



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106706930 B

(45)授权公告日 2018.11.02

(21)申请号 201710113949.6

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2017.02.28

C07K 16/28(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

G01N 33/68(2006.01)

申请公布号 CN 106706930 A

G01N 33/577(2006.01)

(43)申请公布日 2017.05.24

审查员 贾静

(73)专利权人 扬州诺明哲天医学检验实验室有
限公司

地址 225128 江苏省扬州高新技术产业开
发区南园创富工场4-2号楼4、5层(邗
江经济开发区4)

(72)发明人 申冬昌

(74)专利代理机构 北京联瑞联丰知识产权代理
事务所(普通合伙) 11411

代理人 张学府

权利要求书1页 说明书5页
序列表8页 附图1页

(54)发明名称

一种用于帕金森综合症检测的试剂盒

(57)摘要

本申请涉及一种用于帕金森综合症检测的
试剂盒。该试剂盒包含能够特异性检测帕金森综
合症的抗体,其中的抗体具有较好的结合常数,
比现有技术的试剂盒具有更好的检测准确性。

1. 单克隆抗体在制备检测帕金森综合症的试剂盒中的应用,所述单克隆抗体的重链可变区依次分别如SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23所示;所述单克隆抗体的重链可变区依次分别如SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24所示。

一种用于帕金森综合症检测的试剂盒

技术领域

[0001] 本发明涉及检测领域,具体涉及一种用于帕金森综合症检测的试剂盒。

背景技术

[0002] 帕金森病(PD)又名震颤麻痹,是最常见的神经退行性疾病之一。流行病学显示,患病率为15~328/10万人口,>65岁人群约1%;发病率为10~21/10万人口/年。PD病因及发病机制尚未明确,可能与社会因素、药物因素、患者因素等有关。PD病理改变为:中脑黑质致密部、蓝斑神经元色素脱失,黑质色素变淡及出现路易小体。PD神经生化改变为:中脑黑质致密部、蓝斑神经元脱失致上述部位及其神经末梢处多巴胺(DA)减少,(DA减少 $\geq 70\%$ 时产生PD临床表现),而黑质纹状体系统中与DA功能拮抗的乙酰胆碱(ACH)作用相对亢进,DA与ACH平衡失调。

[0003] 迄今为止,pd的病因仍不清楚。目前的研究倾向于与年龄老化、遗传易感性和环境毒素的接触等综合因素有关。

[0004] 1) 年龄老化:

[0005] 2) 环境因素:流行病学调查结果发现,帕金森病的患病率存在地区差异,所以人们怀疑环境中可能存在一些有毒的物质,损伤了大脑的神经元。

[0006] 3) 家族遗传性:医学家们在长期的实践中发现帕金森病似乎有家族聚集的倾向,有帕金森病患者的家族其亲属的发病率较正常人群高一些。

[0007] 4) 遗传易感性:尽管帕金森病的发生与老化和环境毒素有关,但是并非所有老年人或暴露与于同一环境的人,甚至同样吸食大量mptp的人都会出现帕金森病。虽然帕金森病患者也有家族集聚现象,但至今也没有在散发的帕金森病患者中找到明确的致病基因,说明帕金森病的病因是多因素的。

[0008] 综上所述,任何单一的因素均不能完满的解释pd的病因。多数研究者倾向于帕金森病的病因是上述各因素共同作用的结果。即中年以后,对环境毒素易感的个体,在接触到毒素后,因其解毒功能障碍,出现亚临床的黑质损害,随着年龄的增长而加重,多巴胺能神经元渐进性不断死亡变性,最终失代偿出现帕金森病的临床症状。

[0009] 目前,关于帕金森病早期诊断的生物化学标志物研究涉及免疫学、炎症反应、氧化应激反应、细胞凋亡等多个领域,其中W突触共核蛋白(α -Syn)最具研究前景。组织病理学研究显示,帕金森病患者黑质纹状体突触共核蛋白异常聚集、沉积及功能失调,而且突触共核蛋白是路易小体的主要成分,因此若在脑脊液、外周血或唾液等体液中检测到突触共核蛋白,则判断受试者患有帕金森症。但是W蛋白为疾病标志物的检测方法缺乏特异性和灵敏性。

[0010] 血管生成素样4蛋白(ANGPTL4)是分泌蛋白的血管生成素家族的成员。血管生成素家族的保守区域包括螺旋区和C末端纤维蛋白原(FBN)样结构域。见例如, Kim et al., Biochem. J. 346=603-610 (2000)。该家族的其他成员包括血管生成素1,血管生成素2和血管生成素3。血管生成素1,血管生成素2和血管生成素3/血管生成素4结合Tie2受体。见例

如, Davis et al., *Ce* 1187, 1161-1169 (1996); Maisonpierre et al., *Science* 277, 55-60 (1997); Valenzuela et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96, 1904-1909 (1999); 和美国专利 5,521,073; 5,650,490; 和 5,814,464。血管生成素 I 和 4 是 Tie2 受体的激动剂, 而血管生成素 2 和 3 是 Tie 受体的拮抗剂 (以及可能的激动剂)。见例如, Folkman & D'Amore, *Cell*, 87: 1153-1155 (1996); Suri et al., *Cell*, 87: 1171-1180 (1996); Masionpierre et al., *Science* 277: 55-60 (1997); 和 Ward & Dumont, *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 13: 19-27 (2002)。Tie2 受体属于内皮细胞特异性受体酪氨酸激酶家族, 其也包括 Tie1 孤儿受体。该家族另一成员血管生成素-样 3 蛋白结合整合素 $\alpha v \beta 3$ 。见例如, US 专利申请 20030215451 和 Camenisch et al., *J. Biol. Chem.*, 277 (19): 17281-17290 (2002)。

[0011] ANGPTL4 也已知为其他术语。例如, ANGPTL4 也已知为肝纤维蛋白原/血管生成素-相关蛋白 (HFARP) (Kim et al., *Biochem. J.* 346=603-610 (2000)), PPAR γ 血管生成素相关蛋白 (PGAR) (Yoon, et al., *Mol. Cell Biol.*, 20: 5343-5349 (2000)), 以及禁食诱导的脂肪因子 (fasting induced adipose factor) (FIAF) (Kerten et al., *J. Biol. Chem.*, 275: 28488-28493 (2000))。

[0012] ANGPTL4 的体外和体内研究以及定性为治疗剂和/或治疗提供了有价值的鉴定和发现, 所述治疗剂和/或治疗可用于预防, 缓解或矫正与 ANGPTL4 活性和/或表达相关的疾病或功能不良。例如, 组织培养研究和遗传改造的小鼠已被证实是与人疾病相关的生物过程的功能性深入研究的无价的工具, 所述疾病包括免疫学, 癌症疾病, 神经生物学, 心血管生物学疾病, 肥胖以及其他疾病。需要发现并理解 ANGPTL4 的许多生物学功能。

[0013] 因此寻找一种有效的能够在早期即可诊断帕金森症发生的基因标志物是亟待解决的问题。

发明内容

[0014] 在本发明的一个方面, 提供了血管生成素样蛋白 4 其特异性抗体的用途, 被用于制备检测帕金森综合症的诊断试剂或试剂盒。

[0015] 本发明另外提供一种鉴定血管生成素样蛋白 4 与帕金森综合症之间关系的方法。

[0016] 本发明另外提供一种血管生成素样蛋白 4 的抗体, ABB: 所述抗体的重链可变区如 SEQ ID NO: 1 所示, 所述抗体的轻链可变区如 SEQ ID NO: 2 所示。

[0017] 本发明另外提供改进的具有增强的结合特性的血管生成素样蛋白 4 的抗体, 其分别为:

[0018] ABB1: 所述抗体的重链可变区如 SEQ ID NO: 3 所示, 所述抗体的轻链可变区如 SEQ ID NO: 4 所示。

[0019] ABB2: 所述抗体的重链可变区如 SEQ ID NO: 5 所示, 所述抗体的轻链可变区如 SEQ ID NO: 6 所示。

[0020] ABB3: 所述抗体的重链可变区如 SEQ ID NO: 7 所示, 所述抗体的轻链可变区如 SEQ ID NO: 8 所示。

[0021] ABB4: 所述抗体的重链可变区如 SEQ ID NO: 9 所示, 所述抗体的轻链可变区如 SEQ ID NO: 10 所示。

[0022] ABB5: 所述抗体的重链可变区如 SEQ ID NO: 11 所示, 所述抗体的轻链可变区如 SEQ

ID NO:12所示。

[0023] ABB6:所述抗体的重链可变区如SEQ ID NO:13所示,所述抗体的轻链可变区如SEQ ID NO:14所示。

[0024] ABB7:所述抗体的重链可变区如SEQ ID NO:15所示,所述抗体的轻链可变区如SEQ ID NO:16所示。

[0025] ABB8:所述抗体的重链可变区如SEQ ID NO:17所示,所述抗体的轻链可变区如SEQ ID NO:18所示。

[0026] ABB9:所述抗体的重链可变区如SEQ ID NO:19所示,所述抗体的轻链可变区如SEQ ID NO:20所示。

[0027] ABB10:所述抗体的重链可变区如SEQ ID NO:21所示,所述抗体的轻链可变区如SEQ ID NO:22所示。

[0028] ABB11:所述抗体的重链可变区如SEQ ID NO:23所示,所述抗体的轻链可变区如SEQ ID NO:24所示。

[0029] 本发明首先采用筛选方法对帕金森综合症进行了检测,实验结果表明血管生成素样蛋白4在帕金森综合症出现明显上调表达。

[0030] 另外,本发明对血管生成素样蛋白4在帕金森综合征病人血液中的表达进行了定量检测。研究证实血管生成素样蛋白4可以作为帕金森综合症的诊断标志物,同时也可以作为防治帕金森综合征的药物。

[0031] 有益效果:本发明通过大量实验研究筛选,实验结果表明血管生成素样蛋白4在帕金森综合症出现明显上调表达,可作为帕金森综合征疾病临床诊断标志物。并且本发明研究结果表明通过检测血管生成素样蛋白4的表达可为帕金森综合征预防诊断或治疗方案。

附图说明

[0032] 图1是患者血液和健康对照组血液中ANGPTL4的浓度的统计分析图。★指 $P < 0.05$ 。

[0033] 图2是ROC曲线显示蛋白诊断帕金森综合症的特异性和灵敏度。

具体实施方式

[0034] 下面结合附图对本发明提供的具体实施方式作详细说明。

[0035] 实施例1

[0036] 通过前期基因组数据的批量比对,通过50例正常人和40例患者的蛋白表达数据分析,申请人发现ANGPTL4蛋白在帕金森患者中是超量表达的。

[0037] 通过定量PCR的方法检测所有患者和正常人群血液中mRNA和蛋白的表达水平,通过测定结果如下表1所示:

[0038]

	mRNA (相对表达量)	蛋白浓度 (ng/mL)
患者	1.7	110.2
正常人群	1	40.5

[0039] 上述结果表明,ANGPTL4在帕金森综合症患者的血液中高水平表达,提示ANGPTL4的表达与帕金森患者的病程密切相关。

[0040] 实施例2血清中ANGPTL4浓度与疾病关联

[0041] 采用抗ANGPTL4的单克隆抗体ABB(所述抗体的重链可变区如SEQ ID NO:1所示,所述抗体的轻链可变区如SEQ ID NO:2所示),通过ELISA方法(双抗体夹心法)检测了100例帕金森综合征患者和40例健康对照组血清中ANGPTL4的浓度。结果表明,在患者血清中ANGPTL4的浓度为 $110.4 \pm 15.3 \text{ ng/ml}$ (平均数 \pm SD);健康对照组血清中ANGPTL4的浓度为 $40.6 \pm 10.2 \text{ ng/ml}$ (平均数 \pm SD);患者血清中ANGPTL4浓度明显高于对照组血清($P < 0.05$),参见图1。

[0042] 另外,根据图2ROC曲线设定了ANGPTL4的cut-off值为 10.25 ng/ml ,其敏感性和特异性均大于90%,阳性率为92.5%(37/40)。统计分析结果显示,血液中ANGPTL4浓度与帕金森患者密切相关,中和上述实验研究,可以得出结论,分泌性ANGPTL4在帕金森患者中高分泌,可以作为帕金森综合症和正常人群区分的一个特别好的标志物。

[0043] 实施例3试剂盒的制备

[0044] 制备试剂盒,其中抗体为鼠抗单克隆抗体ABB,标签以及说明书。

[0045] 用上述检测试剂盒,通过ELISA法定量检测了未知血样本(80例,40例为正常人群,40例为帕金森患者)中ANGPTL4的含量。

[0046] 当阳性阈值取 102.5 ng/mL 时,有38例样本评定为帕金森患者,其中38例经过核查,均为患者,说明准确性非常高。

[0047] 当阳性阈值取 130 ng/mL 时,有39例样本评定为帕金森患者,其中39例经过核查,均为患者,说明准确性更加高。

[0048] 实施例4针对抗体性能的改进

[0049] 通过实验,筛选,发明人获得了10个新的抗体,抗体结合结构域或其片段可根据已知的序列使用本领域技术人员已知的方法产生。所述的抗体的亲和力通过放射性免疫法进行测定。所述抗体的序列分别如下:

[0050] ABB:所述抗体的重链可变区如SEQ ID NO:1所示,所述抗体的轻链可变区如SEQ ID NO:2所示。

[0051] ABB1:所述抗体的重链可变区如SEQ ID NO:3所示,所述抗体的轻链可变区如SEQ ID NO:4所示。

[0052] ABB2:所述抗体的重链可变区如SEQ ID NO:5所示,所述抗体的轻链可变区如SEQ ID NO:6所示。

[0053] ABB3:所述抗体的重链可变区如SEQ ID NO:7所示,所述抗体的轻链可变区如SEQ ID NO:8所示。

[0054] ABB4:所述抗体的重链可变区如SEQ ID NO:9所示,所述抗体的轻链可变区如SEQ ID NO:10所示。

[0055] ABB5:所述抗体的重链可变区如SEQ ID NO:11所示,所述抗体的轻链可变区如SEQ ID NO:12所示。

[0056] ABB6:所述抗体的重链可变区如SEQ ID NO:13所示,所述抗体的轻链可变区如SEQ ID NO:14所示。

[0057] ABB7:所述抗体的重链可变区如SEQ ID NO:15所示,所述抗体的轻链可变区如SEQ ID NO:16所示。

[0058] ABB8:所述抗体的重链可变区如SEQ ID NO:17所示,所述抗体的轻链可变区如SEQ ID NO:18所示。

[0059] ABB9:所述抗体的重链可变区如SEQ ID NO:19所示,所述抗体的轻链可变区如SEQ ID NO:20所示。

[0060] ABB10:所述抗体的重链可变区如SEQ ID NO:21所示,所述抗体的轻链可变区如SEQ ID NO:22所示。

[0061] ABB11:所述抗体的重链可变区如SEQ ID NO:23所示,所述抗体的轻链可变区如SEQ ID NO:24所示。

[0062]

抗体名称	平衡亲和常数
ABB	$3.23 \times 10^{-8} \text{M}$
ABB1	$2.21 \times 10^{-10} \text{M}$
ABB2	$3.02 \times 10^{-10} \text{M}$
ABB3	$3.37 \times 10^{-10} \text{M}$
ABB4	$2.51 \times 10^{-10} \text{M}$
ABB5	$2.40 \times 10^{-10} \text{M}$
ABB6	$3.01 \times 10^{-10} \text{M}$
ABB7	$1.96 \times 10^{-10} \text{M}$
ABB8	$2.22 \times 10^{-10} \text{M}$
ABB9	$2.05 \times 10^{-10} \text{M}$
ABB10	$2.57 \times 10^{-10} \text{M}$
ABB11	$6.33 \times 10^{-9} \text{M}$

[0063] 从上表可以看出,新提供的抗体的亲和力为大约 10^{-10}M ,具有更好的亲和力。

[0064] 将所述抗体用于实施例3中相同的试剂盒制备,分别替换相应的抗体,通过实验发现,完全可以达到相同的检测效果,而且抗体的使用浓度都相应的减少20%,同样可以达到相同的使用效果,这也说明,所述的抗体活性与原始抗体活性相比有提高。

[0065] 以上仅为本发明的优选实施例而已,并不用于限制本发明,对于本领域的技术人员来说,凡在本发明的精神和原则之内所做的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。

[0001] 序列表

[0002] <110>申冬昌

[0003] <120>一种用于帕金森综合症检测的试剂盒

[0004] <210>1

[0005] <211>138

[0006] <212>PRT

[0007] <213>人工序列

[0008] <400>ABB

[0009]

MetGlyTrpSerTrpIlePheLeuPheLeuSerGluThrAlaGlyValLeuSerGluValGlnLeuGlnGlnSerGlyProGluLeuMetLysProGlyAlaSerValLysMetSerCysArgThrSerGlyTyrThrThrPheThrAspTyrSerIleHisTrpValLysGlnSerHisGlyLysArgLeuGluTrpIleGlyTyrIleAsnProTyrAsnGlyAspThrTyrCysAspGlnAsnPheLysGlyLysAlaThrLeuThrPheAsnLysAlaSerSerThrAlaTyrMetGluIleProArgLeuThrSerAspAspSerAlaValTyrTyrCysThrArgTrpLysThrIleGlnAlaProPheAlaTyrTrpGlyGlnGlyThrLeuValThrValSerAla

[0010] <210>2

[0011] <211>129

[0012] <212>PRT

[0013] <213>人工序列

[0014] <400>ABB

[0015]

MetAspMetArgAlaProAlaGlnPheLeuGlyIleLeuLeuLeuTrpPheProGlyAlaArgCysGluIleGlnMetThrGlnSerProSerSerMetSerAlaSerLeuGlyAspArgIleThrIleThrCysGlnAlaThrGlnAspIleValLysAsnLeuAsnTrpTyrGlnGlnLysProGlyLysProProSerPheLeuIleHisTyrAlaThrGluLeuAlaGluGlyValProSerArgPheSerGlySerGlySerGlySerAspTyrSerLeuThrIleSerAsnLeuGluSerGluAspPheAlaAspTyrTyrCysLeuGlnSerTyrAspPheProTyrThrPheGlyGlyGlyThrLysLeuGluIleAsn

[0016] <210>3

[0017] <211>138

[0018] <212>PRT

[0019] <213>人工序列

[0020] <400>ABB1

[0021]

MetGlyTrpSerTrpIlePheLeuPheLeuSerGluThrAsnGlyValLeuSerGluValGlnAsnGlnGlnSerGlyProGluLeuMetLysProGlyAlaSerValLysMetSerCysArgThrSerGlyTyrThrThrPheThrAspTyrSerIleHisTrpValLysGlnSerHisGlyLysArgLeuGluTrpIleGlyGlyIleAsnAsnTyrAsnGlyAspThrTyrCysAsnGlnAsnPheLysGlyLysAlaThrLeuThrPheAsnLysAlaSerSerThrAlaTyrMetGluIleProArgLeuThrSerAspAspSerAlaValPheGlyCysThrArgGlyLysThrIleGlnAlaProPheAlaTyrTrpGlyGlnGlyThrLeuPheThrValSerAla

[0022] <210>4

[0023] <211>129

[0024] <212>PRT

[0025] <213>人工序列

[0026] <400>ABB1

[0027]

MetAspMetArgAlaProAlaGlnPheLeuGlyIleLeuLeuLeuTrpPheAspGlyAlaArgCysGluIleGlnMetThrGlnSerProSerSerMetSerAlaSerLeuGlyAspArgIleThrIleThrCysGlnAlaThrGlnAspIleValLysAsnLeuAsnAspTyrGlnGlnLysProGlyLysProProSerPheLeuIleHisTyrAlaThrGluLeuAlaGluGlyValProSerArgPheSerSerSerGlySerGlySerAspTyrSerLeuThrIleSerAsnLeuGluSerGluAspPheAlaAspTyrTyrCysLeuSerSerTyrAspPheProTyrThrPheGlyGlyGlyThrLysLeuGluIleAsn

[0028] <210>5

[0029] <211>138

[0030] <212>PRT

[0031] <213>人工序列

[0032] <400>ABB2

[0033]

MetGlyTrpSerTrpIlePheLeuPheLeuSerGluThrAlaGlyIleLeuSerGluValGlnLeuIleGlnSerGlyProGluLeuMetLysProGlyAlaSerValLysMetSerCysArgThrSerGlyTyrThrThrPheThrAspTyrSerIleHisTrpValLysGlnSerHisGlyLysArgLeuGluTrpIleIleTyrIleAsnProTyrIleGlyAspThrTyrCysAspGlnAsnPheLysGlyLysAlaThrLeuThrPheAsnLysAlaSerSerThrAlaTyrMetGluIleIleArgLeuThrSerAspAspSerAlaValTyrIleCysThrArgTrpLysThrIleGlnAlaProPheAlaTyrTrpGlyGlnGlyThrLeuValThrValSerAla

[0034] <210>6

[0035] <211>129

[0036] <212>PRT

[0037] <213>人工序列

[0038] <400>ABB2

[0039]

MetAspMetArgAlaProAlaGlnPheLeuGlyIleLeuLeuLeuTrpPheProGlyAlaArgCysGluIleGlnMetThrAlaSerProSerSerMetSerAlaSerLeuGlyAspArgIleThrIleThrCysGlnAlaThrGlnAspIleValLysAsnLeuAsnAlaTyrGlnGlnLeuProGlyLysProProSerPheLeuIleHisTyrAlaThrGluLeuAlaGluGlyValProSerArgPheSerGlySerGlySerGlySerAspTyrSerLeuThrIleSerAsnLeuGluSerGluAspPheAlaAspTyrTyrCysLeuGlnSerTyrLeuPheProTyrThrPheGlyGlyGlyThrLysLeuGluIleAsn

[0040] <210>7

[0041] <211>138

[0042] <212>PRT

[0043] <213>人工序列

[0044] <400>ABB3

[0045]

MetGlyTrpSerTrpIlePheLeuPheLeuSerGluThrAlaGlyValLeuSerTrpValGlnLeuGlnGlnSerGlyProGluLeuMetLysProTrpAlaSerValLysMetSerCysArgThrSerTrpTyrThrThrPheThrAspTyrSerIleHisTrpValLysGlnSerHisGlyLysArgLeuGluTrpIleGlyTyrIleAsnProTyrTrpGlyAspThrTyrCysAspGlnAsnPheLysGlyLysAlaThrTrpThrPheAsnLysAlaTrpSerThrAlaTyrMetGluIleProArgLeuThrSerAspAspSerTrpValTyrTyrCysThrArgTrpLysThrIleGlnAlaProPheAlaTyrTrpGlyGlnGlyThrLeuValThrValSerAla

[0046] <210>8

[0047] <211>129

[0048] <212>PRT

[0049] <213>人工序列

[0050] <400>ABB3

[0051]

MetAspMetArgAlaProAlaGlnPheLeuGlyIleLeuLeuLeuTrpPheProGlyAlaArgCysGluIleGlnSerThrGlnSerProSerSerMetSerAlaSerLeuGlyAspArgIleThrIleThrCysGlnAlaThrGlnAspIleValLysAsnLeuAsnTrpTyrGlnGlnLysProGlyLysProProSerPheLeuIleHisTyrAlaThrGluLeuAlaGluGlyValProSerArgPheSerGlyAspSerSerGlyAspAspTyrSerLeuThrIleSerAsnLeuGluSerGluAspPheAlaAspTyrTyrCysLeuGlnSerTyrAspPheProTyrThrPheGlyGlyGlyThrLysLeuGluIleAsn

[0052] <210>9

[0053] <211>138

[0054] <212>PRT

[0055] <213>人工序列

[0056] <400>ABB4

[0057]

MetGlyTrpSerTrpIlePheLeuPheLeuSerGluThrAlaGlyValProSerGluValGlnLeuGlnGlnSerGlyProGluLeuMetLysProGlyAlaSerValLysMetSerCysArgThrSerGlyTyrThrThrPheThrAspTyrSerIleHisTrpValLysGlnSerHisGlyLysArgLeuGluTrpIleGlyTyrIleAsnProTyrAsnGlyAspThrTyrCysAspGlnAsnPheLysGlyLysAlaThrLeuProPheAsnLysAlaSerProThrAlaTyrMetGluIleProArgLeuThrSerAspAspSerProValTyrTyrCysThrProTrpLysThrIleGlnAlaProPheAlaTyrTrpGlyGlnGlyProLeuValThrValSerAla

[0058] <210>10

[0059] <211>129

[0060] <212>PRT

[0061] <213>人工序列

[0062] <400>ABB4

[0063]

MetAspMetArgAlaProAlaGlnPheLeuGlyIleLeuLeuLeuTrpPheProGlyAlaArgCysGluIleGlnMetThrGlnSerProSerSerMetSerAlaSerLeuGlyAspArgIleThrIleThrCysGlnAlaThrGlnAspIleValLysAsnLeuAsnLeuTyrGlnGlnSerProGlyLysProProSerPheLeuIleHisTyrAlaSerGluLeuAlaGluGlyValProLeuArgPheSerGlySerGlySerGlySerAspTyrSerLeuThrIleSerAsnLeuGluSerGluAspPheAlaAspTyrTyrCysLeuGlnSerTyrAspPheProTyrThrPheGlyGlyGlyThrLysLeuGluIleAsn

[0064] <210>11

[0065] <211>138

[0066] <212>PRT

[0067] <213>人工序列

[0068] <400>ABB5

[0069]

MetGlyTrpSerTrpIlePheLeuPheLeuSerGluThrAlaGluValLeuSerGluValGlnLeuGlnGlnSerGlyProGluLeuMetLysGluGlyAlaSerValLysMetSerCysArgThrSerGlyTyrThrThrPheThrGluTyrSerIleHisTrpValLysGlnSerHisGlyLysArgLeuGluTrpIleGlyTyrIleAsnProTyrAsnGlyAspThrTyrCysAspGlnAsnPheLysGlyLysAlaThrLeuGluPheAsnLysAlaSerSerThrAlaTyrMetGluIleProArgLeuThrSerAspAspSerAlaValTyrTyrCysThrArgTrpGluThrIleGlnAlaProPheAlaTyrTrpGlyGlnGlyThrLeuValThrValSerAla

[0070] <210>12

[0071] <211>129

[0072] <212>PRT

[0073] <213>人工序列

[0074] <400>ABB5

[0075]

MetAspMetArgAlaProAlaGlnPheLeuGlyIleLeuLeuLeuTrpPheProGlyAlaArgCysGluIleGlnAlaThrGlnSerProSerSerMetSerAlaSerLeuGlyAspArgIleThrIleThrCysGlnAlaThrGlnAspIleValLysAsnLeuAsnTrpTyrGlnGlnLysProGlyLysProProSerPheLeuIleHisTyrAlaThrGluLeuAlaGluGlyValAlaSerArgPheSerGlySerGlySerGlySerAspTyrSerLeuThrIleSerAsnLeuGluSerGluAspPheAlaAspTyrTyrCysSerGlnSerTyrAspPheProTyrThrPheAlaGlyGlyThrLysLeuGluIleAsn

[0076] <210>13

[0077] <211>138

[0078] <212>PRT

[0079] <213>人工序列

[0080] <400>ABB6

[0081]

MetGlyTrpSerTrpIlePheLeuPheLeuSerGluThrCysGlyValLeuSerGluCysGlnLeuGlnGlnSerGlyProGluLeuMetLysProGlyAlaSerValLysMetSerCysArgThrSerGlyTyrThrThrPheThrAspTyrS

erIleHisTrpValLysGlnSerHisGlyLysArgLeuGluTrpIleCysTyrIleAsnCysTyrAsnGlyAspThr
TyrCysAspGlnAsnPheLysGlyLysAlaThrLeuThrPheAsnLysAlaSerSerThrAlaTyrMetGluIleCy
sArgLeuThrSerAspAspSerAlaCysTyrTyrCysThrArgTrpLysThrIleGlnAlaProPheAlaTyrTrpG
lyGlnGlyThrLeuValThrValSerAla

[0082] <210>14

[0083] <211>129

[0084] <212>PRT

[0085] <213>人工序列

[0086] <400>ABB6

[0087]

MetAspMetArgAlaProAlaGlnPheLeuGlyIleLeuLeuLeuTrpPheProGlyAlaArgCysGluIleGlnMe
tThrIleSerProSerSerMetSerAlaSerLeuGlyAspArgIleThrIleThrCysGlnAlaThrGlnAspIleV
alLysAsnLeuAsnTrpTyrGlnGlnLysProGlyLysIleProSerPheLeuIleHisTyrAlaThrGluLeuAla
GluGlyValProSerArgPheSerGlySerProSerGlySerAspTyrSerLeuThrIleSerAsnLeuGluSerGl
uAspPheAlaAspTyrTyrIleLeuGlnSerTyrAspPheProTyrThrPheGlyGlyGlyThrLysLeuGluIleA
sn

[0088] <210>15

[0089] <211>138

[0090] <212>PRT

[0091] <213>人工序列

[0092] <400>ABB7

[0093]

MetGlyTrpSerTrpIlePheLeuPheLeuSerGluThrAlaGlyValLeuGlyGluValGlnLeuGlnGlnSerGl
yProGluLeuMetLysProGlyAlaSerValLysMetGlyCysArgThrSerGlyTyrThrThrPheThrAspTyrS
erIleHisTrpValLysGlnSerHisGlyLysArgLeuGluTrpGlyGlyTyrIleAsnProTyrAsnGlyAspThr
TyrCysAspGlnAsnPheLysGlyLysAlaThrLeuThrPheAsnLysAlaSerGlyThrAlaTyrMetGluIlePr
oArgLeuThrSerAspAspSerAlaValTyrTyrCysThrArgTrpLysThrIleGlnAlaProPheAlaTyrTrpG
lyGlnGlyThrLeuValThrValSerAla

[0094] <210>16

[0095] <211>129

[0096] <212>PRT

[0097] <213>人工序列

[0098] <400>ABB7

[0099]

MetAspMetArgAlaProAlaGlnPheLeuGlyIleLeuLeuLeuTrpPheProGlyAlaArgCysGluIleAspMe
tThrGlnSerProSerSerMetSerAlaSerLeuGlyAspArgIleThrIleThrCysGlnAlaThrGlnAspIleV
alLysAsnLeuAsnTrpTyrGlnGlnLysProGlyLysProProSerPheLeuIleHisTyrAspThrGluLeuAla
GluAspValProSerArgPheSerSerSerGlySerGlySerAspTyrSerLeuThrIleSerAsnLeuGluSerGl
uAspPheAlaAspTyrTyrCysLeuGlnSerTyrAspPheProTyrThrPheGlyGlyGlyThrLysLeuGluIleA

sn

[0100] <210>17

[0101] <211>138

[0102] <212>PRT

[0103] <213>人工序列

[0104] <400>ABB8

[0105]

MetGlyTrpSerTrpIlePheLeuPheLeuSerGluThrAlaGlyValLeuSerGluValGlnLeuGlnArgSerGlyProGluLeuMetLysProGlyAlaSerValLysMetSerCysArgArgSerGlyTyrThrThrPheThrAspTyrSerIleHisTrpValLysGlnSerHisGlyLysArgLeuGluTrpIleGlyTyrIleAsnProTyrArgGlyAspThrTyrCysAspGlnAsnPheLysGlyLysAlaThrArgThrPheAsnLysAlaSerSerThrAlaTyrMetGluIleProArgLeuThrSerAspAspSerAlaArgTyrTyrCysThrArgTrpArgThrIleGlnAlaProPheAlaTyrTrpGlyGlnGlyThrLeuValThrValSerAla

[0106] <210>18

[0107] <211>129

[0108] <212>PRT

[0109] <213>人工序列

[0110] <400>ABB8

[0111]

MetAspMetArgAlaProAlaGlnPheLeuGlyIleLeuLeuLeuTrpPheAsnGlyAlaArgCysGluIleGlnMetThrGlnSerProSerSerMetSerAlaSerLeuGlyAspArgIleThrIleThrCysGlnAlaThrGlnAspIleValLysAsnLeuAsnIleTyrGlnGlnLysAsnGlyLysProProSerPheLeuIleHisTyrAlaThrGluLeuAlaGluGlyValProSerArgPheAsnGlySerGlySerGlySerAspTyrSerLeuThrIleSerAsnLeuGluSerAsnAspPheAlaAspTyrTyrCysLeuIleSerTyrAspPheProTyrThrPheGlyGlyGlyThrLysLeuGluIleA

sn

[0112] <210>19

[0113] <211>138

[0114] <212>PRT

[0115] <213>人工序列

[0116] <400>ABB9

[0117]

MetGlyTrpSerTrpIlePheLeuPheLeuSerGluThrTrpGlyValLeuSerGluValGlnLeuGlnGlnSerGlyProGluLeuMetLysProGlyAlaSerValLysMetSerCysArgThrSerGlyTyrThrThrPheThrAspTyrTrpIleHisTrpValLysGlnSerHisGlyLysArgLeuGluTrpIleGlyTyrIleAsnProTyrAsnGlyAspThrTyrCysAspGlnAsnPheLysGlyLysAlaThrLeuTrpPheAsnLysAlaSerSerThrAlaTyrMetGluTrpProArgLeuThrSerAspAspSerAlaValTyrTyrCysThrArgTrpLysThrIleGlnAlaProPheAlaTyrTrpGlyGlnGlyThrLeuValThrValSerAla

[0118] <210>20

[0119] <211>129

[0120] <212>PRT

[0121] <213>人工序列

[0122] <400>ABB9

[0123]

MetAspMetArgAlaProAlaGlnPheLeuGlyIleLeuLeuLeuTrpPheProGlyAlaArgCysGluIleGlnMetThrGlnSerProSerSerMetSerAlaSerLeuGlyAspArgIleThrIleThrCysGlnAlaLeuGlnAspIleValLysAsnLeuLeuTrpTyrGlnGlnLysProGlyLysProProSerPheLeuIleGlyTyrAlaThrGluLeuAlaGluGlyValProSerArgPheLeuGlySerGlyLeuGlySerAspTyrSerLeuThrIleSerAsnLeuGluSerGluAspPheAlaAspTyrTyrCysLeuGlnSerTyrAspPheProTyrThrPheGlyGlyGlyThrLysLeuGluIleAsn

[0124] <210>21

[0125] <211>138

[0126] <212>PRT

[0127] <213>人工序列

[0128] <400>ABB10

[0129]

MetGlyTrpSerTrpIlePheLeuPheLeuSerGluThrAlaGlyValLeuSerAlaValGlnLeuGlnGlnSerGlyProGluLeuMetLysProGlyAlaSerValLysMetSerCysAlaThrSerGlyTyrThrThrPheThrAspTyrSerIleHisTrpValLysGlnSerHisGlyLysArgLeuGluTrpIleGlyTyrIleAsnProAlaAsnGlyAspThrTyrCysAspGlnAsnPheLysGlyLysAlaThrLeuThrPheAsnLysAlaSerSerThrAlaTyrMetGluIleProArgLeuThrSerAspAspSerAlaSerTyrTyrCysThrArgTrpLysThrIleGlnAlaProPheAlaTyrTrpGlyGlnGlyThrLeuValThrValSerAla

[0130] <210>22

[0131] <211>129

[0132] <212>PRT

[0133] <213>人工序列

[0134] <400>ABB10

[0135]

MetAspMetArgAlaProAlaGlnPheLeuGlyIleLeuLeuLeuTrpPheProGlyAlaArgCysGluIleGlnMetGluGlnSerProSerSerMetSerAlaSerLeuGlyAspArgIleThrIleThrCysAsnAlaThrGlnAspIleValLysAsnLeuAsnTrpTyrGlnGlnLysProGlyLysProProSerPheLeuIleHisTyrAlaThrGluLeuAlaAsnGlyValProSerArgPheSerGluSerGlyGluGlySerAspTyrSerLeuThrIleSerAsnLeuGluSerGluAspPheAlaAspTyrTyrCysLeuGlnSerTyrAsnPheProTyrThrPheGlyGlyGlyThrLysLeuGluIleAsn

[0136] <210>23

[0137] <211>138

[0138] <212>PRT

[0139] <213>人工序列

[0140] <400>ABB11

[0141]

MetGlyTrpSerTrpIlePheLeuPheLeuSerGluThrAlaGlyValLeuSerGluValGlnGlyGlnGlnSerGlyProGluLeuMetLysProGlyAlaSerValLysMetSerCysArgThrSerGlyTyrThrThrPheThrAspTyrGlyIleHisTrpValLysGlnSerHisGlyLysArgLeuMetTrpIleGlyTyrIleAsnProTyrAsnGlyAspThrTyrCysAspGlnAsnPheLysGlyLysAlaThrLeuThrPheAsnLysAlaSerSerThrAlaTyrMetGluIleProArgLeuThrSerAspAspSerAlaValTyrMetCysThrArgTrpLysThrIleGlnAlaProPheAlaTyrTrpGlyGlnGlyThrLeuValThrValSerAla

[0142] <210>24

[0143] <211>129

[0144] <212>PRT

[0145] <213>人工序列

[0146] <400>ABB11

[0147]

MetAspMetArgAlaProAlaGlnPheLeuGlyIleLeuGlyLeuTrpPheProGlyAlaArgCysGluIleGlnMetProGlnSerProSerSerMetSerAlaSerLeuGlyAspArgIleThrIleThrCysGlnGlyThrGlnAspIleValLysAsnLeuAsnTrpTyrGlnGlnLysProGlyLysProProSerPheLeuIleHisTyrAlaThrGluLeuAlaGluGlyValProSerArgPheSerGlySerGlySerGlySerAspTyrSerLeuThrIleSerAsnLeuGluSerGluAspPheAlaAspTyrTyrCysProGlnSerTyrAspPheProTyrThrPheGlyGlyGlyThrLysLeuGluIleAsn

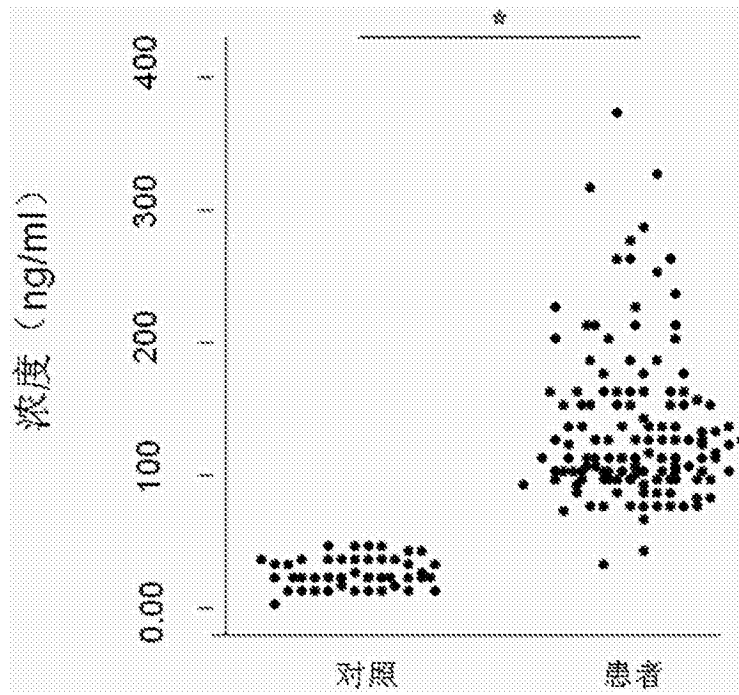


图1

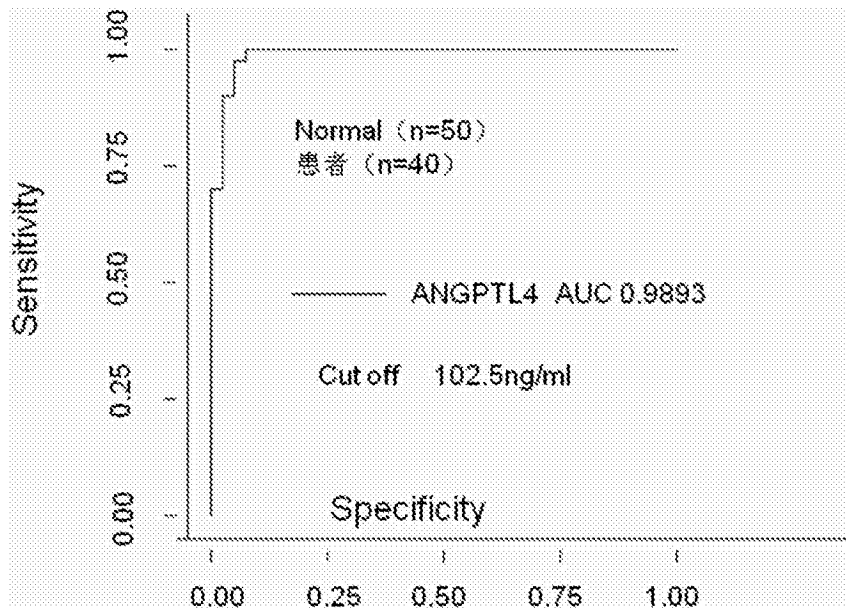


图2