



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112679614 B

(45) 授权公告日 2022.08.16

(21) 申请号 202110054251.8
 (22) 申请日 2021.01.15
 (65) 同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 112679614 A
 (43) 申请公布日 2021.04.20
 (73) 专利权人 广东安普泽生物医药股份有限公司
 地址 510730 广东省广州市黄埔区金中路
 23号自编一栋办公区303房
 (72) 发明人 张丽 林长征 何婉玲 汪波
 王笑非
 (74) 专利代理机构 广州新诺专利商标事务所有
 限公司 44100
 专利代理师 刘婉

(51) Int.Cl.
 C07K 16/42 (2006.01)
 C12N 15/13 (2006.01)
 G01N 33/577 (2006.01)
 (56) 对比文件
 CN 105385694 A, 2016.03.09
 CN 111808198 A, 2020.10.23
 CN 109912714 A, 2019.06.21
 US 2010115639 A1, 2010.05.06
 审查员 段珊

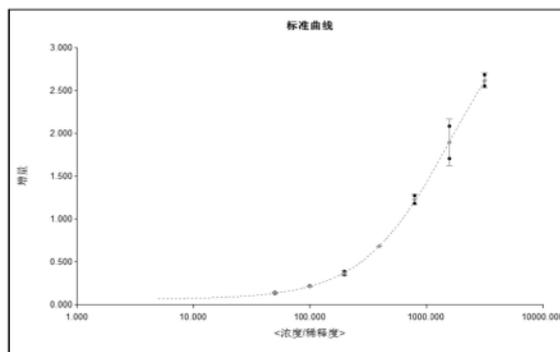
权利要求书1页 说明书5页
 序列表3页 附图1页

(54) 发明名称

用于特异性结合RANKL靶向治疗药物的抗体及其用途

(57) 摘要

本发明提供了一种特异性结合RANKL靶向治疗药物的抗体,所述抗体由2条相同的重链和2条相同的轻链组成,其中重链的可变区具有三个抗原决定簇区域,所述重链的可变区的三个抗原决定簇区域的氨基酸序列如SEQ ID NO.3、4、5所示;所述轻链的可变区具有三个抗原决定簇区域,所述轻链的可变区的三个抗原决定簇区域的氨基酸序列自如SEQ IDNO.6、7、8所示。本发明的抗体能够与地舒单抗特异性结合,从而有效、准确地定性、定量检测血清中的地舒单抗。



1. 一种特异性结合RANKL靶向治疗药物的抗体,所述抗体由2条相同的重链和2条相同的轻链组成,其特征在于,所述重链的可变区具有三个抗原决定簇区域,所述重链的可变区的三个抗原决定簇区域的氨基酸序列依次如SEQ ID NO.3、4、5所示;所述轻链的可变区具有三个抗原决定簇区域,所述轻链的可变区的三个抗原决定簇区域的氨基酸序列依次如SEQ ID NO.6、7、8所示;所述RANKL靶向治疗药物是地舒单抗。

2. 根据权利要求1所述的抗体,其特征在于,所述重链的可变区的氨基酸序列如SEQ ID NO.1所示,所述轻链的可变区的氨基酸序列如SEQ ID NO.2所示。

3. 一种试剂盒,其含有根据权利要求1或2所述的抗体。

4. 一种核酸分子,其编码根据权利要求1或2所述的抗体。

5. 一种载体,其含有根据权利要求4所述的核酸分子。

6. 根据权利要求1或2所述的抗体用于制备检测RANKL靶向治疗药物的抗药抗体的分子诊断试剂的用途,所述RANKL靶向治疗药物是地舒单抗。

用于特异性结合RANKL靶向治疗药物的抗体及其用途

技术领域

[0001] 本发明属于生物化学领域,具体涉及一种用于特异性结合RANKL靶向治疗药物(如地舒单抗和/或其类似物)的抗体、含有该抗体的试剂盒、编码该抗体的核苷酸序列、含有该核苷酸序列的载体、用于制备特异性结合RANKL靶向治疗药物的抗药抗体的检测试剂的用途、以及用于检测RANKL靶向治疗药物的抗药抗体的方法。

背景技术

[0002] 地舒单抗(Denosumab)是美国安进(Amgen)公司生产的用于抗骨质疏松和抗骨癌转移的单克隆抗体,该抗体可以特异性结合核因子- κ B受体活化因子配体(Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand,RANKL),从而阻断RANKL与其膜受体RANK的结合,阻断RANKL-RANK在破骨细胞中的信号转导活化信号。

[0003] 地舒单抗在用药过程中可能诱发一定程度的抗药性抗体(ADA),这些抗体可能是无害的、降低药效的、降低药物半衰期的、或危及生命的。FDA(美国食品和药物管理局)和EMA(欧洲药品管理局)都建议并提供指导,在早期和晚期临床试验期间对治疗蛋白产品进行免疫原性试验,以了解ADA对给定药物的影响。ADA的评估和表征是评估生物药物安全性的重要方面。目前最流行的ADA检测方法是基于MSD电化学发光的桥接分析,它提供了稳健和敏感的分析方案,但操作复杂,且不够灵敏。

发明内容

[0004] 本发明的目的在于针对以上要解决的技术问题,提供一种能够与RANKL靶向治疗药物特异性结合、从而有效并准确检出血清中存在的RANKL靶向治疗药物的抗药抗体。

[0005] 为实现上述目的,本发明提供了一种特异性结合RANKL靶向治疗药物的抗体,所述抗体由2条相同的重链和2条相同的轻链组成,所述重链的可变区具有三个抗原决定簇区域,所述重链的可变区的三个抗原决定簇区域的氨基酸序列如SEQ ID NO.3、4、5所示;所述轻链的可变区具有三个抗原决定簇区域,所述轻链的可变区的三个抗原决定簇区域的氨基酸序列如SEQ ID NO.6、7、8所示。

[0006] 优选地,所述RANKL靶向治疗药物包括但不限于地舒单抗,优选是地舒单抗或其类似物。

[0007] 所述抗体优选是通过小鼠免疫方法得到的鼠源单克隆抗体。

[0008] 作为一种优选的实施方案,所述重链的可变区的氨基酸序列如SEQ ID NO.1所示,所述轻链的可变区的氨基酸序列如SEQ ID NO.2所示。

[0009] 本发明还提供了一种试剂盒,其含有所述抗体。优选地,该试剂盒还包括洗涤液、显色液和终止液。

[0010] 本发明还提供了编码所述抗体的核苷酸序列。

[0011] 本发明还提供了包含所述载体、用于表达所述抗体的宿主细胞。

[0012] 另一方面,本发明还提供了所述抗体用于制备检测RANKL靶向治疗药物的抗药抗

体的分子诊断试剂的用途。

[0013] 另一方面,本发明还提供了一种用于检测RANKL靶向治疗药物的抗药抗体的方法,特别是检测血清中存在的RANKL靶向治疗药物的抗药抗体的方法,其采用所述的抗体作为标准品。

[0014] 优选地,根据所述方法,检测浓度的灵敏度为50ng/ml,检测上限为3200ng/ml。

[0015] 将本发明的抗体作为标准品,能够有效、准确地检测血清中存在的RANKL靶向治疗药物的抗药抗体。

附图说明

[0016] 图1是本发明的抗地舒单抗与地舒单抗的结合曲线,示出了两者的结合力 EC_{50} 常数。

[0017] 图2是OD值拟合标准曲线代表图。

具体实施方式

[0018] 为更好地说明本发明的目的、技术方案和优点,下面将结合具体实施例对本发明作进一步说明,本发明的优点和特点将会随着描述而更为清楚。值得注意的是,出于简要清楚的目的,以下实施例中对一些常规的技术操作步骤、试剂、仪器并未进行细致的描述,但应理解,如未特别说明,这些常规技术操作步骤、试剂、仪器对本领域普通技术人员而言是显而易见的。

[0019] 本发明所述的“RANKL靶向治疗药物”是指以对RANKL具有靶向阻断作用的药物,包括但不限于单克隆抗体、含有单克隆抗体作为活性成分的药物制剂、融合蛋白、反义核苷酸、激酶抑制剂、化合物、中药提取物、中药复方提取物、或其组合。更优选地,所述RANKL靶向治疗药物包括但不限于地舒单抗。以下实施例以地舒单抗(Denosumab)为例进行说明,靶向结合地舒单抗的抗体可称为“抗地舒单抗”。

[0020] 本发明的抗地舒单抗(靶向结合地舒单抗的抗体)的制备方法

[0021] 将地舒单抗与弗氏完全佐剂(Freund's Adjuvant Complete, CFA)以1:1的体积比混合以制备免疫原,对Balb/c小鼠进行第一次皮下注射免疫,按30 μ L每个注射点,共8个注射点,240 μ L/鼠。14天后,将地舒单抗与不完全佐剂(Freund's Adjuvant Incomplete, IFA)按1:1体积比混合以制备免疫原,并对Balb/c小鼠进行第二次皮下注射免疫,按30 μ L每个注射点,共8个注射点,240 μ L/鼠。10天后,将地舒单抗与不完全佐剂IFA按1:1体积比混合以制备免疫原,并对Balb/c小鼠进行第三次皮下注射免疫,按30 μ L每个注射点,共8个注射点,240 μ L/鼠。共进行第三次皮下免疫后,检测小鼠尾血滴度。

[0022] 对符合条件的小鼠颈椎脱臼法处死后,取脾细胞与SP 2/0细胞融合并种植于10个96孔板中,在选择培养基中培养为单克隆细胞株后挑克隆,对挑取的克隆进行结合活性检测。使用地舒单抗包被酶标板(5 μ g/mL),每孔加入50 μ L,4 $^{\circ}$ C过夜反应。使用PBS溶液洗板3次,使用5% milk-PBS在室温封闭1h;然后使用PBS溶液洗板1次。单克隆细胞上清与含10 μ g/ml人IgG的5% milk-PBS以1:1体积比混合,室温反应1h后加入孔中,室温反应1h。然后使用PBS溶液洗板3次,拍干后,加入1:8000稀释的HRP标记的山羊抗小鼠Fc二抗,室温反应1h。PBS溶液洗板5次后,拍干,加入TMB反应底物,避光,室温条件下反应5min;然后加入50 μ L终

止液,混匀后在酶标仪上读取OD450值。得到本发明的抗地舒单抗阳性克隆(OD值为2.638)。

[0023] 经检测,本发明的抗地舒单抗为鼠源完整抗体(IgG),包括两条相同重链和两条相同轻链。其中,重链的可变区和轻链的可变区均由3个抗原互补决定簇区域(CDR)和4个框架区(Framework)构成。重链的可变区和轻链的可变区的抗原互补决定簇区域决定了抗体对抗原的结合特异性。重链的恒定区和轻链的恒定区的氨基酸序列通常不影响抗体对抗原的结合特异性。

[0024] 本发明的抗地舒单抗的重链可变区的氨基酸序列可以是如SEQ ID NO.1所示,其中重链可变区的3个抗原互补决定簇区域的氨基酸序列如H_CDR1(SEQ ID NO.3)、H_CDR2(SEQ ID NO.4)、H_CDR3(SEQ ID NO.5)所示。

[0025] 本发明的抗地舒单抗的轻链可变区的氨基酸序列可以是如SEQ ID NO.2所示,其中轻链可变区的3个抗原互补决定簇区域的氨基酸序列如L_CDR1(SEQ ID NO.6)、L_CDR2(SEQ ID NO.7)、L_CDR3(SEQ ID NO.8)所示。

[0026] 重链可变区的氨基酸序列可以与轻链可变区的氨基酸序列进行组合,以构建成包含2个重链和2个轻链的抗体。下面以这个抗体为例,说明其应用,但应理解,本发明所涉及的抗体不限于这些个具体实施例。

[0027] 可通过商业机构或已知方法检测本发明的抗地舒单抗的氨基酸序列。

[0028] 实施例1:抗地舒单抗对地舒单抗的结合力检测

[0029] 用ELISA的方法检测本发明的抗地舒单抗抗体对地舒单抗的结合力。

[0030] 首先将地舒单抗用pH9.6的碳酸钠缓冲液(CBS,pH9.6)稀释成2 μ g/mL,50 μ L/孔接种至酶标板中,37 $^{\circ}$ C孵育2h。孵育完成后,用PBST(磷酸盐缓冲液(PBS)+Tween-20)洗板3次,300 μ L/孔。每孔加入5%BSA,100 μ L/孔,于37 $^{\circ}$ C孵育60min。孵育完成后,用PBST洗板3次,300 μ L/孔。设置BSA(牛血清白蛋白)为阴性对照,本发明的抗地舒单抗为待检验组并按照1000.00、333.33、111.11、37.04、12.35、4.12、1.37、0.46、0.152、0.051、0.017ng/ml浓度梯度、50 μ L/孔与前述酶标板包被的地舒单抗孵育,37 $^{\circ}$ C,震荡孵育60min。孵育完成后,用PBST洗板3次,300 μ L/孔。每孔加入HRP(辣根过氧化物酶)标记的商品化抗鼠抗体(Jackson,#115-035-062),50 μ L/孔,37 $^{\circ}$ C,震荡孵育60min。孵育完成后,用PBST洗板5次,300 μ L/孔。每孔加入100 μ L TMB显色液进行显色反应,孵育时间3-5min。显色达到预定终点后,加入反应终止液(1mol/L硫酸溶液)50 μ L。将96孔板用酶标仪检测450nm、参考波长650nm吸光值(OD)。

[0031] 本发明的抗地舒单抗与地舒单抗的结合曲线如图1所示,示出了本发明的抗地舒单抗与地舒单抗的结合力 EC_{50} 常数。如图1所示,本发明的抗地舒单抗与地舒单抗的结合力 EC_{50} 为2.5ng/ml。

[0032] 实施例2:以本发明的抗地舒单抗为标准品建立血清中抗地舒单抗(即地舒单抗的抗药抗体)的检测方法

[0033] 此实施例采用标准曲线法检测标准品的响应值,计算各标准品的精密度、曲线重复性及方法的灵敏度、耐药性。

[0034] 将本发明的抗地舒单抗用空白食蟹猴血清分别稀释为3200、1600、800、400、200、100、50和0ng/ml作为标准品,将上述标准品再使用10%牛血清PBS溶液作为稀释液稀释40倍后按照2复孔的设计加入到地舒单抗包被的酶标板中,37 $^{\circ}$ C、200rpm震荡温育60min。孵育完成后,用PBST洗板3次,350 μ L/孔。然后加入HRP标记的地舒单抗,100 μ L/孔,37 $^{\circ}$ C、200rpm

震荡温育60min。孵育完成后,用PBST洗板3次,350 μ L/孔。每孔分别加入50 μ L显色液A (Abmax,Cat.SI1003,Lot#600226)和50 μ L显色液B (Abmax,Cat.SI1004,Lot#600227)进行显色反应,25 $^{\circ}$ C暗处显色10min。加入反应终止液1mol/L硫酸溶液50 μ L,轻微混匀。选择酶标仪检测波长450nm,参考波长630nm,测定各孔吸光值(OD值)。

[0035] 以标准品理论浓度与对应OD_{450-650nm}值进行四参数拟合,得到标准曲线及其各参数,见图2。

[0036] 标准曲线的公式如下:

$$[0037] \quad Y = (A - D) / (1 + (X/C)^B) + D$$

[0038] 其中,A为0.0664,B为1.14,X代表药物浓度,C为1.64e+03,D为3.81,曲线的拟合效率R²为1。

[0039] 计算各标准品批内精密度、拟合曲线重复性及方法的灵敏度(LOD),见表1。表1中, CV指变异系数(coefficient of variation)。

[0040] 表1:各标准品批内精密度、拟合曲线重复性及方法的灵敏度(LOD)

[0041]

	标准品 ng/mL								R ²	Cut Point	LOD
	3200	1600	800	400	200	100	50	0			
分析批 1	3.924	2.527	1.436	0.811	0.419	0.281	0.197	0.103	0.9995	0.1180	<50ng/ml
	3.985	2.667	1.457	0.855	0.413	0.283	0.161	0.094			
平均	3.9545	2.597	1.4465	0.833	0.416	0.282	0.179	0.0985			
CV	1.09%	3.81%	1.03%	3.74%	1.02%	0.50%	14.22%	6.46%			
分析批 2	3.553	2.131	1.065	0.555	0.361	0.238	0.138	0.079	0.9987	0.0800	<50ng/ml
	3.366	2.126	1.1	0.567	0.367	0.243	0.159	0.08			
平均	3.4595	2.1285	1.0825	0.561	0.364	0.2405	0.1485	0.0795			
CV	3.82%	0.17%	2.29%	1.51%	1.17%	1.47%	10.00%	0.89%			
分析批 3	3.962	3.067	1.47	0.889	0.516	0.296	0.268	0.19	0.9940	0.2094	<50ng/ml
	4.002	2.833	1.417	0.856	0.517	0.305	0.267	0.197			
平均	3.982	2.95	1.4435	0.8725	0.5165	0.3005	0.2675	0.1935			
CV	0.71%	5.61%	2.6%	2.67%	0.14%	2.12%	0.26%	2.56%			
分析批 4	4.015	2.913	1.68	0.835	0.571	0.326	0.175	0.113	0.9962	0.1367	<50ng/ml
	4.239	3.319	1.804	0.987	0.607	0.36	0.215	0.122			
平均	4.127	3.152	1.742	0.911	0.589	0.343	0.195	0.1175			
CV	3.84%	10.72%	5.03%	11.8%	4.32%	7.01%	14.50%	5.42%			
分析批 5	3.318	2.011	1.141	0.583	0.321	0.198	0.151	0.08	0.9988	0.0955	<50ng/ml
	3.45	2.277	1.039	0.636	0.38	0.216	0.14	0.07			
平均	3.384	2.144	1.09	0.6095	0.3505	0.207	0.1455	0.075			
CV	2.76%	8.77%	6.62%	6.15%	11.9%	6.15%	5.35%	9.43%			
分析批 6	3.503	2.048	1.105	0.624	0.366	0.283	0.181	0.111	0.9997	0.1123	<50ng/ml
	3.406	2.051	1.182	0.609	0.416	0.253	0.164	0.112			
平均	3.4545	2.0495	1.1435	0.6165	0.391	0.268	0.1725	0.1115			
CV	1.99%	0.1%	4.76%	1.72%	9.04%	7.92%	6.97%	0.63%			

[0042] 耐药性及特异性验证:检测在灵敏度100ng/mL的条件下检测方法对抗体药物地舒单抗的耐受程度,以及在检测基质中检测方法的特异性。如表2所示,在灵敏度100ng/mL的条件下检测方法对抗体药地舒单抗的耐药性为1200 μ g/mL,加1200 μ g/mL的地舒单抗进行竞争,三个QC样品的OD值均降至NC水平,检测方法的特异性良好。

[0043] 表2:耐药性及特异性验证

标曲 ng/mL			100ng/mL 耐药性 加药			特异性			
3200	3.503	3.406	4800 μ g/mL	0.091	0.096	不加药	QC1(1:800)	1.818	1.952
1600	2.048	2.051	2400 μ g/mL	0.105	0.099		QC2(1:1600)	1.056	1.050
800	1.105	1.182	1200 μ g/mL	0.161	0.126		QC3(1:12800)	0.200	0.193
400	0.624	0.609	600 μ g/mL	0.149	0.136	加药 1200 μ g/mL	QC1(1:800)	0.150	0.138
200	0.366	0.416	300 μ g/mL	0.170	0.150		QC2(1:1600)	0.119	0.117
100	0.283	0.253	150 μ g/mL	0.156	0.162		QC3(1:12800)	0.115	0.102
50	0.181	0.164	75 μ g/mL	0.214	0.218		备注: QC 是药物免疫猴获得抗地舒抗体血清		
NC	0.111	0.112	不加药	0.245	0.263		体血清		

[0045] 选择性验证:对20个个体的空白基质进行选择测试,结果见表3。90%样本抑制率小于25%,抑制率良好,个体选择合格。

[0046] 表3:选择性测试

编号	不加药 OD		加药 OD		抑制率	编号	不加药 OD		加药 OD		抑制率
1#	0.206	0.186	0.134	0.133	32%	11#	0.155	0.131	0.120	0.139	9%
2#	0.511	0.523	0.42	0.441	17%	12#	0.177	0.168	0.162	0.185	0%
3#	0.091	0.086	0.084	0.087	4%	13#	0.108	0.098	0.097	0.111	-1%
4#	0.074	0.073	0.077	0.068	1%	14#	0.152	0.146	0.252	0.178	-20%
5#	0.074	0.074	0.079	0.072	-2%	15#	0.119	0.111	0.118	0.132	-9%
6#	0.065	0.072	0.063	0.065	7%	16#	0.104	0.099	0.101	0.104	-1%
7#	0.083	0.092	0.084	0.088	2%	17#	0.140	0.125	0.143	0.126	-2%
8#	0.133	0.134	0.111	0.119	14%	18#	0.119	0.122	0.110	0.107	10%
9#	0.549	0.492	0.114	0.092	80%	19#	0.086	0.090	0.078	0.081	10%
10#	0.158	0.127	0.129	0.146	3%	20#	0.089	0.080	0.077	0.143	9%

[0048] 抑制率 = 1 - 加药OD均值 / 未加药OD均值 * 100%。

[0049] 由此可见,采用本发明的抗体作为标准品,能够有效、准确地检测血清中存在的RANKL靶向治疗药物的抗药抗体。

[0050] 以上实施例仅是范例性的,并不对本发明的范围构成任何限制。本领域技术人员应该理解的是,在不偏离本发明的精神和范围下可以对本发明技术方案的细节和形式进行修改或替换,但这些修改和替换均落入本发明的保护范围内。

[0001] 序列表

[0002] <110> 广东安普泽生物医药股份有限公司

[0003] <120> 用于特异性结合RANKL靶向治疗药物的抗体及其用途

[0004] <160> 8

[0005] <170> SIPOSequenceListing 1.0

[0006] <210> 1

[0007] <211> 119

[0008] <212> PRT

[0009] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0010] <400> 1

[0011] Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

[0012] 1 5 10 15

[0013] Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly His Thr Phe Thr Glu Tyr

[0014] 20 25 30

[0015] Ile Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

[0016] 35 40 45

[0017] Gly Gly Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Asn Phe

[0018] 50 55 60

[0019] Lys Gly Lys Ala Ser Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

[0020] 65 70 75 80

[0021] Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

[0022] 85 90 95

[0023] Ala Arg Glu Gly Tyr Asp Pro Leu Tyr Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly

[0024] 100 105 110

[0025] Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

[0026] 115

[0027] <210> 2

[0028] <211> 106

[0029] <212> PRT

[0030] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0031] <400> 2

[0032] Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly

[0033] 1 5 10 15

[0034] Glu Arg Val Thr Tyr His Leu Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr

[0035] 20 25 30

[0036] Leu Ser Trp Phe His Gln Lys Pro Gly Lys Phe Pro Lys Thr Leu Ile

[0037] 35 40 45

[0038] Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

[0039]	50	55	60
[0040]	Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr		
[0041]	65	70	75 80
[0042]	Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Leu Tyr Thr		
[0043]		85	90 95
[0044]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
[0045]		100	105
[0046]	<210> 3		
[0047]	<211> 7		
[0048]	<212> PRT		
[0049]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[0050]	<400> 3		
[0051]	Gly His Thr Phe Thr Glu Tyr		
[0052]	1	5	
[0053]	<210> 4		
[0054]	<211> 8		
[0055]	<212> PRT		
[0056]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[0057]	<400> 4		
[0058]	Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr		
[0059]	1	5	
[0060]	<210> 5		
[0061]	<211> 12		
[0062]	<212> PRT		
[0063]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[0064]	<400> 5		
[0065]	Ala Arg Glu Gly Tyr Asp Pro Leu Tyr Phe Asp Ser		
[0066]	1	5	10
[0067]	<210> 6		
[0068]	<211> 6		
[0069]	<212> PRT		
[0070]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[0071]	<400> 6		
[0072]	Gln Asp Ile Asn Ser Tyr		
[0073]	1	5	
[0074]	<210> 7		
[0075]	<211> 3		
[0076]	<212> PRT		
[0077]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		

-
- [0078] <400> 7
[0079] Arg Ala Asn
[0080] 1
[0081] <210> 8
[0082] <211> 8
[0083] <212> PRT
[0084] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0085] <400> 8
[0086] Leu Gln Tyr Asp Glu Leu Tyr Thr
[0087] 1 5

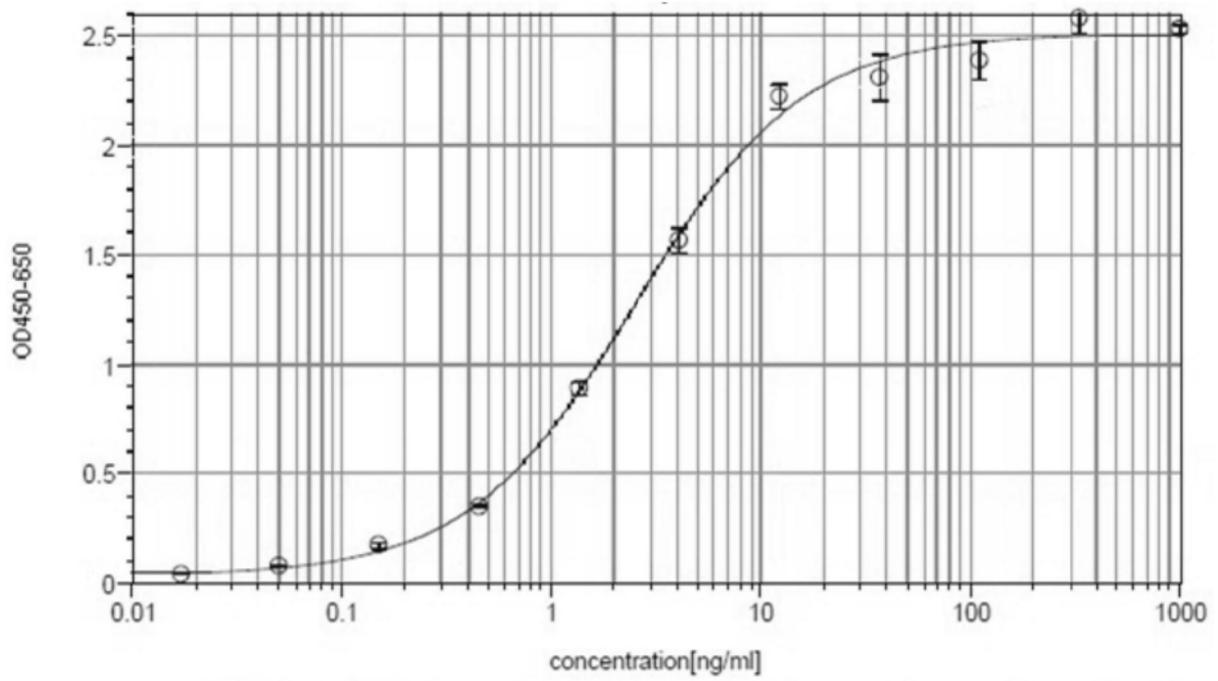


图1

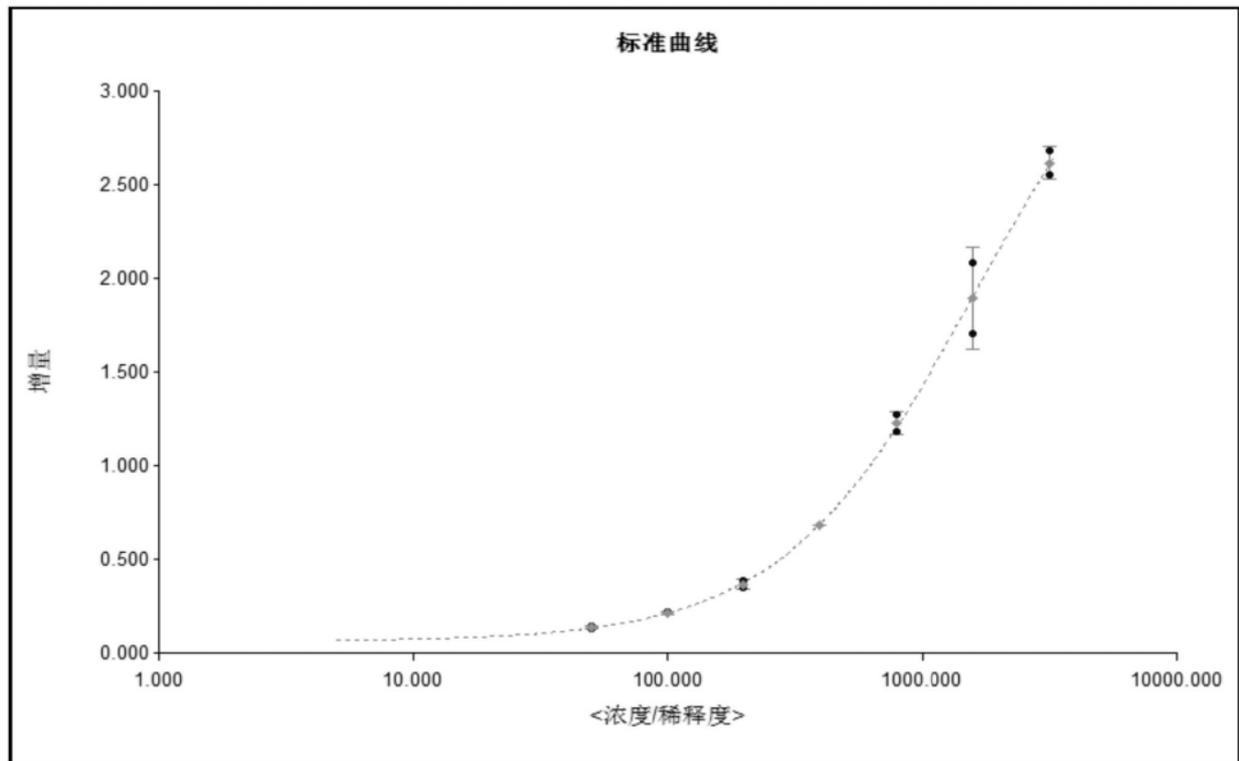


图2