



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102351954 B

(45) 授权公告日 2013. 12. 18

(21) 申请号 201110327873. X

(22) 申请日 2011. 10. 26

(73) 专利权人 陕西巨子生物技术有限公司  
地址 710065 陕西省西安市高新区唐延路旺  
座现代城 B 座 2201 室

(72) 发明人 范代娣 马晓轩 严建亚 张兵

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所  
11105

代理人 封新琴

(56) 对比文件

CN 1371919 A, 2002. 10. 02, 权利要求项  
1-3.

US 20040115771 A1, 2004. 06. 17, 全文.

审查员 方晓云

(51) Int. Cl.

C07K 14/78 (2006. 01)

C12N 15/12 (2006. 01)

C12N 15/63 (2006. 01)

C12N 1/15 (2006. 01)

C12N 1/19 (2006. 01)

C12N 1/21 (2006. 01)

A61K 8/65 (2006. 01)

A61L 15/32 (2006. 01)

A61Q 19/00 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书8页

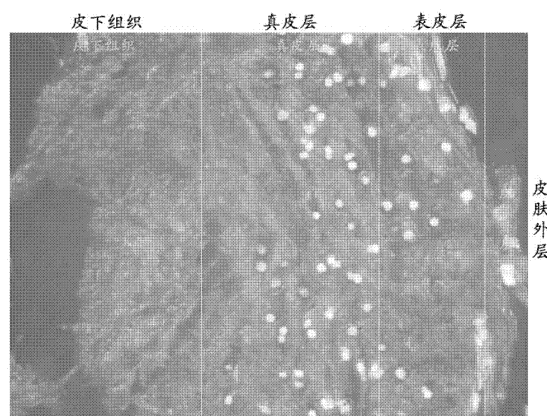
序列表4页 附图2页

(54) 发明名称

重组胶原蛋白

(57) 摘要

本发明涉及重组胶原蛋白,其由SEQ ID NO :1  
所示的氨基酸序列组成。本发明还涉及包含该重  
组胶原蛋白的敷料,特别是面膜巾。



1. 一种敷料在美容中的用途,该敷料为胶原蛋白液,其包含相对于敷料总量 100 重量份为 0.1 ~ 1 重量份的重组胶原蛋白,所述重组胶原蛋白由 SEQ ID NO:1 所示的氨基酸序列组成。

2. 根据权利要求 1 所述的用途,其中,所述胶原蛋白液中包含防腐剂,所述防腐剂为选自咪唑烷基脲、双咪唑烷基脲、山梨酸钾、苯甲酸钠、尼泊金甲酯、尼泊金乙酯、尼泊金丙酯或尼泊金丁酯中的一种或几种,且其重量为所述胶原蛋白液总重量的十万分之一至万分之五。

3. 根据权利要求 1 所述的用途,其中,所述胶原蛋白液中包含具有防腐作用的非防腐剂类物质,所述具有防腐作用的非防腐剂类物质为选自丙二醇、丁二醇、戊二醇、己二醇或辛二醇中的一种或几种,且其重量为所述胶原蛋白液总重量的千分之一至百分之八。

## 重组胶原蛋白

### 技术领域

[0001] 本发明涉及重组胶原蛋白及其用途。

### 背景技术

[0002] 胶原蛋白又称胶原,是支持和保护机体的结缔组织的重要蛋白质组分,也是很多脊椎和无脊椎动物体内含量最丰富的结构蛋白质,它使骨、腱、软骨和皮肤具有机械强度。胶原蛋白是哺乳动物体内含量最多的蛋白质之一,约占机体总蛋白的 20%-30%,主要存在于皮肤、骨骼、肌腱、软组织等中。其中,皮肤细胞外基质中约 70%-80% 为胶原蛋白。胶原蛋白具有良好的生物相容性,因此,能够应用于医疗或美容领域。

[0003] 传统上,用牛、猪、羊等动物的骨或皮制成明胶(胶原蛋白),作为食品、化妆品及其他轻工业产品的原材料。

[0004] 对于明胶等传统的胶原蛋白而言,虽然其生物相容性好,但由于其透皮吸收性能不好,因此,一般认为胶原蛋白的美容效果还有待提高,特别是其对真皮层的滋养效果十分有限。

### 发明内容

[0005] 本发明人针对上述问题进行了深入研究,发现由 SEQ ID NO:1 的氨基酸序列组成的重组胶原蛋白具有显著优于传统胶原蛋白的透皮吸收性能,从而包含该重组胶原蛋白的敷料具有显著优异的医疗或美容效果。本发明人基于上述认识完成了本发明。

[0006] 即,本发明提供:

[0007] 1. 一种重组胶原蛋白(简称本发明的重组胶原蛋白),其由 SEQ ID NO:1 所示的氨基酸序列组成。

[0008] 2. 编码项 1 所述的重组胶原蛋白的核酸。

[0009] 3. 导入了项 2 所述的核酸的载体。

[0010] 4. 用项 3 的载体转化宿主细胞而得到的转化体。

[0011] 5. 一种敷料,其包含胶原蛋白,优选包含医疗或美容有效量的胶原蛋白。

[0012] 6. 根据项 5 所述的敷料,其中,所述胶原蛋白是重组胶原蛋白。

[0013] 7. 根据项 6 所述的敷料,其中,所述重组胶原蛋白由 SEQ ID NO:1 所示的氨基酸序列组成。

[0014] 8. 根据项 5 所述的敷料,其中,该敷料是胶原蛋白液。

[0015] 9. 根据项 8 所述的敷料,其中,所述胶原蛋白液中包含防腐剂或具有防腐作用的非防腐剂类物质;

[0016] 优选地,所述防腐剂为选自咪唑烷基脲、双咪唑烷基脲、山梨酸钾、苯甲酸钠、尼泊金甲酯、尼泊金乙酯、尼泊金丙酯或尼泊金丁酯中的一种或几种,重量优选为所述胶原蛋白液总重量的十万分之一至万分之五;

[0017] 优选地,所述非防腐剂类物质为选自丙二醇、丁二醇、戊二醇、己二醇或辛二醇中

的一种或几种,重量优选为所述胶原蛋白液总重量的千分之一至百分之八。

[0018] 10. 根据项 5 ~ 9 中任一项所述的敷料,其用于医疗或美容。

[0019] 11. 一种面膜巾,其包含基体材料和浸渍于该基体材料中的敷料,其中,所述敷料是项 5 ~ 10 中任一项所述的敷料。

[0020] 12. 一种面膜巾套件,其包含:

[0021] 包装容器,和

[0022] 基体材料,该基体材料置于所述包装容器中,且其中浸渍有项 5 ~ 10 中任一项所述的敷料。

[0023] 13. 一种面膜巾套件,其包含:

[0024] 包装容器,和

[0025] 基体材料;

[0026] 其中,所述包装容器中装有项 5 ~ 10 中任一项所述的敷料,而所述基体材料的至少一部分或全部浸泡在所述敷料中。

[0027] 14. 胶原蛋白在制备敷料中的用途。

[0028] 15. 根据项 14 所述的用途,其中,所述胶原蛋白是重组胶原蛋白。

[0029] 16. 根据项 15 所述的用途,其中,所述重组胶原蛋白由 SEQ ID NO:1 所示的氨基酸序列组成。

[0030] 17. 根据项 14 所述的用途,其中,该敷料是胶原蛋白液。

[0031] 18. 根据项 14 ~ 17 中任一项所述的用途,其中,所述敷料用于医疗或美容。

[0032] 使用包含本发明的重组胶原蛋白的敷料能够实现显著优于任何传统胶原蛋白的医疗或美容效果。

#### 附图说明

[0033] 图 1 小鼠皮肤涂抹荧光标记明胶溶液 4h 后冰冻切片荧光显微镜观察照片。

[0034] 图 2 小鼠皮肤涂抹荧光标记明胶溶液 8h 后冰冻切片荧光显微镜观察照片。

[0035] 图 3 小鼠皮肤涂抹荧光标记类人胶原蛋白溶液 4h 后冰冻切片荧光显微镜观察照片。

[0036] 图 4 小鼠皮肤涂抹荧光标记类人胶原蛋白溶液 8h 后冰冻切片荧光显微镜观察照片。

[0037] 发明的具体实施方式

[0038] 本说明书中提及的科技术语具有与本领域技术人员通常理解的含义相同的含义,如有冲突以本说明书中的定义为准。

[0039] 本发明的重组胶原蛋白、核酸、载体和转化体

[0040] 本发明的一个方面涉及一种重组胶原蛋白(简称本发明的重组胶原蛋白),其由 SEQ ID NO:1 所示的氨基酸序列组成。

[0041] SEQ ID NO:1:

[0042]

HDP VVL QRR DWE NPG VTQ LNR HLA HAH PPF ASD  
HPM GAP GPA GAP GPP GAP GPA GPP GSA GAP GPP  
GAP GPA GPP GSA GAP GPP GAP GPA GPP GSA GAP  
GPP GAP GPA GPP GSA GAP GPP GAP GPA GPP GSA  
GAP GPP GAP GPA GPP GSA GAP GPP GAP GPA GPP  
GSA GAP GPP GAP GPA GPP GSA GAP GPP GAP GPA GPP  
GSA GAP GPP GAP GPA GPP GSA GAP GPP GAP GPA  
GPP GSA GAP GPP GAP GPA GPP GSA GAP GPP GAH  
GPA GAL GAH GPA GPL GPA GPP GSA GAP GAH GPA  
[0043]

GPL GAH GPA GPL GAH GPA GPL GAH GPA GPL GAP  
 GPA GPP GSA GAP GPP GAP GPA GPP GSA GAP GPP  
 GAP GPA GPP GSA GAP GPP GAP GPA GPP GSA GAP  
 GPP GAP GPA GPP GSA GAP GPP GAP GPA GPP GSA  
 GAP GPP GAP GPA GPP GSA GAP GPP GAP GPA GPP  
 GSA GAP GPP GAP GPA GPP GSA GAP GPP GAP GPA  
 GPP GSA GAP GPP GAH GPA GPL GAH GPA GPL GAH  
 GPA GPL GAH GPA GPL GAP GPA GSA GAP GPP GAP  
 GPA GPP GSA GAP GPP GAP GPA GPP GSA GAP GPP  
 GAP GPA GPP GSA GAP GPP GAP GPA GPP GSA GAP  
 GPP GAP GPA GPP GSA GAP GPP GAP GPA GPP GSA  
 GAP GPP GAP GPA GPP GSA GAP GPP GAP GPA GPP  
 GSA GAP GPP GAP GPA GPP GSA GAP GPP GAP GPA  
 GPP GSA GAP GPP GAP GPA GPP GSA GAP GPP GAP  
 GPA GPP GSA GAP GPP GAP GPA GPP GSA GAP GPP  
 GAP GPA GPP GSA GAP GPP GAP GPA GPP GSA GAP  
 GPP GAP GPA GPP GSA GAP GPP GAH GPA GPL GAH  
 GPA GPL GAH GPA GPL GAM GAP GAT GLS AGA THG  
 LVT CGL

[0044] 本发明的重组胶原蛋白是中国专利申请公开 CN1371919A 的权利要求 1 所述的类人胶原蛋白,其具有三链、三螺旋结构,其可以采用例如该中国专利申请公开 CN1371919A 中公开的基因工程表达方法来制备。本发明的重组胶原蛋白是由中国西北大学的范代娣教授发明的,因此又称作范氏重组胶原蛋白或范氏类人胶原蛋白 (Fan's Human-like Collagen, FHLC)。

[0045] 此外,本发明还涉及编码上述本发明的重组胶原蛋白的核酸。

[0046] 此外,本发明还涉及导入了上述核酸的载体。

[0047] 此外,本发明还涉及用上述载体转化宿主细胞而得到的转化体。

[0048] 上述核酸、载体、转化体可以基于本发明的重组胶原蛋白的氨基酸序列来制造,其制造方法是本技术领域公知的,例如可以参见:分子克隆实验指南第三版[美]J. 莎姆布鲁

克著黄培堂等译科学出版社 2002 年 9 月。

[0049] 本发明的敷料

[0050] 在其他方面中,本发明涉及一种敷料(本发明的敷料),其包含医疗或美容有效量的胶原蛋白。

[0051] 所述胶原蛋白优选是重组胶原蛋白,更优选是本发明的重组胶原蛋白(由 SEQ ID NO:1 所示的氨基酸序列组成)。此外,所述胶原蛋白还可以是中国专利申请公开号 CN1793177 中的重组胶原蛋白、中国专利申请公开号 CN101148479 中的重组类人胶原蛋白、中国专利申请公开号 CN101200718 中的类人胶原蛋白、中国专利申请公开号 CN102020712A 中的类人胶原蛋白、中国专利申请公开号 CN102020716A 中的基因重组人胶原蛋白融合肽、中国专利申请公开号 CN102061296A 中的溶水性 VI 人胶原蛋白多肽、中国专利申请公开号 CN102146135A 中的重组类人胶原蛋白、中国专利申请公开号 CN102146426A 中的重组类人胶原蛋白等等。

[0052] 对本发明的敷料的类型没有特殊限制,可以是各种类型的敷料,例如可以是一期敷料、二期敷料、吸收敷料、不沾敷料、封闭敷料、半封闭敷料、亲水性敷料、疏水性敷料、可吸收性敷料、含药敷料、液体敷料(例如溶液)、半液体敷料(例如糊)、固体敷料(例如粉)等形式。关于敷料的类型、设计敷料的基本原则及各种敷料的制备方法可以参见《创伤修复基础》付小兵等编著人民军医出版社 1997 年 1 月。

[0053] 而且,本发明的敷料中包含胶原蛋白,优选包含医疗或美容有效量的胶原蛋白。所述医疗或美容有效量可以由本领域技术人员依据施用对象的体质、施用部位的面积、施用部位的表面状况等适宜确定。作为包含的胶原蛋白的量(优选医疗或美容有效量),相对于敷料总量 100 重量份,胶原蛋白含量的下限可以是 0.0001 重量份,优选 0.001 重量份,更优选 0.01 重量份,,更优选 0.1 重量份,更优选 1 重量份,更优选 2 重量份,更优选 3 重量份,更优选 4 重量份,更优选 5 重量份,更优选 10 重量份;胶原蛋白含量的上限可以是 100 重量份,优选 99.99 重量份,更优选 99.95 重量份,,更优选 99.9 重量份,更优选 99.5 重量份,更优选 99 重量份,更优选 95 重量份,更优选 90 重量份,更优选 80 重量份,更优选 70 重量份,更优选 60 重量份,更优选 50 重量份,更优选 40 重量份,更优选 30 重量份,更优选 20 重量份。这里,所述下限值与上限值之间可以任意组合。

[0054] 本发明的敷料的一个优选形式为胶原蛋白液(本发明的胶原蛋白液)。所述胶原蛋白液是将胶原蛋白分散于分散介质中而得到。该胶原蛋白液可以是均质的,也可以是非均质的,但优选是均质的。更优选地,该胶原蛋白液是溶液或溶胶。作为分散介质,可以列举出无机溶剂(例如水)、有机溶剂(例如乙醇)、无机-有机混合溶剂(例如水-乙醇混合溶剂)等,优选可以使用用于溶解蛋白质的缓冲液,这些缓冲液及其配制方法是本领域技术人员公知的。

[0055] 优选地,所述胶原蛋白液中包含防腐剂或具有防腐作用的非防腐类物质,所述具有防腐作用的非防腐剂类物质是指具有抑制微生物的生长、繁殖作用的非防腐剂类物质。优选地,所述防腐剂为选自咪唑烷基脲、双咪唑烷基脲、山梨酸钾、苯甲酸钠、尼泊金甲酯、尼泊金乙酯、尼泊金丙酯或尼泊金丁酯中的一种或几种,其含量优选为所述胶原蛋白液总重量的十万分之一至万分之五。优选地,所述具有防腐作用的非防腐剂类物质为选自丙二醇、丁二醇、戊二醇、己二醇或辛二醇中的一种或几种,其含量优选为所述胶原蛋白液总重

量的千分之一至百分之八。

[0056] 此外,所述胶原蛋白液中使用的胶原蛋白优选为本发明的重组胶原蛋白(由 SEQ ID NO:1 所示的氨基酸序列组成),当所使用的胶原蛋白为本发明的重组胶原蛋白(由 SEQ ID NO:1 所示的氨基酸序列组成)时,所述胶原蛋白液也称作范氏类人胶原蛋白液(Fan's Human-like Collagen Solution, FHLCS)。

[0057] 本发明的敷料优选用于医疗或美容。当用于医疗或美容时,本发明的敷料中还可以包含常规的医疗或美容材料中可包含的各种辅助成分。此外,本发明还提供胶原蛋白、优选重组胶原蛋白、更优选本发明的重组胶原蛋白在制备用于医疗或美容的敷料中的用途。

[0058] 此外,本发明还提供一种面膜巾(本发明的面膜巾),其包含基体材料和浸渍于该基体材料中的敷料。

[0059] 面膜巾又称湿布型面膜,其是在基体材料中浸渍敷料而得到的。本发明中,所述敷料优选为本发明的敷料,更优选为所述胶原蛋白液。基体材料是指用于保持所述敷料的承载体。本发明中对基体材料没有特殊限制,本领域技术人员可以根据需要适宜选择。作为基体材料,可以列举出纸、无纺布、人造丝巾、真丝巾等。对于基体材料中敷料的浸渍量没有特殊限制,优选为饱和量(浸透)。

[0060] 此外,可以将本发明的面膜巾装入容器内而制成面膜巾套件。因此,本发明还提供一种面膜巾套件,其包含包装容器和基体材料,所述基体材料置于所述包装容器中,且其中浸渍有本发明的敷料。作为另一实施方式,本发明还提供一种面膜巾套件,其包含包装容器和基体材料,其中,所述包装容器中本发明的敷料,而所述基体材料的至少一部分或全部浸泡在所述敷料中。

[0061] 对所述包装容器没有特殊限制,可以使用本领域常规使用的任何包装容器。作为所述包装容器,可以列举出例如铝箔、聚乙烯膜、聚丙烯膜等。此外,优选所述包装容器是密封的。

[0062] 本发明的面膜巾或面膜巾套件优选用于医疗或美容。当用于医疗或美容时,本发明的面膜巾或面膜巾套件中还可以包含常规的医疗或美容器械中可包含的各种辅助成分。此外,本发明还提供胶原蛋白、优选重组胶原蛋白、更优选本发明的重组胶原蛋白在制备用于医疗或美容的面膜巾或面膜巾套件中的用途。

## 实施例

[0063] 以下,通过实施例对本发明进行更具体的说明,但本发明不受这些实施例的限制。

### [0064] 实施例 1 重组胶原蛋白的制备

[0065] 按中国专利申请公开 CN1371919A 所述方法制备了类人胶原蛋白(由 SEQ ID NO:1 所示的氨基酸序列组成),确认其分子量为约 90kD。

### [0066] 实施例 2 重组胶原蛋白的透皮吸收行为研究

[0067] 实验动物及分组:

[0068] 8 周龄昆明小白鼠(体重 20 ~ 30g)20 只,雌雄不限。将实验用小鼠随机分为两组,范氏类人胶原蛋白组 10 只,明胶组 10 只。

[0069] 试剂配制:

[0070] 准确称取 0.3g 范氏类人胶原蛋白于烧杯中,向其中加入超纯水直至 30ml,并用玻



璃棒充分搅拌使蛋白完全溶解。再准确称取 15mgFITC (fluorescein isothiocyanate, 异硫氰酸荧光素), 溶于 30ml 的 pH9.0 碳酸缓冲液中, 用玻璃棒搅拌使其充分溶解(浓度为 0.5mg/ml)。将 30ml 溶解好的 FITC 溶液加入到上述的 30ml 溶解好的范氏类人胶原蛋白溶液中, 使其充分混匀, 4℃ 避光反应 24h。反应结束后倒入截留分子量为 8000-10000 的透析袋中, 将透析袋固定于大烧杯中, 在大烧杯中加入 PBS 缓冲液直至浸没透析袋内的溶液。将大烧杯放在磁力搅拌器上开始搅拌透析, 透析开始后每隔 30min 更换一次缓冲液, 透析直至液相色谱检测未交联上的 FITC 全部去除。将透析好的溶液装入玻璃瓶中低温避光保存备用, 此时被标记的范氏类人胶原蛋白的浓度以范氏类人胶原蛋白计为约 0.5g/100ml。

[0071] 另一方面, 准确称取 0.3g 明胶于烧杯中, 向其中加入超纯水 30ml。将烧杯用保鲜膜封口放入微波炉中低火加热 4 分钟使明胶充分溶解。同范氏类人胶原蛋白的标记方法配制 0.5mg/ml 的 FITC 溶液 30ml, 将该 30ml FITC 溶液加入到上述的 30ml 明胶溶液中使其充分混匀, 4℃ 避光反应 24h。反应结束后倒入截留分子量为 8000-10000 的透析袋中, 透析方法同范氏类人胶原蛋白。将透析好的溶液装入玻璃瓶中低温避光保存备用。此被标记的明胶的浓度以明胶计为约 0.5g/100ml。

[0072] 实验方法:

[0073] 将已经在实验室适应饲养环境的小鼠提前一天用脱毛剂脱毛备皮。实验前使用沐浴露或洗面奶对备皮处进行皮肤清洁并用毛巾擦干, 将上述的标记完成的类人胶原蛋白溶液和明胶溶液作为敷料, 分别用医用棉签涂抹在备皮处, 涂抹完成以后正常饲养, 于 4h、8h 时将各组小鼠 5 只用清水将备皮处皮肤清洗干净, 清洗完毕后处死, 将涂抹类人胶原蛋白溶液和明胶溶液的皮肤迅速用手术剪剪下, 包埋剂低温包埋进行冰冻切片, 冰冻切片完成以后使用荧光显微镜在紫外光激发下进行观察, 并拍照做实验记录。实验结果分别如图 1、2、3、4 所示。

[0074] 由上述实验结果可知, 传统的胶原蛋白基本上不能进入真皮层; 与此相对, 本发明的重组胶原蛋白具有良好的透皮吸收性能, 涂抹 8h 后其大部分 (约 80% 以上) 进入真皮层。

[0075] 实施例 3 胶原蛋白敷料制备例

[0076] 胶原蛋白敷料 1: 取无纺布一片 (24cm\*21cm), 外观要求无污渍、无破洞、无撕裂。取未封口的医用铝箔包装袋一个, 将上述无纺布对折两次, 然后装入该医用铝箔包装袋中。再向其中灌入适当量的 5g/100ml 的范氏类人胶原蛋白液, 使得该无纺布浸透该范氏类人胶原蛋白液, 并有少量剩余, 使得胶原蛋白液层在无纺布层的边缘处互相连通。然后, 将所述医用铝箔包装袋封口, 即得到胶原蛋白面膜巾。

[0077] 胶原蛋白敷料 2: 将 5g/100ml 的前述类人胶原蛋白液 (溶剂为高纯水) 分装于小瓶, 或将上述胶原蛋白液与常规量的透明质酸(钠)、甘油、丁二醇、戊二醇等复配后分装, 用于涂敷、导入、按摩美容等。

[0078] 胶原蛋白敷料 3: 将 5g/100ml 的前述胶原蛋白液 (溶剂为高纯水) 与常规量的硬脂酸单甘脂、失水山梨醇月桂酸酯、鲸蜡硬脂醇聚醚等乳化剂类物质, 辛酸三甘油酯、异构十六烷烃、肉豆蔻酸异丙酯等油脂类物质混合, 并采用乳化机或均质机进行乳化, 得到稳定的膏霜或乳液, 用于涂敷、导入、按摩美容等。

[0079] 还需要说明的是, 在可实施且不明显违背本发明的主旨的前提下, 在本说明书中作为某一技术方案的构成部分所描述的任一技术特征或技术特征的组合同样也可以适用

于其它技术方案 ;并且,在可实施且不明显违背本发明的主旨的前提下,作为不同技术方案的构成部分所描述的技术特征之间也可以以任意方式进行组合,来构成其它技术方案。本发明也包含在上述情况下通过组合而得到的技术方案,并且这些技术方案相当于记载在本说明书中。

[0080] 以上通过具体实施方式和实施例对本发明进行了说明,但本领域技术人员应该理解的是,这些并非意图对本发明的范围进行限定,本发明的范围应由权利要求书确定。

[0081] 工业实用性

[0082] 本发明的重组胶原蛋白敷料能够提供具有显著优于传统胶原蛋白敷料的医疗或美容效果的医疗或美容产品。

[0001]

## 序列表

<110> 陕西巨子生物技术有限公司  
 <120> 重组胶原蛋白  
 <130> C11P1453  
 <160> 1  
 <170> PatentIn version 3.3  
 <210> 1  
 <211> 1071  
 <212> PRT  
 <213> 人工的  
 <220>  
 <223> 编码重组胶原蛋白  
 <400> 1

His Asp Pro Val Val Leu Gln Arg Arg Asp Trp Glu Asn Pro Gly Val  
 1 5 10 15  
 Thr Gln Leu Asn Arg His Leu Ala His Ala His Pro Pro Phe Ala Ser  
 20 25 30  
 Asp His Pro Met Gly Ala Pro Gly Pro Ala Gly Ala Pro Gly Pro Pro  
 35 40 45  
 Gly Ala Pro Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly Ser Ala Gly Ala Pro Gly  
 50 55 60  
 Pro Pro Gly Ala Pro Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly Ser Ala Gly Ala  
 65 70 75 80  
 Pro Gly Pro Pro Gly Ala Pro Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly Ser Ala  
 85 90 95  
 Gly Ala Pro Gly Pro Pro Gly Ala Pro Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly  
 100 105 110  
 Ser Ala Gly Ala Pro Gly Pro Pro Gly Ala Pro Gly Pro Ala Gly Pro  
 115 120 125  
 Pro Gly Ser Ala Gly Ala Pro Gly Pro Pro Gly Ala Pro Gly Pro Ala  
 130 135 140  
 Gly Pro Pro Gly Ser Ala Gly Ala Pro Gly Pro Pro Gly Ala Pro Gly  
 145 150 155 160  
 Pro Ala Gly Pro Pro Gly Ser Ala Gly Ala Pro Gly Pro Pro Gly Ala  
 165 170 175  
 Pro Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly Ser Ala Gly Ala Pro Gly Pro Pro  
 180 185 190  
 Gly Ala Pro Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly Ser Ala Gly Ala Pro Gly  
 195 200 205

[0002]

Pro Pro Gly Ala Pro Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly Ser Ala Gly Ala  
 210 215 220

Pro Gly Pro Pro Gly Ala Pro Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly Ser Ala  
 225 230 235 240

Gly Ala Pro Gly Pro Pro Gly Ala Pro Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly  
 245 250 255

Ser Ala Gly Ala Pro Gly Pro Pro Gly Ala Pro Gly Pro Ala Gly Pro  
 260 265 270

Pro Gly Ser Ala Gly Ala Pro Gly Pro Pro Gly Ala Pro Gly Pro Ala  
 275 280 285

Gly Pro Pro Gly Ser Ala Gly Ala Pro Gly Pro Pro Gly Ala His Gly  
 290 295 300

Pro Ala Gly Ala Leu Gly Ala His Gly Pro Ala Gly Pro Leu Gly Pro  
 305 310 315 320

Ala Gly Pro Pro Gly Ser Ala Gly Ala Pro Gly Ala His Gly Pro Ala  
 325 330 335

Gly Pro Leu Gly Ala His Gly Pro Ala Gly Pro Leu Gly Ala His Gly  
 340 345 350

Pro Ala Gly Pro Leu Gly Ala His Gly Pro Ala Gly Pro Leu Gly Ala  
 355 360 365

Pro Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly Ser Ala Gly Ala Pro Gly Pro Pro  
 370 375 380

Gly Ala Pro Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly Ser Ala Gly Ala Pro Gly  
 385 390 395 400

Pro Pro Gly Ala Pro Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly Ser Ala Gly Ala  
 405 410 415

Pro Gly Pro Pro Gly Ala Pro Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly Ser Ala  
 420 425 430

Gly Ala Pro Gly Pro Pro Gly Ala Pro Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly  
 435 440 445

Ser Ala Gly Ala Pro Gly Pro Pro Gly Ala Pro Gly Pro Ala Gly Pro  
 450 455 460

Pro Gly Ser Ala Gly Ala Pro Gly Pro Pro Gly Ala Pro Gly Pro Ala  
 465 470 475 480

Gly Pro Pro Gly Ser Ala Gly Ala Pro Gly Pro Pro Gly Ala Pro Gly  
 485 490 495

[0003]

Pro Ala Gly Pro Pro Gly Ser Ala Gly Ala Pro Gly Pro Pro Gly Ala  
 500 505 510

Pro Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly Ser Ala Gly Ala Pro Gly Pro Pro  
 515 520 525

Gly Ala Pro Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly Ser Ala Gly Ala Pro Gly  
 530 535 540

Pro Pro Gly Ala His Gly Pro Ala Gly Pro Leu Gly Ala His Gly Pro  
 545 550 555 560

Ala Gly Pro Leu Gly Ala His Gly Pro Ala Gly Pro Leu Gly Ala His  
 565 570 575

Gly Pro Ala Gly Pro Leu Gly Ala Pro Gly Pro Ala Gly Ser Ala Gly  
 580 585 590

Ala Pro Gly Pro Pro Gly Ala Pro Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly Ser  
 595 600 605

Ala Gly Ala Pro Gly Pro Pro Gly Ala Pro Gly Pro Ala Gly Pro Pro  
 610 615 620

Gly Ser Ala Gly Ala Pro Gly Pro Pro Gly Ala Pro Gly Pro Ala Gly  
 625 630 635 640

Pro Pro Gly Ser Ala Gly Ala Pro Gly Pro Pro Gly Ala Pro Gly Pro  
 645 650 655

Ala Gly Pro Pro Gly Ser Ala Gly Ala Pro Gly Pro Pro Gly Ala Pro  
 660 665 670

Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly Ser Ala Gly Ala Pro Gly Pro Pro Gly  
 675 680 685

Ala Pro Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly Ser Ala Gly Ala Pro Gly Pro  
 690 695 700

Pro Gly Ala Pro Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly Ser Ala Gly Ala Pro  
 705 710 715 720

Gly Pro Pro Gly Ala Pro Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly Ser Ala Gly  
 725 730 735

Ala Pro Gly Pro Pro Gly Ala Pro Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly Ser  
 740 745 750

Ala Gly Ala Pro Gly Pro Pro Gly Ala Pro Gly Pro Ala Gly Pro Pro  
 755 760 765

Gly Ser Ala Gly Ala Pro Gly Pro Pro Gly Ala Pro Gly Pro Ala Gly  
 770 775 780

[0004]

Pro Pro Gly Ser Ala Gly Ala Pro Gly Pro Pro Gly Ala His Gly Pro  
 785 790 795 800  
 Ala Gly Pro Leu Gly Ala His Gly Pro Ala Gly Pro Leu Gly Ala His  
 805 810 815  
 Gly Pro Ala Gly Pro Leu Gly Ala His Gly Pro Ala Gly Pro Leu Gly  
 820 825 830  
 Ala Pro Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly Ser Ala Gly Ala Pro Gly Pro  
 835 840 845  
 Pro Gly Ala Pro Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly Ser Ala Gly Ala Pro  
 850 855 860  
 Gly Pro Pro Gly Ala Pro Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly Ser Ala Gly  
 865 870 875 880  
 Ala Pro Gly Pro Pro Gly Ala Pro Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly Ser  
 885 890 895  
 Ala Gly Ala Pro Gly Pro Pro Gly Ala Pro Gly Pro Ala Gly Pro Pro  
 900 905 910  
 Gly Ser Ala Gly Ala Pro Gly Pro Pro Gly Ser Ala Gly Ala Pro Gly  
 915 920 925  
 Pro Pro Gly Ala Pro Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly Ser Ala Gly Ala  
 930 935 940  
 Pro Gly Pro Pro Gly Ala Pro Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly Ser Ala  
 945 950 955 960  
 Gly Ala Pro Gly Pro Pro Gly Ala Pro Gly Pro Ala Gly Pro Pro Gly  
 965 970 975  
 Ser Ala Gly Ala Pro Gly Pro Pro Gly Ala Pro Gly Pro Ala Gly Pro  
 980 985 990  
 Pro Gly Ser Ala Gly Ala Pro Gly Pro Pro Gly Ala Pro Gly Pro Ala  
 995 1000 1005  
 Gly Pro Pro Gly Ser Ala Gly Ala Pro Gly Pro Pro Gly Ala His  
 1010 1015 1020  
 Gly Pro Ala Gly Pro Leu Gly Ala His Gly Pro Ala Gly Pro Leu  
 1025 1030 1035  
 Gly Ala His Gly Pro Ala Gly Pro Leu Gly Ala Met Gly Ala Pro  
 1040 1045 1050  
 Gly Ala Thr Gly Leu Ser Ala Gly Ala Thr His Gly Leu Val Thr  
 1055 1060 1065  
 Cys Gly Leu  
 1070

[0005]

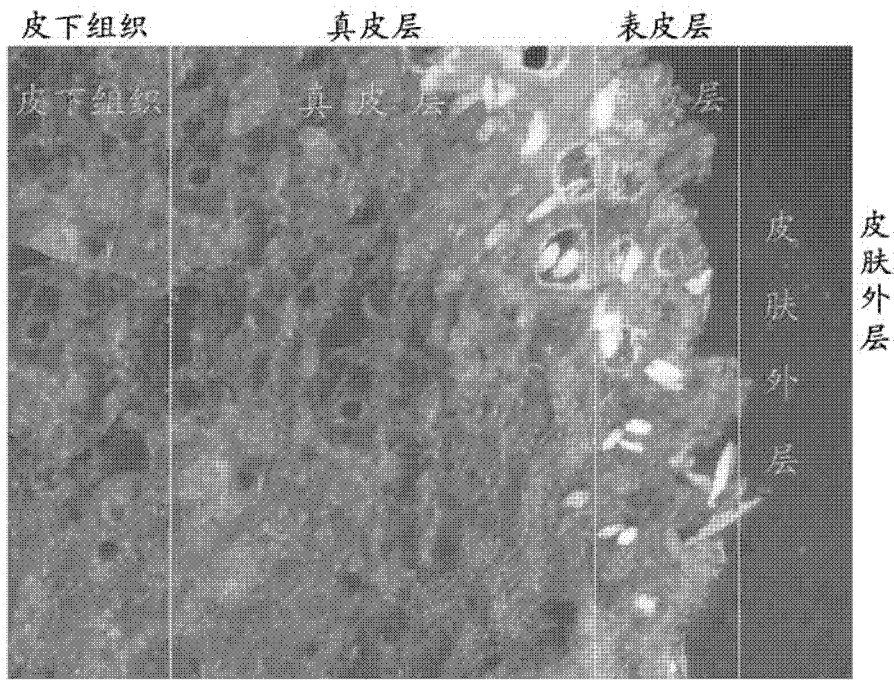


图 1

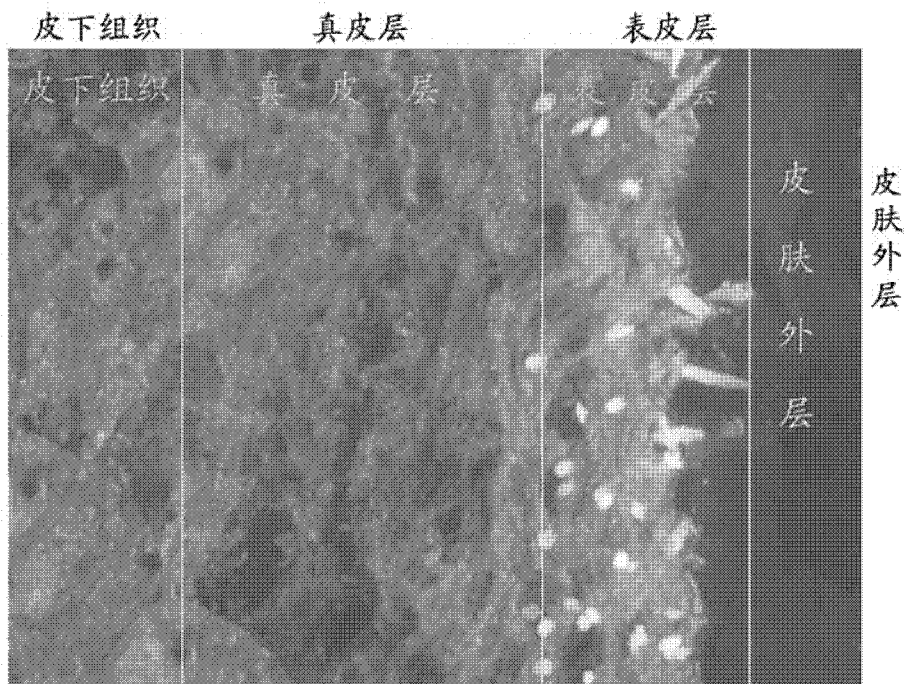


图 2

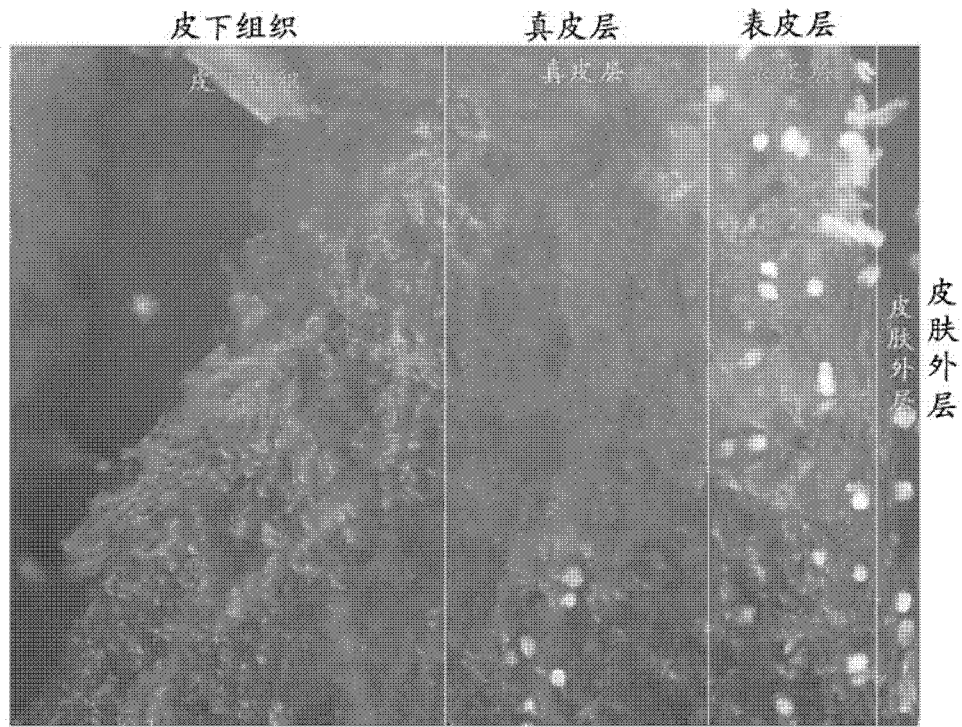


图 3

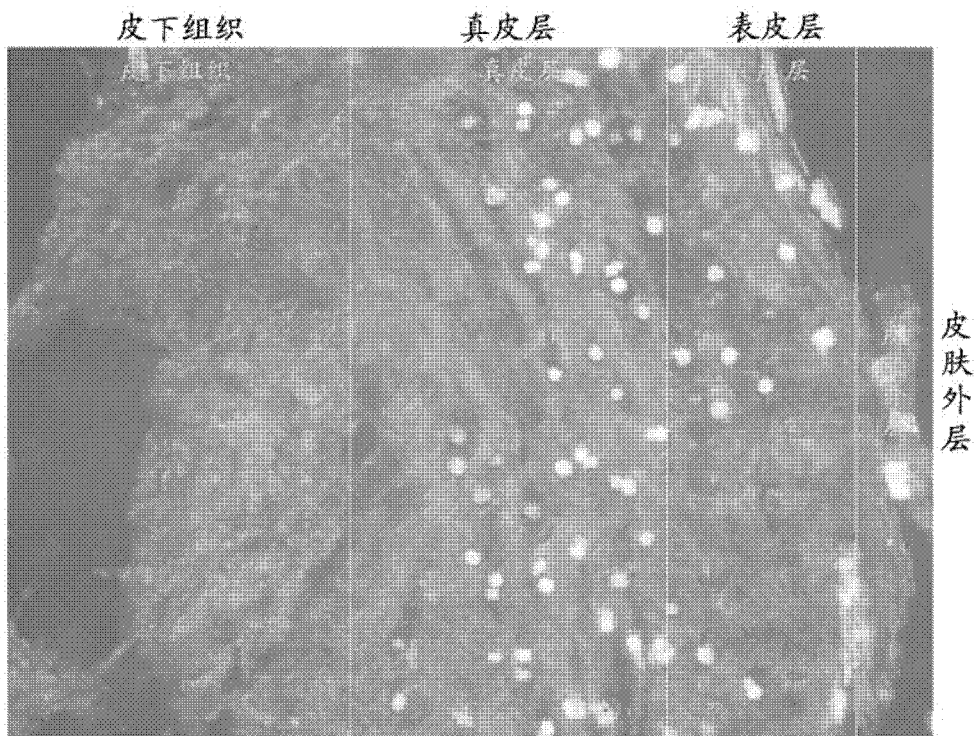


图 4