谢,在那里

渗透屏障阻止肽药剂进入细胞。在某些实施方案中,本发明的治疗剂可克服这类缺陷,并提供功效、生物利用度、治疗半寿期、持久性、降解益处 (degradation assistance) 等得到提高的组合形式。本发明的治疗剂因此包括口服剂型和胃肠外剂型以及肽药剂可以高效方式利用的各种不同的其它剂型。例如,在一些实施方案中,这类药物剂可实现高的粘膜吸收,同时能够使用较低剂量获得最佳治疗效果。

[0326] 与未融合或未缀合的对应物相比,可以较低剂量和 / 或低频率给予本发明的治疗剂。虽然本领域技术人员可以确定每种情况下所需要的剂量,但是为了达到治疗益处,治疗剂的合适剂量可为例如约 1 微克 (μg)–约 100 毫克 (mg)/kg 接受者体重 / 天,优选约 10 μg –约 50mg/kg 体重 / 天,最优选约 10 μg –约 50mg/kg 体重 / 天。可在一天内以适当的间隔按一剂或两剂或更多剂分剂量给予所需剂量。可以单位剂型给予这些分剂量,例如每单位剂型含有约 10 μg –约 1000mg、优选约 50 μg –约 500mg、最优选约 50 μg –约 250mg 的活性成分。或者,如果接受者的情况非常需要,则可以连续输注给予剂量。

[0327] 给药方式和剂型必然会影响肽活性治疗剂的特定治疗应用需要的有效治疗量。例如,口服给予的剂量可以是用于胃肠外给药方法所用剂量水平 的至少 2 倍,例如 2–10 倍。

[0328] 可以给予本发明的治疗剂本身和本发明的治疗剂的各种形式,包括其药学上可接受的酯、盐和其它生理功能衍生物。本发明还包括兽用和人用医学用途的包含本发明的治疗剂的药物制剂。在这类制药学和药物学制剂中,治疗剂可与一种或多种药学上可接受的载体联用,因此任选任何其它的治疗成分。从与制剂的其它成分相容且对其接受者无不当害处的意义来说,载体必需是药学上可接受的。以达到如上所述的需要药理效果的有效量和适于达到需要日剂量的数量提供本发明治疗剂。

[0329] 治疗剂的剂型包括适于胃肠外以及非胃肠外给药的剂型,具体的给药方式包括口服、直肠、口腔、局部、经鼻、经眼、皮下、肌内、静脉内、经皮、鞘内、关节内、动脉内、蛛网膜下、支气管、淋巴、阴道和子宫内给药。优选适于口服和胃肠外给药的剂型。

[0330] 当治疗剂以包含液体溶液的制剂使用时,所述制剂可有利地口服或胃肠外给予。当治疗剂以液体混悬剂或作为生物相容性载体制剂中的散剂应用时,制剂可利于口服、经直肠或支气管给予。

[0331] 当治疗剂以粉状固体剂的形式直接使用时,活性剂可利于口服给药。或者,可通过雾化所述粉末在气体载体中形成粉末的气体分散体,其由患者从包括合适雾化装置的呼吸回路吸入而经支气管给药。

[0332] 包含本发明的治疗剂的制剂可方便地以单位剂型提供,并可通过制药领域众所周知的任何方法制备。这类方法一般包括将治疗剂与构成一种或多种助剂成分的载体混合的步骤。通常将治疗剂与液体载体、微细固体载体或两者充分均匀混合来制备制剂,然后,必要时将产物制成所需制剂的剂型。

[0333] 适于口服给药的制剂可以独立单位提供,例如胶囊剂、扁囊剂、片剂或糖锭剂,各自含有呈粉末或颗粒的预定量的活性成分;或水性溶液或非水性液体中的混悬剂,例如糖浆剂、酏剂、乳剂或饮剂。

[0334] 可任选与一种或多种助剂成分通过压制或模制来制备片剂。可以在合适的机器中,压制任选与粘合剂、崩解剂、润滑剂、惰性稀释剂、表面活性剂或拔染剂 (discharging agent) 混合的自由流动形式 (例如粉末或颗粒) 的 治疗剂来制备压制片。可以在合适的

机器中模制,来制备包含粉状肽活性治疗剂-ELP 构建体与合适载体的混合物的模制片。

[0335] 可以将肽活性治疗剂-ELP 构建体加入浓的糖(例如蔗糖)水溶液中,同时向其中加入任何助剂成分来制备糖浆剂。这类助剂成分可包括矫味剂、合适的防腐剂、延迟糖结晶的成分和增加任何其它成分的溶解度的成分,例如多羟基醇,例如甘油或山梨醇。

[0336] 适于胃肠外给药的制剂适宜包含治疗剂的无菌含水制剂,其优选与接受者的血液等渗(例如生理盐溶液)。这类制剂可包括悬浮剂和增稠剂或被设计成将肽活性治疗剂靶向血液成分或一个或多个器官的其它微粒系统。制剂可以单位剂量或多剂量形式提供。

[0337] 鼻用喷雾剂包含治疗剂的纯水溶液与防腐剂和等渗剂。优选调节这类制剂至与鼻黏膜相容的 pH 和等渗状态。

[0338] 直肠给药的制剂可以具有合适载体的栓剂提供,例如可可脂、氢化脂或氢化脂肪酸。

[0339] 局部制剂包含溶于或悬浮于一种或多种介质(例如矿物油、石油、多羟基醇)或用于局部药物制剂的其它基料中的治疗剂。

[0340] 除了前述成分以外,本发明的制剂还可包括选自以下的一种或多种助剂成分:稀释剂、缓冲剂、矫味剂、崩解剂、表面活性剂、增稠剂、润滑剂、防腐剂(包括抗氧化剂)等。

[0341] 下列非限制性实施例更全面提供了本发明的特征和优势。

实施例

[0342] 实施例 1:各种 ELP 成分构建体的构建

[0343] 克隆步骤在大肠杆菌菌株 XL1-Blue(rec A1、endA1、gyrA96、thi-1、hsdR17(r_k^- 、 m_k^+)、supE44、reIA1、lac[F', proAB、/ α cI^{qZ} Δ M15、Tn10(Tet^r)](Stratagene La Jolla, CA) 中进行。pUC19(NEB, Beverly, MA) 用作构建 ELP 的克隆载体(Meyer 和 Chilkoti, Nat. Biotechnol., 17(11):1112-5, 1999)。pET15b 和 pET24d 载体的修饰形式(Novagen)用于在下列菌株中表达 ELP 和 ELP-融合蛋白:BL21 Star(DE3)菌株(F、ompT、hsdSB($r_B m_B$)、gal、dcm、rne131、(DE3))(Invitrogen Carlsbad, CA) 或 BLR(DE3)(F、ompT、hsdS_B($r_B m_B$)、gal、dcm、 Δ (srl-recA)306::Tn10(TcR)(DE3))(Novagen Madison, WI)。合成的 DNA 寡核苷酸(DNA oligos)购自 Integrated DNA Technologies, Coralville, IA。所有载体构建体应用标准分子生物方案制备(例如 Current Protocols in Molecular Biology, 主编 Ausubel 等, 1995)。

[0344] ELP1[V₅A₂G₃]基因系列的构建

[0345] ELP1[V₅A₂G₃]系列表示含有五肽 VPGXG(SEQ ID NO:3)的多个重复单元的多肽,其中 X 为缬氨酸、丙氨酸和甘氨酸,相对比为 5:2:3。

[0346] 通过使 4 种 5' 磷酸化、PAGE 纯化的合成寡核苷酸退火形成具有 EcoRI 和 HindIII 匹配末端的双链 DNA,以产生 ELP1[V₅A₂G₃]系列单体 ELP1[V₅A₂G₃-10](Meyer 和 Chilkoti, Nat. Biotechnol., 17(11):1112-5, 1999)。在加热器中,将所述寡核苷酸在 1 μ M 4 种寡核苷酸混合物的 50 μ l IX 连接酶缓冲液(Invitrogen)中退火至 95 $^{\circ}$ C,然后使加热器慢慢冷却至室温。将 ELP1[V₅A₂G₃-10]/EcoRI-HindIII DNA 区段连接入用 EcoRI 和 HindIII 消化的 pUC19 载体,经 CIAP 去磷酸化(Invitrogen)形成 pUC19-ELP1[V₅A₂G₃-10]。ELP1[V₅A₂G₃]系列文库的构建始于将得自 pUC19-ELP1[V₅A₂G₃-10]的 ELP1[V₅A₂G₃-10]

Pf1MI/BgII 片段插入用 Pf1MI 线性化的 pUC19-ELP1[V₅A₂G₃-10] 中,并用 CIAP 脱去磷酸以制备 pUC19-ELP1[V₅A₂G₃-20]。然后分别将 ELP1[V₅A₂G₃-10] 或 ELP1[V₅A₂G₃-20]Pf1MI/BgII 片段连接入 Pf1MI 消化的 pUC 19-ELP1[V₅A₂G₃-20],将 pUC19-ELP1[V₅A₂G₃-20] 构建成 pUC19-ELP1[V₅A₂G₃-30] 和 pUC19-ELP1[V₅A₂G₃-40]。使用该方法扩增 ELP1[V₅A₂G₃] 系列以制备 pUC19-ELP1[V₅A₂G₃-60]、pUC19-ELP1[V₅A₂G₃-90] 和 pUC19-ELP1[V₅A₂G₃-180] 基因。

[0347] ELP1[K₁V₂F₁]基因系列的构建

[0348] ELP1[K₁V₂F₁] 系列表示含有五肽 VPGXG (SEQ ID NO :3) 的多个重复单元的多肽,其中 X 为赖氨酸、缬氨酸和苯丙氨酸,相对比为 1 : 2 : 1。

[0349] 通过将 2 种 5' 磷酸化、PAGE 纯化的合成寡核苷酸退火形成具有 EcoRI 和 HindIII 匹配末端的双链 DNA,以产生 ELP1[K₁V₂F₁] 系列单体 ELP1[K₁V₂F₁-4] (Meyer 和 Chilkoti,1999)。在加热器中,将所述寡核苷酸在 1 μM 4 种寡核苷酸混合物的 50 μl 1X 连接酶缓冲液 (Invitrogen) 中退火至 95 °C,然后使加热器慢慢冷却至室温。将 ELP1[K₁V₂F₁-4]/EcoRI-HindIII DNA 区段连接入用 EcoRI 和 HindIII 消化的 pUC19 载体,经 CIAP 去磷酸化 (Invitrogen) 形成 pUC19-ELP1[K₁V₂F₁-4]。ELP1[K₁V₂F₁] 系列文库的构建始于将得自 pUC19-ELP1[K₁V₂F₁-4] 的 ELP1[K₁V₂F₁-4]Pf1MI/BgII 片段插入用 Pf1MI 线性化的 pUC19-ELP1[K₁V₂F₁-4],并用 CIAP 脱去磷酸以产生 pUC19-ELP1[K₁V₂F₁-8]。采用相同方法,在每次连接时使 ELP1[K₁V₂F₁] 系列增倍以形成 pUC19-ELP1[K₁V₂F₁-16]、pUC19-ELP1[K₁V₂F₁-32]、pUC19-ELP1[K₁V₂F₁-64] 和 pUC19-ELP1[K₁V₂F₁-128]。

[0350] ELP1[K₁V₇F₁]基因系列的构建

[0351] ELP1[K₁V₇F₁] 系列表示含有五肽 VPGXG (SEQ ID NO :3) 的多个重复单元的多肽,其中 X 为赖氨酸、缬氨酸和苯丙氨酸,相对比为 1 : 7 : 1。

[0352] 通过将 4 种 5' 磷酸化、PAGE 纯化的合成寡核苷酸退火形成具有 Pf1MI 和 HindIII 匹配末端的双链 DNA,以产生 ELP1[K₁V₇F₁] 系列单体 ELP1[K₁V₇F₁-9]。然后将 ELP1[K₁V₇F₁-9]DNA 区段连接入 Pf1MI/HindIII 去磷酸化 pUC19-ELP1[V₅A₂G₃-180] 载体,从而用 ELP1[K₁V₇F₁-9] 取代 ELP1[V₅A₂G₃-180] 以制备 pUC19-ELP1[K₁V₇F₁-9] 单体。ELP1[K₁V₇F₁] 系列按与 ELP1[K₁V₂F₁] 系列相同的方式扩展以产生 pUC19-ELP1[K₁V₇F₁-18]、pUC19-ELP1[K₁V₇F₁-36]、pUC19-ELP1[K₁V₇F₁-72] 和 pUC19-ELP1[K₁V₇F₁-144]。

[0353] ELP1[V]基因系列的构建

[0354] ELP1[V] 系列表示含有五肽 VPGXG (SEQ ID NO :3) 的多个重复单元的多肽,其中 X 全部为缬氨酸。

[0355] 通过将 2 种 5' 磷酸化的、PAGE 纯化的合成寡核苷酸退火形成具有 EcoRI 和 HindIII 匹配末端的双链 DNA,来产生 ELP1[V] 系列单体 ELP1 [V-5]。然后将 ELP1[V-5] DNA 区段连接入 EcoRI/HindIII 去磷酸化 pUC19 载体,以产生 pUC19-ELP1[V-5] 单体。按与 ELP1[V₅A₂G₃] 系列相同的方式产生 ELP1[V] 系列,最终将 pUC19-ELP1[V-5] 扩展至 pUC19-ELP1[V-60] 和 pUC19-ELP1[V-120]。

[0356] ELP2基因系列的构建

[0357] ELP2 系列表示含有五肽 AVGVV 的多个重复单元的多肽。

[0358] 通过将 2 种 5' 磷酸化的、PAGE 纯化的合成寡核苷酸退火形成具有 EcoRI 和 HindIII 匹配末端的双链 DNA,以产生 ELP2 系列单体 ELP2[5]。然后将 ELP2[5]DNA 区

段连接入 EcoRI/HindIII 去磷酸化 pUC19 载体以产生 pUC19-ELP2[5] 单体。ELP2 系列按与 ELP1[K₁V₂F₁] 系列相同的方式扩展以产生 pUC19-ELP2[10]、pUC19-ELP2[30]、pUC19-ELP2[60] 和 pUC19-ELP2[120]。

[0359] ELP3[V] 基因系列的构建

[0360] ELP3[V] 系列表示含有五肽 IPGXG (SEQ ID NO :5) 的多个重复单元的多肽, 其中 X 全部为缬氨酸。

[0361] 通过将 2 种 5' 磷酸化的、PAGE 纯化的合成寡核苷酸退火形成具有 PflMI 氨基端和 GGC 羧基端的匹配末端的双链 DNA, 由于缺乏合适的羧基端限制位点但仍能够无缝加入所述单体, 产生 ELP3[V] 系列单体 ELP3[V-5]。然后将 ELP3[V-5] DNA 区段连接入 PflMI/BglII 去磷酸化的 pUC19-ELP4[V-5], 从而用 ELP3[V-5] 取代 ELP4[V-5] 产生 pUC19-ELP3[V-5] 单体。通过使退火的 ELP3 寡核苷酸连接入用 PflMI 消化的 pUC19-ELP3[V-5] 而使 ELP3[V] 系列扩展。每次连接扩展 5 个 ELP3[V] 系列, 以产生 ELP3[V-10]、ELP3[V-15] 等。

[0362] ELP4[V] 基因系列的构建

[0363] ELP4[V] 系列表示含有五肽 LPGXG (SEQ ID NO :7) 的多个重复单元的多肽, 其中 X 全部为缬氨酸。

[0364] 通过将 2 种 5' 磷酸化的、PAGE 纯化的合成寡核苷酸退火形成具有 EcoRI 和 HindIII 匹配末端的双链 DNA, 以产生 ELP4[V] 系列单体 ELP4[V-5]。然后将 ELP4[V-5] DNA 区段连接入 EcoRI/HindIII 去磷酸化 pUC19 载体产生 pUC19-ELP4[V-5] 单体。ELP4[V] 系列按与 ELP1[K₁V₂F₁] 系列相同的方式扩展以产生 pUC19-ELP4[V-10]、pUC19-ELP4[V-30]、pUC19-ELP4[V-60] 和 pUC19-ELP4[V-120]。

[0365] 还将 ELP 基因插入其它载体, 例如 pET15b-SD0、pET15b-SD3、pET15b-SD5、pET15b-SD6 和 pET24d-SD21。pET 载体系列可获自 Novagen, San Diego, CA。

[0366] 使用含有多克隆限制位点 (SacI-NdeI-NcoI-XhoI-SnaBI-BamHI) 的 SD0 双链 DNA 区段修饰 pET15b 载体形成 pET15b-SD0 载体。SD0 双链 DNA 区段具有 XbaI 和 BamHI 匹配末端, 将其连接入 XbaI/BamHI 线性化、5' - 去磷酸化 pET15b 形成 pet15b-SD0 载体。

[0367] 使用含有铰链区上游的 SfiI 限制位点—凝血酶切割位点、接着是多克隆位点 (NdeI-NcoI-XhoI-SnaBI-BamHI) 的 SD3 双链 DNA 区段修饰 pET15b-SD0 载体, 形成 pET15b-SD3 载体。SD3 双链 DNA 区段具有 SacI 和 NdeI 匹配末端, 将其连接入 SacI/NdeI 线性化和 5' - 去磷酸化 pET15b-SD0, 形成 pET15b-SD3 载体。

[0368] 使用含有凝血酶切割位点上游的 SfiI 限制位点上游、接着铰链区和多克隆位点 (NdeI-NcoI-XhoI-SnaBI-BamHI) 的 SD5 双链 DNA 区段修饰 pET15b-SD3 载体, 形成 pET15b-SD5 载体。SD5 双链 DNA 区段具有 SfiI 和 NdeI 匹配末端, 将其连接入 SfiI/NdeI 线性化和 5' - 去磷酸化 pET15b-SD3, 形成 pET15b-SD5 载体。

[0369] 使用含有接头区上游的 SfiI 限制位点—TEV 切割位点接着多克隆位点 (NdeI-NcoI-XhoI-SnaBI-BamHI) 的 SD6 双链 DNA 区段修饰 pET15b-SD3 载体, 形成 pET15b-SD6 载体。SD6 双链 DNA 区段具有 SfiI 和 NheI 匹配末端, 将其连接入 SfiI/NdeI 线性化和 5' - 去磷酸化 pET15b-SD3, 形成 pET15b-SD6 载体。

[0370] 使用具有 NcoI 和 NheI 匹配末端的 SD21 双链 DNA 区段修饰 pET24d 载体, 形成 pET24d-SD21 载体。将 SD21 双链 DNA 区段连接入 NcoI/NheI 线性化和 5' 脱去磷酸 pET24d,

产生 pET24d-SD21 载体,其含有新的多克隆位点 NcoI-SfiI-NheI-BamHI-EcoRI-SacI-SalI-HindIII-NotI-XhoI,紧接 SfiI 位点后有两个终止密码子用于具有最小数目的额外氨基酸的 ELP 插入和表达。

[0371] 在 XL1-Blue 中产生的 pUC19-ELP1[V₅A₂G₃-60]、pUC19-ELP1[V₅A₂G₃-90] 和 pUC19-ELP1[V₅A₂G₃-180] 质粒用 PflMI 和 BgII 消化,将含有 ELP 的片段连接入如上所述的 pET15b-SD3 表达载体的 SfiI 位点,分别产生 pET15b-SD3-ELP1[V₅A₂G₃-60]、pET15b-SD5-ELP1[V₅A₂G₃-90] 和 pET15b-SD5-ELP1[V₅A₂G₃-180]。

[0372] 在 XL1-Blue 中产生的 pUC19-ELP1[V₅A₂G₃-90]、pUC19-ELP1[V₅A₂G₃-180]、pUC19-ELP1[V-60] 和 pUC19-ELP1[V-120] 质粒用 PflMI 和 BgII 消化,将含有 ELP 的片段连接入如上所述的 pET15b-SD5 表达载体的 SfiI 位点,分别产生 pET15b-SD5-ELP1[V₅A₂G₃-90]、pET15b-SD5-ELP1[V₅A₂G₃-180]、pET15b-SD5-ELP1[V-60] 和 pET15b-SD5-ELP1[V-120]。

[0373] 在 XL1-Blue 中产生的 pUC19-ELP1[V₅A₂G₃-90] 质粒用 PflMI 和 BgII 消化,将含有 ELP 的片段连接入如上所述的 pET15b-SD6 表达载体的 SfiI 位点,产生 pET15b-SD6-ELP1[V₅A₂G₃-90]。

[0374] 在 XL1-Blue 中产生的 pUC19-ELP1[K₁V₂F₁-64] 和 pUC19-ELP1[K₁V₂F₁-128] 质粒用 PflMI 和 BgII 消化,将含有 ELP 的片段连接入如上所述的 pET24d-SD21 表达载体的 SfiI 位点,分别产生 pET24d-SD21-ELP1[K₁V₂F₁-64] 和 pET24d-SD21-ELP1[K₁V₂F₁-128]。

[0375] 在 XL1-Blue 中产生的 pUC19-ELP1[K₁V₇F₁-72] 和 pUC19-ELP1[K₁V₇F₁-144] 质粒用 PflMI 和 BgII 消化,将含有 ELP 的片段连接入如上所述的 pET24d-SD21 表达载体的 SfiI 位点,分别产生 pET24d-SD21-ELP1[K₁V₇F₁-72]、pET24d-SD21-ELP1[K₁V₇F₁-144]。

[0376] 在 XL1-Blue 中产生的 pUC19-ELP2[60] 和 pUC19-ELP2[120] 质粒用 NcoI 和 HindIII 消化,将含有 ELP 的片段连接入如上所述的 pET24d-SD21 表达载体的 NcoI 和 HindIII 位点,分别产生 pET24d-SD21-ELP2[60]、pET24d-SD21-ELP2[120]。

[0377] 在 XL1-Blue 中产生的 pUC19-ELP4[V-60] 和 pUC19-ELP4[V-120] 质粒用 NcoI 和 HindIII 消化,将含有 ELP 的片段连接入如上所述的 pET24d-SD21 表达载体的 NcoI 和 HindIII 位点,分别产生 pET24d-SD21-ELP4[V-60]、pET24d-SD21-ELP4[V-120]。

[0378] 实施例 2:含有胰岛素 A 肽 (InsA) 的融合蛋白的分离和纯化

[0379] ELP-InsA 融合蛋白包括:

[0380] 胰岛素 A 肽和 ELP1[V-60] 多肽,其间具有肠激酶蛋白酶切割位点。

[0381] 胰岛素 A 肽和 ELP1[V₅A₂G₃-90] 多肽,其间具有肠激酶蛋白酶切割位点。

[0382] 胰岛素 A 肽和 ELP1[V-120] 多肽,其间具有肠激酶蛋白酶切割位点。

[0383] 胰岛素 A 肽和 ELP1[V₅A₂G₃-180] 多肽,其间具有肠激酶蛋白酶切割位点。

[0384] 将含有相应 ELP-InsA 融合蛋白的大肠杆菌菌株 BLR(DE3) (Novagen) 的单一菌落接种至 5ml 补充了 100 μg/ml 氨苄西林 (Sigma) 的 CircleGrow(Q-BIOgene, San Diego, CA) 中,以 250rpm 搅拌的同时于 37℃ 生长 5 小时。然后将 5ml 培养物接种到 500ml 培养基中,使之于 25℃ 生长 16 小时后,用 1mM IPTG 于 25℃ 诱导 4 小时。收获培养物,并悬浮于 40ml 20mM Tris-HCl pH 7.4、50mM NaCl、1mM DTT 和 1 粒无蛋白酶抑制剂的 Complete EDTA(Roche, Indianapolis, IN) 中。在冰上用超声破碎 3 分钟将细胞裂解,包括以 35% 功

率超声脉冲 10 秒钟,然后间隔 30 秒使之冷却。以 20,000g、4℃离心 30 分钟除去细胞碎片。
 [0385] 于室温将 NaCl 加入细胞裂解物中,达到其中 1.0M 的终浓度来诱导逆相变,接着于室温以 20,000g 离心 15 分钟。所得沉淀包含相应 ELP-InsA 融合蛋白和非特异性 NaCl 沉淀的蛋白质。

[0386] 将沉淀重新悬浮于 40ml 冰冷的 ml20mM Tris-HCl pH 7.4、50mMNaCl、1mM DTT 中,以 20,000g、4℃再次离心 15 分钟,除去非特异性 NaCl 沉淀的蛋白质。逆转变循环再重复两次以提高相应 ELP-InsA 融合蛋白的纯度,并将最终体积减至 0.5ml。

[0387] 实施例 3: ELP1 的半寿期

[0388] 静脉内给予腿/胁带有 FaDu 异种移植物的裸小鼠 (Balb/c nu/nu) [^{14}C]ELP1,在给药后,以不同的时间间隔采集血样,测定 ELP1 的药代动力学特征。血液药代动力学特征显示许多大分子的特征性分布和清除反应,通过双指数方法进行全面描述。

[0389] 将血浆浓度时程曲线拟合至二室模型的解析解法以接近清除和分布反应。某些药代动力学参数见下表 1。ELP 的分布容积 ($1.338 \mu\text{l}$) 几乎与假定的血浆容积 $1.363 \mu\text{l}$ 相等 (Barbee, R. W. 等, Am. J. Physio. 263 (3) (1992) R728-R733),这就表明 ELP 在给药后并不立即快速分布或直接结合特定的器官和组织。AUC 是中央室或血浆中 ELP 的累积暴露量。机体清除率定义为机体的 ELP 排出与其血浆浓度的比率,是所有器官 (包括肾、肝和其它器官) 清除率的总和。

[0390] 表 1: [^{14}C]ELP1 的药代动力学参数计算值

[0391]

	k_1 (小时 ⁻¹)	k_2 (小时 ⁻¹)	k_e (小时 ⁻¹)	V_d (μL)	AUC (mg ELP 小时/ml)	Cl_B ($\mu\text{L}/\text{小时}$)
ELP1-150	3.54	1.99	0.24	1,338	7.1	317

[0392] 传质速率常数得自标准二室模型 (k_1 ; 从中央室到外周室; k_2 , 从外周室到中央室; k_e , 自中央室排除)。显示了分布容积 (V_d)、中央室浓度时程曲线下面积 (AUC) 和机体清除率 (Cl_B)。数据用平均值表示 ($n = 5$, 只是从 $n = 3$ 的类似组计算得到 V_d 和起始血浆浓度 (C_0))。

[0393] 实施例 4. 裸小鼠中 ELP 的生物分布

[0394] ^{14}C 标记的 ELP1-150 和 / 或 ^{14}C 标记的 ELP2-160

[0395] 给予有 FaDu 肿瘤的裸小鼠 ^{14}C 标记的 ELP1-150 和 / 或 ^{14}C 标记的 ELP2-160 (平均值 $\pm$ SD, $n = 6$)。在给予 ELP 后将肿瘤于 41.5℃ 水浴中加热。分布最高的是具有最高血液含量的器官: 肝、肾、脾和肺。

[0396] ^{14}C 标记的 ELP2- $[V_1A_8G_7-160]$

[0397] 给予裸小鼠 ^{14}C 标记的 ELP2- $[V_1A_8G_7-160]$ ($T_t > 60^\circ\text{C}$) 以达 $15 \mu\text{M}$ 的血浆浓度。将位于裸小鼠右后腿的植入 FaDu 肿瘤加热 (41°C) 1 小时后测定 ELP 浓度。数据用平均值加 95% 置信区间表示。N = 6。

[0398] 在全身给予 ^{14}C 标记的 ELP2- $[V_1A_8G_7-160]$ 后 1.5 小时测定 ELP 浓度。在具有最高血液含量的器官观察到最高分布: 肝、肾、脾和肺。

[0399] 实施例 5:毒蜥外泌肽 -4 ELP 融合物

[0400] 使用对于大肠杆菌表达最优化的密码子,从氨基酸序列反向翻译毒蜥外泌肽 -4(Ex-4) 的 DNA 序列 (SEQ ID NO:14)。编码毒蜥外泌肽 -4 的 DNA 序列通过与具有与质粒 pET24d-ELP1-90 中的限制位点 NdeI 和 XhoI 相容的 5' 和 3' 突出端的合成寡核苷酸一起退火构建 (图 1)。该质粒用限制酶 NdeI 和 XhoI 消化,将退火的 DNA 序列连接入切割载体。通过限制酶切消化和 DNA 测序来证实插入。所得质粒称为 pET24d-Ex-4ELP1-90 (图 2A),所得毒蜥外泌肽 -4-ELP 融合物的序列见图 2B。还标明了用于融合物构建的引物。

[0401] 使用 pET24d-Ex-4ELP 1-90 转化大肠杆菌菌株 BRL (Invitrogen),将选出的转化株在摇瓶内的培养基 3 (1.2% 胰胨 / 蛋白胨 (Tryptone Peptone)、2.4% 酵母提取物、5g/L 酪蛋白氨基酸、2% 甘油、2.313g 磷酸氢二钾 /L、12.541g 磷酸二氢钾 /L) 中生长。将 10D 细胞接种至 1L 培养基 3 中,使之在未加入诱导物时于 37℃ 继续生长 17 小时,通过自体诱导继续生产。收集细胞沉淀回收产物,超声处理破坏细胞,通过由 ELP 部分调节的热和 / 或盐诱导的转变来回收 (Improved Non-chromatographic Purification of a Recombinant Protein by Cationic Elastin-like Polypeptides (通过阳离子弹性蛋白样多肽改进非层析纯化的重组蛋白质)), Dong Woo Lim, Kimberly Trabbic-Carlson, J. Andrew MacKay 和 Ashutosh Chilkoti. *Biomacromolecules* 2007, 8, 1417-1424)。

[0402] 该实施例用命名为 1-90 的 ELP。其基础是 VPGXG (SEQ ID NO:3) 基序,其中在 10 个单元重复中, X 为比率为 5 : 3 : 2 的 V、G 或 A,重复 8 次 加上其中 X 为 V、G、A 和 W,比率 4 : 3 : 2 : 1 的最终 (C 端) 的 10 单元重复。

[0403] $[(VPGXG)_{10}]_9$, 其中重复单元 10 次连接重复的 X 残基 (下标数字) 可表示为 $[(V_{1,4,5,6,10}G_{2,7,9}A_{3,8})_8(V_{1,4,5,6}G_{2,7,9}A_{3,8}W_{10})]$ 。

[0404] ELP 可以是其中 X 为脯氨酸以外的任何 20 个天然氨基酸的 VPGXG (SEQ ID NO:3) 单元的任何组合,可以是任何长度的重复单元的任何组合。此外,对于被工程改造以接受在特定密码子中掺入经工程改造的 tRNA 的宿主菌株,氨基酸可以是非天然氨基酸 (Wang L, Brock A, Herberich B, Schultz PG. Expanding the genetic code of Escherichia coli (大肠杆菌遗传密码的扩展). [2001] *Science* 292, 498-500)。

[0405] 该构建体在具有 N 端甲硫氨酸的细胞溶胶中产生,所述 N 端甲硫氨酸通常被甲硫氨酸氨基肽酶除去。然而,无法确保完全准确地加工甲硫氨酸;该酶还可除去毒蜥外泌肽 -4 部分的 N 端组氨酸。这可能产生未加工的、加工的和非正确加工的产物的混合物。因此,研发出另外的构建体以产生具有正确加工的 N 端产物。

[0406] 设计出在 N 端甲硫氨酸与毒蜥外泌肽 -4 的 N 端组氨酸之间加入 Tev 蛋白酶 (烟草蚀斑病毒半胱氨酸蛋白酶) 切割位点的引物。这可供除去甲硫氨酸和 Tev 识别序列,以便得到毒蜥外泌肽 -4 的成熟 N 端 (组氨酸)。这可在后制备期进行,或者 Tev 蛋白酶可以在制备期间共表达以切割例如作为内含肽的识别序列 (Ge, X., Yang, D. S. C., Trabbic-Carlson, K., Kim, B., Chilkoti, A. 和 Filipe, C. D. M. Self-Cleavable Stimulus Responsive Tags for Protein Purification without Chromatography (非层析法的蛋白质纯化自体切割刺激物反应标签). *J. Am. Chem. Soc.* 127, 11228-11229, 2005)。Tev 毒蜥外泌肽 -4 序列见图 3A。图 3B 图示额外加入的标为“接头 Tev”的序列,提供更好的 Tev 蛋白酶靶标。

[0407] 获得 Ex-4 正确加工的 N 端的一个替代途径是使用将产物引导至周质的前

导序列或信号序列,其在加工中被信号肽酶切割。在这种情况下,提供将转录物引导至信号识别颗粒的信号序列 DsbA,用于多肽直接分泌至周质(参见图 4A)。质粒 pET24d-DsbA-Ex-4ELP1-90 见图 4B。

[0408] 虽然该实施例说明了具有毒蜥外泌肽-4 序列的治疗剂的制备,但是这类序列可用 GLP-1、胰岛素、因子 VII/VIIa 或表 1 所列的其它治疗性蛋白质替换,按与毒蜥外泌肽-4 所述方式完全一样或类似的方式制备。

[0409] 实施例 6: GLP1-ELP 融合蛋白

[0410] ELP 质粒构建体用于制备两种 GLP1-ELP 融合蛋白, GLP1 (A8G, 7-37)ELP1-90 和 GLP1 (A8G, 7-37)ELP1-120。质粒构建体、编码融合物的核苷酸序列以及所得融合蛋白的氨基酸序列见图 5 和图 6。

[0411] 两个构建体均含有 N 端 Tev 蛋白酶位点以供加工其中 GLP1 的 His⁷ 位于 N 端的成熟形式。加工的融合蛋白的分子量计算值分别为约 39,536 和约 50,828。

[0412] 实施例 7: FVII ELP 融合蛋白

[0413] 凝血因子 VII (FVII) 基因从 cDNA 克隆 (Oragene) 通过 PCR 修饰,在 5' 和 3' 端加入用于克隆至含有 ELP 的载体的限制位点。在 5' 端加入 NheI 位点,在 3' 端加入 NotI 位点。因子 VII 基因的 DNA 和氨基酸序列见随附的序列表,分别为 SEQ ID NO:34 和 33。用于 PCR 扩增因子 VII (FVII) 基因的 5' 和 3' 引物的 DNA 序列为:

[0414] P13:CTAGCTAGCATGGTCTCCCAGGCCCTC (SEQ ID NO:49)

[0415] P14:TATTCTTGCGGCCGCGGAAATGGGGCTCGCAG (SEQ ID NO:50)

[0416] 所得 PCR 片段用限制酶 NheI 和 NotI 消化,将其连接入之前已用限制酶 NheI 和 NotI 消化的质粒 pcDNA3.1+ELP1-90 (图 7A)。

[0417] 将所得质粒 pcDNA3.1+FVII-ELP1-90 瞬时转染至 HEK293 细胞,收获培养基。ELP 融合物通过相变纯化(图 9 和图 10)。

[0418] 因子 VII-ELP 融合物的核苷酸和氨基酸序列见图 7B。正如所显示的一样,因子 VII-ELP 融合蛋白在因子 VII 成分和 ELP 成分之间含有 Tev 蛋白酶接头。这个接头是任选的。

[0419] 实施例 8:胰岛素 ELP 融合蛋白

[0420] 在 5' 和 3' 端对人胰岛素基因的 cDNA 进行修饰以插入 pET24d-ELP1-90。5' 引物加入用于细菌表达的 N 端甲硫氨酸和 NdeI 限制酶位点。3' 引物加入 XhoI 限制酶位点。PCR 产物和质粒两者都用限制酶 NdeI 和 XhoI 消化并连接在一起。与 ELP1 融合的胰岛素 B 链、C 链和 A 链的序列见图 8A。

[0421] 正确的插入通过限制酶切消化和 DNA 测序来确定。所得质粒命名为 pET24d 胰岛素-ELP1-90,见图 8B。

[0422] 通过用胰蛋白酶和羧肽酶 B 处理除去 C 肽链,从大肠杆菌中回收后,得到天然胰岛素形式。

[0423] 对于 B 链 N 端的正确加工,可进行类似于制备毒蜥外泌肽-4 融合物的修饰(蛋白酶切割位点、信号序列)(参见实施例 4)。或者,前两个残基可以是 Met-Arg,其也可在产生最终产物时通过胰蛋白酶消化除去 (R. M. Belagaje, S. G. Reams, S. C. Ly and W. F. Prouty, Increased production of lowmolecular weight recombinant proteins in Escherichia

coli (提高大肠杆菌中低分子量重组蛋白的产生). Protein Sci. 6, 1953-1962, 1997)。

[0424] 其它构建体可将胰岛素 cDNA 置于属于 C 端融合物的 ELP 的 3' 端、在胰岛素和 ELP 序列之间加入接头、和 / 或使用无 C 肽的胰岛素修饰形式 (所述单链胰岛素), 避免了额外加工的需要。

[0425] 实施例 9: 用于缀合的 ELP 基因的合成

[0426] 采用标准分子生物学方案, 用化学合成的寡核苷酸构建了编码 50 个氨基酸序列的基因。50 个氨基酸序列含有五肽 VPGXG (SEQ ID NO :3) 的 10 次重复, 其中选择客体残基 (V、G 和 A, 摩尔比率 5 : 3 : 2) 以提供 40°C 的 T_m。通过标准分子生物学技术使基因首尾相接寡聚化, 产生寡聚 ELP 基因。或者构建含有 10 次重复的五肽 VPGXG (SEQ ID NO :3) 多肽的 1 个 50 个氨基酸的序列, 其中客体残基为 V、G、A 和 C, 摩尔比率 4 : 3 : 2 : 1。该序列可在寡聚过程的任何循环中加入, 以将单一半胱氨酸残基在沿构建体区段的选定位点上引入最终构建体中。

[0427] 在此给出的实施例使用命名为 1-90 的 ELP。这以其中 X 为 V、G 或 A, 比率 5 : 3 : 2, 10 个单元重复的 VPGXG (SEQ ID NO :3) 基序为基础, 重复 8 次加上其中 X 为 V、G、A 和 C, 比率 4 : 3 : 2 : 1 的最终 (C 端) 的 10 单元重复, 即 [(VPGXG)₁₀]₉ (SEQ ID NO :3)。

[0428] 或者, 残基可以是精氨酸、赖氨酸、天冬氨酸或谷氨酸之一。这些氨基酸的目的是提供用于例如胰岛素的化学缀合的反应性侧链。在这种情况下, 使用 ELP 可延长治疗性蛋白质 (例如胰岛素) 的循环半寿期, 以提供延长的基础葡萄糖控制。与于体温转变的 ELP 缀合的胰岛素可按类似于 **Lantus®** (Sanofi Aventis) 的方式在注射部位形成沉积贮库, 但却不需要在酸性 (pH 4.0) 条件下使用间甲酚以使注射的耐受性更好。

[0429] 实施例 10: 因子 VII-ELP 的功效和半寿期

[0430] 图 11 图示因子 VIIa-ELP1-90 活化的因子 X, 因子 VIIa 活化用作对照。因子 VII-ELP 在 HEK 细胞中产生。因子 VIIa 从人血浆中获得。正如所显示的一样, 因子 VIIa-ELP 保持了完整活性。

[0431] 当通过静脉内给予大鼠时, 因子 VII-ELP 显示约 690 分钟的半寿期。相比之下, 因子 VII 显示 45-60 分钟的半寿期。通过因子 VII 的夹心 ELISA 测定该实施例中的半寿期 (图 12)。

[0432] 同样相比之下, 已报导的 NovoSeven™ 的半寿期为 45 分钟, 已报导的因子 VIIa-白蛋白融合物的半寿期为 263 分钟, 已报导的因子 VIIa-PEG 的半寿期在小鼠中为 300 分钟, 在狗中为 600 分钟。

[0433] 实施例 11: GLP-1 (或毒蜥外泌肽 -4) 体外生物测定法

[0434] GLP-1 受体 (GLP1R) 的活化导致细胞内 cAMP 第二信使的产生。因此, 可通过 GLP-1 或毒蜥外泌肽 -4 类似物和相应的治疗剂激活细胞表面上的 GLP1R 和产生 cAMP 的能力来进行测试。

[0435] 对于该生物测定法, 使用用编码 GLP1R 的 cDNA 转染的 CHO 细胞。这些细胞响应 GLP-1 的刺激, 并产生高水平的 cAMP。接种对数期生长的细胞, 将递增浓度的受试化合物 (例如本发明的治疗剂或 GLP-1 或毒蜥外泌肽 -4 功能类似物) 加入细胞中。在生理缓冲液中于 37°C 的适当温育期后 (通常 15-60 分钟), 采用得自 Molecular Devices (Sunnyvale, CA) 的 CatchPoint cAMP 测定盒, 测定所产生的 cAMP。与 GLP-1 肽或毒蜥外泌肽 -4 肽相比

(或 与本发明治疗剂的未融合或未缀合对应物相比),各受试化合物的 EC_{50} 表示由引入肽的特殊修饰引起的活性变化,或由与 ELP 成分的特定化学的或重组偶联所引起的活性变化。

[0436] 如图 13 所示,与只有毒蜥外泌肽相比, GLP1-ELP(PB0868) 和 毒蜥外泌肽 -4-ELP(PB 0859) 两者都保持体外高度活性。要注意的是, **Albugon®**和 **Liraglutide®** 的比活比毒蜥外泌肽的低 50-100 倍。

[0437] 实施例 12: GLP-1 (或毒蜥外泌肽 -4) 体内生物测定法

[0438] 可在动物中测定 GLP-1 或毒蜥外泌肽类似物或相应治疗剂的活性。对于本测定法,可以使用正常动物或糖尿病动物。给血液葡萄糖浓度为 300-500mg/dl 的糖尿病动物注射不同剂量的 GLP-1 或毒蜥外泌肽类似物或相应的治疗剂,用血糖计监测血液葡萄糖的变化。将给药后不同时间点葡萄糖的降低与用标准量的 GLP-1 或毒蜥外泌肽 -4 肽所得结果相比较,或与本发明治疗剂的未融合或未缀合对应物相比较。或者,将在给予外源葡萄糖后特定时期内正常动物或糖尿病动物的血液葡萄糖波动与 GLP-1 或毒蜥外泌肽 -4 (或与治疗剂的未融合或未缀合对应物) 的波动情况相比较。这样,可将类似物和融合蛋白的活性与天然肽的活性进行比较。

[0439] 图 14 图示静脉内和皮下给予大鼠 GLP1-ELP1-120 的药代动力学特征。每个时间点使用 3 只大鼠。剂量约为 10mg/kg。当静脉内给药时, $T_{1/2}$ 约为 12.9 小时。当皮下给药时, $T_{1/2}$ 约为 8.6 小时。

[0440] 图 15 图示静脉内和皮下给予兔 GLP1-ELP1-120 的药代动力学特征。每个时间点使用 3 只兔。剂量约为 1mg/kg。当静脉内给药时, $T_{1/2}$ 约为 20 小时。当皮下给药时, $T_{1/2}$ 约为 24 小时。

[0441] 图 16 图示用 GLP1-ELP1-90 的糖尿病小鼠中的持续血糖控制。

[0442] 本文引用的全部参考文献都通过引用其整体结合到本文中。虽然本文就本发明的具体方面、特征和示例性实施方案对本发明进行了描述,但应当了解的是,本发明的应用并不因此受到限制,相反延伸并包括各种其它的变化、修改和替代性实施方案,正如本发明领域普通技术人员根据本文 的公开内容所理解的一样。

SEQUENCE LISTING

<110> Chilkoti, Ashutosh
<120> THERAPEUTIC AGENTS COMPRISING ELASTIN-LIKE PEPTIDES
<130> PHAS-010/05US
<140> Continuation of US 13/524,812
<141> filed herewith
<150> US 13/524,812
<151> 2012-06-15
<150> US 13/445,979
<151> 2012-04-13
<150> US 12/493,912
<151> 2009-06-29
<150> US 61/076,221
<151> 2008-06-27
<160> 68
<170> PatentIn version 3.5
<210> 1
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> ELP component sequence
<400> 1
Val Pro Gly Gly
1
<210> 2
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> ELP component sequence
<400> 2
Ile Pro Gly Gly
1
<210> 3
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> ELP component sequence
<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa can be any naturally occurring or non-natural amino acid
<400> 3
Val Pro Gly Xaa Gly
1 5
<210> 4
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> ELP component sequence
<400> 4
Ala Val Gly Val Pro
1 5
<210> 5
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> ELP component sequence
<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa can be any naturally occurring or non-natural amino acid
<400> 5
Ile Pro Gly Xaa Gly
1 5
<210> 6
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> ELP component sequence
<400> 6
Ile Pro Gly Val Gly

1 5
<210> 7
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> ELP component sequence
<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa can be any naturally occurring or non-natural amino acid
<400> 7

Leu Pro Gly Xaa Gly

1 5
<210> 8
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> ELP component sequence
<400> 8

Leu Pro Gly Val Gly

1 5
<210> 9
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> ELP component sequence
<400> 9

Val Ala Pro Gly Val Gly

1 5
<210> 10
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> ELP component sequence
<400> 10

Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly

1 5

<210> 11

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ELP component sequence

<400> 11

Val Pro Gly Phe Gly Val Gly Ala Gly

1 5

<210> 12

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ELP component sequence

<400> 12

Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly

1 5

<210> 13

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg

20 25 30

<210> 14

<211> 39

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 15

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

Gly Ile Val Glu Gln Cys Cys Ala Ser Val Cys Ser Leu Tyr Gln Leu

1 5 10 15

Glu Asn Tyr Cys Asn

20

<210> 16

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 16

Phe Val Asn Gln His Leu Cys Gly Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr

1 5 10 15

Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr Pro Lys Ala

20 25 30

<210> 17

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg

20 25 30

<210> 18

<211> 44

<212> PRT

<213> Unknown

<220>

<223> GLP-1 receptor agonist

<400> 18

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Ser Lys Lys Lys Lys Lys Lys

35

40

<210> 19

<211> 31

<212> PRT

<213> Unknown

<220>

<223> GLP-1 receptor agonist

<400> 19

His Val Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1

5

10

15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Ile Lys Gly Arg Gly

20

25

30

<210> 20

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide linker sequence

<400> 20

Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg

1

5

10

<210> 21

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Peptide linker sequence

<400> 21

Gly Ala Gly Ser Ser Ser Arg Arg Ala Pro Gln Thr

1

5

10

<210> 22

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Non-cleavable spacer sequence

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(4)
 <223> Gly residue is optional
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(8)
 <223> Ser residue is optional
 <400> 22
 Gly Gly Gly Gly Ser Ser Ser Ser
 1 5
 <210> 23
 <211> 300
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Exendin-4/ELP sequence
 <400> 23
 aattaatacg actcactata ggggaattgt gagcggataa caattcccct ctagaaataa 60
 ttttgttttaa ctttaagaag gagatataca tatgcatggc gaaggcacct ttaccagcga 120
 tctgagcaaa cagatggaag aagaagcggg ggcctgttt attgaatggc tgaaaaacgg 180
 cggcccgagc agcggcgcg cgcgcggag cctcgagggc atgggtgggc cgggcgtggg 240
 tgttccgggc gtgggtgttc cgggtggcgg tgtgccgggc gcaggtgttc ctggtgtagg 300
 <210> 24
 <211> 69
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Exendin-4/ELP sequence
 <400> 24
 Met His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu
 1 5 10 15
 Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro
 20 25 30
 Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Leu Glu Gly Met Gly Gly Pro Gly
 35 40 45
 Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala
 50 55 60
 Gly Val Pro Gly Val
 65
 <210> 25

<211>	140	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220>		
<223>	Exendin-4/ELP sequence with N-terminal Tev cleavage site	
<400>	25	
	tatggaaaac ctgtatttcc aacatggcga aggcaccttt accagcgatc tgagcaaaca	60
	gatggaagaa gaagcgggtgc gcctgtttat tgaatggctg aaaaacggcg gcccgagcag	120
	cggcgcgccc cgcgcgagcc	140
<210>	26	
<211>	46	
<212>	PRT	
<213>	Artificial Sequence	
<220>		
<223>	Exendin-4/ELP sequence with N-terminal Tev cleavage site	
<400>	26	
	Met Glu Asn Leu Tyr Phe Gln His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp	
	1 5 10 15	
	Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp	
	20 25 30	
	Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser	
	35 40 45	
<210>	27	
<211>	155	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220>		
<223>	Exendin-4/ELP sequence with N-terminal Tev cleavage site and additional N-terminal sequence	
<400>	27	
	tatggatata ccaacgaccg aaaacctgta ttccaacat ggccaaggca cctttaccag	60
	cgatctgagc aaacagatgg aagaagaagc ggtgcgcctg ttatttgaat ggctgaaaaa	120
	cggcggcccc agcagcggcg cgccgccgcc gagcc	155
<210>	28	
<211>	51	
<212>	PRT	
<213>	Artificial Sequence	
<220>		
<223>	Exendin-4/ELP sequence with N-terminal Tev cleavage site and	

additional N-terminal sequence

<400> 28

Met Asp Ile Pro Thr Thr Glu Asn Leu Tyr Phe Gln His Gly Glu Gly

1 5 10 15

Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg

20 25 30

Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro

35 40 45

Pro Pro Ser

50

<210> 29

<211> 176

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Exendin-4/ELP sequence with DsbA leader sequence

<400> 29

tatgaaaaag atttggtctgg cgctggctgg tttagtttta gcgttttagcg catcggcgca 60

tggcgaaggc acctttacca gcgatctgag caaacagatg gaagaagaag cgggtgcgcct 120

gtttatttgaa tggctgaaaa acggcggccc gagcagcggc gcgccgccgc cgagcc 176

<210> 30

<211> 58

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Exendin-4/ELP sequence with DsbA leader sequence

<400> 30

Met Lys Lys Ile Trp Leu Ala Leu Ala Gly Leu Val Leu Ala Phe Ser

1 5 10 15

Ala Ser Ala His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln

20 25 30

Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly

35 40 45

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

50 55

<210> 31

<211> 400

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Insulin/ELP sequence

<400> 31

```

ctagaaataa ttttgtttaa ctttaagaag gagatataca tatgtttgtg aaccaacacc      60
tgtgcggctc acacctggtg gaagctctct acctagtgtg cggggaacga ggcttcttct      120
acacacccaa gacccgccgg gaggcagagg acctgcaggt ggggcaggtg gagctgggcg      180
ggggcccttg tgcaggcagc ctgcagccct tggccctgga ggggtccctg cagaagcgtg      240
gcattgtgga acaatgctgt accagcatct gctccctcta ccagctggag aactactgca      300
acctcgaggg catgggtggg ccgggcgtgg gtgttccggg cgtgggtgtt ccgggtggcg      360
gtgtgccggg cgcaggtgtt cctggtgtag gtgtgccggg      400

```

<210> 32

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Insulin/ELP sequence

<400> 32

```

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

```

<210> 33

<211> 406

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 33

```

Ala Asn Ala Phe Leu Glu Glu Leu Arg Pro Gly Ser Leu Glu Arg Glu

```

1	5	10	15
Cys Lys Glu Glu Gln Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Ile Phe Lys			
20	25	30	
Asp Ala Glu Arg Thr Lys Leu Phe Trp Ile Ser Tyr Ser Asp Gly Asp			
35	40	45	
Gln Cys Ala Ser Ser Pro Cys Gln Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp Gln			
50	55	60	
Leu Gln Ser Tyr Ile Cys Phe Cys Leu Pro Ala Phe Glu Gly Arg Asn			
65	70	75	80
Cys Glu Thr His Lys Asp Asp Gln Leu Ile Cys Val Asn Glu Asn Gly			
85	90	95	
Gly Cys Glu Gln Tyr Cys Ser Asp His Thr Gly Thr Lys Arg Ser Cys			
100	105	110	
Arg Cys His Glu Gly Tyr Ser Leu Leu Ala Asp Gly Val Ser Cys Thr			
115	120	125	
Pro Thr Val Glu Tyr Pro Cys Gly Lys Ile Pro Ile Leu Glu Lys Arg			
130	135	140	
Asn Ala Ser Lys Pro Gln Gly Arg Ile Val Gly Gly Lys Val Cys Pro			
145	150	155	160
Lys Gly Glu Cys Pro Trp Gln Val Leu Leu Leu Val Asn Gly Ala Gln			
165	170	175	
Leu Cys Gly Gly Thr Leu Ile Asn Thr Ile Trp Val Val Ser Ala Ala			
180	185	190	
His Cys Phe Asp Lys Ile Lys Asn Trp Arg Asn Leu Ile Ala Val Leu			
195	200	205	
Gly Glu His Asp Leu Ser Glu His Asp Gly Asp Glu Gln Ser Arg Arg			
210	215	220	
Val Ala Gln Val Ile Ile Pro Ser Thr Tyr Val Pro Gly Thr Thr Asn			
225	230	235	240
His Asp Ile Ala Leu Leu Arg Leu His Gln Pro Val Val Leu Thr Asp			
245	250	255	
His Val Val Pro Leu Cys Leu Pro Glu Arg Thr Phe Ser Glu Arg Thr			
260	265	270	
Leu Ala Phe Val Arg Phe Ser Leu Val Ser Gly Trp Gly Gln Leu Leu			
275	280	285	
Asp Arg Gly Ala Thr Ala Leu Glu Leu Met Val Leu Asn Val Pro Arg			
290	295	300	
Leu Met Thr Gln Asp Cys Leu Gln Gln Ser Arg Lys Val Gly Asp Ser			
305	310	315	320

Pro Asn Ile Thr Glu Tyr Met Phe Cys Ala Gly Tyr Ser Asp Gly Ser	
325	330 335
Lys Asp Ser Cys Lys Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Ala Thr His Tyr	
340	345 350
Arg Gly Thr Trp Tyr Leu Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Gln Gly Cys	
355	360 365
Ala Thr Val Gly His Phe Gly Val Tyr Thr Arg Val Ser Gln Tyr Ile	
370	375 380
Glu Trp Leu Gln Lys Leu Met Arg Ser Glu Pro Arg Pro Gly Val Leu	
385	390 395 400
Leu Arg Ala Pro Phe Pro	
405	

<210> 34

<211> 1218

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 34

gccaacgcgt tcctggagga gctgcggccg ggctccctgg agagggagtg caaggaggag	60
cagtgcctct tcgaggaggc ccgggagatc ttcaaggacg cggagaggac gaagctgttc	120
tggatttctt acagtgatgg ggaccagtgt gcctcaagtc catgccagaa tgggggctcc	180
tgcaaggacc agctccagtc ctatatctgc ttctgcctcc ctgccttcga gggccggaac	240
tgtgagacgc acaaggatga ccagctgata tgtgtgaacg agaacggcgg ctgtgagcag	300
tactgcagtg accacacggg caccaagcgc tcctgtcggg gccacgaggg gtactctctg	360
ctggcagacg ggggtgtcctg cacaccaca gttgaatatc catgtggaaa aatacctatt	420
ctagaaaaaa gaaatgccag caaaccccaa ggccgaattg tggggggcaa ggtgtgcccc	480
aaaggggagt gtccatggca ggtcctgttg ttggtgaatg gagctcagtt gtgtgggggg	540
accctgatca acaccatctg ggtggtctcc gcggccact gtttcgacaa aatcaagaac	600
tggaggaacc tgatcgcggt gctgggcgag cagcacctca gcgagcacga cggggatgag	660
cagagccggc ggggtggcgca ggtcatcatc ccagcacgt acgtcccggg caccaccaac	720
cacgacatcg cgctgctccg cctgcaccag ccctgggtcc tctactacca tgtggtgccc	780
ctctgcctgc ccgaacggac gttctctgag aggacgttgg ctttcgtgcg cttctcattg	840
gtcagcgggt ggggccagct gctggaccgt ggcgccacgg ccctggagct catggtgctc	900
aacgtgcccc ggctgatgac ccaggactgc ctgcagcagt cacggaaggt gggagactcc	960
ccaaatatca cggagtacat gttctgtgccc ggctactcgg atggcagcaa ggactcctgc	1020
aagggggaca gtggaggccc acatgccacc cactaccggg gcacgtggta cctgacgggc	1080
atcgtcagct ggggccaggg ctgcgcaacc gtgggccact ttgggggtgta caccagggtc	1140
tccagtagca tcgagtggct gcaaaagctc atgcgtcag agccacgccc aggagtcctc	1200
ctgcgagccc catttccc	1218

<210> 35

<211> 33	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 35	
tatgcatggc gaaggcacct ttaccagcga tct	33
<210> 36	
<211> 62	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 36	
gagcaaacag atggaagaag aagcgggtgcg cctgtttatt gaatggctga aaaacggcgg	60
cc	62
<210> 37	
<211> 27	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 37	
cgagcagcgg cgcgccgccc ccgagcc	27
<210> 38	
<211> 35	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 38	
tcgaggctcg gcggcgggcg gccgctgctc gggcc	35
<210> 39	
<211> 63	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 39	
gccgtttttc agccattcaa taaacaggcg caccgcttct tcttccatct gtttgctcag	60
atc	63
<210> 40	
<211> 26	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 40	
gctggtaaag gtgccttcgc catgca	26
<210> 41	
<211> 51	

<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Primer for Exendin-4/ELP sequence with N-terminal Tev cleavage site	
<400> 41	
tatggaaaac ctgtatttcc aacatggcga aggcaccttt accagcgatc t	51
<210> 42	
<211> 44	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Primer for Exendin-4/ELP sequence with N-terminal Tev cleavage site	
<400> 42	
gctggtaaag gtgccttcgc catgttggaa atacaggttt tcca	44
<210> 43	
<211> 66	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Primer for Exendin-4/ELP sequence with N-terminal Tev cleavage site and additional N-terminal sequence	
<400> 43	
tatggatatc ccaacgaccg aaaacctgta ttccaacat ggcgaggca cctttaccag	60
cgatct	66
<210> 44	
<211> 59	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Primer for Exendin-4/ELP sequence with N-terminal Tev cleavage site and additional N-terminal sequence	
<400> 44	
gctggtaaag gtgccttcgc catgttggaa atacaggttt tcggtcgttg ggatatcca	59
<210> 45	
<211> 87	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220>	
<223>	Primer for Exendin-4/ELP sequence with DsbA leader sequence
<400>	45
tatgaaaaag atttggtgctgg cgctggctgg tttagtttta gcgttttagcg catcggcgca	60
tggcgaaggc acctttacca gcgatct	87
<210>	46
<211>	80
<212>	DNA
<213>	Artificial Sequence
<220>	
<223>	Primer for Exendin-4/ELP sequence with DsbA leader sequence
<400>	46
gctggttaaag gtgccttcgc catgcgccga tgcgctaaac gctaaaacta aaccagccag	60
cgccagccaa atctttttca	80
<210>	47
<211>	39
<212>	DNA
<213>	Artificial Sequence
<220>	
<223>	Primer for Insulin/ELP sequence
<400>	47
gaaggagata tacatatgtt tgtgaaccaa cacctgtgc	39
<210>	48
<211>	30
<212>	DNA
<213>	Artificial Sequence
<220>	
<223>	Primer for Insulin/ELP sequence
<400>	48
cccatgccct cgaggttgca gtagttctcc	30
<210>	49
<211>	27
<212>	DNA
<213>	Homo sapiens
<400>	49
ctagctagca tggctctcca ggccctc	27
<210>	50
<211>	33
<212>	DNA

<213> Homo sapiens	
<400> 50	
tattcttgcg gccgcgggaa atggggctcg cag	33
<210> 51	
<211> 261	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 51	
atgtttgtga accaacacct gtgcggctca cacctggtgg aagctctcta cctagtgtgc	60
ggggaacgag gcttcttcta cacaccaag acccgccggg aggagagga cctgcaggtg	120
gggcaggtgg agctgggcgg gggccctggt gcaggcagcc tgcagccctt ggccctggag	180
gggtccctgc agaagcgtgg cattgtggaa caatgctgta ccagcatctg ctccctctac	240
cagctggaga actactgcaa c	261
<210> 52	
<211> 87	
<212> PRT	
<213> Homo sapiens	
<400> 52	
Met Phe Val Asn Gln His Leu Cys Gly Ser His Leu Val Glu Ala Leu	
1 5 10 15	
Tyr Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr Pro Lys Thr Arg	
20 25 30	
Arg Glu Ala Glu Asp Leu Gln Val Gly Gln Val Glu Leu Gly Gly Gly	
35 40 45	
Pro Gly Ala Gly Ser Leu Gln Pro Leu Ala Leu Glu Gly Ser Leu Gln	
50 55 60	
Lys Arg Gly Ile Val Glu Gln Cys Cys Thr Ser Ile Cys Ser Leu Tyr	
65 70 75 80	
Gln Leu Glu Asn Tyr Cys Asn	
85	
<210> 53	
<211> 1700	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> pPB0868 DNA sequence	
<400> 53	
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttccccctcta gaaataattt	60
tgtttaactt taagaaggag atatacatat ggagaacctg tatttccaac atggcgaagg	120

tacctttaca agcgatgtta gttcatatct ggagggccag gcggcaaagg aattcattgc	180
gtggctggtg aaaggccgcg gcctcgaggg catgggtggg ccgggcgtgg gtgttccggg	240
cgtgggtgtt ccgggtggcg gtgtgccggg cgcaggtgtt cctggtgtag gtgtgccggg	300
tgttggtgtg ccgggtgttg gtgtaccagg tggcgggtgtt ccgggtgcag gcgttccggg	360
tggcgggtgtg ccgggcgtgg gtgttccggg cgtgggtgtt ccgggtggcg gtgtgccggg	420
cgcaggtgtt cctggtgtag gtgtgccggg tgttggtgtg ccgggtgttg gtgtaccagg	480
tggcgggtgtt ccgggtgcag gcgttccggg tggcgggtgtg ccgggcgtgg gtgttccggg	540
cgtgggtgtt ccgggtggcg gtgtgccggg cgcaggtgtt cctggtgtag gtgtgccggg	600
tgttggtgtg ccgggtgttg gtgtaccagg tggcgggtgtt ccgggtgcag gcgttccggg	660
tggcgggtgtg ccgggcgtgg gtgttccggg cgtgggtgtt ccgggtggcg gtgtgccggg	720
cgcaggtgtt cctggtgtag gtgtgccggg tgttggtgtg ccgggtgttg gtgtaccagg	780
tggcgggtgtt ccgggtgcag gcgttccggg tggcgggtgtg ccgggcgtgg gtgttccggg	840
cgtgggtgtt ccgggtggcg gtgtgccggg cgcaggtgtt cctggtgtag gtgtgccggg	900
tgttggtgtg ccgggtgttg gtgtaccagg tggcgggtgtt ccgggtgcag gcgttccggg	960
tggcgggtgtg ccgggcgtgg gtgttccggg cgtgggtgtt ccgggtggcg gtgtgccggg	1020
cgcaggtgtt cctggtgtag gtgtgccggg tgttggtgtg ccgggtgttg gtgtaccagg	1080
tggcgggtgtt ccgggtgcag gcgttccggg tggcgggtgtg ccgggcgtgg gtgttccggg	1140
cgtgggtgtt ccgggtggcg gtgtgccggg cgcaggtgtt cctggtgtag gtgtgccggg	1200
tgttggtgtg ccgggtgttg gtgtaccagg tggcgggtgtt ccgggtgcag gcgttccggg	1260
tggcgggtgtg ccgggcgtgg gtgttccggg cgtgggtgtt ccgggtggcg gtgtgccggg	1320
cgcaggtgtt cctggtgtag gtgtgccggg tgttggtgtg ccgggtgttg gtgtaccagg	1380
tggcgggtgtt ccgggtgcag gcgttccggg tggcgggtgtg ccgggcgtgg gtgttccggg	1440
cgtgggtgtt ccgggtggcg gtgtgccggg cgcaggtgtt cctggtgtag gtgtgccggg	1500
tgttggtgtg ccgggtgttg gtgtaccagg tggcgggtgtt ccgggtgcag gcgttccggg	1560
tggcgggtgtg ccgggcgtgg cgtgataagc tagcatgact ggtggacagc aaatgggtcg	1620
gatccgaatt cgagctccgt cgagcaccac caccaccacc actgagatcc ggctgctaac	1680
aaagcccgaag aggaagctga	1700

<210> 54

<211> 498

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> GLP-1(A8G, 7-37)ELP1-90 amino acid sequence

<400> 54

Met Glu Asn Leu Tyr Phe Gln His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp

1

5

10

15

Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp

20

25

30

Leu Val Lys Gly Arg Gly Leu Glu Gly Met Gly Gly Pro Gly Val Gly

35					40					45						
Val	Pro	Gly	Val	Gly	Val	Pro	Gly	Gly	Gly	Val	Pro	Gly	Ala	Gly	Val	
50					55					60						
Pro	Gly	Val	Gly	Val	Pro	Gly	Val	Gly	Val	Pro	Gly	Val	Gly	Val	Pro	
65					70					75					80	
Gly	Gly	Gly	Val	Pro	Gly	Ala	Gly	Val	Pro	Gly	Gly	Gly	Val	Pro	Gly	
85					90					95						
Val	Gly	Val	Pro	Gly	Val	Gly	Val	Pro	Gly	Gly	Gly	Val	Pro	Gly	Ala	
100					105					110						
Gly	Val	Pro	Gly	Val	Gly	Val	Pro	Gly	Val	Gly	Val	Pro	Gly	Val	Gly	
115					120					125						
Val	Pro	Gly	Gly	Gly	Val	Pro	Gly	Ala	Gly	Val	Pro	Gly	Gly	Gly	Val	
130					135					140						
Pro	Gly	Val	Gly	Val	Pro	Gly	Val	Gly	Val	Pro	Gly	Gly	Gly	Val	Pro	
145					150					155					160	
Gly	Ala	Gly	Val	Pro	Gly	Val	Gly	Val	Pro	Gly	Val	Gly	Val	Pro	Gly	
165					170					175						
Val	Gly	Val	Pro	Gly	Gly	Gly	Val	Pro	Gly	Ala	Gly	Val	Pro	Gly	Gly	
180					185					190						
Gly	Val	Pro	Gly	Val	Gly	Val	Pro	Gly	Val	Gly	Val	Pro	Gly	Gly	Gly	
195					200					205						
Val	Pro	Gly	Ala	Gly	Val	Pro	Gly	Val	Gly	Val	Pro	Gly	Val	Gly	Val	
210					215					220						
Pro	Gly	Val	Gly	Val	Pro	Gly	Gly	Gly	Val	Pro	Gly	Ala	Gly	Val	Pro	
225					230					235					240	
Gly	Gly	Gly	Val	Pro	Gly	Val	Gly	Val	Pro	Gly	Val	Gly	Val	Pro	Gly	
245					250					255						
Gly	Gly	Val	Pro	Gly	Ala	Gly	Val	Pro	Gly	Val	Gly	Val	Pro	Gly	Val	
260					265					270						
Gly	Val	Pro	Gly	Val	Gly	Val	Pro	Gly	Gly	Gly	Val	Pro	Gly	Ala	Gly	
275					280					285						
Val	Pro	Gly	Gly	Gly	Val	Pro	Gly	Val	Gly	Val	Pro	Gly	Val	Gly	Val	
290					295					300						
Pro	Gly	Gly	Gly	Val	Pro	Gly	Ala	Gly	Val	Pro	Gly	Val	Gly	Val	Pro	
305					310					315					320	
Gly	Val	Gly	Val	Pro	Gly	Val	Gly	Val	Pro	Gly	Gly	Gly	Val	Pro	Gly	
325					330					335						
Ala	Gly	Val	Pro	Gly	Gly	Gly	Val	Pro	Gly	Val	Gly	Val	Pro	Gly	Val	
340					345					350						

Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Val Gly		
355	360	365
Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val		
370	375	380
Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro		
385	390	395
Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly		
405	410	415
Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly		
420	425	430
Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Val Gly		
435	440	445
Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val		
450	455	460
Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro		
465	470	475
Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly		
485	490	495

Trp Pro

<210> 55

<211> 2050

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> pPB1022 DNA sequence

<400> 55

taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaaataattt	60
tgtttaactt taagaaggag atatacatat ggagaacctg tatttccaac atggcgaagg	120
tacctttaca agcgatgtta gtccatatct ggagggccag gcggcaaagg aatttattgc	180
gtggctggtg aaaggccgcg gcgtgccggg cgtgggtgtt ccgggcgtgg gtgttccggg	240
tggcgggtgtg ccgggcgcag gtgttccttg ttaggtgtg ccgggtgttg gtgtgccggg	300
tgttggtgta ccaggtggcg gtgttccggg tgcaggcggt ccgggtggcg gtgtgccggg	360
cgtgggtgtt ccgggcgtgg gtgttccggg tggcgggtgt ccgggcgcag gtgttccttg	420
ttaggtgtg ccgggtgttg gtgtgccggg tttggtgta ccaggtggcg gtgttccggg	480
tgcaggcggt ccgggtggcg gtgtgccggg cgtgggtgtt ccgggcgtgg gtgttccggg	540
tggcgggtgtg ccgggcgcag gtgttccttg ttaggtgtg ccgggtgttg gtgtgccggg	600
tgttggtgta ccaggtggcg gtgttccggg tgcaggcggt ccgggtggcg gtgtgccggg	660
cgtgggtgtt ccgggcgtgg gtgttccggg tggcgggtgt ccgggcgcag gtgttccttg	720
ttaggtgtg ccgggtgttg gtgtgccggg tttggtgta ccaggtggcg gtgttccggg	780

```

tgcaggcggtt ccgggtggcg gtgtgccggg cgtgggtgtt ccgggcgtgg gtgttccggg      840
tggcggtgtg ccgggcgcag gtgttcctgg ttaggtgtg ccgggtgttg gtgtgccggg      900
tgttggtgta ccagggtggcg gtgttccggg tgcaggcggtt ccgggtggcg gtgtgccggg      960
cgtgggtgtt ccgggcgtgg gtgttccggg tggcggtgtg ccgggcgcag gtgttcctgg     1020
ttaggtgtg ccgggtgttg gtgtgccggg tgttggtgta ccagggtggcg gtgttccggg     1080
tgcaggcggtt ccgggtggcg gtgtgccggg cgtgggtgtt ccgggcgtgg gtgttccggg     1140
tggcggtgtg ccgggcgcag gtgttcctgg ttaggtgtg ccgggtgttg gtgtgccggg     1200
tgttggtgta ccagggtggcg gtgttccggg tgcaggcggtt ccgggtggcg gtgtgccggg     1260
cgtgggtgtt ccgggcgtgg gtgttccggg tggcggtgtg ccgggcgcag gtgttcctgg     1320
ttaggtgtg ccgggtgttg gtgtgccggg tgttggtgta ccagggtggcg gtgttccggg     1380
tgcaggcggtt ccgggtggcg gtgtgccggg cgtgggtgtt ccgggcgtgg gtgttccggg     1440
tggcggtgtg ccgggcgcag gtgttcctgg ttaggtgtg ccgggtgttg gtgtgccggg     1500
tgttggtgta ccagggtggcg gtgttccggg tgcaggcggtt ccgggtggcg gtgtgccggg     1560
cgtgggtgtt ccgggcgtgg gtgttccggg tggcggtgtg ccgggcgcag gtgttcctgg     1620
ttaggtgtg ccgggtgttg gtgtgccggg tgttggtgta ccagggtggcg gtgttccggg     1680
tgcaggcggtt ccgggtggcg gtgtgccggg cgtgggtgtt ccgggcgtgg gtgttccggg     1740
tggcggtgtg ccgggcgcag gtgttcctgg ttaggtgtg ccgggtgttg gtgtgccggg     1800
tgttggtgta ccagggtggcg gtgttccggg tgcaggcggtt ccgggtggcg gtgtgccggg     1860
cgtgggtgtt ccgggcgtgg gtgttccggg tggcggtgtg ccgggcgcag gtgttcctgg     1920
ttaggtgtg ccgggtgttg gtgtgccggg tgttggtgta ccagggtggcg gtgttccggg     1980
tgcaggcggtt ccgggtggcg gtgtgccggg ctggccgtga taagctagca tgactggtgg     2040
acagcaaatg                                     2050

```

<210> 56

<211> 643

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> GLP-1(A8G, 7-37)ELP1-120 amino acid sequence

<400> 56

Met Glu Asn Leu Tyr Phe Gln His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp

1 5 10 15

Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp

20 25 30

Leu Val Lys Gly Arg Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly

35 40 45

Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Val Gly Val

50 55 60

Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro

65 70 75 80

Gly	Ala	Gly	Val	Pro	Gly	Gly	Gly	Val	Pro	Gly	Val	Gly	Val	Pro	Gly
85				90				95							
Val	Gly	Val	Pro	Gly	Gly	Gly	Val	Pro	Gly	Ala	Gly	Val	Pro	Gly	Val
100				105				110							
Gly	Val	Pro	Gly	Val	Gly	Val	Pro	Gly	Val	Gly	Val	Pro	Gly	Gly	Gly
115				120				125							
Val	Pro	Gly	Ala	Gly	Val	Pro	Gly	Gly	Gly	Val	Pro	Gly	Val	Gly	Val
130				135				140							
Pro	Gly	Val	Gly	Val	Pro	Gly	Gly	Gly	Val	Pro	Gly	Ala	Gly	Val	Pro
145				150				155				160			
Gly	Val	Gly	Val	Pro	Gly	Val	Gly	Val	Pro	Gly	Val	Gly	Val	Pro	Gly
165				170				175							
Gly	Gly	Val	Pro	Gly	Ala	Gly	Val	Pro	Gly	Gly	Gly	Val	Pro	Gly	Val
180				185				190							
Gly	Val	Pro	Gly	Val	Gly	Val	Pro	Gly	Gly	Gly	Val	Pro	Gly	Ala	Gly
195				200				205							
Val	Pro	Gly	Val	Gly	Val	Pro	Gly	Val	Gly	Val	Pro	Gly	Val	Gly	Val
210				215				220							
Pro	Gly	Gly	Gly	Val	Pro	Gly	Ala	Gly	Val	Pro	Gly	Gly	Gly	Val	Pro
225				230				235				240			
Gly	Val	Gly	Val	Pro	Gly	Val	Gly	Val	Pro	Gly	Gly	Gly	Val	Pro	Gly
245				250				255							
Ala	Gly	Val	Pro	Gly	Val	Gly	Val	Pro	Gly	Val	Gly	Val	Pro	Gly	Val
260				265				270							
Gly	Val	Pro	Gly	Gly	Gly	Val	Pro	Gly	Ala	Gly	Val	Pro	Gly	Gly	Gly
275				280				285							
Val	Pro	Gly	Val	Gly	Val	Pro	Gly	Val	Gly	Val	Pro	Gly	Gly	Gly	Val
290				295				300							
Pro	Gly	Ala	Gly	Val	Pro	Gly	Val	Gly	Val	Pro	Gly	Val	Gly	Val	Pro
305				310				315				320			
Gly	Val	Gly	Val	Pro	Gly	Gly	Gly	Val	Pro	Gly	Ala	Gly	Val	Pro	Gly
325				330				335							
Gly	Gly	Val	Pro	Gly	Val	Gly	Val	Pro	Gly	Val	Gly	Val	Pro	Gly	Gly
340				345				350							
Gly	Val	Pro	Gly	Ala	Gly	Val	Pro	Gly	Val	Gly	Val	Pro	Gly	Val	Gly
355				360				365							
Val	Pro	Gly	Val	Gly	Val	Pro	Gly	Gly	Gly	Val	Pro	Gly	Ala	Gly	Val
370				375				380							
Pro	Gly	Gly	Gly	Val	Pro	Gly	Val	Gly	Val	Pro	Gly	Val	Gly	Val	Pro

385	390	395	400
Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly			
	405	410	415
Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala			
	420	425	430
Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly			
	435	440	445
Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Val Gly Val			
	450	455	460
Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro			
465	470	475	480
Gly Ala Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly			
	485	490	495
Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Val			
	500	505	510
Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly			
	515	520	525
Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Val Gly Val			
	530	535	540
Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro			
545	550	555	560
Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly			
	565	570	575
Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Val			
	580	585	590
Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly			
	595	600	605
Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val			
	610	615	620
Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro			
625	630	635	640
Gly Trp Pro			
<210>	57		
<211>	3700		
<212>	DNA		
<213>	Artificial Sequence		
<220>			
<223>	pPB0788 DNA sequence		
<400>	57		

gacggatcgg	gagatctccc	gatccccat	ggtgcactct	cagtacaatc	tgctctgatg	60
ccgcatagtt	aagccagtat	ctgctccctg	cttggtgtgt	ggaggctcgt	gagtagtgcg	120
cgagcaaaat	ttaagctaca	acaaggcaag	gcttgaccga	caattgcatg	aagaatctgc	180
ttagggttag	gcgttttgcg	ctgcttcgcg	atgtacgggc	cagatatacg	cgttgacatt	240
gattattgac	tagttattaa	tagtaatcaa	ttacggggtc	attagttcat	agcccatata	300
tggagtcccg	cgttacataa	cttacggtaa	atggcccgcg	tggctgaccg	cccaacgacc	360
cccgccatt	gacgtcaata	atgacgtatg	ttcccatagt	aacgccaata	gggactttcc	420
attgacgtca	atgggtggag	tatttacggt	aaactgccca	cttggcagta	catcaagtgt	480
atcatatgcc	aagtacgccc	cctattgacg	tcaatgacgg	taaatggccc	gcctggcatt	540
atgcccgata	catgacctta	tgggactttc	ctacttggca	gtacatctac	gtattagtca	600
tcgctattac	catggtgatg	cggttttggc	agtacatcaa	tgggcgtgga	tagcggtttg	660
actcacgggg	atttccaagt	ctccacccca	ttgacgtcaa	tgggagtttg	ttttggcacc	720
aaaatcaacg	ggactttcca	aaatgtcgtg	acaactccgc	cccattgacg	caaattggcg	780
gtaggcgtgt	acggtgggag	gtctatataa	gcagagctct	ctggctaact	agagaacca	840
ctgcttactg	gcttatcgaa	attaatacga	ctcactatag	ggagacccaa	gctggctagc	900
atggtctccc	aggccctcag	gtcctcttgc	cttctgcttg	ggcttcaggg	ctgcctggct	960
gcagtcttcg	taaccagga	ggaagcccac	ggcgtcctgc	accggcgccg	gcgcgccaac	1020
gcgttccttg	aggagctacg	gccgggctcc	ctggagaggg	agtgcaagga	ggagcagtgc	1080
tccttcgagg	aggcccggga	gatcttcaag	gacgcggaga	ggacgaagct	gttctggatt	1140
tccttacagt	atggggacca	gtgtgcctca	agtccatgcc	agaatggggg	ctcctgcaag	1200
gaccagctcc	agtcctatat	ctgcttctgc	ctccctgcct	tcgagggccg	gaactgtgag	1260
acgcacaagg	atgaccagct	gatctgtgtg	aacgagaacg	gcggctgtga	gcagtactgc	1320
agtgaccaca	cgggcaccaa	gcgctcctgt	cgggtccacg	agggttactc	tctgctggca	1380
gacggggtgt	cctgcacacc	cacagttgaa	tatccatgtg	gaaaaatacc	tattctagaa	1440
aaaagaaatg	ccagcaaacc	ccaaggccga	attgtggggg	gcaagggtgtg	cccaaagggg	1500
gagtgtccat	ggcaggtcct	gttggttggtg	aatggagctc	agttgtgtgg	ggggaccctg	1560
atcaacacca	tctgggtggt	ctccgcggcc	cactgtttcg	acaaaatcaa	gaactggagg	1620
aacctgatcg	cgggtgctggg	cgagcacgac	ctcagcgagc	acgacgggga	tgagcagagc	1680
cggcgggtgg	cgcaggtcat	catccccagc	acgtacgtcc	cgggcaccac	caaccacgac	1740
atcgcgctgc	tccgcctgca	ccagcccgtg	gtcctcactg	accatgtggt	gcccctctgc	1800
ctgcccgaac	ggacgtttct	tgagaggacg	ctggccttcg	tgcgtttctc	atttgctcagc	1860
ggctggggcc	agctgctgga	ccgtggcgcc	acggccctgg	agctcatggt	cctcaacgtg	1920
ccccggctga	tgaccagga	ctgcctgcag	cagtcacgga	aggtgggaga	ctccccaaat	1980
atcacggagt	acatgtttctg	tgccggctac	tcggatggca	gcaaggactc	ctgcaagggg	2040
gacagtggag	gcccacatgc	caccacttac	cggggcacgt	ggtacctgac	gggcatcgtc	2100
agctggggcc	agggtctgcg	aaccgtgggc	cactttgggg	tgtacaccag	ggtctcccag	2160
tacatcgagt	ggctgcaaaa	gctcatgcgc	tcagagccac	gcccaggagt	cctcctgcga	2220
gccccatttc	ccgcggccgc	tgaaaacctg	tattttcagg	gtggggccgc	tgggcccggc	2280
gtgggagttc	ccggcgtggg	agttcccggg	ggcggagtgc	ccggcgcagg	agttcctgga	2340

gtcggagtgc ccgagattgg agtgcccgga gttggagtcc caggaggcgg agtccccgga	2400
gcaggcgtcc cggaggcgg agtgccgggc gtgggagttc ccggcgtggg agttcccgga	2460
ggcggagtgc ccggcgcagg agttcctgga gtcggagtgc ccggagttgg agtgcccgga	2520
gttggagtcc caggaggcgg agtccccgga gcaggcgtcc ccggaggcgg agtgccgggc	2580
gtgggagttc ccggcgtggg agttcccgga ggcggagtgc ccggcgcagg agttcctgga	2640
gtcggagtgc ccgagattgg agtgcccgga gttggagtcc caggaggcgg agtccccgga	2700
gcaggcgtcc cggaggcgg agtgccgggc gtgggagttc ccggcgtggg agttcccgga	2760
ggcggagtgc ccggcgcagg agttcctgga gtcggagtgc ccggagttgg agtgcccgga	2820
gttggagtcc caggaggcgg agtccccgga gcaggcgtcc ccggaggcgg agtgccgggc	2880
gtgggagttc ccggcgtggg agttcccgga ggcggagtgc ccggcgcagg agttcctgga	2940
gtcggagtgc ccgagattgg agtgcccgga gttggagtcc caggaggcgg agtccccgga	3000
gcaggcgtcc cggaggcgg agtgccgggc gtgggagttc ccggcgtggg agttcccgga	3060
ggcggagtgc ccggcgcagg agttcctgga gtcggagtgc ccggagttgg agtgcccgga	3120
gttggagtcc caggaggcgg agtccccgga gcaggcgtcc ccggaggcgg agtgccgggc	3180
gtgggagttc ccggcgtggg agttcccgga ggcggagtgc ccggcgcagg agttcctgga	3240
gtcggagtgc ccgagattgg agtgcccgga gttggagtcc caggaggcgg agtccccgga	3300
gcaggcgtcc cggaggcgg agtgccgggc gtgggagttc ccggcgtggg agttcccgga	3360
ggcggagtgc ccggcgcagg agttcctgga gtcggagtgc ccggagttgg agtgcccgga	3420
gttggagtcc caggaggcgg agtccccgga gcaggcgtcc ccggaggcgg agtgccgggc	3480
gtgggagttc ccggcgtggg agttcccgga ggcggagtgc ccggcgcagg agttcctgga	3540
gtcggagtgc ccgagattgg agtgcccgga gttggagtcc caggaggcgg agtccccgga	3600
gcaggcgtcc cggaggcgg agtgccgggc tggccttgat gactcgagtc tagagggcc	3660
gtttaaacc gctgatcagc ctcgactgtg ccttctagtt	3700

<210> 58

<211> 912

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Factor VIP-ELP 1-90 amino acid sequence

<400> 58

Met Val Ser Gln Ala Leu Arg Leu Leu Cys Leu Leu Gly Leu Gln

1 5 10 15

Gly Cys Leu Ala Ala Val Phe Val Thr Gln Glu Glu Ala His Gly Val

20 25 30

Leu His Arg Arg Arg Arg Ala Asn Ala Phe Leu Glu Glu Leu Arg Pro

35 40 45

Gly Ser Leu Glu Arg Glu Cys Lys Glu Glu Gln Cys Ser Phe Glu Glu

50 55 60

Ala Arg Glu Ile Phe Lys Asp Ala Glu Arg Thr Lys Leu Phe Trp Ile

65	70	75	80
Ser Tyr Ser Asp Gly Asp Gln Cys Ala Ser Ser Pro Cys Gln Asn Gly			
	85	90	95
Gly Ser Cys Lys Asp Gln Leu Gln Ser Tyr Ile Cys Phe Cys Leu Pro			
	100	105	110
Ala Phe Glu Gly Arg Asn Cys Glu Thr His Lys Asp Asp Gln Leu Ile			
	115	120	125
Cys Val Asn Glu Asn Gly Gly Cys Glu Gln Tyr Cys Ser Asp His Thr			
	130	135	140
Gly Thr Lys Arg Ser Cys Arg Cys His Glu Gly Tyr Ser Leu Leu Ala			
145	150	155	160
Asp Gly Val Ser Cys Thr Pro Thr Val Glu Tyr Pro Cys Gly Lys Ile			
	165	170	175
Pro Ile Leu Glu Lys Arg Asn Ala Ser Lys Pro Gln Gly Arg Ile Val			
	180	185	190
Gly Gly Lys Val Cys Pro Lys Gly Glu Cys Pro Trp Gln Val Leu Leu			
	195	200	205
Leu Val Asn Gly Ala Gln Leu Cys Gly Gly Thr Leu Ile Asn Thr Ile			
	210	215	220
Trp Val Val Ser Ala Ala His Cys Phe Asp Lys Ile Lys Asn Trp Arg			
225	230	235	240
Asn Leu Ile Ala Val Leu Gly Glu His Asp Leu Ser Glu His Asp Gly			
	245	250	255
Asp Glu Gln Ser Arg Arg Val Ala Gln Val Ile Ile Pro Ser Thr Tyr			
	260	265	270
Val Pro Gly Thr Thr Asn His Asp Ile Ala Leu Leu Arg Leu His Gln			
	275	280	285
Pro Val Val Leu Thr Asp His Val Val Pro Leu Cys Leu Pro Glu Arg			
	290	295	300
Thr Phe Ser Glu Arg Thr Leu Ala Phe Val Arg Phe Ser Leu Val Ser			
305	310	315	320
Gly Trp Gly Gln Leu Leu Asp Arg Gly Ala Thr Ala Leu Glu Leu Met			
	325	330	335
Val Leu Asn Val Pro Arg Leu Met Thr Gln Asp Cys Leu Gln Gln Ser			
	340	345	350
Arg Lys Val Gly Asp Ser Pro Asn Ile Thr Glu Tyr Met Phe Cys Ala			
	355	360	365
Gly Tyr Ser Asp Gly Ser Lys Asp Ser Cys Lys Gly Asp Ser Gly Gly			
	370	375	380

Pro His Ala Thr His Tyr Arg Gly Thr Trp Tyr Leu Thr Gly Ile Val			
385	390	395	400
Ser Trp Gly Gln Gly Cys Ala Thr Val Gly His Phe Gly Val Tyr Thr			
	405	410	415
Arg Val Ser Gln Tyr Ile Glu Trp Leu Gln Lys Leu Met Arg Ser Glu			
	420	425	430
Pro Arg Pro Gly Val Leu Leu Arg Ala Pro Phe Pro Ala Ala Ala Glu			
	435	440	445
Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Gly Ala Ala Gly Pro Gly Val Gly Val Pro			
	450	455	460
Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly			
465	470	475	480
Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly			
	485	490	495
Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Val Gly			
	500	505	510
Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val			
	515	520	525
Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro			
	530	535	540
Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly			
545	550	555	560
Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala			
	565	570	575
Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly			
	580	585	590
Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Gly Gly Val			
	595	600	605
Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro			
	610	615	620
Gly Ala Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly			
625	630	635	640
Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Gly			
	645	650	655
Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly			
	660	665	670
Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val			
	675	680	685
Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro			

690	695	700
Gly Gly Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly		
705	710	715
Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val		
725	730	735
Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly		
740	745	750
Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val		
755	760	765
Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro		
770	775	780
Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly		
785	790	795
Ala Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val		
805	810	815
Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Val Gly		
820	825	830
Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val		
835	840	845
Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro		
850	855	860
Gly Val Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly		
865	870	875
Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Gly		
885	890	895
Gly Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Gly Gly Val Pro Gly Trp Pro		
900	905	910

<210> 59

<211> 31

<212> PRT

<213> Unknown

<220>

<223> GLP-1 receptor agonist

<400> 59

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly		
1	5	10
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly		
20	25	30

<210> 60

<211> 31

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 60

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro

20 25 30

<210> 61

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 61

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly

20 25 30

<210> 62

<211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 62

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

<210> 63

<211> 33

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 63

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser

<210> 64

<211> 34

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 64

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly

<210> 65

<211> 35

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 65

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala

35

<210> 66

<211> 36

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 66

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro

<210> 67

<211> 37

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 67

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro

35

<210> 68

<211> 38

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 68

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

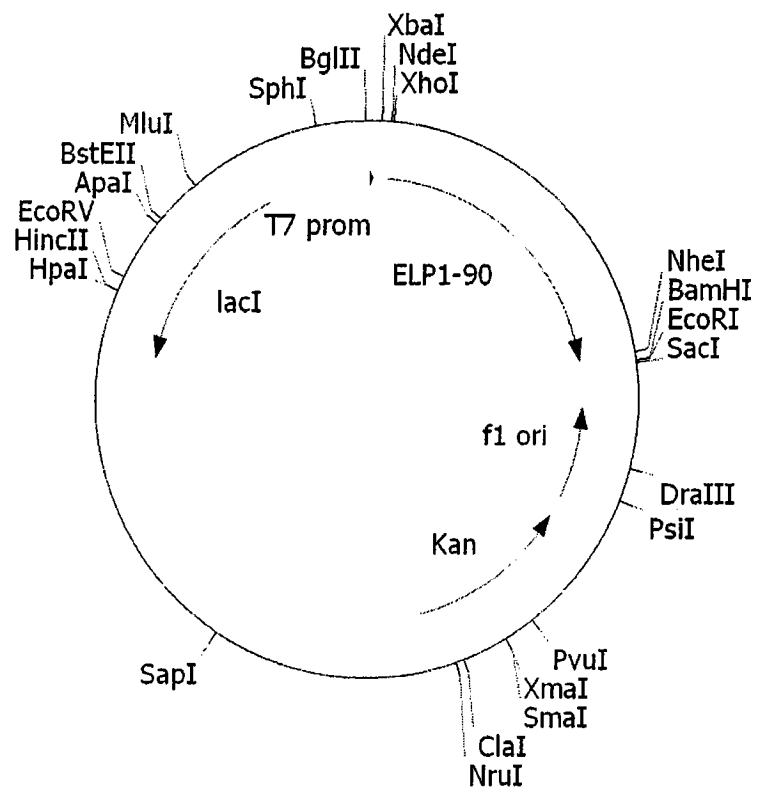
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

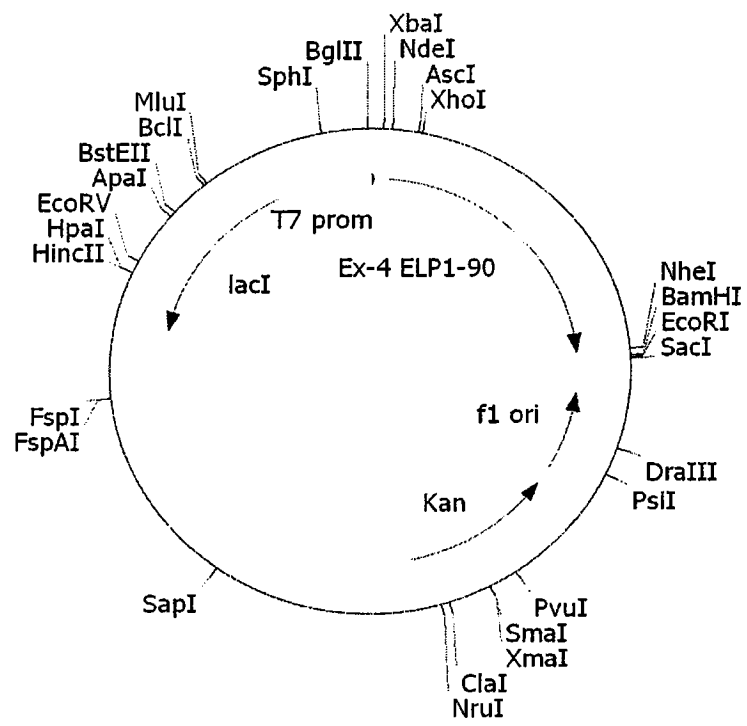
Ser Gly Ala Pro Pro Pro

35



pET24d-ELP1-90

图 1



pET24d-Ex-4 ELP1-90

图 2A

```

1      aattaatacg actcactata ggggaattgt gagcggataa caattcccoct
      ttaattatgc tgagtatat ccccttaaca ctgcctatt gttaagggga
      >>...T7 prom....>>

      XbaI                                NdeI
      -+-----                          ----+---
                                      P1-----
51      ctagaaataa ttttgtttta ctttaagaag gagatataca tatgcatggc
      gatctttatt aaaacaaatt gaaattotto ctctatatgt ataogtaccg
                                      <-----
                                      m h g
                                      > Ex-4>

      ----->P2-----
101     gaaggcacct ttaccagcga tctgagcaaa cagatggaag aagaagcggc
      cttccgtgga aatggtoget agactogttt gtctaccttc ttottogcca
      -----P6<
      >.....Ex-4.....>
      e g t f t s d l s k q m e e e a

                                      AscI
                                      --+-----
      ----->P3-----
151     gcgcctgttt attgaatggc tgaaaaacgg cggcccgagc agcggcgcgc
      cgcgacaaa taacttaccg actttttgcc gccgggctcg togcgcgcg
      -----P5
      >.....Ex-4.....>
      v r l f i e w l k n g g p s s g a

      XhoI
      -+-----
      ----->
201     cgccgccgag cctogagggc atgggtgggc cgggcgtggg tgttcggggc
      gcggcggtc ggagotcccg tacccacccg gcccgcaccc acaaggcccg
      -----P4
      >.....>.....>ELP1-90>
      p p p s l e g m g g p g v g v p g

251     gtgggtgttc cgggtggcgg tgtgccgggc gcaggtgttc ctggtgtagg (SEQ ID NO.23)
      caccacaag gccacccgcc acacggcccg cgtccacaag gaccacatcc
      >.....ELP1-90.....>
      v g v p g g g v p g a g v p g v (SEQ ID NO.24)

P1: SEQ ID NO.: 35
P2: SEQ ID NO.: 36
P3: SEQ ID NO.: 37
P4: SEQ ID NO.: 38
P5: SEQ ID NO.: 39
P6: SEQ ID NO.: 40

```

图 2B

```

NdeI
----
P7-----
1  tatgaaaac ctgtatttcc aacatggcga aggcaccttt accagcgatc
   accttttg gacataaagg ttgtaccgct tccgtggaaa tggtcgctag
   <-----P8
   >>.....Ex-4 ELP1-90.....>
     m e n l y f q h g e g t f t s d
   >>.....Tev.....>>

>
51  tgagcaaaca gatggaagaa gaagcgggtgc gcctgtttat tgaatggctg
   actcgtttgt ctaccttctt cttcgccacg cggacaaata acttaccgac
>.....Ex-4 ELP1-90'.....>
   l s k q m e e e a v r l f i e w l

                               AscI
                               --+-----
101  aaaaacggcg gcccgagcag cggcgcgccg ccgcgcgagcc (SEQ ID NO.: 25)
     tttttgccgc cgggctcgtc gccgcgcggc ggcggtcgg agct
     <-----P4
>.....Ex-4 ELP1-90.....>>
     k n g g p s s g a p p p s (SEQ ID NO.: 26)

P4: SEQ ID NO.: 38
P7: SEQ ID NO.: 41
P8: SEQ ID NO.: 42

```

图 3A

```

NdeI
-----
P9-----
1  tatggatatc ccaacgaccg aaaacctgta tttccaacat ggccaaggca
   acctatag ggttgctggc ttttggacat aaagggtgta ccgcttcctg
   <-----
   >>.....Ex-4 ELP1-90.....>
       m d i p t t e n l y f q h g e g
       >>..... 接头 Tev .....>>

----->
51  cctttaccag cgatctgagc aaacagatgg aagaagaagc ggtgcgcctg
   ggaaatggtc gctagactcg tttgtctacc ttcttcttcg ccacgcggac
   -----P10
   >.....Ex-4 ELP1-90.....>
       t f t s d l s k q m e e e a v r l

                                   AscI
                                   ---+-----
101 tttattgaat ggctgaaaaa cggcggcccg agcagcggcg cgccgcgcgc
   aaataactta ccgacttttt gcgcgcgggc tcgtcgccgc gcggcggcgg
   <-----
   >.....Ex-4 ELP1-90.....>
       f i e w l k n g g p s s g a p p

151 gagcc (SEQ ID NO.: 27)
   ctccggagct
   -----P4
   >..>> Ex-4 ELP1-90
   p s (SEQ ID NO.: 28)

P4: SEQ ID NO.: 38
P9: SEQ ID NO.: 43
P10: SEQ ID NO.: 44

```

图 3B

```

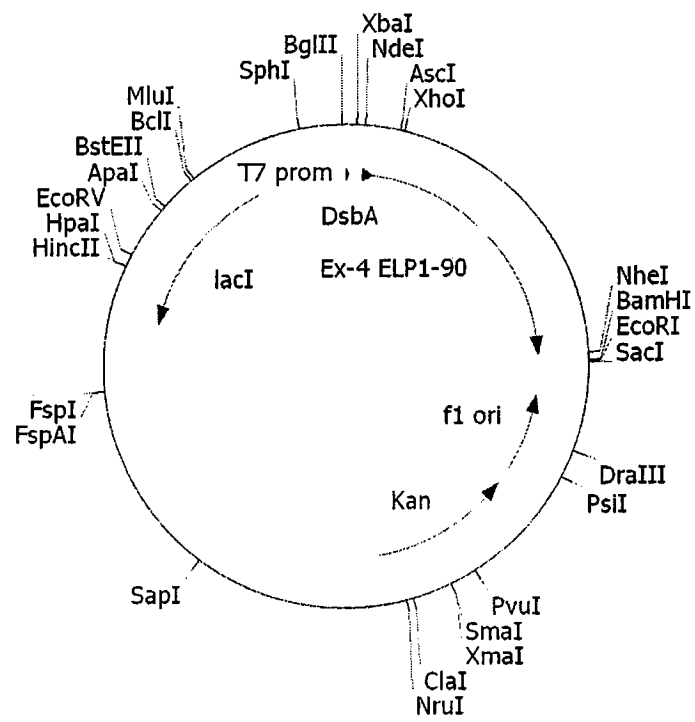
NdeI
-----
P11-----
1  tatgaaaaag atttggtctg cgctggctgg tttagtttta gcgttttagcg
   acttttttc taaaccgacc gcgaccgacc aaatcaaaat cgcaaatcgc
   <-----
>>.....DsbA.....>
   m k k i w l a l a g l v l a f s
   ----->
51  catcgggcgca tggcgaaggc acctttacca gcgatctgag caaacagatg
   gtagccgogt accgottcog tggaaatggt cgctagactc gtttgtctac
   -----P12
>.DsbA>>>>.....Ex-4 ELP1-90.....>
   a s a h g e g t f t s d l s k q m
101 gaagaagaag cgggtgcgcct gtttattgaa tggctgaaaa acggcggccc
   cttctttcttc gccacgcgga caaataactt accgactttt tgccgcgggg
   <-----
>.....Ex-4 ELP1-90.....>
   e e e a v r l f f i e w l k n g g

      AscI
    --+-----
151  gaggcagcggc gcgcgcgcgc cgagcc (SEQ ID NO.: 29)
     ctgcgtgcgc cgcggcggcg gctcggagct
     -----P4
>.....Ex-4 ELP1-90.....>>
   p s s g a p p p s (SEQ ID NO.: 30)

P4: SEQ ID NO.: 38
P11: SEQ ID NO.: 45
P12: SEQ ID NO.: 46

```

图 4A



pET24d-DsbA-Ex-4 ELP1-90

图 4B

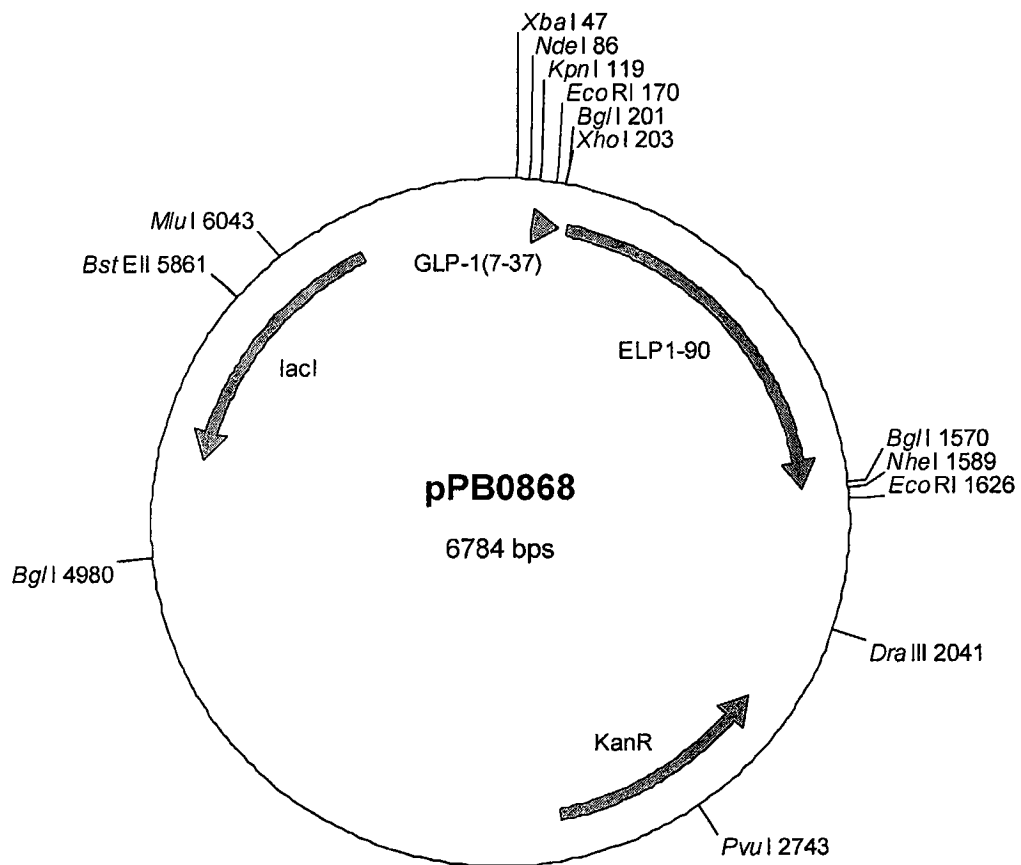


图 5A

```

                                XbaI
                                -+-----
1  taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttccctcta

                                NdeI
                                ---+-----
51 gaaataattt tgtttaactt taagaaggag atatacatat ggagaacctg
                                         m e n l

                                KpnI
                                -----+
101 tatttocaac atggcgaagg tacctttaca agcgatgtta gttcatatct
    >>>>.....GLP-1(7-37).....>
    y f q h g e g t f t s d v s s y

151 ggagggccag gcggcaaagg aattcattgc gtggctggtg aaaggccgog
    >.....GLP-1(7-37).....>
    l e g q a a k e f i a w l v k g r

                                XhoI
                                -+-----
201 gcctcgaggg catgggtggg ccgggcgtgg gtgttcgggg cgtgggtggt
    >>.....ELP1-90.....>
    g l e g m g g p g v g v p g v g v

251 ccgggtggcg gtgtgccggg cgcaggtggt cctggtgtag gtgtgccggg
    >.....ELP1-90.....>
    p g g g v p g a g v p g v g v p

301 tgttggtgtg ccgggtgttg gtgtaccagg tggcggtggt ccgggtgcag
    >.....ELP1-90.....>
    g v g v p g v g v p g g g v p g a

351 gcgttcgggg tggcggtgtg ccgggcgtgg gtgttcgggg cgtgggtggt
    >.....ELP1-90.....>
    g v p g g g v p g v g v p g v g v

401 ccgggtggcg gtgtgccggg cgcaggtggt cctggtgtag gtgtgccggg
    >.....ELP1-90.....>
    p g g g v p g a g v p g v g v p

451 tgttggtgtg ccgggtgttg gtgtaccagg tggcggtggt ccgggtgcag
    >.....ELP1-90.....>
    g v g v p g v g v p g g g v p g a

501 gcgttcgggg tggcggtgtg ccgggcgtgg gtgttcgggg cgtgggtggt
    >.....ELP1-90.....>
    g v p g g g v p g v g v p g v g v

551 ccgggtggcg gtgtgccggg cgcaggtggt cctggtgtag gtgtgccggg
    >.....ELP1-90.....>
    p g g g v p g a g v p g v g v p

601 tgttggtgtg ccgggtgttg gtgtaccagg tggcggtggt ccgggtgcag
    >.....ELP1-90.....>
    g v g v p g v g v p g g g v p g a

```

```
651 gcggtccggg tggcggtgtg ccgggcgtgg gtgttccggg cgtgggtgtt
>.....ELP1-90.....>
g v p g g g v p g v g v p g v g v

701 ccgggtggcg gtgtgccggg cgcaggtgtt cctggtgtag gtgtgccggg
>.....ELP1-90.....>
p g g g v p g a g v p g v g v p

751 tgttggtgtg ccgggtgttg gtgtaccagg tggcggtgtt ccgggtgcag
>.....ELP1-90.....>
g v g v p g v g v p g g g v p g a

801 gcggtccggg tggcggtgtg ccgggcgtgg gtgttccggg cgtgggtgtt
>.....ELP1-90.....>
g v p g g g v p g v g v p g v g v

851 ccgggtggcg gtgtgccggg cgcaggtgtt cctggtgtag gtgtgccggg
>.....ELP1-90.....>
p g g g v p g a g v p g v g v p

901 tgttggtgtg ccgggtgttg gtgtaccagg tggcggtgtt ccgggtgcag
>.....ELP1-90.....>
g v g v p g v g v p g g g v p g a

951 gcggtccggg tggcggtgtg ccgggcgtgg gtgttccggg cgtgggtgtt
>.....ELP1-90.....>
g v p g g g v p g v g v p g v g v

1001 ccgggtggcg gtgtgccggg cgcaggtgtt cctggtgtag gtgtgccggg
>.....ELP1-90.....>
p g g g v p g a g v p g v g v p

1051 tgttggtgtg ccgggtgttg gtgtaccagg tggcggtgtt ccgggtgcag
>.....ELP1-90.....>
g v g v p g v g v p g g g v p g a

1101 gcggtccggg tggcggtgtg ccgggcgtgg gtgttccggg cgtgggtgtt
>.....ELP1-90.....>
g v p g g g v p g v g v p g v g v

1151 ccgggtggcg gtgtgccggg cgcaggtgtt cctggtgtag gtgtgccggg
>.....ELP1-90.....>
p g g g v p g a g v p g v g v p

1201 tgttggtgtg ccgggtgttg gtgtaccagg tggcggtgtt ccgggtgcag
>.....ELP1-90.....>
g v g v p g v g v p g g g v p g a

1251 gcggtccggg tggcggtgtg ccgggcgtgg gtgttccggg cgtgggtgtt
>.....ELP1-90.....>
g v p g g g v p g v g v p g v g v

1301 ccgggtggcg gtgtgccggg cgcaggtgtt cctggtgtag gtgtgccggg
>.....ELP1-90.....>
p g g g v p g a g v p g v g v p

1351 tgttggtgtg ccgggtgttg gtgtaccagg tggcggtgtt ccgggtgcag
>.....ELP1-90.....>
g v g v p g v g v p g g g v p g a
```

```

1401 gcgttcocggg tggcggtgtg ccgggcgtgg gtgttcocggg cgtgggtgtt
>.....ELP1-90.....>
    g v p g g g v p g v g v p g v g v

1451 ccgggtggcg gtgtgcocggg cgcaggtgtt cctggtgtag gtgtgcocggg
>.....ELP1-90.....>
    p g g g v p g a g v p g v g v p

1501 tgttggtgtg ccgggtgttg gtgtaccagg tggcggtgtt ccgggtgcag
>.....ELP1-90.....>
    g v g v p g v g v p g g g v p g a

                                NheI
                                -+-----

1551 gcgttcocggg tggcggtgtg ccgggcgtgg cgtgataagc tagcatgact
>.....ELP1-90.....>>
    g v p g g g v p g w p - - (SEQ ID NO: 54)

1601 ggtggacagc aaatgggtcg gatccgaatt cgagctccgt cgagcaccac

1651 caccaccacc actgagatcc ggctgctaac aaagcccgaag aggaagctga (SEQ ID NO: 53)

```

图 5B

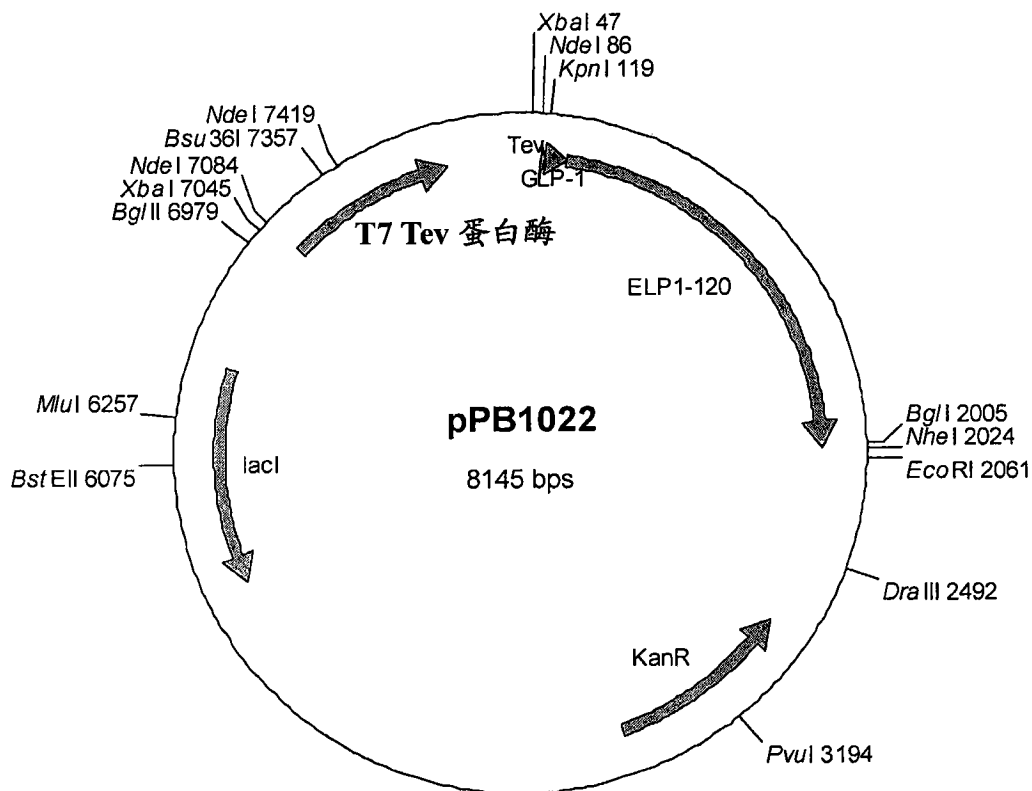


图 6A

```

                                                    XbaI
                                                    -+-----
1   taatacgaact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctota

                                                    NdeI
                                                    ---+-----
51  gaaataattt tgtttaactt taagaaggag atatacatat ggagaacctg
                                                    >>...Tev....>
                                                    m e n l

                                                    KpnI
                                                    -----+
101 tatttccaac atggcgaagg tacctttaca agcgatgtta gttoatatot
>..Tev.>>
    y f q
    >>.....GLP-1.....>
        h g e g t f t s d v s s y

151 ggagggccag gcggcaaagg aatttattgc gtggctggtg aaaggccgag
>.....GLP-1.....>
    l e g q a a k e f i a w l v k g r

201 gcgtgcgggg cgtgggtggt ccgggcgtgg gtgttcgggg tggcgggtgtg
>> GLP-1
    g
    >>.....ELP1-120.....>
        v p g v g v p g v g v p g g g v

251 ccggggcgcag gtgttcctgg ttaggtgtg ccgggtgttg gtgtgcgggg
>.....ELP1-120.....>
    p g a g v p g v g v p g v g v p

301 tggttggtgta ccaggtggcg gtgttcgggg tgcaggcggt ccgggtggcg
>.....ELP1-120.....>
    g v g v p g g g v p g a g v p g g

351 gtgtgcgggg cgtgggtggt ccgggcgtgg gtgttcgggg tggcgggtgtg
>.....ELP1-120.....>
    g v p g v g v p g v g v p g g g v

401 ccggggcgcag gtgttcctgg ttaggtgtg ccgggtgttg gtgtgcgggg
>.....ELP1-120.....>
    p g a g v p g v g v p g v g v p

451 tggttggtgta ccaggtggcg gtgttcgggg tgcaggcggt ccgggtggcg
>.....ELP1-120.....>
    g v g v p g g g v p g a g v p g g

501 gtgtgcgggg cgtgggtggt ccgggcgtgg gtgttcgggg tggcgggtgtg
>.....ELP1-120.....>
    g v p g v g v p g v g v p g g g v

551 ccggggcgcag gtgttcctgg ttaggtgtg ccgggtgttg gtgtgcgggg
>.....ELP1-120.....>

```

p g a g v p g v g v p g v g v p

601 t g t t g g t g t a c c a g g t g g c g g t g t t c c g g g t g c a g g c g t t c c g g g t g g c g
>.....ELP1-120.....>
g v g v p g g g v p g a g v p g g

651 g t g t g c c g g g c g t g g g t g t t c c g g g c g t g g t g t t c c g g g t g g c g g t g t g
>.....ELP1-120.....>
g v p g v g v p g v g v p g g g v

701 c c g g g c g c a g g t g t t c c t g g t g t a g g t g t g c c g g g t g t t g t g t g c c g g g
>.....ELP1-120.....>
p g a g v p g v g v p g v g v p

751 t g t t g g t g t a c c a g g t g g c g g t g t t c c g g g t g c a g g c g t t c c g g g t g g c g
>.....ELP1-120.....>
g v g v p g g g v p g a g v p g g

801 g t g t g c c g g g c g t g g g t g t t c c g g g c g t g g t g t t c c g g g t g g c g g t g t g
>.....ELP1-120.....>
g v p g v g v p g v g v p g g g v

851 c c g g g c g c a g g t g t t c c t g g t g t a g g t g t g c c g g g t g t t g t g t g c c g g g
>.....ELP1-120.....>
p g a g v p g v g v p g v g v p

901 t g t t g g t g t a c c a g g t g g c g g t g t t c c g g g t g c a g g c g t t c c g g g t g g c g
>.....ELP1-120.....>
g v g v p g g g v p g a g v p g g

951 g t g t g c c g g g c g t g g g t g t t c c g g g c g t g g t g t t c c g g g t g g c g g t g t g
>.....ELP1-120.....>
g v p g v g v p g v g v p g g g v

1001 c c g g g c g c a g g t g t t c c t g g t g t a g g t g t g c c g g g t g t t g t g t g c c g g g
>.....ELP1-120.....>
p g a g v p g v g v p g v g v p

1051 t g t t g g t g t a c c a g g t g g c g g t g t t c c g g g t g c a g g c g t t c c g g g t g g c g
>.....ELP1-120.....>
g v g v p g g g v p g a g v p g g

1101 g t g t g c c g g g c g t g g g t g t t c c g g g c g t g g t g t t c c g g g t g g c g g t g t g
>.....ELP1-120.....>
g v p g v g v p g v g v p g g g v

1151 c c g g g c g c a g g t g t t c c t g g t g t a g g t g t g c c g g g t g t t g t g t g c c g g g
>.....ELP1-120.....>
p g a g v p g v g v p g v g v p

1201 t g t t g g t g t a c c a g g t g g c g g t g t t c c g g g t g c a g g c g t t c c g g g t g g c g
>.....ELP1-120.....>
g v g v p g g g v p g a g v p g g

1251 g t g t g c c g g g c g t g g g t g t t c c g g g c g t g g t g t t c c g g g t g g c g g t g t g
>.....ELP1-120.....>
g v p g v g v p g v g v p g g g v

1301 c c g g g c g c a g g t g t t c c t g g t g t a g g t g t g c c g g g t g t t g t g t g c c g g g
>.....ELP1-120.....>

```

      p g a g v p g v g v p g v g v p
1351  tgttggtgta ccaggtggcg gtgttcggg tgcaggcggt ccgggtggcg
      >.....ELP1-120.....>
      g v g v p g g g v p g a g v p g g
1401  gtgtgccggg cgtgggtgtt ccgggcgtgg gtgttcggg tggcggtgtg
      >.....ELP1-120.....>
      g v p g v g v p g v g v p g g g v
1451  ccgggcgcag gtgttcctgg ttaggtgtg ccgggtgttg gtgtgccggg
      >.....ELP1-120.....>
      p g a g v p g v g v p g v g v p
1501  tgttggtgta ccaggtggcg gtgttcggg tgcaggcggt ccgggtggcg
      >.....ELP1-120.....>
      g v g v p g g g v p g a g v p g g
1551  gtgtgccggg cgtgggtgtt ccgggcgtgg gtgttcggg tggcggtgtg
      >.....ELP1-120.....>
      g v p g v g v p g v g v p g g g v
1601  ccgggcgcag gtgttcctgg ttaggtgtg ccgggtgttg gtgtgccggg
      >.....ELP1-120.....>
      p g a g v p g v g v p g v g v p
1651  tgttggtgta ccaggtggcg gtgttcggg tgcaggcggt ccgggtggcg
      >.....ELP1-120.....>
      g v g v p g g g v p g a g v p g g
1701  gtgtgccggg cgtgggtgtt ccgggcgtgg gtgttcggg tggcggtgtg
      >.....ELP1-120.....>
      g v p g v g v p g v g v p g g g v
1751  ccgggcgcag gtgttcctgg ttaggtgtg ccgggtgttg gtgtgccggg
      >.....ELP1-120.....>
      p g a g v p g v g v p g v g v p
1801  tgttggtgta ccaggtggcg gtgttcggg tgcaggcggt ccgggtggcg
      >.....ELP1-120.....>
      g v g v p g g g v p g a g v p g g
1851  gtgtgccggg cgtgggtgtt ccgggcgtgg gtgttcggg tggcggtgtg
      >.....ELP1-120.....>
      g v p g v g v p g v g v p g g g v
1901  ccgggcgcag gtgttcctgg ttaggtgtg ccgggtgttg gtgtgccggg
      >.....ELP1-120.....>
      p g a g v p g v g v p g v g v p
1951  tgttggtgta ccaggtggcg gtgttcggg tgcaggcggt ccgggtggcg
      >.....ELP1-120.....>
      g v g v p g g g v p g a g v p g g
      BglI              NheI
      -----+----- -+-----
2001  gtgtgccggg ctggcgtga taagctagca tgactggtgg acagcaaatg (SEQ ID NO:55)
      >.....ELP1-120.....>>
      g v p g w p - - (SEQ ID NO: 56)

```

图 6B

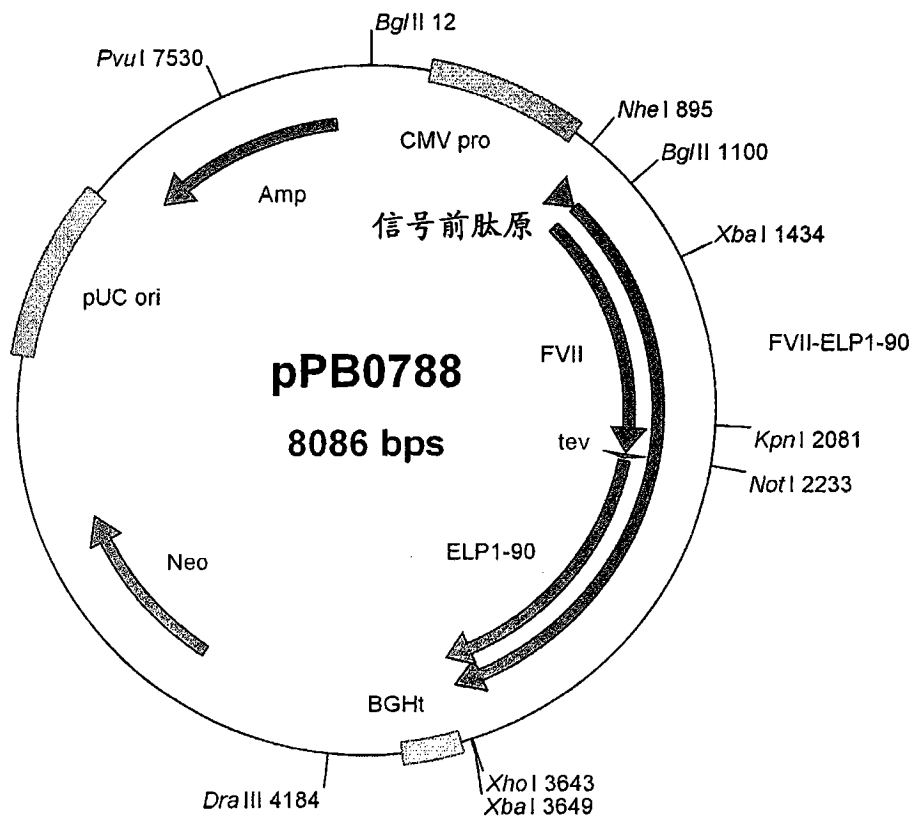


图 7A

BglII

-+----

```

1  gacggatcgg gagatctccc gatcccctat ggtgcactct cagtacaatc
51  tgctctgatg ccgcatagtt aagccagtat ctgctccctg cttgtgtggt
101 ggaggtcgct gagtagtgcg cgagcaaaat ttaagctaca acaaggcaag
151 gcttgaccga caattgcatg aagaatctgc ttagggttag gcgttttgog
201 ctgcttcgcg atgtacgggc cagatatacg cgttgacatt gattattgac
251 tagttattaa tagtaatcaa ttacggggtc attagttcat agcccatata
301 tggagttccg cgttacataa cttacggtaa atggcccgcc tgggtgaccg
351 cccaacgacc cccgcccatt gacgtcaata atgacgtatg ttcccatagt
401 aacgccaata gggactttcc attgacgtca atgggtggag tatttaacggt
451 aaactgcca cttggcagta catcaagtgt atcatatgoc aagtacgccc
501 cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcctggcatt atgcccagta
551 catgacotta tgggactttc ctacttgga gtacatctac gtattagtca
601 tcgctattac catggtgatg cggttttggc agtacatcaa tgggcgtgga
651 tagcggtttg actcacgggg atttccaagt ctccaccca ttgacgtcaa
701 tgggagtttg ttttggcacc aaaatcaacg ggactttcca aaatgtcgta
751 acaactccgc ccattgacg caaatgggcg gtaggcgtgt acggtgggag
801 gtctatataa gcagagctct ctggctaact agagaaccca ctgcttactg

```

NheI

-+----

```

851 gcttatcgaa attaatacga ctactatag ggagacocaa gctggctagc
901 atggtctccc aggcctcag gctcctctgc cttctgcttg ggettcaggg
>>..... 信号前肽原 .....>
    m v s q a l r l l c l l l g l q
951 ctgcctggct gcagtcttcg taaccagga ggaagccac ggcgtcctgc
>..... 信号前肽原 .....>
    g c l a a v f v t q e e a h g v l
1001 accggcgccg gcgcgccaac gcgttcctgg aggagctacg gccgggctcc
>.....>>>>.....FVII-ELP1-90.....>
    h r r r r a n a f l e e l r p g s
    >>.....FVII.....>
1051 ctggagaggg agtgcaagga ggagcagtgc tccttcgagg aggcccggga
>.....FVII-ELP1-90.....>
    l e r e c k e e q c s f e e a r

```

```
>.....FVII.....>

BglII
-+----
1101 gatcttcaag gacgcggaga ggacgaagct gttctggatt tcttacagtg
>.....FVII-ELP1-90.....>
e i f k d a e r t k l f w i s y s
>.....FVII.....>

1151 atggggacca gtgtgcctca agtccatgcc agaatggggg ctccctgcaag
>.....FVII-ELP1-90.....>
d g d q c a s s p c q n g g s c k
>.....FVII.....>

1201 gaccagctcc agtcctatat ctgcttctgc ctccctgcct togagggcgg
>.....FVII-ELP1-90.....>
d q l q s y i c f c l p a f e g
>.....FVII.....>

1251 gaactgtgag acgcacaagg atgaccagct gatctgtgtg aacgagaacg
>.....FVII-ELP1-90.....>
r n c e t h k d d q l i c v n e n
>.....FVII.....>

1301 gcggtgtgta gcagtactgc agtgaccaca cgggcaccaa gcgtcctgt
>.....FVII-ELP1-90.....>
g g c e q y c s d h t g t k r s c
>.....FVII.....>

1351 cggtgccacg aggggtactc tctgctggca gacgggggtgt cctgcacacc
>.....FVII-ELP1-90.....>
r c h e g y s l l a d g v s c t
>.....FVII.....>

XbaI
-+----
1401 cacagttgaa tatccatgtg gaaaaatacc tattctagaa aaaagaaatg
>.....FVII-ELP1-90.....>
p t v e y p c g k i p i l e k r n
>.....FVII.....>

1451 ccagcaaacc ccaaggccga attgtggggg gcaagggtgtg ccccaaaggg
>.....FVII-ELP1-90.....>
a s k p q g r i v g g k v c p k g
>.....FVII.....>

1501 gagtgtccat ggcaggtcct gttgttggtg aatggagctc agttgtgtgg
>.....FVII-ELP1-90.....>
e c p w q v l l l v n g a q l c
>.....FVII.....>

1551 ggggaccctg atcaacacca tctgggtggt ctccgcggcc cactgtttcg
>.....FVII-ELP1-90.....>
g g t l i n t i w v v s a a h c f
>.....FVII.....>

1601 acaaaatcaa gaactggagg aacctgatcg cggtgctggg cgagcacgac
>.....FVII-ELP1-90.....>
d k i k n w r n l i a v l g e h d
>.....FVII.....>
```

```

1651 ctcagcgagc acgacgggga tgagcagagc cggcgggtgg cgcaggtcat
>.....FVII-ELP1-90.....>
   l s e h d g d e q s r r v a q v
>.....FVII.....>

1701 catccccagc acgtacgtcc cgggcaccac caaccacgac atogcgctgc
>.....FVII-ELP1-90.....>
   i i p s t y v p g t t n h d i a l
>.....FVII.....>

1751 tccgcctgca ccagcccggtg gtcctcactg accatgtggt gccctctgc
>.....FVII-ELP1-90.....>
   l r l h q p v v l t d h v v p l c
>.....FVII.....>

1801 ctgcccgaac ggacgttttc tgagaggacg ctggccttcg tgogotttc
>.....FVII-ELP1-90.....>
   l p e r t f s e r t l a f v r f
>.....FVII.....>

1851 attggtcagc ggctggggcc agctgctgga cgtggcgcc acggccctgg
>.....FVII-ELP1-90.....>
   s l v s g w g q l l d r g a t a l
>.....FVII.....>

1901 agctcatggt cctcaacgtg ccccggtga tgaccagga ctgcctgcag
>.....FVII-ELP1-90.....>
   e l m v l n v p r l m t q d c l q
>.....FVII.....>

1951 cagtcacgga aggtgggaga ctccccaaat atcacggagt acatgttctg
>.....FVII-ELP1-90.....>
   q s r k v g d s p n i t e y m f
>.....FVII.....>

2001 tgccggctac tcggatggca gcaaggactc ctgcaagggg gacagtggag
>.....FVII-ELP1-90.....>
   c a g y s d g s k d s c k g d s g
>.....FVII.....>

                                     KpnI
                                     -----+
2051 gccacatgc caccactac cggggcacgt ggtacctgac gggcatcgtc
>.....FVII-ELP1-90.....>
   g p h a t h y r g t w y l t g i v
>.....FVII.....>

2101 agctggggcc agggctgcgc aaccgtgggc cactttgggg tgtacaccag
>.....FVII-ELP1-90.....>
   s w g q g c a t v g h f g v y t
>.....FVII.....>

2151 ggtctcccag tacatcgagt ggctgcaaaa gtcctatgoc tcagagccac
>.....FVII-ELP1-90.....>
   r v s q y i e w l q k l m r s e p
>.....FVII.....>

                                     NotI
                                     --+-----
2201 gccaggagt cctcctgcga gcccatttc ccgcggcgc tgaaaacctg
>.....FVII-ELP1-90.....>

```

```
      r p g v l l r a p f p a a a e n l
>.....FVII.....>>          >>.tev...>

2251 tatttttcagg gtggggccgc tgggccgggc gtgggagttc ccggcggtggg
>.....FVII-ELP1-90.....>
      y f q g g a a g p g v g v p g v
>....tev...>>          >>.....ELP1-90.....>

2301 agttcccgga ggccgagtg cccggcgagg agttcctgga gtcggagtg
>.....FVII-ELP1-90.....>
      g v p g g g v p g a g v p g v g v
>.....ELP1-90.....>

2351 ccggagttgg agtgcccgga gttggagtcc caggaggcgg agtcccgga
>.....FVII-ELP1-90.....>
      p g v g v p g v g v p g g g v p g
>.....ELP1-90.....>

2401 gcaggcggtcc ccggaggcgg agtgccgggc gtgggagttc ccggcggtggg
>.....FVII-ELP1-90.....>
      a g v p g g g v p g v g v p g v
>.....ELP1-90.....>

2451 agttcccgga ggccgagtg cccggcgagg agttcctgga gtcggagtg
>.....FVII-ELP1-90.....>
      g v p g g g v p g a g v p g v g v
>.....ELP1-90.....>

2501 ccggagttgg agtgcccgga gttggagtcc caggaggcgg agtcccgga
>.....FVII-ELP1-90.....>
      p g v g v p g v g v p g g g v p g
>.....ELP1-90.....>

2551 gcaggcggtcc ccggaggcgg agtgccgggc gtgggagttc ccggcggtggg
>.....FVII-ELP1-90.....>
      a g v p g g g v p g v g v p g v
>.....ELP1-90.....>

2601 agttcccgga ggccgagtg cccggcgagg agttcctgga gtcggagtg
>.....FVII-ELP1-90.....>
      g v p g g g v p g a g v p g v g v
>.....ELP1-90.....>

2651 ccggagttgg agtgcccgga gttggagtcc caggaggcgg agtcccgga
>.....FVII-ELP1-90.....>
      p g v g v p g v g v p g g g v p g
>.....ELP1-90.....>

2701 gcaggcggtcc ccggaggcgg agtgccgggc gtgggagttc ccggcggtggg
>.....FVII-ELP1-90.....>
      a g v p g g g v p g v g v p g v
>.....ELP1-90.....>

2751 agttcccgga ggccgagtg cccggcgagg agttcctgga gtcggagtg
>.....FVII-ELP1-90.....>
      g v p g g g v p g a g v p g v g v
>.....ELP1-90.....>

2801 ccggagttgg agtgcccgga gttggagtcc caggaggcgg agtcccgga
>.....FVII-ELP1-90.....>
      p g v g v p g v g v p g g g v p g
```

```
>.....ELP1-90.....>
2851 gcaggcgtcc ccggaggcgg agtgccgggc gtgggagttc ccggcgtggg
>.....FVII-ELP1-90.....>
    a g v p g g g v p g v g v p g v
>.....ELP1-90.....>
2901 agttcccggg gccggagtgc ccggcgcagg agttcctgga gtcggagtgc
>.....FVII-ELP1-90.....>
    g v p g g g v p g a g v p g v g v
>.....ELP1-90.....>
2951 ccggagttgg agtgcccgga gttggagtcc caggaggcgg agtcccggga
>.....FVII-ELP1-90.....>
    p g v g v p g v g v p g g g v p g
>.....ELP1-90.....>
3001 gcaggcgtcc ccggaggcgg agtgccgggc gtgggagttc ccggcgtggg
>.....FVII-ELP1-90.....>
    a g v p g g g v p g v g v p g v
>.....ELP1-90.....>
3051 agttcccggg gccggagtgc ccggcgcagg agttcctgga gtcggagtgc
>.....FVII-ELP1-90.....>
    g v p g g g v p g a g v p g v g v
>.....ELP1-90.....>
3101 ccggagttgg agtgcccgga gttggagtcc caggaggcgg agtcccggga
>.....FVII-ELP1-90.....>
    p g v g v p g v g v p g g g v p g
>.....ELP1-90.....>
3151 gcaggcgtcc ccggaggcgg agtgccgggc gtgggagttc ccggcgtggg
>.....FVII-ELP1-90.....>
    a g v p g g g v p g v g v p g v
>.....ELP1-90.....>
3201 agttcccggg gccggagtgc ccggcgcagg agttcctgga gtcggagtgc
>.....FVII-ELP1-90.....>
    g v p g g g v p g a g v p g v g v
>.....ELP1-90.....>
3251 ccggagttgg agtgcccgga gttggagtcc caggaggcgg agtcccggga
>.....FVII-ELP1-90.....>
    p g v g v p g v g v p g g g v p g
>.....ELP1-90.....>
3301 gcaggcgtcc ccggaggcgg agtgccgggc gtgggagttc ccggcgtggg
>.....FVII-ELP1-90.....>
    a g v p g g g v p g v g v p g v
>.....ELP1-90.....>
3351 agttcccggg gccggagtgc ccggcgcagg agttcctgga gtcggagtgc
>.....FVII-ELP1-90.....>
    g v p g g g v p g a g v p g v g v
>.....ELP1-90.....>
3401 ccggagttgg agtgcccgga gttggagtcc caggaggcgg agtcccggga
>.....FVII-ELP1-90.....>
    p g v g v p g v g v p g g g v p g
```

```

>.....ELP1-90.....>
3451 gcaggcgtcc ccggaggcgg agtgccgggc gtgggagttc ccggcgtggg
>.....FVII-ELP1-90.....>
   a g v p g g g v p g v g v p g v
>.....ELP1-90.....>

3501 agttcccgga ggccggagtgc ccggcgcagg agttcctgga gtcggagtgc
>.....FVII-ELP1-90.....>
   g v p g g g v p g a g v p g v g v
>.....ELP1-90.....>

3551 ccggagttgg agtgcccgga gttggagtcc caggaggcgg agtcccgcga
>.....FVII-ELP1-90.....>
   p g v g v p g v g v p g g g v p g
>.....ELP1-90.....>

                                     XbaI
                                     -+----
                                     XhoI
                                     --+----
3601 gcaggcgtcc ccggaggcgg agtgccgggc tggccttgat gactcgagtc
>.....FVII-ELP1-90.....>>
   a g v p g g g v p g w p - - (SEQ ID NO: 58)
>.....ELP1-90.....>>

3651 tagagggcc gtttaaacc gctgatcagc ctgcactgtg ccttctagtt (SEQ ID NO:57)

```

图 7B

```

XbaI                                     NdeI
--+----                                ---+----
                                     P15-----
51  ctagaaataa ttttgtttaa ctttaagaag gagatataca tatgtttgtg
                                     胰岛素 ELP1-90 >>.....>
                                     m f v
                                     B链 >>...>
----->
101 aaccaacacc tgtgaggctc acacctgggtg gaagctctct acctagtgtg
>..... 胰岛素 ELP1-90.....>
    n q h l c g s h l v e a l y l v
>..... B链 .....>

151 cggggaacga ggcttctctc acacacccaa gaccgcgcgg gaggcagagg
>.....Insulin ELP1-90.....>
    c g e r g f f y t p k t r r e a e
>..... B链 .....>>
                                     C链 >>.....>

201 acctgcaggt ggggcaggtg gagctgggcg ggggccctgg tgcaggcagc
>..... 胰岛素 ELP1-90.....>
    d l q v g q v e l g g g p g a g s
>..... C链 .....>

251 ctgcagccct tggccctgga ggggtccctg cagaagcgtg gcattgtgga
>..... 胰岛素 ELP1-90.....>
    l q p l a l e g s l q k r g i v
>..... C链 .....>>
                                     >> A链 ..>
                                     <-----
301 acaatgctgt accagcatct gctccctcta ccagctggag aactactgca
                                     cctc ttgatgacgt
>..... 胰岛素 ELP1-90.....>
    e q c c t s i c s l y q l e n y c
>..... A链 .....>
    e q c c t s i c s l y q l e n y c

XhoI
--+----
351 acctcgaggg catgggtggg ccgggcgtgg gtgttcoggg cgtgggtggt
    tggagctccc gtaccc
-----P16

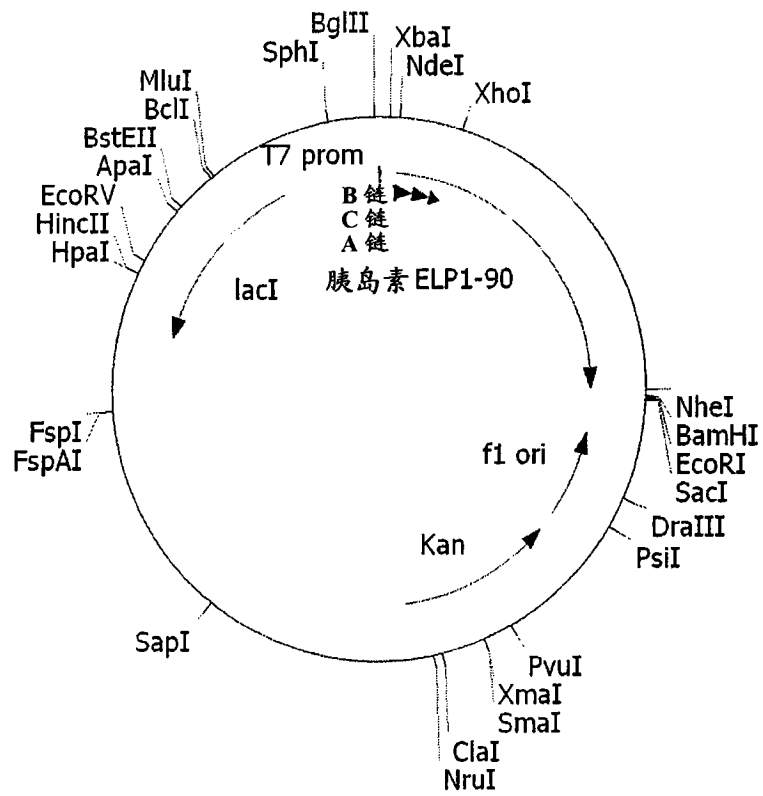
>..... 胰岛素 ELP1-90.....>
    n l e g m g g p g v g v p g v g v
>> A链

401 ccgggtggcg gtgtgcoggg cgcaggtggt cctggtgtag gtgtgcoggg (SEQ ID NO:31)
>..... 胰岛素 ELP1-90.....>
    p g g g v p g a g v p g v g v p (SEQ ID NO:32)

P15: SEQ ID NO.: 47
P16: SEQ ID NO.: 48

```

图 8A



pET24d 胰岛素-ELP1-90

图 8B

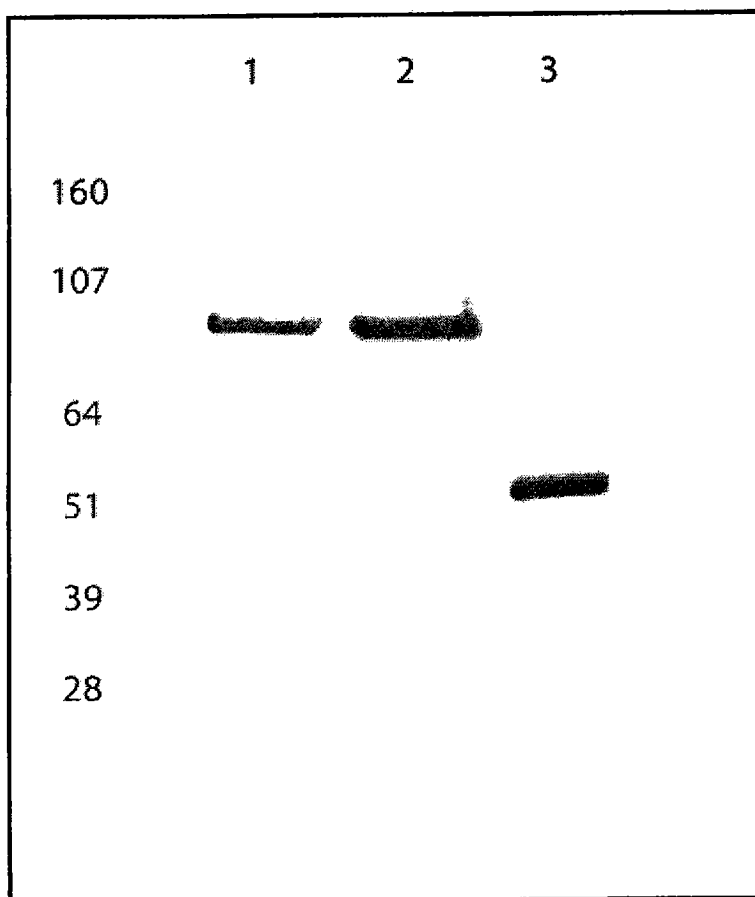


图 9

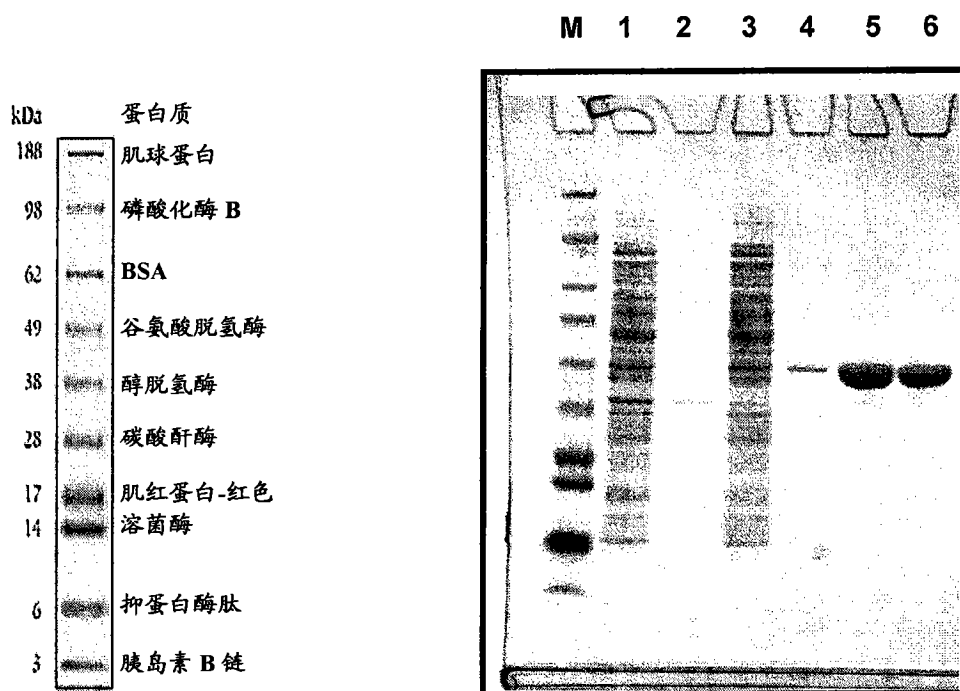


图 10

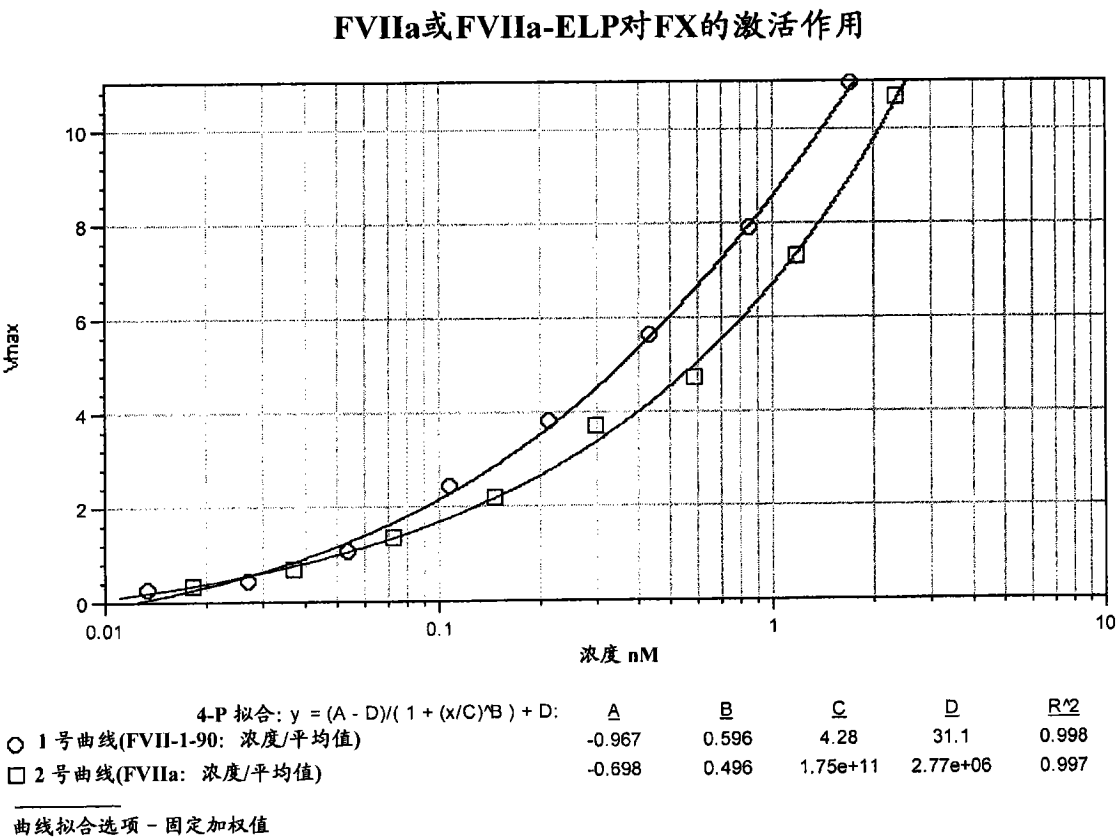
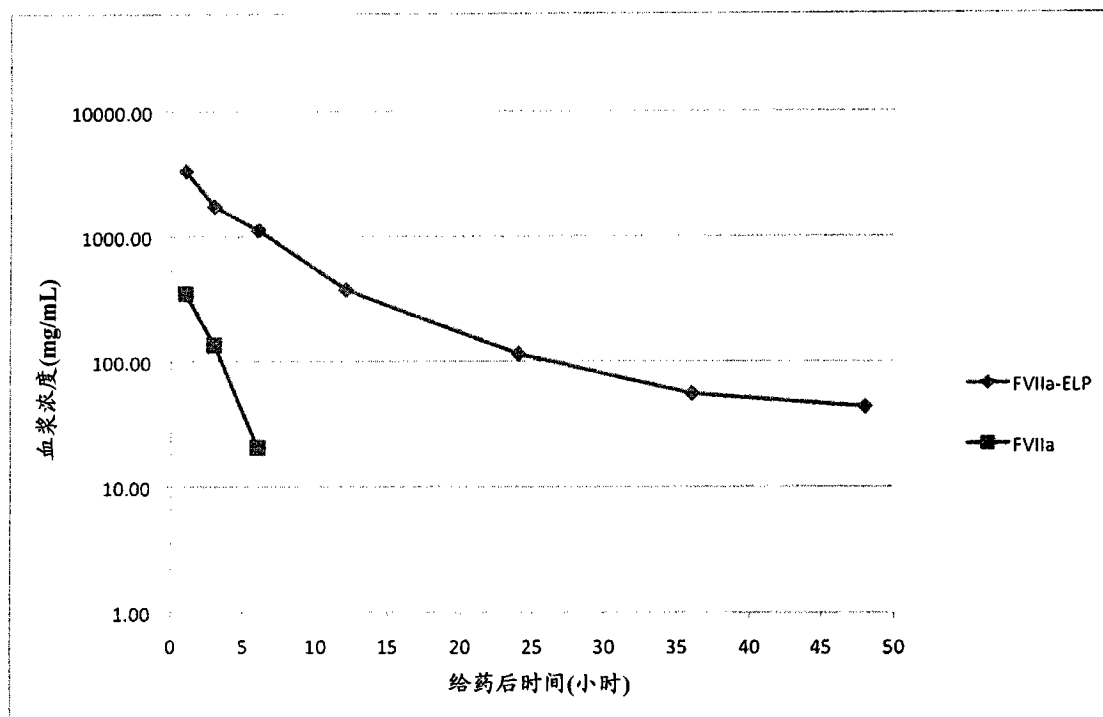


图 11

FVIIa-ELP在大鼠中具有长的PK



$T_{1/2}$ FVIIa = 45-60 分钟

$T_{1/2}$ FVIIa-ELP = 690 分钟

图 12

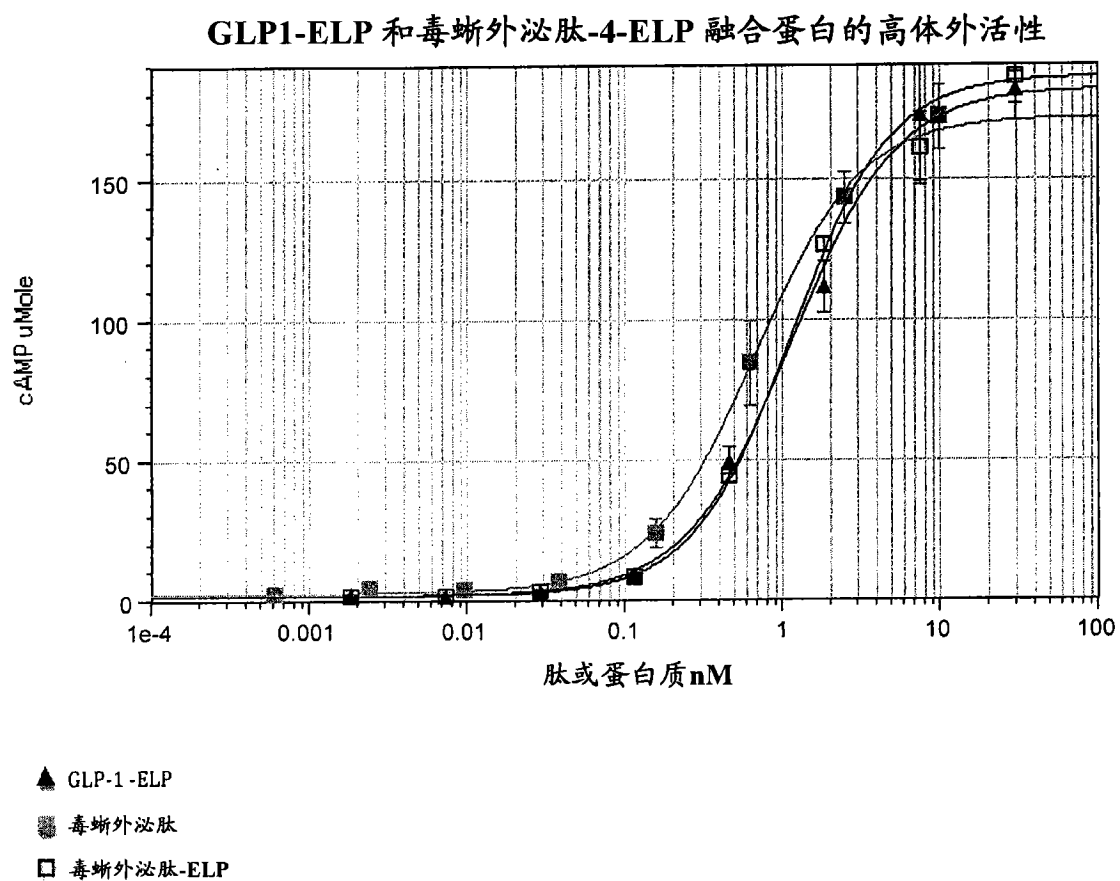
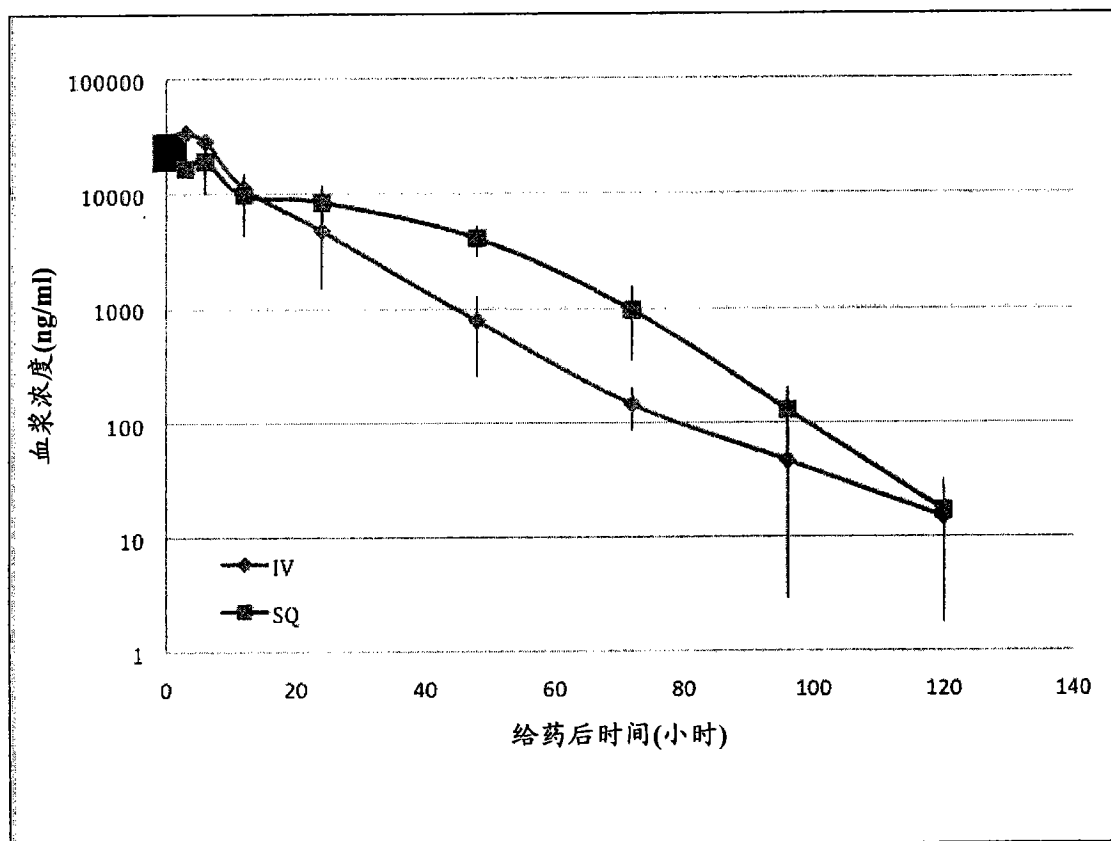


图 13

GLP1-ELP 在大鼠中的药代动力学

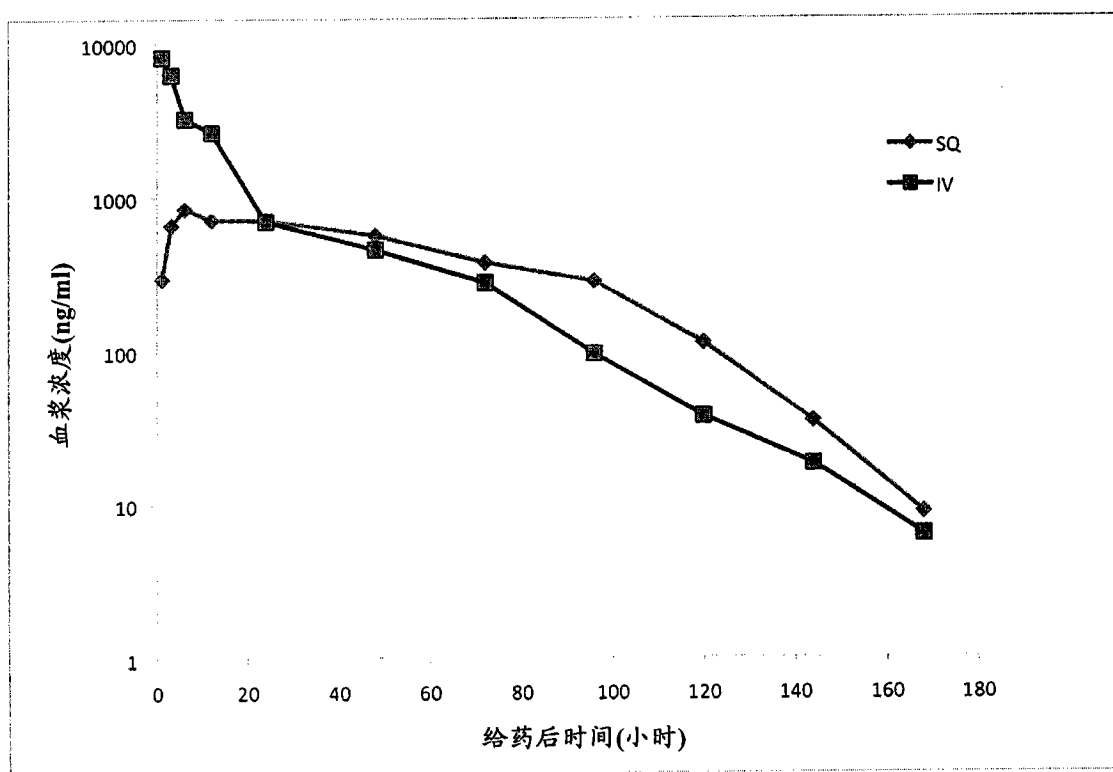


$T_{1/2}$ IV = 12.9 小时

$T_{1/2}$ SQ = 8.6 小时

图 14

GLP1-ELP 在兔中的长半寿期



$T_{1/2}$ IV= 12.920小时

$T_{1/2}$ SQ= 8.624小时

图 15

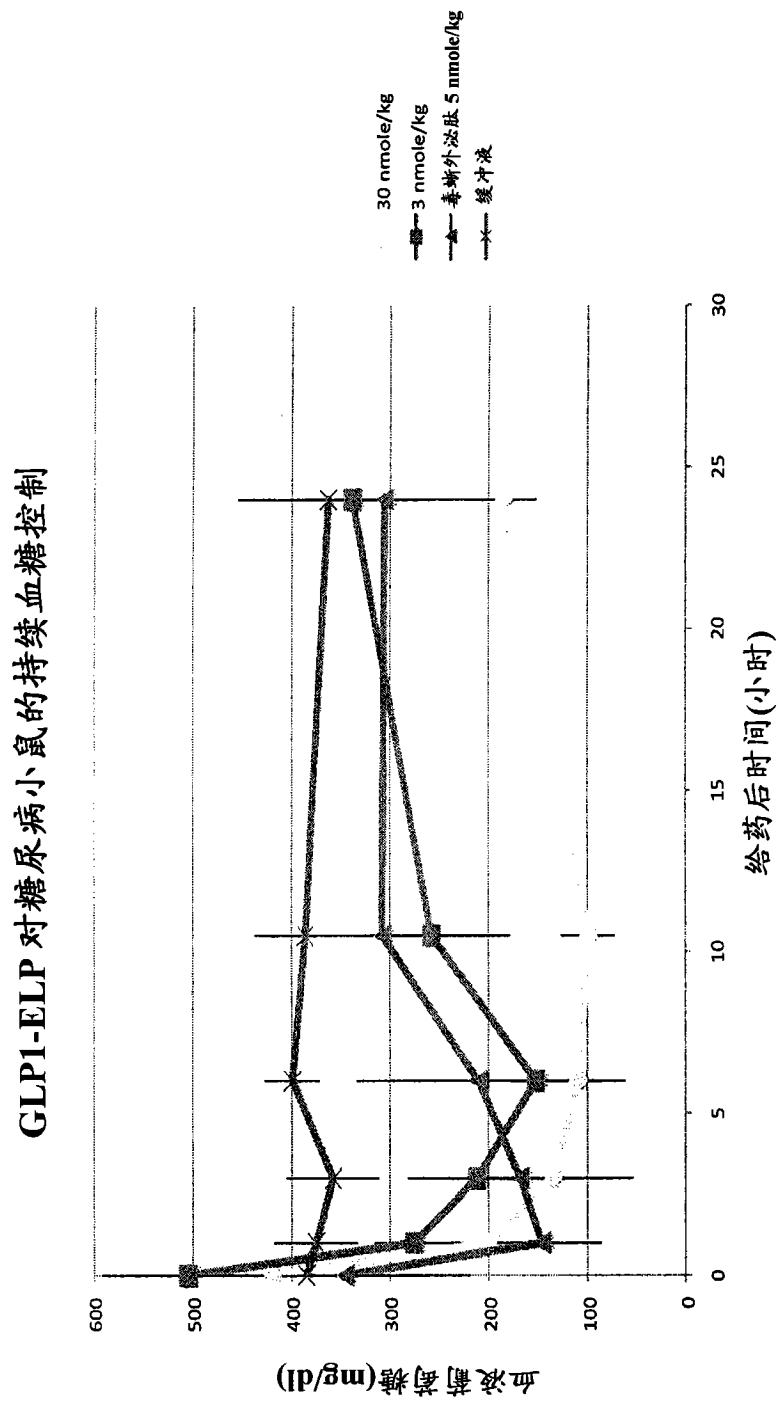


图 16