



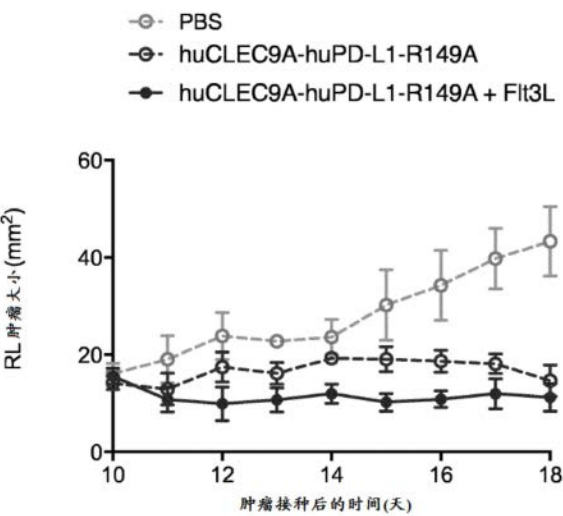
(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109071663 B
(45) 授权公告日 2023. 07. 04

(21) 申请号 201780021264.7	(87) PCT国际申请的公布数据 W02017/134305 EN 2017.08.10
(22) 申请日 2017.02.06	
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 109071663 A	(73) 专利权人 奥里尼斯生物科学私人有限公司 地址 比利时根特 专利权人 弗拉芒区生物技术研究所 根特大学
(43) 申请公布日 2018.12.21	
(30) 优先权数据 62/291,769 2016.02.05 US 62/291,772 2016.02.05 US 62/291,774 2016.02.05 US 62/291,776 2016.02.05 US 62/291,779 2016.02.05 US 62/335,880 2016.05.13 US 62/335,965 2016.05.13 US 62/335,968 2016.05.13 US 62/335,979 2016.05.13 US 62/336,030 2016.05.13 US 62/353,607 2016.06.23 US 62/411,805 2016.10.24 US	(72) 发明人 N·克雷 J·塔威尼尔 S·范林特 A·考威尔 (74) 专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司 72003 专利代理师 吴小瑛
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2018.09.28	(51) Int.Cl. C07K 16/28 (2006.01)
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/EP2017/052550 2017.02.06	(56) 对比文件 CN 102481348 A, 2012.05.30 Geneviève Garcin et al..High efficiency cell-specific targeting of cytokine activity.《Nat Commun》.2014,1-5. (续)
	审查员 宋梦 权利要求书1页 说明书124页 序列表208页 附图47页

(54) 发明名称
双特异性信号传导剂及其用途
(57) 摘要

本发明部分地涉及双特异性嵌合蛋白质,所述双特异性嵌合蛋白质基于各种性质,包括例如双重免疫细胞募集和免疫信号递送功能而得以用于多种免疫疗法。



[接上页]

(56) 对比文件

Goeddel,D.V.,et al..RecName: Full=
Interferon alpha-2;Short=IFN-alpha-2;
AltName: Full=Interferon alpha-A;Short=
LeIF A;Flags: Precursor.《UniProtKB/Swiss-

Prot: P01563.1》.2015,1.

R Kircheis,et al..Biological activity
of mutants of human tumour necrosis
factor-alpha.《Immunology》.1992,433-438.

1. 一种嵌合蛋白质,所述嵌合蛋白质包含:

(a) 修饰的信号传导剂,其中所述修饰的信号传导剂是突变人干扰素 α 2 (IFN α 2),其在 SEQ ID NO: 336的氨基酸序列的基础上存在L153A、R149A或M148A突变,

(b) 特异性结合C型凝集素结构域家族9成员A(Clec9A)的包括第一只有重链的重组抗体(VHH)的第一靶向部分以及特异性结合分化簇20(CD20)的包括第二VHH或scFv的第二靶向部分,其中特异性结合Clec9A的VHH的序列为SEQ ID NO: 87;或

特异性结合分化簇8(CD8)的包括第一VHH或scFv的第一靶向部分以及特异性结合程序性死亡配体1(PD-L1)的包括第二VHH或scFv的第二靶向部分;或

特异性结合Clec9A的包括第一VHH的第一靶向部分以及特异性结合PD-L1的包括第二VHH或scFv的第二靶向部分,其中特异性结合Clec9A的VHH的序列为SEQ ID NO: 87;或

特异性结合CD20的包括第一VHH或scFv的第一靶向部分以及特异性结合分化簇3(CD3)的包括第二VHH或scFv的第二靶向部分;其中所述突变人IFN α 2相对于野生型人IFN α 2具有对于其受体降低的亲和力或活性;

其中所述突变人IFN α 2对于其受体降低的亲和力或活性通过一个或多个靶向部分而得以恢复;并且

其中第一靶向部分连接至第二靶向部分,并且第二靶向部分连接至修饰的信号转导剂。

2. 如权利要求1所述的嵌合蛋白质,其中:

(a) 所述第一靶向部分功能上调节所述第一抗原或目标受体的活性;

(b) 所述第二靶向部分功能上调节所述第二抗原或目标受体的活性;

(c) 所述第一靶向部分不功能上调节所述第一抗原或目标受体的活性;或

(d) 所述第二靶向部分不功能上调节所述第二抗原或目标受体的活性。

3. 如权利要求1所述的嵌合蛋白质,其中所述第一靶向部分、所述第二靶向部分或二者包括VHH或人源化VHH。

4. 如权利要求1所述的嵌合蛋白质,其中所述第一靶向部分、所述第二靶向部分或二者包括scFv。

5. 如权利要求1-4中任一项所述的嵌合蛋白质在制造用于治疗癌症的药物中的用途。

6. 一种药物组合物,其包括如权利要求1-4中任一项所述的嵌合蛋白质和合适的赋形剂。

双特异性信号传导剂及其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求以下美国临时专利申请号的权益：2016年2月5日提交的62/291,769；2016年5月13日提交的62/335,880；2016年10月24日提交的62/411,805；2016年2月5日提交的62/291,772；2016年2月5日提交的62/291,774；2016年5月13日提交的62/335,965；2016年2月5日提交的62/291,776；2016年5月13日提交的62/335,968；2016年5月13日提交的62/335,979；2016年5月13日提交的62/336,030；2016年6月23日提交的62/353,607；和2016年2月5日提交的62/291,779，所述美国临时专利申请的完整内容全部以引用的方式并入本文中。

技术领域

[0003] 本发明部分地涉及可以征募效应细胞并且传递信号传导以提供有益作用的嵌合蛋白质。

[0004] 对以电子方式提交的文本文件的描述

[0005] 与本文一起以电子方式提交的文本文件的内容以引用的方式整体并入本文：序列表的计算机可读格式拷贝（文件名：ORN-009PC_Sequence_listing，记录日期：2017年2月3日；文件大小：386KB）。

背景技术

[0006] 癌症是一个全球性的健康挑战，每年在全世界造成近700万例死亡，而且迄今为止，尽管在药物方面取得了巨大进展，但已证明它在很大程度上无法医治。令人沮丧的是，癌症似乎发展出了回避免疫检测和破坏的策略，从而避过身体对疾病的主要屏障。

[0007] 最近已经开发了众多免疫疗法以使身体的免疫系统重新针对癌症。免疫疗法提供了其它治疗形态如化学疗法和放射所缺少的细胞特异性的优点。因而，用于增强基于免疫的疗法的功效的方法可能在临床上是有利的。举例来说，共刺激分子和共抑制分子在调控T细胞免疫应答方面起着重要作用。然而，尽管患者对靶向这些共刺激和共抑制分子的剂的应答令人印象深刻，包括例如引起YERVOY、KEYTRUDA和OPDIVO得到批准的临床试验，但检查点抑制疗法在绝大多数患者中仍然失败了。

[0008] 另外，大部分癌症治疗，包括免疫疗法，需要各种剂的复杂方案，每一种剂典型地带来复杂模式的副作用，从而使患者在治疗时的治疗窗口变窄并且使患者更易患其它疾病。

[0009] 因此，仍然需要改良的免疫治疗剂，包括能够以多功能方式有效地调节免疫系统的那些免疫治疗剂。

发明内容

[0010] 在一些方面，本发明涉及得以用于多种靶向性细胞方法中的嵌合蛋白质。在一些方面，本发明涉及具有两个或更多个靶向部分的嵌合蛋白质，所述靶向部分具有特异性地

结合至目标靶标(例如抗原、受体)的识别结构域(例如抗原识别结构域,包括但不限于各种抗体形式,包括单结构域抗体)。所述嵌合蛋白质还包含修饰的(例如突变)信号传导剂(例如,免疫调节剂),所述修饰的(例如突变)信号传导剂具有一个或多个修饰(例如突变),所述修饰提供与未修饰的(例如野生型)信号传导剂相比有所改善的安全性。所述靶向部分和所述修饰(例如突变)的信号传导剂任选地通过一个或多个接头连接。

[0011] 在各个实施方案中,所述靶向部分具有特异性地结合至目标靶标(例如抗原、受体),包括在一个或多个免疫细胞上发现的那些靶标的识别结构域,所述免疫细胞可以包括但不限于T细胞、细胞毒性T淋巴细胞、T辅助细胞、天然杀伤(NK)细胞、天然杀伤T(NKT)细胞、抗肿瘤巨噬细胞(例如M1巨噬细胞)、嗜中性粒细胞、B细胞和树突状细胞。在一些实施方案中,所述识别结构域特异性地结合至目标靶标(例如抗原、受体)并且有效地征募一种或多种免疫细胞。在一些实施方案中,所述目标靶标(例如抗原、受体)可见于一种或多种肿瘤细胞上。在这些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质可以将免疫细胞,例如可以杀死和/或抑制肿瘤细胞的免疫细胞征募至作用位点(作为非限制性实例,如肿瘤微环境)。

[0012] 另外,本发明的嵌合蛋白质不仅可以直接或间接地征募能增加有益作用,例如抗肿瘤作用的可能性的细胞,而且本发明的嵌合蛋白质还可以经由信号传导剂(例如经由干扰素、白介素、TNF、EPO等中的一种或多种)向所述细胞递送重要信号传导。另外,可以使此类信号传导剂突变以便控制信号传导并且提供改善的安全性(例如不以全身毒性为代价)。另外,在各个实施方案中,本发明提供了信号传导剂的各种突变,所述突变可以例如调节治疗作用位点处(例如治疗受体处)的活性以及减少或消除非治疗受体处的脱靶结合。即,在一些实施方案中,所述信号传导剂具有减少的受体混杂和受控制的中靶作用。

[0013] 在各个实施方案中,所述信号传导剂可以调节被所述靶向部分靶向的一种或多种细胞(例如征募细胞,如疾病细胞和/或效应细胞)。举例来说,所述信号传导剂可以调节所述靶细胞之一或二者(并且所述靶细胞可以是效应细胞和/或疾病细胞),这取决于所述靶细胞是否表达所述信号传导剂的受体。

[0014] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质得以用于治疗多种疾病或病症,如癌症、感染、免疫病症、贫血、自体免疫疾病、心血管疾病、创伤愈合、局部缺血相关性疾病、神经退化性疾病、代谢疾病以及许多其它疾病和病症,并且本发明涵盖各种治疗方法。

附图说明

[0015] 图1在分图A中示出了给C57BL/6小鼠经皮下接种($50\mu\text{l}$) 6×10^5 个B16mCD20c11黑素瘤肿瘤细胞。当肿瘤达到 $\pm 10\text{mm}^2$ 的大小(如通过卡尺所测量)时开始用 $120\mu\text{g}$ 抗PD-L1 VHH($120\mu\text{l}$)或抗PD-L1 VHH与人IFN α Q124R突变体的融合物进行病变周围处理。曲线的顺序与标识处理类型的图例相同(从上到下)(例如PBS是上面的曲线,抗PD-L1是中间的曲线,并且下面的曲线是抗PD-L1 VHH与人IFN α Q124R突变体的融合物)。在分图B中:给C57BL/6同窝小鼠经皮下接种($50\mu\text{l}$) 6×10^5 个B16mCD20c11黑素瘤肿瘤细胞。当肿瘤达到 $\pm 10\text{mm}^2$ 的大小(如通过卡尺所测量)时开始用 $30\mu\text{g}$ 所指示的构建体($100\mu\text{l}$)进行病变周围处理。黑色箭头指出处理时间表。曲线的顺序与标识处理类型的图例相同(从上到下)(例如上面的曲线是PBS,中间的曲线是抗CD20 VHH与人IFN α Q124R突变体的融合物,并且下面的曲线是双特异性构建体:抗CD20 VHH-人IFN α Q124R突变体-抗PD-L1 VHH)。

[0016] 图2示出了给C57BL/6小鼠经皮下接种($50\mu\text{l}$) 6×10^5 个B16mCD20c11黑素瘤肿瘤细胞的实验。当肿瘤达到 $\pm 10\text{mm}^2$ 的大小(如通过卡尺所测量)时开始用 $30\mu\text{g}$ 所指示的嵌合体($100\mu\text{l}$)进行病变周围处理。上面一排箭头指出处理时间表。下面一排箭头指出病变周围注射 $120\mu\text{g}$ 抗PD-L1 VHH($120\mu\text{l}$)。曲线的顺序与标识处理类型的图例相同(从上到下)。“PD-L1 Q124R”是抗PD-L1 VHH与人IFN α Q124R突变体的融合物;“Clec9A-Q124R”是抗Clec9A VHH与人IFN α Q124R突变体的融合物;并且“Clec9A-Q124R-PD-L1”是双特异性构建体:抗Clec9A VHH-人IFN α Q124R突变体-抗PD-L1 VHH。

[0017] 图3示出了双特异性mCD20-Q124R-PD-L1嵌合体的各种安全性参数。在分图B至G中,直方图的顺序从左到右是PBS、抗CD20 VHH与人IFN α Q124R突变体的融合物“CD20-Q124R”和双特异性抗CD20 VHH-人IFN α Q124R突变体-抗PD-L1 VHH(“CD20-Q124R-PD-L1”)。

[0018] 图4示出了双特异性Clec9A-Q124R-PD-L1嵌合体的各种安全性参数。在分图B至G中,直方图的顺序从左到右是PBS、抗PD-L1、抗Clec9A VHH与人IFN α Q124R突变体的融合物“Clec9A-Q124R”、双特异性抗Clec9A VHH-人IFN α Q124R突变体-抗PD-L1 VHH(“Clec9A-Q124R-PD-L1”)和抗PD-L1 VHH与人IFN α Q124R突变体的融合物“PD-L1-Q124R”。

[0019] 图5示出了给C57BL/6小鼠经皮下接种($50\mu\text{l}$) 6×10^5 个B16黑素瘤肿瘤细胞的小鼠肿瘤生长研究。当肿瘤达到 $\pm 10\text{mm}^2$ 的大小(如通过卡尺所测量)时开始用 $30\mu\text{g}$ 所指示的治疗剂($100\mu\text{l}$)进行病变周围处理。图上示出了肿瘤大小随着所指示的时间的演变。

[0020] 图6示出了给C57BL/6小鼠经皮下接种B16黑素瘤肿瘤细胞的小鼠肿瘤生长研究。当肿瘤达到一定大小(如通过卡尺所测量)时,便开始用所指示的处理剂进行病灶周围处理。图上示出了肿瘤大小随着所指示的时间的演变。

[0021] 图7示出了给缺乏交叉呈递性树突状细胞的Batf3敲除小鼠经皮下接种B16黑素瘤肿瘤细胞的小鼠肿瘤生长研究。当肿瘤达到一定大小(如通过卡尺所测量)时,便开始用所指示的处理剂进行病灶周围处理。图上示出了肿瘤大小随着所指示的时间的演变。

[0022] 图8分图A-C示出了给小鼠接种4T1乳腺肿瘤细胞的小鼠肿瘤生长研究。用所指示的剂对小鼠进行处理。图上示出了肿瘤大小随着所指示的时间的演变。

[0023] 图9示出了给小鼠接种B16黑素瘤肿瘤细胞(分图A)或4T1乳腺肿瘤细胞(分图B和C)的小鼠肿瘤生长研究。然后用所指示的剂(与多柔比星一起或不与多柔比星一起)对小鼠进行处理。图上示出了肿瘤大小随着所指示的时间的演变。

[0024] 图10示出了给小鼠接种4T1乳腺肿瘤细胞的小鼠肿瘤生长研究。用 10^5 个4T1细胞重新攻击图9分图B的无肿瘤小鼠,并且监控肿瘤生长。图上示出了肿瘤大小随着所指示的时间的演变。

[0025] 图11示出了使用实验性自体免疫脑脊髓炎(EAE)模型时双特异性嵌合体的功效。分图A示出了实验设计的示意图。分图B示出了经100IU所指示的剂处理过的小鼠的临床评分。分图C示出了经1000IU所指示的剂处理过的小鼠的临床评分。分图D示出了Clec9A-CD20-hIFN α 2-Q124R双特异性嵌合体安全而且不诱导淋巴细胞减少症。直方图条柱从左至右表示用PBS、抗Clec9A与修饰的人IFN α Q124R的单特异性融合物处理、抗mCD20与修饰的人IFN α Q124R的单特异性融合物、抗Bcl110与修饰的人IFN α Q124R的单特异性融合物、野生型IFN、抗Clec9A与修饰的人IFN α Q124R的单特异性融合物和抗mCD20与修饰的人IFN α Q124R的单特异性融合物的组合、Clec9A-hIFN α 2-Q124R-CD20双特异性嵌合体和Clec9A-CD20-

hIFN α 2-Q124R双特异性嵌合体。分图E比较了Clec9A-hIFN α 2-Q124R-CD20双特异性嵌合体在100IU和1000IU剂量下的功效。分图F比较了Clec9A-CD20-hIFN α 2-Q124R双特异性嵌合体在100IU和1000IU剂量下的功效。

[0026] 图12示出了Clec9A-CD20-hIFN α 2-Q124R双特异性嵌合体在5000IU剂量下的功效。分图A示出了所述双特异性嵌合体对临床评分的影响。分图B示出了所述双特异性嵌合体对体重的影响。分图C示出了所述双特异性嵌合体对疾病的发病率和发作的影响。

[0027] 图13示出了对抗肿瘤免疫力诱导中的两个主要器官,即肿瘤引流淋巴结(分图A和B)以及脾脏(分图C和D)中的肿瘤抗原特异性CD8⁺T细胞增殖和激活的评估。在对携带识别B16-OVA肿瘤细胞上存在的模型抗原卵白蛋白(OVA)的CD8 TCR的经CFSE标记的CD8⁺OT-I细胞进行过继转移之后一天给携带B16-OVA的小鼠注射一次PBS、抗Clec9A VHH/抗PD-L1 VHH/人IFN Q124R双特异性嵌合体或该双特异性嵌合体与多柔比星的组合。4天后通过流式细胞术对经CFSE标记的CD8⁺OT-I细胞的增殖和激活进行评估,表明接受抗Clec9A VHH/抗PD-L1 VHH/人IFN Q124R双特异性嵌合体或该双特异性嵌合体与多柔比星的组合的小鼠中所增殖的细胞的增殖和激活状态与病变周围注射PBS相比有所增强(分图A和C)。数据示出了已经进行了至少一次分裂的OT-I CD8⁺细胞的百分比。包括一个代表性流式细胞术曲线图。另外,如分图B和D中所示,对CD8⁺CFSE⁺T细胞进行CD44和CD62L表达的流式细胞术分析,表明在递送单独或与多柔比星组合的抗Clec9A VHH/抗PD-L1 VHH/人IFN Q124R双特异性嵌合体后的激活和记忆T细胞表型。通过单因素方差分析与邓尼特氏多重比较检验,相较于PBS处理的动物,*P<0.05,**P<0.01,***P<0.001和****P<0.0001。

[0028] 图14示出了经100ng/ml嵌合体刺激(或未受刺激)并且针对磷酸化STAT1加以染色的B16细胞。数据作为平均荧光强度绘出。所分析的嵌合体是:抗Sirp1 α VHH/抗PD-L1 VHH/人IFN Q124R、抗DNAM VHH/抗PD-L1 VHH/人IFN Q124R和抗Bc1110 VHH与修饰的人IFN α Q124R的单特异性融合物(非特异性对照物)。

[0029] 图15在分图A、B和C中示出了单特异性嵌合体(抗人CD8 VHH/人IFN R149A)的人CD8靶向。分图A中示出了受刺激的PBMC的CD8对比pSTAT1染色的Zebra图。分图B和C:对CD8阳性细胞(分图B)或CD8阴性细胞(分图C)的pSTAT1染色的平均荧光强度(MFI)进行绘图。图15在分图D、E和F中示出了双特异性嵌合体(抗人CD8VHH/抗人PD-L1 VHH/人IFN R149A)的人CD8靶向。

[0030] 图16示出了用嵌合体的连续稀释刺激MDA-MB-321细胞并且针对磷酸化STAT1加以染色的实验。数据作为平均荧光强度(MFI)绘出。所研究的嵌合体是抗人PD-L1 VHH/人IFN R149A、抗人PD-L1 VHH/人IFN R33A/E120R、抗人Clec9A VHH/抗人PD-L1 VHH/人IFN R149A、抗人Clec9A VHH/抗人PD-L1 VHH/人IFN R33A/E120R和抗人Bc110 VHH/人IFN R149A。仅供参考,这正是在观察X轴上的4ng/ml点时图16中的构建体的顺序(从上到下)。

[0031] 图17示出了用scFv嵌合体的连续稀释刺激Daudi、Jurkat和Wish细胞并且针对磷酸化STAT1加以染色。数据作为平均荧光强度(MFI)绘出。所研究的嵌合体是抗人CD20scFv/抗人CD3scFv/IFN R149A。当观察x轴上的点1000处的曲线图时,曲线的顺序是Jurkat、Daudi和Wish细胞。

[0032] 图18示出了抗人Clec9a VHH/抗人PDL1 VHH/人IFN-R149A双特异性嵌合体对人源化小鼠中生长的人肿瘤(RL)的抗肿瘤作用。参考X轴上的第18天,所研究的构建体从上到下

是:PBS(对照物);抗人Clec9a VHH/抗人PDL1 VHH/人IFN-R149A双特异性嵌合体;和抗人Clec9a VHH/抗人PDL1 VHH/人IFN-R149A双特异性嵌合体加FMS样酪氨酸激酶3配体(FLT3L)。

[0033] 图19示出了人树突状细胞pSTAT1信号传导测定。所研究的嵌合体是抗人Clec9A VHH/抗人PD-L1 VHH/人IFN R149A和抗人Clec9A VHH/抗人PD-L1 VHH/人IFN R33A/E120R。研究了诸剂的两个剂量:100ng/ml和500ng/ml。PBS是对照物,并且数据表示为pSTAT1⁺树突状细胞的百分比的倍数变化(数据是一式三份数据集的平均值)。

具体实施方式

[0034] 本发明部分地基于惊喜地发现具有携带治疗上有益的突变的信号传导剂的双特异性嵌合蛋白质提供有益的治疗性质和减少的副作用。在各个实施方案中,这些嵌合蛋白质可以经由双靶向部分外加递送一个或多个重要信号以实现治疗信号(例如经由一种或多种修饰的信号传导剂)而将适当的细胞(例如免疫细胞)征募至需要治疗作用的位点(例如肿瘤细胞)。本发明提供了包含所述嵌合蛋白质的药物组合物及其在治疗多种疾病中的用途。本发明的嵌合蛋白质和药物组合物的施用实现了与野生型可溶性剂相比显著减少的副作用。

[0035] 嵌合蛋白质

[0036] 在各个实施方案中,本发明涉及一种双特异性或多功能嵌合蛋白质,所述双特异性或多功能嵌合蛋白质具有:两个或更多个靶向部分,所述靶向部分具有特异性地结合至目标靶标的识别结构域,所述识别结构域任选地并且直接或间接地征募相关细胞和/或调节所征募的细胞的功能;和修饰的信号传导剂,所述修饰的信号传导剂携带一个或多个突变,所述突变使得所述信号传导剂适合用于药物用途,伴随最低程度的副作用(尤其例如最低程度的细胞因子风暴样作用、流感样症状、自杀想法、脱靶副作用)。

[0037] 在各个实施方案中,除了其它特征以外,所述嵌合蛋白质还将一种或多种效应细胞直接或间接地征募至疾病细胞,例如经由靶向部分,并且还递送信号至所述效应细胞以便以治疗相关的方式调节所述疾病细胞。在各个实施方案中,除了其它特征以外,所述嵌合蛋白质还将一种或多种效应细胞直接或间接地征募至疾病细胞,例如经由靶向部分,并且还递送信号至所述疾病细胞以便以治疗相关的方式调节所述效应细胞。在各个实施方案中,除了其它特征以外,所述嵌合蛋白质还将一种或多种效应细胞直接或间接地征募至疾病细胞,例如经由靶向部分,并且还递送信号至所述效应细胞以便以治疗相关的方式调节所述效应细胞。在各个实施方案中,除了其它特征以外,所述嵌合蛋白质还将一种或多种效应细胞直接或间接地征募至疾病细胞,例如经由靶向部分,并且还递送信号至所述疾病细胞以便以治疗相关的方式调节所述疾病细胞。在一些实施方案中,所述信号传导剂影响效应细胞和/或疾病细胞。

[0038] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质当用在药学上时提供至少两个治疗益处。举例来说,本发明的嵌合蛋白质可以将适当的细胞有效地征募至需要治疗的位点(作为非限制性实例,将免疫效应细胞征募至肿瘤,例如肿瘤微环境),并且向细胞,例如免疫效应细胞和/或肿瘤细胞递送一个或多个信号,以促进癌症减少或消除作用(例如,由所述信号传导剂提供免疫细胞刺激、经由靶向性结构域提供免疫共刺激信号、经由靶向性结构域提

供免疫共抑制信号的减少或沉默等)。因此,如本文所描述,本发明的嵌合蛋白质为经由免疫系统有效地治疗诸多疾病,包括但不限于治疗癌症提供了治疗相关选项的平台。

[0039] 另外,在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有使其特别适合用于诸多疗法的药效学和药物动力学性质。举例来说,在各个实施方案,包括使用基于抗体的较小形式进行靶向(如本文其它部分所描述)的实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有允许避免肾排泄从而允许在低剂量下实现治疗作用(例如,通过肾时不损失治疗剂)的分子量。举例来说,在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质经工程化而具有约50KDa、或约60KDa、或约70KDa、或约80KDa、或约90KDa、或约100KDa的分子质量。在各个实施方案中,本发明的构建体回避肾脏过滤,使得它们不需要外部半衰期延长方法。

[0040] 在各个实施方案中,每一种个别嵌合蛋白质可以通过与另一种剂缀合和/或融合来延长半衰期或以其它方式改善药效学和药物动力学性质。在一些实施方案中,所述嵌合蛋白质可以与PEG、XTEN(例如呈rPEG形式)、聚唾液酸(POLYXEN)、白蛋白(例如,人血清白蛋白或HAS)、弹性蛋白样蛋白(ELP)、PAS、HAP、GLK、CTP、转铁蛋白等等中的一种或多种融合或缀合。在一些实施方案中,所述嵌合蛋白质可以与抗体或抗体片段如Fc片段融合或缀合。举例来说,所述嵌合蛋白质可以融合至人免疫球蛋白(Ig)G的Fc结构域的N末端或C末端。在各个实施方案中,每一种个别嵌合蛋白质与BioDrugs (2015) 29:215-239中描述的剂中的一种或多种融合,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。

[0041] 如本文所描述,本发明的嵌合蛋白质可能由于一个或多个修饰,例如突变而具有提高的安全性。在各个实施方案中,提高的安全性意指本发明的嵌合蛋白质提供了较低的毒性(例如全身毒性和/或组织/器官相关毒性);和/或减轻或基本上消除的副作用;和/或增加的耐受性、减轻或基本上消除的不良事件;和/或减少或基本上消除的脱靶效应;和/或增加的治疗窗。

[0042] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质通过降低蛋白质的全身毒性和维持或增加蛋白质对靶细胞或组织的选择效果而增加任何蛋白质治疗剂(例如基于天然存在或工程化的蛋白质或其片段)的治疗指数(例如约2倍、约5倍、约10倍、约25倍、约50倍、约100倍、约200倍或更多倍)。举例来说,治疗指数的这种增加(例如约2倍、约5倍、约10倍、约25倍、约50倍、约100倍、约200倍或更多倍)可能属于修饰的信号传导剂(例如相对于野生型信号传导剂,或在具有单个靶向部分的融合蛋白质的情况下相对于野生型信号传导剂,或在具有超过一个靶向部分的融合蛋白质的情况下相对于野生型信号传导剂)。

[0043] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质允许所述靶向部分和所述信号传导剂与其受体有效结合。举例来说,在一些实施方案中,所述嵌合蛋白质允许所述靶向部分中的一个和所述信号传导剂与相同细胞上的受体(例如不同的受体)有效结合以及另一个靶向部分与另一个细胞有效结合。如本文其它部分所描述,在各个实施方案中,使所述信号传导剂突变以提供减弱的活性,并且所述靶向部分和所述信号传导剂与相同细胞上的受体的结合按顺序进行,例如,靶向部分/受体结合先于信号传导剂/受体结合。举例来说,在一些实施方案中,所述信号传导剂本身在其突变形式下具有显著较低的活性(例如相对于野生型),这是因为它不能与它的受体有效地结合。因此,本发明的嵌合蛋白质可用于避免由信号传导剂与其在非靶细胞上的天然受体结合而引起的不需要的副作用。然而,所述信号传导剂对靶细胞具有活性,因为所述靶向部分弥补了实质性激活所需的结合(例如但不限于和/或

亲合力)的缺失/不足。在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有修饰(例如突变)的信号传导剂,这使得所述信号传导剂在通向治疗活性位点(例如与靶细胞,包括肿瘤细胞接触)的途径中无活性,并且其作用基本上针对特异性靶向的细胞类型,从而大大减少了不希望的副作用。

[0044] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质对靶细胞(例如肿瘤细胞)具有选择性生物活性,例如治疗相关的生物活性,但对非靶向性细胞(例如正常的非肿瘤细胞)则不然。

[0045] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质提供协同的活性和/或治疗作用。在此类实施方案中,所述嵌合蛋白质的活性和/或治疗作用具有改善的治疗效果,例如与单独或经由共同施用而组合施用的个别组分(即,所述靶向部分和所述信号传导剂)的治疗效果相比,协同更佳。

[0046] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有经由不同的构象连接在一起的两个或更多个靶向部分和信号传导剂。在一个实施方案中,所述靶向部分中的一个连接至所述信号传导剂的氨基末端,并且另一个靶向部分连接至所述信号传导剂的羧基末端。在另一个实施方案中,两个靶向部分都连接至所述信号传导剂的氨基末端。举例来说,所述信号传导剂的氨基末端可以连接至所述靶向部分之一的羧基末端,又连接至另一个靶向部分(例如经由其氨基末端)。在另一个实施方案中,两个靶向部分都连接至所述信号传导剂的羧基末端。举例来说,所述信号传导剂的羧基末端可以连接至所述靶向部分之一的氨基末端,又连接至另一个靶向部分(例如经由其羧基末端)。

[0047] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质呈具有本文描述的组分的融合蛋白质的形式。

[0048] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有靶向不同的抗原或受体的两个或更多个靶向部分,并且一个靶向部分对其抗原或受体来说可能是减毒的,例如所述靶向部分以低亲和力或亲合力结合其抗原或受体(包括例如以比另一个靶向部分对其抗原或受体具有的亲和力或亲合力低的亲和力或亲合力,举例来说,结合亲和力之间的差异可以是约10倍、或25倍、或50倍、或100倍、或300倍、或500倍、或1000倍、或5000倍;举例来说,较低亲和力或亲合力靶向部分能以中至高nM或低至中 μ M范围内的 K_D 结合其抗原或受体,而较高亲和力或亲合力靶向部分能以中至高pM或低至中nM范围内的 K_D 结合其抗原或受体)。举例来说,在一些实施方案中,本发明的嵌合体包含减毒的靶向部分,所述减毒的靶向部分针对混杂抗原或受体,从而可以改善对目标细胞的靶向(例如经由另一个靶向部分)并且防止多个类型的细胞,包括疗法未靶向的那些细胞的效应(例如通过以比这些实施方案中提供的亲和力更高的亲和力结合混杂抗原或受体)。

[0049] 在各个实施方案中,本发明提供了一种编码如本文所描述的嵌合蛋白质的分离的核酸。

[0050] 靶向部分细胞募集

[0051] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有存在特异性地结合至目标靶标(例如抗原、受体)的识别结构域的靶向部分。在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有一个或多个靶向部分,所述靶向部分靶向不同的细胞(例如,以形成突触)或相同的细胞(例如以得到更浓的信号传导剂或治疗剂效果)。所述目标靶标(例如抗原、受体)可见于一种或多种免疫细胞上,所述免疫细胞可以包括但不限于T细胞、细胞毒性T淋巴细胞、T辅助细胞、天

然杀伤(NK)细胞、天然杀伤T(NKT)细胞、抗肿瘤巨噬细胞(例如M1巨噬细胞)、B细胞、树突状细胞或其子集。在一些实施方案中,所述识别结构域特异性地结合至目标靶标(例如抗原、受体),并且有效地直接或间接地征募一种或多种免疫细胞。在一些实施方案中,所述目标靶标(例如抗原、受体)可见于一种或多种肿瘤细胞上。在这些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质可以直接或间接地征募免疫细胞,例如,在一些实施方案中,征募至治疗部位(例如,具有一个或多个疾病细胞或者为了治疗效果而加以调节的细胞的位置)。在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质可以直接或间接地将免疫细胞,例如可以杀死和/或抑制肿瘤细胞的免疫细胞征募至作用位点(作为非限制性实例,如肿瘤微环境)。

[0052] 在各个实施方案中,所述嵌合蛋白质具有存在特异性地结合至作为非细胞结构的一部分的靶标(例如抗原、受体)的识别结构域的靶向部分。在一些实施方案中,所述抗原或受体不是完整细胞或细胞结构的组成组分。在一些实施方案中,所述抗原或受体是细胞外抗原或受体。在一些实施方案中,所述靶标是非蛋白质非细胞标记物,包括但不限于核酸,包括DNA或RNA,举例来说,如从坏死的肿瘤细胞释放的DNA,或细胞外沉积物,如胆固醇。

[0053] 在一些实施方案中,目标靶标(例如抗原、受体)是基质或细胞外基质(ECM)的非细胞组分的一部分或与其相关的标记物。如本文所使用,基质是指组织或器官的连接和支撑构架。基质可以包括细胞如成纤维细胞/成肌纤维细胞、神经胶质细胞、上皮细胞、脂肪细胞、免疫细胞、血管细胞、平滑肌细胞和免疫细胞以及细胞外基质(ECM)和细胞外分子的汇集。在各个实施方案中,目标靶标(例如抗原、受体)是基质如细胞外基质和细胞外分子的非细胞组分的一部分。如本文所使用,ECM是指所有组织和器官内存在的非细胞组分。ECM是由生物化学上独特的组分,包括但不限于蛋白质、糖蛋白、蛋白聚糖和多糖的大集合构成。ECM的这些组分通常由相邻的细胞产生并且经由胞吐作用分泌至ECM中。一旦分泌后,ECM组分便往往聚集而形成复杂的巨分子网状结构。在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含识别位于ECM的任何组分上的靶标(例如抗原或受体或非蛋白质分子)的靶向部分。ECM的说明性组分包括但不限于蛋白聚糖、非蛋白聚糖多糖、纤维和其它ECM蛋白质或ECM非蛋白质,例如多糖和/或脂质,或ECM相关分子(例如蛋白质或非蛋白质,例如多糖、核酸和/或脂质)。

[0054] 在一些实施方案中,所述靶向部分识别ECM蛋白聚糖上的靶标(例如抗原、受体)。蛋白聚糖是糖基化蛋白质。碱性蛋白聚糖单元包括具有一个或多个共价附接的糖胺聚糖(GAG)链的核心蛋白质。蛋白聚糖具有净负电荷,由此吸引带正电的钠离子(Na^+),后者经由渗透作用吸引水分子,从而保持ECM和驻留细胞含水。蛋白聚糖还可能有助于将生长因子捕获和存储在ECM内。本发明的嵌合蛋白质可以靶向的说明性蛋白聚糖包括但不限于硫酸乙酰肝素、硫酸软骨素和硫酸角质素。在一个实施方案中,所述靶向部分识别非蛋白聚糖多糖如透明质酸上的靶标(例如抗原、受体)。

[0055] 在一些实施方案中,所述靶向部分识别ECM纤维上的靶标(例如抗原、受体)。ECM纤维包括胶原蛋白纤维和弹性蛋白纤维。在一些实施方案中,所述靶向部分识别胶原蛋白或胶原蛋白纤维上的一个或多个表位。胶原蛋白是ECM中最丰富的蛋白质。胶原蛋白呈纤维状蛋白形式存在于ECM中并且提供结构支撑以驻留细胞。在一个或多个实施方案中,所述靶向部分识别并且结合至ECM内存在的各种类型的胶原蛋白,包括但不限于纤维状胶原蛋白(I型、II型、III型、V型、XI型)、间杂有三螺旋的原纤维相关的胶原蛋白(IX型、XII型、XIV型)、短链胶原蛋白(VIII型、X型)、基底膜胶原蛋白(IV型)和/或VI型、VII型或XIII型胶原蛋白。

弹性蛋白纤维给组织提供弹性,允许它们在需要时拉伸然后回到它们的原始状态。在一些实施方案中,所述靶向部分识别弹性蛋白或弹性蛋白纤维上的一个或多个表位。

[0056] 在一些实施方案中,所述靶向部分识别一种或多种ECM蛋白质,包括但不限于肌腱蛋白、纤连蛋白、纤维蛋白、层粘连蛋白(laminin)或巢蛋白(nidogen)/内联蛋白(entactin)。

[0057] 在一个实施方案中,所述靶向部分识别并结合至肌腱蛋白。肌腱蛋白(TN)家族的糖蛋白包括至少四个成员,即肌腱蛋白C、肌腱蛋白R、肌腱蛋白X和肌腱蛋白W。肌腱蛋白的一级结构包括若干个普通基序,所述基序按顺序处于同一连续序列中:氨基末端七价重复序列、表皮生长因子(EGF)样重复序列、纤连蛋白III型结构域重复序列和羧基末端纤维蛋白原样球形结构域。每一个蛋白质成员与EGF样重复序列和纤连蛋白III型重复序列的数目和特性的典型变异相关。还存在同种型变体,特别是就肌腱蛋白C而言。已知肌腱蛋白C的超过27种剪接变体和/或同种型。在一个特定实施方案中,所述靶向部分识别并结合至肌腱蛋白CA1。类似地,肌腱蛋白R也具有不同的剪接变体和同种型。肌腱蛋白R通常呈二聚体或三聚体形式存在。肌腱蛋白X是肌腱蛋白家族中最大的成员,并且已知呈三聚体形式存在。肌腱蛋白W呈三聚体形式存在。在一些实施方案中,所述靶向部分识别肌腱蛋白上的一个或多个表位。在一些实施方案中,所述靶向部分识别肌腱蛋白的单体和/或二聚和/或三聚和/或六聚形式。

[0058] 在一个实施方案中,所述靶向部分识别并结合至纤连蛋白。纤连蛋白是连接细胞与ECM中的胶原蛋白纤维,从而允许细胞通过ECM的糖蛋白。在结合至整合素后,纤连蛋白展开从而形成功能二聚体。在一些实施方案中,所述靶向部分识别纤连蛋白的单体和/或二聚体形式。在一些实施方案中,所述靶向部分识别纤连蛋白上的一个或多个表位。在说明性实施方案中,所述靶向部分识别纤连蛋白细胞外域A(EDA)或纤连蛋白细胞外域B(EDB)。EDA水准升高与各种疾病和病症相关,包括牛皮癣、类风湿性关节炎、糖尿病和癌症。在一些实施方案中,所述靶向部分识别含有EDA同种型的纤连蛋白,并且可以用于使所述嵌合蛋白质靶向病变细胞,包括癌细胞。在一些实施方案中,所述靶向部分识别含有EDB同种型的纤连蛋白。在各个实施方案中,此类靶向部分可以用于使所述嵌合蛋白质靶向肿瘤细胞,包括肿瘤新生血管。

[0059] 在一个实施方案中,所述靶向部分识别并结合至纤维蛋白。纤维蛋白是ECM的基质网状结构中经常发现的另一种蛋白质物质。纤维蛋白是由引起纤维蛋白聚合的蛋白酶凝血酶对纤维蛋白原的作用而形成。在一些实施方案中,所述靶向部分识别纤维蛋白上的一个或多个表位。在一些实施方案中,所述靶向部分识别纤维蛋白的单体形式以及聚合形式。

[0060] 在一个实施方案中,所述靶向部分识别并结合至层粘连蛋白。层粘连蛋白是基底层的主要组分,所述基底层是细胞和器官的蛋白质网状结构的基础。层粘连蛋白是含有 α 链、 β 链和 γ 链的异源三聚蛋白。在一些实施方案中,所述靶向部分识别层粘连蛋白上的一个或多个表位。在一些实施方案中,所述靶向部分识别层粘连蛋白的单体形式、二聚形式以及三聚形式。

[0061] 在一个实施方案中,所述靶向部分识别并结合至巢蛋白或内联蛋白。巢蛋白/内联蛋白是高度保守的硫酸化糖蛋白家族。它们组成了基底膜的主要结构组分,并且功能是连接基底膜中的层粘连蛋白与胶原蛋白IV网状结构。这个家族的成员包括巢蛋白-1和巢蛋

白-2。在各个实施方案中,所述靶向部分识别巢蛋白-1和/或巢蛋白-2上的表位。

[0062] 在各个实施方案中,所述靶向部分包含识别本文描述的靶标(例如ECM蛋白质)中的任一个上存在的表位的抗原识别结构域。在一个实施方案中,所述抗原识别结构域识别所述蛋白质上存在的一个或多个线性表位。如本文所使用,线性表位是指所述蛋白质上存在的任何连续氨基酸序列。在另一个实施方案中,所述抗原识别结构域识别所述蛋白质上存在的一个或多个构象表位。如本文所使用,构象表位是指形成具有能够被抗原识别结构域识别的特征和/或形状和/或三级结构的三维表面的一个或多个氨基酸区段(可能不连续)。

[0063] 在各个实施方案中,所述靶向部分可以结合至本文描述的靶标(例如ECM蛋白质)中的任一个的全长和/或成熟形式和/或同种型和/或剪接变体和/或片段和/或任何其它天然存在或合成的类似物、变体或突变体。在各个实施方案中,所述靶向部分可以结合至本文描述的蛋白质的任何形式,包括单体形式、二聚形式、三聚形式、四聚形式、异源二聚形式、多聚形式和相关形式。在各个实施方案中,所述靶向部分可以结合至本文描述的蛋白质的任何翻译修饰后的形式,如糖基化和/或磷酸化形式。

[0064] 在各个实施方案中,所述靶向部分包含识别细胞外分子如DNA的抗原识别结构域。在一些实施方案中,所述靶向部分包含识别DNA的抗原识别结构域。在一个实施方案中,所述DNA从坏死或凋亡的肿瘤细胞或其它病变细胞脱落至细胞间隙中。

[0065] 在各个实施方案中,所述靶向部分包含识别与动脉粥样硬化斑块相关的一个或多个非细胞结构的抗原识别结构域。已知两种类型的动脉粥样硬化斑块。纤维脂质(纤维脂肪)斑块的特征是载满脂质的细胞积聚在动脉内膜下面。内皮下面有覆盖所述斑块的动脉粥样硬化核心的纤维帽。所述核心包括具有升高的组织胆固醇和胆固醇酯含量的载满脂质的细胞(巨噬细胞和平滑肌细胞)、纤维蛋白、蛋白聚糖、胶原蛋白、弹性蛋白和细胞碎屑。在晚期斑块中,所述斑块的中心核心通常含有细胞外胆固醇沉积物(从死细胞释放),从而形成具有中空针样裂缝的胆固醇晶体的区域。在所述斑块外围是较年轻的泡沫状细胞和毛细血管。纤维性斑块还局部化在内膜下、在动脉壁内,从而引起壁变厚和膨胀,并且有时引起内腔的斑块性局部化狭窄与一定程度的肌肉层萎缩。纤维性斑块含有胶原蛋白纤维(嗜酸性),使钙(嗜苏木精性)和载满脂质的细胞沉淀。在一些实施方案中,所述靶向部分识别并结合至这些斑块的一种或多种非细胞组分,如纤维蛋白、蛋白聚糖、胶原蛋白、弹性蛋白、细胞碎屑和钙或其它无机沉积物或沉淀物。在一些实施方案中,所述细胞碎屑是从死细胞释放的核酸,例如DNA或RNA。

[0066] 在各个实施方案中,所述靶向部分包含识别与神经退化性疾病相关的脑斑块中发现的一个或多个非细胞结构的抗原识别结构域。在一些实施方案中,所述靶向部分识别并结合至位于阿兹海默病患者脑中发现的淀粉样斑块中的一个或多个非细胞结构。举例来说,所述靶向部分可以识别并且结合至作为淀粉样斑块的主要组分的肽淀粉样蛋白 β 。在一些实施方案中,所述靶向部分识别并结合至位于亨廷顿氏病患者中发现的脑斑块中的一个或多个非细胞结构。在各个实施方案中,所述靶向部分识别并且结合至与其它神经退化性或肌肉骨骼疾病如路易体痴呆和包涵体肌炎相关的斑块中发现的一个或多个非细胞结构。

[0067] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质可以具有结合至非细胞结构的两个或更多个靶向部分。在一些实施方案中,存在两个靶向部分,并且一个靶向细胞,而另一个靶向

非细胞结构。在各个实施方案中,所述靶向部分可以直接或间接地征募细胞,如疾病细胞和/或效应细胞。在各个实施方案中,所述信号传导剂可以调节被所述靶向部分靶向的一种或多种细胞(例如征募的细胞,如疾病细胞和/或效应细胞)。举例来说,所述信号传导剂可以调节所述靶细胞之一或二者(并且所述靶细胞可以是效应细胞和/或疾病细胞),这取决于所述靶细胞是否表达所述信号传导剂的受体。

[0068] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质能够或得以用于涉及改变有利于肿瘤的免疫攻击的免疫细胞平衡的方法中。举例来说,本发明的嵌合蛋白质可以改变临床重要部位处的免疫细胞比率,从而有利于可以杀死和/或抑制肿瘤细胞(例如T细胞、细胞毒性T淋巴细胞、T辅助细胞、天然杀伤(NK)细胞、天然杀伤T(NKT)细胞、抗肿瘤巨噬细胞(例如M1巨噬细胞)、B细胞、树突状细胞或其子集),并且对抗保护肿瘤的细胞(例如骨髓来源的抑制细胞(MDSC)、调控T细胞(Treg)、肿瘤相关嗜中性粒细胞(TAN)、M2巨噬细胞、肿瘤相关巨噬细胞(TAM)或其子集)。在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质能够增加效应T细胞与调控T细胞的比率。

[0069] 举例来说,在一些实施方案中,所述靶向部分包含特异性地结合至与T细胞相关的靶标(例如抗原、受体)的抗原识别结构域。在一些实施方案中,所述靶向部分包含直接或间接地征募T细胞的抗原识别结构域。在一个实施方案中,所述靶向部分包含特异性地结合至效应T细胞的抗原识别结构域。在一些实施方案中,所述靶向部分包含直接或间接地征募效应T细胞,例如,在一些实施方案中,征募至治疗部位(例如,具有一个或多个疾病细胞或者为了治疗效果而加以调节的细胞的位置)的抗原识别结构域。说明性效应T细胞包括细胞毒性T细胞(例如 $\alpha\beta$ TCR、 $CD3^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD45RO^+$); $CD4^+$ 效应T细胞(例如 $\alpha\beta$ TCR、 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CCR7^+$ 、 $CD62Lhi$ 、 $IL-7R/CD127^+$); $CD8^+$ 效应T细胞(例如 $\alpha\beta$ TCR、 $CD3^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CCR7^+$ 、 $CD62Lhi$ 、 $IL-7R/CD127^+$);效应记忆T细胞(例如 $CD62L$ 低、 $CD44^+$ 、 TCR 、 $CD3^+$ 、 $IL-7R/CD127^+$ 、 $IL-15R^+$ 、 $CCR7$ 低);中枢记忆T细胞(例如 $CCR7^+$ 、 $CD62L^+$ 、 $CD27^+$;或 $CCR7hi$ 、 $CD44^+$ 、 $CD62Lhi$ 、 TCR 、 $CD3^+$ 、 $IL-7R/CD127^+$ 、 $IL-15R^+$); $CD62L^+$ 效应T细胞; $CD8^+$ 效应记忆T细胞(TEM),包括早期效应记忆T细胞($CD27^+CD62L^-$)和晚期效应记忆T细胞($CD27^-CD62L^-$)(分别是TemE和TemL); $CD127^+$ $CD25$ (低/-)效应T细胞; $CD127^-$ $CD25^-$ 效应T细胞; $CD8^+$ 干细胞记忆效应细胞(TSCM)(例如 $CD44$ (低) $CD62L$ (高) $CD122$ (高) sca^+);TH1效应T细胞(例如 $CXCR3^+$ 、 $CXCR6^+$ 和 $CCR5^+$;或 $\alpha\beta$ TCR、 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $IL-12R^+$ 、 $IFN\gamma R^+$ 、 $CXCR3^+$);TH2效应T细胞(例如 $CCR3^+$ 、 $CCR4^+$ 和 $CCR8^+$;或 $\alpha\beta$ TCR、 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $IL-4R^+$ 、 $IL-33R^+$ 、 $CCR4^+$ 、 $IL-17RB^+$ 、 $CRTH2^+$);TH9效应T细胞(例如 $\alpha\beta$ TCR、 $CD3^+$ 、 $CD4^+$);TH17效应T细胞(例如, $\alpha\beta$ TCR、 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $IL-23R^+$ 、 $CCR6^+$ 、 $IL-1R^+$); $CD4^+CD45RO^+CCR7^+$ 效应T细胞、 $ICOS^+$ 效应T细胞; $CD4^+CD45RO^+CCR7^-$ 效应T细胞;和分泌 $IL-2$ 、 $IL-4$ 和/或 $IFN-\gamma$ 的效应T细胞。

[0070] 说明性目标T细胞抗原包括例如(并且在适当时包括细胞外域): $CD8$ 、 $CD3$ 、 $SLAMF4$ 、 $IL-2R\alpha$ 、 $4-1BB$ 、 $TNFRSF9$ 、 $IL-2R\beta$ 、 $ALCAM$ 、 $B7-1$ 、 $IL-4R$ 、 $B7-H3$ 、 $BLAME/SLAMFS$ 、 $CEACAM1$ 、 $IL-6R$ 、 $CCR3$ 、 $IL-7R\alpha$ 、 $CCR4$ 、 $CXCR1/IL-SRA$ 、 $CCR5$ 、 $CCR6$ 、 $IL-10R\alpha$ 、 $CCR7$ 、 $IL-10R\beta$ 、 $CCRS$ 、 $IL-12R\beta 1$ 、 $CCR9$ 、 $IL-12R\beta 2$ 、 $CD2$ 、 $IL-13R\alpha 1$ 、 $IL-13$ 、 $CD3$ 、 $CD4$ 、 $ILT2/CDS5j$ 、 $ILT3/CDS5k$ 、 $ILT4/CDS5d$ 、 $ILT5/CDS5a$ 、鲁特格林(lutegrin) $\alpha 4$ 、 $CD49d$ 、 CDS 、整合素 αE 、 $CD103$ 、 $CD6$ 、整合素 αM 、 $CD11b$ 、 CDS 、整合素 αX 、 $CD11c$ 、整合素 $\beta 2$ 、 $CD1S$ 、 $KIR/CD15S$ 、 $CD27/TNFRSF7$ 、 $KIR2DL1$ 、 $CD2S$ 、 $KIR2DL3$ 、 $CD30/TNFRSF5$ 、 $KIR2DL4/CD15Sd$ 、 $CD31/PECAM-1$ 、 $KIR2DS4$ 、 $CD40$ 配体、 $TNFSF5$ 、 $LAG-3$ 、 $CD43$ 、

LAIR1、CD45、LAIR2、CDS3、白三烯B4-R1、CDS4/SLAMF5、NCAM-L1、CD94、NKG2A、CD97、NKG2C、CD229/SLAMF3、NKG2D、CD2F-10/SLAMF9、NT-4、CD69、NTB-A/SLAMF6、共用 γ 链/IL-2R γ 、骨调素、CRACC/SLAMF7、SLAMF7(CS1)、PD-1、CRTAM、PSGL-1、CTLA-4、RANK/TNFRSF11A、CX3CR1、CX3CL1、L-选择素、CXCR3、SIRPB1、CXCR4、SLAM、CXCR6、TCCR/WSX-1、DNAM-1、促胸腺生成素、EMMPRIN/CD147、TIM-1、EphB6、TIM-2、Fas/TNFRSF6、TIM-3、Fas配体/TNFSF6、TIM-4、Fc γ RIII/CD16、TIM-6、TNFR1/TNFRSF1A、粒溶素、TNFRIII/TNFRSF1B、TRAIL R1/TNFRSF10A、ICAM-1/CD54、TRAIL R2/TNFRSF10B、ICAM-2/CD102、TRAILR3/TNFRSF10C、IFN- γ R1、TRAILR4/TNFRSF10D、IFN- γ R2、TSLP、IL-1R1和TSLPR。在各个实施方案中,所述嵌合蛋白质的靶向部分结合这些说明性T细胞抗原中的一个或多个。

[0071] 在一个例示性实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含针对CD8的靶向部分。在各个实施方案中,所述针对CD8的靶向部分是能够特异性地结合至CD8而不对CD8进行功能调节(例如部分或完全中和)的基于蛋白质的剂。CD8是异源二聚I型跨膜糖蛋白,其 α 和 β 链都由通过延伸的O-糖基化柄连接至单程跨膜结构域的免疫球蛋白(Ig)样胞外结构域和短胞质尾构成(Li等,2013)。 α 链的胞质区含有两个半胱氨酸基序,所述半胱氨酸基序充当src酪氨酸激酶p56lck(Lck)的对接位点。相反,该Lck结合结构域似乎不存在于 β 链中,表明CD8 β 链不参与下游信号传导(Artyomov等,2010)。CD8发挥T细胞受体的辅助受体的功能,其主要作用是在辅助受体结合至MHC后将Lck募集至TCR-pMHC复合物(Turner等,1990;Veillette等,1988)。该激酶的局部浓度的增加激活了信号传导级联,从而征募并且激活 ζ 链相关的蛋白激酶70(ZAP-70),随后引起T细胞激活信号的放大或增强(Purbhoo等,2001;Laugel等,2007a)。

[0072] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含具有抗原识别结构域的靶向部分,所述抗原识别结构域识别CD8 α 和/或 β 链上存在的表位。在一个实施方案中,所述抗原识别结构域识别CD8 α 和/或 β 链上的一个或多个线性表位。如本文所使用,线性表位是指CD8 α 和/或 β 链上存在的任何连续氨基酸序列。在另一个实施方案中,所述抗原识别结构域识别CD8 α 和/或 β 链上存在的一个或多个构象表位。如本文所使用,构象表位是指形成具有能够被抗原识别结构域识别的特征和/或形状和/或三级结构的三维表面的一个或多个氨基酸区段(可能不连续)。

[0073] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质可以包含能结合至人CD8 α 和/或 β 链的全长和/或成熟形式和/或同种型和/或剪接变体和/或片段和/或任何其它天然存在或合成的类似物、变体或突变体的靶向部分。在各个实施方案中,所述针对CD8的靶向部分可以结合至人CD8 α 和/或 β 链的任何形式,包括单体形式、二聚形式、异源二聚形式、多聚形式和相关形式。在一个实施方案中,所述针对CD8的靶向部分可以结合至CD8 α 链或CD8 β 链的单体形式。在另一个实施方案中,所述针对CD8的靶向部分可以结合至由两个CD8 α 链或两个CD8 β 链构成的同源二聚形式。在另一个实施方案中,所述针对CD8的靶向部分可以结合至由一个CD8 α 链和一个CD8 β 链构成的异源二聚形式。

[0074] 在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含具有识别人CD8 α 链上存在的一个或多个表位的抗原识别结构域的靶向部分。在一个实施方案中,所述人CD8 α 链包含以下氨基酸序列:

[0075] 同种型1(SEQ ID NO:1)

MALPVTALLLPLALLLHAARPSQFRVSPLDRTWNLGETVELKCQVLLSNPT
SGCSWLFQPRGAAASPTFLLYLSQNKPKAAEGLDQRFSGKRLGDTFVLT
[0076] LSDFRRENEGYYFCSALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIA
SQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLY
CNHRNRRRVCKCPRPVVKSGDKPSLSARYV。

[0077] 在一个实施方案中,所述人CD8 α 链包含以下氨基酸序列:

[0078] 同种型2 (SEQ ID NO:2)

MALPVTALLLPLALLLHAARPSQFRVSPLDRTWNLGETVELKCQVLLSNPT
SGCSWLFQPRGAAASPTFLLYLSQNKPKAAEGLDQRFSGKRLGDTFVLT
[0079] LSDFRRENEGYYFCSALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIA
SQPLSLRPEACRPAAGGAGNRRRVCKCPRPVVKSGDKPSLSARYV。

[0080] 在一个实施方案中,所述人CD8 α 链包含以下氨基酸序列:

[0081] 同种型3 (SEQ ID NO:3)

MRNQAPGRPKGATFPPRRPTGSRAPPLAPELRAKQRPGERVMALPVTALL
LPLALLLHAARPSQFRVSPLDRTWNLGETVELKCQVLLSNPTSGCSWLFQ
PRGAAASPTFLLYLSQNKPKAAEGLDQRFSGKRLGDTFVLTLSDFRRENE
[0082] GYYFCSALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPE
ACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNRRR
VCKCPRPVVKSGDKPSLSARYV。

[0083] 在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含具有识别人CD8 β 链上存在的一个或多个表位的抗原识别结构域的靶向部分。在一个实施方案中,所述人CD8 β 链包含以下氨基酸序列:

[0084] 同种型1 (SEQ ID NO:4)

MRPRLWLLLAQLTVLHGNSVLQQTAYIKVQTNKMVMLSCEAKISLSNMR
IYWLRQRQAPSSDSHHEFLALWDSAKGTIHGEEVEQEKIAVFRDASRFILNL
[0085] TSVKPEDSGIYFCMIVGSPELTFGKGTQLSVVDFLPTTAQPTKKSTLKKRVC
RLRPETQKGPLCSPITLGLLVAGVLVLLVSLGVAIHLCCRRRRARLRFMKQ
FYK。

[0086] 在一个实施方案中,所述人CD8 β 链包含以下氨基酸序列:

[0087] 同种型2 (SEQ ID NO:5)

MRPRLWLLAAQLTVLHGNSVLQQTTPAYIKVQTNKMVMLSCEAKISLSNMR
IYWLQRQAPSSDSHHEFLALWDSAKGTIHGEEVEQEKIAVFRDASRFILNL
[0088] TSVKPEDSGIYFCMIVGSPELTFGKGTQLSVVDFLPTTAQPTKKSTLKKRVC
RLPRPETQKGPLCSPITLGLLVAGVLVLLVSLGVAIHLCCRERRRARLRFMKQ
LRLHPLEKCSRMDY。

[0089] 在一个实施方案中,所述人CD8 β 链包含以下氨基酸序列:

[0090] 同种型3 (SEQ ID NO:6)

MRPRLWLLAAQLTVLHGNSVLQQTTPAYIKVQTNKMVMLSCEAKISLSNMR
IYWLQRQAPSSDSHHEFLALWDSAKGTIHGEEVEQEKIAVFRDASRFILNL
[0091] TSVKPEDSGIYFCMIVGSPELTFGKGTQLSVVDFLPTTAQPTKKSTLKKRVC
RLPRPETQKGRRRRARLRFMKQPQGEISGTFVPQCLHGYYSNTTTSQKL
LNPWILKT。

[0092] 在一个实施方案中,所述人CD8 β 链包含以下氨基酸序列:

[0093] 同种型4 (SEQ ID NO:7)

MRPRLWLLAAQLTVLHGNSVLQQTTPAYIKVQTNKMVMLSCEAKISLSNMR
IYWLQRQAPSSDSHHEFLALWDSAKGTIHGEEVEQEKIAVFRDASRFILNL
[0094] TSVKPEDSGIYFCMIVGSPELTFGKGTQLSVVDFLPTTAQPTKKSTLKKRVC
RLPRPETQKGPLCSPITLGLLVAGVLVLLVSLGVAIHLCCRERRRARLRFMKQ
KFNIVCLKISGFTTCCCFQILQISREYGFVLLQKDIGQ。

[0095] 在一个实施方案中,所述人CD8 β 链包含以下氨基酸序列:

[0096] 同种型5 (SEQ ID NO:8)

MRPRLWLLAAQLTVLHGNSVLQQTTPAYIKVQTNKMVMLSCEAKISLSNMR
IYWLQRQAPSSDSHHEFLALWDSAKGTIHGEEVEQEKIAVFRDASRFILNL
[0097] TSVKPEDSGIYFCMIVGSPELTFGKGTQLSVVDFLPTTAQPTKKSTLKKRVC
RLPRPETQKGPLCSPITLGLLVAGVLVLLVSLGVAIHLCCRERRRARLRFMKQ
PQGEISGTFVPQCLHGYYSNTTTSQKLLNPWILKT。

[0098] 在一个实施方案中,所述人CD8 β 链包含以下氨基酸序列:

[0099] 同种型6 (SEQ ID NO:9)

MRPRLWLLAAQLTVLHGNSVLQQTTPAYIKVQTNKMVMLSCEAKISLSNMR
IYWLQRQAPSSDSHHEFLALWDSAKGTIHGEEVEQEKIAVFRDASRFILNL
[0100] TSVKPEDSGIYFCMIVGSPELTFGKGTQLSVVDFLPTTAQPTKKSTLKKRVC
RLPRPETQKGRRRRARLRFMKQFYK。

[0101] 在一个实施方案中,所述人CD8 β 链包含以下氨基酸序列:

[0102] 同种型7 (SEQ ID NO:10)

MRPRLWLLAAQLTVLHGNSVLQQTPAYIKVQTNKMVMLSCEAKISLSNMR
[0103] IWYLRQRQAPSSDSHHEFLALWDSAKGTIHGEEVEQEKIAVFRDASRFILNL
TSVKPEDSGIYFCMIVGSPELTFGKGTQLSVVDFLPTTAQPTKKSTLKKRVC
RLPRPETQKDFTNKQRIGFWCPATKRHR SVMSTMWKNERRDTFNPGEFN
[0104] GC。

[0105] 在一个实施方案中,所述人CD8 β 链包含以下氨基酸序列:

[0106] 同种型8 (SEQ ID NO:11)
MRPRLWLLAAQLTVLHGNSVLQQTPAYIKVQTNKMVMLSCEAKISLSNMR
IWYLRQRQAPSSDSHHEFLALWDSAKGTIHGEEVEQEKIAVFRDASRFILNL
[0107] TSVKPEDSGIYFCMIVGSPELTFGKGTQLSVVDFLPTTAQPTKKSTLKKRVC
RLPRPETQKGLKGK VYQEPLSPNACMDTTAILQPHRSCLTHGS。

[0108] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含能够特异性结合的靶向部分。在各个实施方案中,所述嵌合蛋白质包含具有抗原识别结构域的靶向部分,如抗体或其衍生物。在一个实施方案中,所述CD8结合剂包含靶向部分,所述靶向部分是抗体。在各个实施方案中,所述抗体是包括如本文其它部分所描述的两个重链和两个轻链的全长多聚蛋白质。在一些实施方案中,所述抗体是嵌合抗体。在一些实施方案中,所述抗体是人源化抗体。

[0109] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含针对CD8的靶向部分,所述靶向部分是单结构域抗体,如VHH。所述VHH可以来源于例如产生VHH抗体的生物体,如骆驼、鲨鱼,或者所述VHH可以是设计的VHH。VHH是抗体来源的治疗蛋白质,其含有天然存在的重链抗体的独特结构和功能性质。VHH技术是基于来自骆驼的缺乏轻链的完全功能抗体。这些重链抗体含有单个可变域(V_H)和两个恒定域(CH2和CH3)。VHH能够以商标NANOBODY或NANOBODIES购自市面。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含VHH。

[0110] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含针对CD8的靶向部分,所述靶向部分是包含具有四个“构架区”或FR和三个“互补决定区”或CDR的单个氨基酸链的VHH。如本文所使用,“构架区”或“FR”是指可变域中位于CDR之间的区域。如本文所使用,“互补决定区”或“CDR”是指VHH中含有能够特异性地结合至抗原性靶标的氨基酸序列的可变区。

[0111] 在各个实施方案中,所述针对CD8的靶向部分包含具有包含至少一个CDR1、CDR2和/或CDR3序列的可变域的VHH。

[0112] 在一些实施方案中,所述CDR1序列选自:

[0113] GFTFDDYAMS (SEQ ID NO:12) 或

[0114] GFTFDDYAIG (SEQ ID NO:13)。

[0115] 在一些实施方案中,所述CDR2序列选自:

[0116] TINWNGGSAEYAEPVKG (SEQ ID NO:14) 或

[0117] CIRVSDGSTYYADPVKG (SEQ ID NO:15)。

[0118] 在一些实施方案中,所述CDR3序列选自:

[0119] KDADLVWYNLS (SEQ ID NO:16) 或

[0120] KDADLVWYNLR (SEQ ID NO:17) 或

[0121] AGSLYTCVQSIVVVPARPYDMDY (SEQ ID NO:18)。

[0122] 在各个实施方案中,所述CD8靶向部分包含SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:14和SEQ ID NO:16。在各个实施方案中,所述CD8靶向部分包含SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:14和SEQ ID NO:17。在各个实施方案中,所述CD8靶向部分包含SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:14和SEQ ID NO:18。

[0123] 在各个实施方案中,所述CD8靶向部分包含SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:15和SEQ ID NO:16。在各个实施方案中,所述CD8靶向部分包含SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:15和SEQ ID NO:17。在各个实施方案中,所述CD8靶向部分包含SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:15和SEQ ID NO:18。

[0124] 在各个实施方案中,所述CD8靶向部分包含SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14和SEQ ID NO:16。在各个实施方案中,所述CD8靶向部分包含SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14和SEQ ID NO:17。在各个实施方案中,所述CD8靶向部分包含SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14和SEQ ID NO:18。

[0125] 在各个实施方案中,所述CD8靶向部分包含SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:15和SEQ ID NO:16。在各个实施方案中,所述CD8靶向部分包含SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:15和SEQ ID NO:17。在各个实施方案中,所述CD8靶向部分包含SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:15和SEQ ID NO:18。

[0126] 在各个实施方案中,所述CD8靶向部分包含选自以下序列的氨基酸序列:

[0127] R3HCD27 (SEQ ID NO:19)

QVQLQESGGGSVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQVPGKGLEWV

[0128] STINWNGGSAEYAEVKGFRFTISRDNKNTVYLQMNSLKLEDTAVYYCAK
DADLVWYNLSTGQGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGS

[0129] 或

[0130] R3HCD129 (SEQ ID NO:20)

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQVPGKGLEWV

[0131] STINWNGGSAEYAEVKGFRFTISRDNKNTVYLQMNSLKLEDTAVYYCAK
DADLVWYNLRTGQGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGS

[0132] 或

[0133] R2HCD26 (SEQ ID NO:21)

QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFDDYAIGWFRQAPGKEREGVS

[0134] CIRVSDGSTYYADPVKGFRFTISSDNKNTVYLQMNSLKPEDAAVYYCAAGS
LYTCVQSIVVVPARPYDMDYWGKGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGS。

[0135] 在各个实施方案中,所述靶向部分包含美国专利公布号2014/0271462中所描述的氨基酸序列,该美国专利公布的全部内容以引用的方式并入。在各个实施方案中,所述CD8靶向部分包含美国专利公布号2014/0271462的表0.1、表0.2、表0.3和/或图1A至图12I中所描述的氨基酸序列,该美国专利公布的全部内容以引用的方式并入。在各个实施方案中,所述CD8靶向部分包含如下文所提供的SEQ ID NO:22或23的HCDR1的HCDR1和/或SEQ ID NO:22或23的HCDR1的HCDR2和/或SEQ ID NO:22或23的HCDR1的HCDR3和/或SEQ ID NO:24的

LCDR1的LCDR1和/或SEQ ID NO:24的LCDR1的LCDR2和/或SEQ ID NO:24的LCDR1的LCDR3。

[0136] SEQ ID NO:22:

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val

[0137] Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Asp Pro Ala Asn
Asp Asn Thr Leu Tyr Ala Ser Lys Phe Gln Gly Arg Ala Thr Ile Ser Ala Asp
Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr

[0138] Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Arg Gly Tyr Gly Tyr Tyr Val Phe Asp His Trp Gly Gln
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser。

[0139] SEQ ID NO:23

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Thr Val Lys
Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Gln
Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Asp

[0140] Asn Thr Leu Tyr Ala Ser Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser
Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Tyr Gly Tyr Tyr Val Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr
Leu Val Thr Val Ser Ser。

[0141] SEQ ID NO:24

Asp Val Gln Ile Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Arg Ser Ile Ser Gln Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly

[0142] Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Glu
Asn Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys。

[0143] 在各个实施方案中,本发明设想了如本文所描述的针对CD8的靶向部分的任何天然或合成类似物、突变体、变体、等位基因、同源物和直系同源物(本文中统称为“类似物”)的用途。在各个实施方案中,所述靶向CD8的靶向部分的氨基酸序列还包括氨基酸类似物、氨基酸衍生物或其它非经典氨基酸。

[0144] 在各个实施方案中,本发明的靶向部分可以包含靶向CD8的氨基酸序列,所述氨基酸序列与本文公开的序列中的任一个具有至少约60%、至少约61%、至少约62%、至少约63%、至少约64%、至少约65%、至少约66%、至少约67%、至少约68%、至少约69%、至少约70%、至少约71%、至少约72%、至少约73%、至少约74%、至少约75%、至少约76%、至少约77%、至少约78%、至少约79%、至少约80%、至少约81%、至少约82%、至少约83%、至少约84%、至少约85%、至少约86%、至少约87%、至少约88%、至少约89%、至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%或100%同一性(例如,与本文公开的序列中的任一个具有约60%、或约61%、或约62%、或约63%、或约64%、或约65%、或约66%、或约67%、或约68%、或约69%、

或约70%、或约71%、或约72%、或约73%、或约74%、或约75%、或约76%、或约77%、或约78%、或约79%、或约80%、或约81%、或约82%、或约83%、或约84%、或约85%、或约86%、或约87%、或约88%、或约89%、或约90%、或约91%、或约92%、或约93%、或约94%、或约95%、或约96%、或约97%、或约98%、约99%或约100%序列同一性)。

[0145] 在各个实施方案中,本发明的靶向部分包含一个或多个突变,所述突变基本上不降低本发明的CD8靶向部分特异性地结合至CD8的能力。在各个实施方案中,所述突变基本上不降低所述靶向部分特异性地结合至CD8但不在功能上调节CD8的能力。

[0146] 在各个实施方案中,可以用平衡解离常数(K_D)来描述所述CD8靶向部分对人CD8 α 和/或 β 链的全长和/或成熟形式和/或同种型和/或剪接变体和/或片段和/或任何其它天然存在或合成的类似物、变体或突变体(包括单体、二聚、异源二聚、多聚和/或相关形式)的结合亲和力。在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含靶向部分,所述靶向部分结合至人CD8 α 和/或 β 链的全长和/或成熟形式和/或同种型和/或剪接变体和/或片段和/或任何其它天然存在或合成的类似物、变体或突变体(包括单体、二聚、异源二聚、多聚和/或相关形式),其中 K_D 低于约1 μ M、约900nM、约800nM、约700nM、约600nM、约500nM、约400nM、约300nM、约200nM、约100nM、约90nM、约80nM、约70nM、约60nM、约50nM、约40nM、约30nM、约20nM、约10nM、或约5nM、或约1nM。

[0147] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含靶向部分,所述靶向部分结合但不在功能上调节目标抗原,即CD8。举例来说,在各个实施方案中,所述靶向部分仅仅靶向所述抗原而基本上不在功能上调节所述抗原,例如,它基本上不抑制、降低或中和所述抗原具有的生物效应。在各个实施方案中,所述靶向部分结合在物理上与对其生物活性重要的抗原位点(例如,抗原的活性位点)隔开的表位。

[0148] 此类非功能调节性(例如非中和性)结合得以用于本发明的各个实施方案中,包括使用本发明的嵌合蛋白质经由效应抗原将活性免疫细胞直接或间接地征募至有需要的部位的方法。举例来说,在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质可以用在减少或消除肿瘤的方法中以便经由CD8将细胞毒性T细胞直接或间接地征募至肿瘤细胞(例如,所述嵌合蛋白质可以包含具有抗CD8抗原识别结构域的靶向部分和具有针对肿瘤抗原或受体的识别结构域(例如抗原识别结构域)的靶向部分)。在此类实施方案中,需要直接或间接地征募表达CD8的细胞毒性T细胞但不中和CD8活性。在这些实施方案中,CD8信号传导是肿瘤减少或消除作用的重要部分。

[0149] 作为非限制性实例,在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有针对T细胞上表达的检查点标记物,例如PD-1、CD28、CTLA4、ICOS、BTLA、KIR、LAG3、CD137、OX40、CD27、CD40L、TIM3和A2aR中的一种或多种的靶向部分。

[0150] 举例来说,在一些实施方案中,所述靶向部分包含特异性地结合至与B细胞相关的靶标(例如抗原、受体)的抗原识别结构域。在一些实施方案中,所述识别结构域直接或间接地征募B细胞,例如,在一些实施方案中,征募至治疗部位(例如,具有一个或多个疾病细胞或者为了治疗效果而加以调节的细胞的位置)。说明性目标B细胞抗原包括例如CD10、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD24、CD37、CD38、CD39、CD40、CD70、CD72、CD73、CD74、CDw75、CDw76、CD77、CD78、CD79a/b、CD80、CD81、CD82、CD83、CD84、CD85、CD86、CD89、CD98、CD126、CD127、CDw130、CD138、CDw150和B细胞成熟抗原(BCMA)。在各个实施方案中,所述嵌合蛋白质的靶

向部分结合这些说明性B细胞抗原中的一个或多个。

[0151] 作为另一个实例,在一些实施方案中,所述靶向部分包含特异性地结合至与天然杀伤细胞相关的靶标(例如抗原、受体)的抗原识别结构域。在一些实施方案中,所述识别结构域直接或间接地征募天然杀伤细胞,例如,在一些实施方案中,征募至治疗部位(例如,具有一个或多个疾病细胞或者为了治疗效果而加以调节的细胞的位置)。说明性目标天然杀伤细胞抗原包括例如TIGIT、2B4/SLAMF4、KIR2DS4、CD155/PVR、KIR3DL1、CD94、LMIR1/CD300A、CD69、LMIR2/CD300c、CRACC/SLAMF7、LMIR3/CD300LF、Kir1a、DNAM-1、LMIR5/CD300LB、Fc- ϵ RII、LMIR6/CD300LE、Fc- γ R1/CD64、MICA、Fc- γ RIIB/CD32b、MICB、Fc- γ RIIC/CD32c、MULT-1、Fc- γ RIIA/CD32a、粘连蛋白-2/CD112、Fc- γ RIII/CD16、NKG2A、FcRH1/IRTA5、NKG2C、FcRH2/IRTA4、NKG2D、FcRH4/IRTA1、NKp30、FcRH5/IRTA2、NKp44、Fc受体样蛋白3/CD16-2、NKp46/NCR1、NKp80/KLRF1、NTB-A/SLAMF6、Rae-1、Rae-1 α 、Rae-1 β 、Rae-1 δ 、H60、Rae-1 ϵ 、ILT2/CD85j、Rae-1 γ 、ILT3/CD85k、TREM-1、ILT4/CD85d、TREM-2、ILT5/CD85a、TREM-3、KIR/CD158、TREML1/TLT-1、KIR2DL1、ULBP-1、KIR2DL3、ULBP-2、KIR2DL4/CD158d和ULBP-3。在各个实施方案中,所述嵌合蛋白质的靶向部分结合这些说明性NK细胞抗原中的一个或多个。

[0152] 而且,在一些实施方案中,所述靶向部分包含特异性地结合至与巨噬细胞/单核细胞相关的靶标(例如抗原、受体)的抗原识别结构域。在一些实施方案中,所述识别结构域直接或间接地征募巨噬细胞/单核细胞,例如,在一些实施方案中,征募至治疗部位(例如,具有一个或多个疾病细胞或者为了治疗效果而加以调节的细胞的位置)。说明性目标巨噬细胞/单核细胞抗原包括例如SIRP1a、B7-1/CD80、ILT4/CD85d、B7-H1、ILT5/CD85a、共用 β 链、整合素 α 4/CD49d、BLAME/SLAMF8、整合素 α X/CD11c、CCL6/C10、整合素 β 2/CD18、CD155/PVR、整合素 β 3/CD61、CD31/PECAM-1、胶乳素、CD36/SR-B3、白三烯B4R1、CD40/TNFRSF5、LIMPIIISR-B2、CD43、LMIR1/CD300A、CD45、LMIR2/CD300c、CD68、LMIR3/CD300LF、CD84/SLAMF5、LMIR5/CD300LB、CD97、LMIR6/CD300LE、CD163、LRP-1、CD2F-10/SLAMF9、MARCO、CRACC/SLAMF7、MD-1、ECF-L、MD-2、EMMPRIN/CD147、MGL2、内皮素/CD105、骨激活素/GPNMB、Fc- γ RI/CD64、骨调素、Fc- γ RIIB/CD32b、PD-L2、Fc- γ RIIC/CD32c、Siglec-3/CD33、Fc- γ RIIA/CD32a、SIGNR1/CD209、Fc- γ RIII/CD16、SLAM、GM-CSF R α 、TCCR/WSX-1、ICAM-2/CD102、TLR3、IFN- γ R1、TLR4、IFN- γ R2、TREM-1、IL-1 RII、TREM-2、ILT2/CD85j、TREM-3、ILT3/CD85k、TREML1/TLT-1、2B4/SLAMF 4、IL-10R α 、ALCAM、IL-10R β 、氨基肽酶N/ANPEP、ILT2/CD85j、共用 β 链、ILT3/CD85k、C1q R1/CD93、ILT4/CD85d、CCR1、ILT5/CD85a、CCR2、整合素 α 4/CD49d、CCR5、整合素 α M/CD11 b、CCR8、整合素 α X/CD11c、CD155/PVR、整合素 β 2/CD18、CD14、整合素 β 3/CD61、CD36/SR-B3、LAIR1、CD43、LAIR2、CD45、白三烯B4-R1、CD68、LIMPIIISR-B2、CD84/SLAMF5、LMIR1/CD300A、CD97、LMIR2/CD300c、CD163、LMIR3/CD300LF、凝血因子III/组织因子、LMIR5/CD300LB、CX3CR1、CX3CL1、LMIR6/CD300LE、CXCR4、LRP-1、CXCR6、M-CSFR、DEP-1/CD148、MD-1、DNAM-1、MD-2、EMMPRIN/CD147、MMR、内皮素/CD105、NCAM-L1、Fc- γ RI/CD64、PSGL-1、Fc- γ RIIICD16、RP105、G-CSF R、L-选择素、GM-CSF R α 、Siglec-3/CD33、HVEM/TNFRSF14、SLAM、ICAM-1/CD54、TCCR/WSX-1、ICAM-2/CD102、TREM-1、IL-6R、TREM-2、CXCR1/IL-8RA、TREM-3和TREML1/TLT-1。在各个实施方案中,所述嵌合蛋白质的靶向部分结合这些说明性巨噬细胞/单核细胞抗原中的一个或多个。

[0153] 而且,在一些实施方案中,所述靶向部分包含特异性地结合至与树突状细胞相关的靶标(例如抗原、受体)的抗原识别结构域。在一些实施方案中,所述识别结构域直接或间接地招募树突状细胞,例如,在一些实施方案中,招募至治疗部位(例如,具有一个或多个疾病细胞或者为了治疗效果而加以调节的细胞的位置)。说明性目标树突状细胞抗原包括例如CLEC9A、XCR1、RANK、CD36/SRB3、LOX-1/SR-E1、CD68、MARCO、CD163、SR-A1/MSR、CD5L、SREC-1、CL-P1/COLEC12、SREC-II、LIMPIIISRB2、RP105、TLR4、TLR1、TLR5、TLR2、TLR6、TLR3、TLR9、4-IBB配体/TNFSF9、IL-12/IL-23p40、4-氨基-1,8-萘二甲酰亚胺、ILT2/CD85j、CCL21/6Ckine、ILT3/CD85k、8-氧代-dG、ILT4/CD85d、8D6A、ILT5/CD85a、A2B5、鲁特格林 α 4/CD49d、Aag、整合素 β 2/CD18、AMICA、朗格汉斯蛋白(Langerin)、B7-2/CD86、白三烯B4R1、B7-H3、LMIR1/CD300A、BLAME/SLAMF8、LMIR2/CD300c、Clq R1/CD93、LMIR3/CD300LF、CCR6、LMIR5/CD300LB CCR7、LMIR6/CD300LE、CD40/TNFRSF5、MAG/Siglec-4-a、CD43、MCAM、CD45、MD-1、CD68、MD-2、CD83、MDL-1/CLEC5A、CD84/SLAMF5、MMR、CD97、NCAML1、CD2F-10/SLAMF9、骨激活素GPNMB、Chern 23、PD-L2、CLEC-1、RP105、CLEC-2、CLEC-8、Siglec-2/CD22、CRACC/SLAMF7、Siglec-3/CD33、DC-SIGN Siglec-5、DC-SIGNR/CD299、Siglec-6、DCAR、Siglec-7、DCIR/CLEC4A、Siglec-9、DEC-205、Siglec-10、Dectin-1/CLEC7A、Siglec-F、Dectin-2/CLEC6A、SIGNR1/CD209、DEP-1/CD148、SIGNR4、DLEC、SLAM、EMMPRIN/CD147、TCCR/WSX-1、Fc- γ R1/CD64、TLR3、Fc- γ RIIB/CD32b、TREM-1、Fc- γ RIIC/CD32c、TREM-2、Fc- γ RIIA/CD32a、TREM-3、Fc- γ RIII/CD16、TREML1/TLT-1、ICAM-2/CD102、DEC205和辣椒素R1。在各个实施方案中,所述嵌合蛋白质的靶向部分结合这些说明性DC抗原中的一个或多个。

[0154] 在一个示例性实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含针对Clec9A的靶向部分。在各个实施方案中,所述针对Clec9A的靶向部分是能够特异性结合至Clec9A的基于蛋白质的剂。在各个实施方案中,所述靶向部分是能够特异性地结合至Clec9A而不中和Clec9A的基于蛋白质的剂。Clec9A是专门用于吸收和处理来自死细胞的材料树突状细胞子集(即, BDCA₃+树突状细胞)的表面上表达的第V组C型凝集素样受体(CTLR)。Clec9A识别有核和无核细胞内在细胞膜受到损坏时得以暴露的保守组分。CLEC9A在细胞表面表达为糖基化二聚物,并且可以介导内吞作用,而不是吞噬作用。CLEC9A具有可以招募Syk激酶并且诱导促炎性细胞因子产生的基于胞质免疫受体酪氨酸的激活蛋白样基序(参见Huysamen等(2008), JBC, 283:16693-701)。

[0155] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含具有识别Clec9A上存在的表位的抗原识别结构域的靶向部分。在一个实施方案中,所述抗原识别结构域识别Clec9A上存在的一个或多个线性表位。如本文所使用,线性表位是指Clec9A上存在的任何连续氨基酸序列。在另一个实施方案中,所述抗原识别结构域识别Clec9A上存在的一个或多个构象表位。如本文所使用,构象表位是指形成具有能够被抗原识别结构域识别的特征和/或形状和/或三级结构的三维表面的一个或多个氨基酸区段(可能不连续)。

[0156] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含可以结合至人Clec9A的全长和/或成熟形式和/或同种型和/或剪接变体和/或片段和/或任何其它天然存在或合成的类似物、变体或突变体的靶向部分。在各个实施方案中,所述靶向部分可以结合至人Clec9A的任何形式,包括单体形式、二聚形式、异源二聚形式、多聚形式和相关形式。在一个实施方案中,所述靶向部分结合至Clec9A的单体形式。在另一个实施方案中,所述靶向部分结合至

Clec9A的二聚形式。在另一个实施方案中,所述靶向部分结合至Clec9A的糖基化形式,所述糖基化形式可以是单体的或二聚的。

[0157] 在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含具有识别人Clec9A上存在的一个或多个表位的抗原识别结构域的靶向部分。在一个实施方案中,所述人Clec9A包含以下氨基酸序列:

[0158] MHEEEIYTSLQWDSAPDITYQKCLSSNKCSGACCLVMVISCVFCMGLLTA
SIFLGVKLLQVSTIAMQQQEKLIIQGERALLNFTEWKRSCALQMKYCQAFMQ
NSLSSAHNSSPCPNWIQNRESCYYVSEIWSIWHTSQENCLKEGSTLLQIE
SKEEMDFITGSLRKIKGSYDYWVGLSQDGHSGRWLWQDGSSPSPGLLPA
ERSQSANQVCGYVKSNSLLSSNCSTWKYFICEKYALRSSV (SEQ ID NO:
25)。

[0159] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含能够特异性结合的靶向部分。在各个实施方案中,所述嵌合蛋白质包含具有抗原识别结构域的靶向部分,如抗体或其衍生物。在一个实施方案中,所述嵌合蛋白质包含靶向部分,所述靶向部分是抗体。在各个实施方案中,所述抗体是包括如本文其它部分所描述的两个重链和两个轻链的全长多聚蛋白质。在一些实施方案中,所述抗体是嵌合抗体。在一些实施方案中,所述抗体是人源化抗体。

[0160] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含呈单结构域抗体形式的靶向部分,如本文其它部分所描述的VHH(以商标NANOBODIES购自市面)。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含VHH。

[0161] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含呈VHH形式的靶向部分,所述VHH包含具有四个“构架区”或FR和三个“互补决定区”或CDR的单个氨基酸链。如本文所使用,“构架区”或“FR”是指可变域中位于CDR之间的区域。如本文所使用,“互补决定区”或“CDR”是指VHH中含有能够特异性地结合至抗原性靶标的氨基酸序列的可变区。

[0162] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含具有包含至少一个CDR1、CDR2和/或CDR3序列的可变域的VHH。

[0163] 在一些实施方案中,所述CDR1序列是选自:

[0164] GSISSINVMG (SEQ ID NO:26);

[0165] GSFSSINVMG (SEQ ID NO:27);

[0166] GSISSINIMG (SEQ ID NO:28);

[0167] GSISSINIMG (SEQ ID NO:29);

[0168] VSIFSINAMG (SEQ ID NO:30);

[0169] GSIFSLNAMG (SEQ ID NO:31);

[0170] GRTISNYDMA (SEQ ID NO:32);

[0171] GRTFTTSLMQ (SEQ ID NO:33);

[0172] ERNLRIYDMA (SEQ ID NO:34);

[0173] ERNLRSYDMA (SEQ ID NO:35);

[0174] GLTFSNYHMG (SEQ ID NO:36);

- [0175] GLTFSSYHMG (SEQ ID NO:37) ;
- [0176] GLTFSRYHMG (SEQ ID NO:38) ;
- [0177] GLTLSSYYIA (SEQ ID NO:39) ;
- [0178] GLTFSSYYTG (SEQ ID NO:40) ;
- [0179] GLTLSSYHMG (SEQ ID NO:41) ;
- [0180] GRTSSPYVTG (SEQ ID NO:42) ;
- [0181] GFTFSGYVMS (SEQ ID NO:43) ;
- [0182] GFTFSGYVMT (SEQ ID NO:44) ;或
- [0183] GFTFSGYVMS (SEQ ID NO:45) 。
- [0184] 在一些实施方案中,所述CDR2序列是选自:
- [0185] RITNLGLPNYADWLKD (SEQ ID NO:46) ;
- [0186] RITNLGLPNYADSVTG (SEQ ID NO:47) ;
- [0187] RITNIGLPNYADSVKG (SEQ ID NO:48) ;
- [0188] RITNLGLPNYADSVKG (SEQ ID NO:49) ;
- [0189] AITSGGRVVYSDSVKG (SEQ ID NO:50) ;
- [0190] AITSGGRTAYADSVKG (SEQ ID NO:51) ;
- [0191] HITSDDRIVYADPVKG (SEQ ID NO:52) ;
- [0192] RISGSGDRTDYADSVKG (SEQ ID NO:53) ;
- [0193] SITWSTGNTHYADSVKG (SEQ ID NO:54) ;
- [0194] VISSSGDSTHYSDVKG (SEQ ID NO:55) ;
- [0195] VITSSGDSTHYSDVKG (SEQ ID NO:56) ;
- [0196] QITWSDASIYYAGSVKG (SEQ ID NO:57) ;
- [0197] QITWSDTSIYYAGSVKG (SEQ ID NO:58) ;
- [0198] QITWSDGTYYPGSVKG (SEQ ID NO:59) ;
- [0199] QIRWSDSTYYPGSVKG (SEQ ID NO:60) ;
- [0200] QISWSDSTYYADSVKG (SEQ ID NO:61) ;
- [0201] TVSWGVTYYADSVKG (SEQ ID NO:62) ;
- [0202] SIGSGGGYPSYTDVKG (SEQ ID NO:63) ;
- [0203] SIGSGGGYPSYTGSVKG (SEQ ID NO:64) ;
- [0204] HIGSGGGYPSYTDVKG (SEQ ID NO:65) ;
- [0205] HIGSGGGHATYTDVKG (SEQ ID NO:66) ;或
- [0206] TIGSGGGITSYADSVKG (SEQ ID NO:67) 。
- [0207] 在一些实施方案中,所述CDR3序列是选自:
- [0208] VALSAEY (SEQ ID NO:68) ;
- [0209] VALKAEY (SEQ ID NO:69) ;
- [0210] VGLKAEY (SEQ ID NO:70) ;
- [0211] KTKSAVLFGGMDY (SEQ ID NO:71) ;
- [0212] YIRGEDY (SEQ ID NO:72) ;
- [0213] KHYASNY (SEQ ID NO:73) ;

- [0214] QDFGSPSF (SEQ ID NO:74) ;
- [0215] QDFRSPDF (SEQ ID NO:75) ;
- [0216] QIFGSPNF (SEQ ID NO:76) ;
- [0217] LAIHGDY (SEQ ID NO:77) ;
- [0218] NQIRQWP (SEQ ID NO:78) ;
- [0219] NSIRQWP (SEQ ID NO:79) ;
- [0220] NAIRQWP (SEQ ID NO:80) ;
- [0221] RKGGPDPY (SEQ ID NO:81) ;
- [0222] NTFGNVY (SEQ ID NO:82) ;
- [0223] LGR; 或
- [0224] VIK。
- [0225] 在一些实施方案中,所述C1ec9A靶向部分包含SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:46和SEQ ID NO:68。
- [0226] 在一些实施方案中,所述C1ec9A靶向部分包含SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:47和SEQ ID NO:69。
- [0227] 在一些实施方案中,所述C1ec9A靶向部分包含SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:48和SEQ ID NO:69。
- [0228] 在一些实施方案中,所述C1ec9A靶向部分包含SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:49和SEQ ID NO:70。
- [0229] 在一些实施方案中,所述C1ec9A靶向部分包含SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:50和SEQ ID NO:71。
- [0230] 在一些实施方案中,所述C1ec9A靶向部分包含SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:51和SEQ ID NO:72。
- [0231] 在一些实施方案中,所述C1ec9A靶向部分包含SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:52和SEQ ID NO:73。
- [0232] 在一些实施方案中,所述C1ec9A靶向部分包含SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:53和SEQ ID NO:74。
- [0233] 在一些实施方案中,所述C1ec9A靶向部分包含SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:53和SEQ ID NO:75。
- [0234] 在一些实施方案中,所述C1ec9A靶向部分包含SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:53和SEQ ID NO:76。
- [0235] 在一些实施方案中,所述C1ec9A靶向部分包含SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:54和SEQ ID NO:77。
- [0236] 在一些实施方案中,所述C1ec9A靶向部分包含SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:55和SEQ ID NO:78。
- [0237] 在一些实施方案中,所述C1ec9A靶向部分包含SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:55和SEQ ID NO:79。
- [0238] 在一些实施方案中,所述C1ec9A靶向部分包含SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:56和SEQ ID NO:80。

[0239] 在一些实施方案中,所述C1ec9A靶向部分包含SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:57和SEQ ID NO:81。

[0240] 在一些实施方案中,所述C1ec9A靶向部分包含SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:58和SEQ ID NO:81。

[0241] 在一些实施方案中,所述C1ec9A靶向部分包含SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:59和SEQ ID NO:81。

[0242] 在一些实施方案中,所述C1ec9A靶向部分包含SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:60和SEQ ID NO:81。

[0243] 在一些实施方案中,所述C1ec9A靶向部分包含SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:61和SEQ ID NO:81。

[0244] 在一些实施方案中,所述C1ec9A靶向部分包含SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:61和SEQ ID NO:81。

[0245] 在一些实施方案中,所述C1ec9A靶向部分包含SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:62和SEQ ID NO:82。

[0246] 在一些实施方案中,所述C1ec9A靶向部分包含SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:63和LGR。

[0247] 在一些实施方案中,所述C1ec9A靶向部分包含SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:64和LGR。

[0248] 在一些实施方案中,所述C1ec9A靶向部分包含SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:65和LGR。

[0249] 在一些实施方案中,所述C1ec9A靶向部分包含SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:66和LGR。

[0250] 在一些实施方案中,所述C1ec9A靶向部分包含SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:67和VIK。

[0251] 在各个实施方案中,所述C1ec9A靶向部分包含选自以下序列的氨基酸序列:

[0252] R2CHCL8 (SEQ ID NO:83)

[0253] QVQLVESGGGLVHPGGSRLRLSCAASGSISSINVMGWYRQAPGKERELVARITNLGLPNYADWLKDRFT
ISRDNKNTVYQLQMNSLKPEDTAVYYCYLVALSAEYWGQGTQVTVSS;

[0254] R1CHCL50 (SEQ ID NO:84)

[0255] QVQLVESGGGLVHPGGSRLRLSCAASGSFSSINVMGWYRQAPGKERELVARITNLGLPNYADSVTGRFT
ISRDNKNTVYQLQMNSLKPEDTAVYYCYLVALKAHEYWGQGTQVTVSS;

[0256] R1CHCL21 (SEQ ID NO:85)

[0257] QVQLVESGGGLVHRGGSRLRLSCAASGSISSINIMGWYRQAPGKERELVARITNIGLPNYADSVKGRFT
ISRDNKSTVYQLQMNSLNAEDTAVYYCYLVALKAHEYWGQGTQVTVSS;

[0258] R2CHCL87 (SEQ ID NO:86)

[0259] QVQLVESGGGLVQPGGSRLRLSCAASGSISSINVMGWYRQAPGKERELVARITNLGLPNYADSVGRFT
ISRDKDENTVYLEMNTLKPEDTAVYYCYLVGLKAHEYWGQGTQVTVSS;

[0260] R2CHCL24 (SEQ ID NO:87)

[0261] QVQLVESGGGLVQPGGSRLRLSCAASGSSDSINAMGWYRQAPGKERELVAAITSGGRVVYSDSVKGRGT

ISRDNAKNTVYLQIASLKPEDTAVYYCNVKTSAVLFGGMDYWGKGTQVTVSS;

[0262] R2CHCL38 (SEQ ID NO:88)

[0263] QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASVSIFSINAMGWYRQAPGKERELVAAITSGGRTAYADSVKGRFT
ISRDNASKNTVYLMQMSLKPEDTDVYYCKAYIRGEDYWGKGTQVTVSS;

[0264] R1CHCL16 (SEQ ID NO:89)

[0265] DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSLNAMGWYRQAPGKERELVAHITSDGRIVYADPVKGRFT
ISRVDGKNMVTLMQNSLKPEDTAVYYCNAKHYSNYWGQGTQVTVSS;

[0266] R2CHCL10 (SEQ ID NO:90)

[0267] QVQLVESGGGSVQAGGSLRLSCAASGRTISNYDMAWSRQAPGKEREFVARISGSGDRTDYADSVKGRF
TISRDNAKNTVYLMQNSLKPEDTAIYYCQIQDFGSPSFSGQGTQVTVSS;

[0268] R1CHCL34 (SEQ ID NO:91)

[0269] DVQLVESGGGSVQAGGSLRLSCAASGRTISNYDMAWSRQAPGKEREFVARISGSGDRTDYADSVKGRF
TISRDNAKNTVYLMQNSLKPEDTAIYYCQIQDFRSPDFWSQGTQVTVSS;

[0270] R1CHCL82 (SEQ ID NO:92)

[0271] QVQLVESGGESVQAGGSLRLSCAASGRTISNYDMAWSRQAPGKEREFVARISGSGDRTDYADSVKGRF
TISRDNAKNTVYLMQNSLKPEDTAIYNCQTQIFGSPNFSGQGTQVTVSS;

[0272] R2CHCL3 (SEQ ID NO:93)

[0273] QVQLVESGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTFTTSLMQWHRQAPGKEREFVASITWSTGNTHYADSVKGRF
TISRDNARNTVYLMQNSLKPEDTAIYTCRVLAIHGDYWGGTQVTVSS;

[0274] R2CHCL69 (SEQ ID NO:94)

[0275] DVQLVESGGGLVQAGDSLRLSCAASERNLRIYDMAWYRQAPGKEREYVAVISSSGDSTHYSDFKGRF
TISRDNAKNTVSLQMSLKPEDTAFYYCNVNQIRQWPWGQGTQVTVSS;

[0276] R1CHCL56 (SEQ ID NO:95)

[0277] QVQLVESGGGLVQAGDSLRLSCAASERNLRIYDMAWYRQAPGKEREYVAVISSSGDSTHYSDFKGRF
TISRDNAKNTVSLQMSLKPEDTAFYYCNVNSIRQWPWGQGTQVTVSS;

[0278] R2CHCL32 (SEQ ID NO:96)

[0279] QVQLVESGGGLVQAGDSLRLSCTASERNLRSYDMAWWRQAPGKEREYVAVITSSGDSTHYSDFKGRF
TISRDNAKNTVSLQMSLKPEDTASYCCNVNAIRQWPWGQGTQVTVSS;

[0280] R2CHCL49 (SEQ ID NO:97)

[0281] DVQLVESGGGSVQAGGSLRLSCAISGLTFSNYHMGWYRQAPGREREFVAQITWSDASIYYAGSVKGRF
TISRDNVKNIVYLLQIDNLKPEDTAIYYCDARKVGGPDYWGGTQVTVSS;

[0282] R2CHCL53 (SEQ ID NO:98)

[0283] QVQLVESGGGLVQAGGSLTLSCAISGLTFSSYHMGWYRQAPGREREFVAQITWSDTSIYYAGSVKGRF
TISRDNVKNIVYLLQIDNLKPEDTAIYYCDARKVGGPDYWGGTQVTVSS;

[0284] R2CHCL22 (SEQ ID NO:99)

[0285] DVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAISGLTFSRYHMGWYRQAPGREREFVAQITWSDGTTYYPGSVKGRF
TISRDNARNTVYLLQIDNLKPEDTAIYYCDARKVGGPDYWGGTQVTVSS;

[0286] R2CHCL25 (SEQ ID NO:100)

[0287] QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCATSGTLSSYYIAWYRQAPGREREFVAQIRWSDDSTYYPGSVKGRF

TISRDNARNTVYLRMDNLKPEDTARYYCDARKVGGPDYWGQGTQVTVSS;

[0288] R2CHCL18 (SEQ ID NO:101)

[0289] DVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCATSGTLFSSYYTGWYRQAPGREREFVAQISWSDDSTYYADSVKGRF

TISRDNARNTVYLRMDNLKPEDTARYYCDARKVGGPDYWGQGTQVTVSS;

[0290] R1CHCL23 (SEQ ID NO:102)

[0291] DVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCATSGTLSSYHMGWYRQAPGREREFVAQISWSDDSTYYADSVKGRF

TISRDNARNTVYLRMDNLKPEDTARYYCDARKVGGPDYWGQGTQVTVSS;

[0292] R1CHCL27 (SEQ ID NO:103)

[0293] DVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTSSPYVTGWYRQTPGKEREPVATVSWGGVTTYADSVKGRFT

ISRDNAKNTVYLRMDNLKPEDTARYYCNVNTFGNVYWGQGTQVTVSS;

[0294] R2CHCL13 (SEQ ID NO:104)

[0295] QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYVMSWVRQAPGKGLEWVASIGSGGGYPSYTDSVEGRF

TISRDNAKNTLYLRMDNLKPDDTAVYYCEMLGRRGQGTQVTVSS;

[0296] R2CHCL14 (SEQ ID NO:105)

[0297] QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYVMSWVRQAPGKGLEWVASIGSGGGYPSYTDSVEGRF

TISRDNAKNTLYLRMDNLKPDDTAVYYCEMLGRRGQGTQVTVSS;

[0298] R2CHCL42 (SEQ ID NO:106)

[0299] QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYVMSWVRQAPGKGLEWVASIGSGGGYPSYTGSVEGRF

TISRDNAKNTLYLRMDNLKPDDTAVYYCEMLGRRGQGTQVTVSS;

[0300] R2CHCL41 (SEQ ID NO:107)

[0301] QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYVMSWVRQAPGKGLEWVAHIGSGGGYPSYTDSVQGRF

TISRDNAKNTLYLRMDNLKPEDTAVYYCEMLGRRGQGTQVTVSS;

[0302] R2CHCL94 (SEQ ID NO:108)

[0303] QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYVMTWVRQAPGKGLEWVAHIGSGGGHATYTDSVEGRF

TISRDNAKNTLYLRMDNLKAEDTAVYYCEFLGRRGQGTQVTVSS;或

[0304] R2CHCL27 (SEQ ID NO:109)

[0305] QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYLMSWVRQAPGKGLEWVATIGSGGGITSYADSVKGRF

TISRDNAKNTLYLRMDNLKHEDTAVYYCETVIKRGQGTQVTVSS。

[0306] 在各个实施方案中,本发明设想了如本文所描述的针对Clec9A的靶向部分的任何天然或合成的类似物、突变体、变体、等位基因、同源物和直系同源物(本文统称为“类似物”)的用途。在各个实施方案中,所述针对Clec9A的靶向部分的氨基酸序列还包括氨基酸类似物、氨基酸衍生物或其它非经典氨基酸。

[0307] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含含有与本文公开的序列中的任一个具有至少60%同一性的氨基酸序列的靶向部分。举例来说,所述嵌合蛋白质包含靶向部分,所述靶向部分可以包含与本文公开的序列中的任一个具有至少约60%、至少约61%、至少约62%、至少约63%、至少约64%、至少约65%、至少约66%、至少约67%、至少约68%、至少约69%、至少约70%、至少约71%、至少约72%、至少约73%、至少约74%、至少约75%、至少约76%、至少约77%、至少约78%、至少约79%、至少约80%、至少约81%、至少约82%、至少约83%、至少约84%、至少约85%、至少约86%、至少约87%、至少约88%、至少约89%、至少

约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%或100%同一性(例如,与本文公开的序列中的任一个具有约60%、或约61%、或约62%、或约63%、或约64%、或约65%、或约66%、或约67%、或约68%、或约69%、或约70%、或约71%、或约72%、或约73%、或约74%、或约75%、或约76%、或约77%、或约78%、或约79%、或约80%、或约81%、或约82%、或约83%、或约84%、或约85%、或约86%、或约87%、或约88%、或约89%、或约90%、或约91%、或约92%、或约93%、或约94%、或约95%、或约96%、或约97%、或约98%、约99%或约100%序列同一性)的氨基酸序列。

[0308] 在各个实施方案中,本发明的靶向部分包含一个或多个突变,所述突变基本上不降低所述Clec9A靶向部分特异性地结合至Clec9A的能力。在各个实施方案中,所述突变基本上不降低所述靶向部分特异性地结合至Clec9A而不中和Clec9A的能力。

[0309] 在各个实施方案中,可以用平衡解离常数(K_D)来描述所述Clec9A靶向部分对人Clec9A的全长和/或成熟形式和/或同种型和/或剪接变体和/或片段和/或单体和/或二聚形式和/或任何其它天然存在或合成的类似物、变体或突变体(包括单体形式和/或二聚形式)的结合亲和力。在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含靶向部分,所述靶向部分结合至人Clec9A的全长和/或成熟形式和/或同种型和/或剪接变体和/或片段和/或任何其它天然存在或合成的类似物、变体或突变体(包括单体形式和/或二聚形式),其中 K_D 低于约1 μ M、约900nM、约800nM、约700nM、约600nM、约500nM、约400nM、约300nM、约200nM、约100nM、约90nM、约80nM、约70nM、约60nM、约50nM、约40nM、约30nM、约20nM、约10nM、或约5nM、或约1nM。

[0310] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含靶向部分,所述靶向部分结合但在功能上调节目标抗原,例如Clec9A。举例来说,在各个实施方案中,所述Clec9A靶向部分仅仅靶向所述抗原但基本上不在功能上调节(例如,基本上抑制、降低或中和)所述抗原具有的生物效应。在各个实施方案中,所述Clec9A靶向部分结合在物理上与对其生物活性重要的抗原位点(例如,抗原的活性位点)隔开的表位。

[0311] 此类无显著功能调节的结合得以用于本发明的各个实施方案中,包括使用本发明的嵌合蛋白质经由效应抗原将活性免疫细胞直接或间接地征募至有需要的部位的方法。举例来说,在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质可以用在减少或消除肿瘤的方法中以便经由Clec9A将树突状细胞直接或间接地征募至肿瘤细胞(例如,所述嵌合蛋白质可以包含具有抗Clec9A抗原识别结构域的靶向部分和具有针对肿瘤抗原或受体的识别结构域(例如抗原识别结构域)的靶向部分)。在此类实施方案中,需要直接或间接地征募树突状细胞但在功能上调节Clec9A活性。在这些实施方案中,Clec9A信号传导是肿瘤减少或消除作用的重要部分。

[0312] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质增强了树突状细胞的抗原呈递。举例来说,在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质可以经由Clec9A将树突状细胞直接或间接地征募至肿瘤细胞,其中肿瘤抗原随后被内吞并且呈递在所述树突状细胞上以便诱导有效的体液应答和细胞毒性T细胞应答。

[0313] 在一些实施方案中,所述靶向部分包含特异性地结合至选自但不限于巨核细胞、血小板、红细胞、肥大细胞、嗜碱性粒细胞、嗜中性粒细胞和嗜酸性粒细胞或其子集的免疫

细胞上的靶标(例如抗原、受体)的抗原识别结构域。在一些实施方案中,所述抗原识别结构域直接或间接地征募巨核细胞、血小板、红细胞、肥大细胞、嗜碱性粒细胞、嗜中性粒细胞和嗜酸性粒细胞或其子集,例如,在一些实施方案中,征募至治疗部位(例如,具有一个或多个疾病细胞或者为了治疗效果而加以调节的细胞的位置)。

[0314] 在一些实施方案中,所述靶向部分包含特异性地结合至与巨核细胞和/或血小板相关的靶标(例如抗原、受体)的抗原识别结构域。说明性目标巨核细胞和/或血小板抗原包括例如GP IIb/IIIa、GPIb、vWF、PF4和TSP。在各个实施方案中,所述嵌合蛋白质的靶向部分结合这些说明性巨核细胞和/或血小板抗原中的一个或多个。

[0315] 在一些实施方案中,所述靶向部分包含特异性地结合至与红细胞相关的靶标(例如抗原、受体)的抗原识别结构域。说明性目标红细胞抗原包括例如CD34、CD36、CD38、CD41a(血小板糖蛋白IIb/IIIa)、CD41b(GPIIb)、CD71(转铁蛋白受体)、CD105、血型糖蛋白A、血型糖蛋白C、c-kit、HLA-DR、H2(MHC-II)和猕猴抗原。在各个实施方案中,所述嵌合蛋白质的靶向部分结合这些说明性红细胞抗原中的一个或多个。

[0316] 在一些实施方案中,所述靶向部分包含特异性地结合至与肥大细胞相关的靶标(例如抗原、受体)的抗原识别结构域。说明性目标肥大细胞抗原包括例如SCFR/CD117、Fc ϵ RI、CD2、CD25、CD35、CD88、CD203c、C5R1、CMA1、FCER1A、FCER2、TPSAB1。在各个实施方案中,所述嵌合蛋白质的靶向部分结合这些肥大细胞抗原中的一个或多个。

[0317] 在一些实施方案中,所述靶向部分包含特异性地结合至与嗜碱性粒细胞相关的靶标(例如抗原、受体)的抗原识别结构域。说明性目标嗜碱性粒细胞抗原包括例如Fc ϵ RI、CD203c、CD123、CD13、CD107a、CD107b和CD164。在各个实施方案中,所述嵌合蛋白质的靶向部分结合这些嗜碱性粒细胞抗原中的一个或多个。

[0318] 在一些实施方案中,所述靶向部分包含特异性地结合至与嗜中性粒细胞相关的靶标(例如抗原、受体)的抗原识别结构域。说明性目标嗜中性粒细胞抗原包括例如7D5、CD10/CALLA、CD13、CD16(FcRIII)、CD18蛋白(LFA-1、CR3和p150、95)、CD45、CD67和CD177。在各个实施方案中,所述嵌合蛋白质的靶向部分结合这些嗜中性粒细胞抗原中的一个或多个。

[0319] 在一些实施方案中,所述靶向部分包含特异性地结合至与嗜酸性粒细胞相关的靶标(例如抗原、受体)的抗原识别结构域。说明性目标嗜酸性粒细胞抗原包括例如CD35、CD44和CD69。在各个实施方案中,所述嵌合蛋白质的靶向部分结合这些嗜酸性粒细胞抗原中的一个或多个。

[0320] 在各个实施方案中,所述靶向部分可以包含能结合至本领域技术人员已知的任何适当靶标、抗原、受体或细胞表面标记物的抗原识别结构域。在一些实施方案中,所述抗原或细胞表面标记物是组织特异性标记物。说明性组织特异性标记物包括但不限于内皮细胞表面标记物如ACE、CD14、CD34、CDH5、ENG、ICAM2、MCAM、NOS3、PECAM1、PROCR、SELE、SELP、TEK、THBD、VCAM1、VWF;平滑肌细胞表面标记物如ACTA2、MYH10、MYH11、MYH9、MYOCD;成纤维细胞(基质)细胞表面标记物如ALCAM、CD34、COL1A1、COL1A2、COL3A1、FAP、PH-4;上皮细胞表面标记物如CD1D、K6IRS2、KRT10、KRT13、KRT17、KRT18、KRT19、KRT4、KRT5、KRT8、MUC1、TACSTD1;新生血管标记物,如CD13、TFNA、 α -v β -3(α v β ₃)、E-选择素;以及脂肪细胞表面标记物如ADIPOQ、FABP4和RETN。在各个实施方案中,所述嵌合蛋白质的靶向部分结合这些抗原中的一个或多个。在各个实施方案中,所述嵌合蛋白质的靶向部分结合具有这些抗原的一

个或多个细胞。

[0321] 在一些实施方案中,所述识别结构域特异性地结合至与肿瘤细胞相关的靶标(例如抗原、受体)。在一些实施方案中,所述识别结构域直接或间接地征募肿瘤细胞。举例来说,在一些实施方案中,将肿瘤细胞直接或间接募集至可以杀死和/或抑制肿瘤细胞的一个或多个效应细胞(例如本文所描述的免疫细胞)。

[0322] 肿瘤细胞或癌细胞是指细胞或组织的不受控制的生长和/或细胞存活时间的异常增加和/或对干扰身体器官和系统的正常功能的细胞凋亡的抑制。举例来说,肿瘤细胞包括良性和恶性肿瘤、息肉、增生以及休眠肿瘤或微转移。说明性肿瘤细胞包括但不限于以下细胞:基底细胞癌、胆道癌;膀胱癌;骨癌;脑和中枢神经系统癌;乳腺癌;腹膜癌;宫颈癌;绒毛膜癌;结肠和直肠癌;结缔组织癌;消化系统癌;子宫内膜癌;食道癌;眼癌;头颈癌;胃癌(包括胃肠癌);成胶质细胞瘤;肝癌;肝细胞瘤;上皮内赘瘤;肾脏癌或肾癌;喉癌;白血病;肝癌;肺癌(例如小细胞肺癌、非小细胞肺癌、肺腺癌和肺鳞状细胞癌);黑素瘤;骨髓瘤;成神经细胞瘤;口腔癌(唇、舌、口和咽);卵巢癌;胰腺癌;前列腺癌;成视网膜细胞瘤;横纹肌肉瘤;直肠癌;呼吸系统癌;唾液腺癌;肉瘤;皮肤癌;鳞状细胞癌;胃癌;睾丸癌;甲状腺癌;子宫或子宫内膜癌;泌尿系统癌;外阴癌;淋巴瘤,包括霍奇金氏淋巴瘤和非霍奇金氏淋巴瘤,以及B细胞性淋巴瘤(包括低级/滤泡性非霍奇金氏淋巴瘤(NHL);小淋巴细胞(SL)性NHL;中级/滤泡性NHL;中级弥漫性NHL;高级成免疫细胞性NHL;高级成淋巴细胞性NHL;高级小非分裂细胞性NHL;巨大肿块性NHL;套细胞性淋巴瘤;AIDS相关淋巴瘤;和瓦氏巨球蛋白血症;慢性淋巴细胞性白血病(CLL);急性成淋巴细胞性白血病(ALL);毛细胞性白血病;慢性成髓细胞性白血病;以及其它癌瘤和肉瘤;和移植后淋巴组织增生性病症(PTLD),以及与斑痣性错构瘤相关的异常血管增生、浮肿(例如,与脑肿瘤相关的浮肿)和梅格斯氏综合征。

[0323] 肿瘤细胞或癌细胞还包括但不限于癌瘤,例如各种亚型,包括例如腺癌、基底细胞癌、鳞状细胞癌和移行细胞癌)、肉瘤(包括例如骨肉瘤和软组织肉瘤)、白血病(包括例如急性骨髓性白血病、急性成淋巴细胞性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴细胞性白血病和毛细胞性白血病)、淋巴瘤和骨髓瘤(包括例如霍奇金氏和非霍奇金氏淋巴瘤、轻链型、非分泌型、MGUS和浆细胞瘤)和中枢神经系统癌(包括例如脑癌(例如神经胶质瘤(例如星形细胞瘤、寡枝神经胶质瘤和室管膜瘤)、脑膜瘤、垂体腺瘤和神经瘤和脊髓肿瘤(例如脑膜瘤和纤维神经瘤)。

[0324] 说明性肿瘤抗原包括但不限于MART-1/Melan-A、gp100、二肽基肽酶IV(DPPIV)、腺苷脱氨酶结合蛋白(ADAbp)、亲环蛋白b、结肠直肠相关抗原(CRC)-0017-1A/GA733、癌胚抗原(CEA)及其免疫原性表位CAP-1和CAP-2、etv6、aml1、前列腺特异性抗原(PSA)及其免疫原性表位PSA-1、PSA-2和PSA-3、前列腺特异性膜抗原(PSMA)、T细胞受体/CD3- ξ 链、MAGE家族肿瘤抗原(例如MAGE-A1、MAGE-A2、MAGE-A3、MAGE-A4、MAGE-A5、MAGE-A6、MAGE-A7、MAGE-A8、MAGE-A9、MAGE-A10、MAGE-A11、MAGE-A12、MAGE-Xp2(MAGE-B2)、MAGE-Xp3(MAGE-B3)、MAGE-Xp4(MAGE-B4)、MAGE-C1、MAGE-C2、MAGE-C3、MAGE-C4、MAGE-C5)、GAGE家族肿瘤抗原(例如GAGE-1、GAGE-2、GAGE-3、GAGE-4、GAGE-5、GAGE-6、GAGE-7、GAGE-8、GAGE-9)、BAGE、RAGE、LAGE-1、NAG、GnT-V、MUM-1、CDK4、酪氨酸酶、p53、MUC家族、HER2/neu、p21ras、RCAS1、 α -胎儿球蛋白、E-钙粘蛋白、 α -连锁蛋白、 β -连锁蛋白和 γ -连锁蛋白、p120ctn、gp100Pmel117、PRAME、NY-ESO-1、cdc27、腺瘤性结肠息肉病蛋白(APC)、胞衬蛋白、连接蛋白37、Ig独特型、

p15、gp75、GM2和GD2神经节苷脂、病毒产物如人乳头状瘤病毒蛋白、Smad家族肿瘤抗原、lmp-1、NA、EBV编码的核抗原(EBNA)-1、脑糖原磷酸化酶、SSX-1、SSX-2(HOM-MEL-40)、SSX-1、SSX-4、SSX-5、SCP-1CT-7、c-erbB-2、CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD37、CD56、CD70、CD74、CD138、AGS16、MUC1、GPNMB、Ep-CAM、PD-L1、PD-L2、PMSA和BCMA(TNFRSF17)。在各个实施方案中,所述嵌合蛋白质的靶向部分结合这些肿瘤抗原中的一个或多个。

[0325] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有(i)针对选自T细胞、B细胞、树突状细胞、巨噬细胞、NK细胞或其子集的免疫细胞的靶向部分中的一个或多个;和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分中的一个或多个,以及本文描述的修饰(例如突变)的信号传导剂中的任一种。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有(i)针对T细胞(包括但不限于效应T细胞)的靶向部分和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分,以及本文描述的修饰(例如突变)的信号传导剂中的任一种。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有(i)针对B细胞的靶向部分和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分,以及本文描述的修饰(例如突变)的信号传导剂中的任一种。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有(i)针对树突状细胞的靶向部分和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分,以及本文描述的修饰(例如突变)的信号传导剂中的任一种。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有(i)针对巨噬细胞的靶向部分和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分,以及本文描述的修饰(例如突变)的信号传导剂中的任一种。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有(i)针对NK细胞的靶向部分和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分,以及本文描述的修饰(例如突变)的信号传导剂中的任一种。

[0326] 作为非限制性实例,在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有(i)针对T细胞(例如通过靶向CD8、SLAMF4、IL-2R α 、4-1BB/TNFRSF9、IL-2R β 、ALCAM、B7-1、IL-4R、B7-H3、BLAME/SLAMFS、CEACAM1、IL-6R、CCR3、IL-7R α 、CCR4、CXCR1/IL-SRA、CCR5、CCR6、IL-10R α 、CCR7、IL-10R β 、CCRS、IL-12R β 1、CCR9、IL-12R β 2、CD2、IL-13R α 1、IL-13、CD3、CD4、ILT2/CDS5j、ILT3/CDS5k、ILT4/CDS5d、ILT5/CDS5a、鲁特格林 α 4/CD49d、CDS、整合素 α E/CD103、CD6、整合素 α M/CD11b、CDS、整合素 α X/CD11c、整合素 β 2/CD1S、KIR/CD15S、CD27/TNFRSF7、KIR2DL1、CD2S、KIR2DL3、CD30/TNFRSFS、KIR2DL4/CD15Sd、CD31/PECAM-1、KIR2DS4、CD40配体/TNFSF5、LAG-3、CD43、LAIR1、CD45、LAIR2、CDS3、白三烯B4-R1、CDS4/SLAMF5、NCAM-L1、CD94、NKG2A、CD97、NKG2C、CD229/SLAMF3、NKG2D、CD2F-10/SLAMF9、NT-4、CD69、NTB-A/SLAMF6、共用 γ 链/IL-2R γ 、骨调素、CRACC/SLAMF7、PD-1、CRTAM、PSGL-1、CTLA-4、RANK/TNFRSF11A、CX3CR1、CX3CL1、L-选择素、CXCR3、SIRP β 1、CXCR4、SLAM、CXCR6、TCCR/WSX-1、DNAM-1、促胸腺生成素、EMMPRIN/CD147、TIM-1、EphB6、TIM-2、Fas/TNFRSF6、TIM-3、Fas配体/TNFSF6、TIM-4、Fc γ RIII/CD16、TIM-6、TNFR1/TNFRSF1A、粒溶素、TNFRIII/TNFRSF1B、TRAIL R1/TNFRSF10A、ICAM-1/CD54、TRAIL R2/TNFRSF10B、ICAM-2/CD102、TRAILR3/TNFRSF10C、IFN- γ R1、TRAILR4/TNFRSF10D、IFN- γ R2、TSLP、IL-1R1或TSLPR来介导)的靶向部分;和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分,以及本文描述的修饰(例如突变)的信号传导剂中的任一种。

[0327] 作为非限制性实例,在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有针对以下的靶向部分:(i) T细胞上表达的检查点标记物,例如PD-1、CD28、CTLA4、ICOS、BTLA、KIR、LAG3、CD137、OX40、CD27、CD40L、TIM3和A2aR中的一个或多个;和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分,以及本文所描述的修饰(例如突变)的信号传导剂中的任一种。

[0328] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有一个或多个针对PD-1的靶向部分。在一些实施方案中,所述嵌合蛋白质具有一个或多个选择性地结合PD-1多肽的靶向部分。在一些实施方案中,所述嵌合蛋白质包含一个或多个选择性地结合PD-1多肽的抗体、抗体衍生物或形式、肽或多肽或者融合蛋白质。

[0329] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含抗PD-1抗体喷罗珠单抗(pembrolizumab)(又名MK-3475、KEYTRUDA)或其片段。喷罗珠单抗和其它人源化抗PD-1抗体公开于Hamid等,(2013)New England Journal of Medicine 369(2):134-44、US 8,354,509和WO 2009/114335中,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的喷罗珠单抗或其抗原结合片段包含含有以下氨基酸序列的重链:

[0330] QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNF
NEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTITVTVSS
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGKTKYTCNVDPKPSNTKVDKRVEVKYGPCCPPCPAPEFLGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY
RVVSVLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG
NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK (SEQ ID NO: 110);

[0331] 和/或含有以下氨基酸序列的轻链:

[0332] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLAAYLES
GVPARFSGSGSGTDFTLTITSSLEPEDFAVYYCQHSRDLPFTFGGGTKVEIKRTVAAPSVF
IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSL
STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 111)。

[0333] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含抗PD-1抗体纳武单抗(nivolumab)(又名BMS-936558、MDX-1106、ONO-4538、OPDIVO)或其片段。纳武单抗(克隆5C4)和其它特异性地结合至PD-1的人单克隆抗体公开于US 8,008,449和WO 2006/121168中,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,纳武单抗或其抗原结合片段包含含有以下氨基酸序列的重链:

[0334] QVQLVESGGG VVQPGRSRL DCKASGITFS NSGMHWVRQA PGKGLEWVAV IWYDGSKRYY
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLF LQMNSLRAED TAVYYCATND DYWGQGTITV VSSASTKGPS
VFPLAPCSR STESTAALGC LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLS
VVTVPSSSLG TKTTCNVDP KPSNTKVDKR VESKYGPCCP PCPAPEFLGG PSVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVDVDS QEDPEVQFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQFN STYRVVSVLT
VLHQDWLNGK EYKCKVSNKG LPSSIEKTI KAKGQPREPQ VYTLPPSQEE MTKNQVSLTC
LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTPPV LDSDGSFFLY SRLTVDKSRW QEGNVFSCSV
MHEALHNHYT QKSLSLGLK (SEQ ID NO: 112);

[0335] 和/或含有以下氨基酸序列的轻链:

[0336] EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD ASNRATGIPA
RFGSGSGGTD FTLTISLEP EDFAVYYCQ SSNWPRTFGQ GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP
SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSK STYSLSTLT
LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC (SEQ ID NO: 113)。

[0337] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含抗PD-1抗体皮地利珠单抗(pidilizumab)(又名CT-011、hBAT或hBAT-1)或其片段。皮地利珠单抗和其它人源化抗PD-1单克隆抗体公开于US 2008/0025980和WO 2009/101611中,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含含有选自US 2008/0025980的SEQ ID NO:15-18的氨基酸序列的轻链可变区:

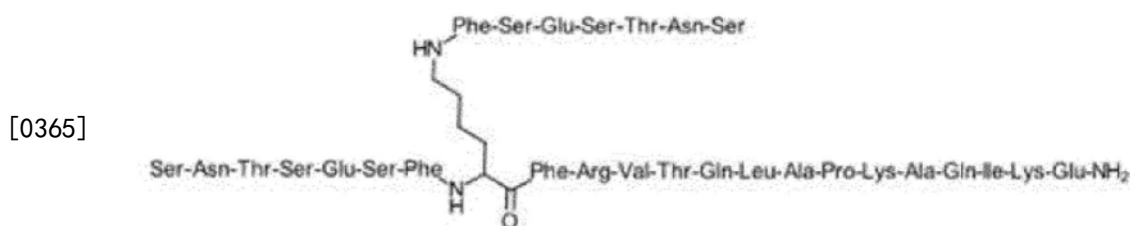
[0338] US 2008/0025980的SEQ ID No:15(SEQ ID NO:114):

- [0339] EIVLTQSPSSLSASVGDRVITITCSARSSVSVMHWYQQKPGKAPKLLIYRTSNLASGVPSR
FSGSGSGTDFTLTINSLQPEDFATYYCQQRSSFPLTFGGGTKLEIK;
- [0340] US 2008/0025980的SEQ ID No:16(SEQ ID NO:115):
- [0341] EIVLTQSPSSLSASVGDRVITITCSARSSVSVMHWFQQKPGKAPKLWIYRTSNLASGVPSR
FSGSGSGTDYTLTINSLQPEDFATYYCQQRSSFPLTFGGGTKLEIK;
- [0342] US 2008/0025980的SEQ ID No:17(SEQ ID NO:116):
- [0343] EIVLTQSPSSLSASVGDRVITITCSARSSVSVMHWFQQKPGKAPKLWIYRTSNLASGVPSR
FSGSGSGTDYCLTINSLQPEDFATYYCQQRSSFPLTFGGGTKLEIK;
- [0344] US 2008/0025980的SEQ ID No:18(SEQ ID NO:117):
- [0345] EIVLTQSPSSLSASVGDRVITITCSARSSVSVMHWFQQKPGKAPKLWIYRTSNLASGVPSR
FSGSGSGTSYCLTINSLQPEDFATYYCQQRSSFPLTFGGGTKLEIK;
- [0346] 和/或含有选自US 2008/0025980的SEQ ID NO:20-24的氨基酸序列的重链:
- [0347] US 2008/0025980的SEQ ID No:20(SEQ ID NO:118):
- [0348] QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYFSTNYGMNWVRQAPGQGLQWMGWINTDSGESTY
AEEFKGRFVFSLDTSVSTAYLQITSLTAEDTGMVFCAKVGVDALDYWGQGTLLTVSS;
- [0349] US 2008/0025980的SEQ ID No:21(SEQ ID NO:119):
- [0350] QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYFTFTNYGMNWVRQAPGQGLQWMGWINTDSGESTY
AEEFKGRFVFSLDTSVSTAYLQITSLTAEDTGMVFCAKVGVDALDYWGQGTLLTVSS;
- [0351] US 2008/0025980的SEQ ID No:22(SEQ ID NO:120):
- [0352] QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYFTFTNYGMNWVRQAPGQGLQWMGWINTDSGESTY
AEEFKGRFVFSLDTSVNTAYLQITSLTAEDTGMVFCVRVGVDALDYWGQGTLLTVSS;
- [0353] US 2008/0025980的SEQ ID No:23(SEQ ID NO:121):
- [0354] QIQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYFTFTNYGMNWVRQAPGQGLQWMGWINTDSGESTY
AEEFKGRFVFSLDTSVNTAYLQITSLTAEDTGMVFCVRVGVDALDYWGQGTLLTVSS;
- [0355] US 2008/0025980的SEQ ID No:24(SEQ ID NO:122):
- [0356] QIQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYFTFTNYGMNVKQAPGQGLKWMGWINTDSGESTY
AEEFKGRFAFSLDTSVNTAYLQITSLNAEDTGMVFCVRVGVDALDYWGQGTLLTVSS。
- [0357] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含含有US 2008/0025980的SEQ ID NO:18的轻链和含有US 2008/0025980的SEQ ID NO:22的重链。
- [0358] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含AMP-514(又名MEDI-0680)。
- [0359] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含W02010/027827和W0 2011/066342中公开的PD-L2-Fc融合蛋白AMP-224,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在此类实施方案中,所述靶向部分可以包括包含W02010/027827的SEQ ID NO:4的靶向结构域(SEQ ID NO:123):
- [0360] LFTVTVPKELYIIIEHGSNVTLECNFDTGSHVNLGAITASLQKVENDTSPHRERATLLEEQ
LPLGKASFHIPQVQVRDEGQYQCII IYGVAWDYKYLTLKVKASYRKINTHILKVPETDEV
ELTCQATGYPLAEVSWPNVSV PANTSHSRTPEGLYQVTSVLR LKPPPGRNFS CVFWNTHV
RELTLASIDLQSQMEPRTHPTWLLHIFIPFCIIAFIFIATVIALRKQLCQKLYSSKDTTK
RPVTTTKREVNSAI
- [0361] 和/或包含W02010/027827的SEQ ID NO:83的B7-DC融合蛋白(SEQ ID NO:124):

[0362] MIFLLMLLSLELQLHQIAALFTVTPKELYIIIEHGSNVTLECNFDTGSHVNLGAITASLQ
KVENDTSPHRERATLLEEQLPLGKASFHIPPVQVRDEGQYQCIIIIYGVAWDYKYLTCLKVK
ASYRKINTHILKVPETDEVELTCQATGYPLAEVSWPNVSVPAANTSHSRTPEGLYQVTSVL
RLKPPPGRNFSCVFWNTHVRELTLASIDLQSQMEPRTHPTWEPKSCDKTHTCPPCPAPEL
LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSVCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK。

[0363] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含肽AUNP 12或者US 2011/0318373或8,907, 053中公开的其它肽中的任一种。举例来说,所述靶向部分可以包含具有SEQ ID NO:125的序列的AUNP 12(即,US 2011/0318373的化合物8或SEQ ID NO:49):

[0364] SNTSESEFK(SNTSESEF)FRVTQLAPKAQIKR-NH₂



[0366] 或: $\begin{matrix} \text{SNTSESEF-NH} \\ | \\ \text{SNTSESEFKFRVTQLAPKAQIKE-NH}_2 \end{matrix}$ 。

[0367] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2014/0044738中公开的抗PD-1抗体1E3或其片段,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的1E3或其抗原结合片段包含含有以下氨基酸序列的重链可变区:

[0368] EVQLQQSGPV LVKPGASVKM SCKASGYTFT DYYMNWVKQS HGKSLEWIGN
INPYNGGTTY NQKFKGKATL TVDKSSRTAY MEINSLTSED SAVYYCARGR
IYDGSLDYWG QGTALT VSS (SEQ ID NO: 126);

[0369] 和/或含有以下氨基酸序列的轻链可变区:

[0370] DIQMTQFPSS LCASQGGKVT VTCKASQDIN NYMAWYQHQP GKGPRLLIHY
TSTLLSGIPS RFGSGSGGRD YSFSISNLEP EDIATYYCLQ YDNLWTFGGG
TKLEIK (SEQ ID NO: 127)。

[0371] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2014/0044738中公开的抗PD-1抗体1E8或其片段,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的1E8或其抗原结合片段包含含有以下氨基酸序列的重链可变区:

[0372] QVQLQQSGAE LAKPGASVRL SCKASGYTFT NYWMHWVKQR PGQGLEWIGH
INPSSGFTTY NQNFKD KATL TADKSSNTAY MQLSSLTYED SAVYFCARED
YDVDYWGQGT TLT VSS (SEQ ID NO: 128);

[0373] 和/或含有以下氨基酸序列的轻链可变区:

[0374] DIVMTQSQKF MSTSVGDRVS VTCKASQSDV TNVAWYQQKP GQSPKALIFS
ASYRYS GVPD RFTGSGSGTD FTLTINSVQS EDLAEYFCQQ YNSYPYTFGS
GTKLEIK (SEQ ID NO: 129)。

[0375] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2014/0044738中公开的抗PD-1抗体1H3或其片段,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的1H3或其抗原结合片段包含含有以下氨基酸序列的重链可变区:

[0376] EVQLVESGGG LVKPGGSLKL SCAASGFTFS DYGMHWVRQA PEKGLEWVAY
ISSGSYTIYY TDTVKGRFTI SRDNAKNTLF LQMTSLRSED TAMYICARRG
YGSFYEYYFD YWGQGTTLTV SS (SEQ ID NO: 130);

[0377] 和/或含有以下氨基酸序列的轻链可变区:

[0378] QIVLTQSPAL MSASPGEKVT MTCSASSSVS YMYWYQQKPR SSPKPWIYLT
SNLASGVPAR FSGSGSGTSY SLTISSMEAE DAATYYCQQW SSNPFTFGSG
TKLEIK (SEQ ID NO: 131)。

[0379] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如例如US 8,907,065和WO 2008/071447中公开的针对PD-1的VHH,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,所述针对PD-1的VHH包含US 8,907,065的SEQ ID NO:347-351:

[0380] US 8,907,065的SEQ ID No:347 (SEQ ID NO:132):

[0381] EVQLVESGGGLVQAGKSLRLSCAASGSIFS IHAMGWFRQAPGKEREFFVAA
ITWSSGITYYEDSVKGRFTISRDNANTVY LQMNSLKPEDTAIYYCAADR
AESSWYDYWGQGTQVTVSS;

[0382] US 8,907,065的SEQ ID No:348 (SEQ ID NO:133):

[0383] EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFFVAV
ITWSSGITYYADSVKGRFTISRDNANTVY LQMNSLKPEDTAIYYCAGDK
HQSSWYDYWGQGTQVTVSS;

[0384] US 8,907,065的SEQ ID No:349 (SEQ ID NO:134):

[0385] EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSISSIHAMGWFRQAPGKEREFFVAA
ITWSSGITYYADSLKGRFTISRDNANTGY LQMNSLKPEDTAIYYCAADR
AQSSWYDYWGQGTQVTVSS;

[0386] US 8,907,065的SEQ ID No:350 (SEQ ID NO:135):

[0387] EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCAASGSIFSINAMAWFRQAPGKEREFFVAL
ISWSSGSTYYEDSVKGRFTISRDNANTVY LQMNSLKPEDTAIYYCAADR
VDSNWYDYWGQGTQVTVSS;

[0388] US 8,907,065的SEQ ID No:351 (SEQ ID NO:136):

[0389] EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRAFSSGTMGWFRRAPGKEREFFVA
SIPWSSGRIYYADSVKGRFTISRDNANTVY LQMNSLKPEDTAVYYCAVK
ERSTGWDFASWGQCTQVTVSS。

[0390] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US2011/0271358和WO2010/036959中公开的抗PD-1抗体或其片段中的任一个,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的抗体或其抗原结合片段包含含有选自US2011/0271358的SEQ ID NO:25-29的氨基酸序列的重链:

[0391] US2011/0271358的SEQ ID No:25 (SEQ ID NO:137):

[0392] QVQLVQSGAELKQPGASVKMSCKASGYSFTSSWIHWVKQAPGQGLEWIGYIYPSTGFTEY
NQKFKDRATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDSAVYYCARWRDSSGYHAMDYWGQGTSTVTS
S;

[0393] US2011/0271358的SEQ ID No:26 (SEQ ID NO:138):

[0394] QVQLVQSGAEVKQPGASVKMSCKASGYSFTSSWIHWVKQAPGQGLEWIGYIYPSTGFTEY
NQKFKDRATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYY3/d10CARWRDSSGYHAMDYWGQGTSTVTS
S;

[0395] US2011/0271358的SEQ ID No:27 (SEQ ID NO:139):

- [0396] QVQLVQSGHEVKQPGASVKMSCKASGYSFTSSWIHWKQAPGQGLEWIGYIYPSTGFTEY
NQKFKDRATLTADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARWRDSSGYHAMDYWGQGLTVTS
S;
- [0397] US2011/0271358的SEQ ID No:28(SEQ ID NO:140):
- [0398] QVQLVQSGHEVKQPGASVKMSCKASGYSFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGYIYPSTGFTEY
NQKFKDRATLTADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARWRDSSGYHAMDYWGQGLTVTS
S;
- [0399] US2011/0271358的SEQ ID No:29(SEQ ID NO:141):
- [0400] QVQLVQSGHEVKQPGASVKVSKASGYSFTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGYIYPSTGFTEY
NQKFKDRATITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARWRDSSGYHAMDYWGQGLTVTS
S;
- [0401] 和/或含有选自US2011/0271358的SEQ ID NO:30-33的氨基酸序列的轻链:
- [0402] US2011/0271358的SEQ ID No:30(SEQ ID NO:142):
- [0403] DIVLTQSPASLTLSLSPGQRLTISCRASQSVSTSGYSYMHWYQQKPDQSPKLLIKFGSNLES
GIPARFSGSGSGTDFTLTISLSEEDFATYYCQHSWEIPTYTFGQGTKLEIK;
- [0404] US2011/0271358的SEQ ID No:31(SEQ ID NO:143):
- [0405] DIVLTQSPATLSLSPGQRLTISCRASQSVSTSGYSYMHWYQQKPDQSPKLLIKFGSNLES
GIPARFSGSGSGTDFTLTISLSEPEDFATYYCQHSWEIPTYTFGQGTKLEIK;
- [0406] US2011/0271358的SEQ ID No:32(SEQ ID NO:144):
- [0407] EIVLTQSPATLSLSPGQRLTISCRASQSVSTSGYSYMHWYQQKPDQSPKLLIKFGSNLES
GIPARFSGSGSGTDFTLTISLSEPEDFATYYCQHSWEIPTYTFGQGTKLEIK;
- [0408] US2011/0271358的SEQ ID No:33(SEQ ID NO:145):
- [0409] DIVLTQSPATLSLSPGQRLTISCRASQSVSTSGYSYMHWYQQKPDQSPKLLIKFGSNLES
GIPARFSGSGSGTDFTLTISLSEPEDFAVYYCQHSWEIPTYTFGQGTKLEIK.
- [0410] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含选自TSR-042(Tesaro, Inc.)、
REGN2810(Regeneron Pharmaceuticals, Inc.)、PDR001(Novartis Pharmaceuticals)和
BGB-A317(BeiGene Ltd.)的一个或多个针对PD-1的抗体或其抗体片段。
- [0411] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有一个或多个针对PD-L1的靶向部分。
在一些实施方案中,所述嵌合蛋白质具有一个或多个选择性地结合PD-L1多肽的靶向部分。
在一些实施方案中,所述嵌合蛋白质包含一个或多个选择性地结合PD-L1多肽的抗体、抗体
衍生物或形式、肽或多肽或者融合蛋白质。
- [0412] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含抗PD-L1抗体MEDI4736(又名度伐鲁单抗
(durvalumab))或其片段。MEDI4736对PD-L1具有选择性,并且阻断PD-L1与PD-1和CD80受体
的结合。用于本文提供的方法中的MEDI4736及其抗原结合片段包含重链和轻链或重链可变
区和轻链可变区。MEDI4736的序列公开于WO/2016/06272中,所述文献的全部内容以引用的
方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的MEDI4736或其抗原结合片
段包含含有以下氨基酸序列的重链:

[0413] EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS RYWMSWVRQA PGKGLEWVAN
IKQDGSEKYY VDSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCAREG
GWFGELAFDY WGQGTSLTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV
KDYFPEPVTW SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ
TYICNVNHKP SNTKVDKRVK PKSCDKTHTC PPCPAPEFEG GPSVFLFPPK
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPASIEKTI SKAKGQPREP
QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTPP
VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG
K (SEQ ID NO: 146);

[0414] 和/或含有以下氨基酸序列的轻链:

[0415] EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQRVSSSYLAWYQQK PGQAPRLLIY
DASSRATGIP DRFSGSGSGT DFTLTISRLE PEDFAVYYCQ QYGSPLWTFG
QGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK
VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYLSSTL TLSKADYEKH KVIACEVTHQ
GLSSPVTKSF NRGEK (SEQ ID NO: 147)。

[0416] 在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的MEDI4736或其抗原结合片段包含含有选自W0/2016/06272的SEQ ID NO:4的氨基酸序列的重链可变区(SEQ ID NO:148):

[0417] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYY
VDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGWFGELAFDYWGQGTSLTVS
S;

[0418] 和/或含有W0/2016/06272的SEQ ID NO:3的氨基酸序列的轻链可变区(SEQ ID NO:149):

[0419] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRATGIP
DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYGSPLWTFGQGTKVEIK

[0420] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含抗PD-L1抗体阿特珠单抗(atezolizumab)(又名MPDL3280A、RG7446)或其片段。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的阿特珠单抗或其抗原结合片段包含含有以下氨基酸序列的重链:

[0421] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWRQAPGKGLEWVAVISPYGGSTYYADSVKGRF
TISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTSLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKA
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY
SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 150);

[0422] 和/或含有以下氨基酸序列的轻链:

[0423] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSG
TDFTLTISSLQPEDFATYYCQYLYHPATFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLL
NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKKVKYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEK (SEQ ID NO: 151)。

[0424] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含抗PD-L1抗体阿维鲁单抗(avelumab)(又名MSB0010718C)或其片段。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的阿维鲁单抗或其抗原结合片段包含含有以下氨基酸序列的重链:

[0425] EVQLLES GGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYIMMWVRQA PGKGLEWVSS
IYPSGGITFY ADTVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARIK
LGTVTTVDYW GQGTTLTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT
YICNVNHKPS NTKVDKKEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ
VYTLPPSRDE LTKNQVSLT LVKGFPYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV
LDSGGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 152);

[0426] 和/或含有以下氨基酸序列的轻链:

QSALTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG GYNYVSWYQQ HPGKAPKLM
YDVSNRPSGV SNRFGSKSG NTASLTISGL QAEDADYYC SSYTSSSTRV
[0427] FGTGTVTVL GQPKANPTVT LFPPSSEELQ ANKATLVCLI SDFYPGAVTV
AWKADGSPVK AGVETTKPSK QSNKYAASS YLSLTPEQWK SHRSYSCQVT
HEGSTVEKTV APTECS (SEQ ID NO: 153)。

[0428] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2013/0309250和W02007/005874中公开的抗PD-L1抗体BMS-936559(又名12A4、MDX-1105)或其片段,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的BMS-936559或其抗原结合片段包含含有以下氨基酸序列的重链可变区:

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCSCTSGDTFSTYAI SWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGKAHY
[0429] AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDAVYFCARKFHFVSGSPFGMDVWGQGT
VSS (SEQ ID NO: 154);

[0430] 和/或含有以下氨基酸序列的轻链可变区:

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPA
[0431] RFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQRSNWPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 155)。

[0432] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2013/0309250和W02007/005874中公开的抗PD-L1抗体3G10或其片段,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的3G10或其抗原结合片段包含含有以下氨基酸序列的重链可变区:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCSKASGYTFTDYGFSWVRQAPGQGLEWMGWITAYNGNTNY
[0433] AQKLQGRVTMTTDTSTSTVYME LRSLRSDDAVYYCARDYFYGMDVWGQGT
TVSS (SEQ ID NO: 156);

[0434] 和/或含有以下氨基酸序列的轻链可变区:

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLWVYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPA
[0435] RFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQRSNWPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 157)。

[0436] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2013/0309250和W02007/005874中公开的抗PD-L1抗体10A5或其片段,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的10A5或其抗原结合片段包含含有以下氨基酸序列的重链可变区:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCSKASGYTFTSYDVHWVRQAPGQRLWGMWLHADTGITKF
[0437] SQKFQGRVTITRDTASTAYMELSSLRSEDAVYYCARERIQWFDYWGQGT
LTVSS (SEQ ID NO: 158);

[0438] 和/或含有以下氨基酸序列的轻链可变区:

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPS
[0439] RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 159)。

[0440] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2013/0309250和W02007/005874中公开的抗PD-L1抗体5F8或其片段,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的5F8或其抗原结合片段包含含有以下氨基酸序列的重链可变区:

[0441] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSVCKVSGGIFSTYAINWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANH
AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARDQGIAAALFDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 160);

[0442] 和/或含有以下氨基酸序列的轻链可变区:

[0443] EIVLTQSPGTLTSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP
DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFTGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 161)。

[0444] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2013/0309250和W02007/005874中公开的抗PD-L1抗体10H10或其片段,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的10H10或其抗原结合片段包含含有以下氨基酸序列的重链可变区:

[0445] EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAVSGFTFDDYVHVWVRQAPGKGLEWVSGISGNSGNIGY
ADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAVPFDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 162);

[0446] 和/或含有以下氨基酸序列的轻链可变区:

[0447] DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 163)。

[0448] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2013/0309250和W02007/005874中公开的抗PD-L1抗体1B12或其片段,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的1B12或其抗原结合片段包含含有以下氨基酸序列的重链可变区:

[0449] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSVCKTSGDTFSSYAIWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGRAHY
AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYFCARKFHFVSGSPFGMDVWGQGT TVT
VSS (SEQ ID NO: 164);

[0450] 和/或含有以下氨基酸序列的轻链可变区:

[0451] EIVLTQSPATLTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPA
RFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQRSNWPTFTGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 165)。

[0452] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2013/0309250和W02007/005874中公开的抗PD-L1抗体7H1或其片段,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的7H1或其抗原结合片段包含含有以下氨基酸序列的重链可变区:

[0453] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSVCKTSGGTFSYAIWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGKAHY
AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSSLRSED TAVYYCARKYDYVSGSPFGMDVWGQGT TVT
VSS (SEQ ID NO: 166);

[0454] 和/或含有以下氨基酸序列的轻链可变区:

[0455] EIVLTQSPATLTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPA
RFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQRSNWPTFTGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 167)。

[0456] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2013/0309250和W02007/005874中公开的抗PD-L1抗体11E6或其片段,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的11E6或其抗原结合片段包含含有以下氨基酸序列

的重链可变区：

[0457] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAINWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGSANY
AQKFQDRVTITADESTSAAYMELSSLRSEDTAVYYCARDSSGWSRYMDVWGQGT¹⁶⁸TVTS
S (SEQ ID NO: 168);

[0458] 和/或含有以下氨基酸序列的轻链可变区：

[0459] EIVLTQSPGTL¹⁶⁹SLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP
DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 169)。

[0460] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2013/0309250和W02007/005874中公开的抗PD-L1抗体12B7或其片段,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的12B7或其抗原结合片段包含含有以下氨基酸序列的重链可变区：

[0461] QVQLVQSGAEVKEPGSSVKVSCKASGGTFNSYAI¹⁷⁰SWVRQAPGQGLEWMGGIIP¹⁷¹LF¹⁷²GIAHY
AQKFQGRVTITADESTNTAYMDLSSLRSEDTAVYYCARKYSYVSGSPFGMDVWGQGT¹⁷³TVT
VSS (SEQ ID NO: 170);

[0462] 和/或含有以下氨基酸序列的轻链可变区：

[0463] EIVLTQSPATL¹⁷⁴SLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPA
RFSGSGSGTDFTLT¹⁷⁵ISSLEPEDFAVYYCQQRN¹⁷⁶WPTFGQGT¹⁷⁷RL¹⁷⁸EIK (SEQ ID NO: 171)。

[0464] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2013/0309250和W02007/005874中公开的抗PD-L1抗体13G4或其片段,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的13G4或其抗原结合片段包含含有以下氨基酸序列的重链可变区：

[0465] EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGITFDDYGMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNRGRIEY
ADSVKGRFTISRDN¹⁷⁹AKNSLYLQMN¹⁸⁰SLRAEDTALYYCAKGRFRYFDWFLDYWGQGT¹⁸¹LVTS
S (SEQ ID NO: 172);

[0466] 和/或含有以下氨基酸序列的轻链可变区：

[0467] AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLES¹⁸²GVPS
RFSGSGSGTDFTLT¹⁸³ISSLQPEDFATYYCQQFN¹⁸⁴SYPTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO: 173)。

[0468] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2014/0044738中公开的抗PD-L1抗体1E12或其片段,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的1E12或其抗原结合片段包含含有以下氨基酸序列的重链可变区：

[0469] EVKLQESGPS LVKPSQTL¹⁸⁵SL TCSVTGYSIT SDYWNWIRKF PGNKLEYVGY
ISYTGSTYYN PSLKSRISIT RDTSKNQYYL QLNSVTSEDT ATYYCARYGG
WLS¹⁸⁶PF¹⁸⁷DYWGQ GTT¹⁸⁸LVSS (SEQ ID NO: 174);

[0470] 和/或含有以下氨基酸序列的轻链可变区：

[0471] DIVMTQSHKL MSTSVGDRVS ITCKASQDVG TAVAWYQQKPGQSPKLLIYW
ASTRHTGV¹⁸⁹PD RFTGSGSGTD FTLTISNVQS EDLADYFCQQ DSSYPLTFGA
GTKVELK (SEQ ID NO: 175)。

[0472] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2014/0044738中公开的抗PD-L1抗体1F4或其片段,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的1F4或其抗原结合片段包含含有以下氨基酸序列的重链可变区：

[0473] EVQLQESGPG LVAPSQSLSI TCTVSGFSLT TYSINWIRQP PGKGLEWLGV
MWAGGGTNSN SVLKSRLIIS KDNSKSQVFL KMNSLQTDDE ARYYCARYYG
NSPYAIDYW GQGTSTVTVSS (SEQ ID NO: 176);

[0474] 和/或含有以下氨基酸序列的轻链可变区:

[0475] DIVTTQSHKL MSTSVGDRVS ITCKASQDVG TAVAWYQQKP GQSPKLLIYW
ASTRHTGVPD RFTGSGSGTD FTLTISNVQS EDLADYFCQQ DSSYPLTFGA
GTKVELK (SEQ ID NO: 177)。

[0476] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2014/0044738中公开的抗PD-L1抗体2G11或其片段,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的2G11或其抗原结合片段包含含有以下氨基酸序列的重链可变区:

[0477] EVKLQESGPS LVKPSQTLST TCSVTGYSII SDYWNWIRKF PGNKLEYLGY
ISYTGSTYYN PSLKSRISIT RDTSKNQYYL QLNSVTTEDE ATYYCARRGG
WLLPFDYWQ GTTLTVSS (SEQ ID NO: 178);

[0478] 和/或含有以下氨基酸序列的轻链可变区:

[0479] DIVMTQSPSS LAVSVGEKVS MGCKSSQSLI YSSNQKNSLA WYQQKPGQSP
KLLIDWASTR ESGVPDRFTG SGSGTDFTLT ISSVKAEDLA VYYCQQYYGY
PLTFGAGTKL ELK (SEQ ID NO: 179)。

[0480] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2014/0044738中公开的抗PD-L1抗体3B6或其片段,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的3B6或其抗原结合片段包含含有以下氨基酸序列的重链可变区:

[0481] EVKLQESGPS LVKPGASVKL SCKASGYTFT SYDINWVKQR PGQGLEWIGW
IFPRDNNTKY NENFKGKATL TVDTSSTTAY MELHSLTSED SAVYFCTKEN
WVGDFDYWGQ GTTLTLSS (SEQ ID NO: 180);

[0482] 和/或含有以下氨基酸序列的轻链可变区:

[0483] DIVMTQSPAI MSASPGEKVT MTCSSASSIR YMHWYQQKPG TSPKRWISDT
SKLTSGVPAR FSGSGSGTSY ALTISSMEAE DAATYYCHQR SSYPWTFGGG
TKLEIK (SEQ ID NO: 181)。

[0484] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2014/0044738和W02012/145493中公开的抗PD-L1抗体3D10或其片段,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的3D10或其抗原结合片段包含含有以下氨基酸序列的重链可变区:

[0485] EVQLQQSGPD LVTPGASVRI SCQASGYTFP DYIMNWVKQS HGKSLEWIGD
IDPNYGGTTY NQKFKGKAIL TVDRSSSTAY MELRSLTSED SAVYYCARGA
LTDWGQGTSL TVSS (SEQ ID NO: 182);

[0486] 和/或含有以下氨基酸序列的轻链可变区:

[0487] QIVLSQSPAI LSASPGEKVT MTCRASSSVS YIYWFQQKPG SSPKPWIYAT
FNLASGVPAR FSGSGSGTSY SLTISRVEDE DAATYYCQW SNNPLTFGAG
TKLELK (SEQ ID NO: 183)。

[0488] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含US2011/0271358和W02010/036959中公开的抗PD-L1抗体中的任一种,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的抗体或其抗原结合片段包含含有选自US2011/0271358的SEQ ID No:34-38的氨基酸序列的重链:

- [0489] US2011/0271358的SEQ ID No:34(SEQ ID NO:184):
- [0490] EVQLVQSGPELKKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQAPGQRLEWIGYVNPFDGTTY
NEMFKGRATLTSDKSTSTAYMELSSLRSEDSAVYYCARQAWGYPWGQGTLLTVSS;
- [0491] US2011/0271358的SEQ ID No:35(SEQ ID NO:185):
- [0492] EVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQAPGQRLEWIGYVNPFDGTTY
NEMFKGRATLTSDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARQAWGYPWGQGTLLTVSS;
- [0493] US2011/0271358的SEQ ID No:36(SEQ ID NO:186):
- [0494] EVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVRQAPGQRLEWIGYVNPFDGTTY
NEMFKGRATLTSDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARQAWGYPWGQGTLLTVSS;
- [0495] US2011/0271358的SEQ ID No:37(SEQ ID NO:187):
- [0496] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYVMHWVRQAPGQRLEWIGYVNPFDGTTY
NEMFKGRATLTSDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARQAWGYPWGQGTLLTVSS;
- [0497] US2011/0271358的SEQ ID No:38(SEQ ID NO:188):
- [0498] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYVMHWVRQAPGQRLEWIGYVNPFDGTTY
NEMFKGRATLTSDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARQAWGYPWGQGTLLTVSS;
- [0499] 和/或含有选自US2011/0271358的SEQ ID No:39-42的氨基酸序列的轻链:
- [0500] US2011/0271358的SEQ ID No:39(SEQ ID NO:189):
- [0501] DIVLTQSPASLALSPGERATLSCRATESVEYYGTSLVQWYQQKPGQPPKLLIYAASSVDS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEEDAAMYFCQQSRRVPYTFGQGTKLEIK;
- [0502] US2011/0271358的SEQ ID No:40(SEQ ID NO:190):
- [0503] DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRATESVEYYGTSLVQWYQQKPGQPPKLLIYAASSVDS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAAMYFCQQSRRVPYTFGQGTKLEIK;
- [0504] US2011/0271358的SEQ ID No:41(SEQ ID NO:191):
- [0505] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRATESVEYYGTSLVQWYQQKPGQPPKLLIYAASSVDS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAAMYFCQQSRRVPYTFGQGTKLEIK;
- [0506] US2011/0271358的SEQ ID No:42(SEQ ID NO:192):
- [0507] DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRATESVEYYGTSLVQWYQQKPGQPPKLLIYAASSVDS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQSRRVPYTFGQGTKLEIK.
- [0508] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如W0 2011/066389、US8,779,108和US2014/0356353中公开的抗PD-L1抗体2.7A4或其片段,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的2.7A4或其抗原结合片段包含含有以下氨基酸序列的重链可变区:
- [0509] W0 2011/066389的SEQ ID No:2(SEQ ID NO:193):
- [0510] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFTSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSGDIYY
ADSVKGRFTISRDNKNSLFLQMNSLKAEDTAVYYCARDLVTSMAFDYWGQGTLLTVSS;
- [0511] 和/或含有以下氨基酸序列的轻链可变区:
- [0512] W0 2011/066389的SEQ ID No:7(SEQ ID NO:194):
- [0513] SYELTQPPSVSVSPGQAARITCSGDALPQKYVFWYQQKSGQAPVLVIYEDSKRPSGIPER
FSGSSSGTMATLTISGAQVEDEADYYCYSTRSGNHRVFGGGTRLTVL.
- [0514] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如W0 2011/066389、US8,779,108和US2014/0356353中公开的抗PD-L1抗体2.9D10或其片段,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的2.9D10或其抗原结合片段包含含有以下氨基酸序列的重链可变区:

- [0515] WO 2011/066389的SEQ ID No:12(SEQ ID NO:195):
- [0516] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGGEQYY
VDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDWNYGYDMDVWGQGTITVTVSS;
- [0517] 和/或含有以下氨基酸序列的轻链可变区:
- [0518] WO 2011/066389的SEQ ID No:17(SEQ ID NO:196):
- [0519] EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWFQQKPGQAPRLLIFGTSSRATGIP
DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSIFTFGPGTKVDIK。
- [0520] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如WO 2011/066389、US8,779,108和US2014/0356353中公开的抗PD-L1抗体2.14H9或其片段,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的2.14H9或其抗原结合片段包含含有以下氨基酸序列的重链可变区:
- [0521] WO 2011/066389的SEQ ID No:22(SEQ ID NO:197):
- [0522] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYY
VDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGWFGELAFDYWGQGTITVTVSS;
- [0523] 和/或含有以下氨基酸序列的轻链可变区:
- [0524] WO 2011/066389的SEQ ID No:27(SEQ ID NO:198):
- [0525] EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRATGIP
DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSLPWTFGQGTEVEIK。
- [0526] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如WO 2011/066389、US8,779,108和US2014/0356353中公开的抗PD-L1抗体2.20A8或其片段,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的2.20A8或其抗原结合片段包含含有以下氨基酸序列的重链可变区:
- [0527] WO 2011/066389的SEQ ID No:32(SEQ ID NO:199):
- [0528] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIRGSGGSTYY
ADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDLHYDSSGYLDYWGQGTITVTVSS;
- [0529] 和/或含有以下氨基酸序列的轻链可变区:
- [0530] WO 2011/066389的SEQ ID No:37(SEQ ID NO:200):
- [0531] DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGIRSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAISRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEIK。
- [0532] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如WO 2011/066389、US8,779,108和US2014/0356353中公开的抗PD-L1抗体3.15G8或其片段,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的3.15G8或其抗原结合片段包含含有以下氨基酸序列的重链可变区:
- [0533] WO 2011/066389的SEQ ID No:42(SEQ ID NO:201):
- [0534] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGGEKYY
VDSVKGRFTISRDNKNSLFLQMNSLRAEDTAVYYCARVQLYSDYFDYWGQGTITVTVSS;
- [0535] 和/或含有以下氨基酸序列的轻链可变区:
- [0536] WO 2011/066389的SEQ ID No:47(SEQ ID NO:202):
- [0537] DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSWLAWYQQKSGKAPKLLIYAASGLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDLATYYCQQSHSLPPTFGQGTKVEIK。

[0538] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如W0 2011/066389、US8,779,108和US2014/0356353中公开的抗PD-L1抗体3.18G1或其片段,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的3.18G1或其抗原结合片段包含含有以下氨基酸序列的重链可变区:

[0539] W0 2011/066389的SEQ ID No:52(SEQ ID NO:203):

EVQLLESGGDLVQPGGSLRLSCAASGFTFNSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTISGSGGFTFS
[0540] ADSVKGRFTISRDN SKNTLFLQMNSLRVEDSAVYSCAKVLVGFNNGCWWDYWGQGT LVTVS
S;

[0541] 和/或含有以下氨基酸序列的轻链可变区:

[0542] W0 2011/066389的SEQ ID No:57(SEQ ID NO:204):

SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVYDDSDRPSGIPER
[0543] FSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSNDHVVFVGGGTKLTVL。

[0544] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如W0 2011/066389、US8,779,108和US2014/0356353和US2014/0356353中公开的抗PD-L1抗体2.7A40PT或其片段,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的2.7A40PT或其抗原结合片段包含含有以下氨基酸序列的重链可变区:

[0545] W0 2011/066389的SEQ ID No:62(SEQ ID NO:205):

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSTYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSGDIYY
[0546] ADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLVTSMVAFDYWGQGT LVTVSS;

[0547] 和/或含有以下氨基酸序列的轻链可变区:

[0548] W0 2011/066389的SEQ ID No:67(SEQ ID NO:206):

SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDALPQKYVFWYQQKSGQAPVLVIYEDSKRPSGIPER
[0549] FSGSSSGTMATLTISGAQVEDEADYYCYSTDRSGNHRVFVGGGTKLTVL。

[0550] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如W0 2011/066389、US8,779,108和US2014/0356353中公开的抗PD-L1抗体2.14H90PT或其片段,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的2.14H90PT或其抗原结合片段包含含有以下氨基酸序列的重链可变区:

[0551] W0 2011/066389的SEQ ID No:72(SEQ ID NO:207):

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYY
[0552] VDSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGWFGELAFDYWGQGT LVTVS
S;

[0553] 和/或含有以下氨基酸序列的轻链可变区:

[0554] W0 2011/066389的SEQ ID No:77(SEQ ID NO:208):

EIVLTQSPGTL SLSPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRATGIP
[0555] DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSLPWTFGQGTKVEIK。

[0556] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含W02016/061142中公开的抗PD-L1抗体中的任一个,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的抗体或其抗原结合片段包含含有选自W02016/061142的SEQ ID No:18、30、38、46、50、54、62、70和78的氨基酸序列的重链:

[0557] W02016/061142的SEQ ID No:18(SEQ ID NO:209):

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWYWVRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKY
[0558] NEKFKNRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGT TVTVSS;

- [0559] W02016/061142的SEQ ID No:30(SEQ ID NO:210):
[0560] EVQLVQSGAEVKKPGATVKISKVSGYTFTSYWYWVRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKY
NEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGTITVTVSS;
- [0561] W02016/061142的SEQ ID No:38(SEQ ID NO:211):
[0562] EVQLVQSGAEVKKPGESLRISKVSGYTFTSYWYWVRQAPGQGLEWMGRIDPNSGSTKY
NEKFKNRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGTITVTVSS;
- [0563] W02016/061142的SEQ ID No:46(SEQ ID NO:212):
[0564] EVQLVQSGAEVKKPGATVKISKVSGYTFTSYWYWIRQSPSRGLEWLGRIDPNSGSTKY
NEKFKNRILTISKDTSKNQVLTMTNMDPVDATYYCARDYRKGLYAMDYWGQGTITVTVSS;
- [0565] W02016/061142的SEQ ID No:50(SEQ ID NO:213):
[0566] EVQLVQSGAEVKKPGESLRISKVSGYTFTSYWYWIRQPPGKLEWIGRIDPNSGSTKY
NEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGTITVTVSS;
- [0567] W02016/061142的SEQ ID No:54(SEQ ID NO:214):
[0568] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWYWIRQSPSRGLEWLGRIDPNSGSTKY
NEKFKNRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGTITVTVSS;
- [0569] W02016/061142的SEQ ID No:62(SEQ ID NO:215):
[0570] EVQLVQSGAEVKKPGESLRISKVSGYTFTSYWYWVRQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKY
NEKFKNRILTISKDTSKNQVLTMTNMDPVDATYYCARDYRKGLYAMDYWGQGTITVTVSS;
- [0571] W02016/061142的SEQ ID No:70(SEQ ID NO:216):
[0572] QITLKESGPTLVKPTQTLTLCTFSGYTFTSYWYWVRQAPGKLEWVSRIDPNSGSTKY
NEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGTITVTVSS;
- [0573] W02016/061142的SEQ ID No:78(SEQ ID NO:217):
[0574] EVQLVQSGAEVKKPGATVKISKVSGYTFTSYWYWVRQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKY
NEKFKNRFTISRDNKNTLYLQMNSLRSEDATVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGTITVTVSS;
- [0575] 和/或含有选自W02016/061142的SEQ ID No:22、26、34、42、58、66、74、82和86的氨基酸序列的轻链:
- [0576] W02016/061142的SEQ ID No:22(SEQ ID NO:218):
[0577] DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCKASQDVGTAVAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGIPA
RFGSGSGTEFTLTISLQSEDAVYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK;
- [0578] W02016/061142的SEQ ID No:26(SEQ ID NO:219):
[0579] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGTAVAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPS
RFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK;
- [0580] W02016/061142的SEQ ID No:34(SEQ ID NO:220):
[0581] EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPS
RFGSGSGTDFTLTKISRVEAEDGVYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK;
- [0582] W02016/061142的SEQ ID No:42(SEQ ID NO:221):
[0583] EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPS
RFGSGSGTDFTFTISLQPEDATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK.
- [0584] W02016/061142的SEQ ID No:58(SEQ ID NO:222):
[0585] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCASQDVGTAVAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGIPP
RFGSGSGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK;
- [0586] W02016/061142的SEQ ID No:66(SEQ ID NO:223):
[0587] DVVMTQSPSLPVTLGQPAISCKASQDVGTAVAWYQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPS
RFGSGSGTEFTLTISLQPDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK;

- [0588] W02016/061142的SEQ ID No:74(SEQ ID NO:224):
[0589] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGTAVAWYQQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPS
RFGSGSGTDFTFTISSSLQPEDIAITYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK;
- [0590] W02016/061142的SEQ ID No:82(SEQ ID NO:225):
[0591] AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGTAVAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPS
RFGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK;
- [0592] W02016/061142的SEQ ID No:86(SEQ ID NO:226):
[0593] EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYQQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPS
RFGSGSGTEFTLTISSSLQPDDEFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK。
- [0594] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含W02016/022630中公开的抗PD-L1抗体中的任一个,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的抗体或其抗原结合片段包含含有选自W02016/022630的SEQ ID No:2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42和46的氨基酸序列的重链:
- [0595] W02016/022630的SEQ ID No:2(SEQ ID NO:227):
[0596] EVKLVESGGGLVVKPGGSLKLSCAASGFI FRSYGMSWVRQTPEKRLEWVASISSGGSTYYF
DSVKGRFTISRDNARNILYLQMSSLRSEDTAMYDCARGYDSGFAYWGQGTLLVTVSE;
- [0597] W02016/022630的SEQ ID No:6(SEQ ID NO:228):
[0598] EVKLVESGGGLVVKPGGSLKLSCAASGFTFRSYGMSWVRQTPEKRLEWVASISSGGTYYF
DSVKGRFIISRDNARNILYLQMSSLRSEDTAMYYCAKGYDSGFAYWGQGTLLVIVSA;
- [0599] W02016/022630的SEQ ID No:10(SEQ ID NO:229):
[0600] QVQLKQSGPGLVQPQSLSITCTVSGFSLTTYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWVRGVTDDYN
AAFMSRLTITKDNSKSQVFFKMNSLQANDTAIYYCARLGFYAMDYWGQGTSTVTVSS;
- [0601] W02016/022630的SEQ ID No:14(SEQ ID NO:230):
[0602] QVQLKQSGPGLVQPQSLSITCTVSGFSLTSYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSSGGVTDDYN
AAFISRLSISKDNSKSQVFFKMNSLQANDTAIYYCARLGFYAMDYWGQGTSTVTVSS;
- [0603] W02016/022630的SEQ ID No:18(SEQ ID NO:231):
[0604] EVKLFESGGGLVQPGGSLKLSCVASGDFSTYWMHWVRQAPGQGLEWIGQINPDSTTINY
APSLKDRFIISRDNKNTLFLQMSKVRSEDTALYYCAKPGDYGYDFDCWGQGTTLTVSS;
- [0605] W02016/022630的SEQ ID No:22(SEQ ID NO:232):
[0606] EVQLQESGPSLVKPSQTLSTCSVTGDSITSGYWNWIRKFPGNKLEYMGYISYSGSTYYN
PSLKSRIISITRDTSKNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARSLWFSTGFAYWGQGTLLVTVSA;
- [0607] W02016/022630的SEQ ID No:26(SEQ ID NO:233):
[0608] QVQLKQSGPGLVQPQSLSITCTVSGFSLTSYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSSGGITDDYN
AAFKSRLSISKDNSKSQVFFKMNSLQANDTAIYFCARLGFYAMDYWGQGTSTVTVSS;
- [0609] W02016/022630的SEQ ID No:30(SEQ ID NO:234):
[0610] EVKLVESGGGLVVKPGGSLKLSCAASGFTFRSYGMSWARQIPEKRLEWVASISSGGTYYL
GSVQGRFTISRDNARNILYLQMSSLRSEDTAMYYCARGYDAGFAYWGQGTLLVSVSE;
- [0611] W02016/022630的SEQ ID No:34(SEQ ID NO:235):
[0612] EVQLQESGPSLVKPSQTLSTCSVTGDSITSGYWTWIRKFPGNKLEYMGYISYTGSTYYN
PSLKSRIISITRDTSKSQYYLQLNSVTTEDTATYYCARQRDLGFAYWGQGTLLVTVSA;
- [0613] W02016/022630的SEQ ID No:38(SEQ ID NO:236):
[0614] EEKLVESGGGLVVKPGGSLKLSCAASGFSFSSYGMSWVRQTPEKRLEWVASISSGGSIYYF
DSVKGRFTISRDNARNILYLQMSSLRSEDTAMYYCARGYDAGFAFWGQGTLLVTASA;
- [0615] W02016/022630的SEQ ID No:42(SEQ ID NO:237):

- [0616] QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTVSGFSLSTYGVHWIRQPPGKALEWLGVIWRGVTTDYN
AAFMSRLTITKDNSKNQVVLTMNNMDPVDATYYCARLGFYAMDYWGQGLTVTVSS;
- [0617] W02016/022630的SEQ ID No:46(SEQ ID NO:238):
- [0618] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFI FRSYGMSWVRQAPGKGLEWVASISSGGSTYYF
DSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYDCARGYDSGFAYWGQGLTVTVSS;
- [0619] 和/或含有选自W02016/022630的SEQ ID No:4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44
和48的氨基酸序列的轻链:
- [0620] W02016/022630的SEQ ID No:4(SEQ ID NO:239):
- [0621] DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASQSVSTSSSSFMHWYQQKPGQPPKLLIKYASNLES
GVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDTATYYCQHSWEIPYTFGGGTKLEIK;
- [0622] W02016/022630的SEQ ID No:8(SEQ ID NO:240):
- [0623] DIVLTQSPPSLAVSLGQRATISCRASQSVSTSSSSYMHYQQKPGQPPKLLIKYASNLES
GVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDTATYYCQHSWEIPYTFGGGTKLEIK;
- [0624] W02016/022630的SEQ ID No:12(SEQ ID NO:241):
- [0625] SIVMTQTPKFLVLSAGDRVITITCKASQSVSNDVAWYQQKPGQSPKLLIYYAANRYTGVPD
RFTGSGYGTDFTFITISIVQAEDLAVYFCQQDYTSPYTFGGGTKLEIK;
- [0626] W02016/022630的SEQ ID No:16(SEQ ID NO:242):
- [0627] SIVMTQTPKFLVLSAGDRVITITCKASQSVSNDVGWYQQKPGQSPKLLIYYASNRYSGVPD
RFTGSGYGTDFTFITISTVQAEDLAVYFCQQDYTSPYTFGGGTKLEIK;
- [0628] W02016/022630的SEQ ID No:20(SEQ ID NO:243):
- [0629] DVLMTQTPLYLPVSLGDQASISCRSSQIIVHSNANTYLEWFLQKPGQSPKLLIKVSNRF
SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHPYTFGGGTKLEIK;
- [0630] W02016/022630的SEQ ID No:24(SEQ ID NO:244):
- [0631] QIVLTQSPAIMASAPGEKVTITCSASSSVSSSYLYWNQQKPGSSPKVWIYNTSNLASGVP
ARFSGSGSGTSYSLTISSM EAEDAASYFCHQWRSYPPTLGAGTKLELK;
- [0632] W02016/022630的SEQ ID No:28(SEQ ID NO:245):
- [0633] QIVLTQSPAIMASAPGEKVTMTCSANSSVS YMHYQQKSGTSPKRWIYDTSKLAGVPAR
FSGSGSGTSYSLTISSMGAEDAATYYCQWSSNPWTFGGGTKLEIK;
- [0634] W02016/022630的SEQ ID No:32(SEQ ID NO:246):
- [0635] DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASQSVSTSSSYMHYQQKPGQPPKLLIKYASNLES
GVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDTATYYCQNSWEIPYTFGGGTKLEIK;
- [0636] W02016/022630的SEQ ID No:36(SEQ ID NO:247):
- [0637] DIVMTQTPSSLAVSLGEKVTMSCKSSQSLLYSSNQKNSLAWYQQKPGQSPKLLIYWASNR
ESGVPDRFTGSSSGTDFTLTISSVKAEDLAVYYCQQYYSYPLTFGAGTKLELK;
- [0638] W02016/022630的SEQ ID No:40(SEQ ID NO:248):
- [0639] DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASQSVSTSSSYVHWYQQKPGQPPKLLIKYASNLES
GVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDTATYYCQHSWEIPYTFGGGTKLEIK;
- [0640] W02016/022630的SEQ ID No:44(SEQ ID NO:249):
- [0641] DIQMTQSPSSLSASVGRVITITCKASQSVSNDVAWYQQKPGKAPKLLIYYAANRYTGVPD
RFGSGGYGTDFTFITISLQPEDATYFCQQDYTSPYTFGQGTKLEIK;
- [0642] W02016/022630的SEQ ID No:48(SEQ ID NO:250):
- [0643] DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASQSVSTSSSSFMHWYQQKPGQPPKLLIKYASNLES
GVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYCQHSWEIPYTFGQGTKLEIK.
- [0644] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含W02015/112900中公开的抗PD-L1抗体中的

任一个,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的抗体或其抗原结合片段包含含有选自WO 2015/112900的SEQ ID No:38、50、82和86的氨基酸序列的重链:

[0645] WO2015/112900的SEQ ID No:38(SEQ ID NO:251):

[0646] EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF
DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTITVTVSS;

[0647] WO 2015/112900的SEQ ID No:50(SEQ ID NO:252):

[0648] EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF
DEKFKNRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTITVTVSS;

[0649] WO 2015/112900的SEQ ID No:82(SEQ ID NO:253):

[0650] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF
DEKFKNRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTITVTVSS;

[0651] WO 2015/112900的SEQ ID No:86(SEQ ID NO:254):

[0652] EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQAPGQGLEWMGNIYPGTGGSNF
DEKFKNRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTITVTVSS;

[0653] 和/或含有选自WO 2015/112900的SEQ ID No:42、46、54、58、62、66、70、74和78的氨基酸序列的轻链:

[0654] WO2015/112900的SEQ ID No:42(SEQ ID NO:255):

[0655] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSSQSLLDSGNQKNFLTQYQQKPGQAPRLLIYWASTR
ESGVPSRFSGSGSGTFTFTISSLPDDFATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK;

[0656] WO 2015/112900的SEQ ID No:46(SEQ ID NO:256):

[0657] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTQYQQKPGQAPRLLIYWASTR
ESGIPPRFSGSGSGTDFLTINNIASEDAAYYFCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK;

[0658] WO 2015/112900的SEQ ID No:54(SEQ ID NO:257):

[0659] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSSQSLLDSGNQKNFLTQYQQKPGKAPKLLIYWASTR
ESGVPSRFSGSGSGTDFFTFTISSLPEDIAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK;

[0660] WO 2015/112900的SEQ ID No:58(SEQ ID NO:258):

[0661] DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCKSSQSLLDSGNQKNFLTQYQQKPGQAPRLLIYWASTR
ESGVPSRFSGSGSGTDFFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK;

[0662] WO 2015/112900的SEQ ID No:62(SEQ ID NO:259):

[0663] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSSQSLLDSGNQKNFLTQYQQKPGKAPKLLIYWASTR
ESGVPSRFSGSGSGTDFFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK;

[0664] WO 2015/112900的SEQ ID No:66(SEQ ID NO:260):

[0665] EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTQYQQKPGQAPRLLIYWASTR
ESGVPSRFSGSGSGTDFFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK;

[0666] WO 2015/112900的SEQ ID No:70(SEQ ID NO:261):

[0667] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSSQSLLDSGNQKNFLTQYQQKPGQAPRLLIYWASTR
ESGVPSRFSGSGSGTDFFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK;

[0668] WO 2015/112900的SEQ ID No:74(SEQ ID NO:262):

[0669] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTQYQQKPGQSPQLLIYWASTR
ESGVPSRFSGSGSGTDFFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK;

[0670] WO 2015/112900的SEQ ID No:78(SEQ ID NO:263):

[0671] DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLDSGNQKNFLTQYQQKPGKAPKLLIYWASTR
ESGVPSRFSGSGSGTDFFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK.

[0672] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含WO 2010/077634和US 8,217,149中公开的抗PD-L1抗体中的任一个,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的抗PD-L1抗体或其抗原结合片段包含含有以下氨基酸序列的重链区:

[0673] WO 2010/077634的SEQ ID No:20(SEQ ID NO:264):

[0674] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHVVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYY
ADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSA;

[0675] 和/或含有以下氨基酸序列的轻链可变区:

[0676] WO 2010/077634的SEQ ID No:21(SEQ ID NO:265):

[0677] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPS
RFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYLYHPATFGQGTKVEIKR。

[0678] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含可获自如US 20120039906中公开的可在CNCM寄存编号CNCM I-4122、CNCM I-4080和CNCM I-4081下获取的杂交瘤的抗PD-L1抗体中的任一个,所述文献的全部揭示内容以引用的方式并入本文。

[0679] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如例如US 8,907,065和WO 2008/071447中公开的针对PD-L1的VHH,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,所述针对PD-L1的VHH包含US 8,907,065的SEQ ID NO:394-399:

[0680] US 8,907,065的SEQ ID No:394(SEQ ID NO:266):

[0681] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLDYYAIGWFRQAPGKEREWASS
ISSSDGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTVFLQMNSLKPEDTAVYSCAASQ
APITIAITMMKPFYDYWGQGTQVTVSS;

[0682] US 8,907,065的SEQ ID No:395(SEQ ID NO:267):

[0683] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLDYYAKCWFRQAPGKEREWVSC
ISSSDGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLKPEDTAVYFCAARH
GGPLTVEYFFDYWGQGTQVTVSS:

[0684] US 8,907,065的SEQ ID No:396(SEQ ID NO:268):

[0685] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDYYAIGWFRQAPGKAREGVSC
ISGGDNSTYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCATGG
WKYCSGYDPEYIYWGQGTQVTVSS;

[0686] US 8,907,065的SEQ ID No:397(SEQ ID NO:269):

[0687] EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTFSQYDVGWYRQAPGKQRELVA
FSSSGGRTIYPDSVKGRFTFSRDNTKNTVYLQMTSLKPEDTAVYYCKIDW
YLSYWGQGTQVTVSS;

[0688] US 8,907,065的SEQ ID No:398(SEQ ID NO:270):

[0689] EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGVDASNSAMGWYRQAPGKQREWVAR
ITGGGLIAYTDSVKGRFTISRDNKSTVYLQMNSLEPEDTAVYYCNTINS
RDGWGQGTQVTVSS;

[0690] US 8,907,065的SEQ ID No:399(SEQ ID NO:271):

[0691] EVQLVESGGGLVQAGGSLTISCAASGITFSDSIVSWYRRARGKQREWVAG
ISNGGTTKYAESVLGRFTISRDNKNNVYLQMNLNPEDTAVYLCKVRQY
WGQGTQVTVSS。

[0692] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有一个或多个针对PD-L2的靶向部分。

在一些实施方案中,所述嵌合蛋白质具有一个或多个选择性地结合PD-L2多肽的靶向部分。在一些实施方案中,所述嵌合蛋白质包含一个或多个选择性地结合PD-L2多肽的抗体、抗体衍生物或形式、肽或多肽或者融合蛋白质。

[0693] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如例如US 8,907,065和WO 2008/071447中公开的针对PD-L2的VHH,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,所述针对PD-1的VHH包含US 8,907,065的SEQ ID No:449-455:

[0694] US 8,907,065的SEQ ID No:449(SEQ ID NO:272):

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASESTVLINAMGWYRQAPGKQRELVAS

[0695] ISSGGSTNYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNADVY
PQDYGLGYVEGKVYYGHDIWGTGTLTVSS;

[0696] US 8,907,065的SEQ ID No:450(SEQ ID NO:273):

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTFSNYVSNYAMGWGRQAPGTQ

[0697] RELVASISNGDTTNYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLKPEDTAVYY
CFEHQVAGLTWGQGTQVTVSS;

[0698] US 8,907,065的SEQ ID No:451(SEQ ID NO:274):

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCVASGXALKIXVMGWYRQAPGKQRELV

[0699] AAITSGGRTNYSDSVKGRFTISGDNAQNTVYLQMNSLKSED TAVYYCRE
WNSGYPPVDYWGQGTQVTVSS;

[0700] US 8,907,065的SEQ ID No:452(SEQ ID NO:275):

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSGTMGWFRAPGKEREFV

[0701] ASIPWSSGRTYYADSVKDRFTISRDNQNTVFLQMNSLKPEDTAVYYCAF
KERSTGWDFASWGQGIQVTVSS;

[0702] US 8,907,065的SEQ ID No:453(SEQ ID NO:276):

EVQLVESGGGLVQTGGSLRLSCAASGFTLDYYGIGWFRQAPGKEREGVS

[0703] FISGSDGSTYYAESVKGRFTISRDKAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAAD
PWGPPSIATMTSYEYKHWGQGTQVTVSS;

[0704] US 8,907,065的SEQ ID No:454(SEQ ID NO:277):

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYTMWLRRAPGKGFIEW

[0705] STIDKDGNTNYVDSVKGRFAVSRDNTKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCTK
HGSSARGQGTQVTVSS;

[0706] US 8,907,065的SEQ ID No:455(SEQ ID NO:278):

EVQLVESGGGLVEPGGSLRLSCVASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLE

[0707] WVSTINSGGGITYRGSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLKPEDTAVYY
CENGSSYRRGQGTQVTVSS。

[0708] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US2011/0271358和WO2010/036959中公开的抗PD-L2抗体中的任一个,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的抗体或其抗原结合片段包含含有选自US2011/0271358的SEQ ID No:43-47的氨基酸序列的重链:

[0709] US2011/0271358的SEQ ID No:43(SEQ ID NO:279):

QVQLVQSGAELKKPGASVKMSCKASGYTFTGYTMHWVKQAPGQGLEWIGYINPRSGYTEY
NQKFKDRITLTADKSTSTAYMELSSLRSEDSAVYYCARPWFAYWGQGTQVTVSS;

[0711] US2011/0271358的SEQ ID No:44(SEQ ID NO:280):

- [0712] QVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKASGYTFTGYTMHWVKQAPGQGLEWIGYINPRSGYTEY
NQKFKDRITLTADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARPWFAYWGQGLTVTVSS;
- [0713] US2011/0271358的SEQ ID No:45(SEQ ID NO:281):
- [0714] QVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKASGYTFTGYTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPRSGYTEY
NQKFKDRITLTADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARPWFAYWGQGLTVTVSS;
- [0715] US2011/0271358的SEQ ID No:46(SEQ ID NO:282):
- [0716] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTGYTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPRSGYTEY
NQKFKDRITLTADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARPWFAYWGQGLTVTVSS;
- [0717] US2011/0271358的SEQ ID No:47(SEQ ID NO:283):
- [0718] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTGYTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPRSGYTEY
NQKFKDRITLTADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARPWFAYWGQGLTVTVSS;
- [0719] 和/或含有选自US2011/0271358的SEQ ID No:48-51的氨基酸序列的轻链:
- [0720] US2011/0271358的SEQ ID No:48(SEQ ID NO:284):
- [0721] DIVMTQSPASLTVPGEKVTITCKSSQSLNLSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTR
ESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNDYSYPLTFGQGTKLEIK;
- [0722] US2011/0271358的SEQ ID No:49(SEQ ID NO:285):
- [0723] DIVMTQSPASLSVTPGEKVTITCKSSQSLNLSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTR
ESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNDYSYPLTFGQGTKLEIK;
- [0724] US2011/0271358的SEQ ID No:50(SEQ ID NO:286):
- [0725] DIVMTQSPAFLSVTPGEKVTITCKSSQSLNLSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTR
ESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNDYSYPLTFGQGTKLEIK;
- [0726] US2011/0271358的SEQ ID No:51(SEQ ID NO:287):
- [0727] DIVMTQSPAFLSVTPGEKVTITCKSSQSLNLSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTR
ESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNDYSYPLTFGQGTKLEIK.

[0728] 在各个实施方案中,本发明的靶向部分可以包含靶向PD-1、PD-L1和/或PD-L2的序列,所述序列与本文公开的序列中的任一个具有至少约60%、至少约61%、至少约62%、至少约63%、至少约64%、至少约65%、至少约66%、至少约67%、至少约68%、至少约69%、至少约70%、至少约71%、至少约72%、至少约73%、至少约74%、至少约75%、至少约76%、至少约77%、至少约78%、至少约79%、至少约80%、至少约81%、至少约82%、至少约83%、至少约84%、至少约85%、至少约86%、至少约87%、至少约88%、至少约89%、至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%或100%同一性(例如,与本文公开的序列中的任一个具有约60%、或约61%、或约62%、或约63%、或约64%、或约65%、或约66%、或约67%、或约68%、或约69%、或约70%、或约71%、或约72%、或约73%、或约74%、或约75%、或约76%、或约77%、或约78%、或约79%、或约80%、或约81%、或约82%、或约83%、或约84%、或约85%、或约86%、或约87%、或约88%、或约89%、或约90%、或约91%、或约92%、或约93%、或约94%、或约95%、或约96%、或约97%、或约98%、或约99%或约100%序列同一性)。

[0729] 在各个实施方案中,本发明的靶向部分可以包含如本文所公开的靶向PD-1、PD-L1和/或PD-L2的重链、轻链、重链可变区、轻链可变区、互补性决定区(CDR)和构架区序列的任何组合。

[0730] 选择性地结合或靶向PD-1、PD-L1和/或PD-L2的其它抗体、抗体衍生物或形式、肽或多肽或者融合蛋白质公开于以下文献中:WO 2011/066389、US 2008/0025980、US 2013/

0034559、US 8,779,108、US 2014/0356353、US 8,609,089、US 2010/028330、US 2012/0114649、WO 2010/027827、WO 2011/066342、US 8,907,065、WO 2016/062722、WO 2009/101611、WO2010/027827、WO 2011/066342、WO 2007/005874、WO 2001/014556、US2011/0271358、WO 2010/036959、WO 2010/077634、US 8,217,149、US 2012/0039906、WO 2012/145493、US 2011/0318373、美国专利号8,779,108、US 20140044738、WO 2009/089149、WO 2007/00587、WO 2016061142、WO 2016,02263、WO 2010/077634和WO 2015/112900,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。

[0731] 在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有(i)针对T细胞(例如通过靶向CD8来介导)的靶向部分,和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分,以及本文描述的修饰(例如突变)的信号传导剂中的任一种。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有针对T细胞上的CD8的靶向部分和针对肿瘤细胞上的PD-L1或PD-L2的第二靶向部分。

[0732] 在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有(i)针对T细胞(例如通过靶向CD4来介导)的靶向部分,和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分,以及本文描述的修饰(例如突变)的信号传导剂中的任一种。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有针对T细胞上的CD4的靶向部分和针对肿瘤细胞上的PD-L1或PD-L2的第二靶向部分。

[0733] 在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有(i)针对T细胞(例如通过靶向CD3、CXCR3、CCR4、CCR9、CD70、CD103或者一种或多种免疫检查点标记物来介导)的靶向部分,和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分,以及本文描述的修饰(例如突变)的信号传导剂中的任一种。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有针对T细胞上的CD3的靶向部分和针对肿瘤细胞上的PD-L1或PD-L2的第二靶向部分。

[0734] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有一个或多个针对T细胞上表达的CD3的靶向部分。在一些实施方案中,所述嵌合蛋白质具有一个或多个选择性地结合CD3多肽的靶向部分。在一些实施方案中,所述嵌合蛋白质包含一个或多个选择性地结合CD3多肽的抗体、抗体衍生物或形式、肽或多肽或者融合蛋白质。

[0735] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含抗CD3抗体莫罗单抗(muromonab)-CD3(又名Orthoclone OKT3)或其片段。莫罗单抗-CD3公开于美国专利号4,361,549和Wilde等,(1996) 51:865-894中,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的莫罗单抗-CD3或其抗原结合片段包含含有以下氨基酸序列的重链可变区:

```
QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSRGYTNY
NQKFKDKATLTDDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSSA
KTTAPSVYPLAPVCGGTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDL
YTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
[0736] PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 288);
```

[0737] 和/或含有以下氨基酸序列的轻链:

QIVLTQSPAIMASAPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLGSGVPAH
FRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYCQQWSSNPFTFGSGTKLEINRADTAPTVSIFPPS

[0738]

SEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSEKQNGVLNSWTDQDSKDYSTYSMSSTLT
TKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNREK (SEQ ID NO: 289)。

[0739] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含抗CD3抗体奥昔珠单抗 (Otelixizumab) 或其片段。奥昔珠单抗公开于美国专利公布号20160000916和Chatenoud等, (2012) 9:372-381中,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的奥昔珠单抗或其抗原结合片段包含含有以下氨基酸序列的重链可变区:

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFPMAWVRQAPGKLEWVSTISTSGGRITYYRDSVKGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKFRQYSGGFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS
TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED
PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK
AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 290);

[0741] 和/或含有以下氨基酸序列的轻链:

DIQLTQPNVSTSLGSLVLSCTLSGNIENNYVHWYQLYEGRSPTTMIYDDDKRPDGVDFRSGSID
RSSNSAFLTIHNVAIEDDAIYFCHSYVSSFNFGGGTKLTVLRQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATL

[0742]

VCLISDFYPGAVTVANKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS
TVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 291)。

[0743] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含抗CD3抗体替利珠单抗 (teplizumab) (又名MGA031和hOKT3 γ 1 (Ala-Ala)) 或其片段。替利珠单抗公开于Chatenoud等, (2012) 9:372-381中,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的替利珠单抗或其抗原结合片段包含含有以下氨基酸序列的重链可变区:

QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCKASGYTFTRYTMHWVRQAPGKLEWIGYINPSRGYTNYNQVKDKRF
TISRDNKNTAFLQMDSLRPEDTGVYFCARYDDHYCLDYWGQGTPTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS
TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED
PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK
AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 292);

[0745] 和/或含有以下氨基酸序列的轻链:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQQTTPGKAPKRWIYDTSKLGSGVPSRFGSGSGT
DYTFTISSLPEDIATYYCQQWSSNPFTFGQGTQLQITRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLN

[0746]

NFYFPREKQVQKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV
TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 293)。

[0747] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含抗CD3抗体维西珠单抗 (visilizumab) (又名Nuvion®;HuM291) 或其片段。维西珠单抗公开于U.S. 5,834,597和W02004052397以及Cole等, Transplantation (1999) 68:563-571中,所述文献的全部公开内容以引用的方式并

入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的维西珠单抗或其抗原结合片段包含含有以下氨基酸序列的重链可变区:

[0748] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFISYTMHWVRQAPGQGLEWMGYINPRSGYTHYNQKLKDKA
TLTADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSAYDYDGFAYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 294);

[0749] 和/或含有以下氨基酸序列的轻链可变区:

[0750] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRLIYDTSKLGSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQWSSNPPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 295)。

[0751] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含抗CD3抗体佛拉鲁单抗(foralumab)(又名NI-0401)或其片段。在各个实施方案中,所述靶向部分包含US20140193399、US 7,728,114、US20100183554和US 8,551,478中公开的抗CD3抗体中任一个,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。

[0752] 在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的抗CD3抗体或其抗原结合片段包含含有US 7,728,114的SEQ ID No:2和6的氨基酸序列的重链可变区:

[0753] US 7,728,114的SEQ ID No:2 (SEQ ID NO:296):

[0754] QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCLASGFKFSGYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSKKYY
VDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRSEDVAVYYCARQMGYWHFDLWGRGTLTVTVSS;

[0755] US 7,728,114的SEQ ID No:6 (SEQ ID NO:297):

[0756] QVQLVQSGGGVVQSGRLRLSCLASGFKFSGYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSKKYY
VDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRGEDVAVYYCARQMGYWHFDLWGRGTLTVTVSS;

[0757] 和/或含有US 7,728,114的SEQ ID NO 4和8的氨基酸序列的轻链可变区:

[0758] US 7,728,114的SEQ ID No:4 (SEQ ID NO:298):

[0759] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPA
RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQRSNWPPLTFGGGKVEIK;

[0760] US 7,728,114的SEQ ID No:8 (SEQ ID NO:299):

[0761] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPA
RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQRSNWPPLTFGGGKVEIK;

[0762] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含含有US 7,728,114的SEQ ID NO:2的氨基酸序列的重链可变区和含有US 7,728,114的SEQ ID NO:4的氨基酸序列的轻链可变区。在一个实施方案中,所述靶向部分包含US2016/0168247中公开的抗CD3抗体中的任一个,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的抗体或其抗原结合片段包含含有选自US2016/0168247的SEQ ID No:6-9的氨基酸序列的重链:

[0763] US2016/0168247的SEQ ID No:6 (SEQ ID NO:300):

[0764] EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCLASGFTFNTYAMNHWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYAT
YYADSVKDRFTISRDSKSSLYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGL
VTVSS;

[0765] US2016/0168247的SEQ ID No:7 (SEQ ID NO:301):

- [0766] EVKLVESGGGLVKPGRSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYAT
YYADSVKDRFTISRDDSKSILYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGT
L VTVSS;
- [0767] US2016/0168247的SEQ ID No:8(SEQ ID NO:302):
EVKLVESGGGLVKPGRSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYAT
- [0768] YYADSVKDRFTISRDDSKSILYLQMNSLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGT
L VTVSS;
- [0769] US2016/0168247的SEQ ID No:9(SEQ ID NO:303):
EVKLVESGGGLVKPGRSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYAT
- [0770] YYADSVKDRFTISRDDSKSILYLQMNSLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGT
M VTVSS;
- [0771] 和/或含有选自US2016/0168247的SEQ ID No:10-12的氨基酸序列的轻链:
- [0772] US2016/0168247的SEQ ID No:10(SEQ ID NO:304):
QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWVQQTPGQAFRGLIGGTNKRAPGV
- [0773] PARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVL;
- [0774] US2016/0168247的SEQ ID No:11(SEQ ID NO:305):
QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWVQQTPGQAFRGLIGGTNKRAPGV
- [0775] PARFSGSILGNKAALTITGAQADDESIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVL;
- [0776] US2016/0168247的SEQ ID No:12(SEQ ID NO:306):
QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWVQQTPGQAFRGLIGGTNKRAPGV
- [0777] PARFSGSILGNKAALTITGAQADDES DYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVL。
- [0778] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含US2015/0175699中公开的抗CD3抗体中的任一个,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的抗体或其抗原结合片段包含含有选自US2015/0175699的SEQ ID No:9的氨基酸序列的重链:
- [0779] US2015/0175699的SEQ ID No:9(SEQ ID NO:307):
QVQLVQSGSELKKPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGLEWIGYINPSRGYTN
- [0780] YNQKFKDRATLTDDKSTSTAYMQLSSLRSED TAVYYCARYYDDHYS LDYWGQGT LVT VSS;
- [0781] 和/或包含选自US2015/0175699的SEQ ID No:10的氨基酸序列的轻链:
- [0782] US2015/0175699的SEQ ID No:10(SEQ ID NO:308):
QIVLTQSPATLSLSPGERATMSCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRWIYDTSKLASGVPSR
- [0783] FRGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWSSNPFTFGGGTKVEIK。
- [0784] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含US 8,784,821中公开的抗CD3抗体中的任一个,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的抗体或其抗原结合片段包含含有选自US 8,784,821的SEQ ID No:2、18、34、50、66、82、98和114的氨基酸序列的重链:
- [0785] US 8,784,821的SEQ ID No:2(SEQ ID NO:309):

- [0786] ELQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYY
ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRSED TAVYYCARLSPYCTNGVCWDAFDIWGQGT
MTVSS;
- [0787] US 8,784,821的SEQ ID No:18(SEQ ID NO:310):
ELQLVESGGGLVKPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFI RSKAYGGT
- [0788] EYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCTPQLWLLQDAFDIWGQGTMTV
SS;
- [0789] US 8,784,821的SEQ ID No:34(SEQ ID NO:311):
ELQLVESGPGLVKPSGTL SLTCAVSGGSISSRNWWSWVRQPPGKGLEWIGDIYHSGSTNY
- [0790] NPSLKS RVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASGYTSCRDAFDIWGQGTMTVSS;
- [0791] US 8,784,821的SEQ ID No:50(SEQ ID NO:312):
ELQLVEWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYN
- [0792] PSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGRGRFLGWLLGGSNWFD PWGQGT
LTVSS;
- [0793] US 8,784,821的SEQ ID No:66(SEQ ID NO:313):
ELQLVEWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYN
- [0794] PSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGPDRMGHGF DIWGQGTMTVSS;
- [0795] US 8,784,821的SEQ ID No:82(SEQ ID NO:314):
ELQLVESGPGLVKPSQTL SLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGR TYYSKWY
- [0796] NDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARDRRRIAARQYYGMDVWGQG
TTVTSS;
- [0797] US 8,784,821的SEQ ID No:98(SEQ ID NO:315):
ELQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMGWVRQAPGKGLEWVSAVSGSGGSTYY
- [0798] ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAKFLGHYYGMDVWGQGT TTVTS
S;
- [0799] US 8,784,821的SEQ ID No:114(SEQ ID NO:316):
ELQLVESGPVLVKPTDTLT LTCTVSGFSLNNPRMGVSWIRQPPGKTLEWLAHIFPSDAKA
- [0800] HSASLKSRLTISKDTSKSQVVTMTNMPVD TATYYCARILGEYPPAWFDPWGQGT LVT
VSS;
- [0801] 和/或含有选自US 8,784,821的SEQ ID No:10、26、42、58、74、90、106和122的氨基
酸序列的轻链:
- [0802] US 8,784,821的SEQ ID No:10(SEQ ID NO:317):
ELQMTQSPSSLSASVGDRVSITCRASQTISNYLNWYQLKPGKAPKLLIYAAS TLQSEVPT
- [0803] RFSGSGSGTDFTLTISGLHPEDFATYYCQQFNSYPRTFGQGTKVEIK;
- [0804] US 8,784,821的SEQ ID No:26(SEQ ID NO:318):
ELQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLIYAAS TLQSGVPS
- [0805] RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPPTFGQGTKLEIK;
- [0806] US 8,784,821的SEQ ID No:42(SEQ ID NO:319):

- [0807] ELVMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQGIGNYLAWYQQKPGQPPKMLIYWASIRESGVPD
RFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQYYSNPQTFGQGTKVEIK;
- [0808] US 8,784,821的SEQ ID No:58(SEQ ID NO:320):
- [0809] ELVMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKVDIK;
- [0810] US 8,784,821的SEQ ID No:74(SEQ ID NO:321):
- [0811] ELQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKSGKAPKLLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSSPWTFGQGTKVEIK;
- [0812] US 8,784,821的SEQ ID No:90(SEQ ID NO:322):
- [0813] ELVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLIYGASSRATGIP
DRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYCQKYNAPLTFGGGKVEIK;
- [0814] US 8,784,821的SEQ ID No:106(SEQ ID NO:323):
- [0815] ELQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQHNAYPYTFGQGTKVEIK;
- [0816] US 8,784,821的SEQ ID No:122(SEQ ID NO:324):
- [0817] ELVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTR
ESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQYLKIPYTFGQGTKVEIK。

[0818] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含US20150118252中公开的抗CD3结合构建体中的任一个,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的抗体或其抗原结合片段包含含有选自US20150118252的SEQ ID No:6和86的氨基酸序列的重链:

- [0819] US20150118252的SEQ ID No:6(SEQ ID NO:325):
- [0820] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYTMHWVRQAPGQGLEWMGYINPSRGYTNY
NQKFKDRVMTTDTISITAYMELSRRLSDDTAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGLTVTVSS;
- [0821] US20150118252的SEQ ID No:86(SEQ ID NO:326):
- [0822] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYTMHWVRQAPGQGLEWMGYINPSRGYTNY
NQKFKDRVMTTDTISITAYMELSRRLSDDTAVYYCARYYDDHYSLDYWGQGLTVTVSS;
- [0823] 和/或含有选自US2015/0175699的SEQ ID No:3的氨基酸序列的轻链:
- [0824] US20150118252的SEQ ID No:3(SEQ ID NO:327):
- [0825] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMNWYQQKPGQAPRLIYDTSKSLASGVPAH
FRGSGSGTDYTLTISLLEPEDFAVYYCQQWSSNPFTFGQGTKVEIK。

[0826] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含US2016/0039934中公开的抗CD3结合蛋白中的任一种,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。在说明性实施方案中,用于本文提供的方法中的抗体或其抗原结合片段包含含有选自US2016/0039934的SEQ ID No:6-9的氨基酸序列的重链:

- [0827] US2016/0039934的SEQ ID No:6(SEQ ID NO:328):

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYAT

[0828] YYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARHGNFGNSYVSWFAYWGQGT
L VTVSS;

[0829] US2016/0039934的SEQ ID No:7 (SEQ ID NO:329) :

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYAT

[0830] YYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARHGNFGNSYVSWFAYWGQGT
L VTVSS;

[0831] US2016/0039934的SEQ ID No:8 (SEQ ID NO:330) :

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYAT

[0832] YYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARHGNFGNSYVSFAYWGQGT
L VTVSS;

[0833] US2016/0039934的SEQ ID No:9 (SEQ ID NO:331) :

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYAT

[0834] YYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARHGNFGNSYVSHFAYWGQGT
L VTVSS;

[0835] 和/或含有选自US2016/0039934的SEQ ID No:1-4的氨基酸序列的轻链:

[0836] US2016/0039934的SEQ ID No:1 (SEQ ID NO:332) :

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKAPKGLIGGTNKRAPG
VPSRFGSLIGDKATLTISSLQPEDFATYYCALWYSNLWVFGQGTKVEIK;

[0838] US2016/0039934的SEQ ID No:2 (SEQ ID NO:333) :

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKAPKGLIGGTNKRAPG
VPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCALWYSNLWVFGQGTKVEIK;

[0840] US2016/0039934的SEQ ID No:3 (SEQ ID NO:334) :

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKAPKALIGGTNKRAPG
VPSRFGSLIGDKATLTISSLQPEDFATYYCALWYSNLWVFGQGTKVEIK;

[0842] US2016/0039934的SEQ ID No:4 (SEQ ID NO:335) :

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKAPKGLIGGTNKRAPG
VPSRFGSLIGDKATLTISSLQPEDFATYYCALWYSNLWVFGQGTKVEIK;

[0844] 在各个实施方案中,本发明的靶向部分可以包含靶向CD3的序列,所述序列与本文公开的序列中的任一个具有至少约60%、至少约61%、至少约62%、至少约63%、至少约64%、至少约65%、至少约66%、至少约67%、至少约68%、至少约69%、至少约70%、至少约71%、至少约72%、至少约73%、至少约74%、至少约75%、至少约76%、至少约77%、至少约78%、至少约79%、至少约80%、至少约81%、至少约82%、至少约83%、至少约84%、至少约85%、至少约86%、至少约87%、至少约88%、至少约89%、至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%或100%同一性(例如,与本文公开的序列中的任一个具有约60%、或约61%、或约62%、或约63%、或约64%、或约65%、或约66%、或约67%、或约68%、或约69%、或约70%、或约71%、或约72%、或约73%、或约74%、或约75%、或约76%、或约77%、或约78%、或约79%、或约80%、或约81%、或约82%、或约83%、或约84%、或约85%、或约86%、或约87%、

或约88%、或约89%、或约90%、或约91%、或约92%、或约93%、或约94%、或约95%、或约96%、或约97%、或约98%、约99%或约100%序列同一性)。

[0845] 在各个实施方案中,本发明的靶向部分可以包含如本文所公开的靶向CD3的重链、轻链、重链可变区、轻链可变区、互补性决定区(CDR)和构架区序列的任何组合。在各个实施方案中,本发明的靶向部分可以包含CD3特异性抗体,包括但不限于X35-3、VIT3、BMA030(BW264/56)、CLB-T3/3、CRIS7、YTH12.5、F111-409、CLB-T3.4.2、TR-66、WT32、SPv-T3b、11D8、XIII-141、XIII-46、XIII-87、12F6、T3/RW2-8C8、T3/RW2-4B6、OKT3D、M-T301、SMC2、WT31和F101.01的任何重链、轻链、重链可变区、轻链可变区、互补性决定区(CDR)和构架区序列。这些CD3特异性抗体在本领域中是众所周知的,并且尤其描述于Tunnacliffe(1989), Int. Immunol. 1, 546-550中,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。

[0846] 选择性地结合或靶向CD3的其它抗体、抗体衍生物或形式、肽或多肽或者融合蛋白质公开于美国专利公布号2016/0000916、美国专利号4,361,549、5,834,597、6,491,916、6,406,696、6,143,297、6,750,325和国际公布号W0 2004/052397中,所述文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。

[0847] 在一些实施方案中,所述CD3靶向部分是scFv。在一些实施方案中,所述CD3靶向部分是:

QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWWVKQRPGQGLEWIGYIN
PSRGYTNYNQKFCDKATLTDDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYS
[0848] LDYWGQGTTLTVSSGSTGGGGSGGGSGGGGSDIVLTQSPAIMSASPGEKVT
MTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSYSL
TISGMEAEDAATYYCQQWSSNPFTFGSGTKLEINR (SEQ ID NO: 365)。

[0849] 在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有(i)针对T细胞(例如通过靶向PD-1来介导)的靶向部分,和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分,以及本文描述的修饰(例如突变)的信号传导剂中的任一种。

[0850] 作为非限制性实例,在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有(i)针对B细胞(例如通过靶向CD10、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD24、CD37、CD38、CD39、CD40、CD70、CD72、CD73、CD74、CDw75、CDw76、CD77、CD78、CD79a/b、CD80、CD81、CD82、CD83、CD84、CD85、CD86、CD89、CD98、CD126、CD127、CDw130、CD138或CDw150来介导)的靶向部分;和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分,以及本文描述的修饰(例如突变)的信号传导剂中的任一种。

[0851] 在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有(i)针对B细胞(例如通过靶向CD19、CD20或CD70来介导)的靶向部分,和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分,以及本文描述的修饰(例如突变)的信号传导剂中的任一种。

[0852] 在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有(i)针对B细胞(例如通过靶向CD20来介导)的靶向部分,和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分,以及本文描述的修饰(例如突变)的信号传导剂中的任一种。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有针对B细胞上的CD20的靶向部分和针对肿瘤细胞上的PD-L1或PD-L2的第二靶向部分。

[0853] 在一些实施方案中,所述CD20靶向部分是scFv。在一些实施方案中,所述CD20靶向部分是:

QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSSPKPWYATSNL
 ASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIK
 [0854] RGSTGGGGSGGGSGGGGSQVQLQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTS
 YNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQ
 LSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNWVGAGTTVTVSS (SEQ ID NO: 366)。

[0855] 作为非限制性实例,在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有(i)针对NK细胞(例如通过靶向2B4/SLAMF4、KIR2DS4、CD155/PVR、KIR3DL1、CD94、LMIR1/CD300A、CD69、LMIR2/CD300c、CRACC/SLAMF7、LMIR3/CD300LF、DNAM-1、LMIR5/CD300LB、Fc- ϵ R1I、LMIR6/CD300LE、Fc- γ R1/CD64、MICA、Fc- γ R1IB/CD32b、MICB、Fc- γ R1IC/CD32c、MULT-1、Fc- γ R1IA/CD32a、粘连蛋白-2/CD112、Fc- γ R1III/CD16、NKG2A、FcRH1/IRTA5、NKG2C、FcRH2/IRTA4、NKG2D、FcRH4/IRTA1、NKp30、FcRH5/IRTA2、NKp44、Fc受体样蛋白3/CD16-2、NKp46/NCR1、NKp80/KLRF1、NTB-A/SLAMF6、Rae-1、Rae-1 α 、Rae-1 β 、Rae-1 δ 、H60、Rae-1 ϵ 、ILT2/CD85j、Rae-1 γ 、ILT3/CD85k、TREM-1、ILT4/CD85d、TREM-2、ILT5/CD85a、TREM-3、KIR/CD158、TREML1/TLT-1、KIR2DL1、ULBP-1、KIR2DL3、ULBP-2、KIR2DL4/CD158d或ULBP-3来介导)的靶向部分;和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分,以及本文描述的修饰(例如突变)的信号传导剂中的任一种。

[0856] 在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有(i)针对NK细胞(例如通过靶向Kir1 α 、DNAM-1或CD64来介导)的靶向部分,和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分,以及本文描述的修饰(例如突变)的信号传导剂中的任一种。

[0857] 在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有(i)针对NK细胞(例如通过靶向KIR1来介导)的靶向部分,和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分,以及本文描述的修饰(例如突变)的信号传导剂中的任一种。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有针对NK细胞上的KIR1的靶向部分和针对肿瘤细胞上的PD-L1或PD-L2的第二靶向部分。

[0858] 在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有(i)针对NK细胞(例如通过靶向TIGIT或KIR1来介导)的靶向部分,和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分,以及本文描述的修饰(例如突变)的信号传导剂中的任一种。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有针对NK细胞上的TIGIT的靶向部分和针对肿瘤细胞上的PD-L1或PD-L2的第二靶向部分。

[0859] 作为非限制性实例,在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有(i)针对树突状细胞(例如通过靶向CLEC-9A、XCR1、RANK、CD36/SRB3、LOX-1/SR-E1、CD68、MARCO、CD163、SR-A1/MSR、CD5L、SREC-1、CL-P1/COLEC12、SREC-II、LIMPIIIISRB2、RP105、TLR4、TLR1、TLR5、TLR2、TLR6、TLR3、TLR9、4-IBB配体/TNFSF9、IL-12/IL-23p40、4-氨基-1,8-萘二甲酰亚胺、ILT2/CD85j、CCL21/6Ckine、ILT3/CD85k、8-氧代-dG、ILT4/CD85d、8D6A、ILT5/CD85a、A2B5、鲁特格林 α 4/CD49d、Aag、整合素 β 2/CD18、AMICA、朗格汉斯蛋白、B7-2/CD86、白三烯B4R1、B7-H3、LMIR1/CD300A、BLAME/SLAMF8、LMIR2/CD300c、Clq R1/CD93、LMIR3/CD300LF、CCR6、LMIR5/CD300LB CCR7、LMIR6/CD300LE、CD40/TNFRSF5、MAG/Siglec-4-a、CD43、MCAM、CD45、MD-1、CD68、MD-2、CD83、MDL-1/CLEC5A、CD84/SLAMF5、MMR、CD97、NCAML1、CD2F-10/SLAMF9、骨激活素GPNMB、Chern 23、PD-L2、CLEC-1、RP105、CLEC-2、Siglec-2/CD22、CRACC/SLAMF7、Siglec-3/CD33、DC-SIGN、Siglec-5、DC-SIGNR/CD299、Siglec-6、DCAR、Siglec-7、DCIR/

CLEC4A、Siglec-9、DEC-205、Siglec-10、Dectin-1/CLEC7A、Siglec-F、Dectin-2/CLEC6A、SIGNR1/CD209、DEP-1/CD148、SIGNR4、DLEC、SLAM、EMMPRIN/CD147、TCCR/WSX-1、Fc- γ R1/CD64、TLR3、Fc- γ RIIB/CD32b、TREM-1、Fc- γ RIIC/CD32c、TREM-2、Fc- γ RIIA/CD32a、TREM-3、Fc- γ RIII/CD16、TREML1/TLT-1、ICAM-2/CD102或辣椒素R1来介导)的靶向部分;和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分,以及本文描述的修饰(例如突变)的信号传导剂中的任一种。

[0860] 在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有(i)针对树突状细胞(例如通过靶向CLEC-9A、DC-SIGN、CD64、CLEC4A或DEC205来介导)的靶向部分,和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分,以及本文描述的修饰(例如突变)的信号传导剂中的任一种。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有针对树突状细胞上的CLEC9A的靶向部分和针对肿瘤细胞上的PD-L1或PD-L2的第二靶向部分。

[0861] 在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有(i)针对树突状细胞(例如通过靶向CLEC9A来介导)的靶向部分,和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分,以及本文描述的修饰(例如突变)的信号传导剂中的任一种。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有针对树突状细胞上的CLEC9A的靶向部分和针对肿瘤细胞上的PD-L1或PD-L2的第二靶向部分。

[0862] 在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有(i)针对树突状细胞(例如通过靶向XCR1来介导)的靶向部分,和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分,以及本文描述的修饰(例如突变)的信号传导剂中的任一种。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有针对树突状细胞上的XCR1的靶向部分和针对肿瘤细胞上的PD-L1或PD-L2的第二靶向部分。

[0863] 在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有(i)针对树突状细胞(例如通过靶向RANK来介导)的靶向部分,和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分,以及本文描述的修饰(例如突变)的信号传导剂中的任一种。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有针对树突状细胞上的RANK的靶向部分和针对肿瘤细胞上的PD-L1或PD-L2的第二靶向部分。

[0864] 作为非限制性实例,在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有(i)针对单核细胞/巨噬细胞(例如通过靶向SIRP1a、B7-1/CD80、ILT4/CD85d、B7-H1、ILT5/CD85a、共用 β 链、整合素 α 4/CD49d、BLAME/SLAMF8、整合素 α X/CD11c、CCL6/C10、整合素 β 2/CD18、CD155/PVR、整合素 β 3/CD61、CD31/PECAM-1、胶乳素、CD36/SR-B3、白三烯B4R1、CD40/TNFRSF5、LIMPIIISR-B2、CD43/LMIR1/CD300A、CD45/LMIR2/CD300c、CD68/LMIR3/CD300LF、CD84/SLAMF5、LMIR5/CD300LB、CD97/LMIR6/CD300LE、CD163/LRP-1、CD2F-10/SLAMF9、MARCO、CRACC/SLAMF7、MD-1、ECF-L、MD-2、EMMPRIN/CD147、MGL2、内皮素/CD105、骨激活素/GPNMB、Fc- γ RI/CD64、骨调素、Fc- γ RIIB/CD32b、PD-L2、Fc- γ RIIC/CD32c、Siglec-3/CD33、Fc- γ RIIA/CD32a、SIGNR1/CD209、Fc- γ RIII/CD16、SLAM、GM-CSF R α 、TCCR/WSX-1、ICAM-2/CD102、TLR3、IFN- γ R1、TLR4、IFN- γ R2、TREM-1、IL-1RII、TREM-2、ILT2/CD85j、TREM-3、ILT3/CD85k、TREML1/TLT-1、2B4/SLAMF4、IL-10R α 、ALCAM、IL-10R β 、氨基肽酶N/ANPEP、ILT2/CD85j、共用 β 链、ILT3/CD85k、C1q R1/CD93、ILT4/CD85d、CCR1、ILT5/CD85a、CCR2、CD206、整合素 α 4/CD49d、CCR5、整合素 α M/CD11b、CCR8、整合素 α X/CD11c、CD155/PVR、整合素 β 2/CD18、CD14、整合素 β 3/CD61、CD36/SR-B3、LAIR1、CD43、LAIR2、CD45、白三烯B4-R1、CD68、LIMPIIISR-B2、CD84/SLAMF5、LMIR1/CD300A、CD97/LMIR2/CD300c、CD163/LMIR3/CD300LF、凝血因子III/组织因子、LMIR5/CD300LB、CX3CR1、CX3CL1、LMIR6/CD300LE、CXCR4、LRP-1、CXCR6、M-CSFR、DEP-1/CD148、MD-1、DNAM-1、MD-2、EMMPRIN/CD147、MMR、内皮素/CD105、

NCAM-L1、Fc- γ RI/CD64、PSGL-1、Fc- γ RIIIICD16、RP105、G-CSFR、L-选择素、GM-CSFR α 、Siglec-3/CD33、HVEM/TNFRSF14、SLAM、ICAM-1/CD54、TCCR/WSX-1、ICAM-2/CD102、TREM-1、IL-6R、TREM-2、CXCR1/IL-8RA、TREM-3或TREML1/TLT-1来介导)的靶向部分;和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分,以及本文描述的修饰(例如突变)的信号传导剂中的任一种。

[0865] 在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有(i)针对单核细胞/巨噬细胞(例如通过靶向B7-H1、CD31/PECAM-1、CD163、CCR2或巨噬细胞甘露糖受体CD206来介导)的靶向部分,和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分,以及本文描述的修饰(例如突变)的信号传导剂中的任一种。

[0866] 在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有(i)针对单核细胞/巨噬细胞(例如通过靶向SIRP1a来介导)的靶向部分,和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分,以及本文描述的修饰(例如突变)的信号传导剂中的任一种。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有针对巨噬细胞上的SIRP1a的靶向部分和针对肿瘤细胞上的PD-L1或PD-L2的第二靶向部分。

[0867] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有针对检查点标记物,例如PD-1/PD-L1或PD-L2、CD28/CD80或CD86、CTLA4/CD80或CD86、ICOS/ICOSL或B7RP1、BTLA/HVEM、KIR、LAG3、CD137/CD137L、OX40/OX40L、CD27、CD40L、TIM3/Ga19和A2aR中的一个或多个的一个或多个靶向部分。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有(i)针对T细胞上的检查点标记物,例如PD-1的靶向部分,和(ii)针对肿瘤细胞,例如PD-L1或PD-L2的靶向部分,以及本文描述的修饰(例如突变)的信号传导剂中的任一种。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有针对T细胞上的PD-1的靶向部分和针对肿瘤细胞上的PD-L1的第二靶向部分。在另一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有针对T细胞上的PD-1的靶向部分和针对肿瘤细胞上的PD-L2的第二靶向部分。

[0868] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含两个或更多个针对相同或不同免疫细胞的靶向部分。在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有(i)一个或多个针对选自T细胞、B细胞、树突状细胞、巨噬细胞、NK细胞或其子集的免疫细胞的靶向部分,和(ii)一个或多个针对选自T细胞、B细胞、树突状细胞、巨噬细胞、NK细胞或其子集的同一个人或另一个免疫细胞的靶向部分,以及本文描述的修饰(例如突变)的信号传导剂中的任一种(例如修饰的IFN- β)。

[0869] 在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含一个或多个针对T细胞的靶向部分和一个或多个针对同一个人或另一个T细胞的靶向部分。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含一个或多个针对T细胞的靶向部分和一个或多个针对B细胞的靶向部分。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含一个或多个针对T细胞的靶向部分和一个或多个针对树突状细胞的靶向部分。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含一个或多个针对T细胞的靶向部分和一个或多个针对巨噬细胞的靶向部分。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含一个或多个针对T细胞的靶向部分和一个或多个针对NK细胞的靶向部分。举例来说,在一个说明性实施方案中,所述嵌合蛋白质可以包括针对CD8的靶向部分和针对Clec9A的靶向部分。在另一个说明性实施方案中,所述嵌合蛋白质可以包括针对CD8的靶向部分和针对CD3的靶向部分。在另一个说明性实施方案中,所述嵌合蛋白质可以包括针对CD8的靶向部分和针对PD-1的靶向部分。

[0870] 在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含一个或多个针对B细胞的靶向部分

和一个或多个针对同一个或另一个B细胞的靶向部分。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含一个或多个针对B细胞的靶向部分和一个或多个针对T细胞的靶向部分。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含一个或多个针对B细胞的靶向部分和一个或多个针对树突状细胞的靶向部分。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含一个或多个针对B细胞的靶向部分和一个或多个针对巨噬细胞的靶向部分。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含一个或多个针对B细胞的靶向部分和一个或多个针对NK细胞的靶向部分。

[0871] 在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含一个或多个针对树突状细胞的靶向部分和一个或多个针对同一个或另一个树突状细胞的靶向部分。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含一个或多个针对树突状细胞的靶向部分和一个或多个针对T细胞的靶向部分。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含一个或多个针对树突状细胞的靶向部分和一个或多个针对B细胞的靶向部分。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含一个或多个针对树突状细胞的靶向部分和一个或多个针对巨噬细胞的靶向部分。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含一个或多个针对树突状细胞的靶向部分和一个或多个针对NK细胞的靶向部分。

[0872] 在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含一个或多个针对巨噬细胞的靶向部分和一个或多个针对同一个或另一个巨噬细胞的靶向部分。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含一个或多个针对巨噬细胞的靶向部分和一个或多个针对T细胞的靶向部分。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含一个或多个针对巨噬细胞的靶向部分和一个或多个针对B细胞的靶向部分。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含一个或多个针对巨噬细胞的靶向部分和一个或多个针对树突状细胞的靶向部分。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含一个或多个针对巨噬细胞的靶向部分和一个或多个针对NK细胞的靶向部分。

[0873] 在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含一个或多个针对NK细胞的靶向部分和一个或多个针对同一个或另一个NK细胞的靶向部分。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含一个或多个针对NK细胞的靶向部分和一个或多个针对T细胞的靶向部分。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含一个或多个针对NK细胞的靶向部分和一个或多个针对B细胞的靶向部分。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含一个或多个针对NK细胞的靶向部分和一个或多个针对巨噬细胞的靶向部分。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含一个或多个针对NK细胞的靶向部分和一个或多个针对树突状细胞的靶向部分。

[0874] 在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含针对肿瘤细胞的靶向部分和针对相同或不同的肿瘤细胞的第二靶向部分。在此类实施方案中,所述靶向部分可以结合至本文描述的肿瘤抗原中的任一个。

[0875] 在各个实施方案中,本发明的靶向部分可以包含相对于本文公开的序列中的任一个具有一个或多个氨基酸突变的序列。在各个实施方案中,所述靶向部分包含相对于本文公开的靶向部分的氨基酸序列中的任一个具有约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95或100个或更多个氨基酸突变的序列。在一些实施方案中,所述一个或多个氨基酸突变可以独立地选自取代、插入、缺失和截短。

[0876] 在一些实施方案中,所述氨基酸突变是氨基酸取代,并且可以包括保守和/或非保守取代。

[0877] 可以例如基于在所涉及的氨基酸残基的极性、电荷、大小、溶解性、疏水性、亲水性和/或两亲特性方面的相似性进行“保守取代”。20种天然存在的氨基酸可以分组至以下六个标准氨基酸组中：(1) 疏水性: Met、Ala、Val、Leu、Ile；(2) 中性亲水性: Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；(3) 酸性: Asp、Glu；(4) 碱性: His、Lys、Arg；(5) 影响链取向的残基: Gly、Pro；以及(6) 芳香族: Trp、Tyr、Phe。

[0878] 如本文所使用，“保守取代”定义为以上所示的六个标准氨基酸组中的同一组内所列出的一个氨基酸交换为另一个氨基酸。举例来说，Asp交换为Glu使得经如此修饰的多肽中保留一个负电荷。另外，基于甘氨酸和脯氨酸能够破坏 α 螺旋，它们可以彼此取代。

[0879] 如本文所使用，“非保守取代”定义为以上所示的六个标准氨基酸组(1)至(6)中的不同组中所列出的一个氨基酸交换为另一个氨基酸。

[0880] 在各个实施方案中，所述取代还可以包括非经典氨基酸(总体上例如硒代半胱氨酸、吡咯赖氨酸、N-甲酰基甲硫氨酸 β 丙氨酸、GABA和 δ -氨基乙酰丙酸、4-氨基苯甲酸(PABA)、普通氨基酸的D-异构体、2,4-二氨基丁酸、 α -氨基异丁酸、4-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、羧基脯氨酸、肌氨酸、瓜氨酸、高瓜氨酸、磺基丙氨酸、叔丁基甘氨酸、叔丁基丙氨酸、苯基甘氨酸、环己基丙氨酸、 β -丙氨酸、氟代氨基酸、设计师氨基酸如 β 甲基氨基酸、Ca-甲基氨基酸、Na-甲基氨基酸和氨基酸类似物)。

[0881] 在各个实施方案中，氨基酸突变可以在靶向部分的CDR(例如，CDR1区、CDR2区或CDR3区)中。在另一个实施方案中，氨基酸变化可以在靶向部分的构架区(FR)(例如，FR1区、FR2区、FR3区或FR4区)中。

[0882] 可以使用本领域中的任何已知技术，例如定点诱变或基于PCR的诱变来实现对氨基酸序列的修饰。此类技术描述于例如以下文献中：Sambrook等，Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, Plainview, N.Y., 1989；和Ausubel等，Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1989。

[0883] 靶向部分形式

[0884] 在各个实施方案中，本发明的嵌合蛋白质的靶向部分是能够特异性结合的基于蛋白质的剂，如抗体或其衍生物。在一个实施方案中，所述靶向部分包含抗体。在各个实施方案中，所述抗体是包括两个重链和两个轻链的全长多聚蛋白质。每一个重链包括一个可变区(例如， V_H)和至少三个恒定区(例如， CH_1 、 CH_2 和 CH_3)，并且每一个轻链包括一个可变区(V_L)和一个恒定区(C_L)。所述可变区决定所述抗体的特异性。每一个可变区包含由四个相对保守的构架区(FR)侧接的三个高变区，又称互补性决定区(CDR)。所述三个CDR，称为CDR1、CDR2和CDR3，有助于抗体结合特异性。在一些实施方案中，所述抗体是嵌合抗体。在一些实施方案中，所述抗体是人源化抗体。

[0885] 在一些实施方案中，所述靶向部分包含诸多抗体衍生物或抗体形式。在一些实施方案中，本发明的嵌合蛋白质的靶向部分是单结构域抗体、只有重链的重组抗体(VHH)、单链抗体(scFv)、只有重链的鲨鱼抗体(VNAR)、微蛋白(半胱氨酸结蛋白、打结素)、DARPin；四连接素(Tetranectin)；亲和体(Affibody)；反式体(Transbody)；Anticalin；AdNectin；Affilin；微型体(Microbody)；肽适体；奥特瑞斯(alterase)；塑料抗体；费洛体(phylomer)；斯塔都体(stradobody)；巨型体(maxibody)；伊维体(evibody)；菲诺体

(fynomer)、狢狢重复蛋白、库尼茨型结构域(Kunitz domain)、高亲合性多聚体(avimer)、阿特里体(atrimer)、普罗体(probody)、免疫体(immunobody)、曲奥单抗(triomab)、特洛伊体(troybody)、佩普体(pepbody)、疫苗体(vaccibody)、单特异性体(UniBody)、Affimer、双特异性体(DuoBody)、Fv、Fab、Fab'、F(ab')₂、肽模拟分子或合成分子,如以下美国专利号或专利公布号中所描述:US 7,417,130、US 2004/132094、US 5,831,012、US 2004/023334、US 7,250,297、US 6,818,418、US 2004/209243、US 7,838,629、US 7,186,524、US 6,004,746、US 5,475,096、US 2004/146938、US 2004/157209、US 6,994,982、US 6,794,144、US 2010/239633、US 7,803,907、US 2010/119446和/或US 7,166,697,所述美国专利或专利公布的内容以引用的方式整体并入本文。还参见Storz MAbs.2011年5月-6月;3(3):310-317。

[0886] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含单结构域抗体,如来自例如产生VHH抗体的生物体,如骆驼、鲨鱼的VHH或设计的VHH。VHH是含有天然存在的重链抗体的独特结构和功能性质的来源于抗体的治疗蛋白质。VHH技术是基于来自骆驼的缺乏轻链的完全功能抗体。这些重链抗体含有单个可变域(VHH)和两个恒定域(CH2和CH3)。VHH能以商标NANOBODIES购自市面。

[0887] 在一些实施方案中,所述VHH是人源化VHH或骆驼化VHH。

[0888] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质的靶向部分是能够特异性结合至细胞受体,如细胞受体的天然配体的基于蛋白质的剂。在各个实施方案中,所述细胞受体见于一种或多种免疫细胞上,所述免疫细胞可以包括但不限于T细胞、细胞毒性T淋巴细胞、T辅助细胞、天然杀伤(NK)细胞、天然杀伤T(NKT)细胞、抗肿瘤巨噬细胞(例如M1巨噬细胞)、B细胞、树突状细胞或其子集。在一些实施方案中,所述细胞受体见于巨核细胞、血小板、红细胞、肥大细胞、嗜碱性粒细胞、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞或其子集上。

[0889] 在一些实施方案中,所述靶向部分是天然配体,如趋化因子。可以包括在本发明的嵌合蛋白质中的示例性趋化因子包括但不限于CCL1、CCL2、CCL4、CCL5、CCL6、CCL7、CCL8、CCL9、CCL10、CCL11、CCL12、CCL13、CCL14、CCL15、CCL16、CCL17、CCL18、CCL19、CCL20、CCL21、CCL22、CCL23、CCL24、CCL25、CCL26、CCL27、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL4、CXCL5、CXCL6、CXCL7、CXCL8、CXCL9、CXCL10、CXCL11、CXCL12、CXCL13、CXCL14、CXCL15、CXCL16、CXCL17、XCL1、XCL2、CX3CL1、HCC-4和LDGF-PBP。在一个说明性实施方案中,所述靶向部分可以是XCL1,它是识别并结合至树突状细胞受体XCR1的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL1,它是识别并结合至CCR8的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL2,它是识别并结合至CCR2或CCR9的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL3,它是识别并结合至CCR1、CCR5或CCR9的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL4,它是识别并结合至CCR1或CCR5或CCR9的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL5,它是识别并结合至CCR1或CCR3或CCR4或CCR5的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL6,它是识别并结合至CCR1的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL7,它是识别并结合至CCR2或CCR9的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL8,它是识别并结合至CCR1或CCR2或CCR2B或CCR5或CCR9的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL9,它是识别并结合至CCR1的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL10,它是识别并结合至CCR1的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是

CCL11,它是识别并结合至CCR2或CCR3或CCR5或CCR9的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL13,它是识别并结合至CCR2或CCR3或CCR5或CCR9的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL14,它是识别并结合至CCR1或CCR9的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL15,它是识别并结合至CCR1或CCR3的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL16,它是识别并结合至CCR1、CCR2、CCR5或CCR8的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL17,它是识别并结合至CCR4的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL19,它是识别并结合至CCR7的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL20,它是识别并结合至CCR6的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL21,它是识别并结合至CCR7的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL22,它是识别并结合至CCR4的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL23,它是识别并结合至CCR1的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL24,它是识别并结合至CCR3的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL25,它是识别并结合至CCR9的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL26,它是识别并结合至CCR3的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL27,它是识别并结合至CCR10的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL28,它是识别并结合至CCR3或CCR10的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CXCL1,它是识别并结合至CXCR1或CXCR2的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CXCL2,它是识别并结合至CXCR2的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CXCL3,它是识别并结合至CXCR2的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CXCL4,它是识别并结合至CXCR3B的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CXCL5,它是识别并结合至CXCR2的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CXCL6,它是识别并结合至CXCR1或CXCR2的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CXCL8,它是识别并结合至CXCR1或CXCR2的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CXCL9,它是识别并结合至CXCR3的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CXCL10,它是识别并结合至CXCR3的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CXCL11,它是识别并结合至CXCR3或CXCR7的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CXCL12,它是识别并结合至CXCR4或CXCR7的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CXCL13,它是识别并结合至CXCR5的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CXCL16,它是识别并结合至CXCR6的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是LDGF-PBP,它是识别并结合至CXCR2的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是XCL2,它是识别并结合至XCR1的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CX3CL1,它是识别并结合至CX3CR1的趋化因子。

[0890] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含靶向部分的各种组合。在一个说明性实施方案中,本发明的嵌合蛋白质可以包含两个靶向部分,其中两个靶向部分都是抗体或其衍生物。在另一个说明性实施方案中,本发明的嵌合蛋白质可以包含两个靶向部分,其中两个靶向部分都是细胞受体的天然配体。在另一个说明性实施方案中,本发明的嵌合蛋白质可以包含两个靶向部分,其中所述靶向部分中一个是抗体或其衍生物,并且另一个靶

向部分是细胞受体的天然配体。

[0891] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质的识别结构域在功能上调节(作为非限制性实例,部分或完全中和)目标靶标(例如抗原、受体),例如基本上抑制、降低或中和所述抗原具有的生物效应。举例来说,各种识别结构域可以针对一种或多种正活跃地抑制或能够抑制例如携带肿瘤的患者免疫系统的肿瘤抗原。举例来说,在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质在功能上调节免疫抑制信号(例如检查点抑制剂),例如TIM-3、BTLA、PD-1、CTLA-4、B7-H4、GITR、半乳糖凝集素-9、HVEM、PD-L1、PD-L2、B7-H3、CD244、CD160、TIGIT、SIRP α 、ICOS、CD172a和TMIGD2中的一个或多个。举例来说,在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质经过工程化以破坏、阻断、降低和/或抑制免疫抑制信号传递,作为非限制性实例,PD-1与PD-L1或PD-L2的结合和/或CTLA-4与AP2M1、CD80、CD86、SHP-2和PPP2R5A中的一或多个的结合。

[0892] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质的识别结构域结合但不在功能上调节目标靶标(例如抗原、受体),例如所述识别结构域是或近似于结合抗体。举例来说,在各个实施方案中,所述识别结构域仅仅靶向所述抗原或受体,但基本上不抑制、降低或在功能上调节所述抗原或受体具有的生物效应。举例来说,以上描述的较小抗体形式(例如与例如全长抗体相比)中有一些能够牢固靶向从而接入表位并且提供较大范围的特异性结合位置。在各个实施方案中,所述识别结构域结合在物理上与对其生物活性重要的抗原或受体位点(例如,抗原的活性位点)隔开的表位。

[0893] 此类非中和性结合得以用于本发明的各个实施方案中,包括使用本发明的嵌合蛋白质经由效应抗原,如本文描述的那些中的任一种将活性免疫细胞直接或间接地征募至有需要的位点的方法。举例来说,在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质可以用在减少或消除肿瘤的方法中以便经由CD8将细胞毒性T细胞直接或间接地征募至肿瘤细胞(例如,所述嵌合蛋白质可以包含抗CD8识别结构域和针对肿瘤抗原的识别结构域)。在此类实施方案中,需要直接或间接地征募表达CD8的细胞毒性T细胞但不在功能上调节CD8活性。相反,在这些实施方案中,CD8信号传导是肿瘤减少或消除作用的重要部分。作为另一个实例,在减少或消除肿瘤的各种方法中,使用本发明的嵌合蛋白质经由CLEC9A直接或间接地征募树突状细胞(DC)(例如,所述嵌合蛋白质可以包含抗CLEC9A识别结构域和针对肿瘤抗原的识别结构域)。在此类实施方案中,需要直接或间接地征募表达CLEC9A的DC但不在功能上调节CLEC9A活性。相反,在这些实施方案中,CLEC9A信号传导是肿瘤减少或消除作用的重要部分。

[0894] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质的结构域结合至例如树突状细胞上的XCR1。举例来说,在一些实施方案中,所述识别结构域包含所有或部分XCL1或非中和抗XCR1剂。

[0895] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质的识别结构域结合至免疫调制抗原(例如免疫刺激或免疫抑制)。在各个实施方案中,所述免疫调制抗原是4-1BB、OX-40、HVEM、GITR、CD27、CD28、CD30、CD40、ICOS配体、OX-40配体、LIGHT(CD258)、GITR配体、CD70、B7-1、B7-2、CD30配体、CD40配体、ICOS、ICOS配体、CD137配体和TL1A中的一种或多种。在各个实施方案中,此类免疫刺激抗原表达于肿瘤细胞上。在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质的识别结构域结合但不在功能上调节此类免疫刺激抗原,并且因此允许募集表达这些抗原的

细胞而不降低或丧失其潜在肿瘤减少或消除能力。

[0896] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质的识别结构域可以处于包含两个具有中和活性的识别结构域,或者包含两个具有非中和(例如结合)活性的识别结构域,或者包含一个具有中和活性的识别结构域和一个具有非中和(例如结合)活性的识别结构域的嵌合蛋白质的范围内。

[0897] 信号传导剂

[0898] 在一方面,本发明提供了一种包括信号传导剂(例如,免疫调节剂)的嵌合蛋白质。在各个实施方案中,所述信号传导剂经过修饰以便对其受体中的一种或多种具有降低的亲合力或活性,从而允许减弱所述嵌合蛋白质的活性(包括激动或拮抗)和/或预防非特异性信号传导或不理想整合。

[0899] 在各个实施方案中,所述信号传导剂在其野生型形式下具有拮抗性,并且携带一个或多个能减弱其拮抗活性的突变。在各个实施方案中,所述信号传导剂由于一个或多个突变而具有拮抗性,例如激动性信号传导剂被转化成拮抗性信号传导剂,并且任选地,此类经过转化的信号传导剂还携带一个或多个能减弱其拮抗活性的突变(例如,如WO 2015/007520中所描述,其全部内容以引用的方式并入本文)。

[0900] 在各个实施方案中,所述信号传导剂是选自细胞因子、生长因子和激素的修饰型式。此类细胞因子、生长因子和激素的说明性实例包括但不限于淋巴因子、单核因子、传统多肽激素如人生长激素、N-甲硫氨酰人生长激素和牛生长激素;甲状旁腺激素;甲状腺素;胰岛素;胰岛素原;松弛素;松弛素原;糖蛋白激素如促卵泡激素(FSH)、促甲状腺激素(TSH)和促黄体生成激素(LH);肝脏生长因子;成纤维细胞生长因子;催乳激素;胎盘催乳激素;肿瘤坏死因子- α 和肿瘤坏死因子- β ;苗勒氏管抑制物;小鼠促性腺激素相关肽;抑制素;激活素;血管内皮生长因子;整合素;促血小板生成素(TPO);神经生长因子如NGF- α ;血小板生长因子;转化生长因子(TGF)如TGF- α 和TGF- β ;胰岛素样生长因子I和胰岛素样生长因子II;骨诱导因子;干扰素如例如干扰素- α 、干扰素- β 和干扰素- γ (以及I型、II型和III型干扰素)、集落刺激因子(CSF)如巨噬细胞-CSF(M-CSF);粒细胞-巨噬细胞-CSF(GM-CSF);和粒细胞-CSF(G-CSF);白介素(IL),如例如IL-1、IL-1 α 、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13和IL-18;肿瘤坏死因子如例如TNF- α 或TNF- β ;和其它多肽因子,包括例如LIF和kit配体(KL)。如本文所使用,细胞因子、生长因子和激素包括获自天然来源或者由重组细菌、真核生物或哺乳动物细胞培养系统产生的蛋白质和天然序列细胞因子的生物学活性等效物。

[0901] 在一些实施方案中,所述信号传导剂是选自但不限于转化生长因子(TGF)如TGF- α 和TGF- β 、表皮生长因子(EGF)、胰岛素样生长因子如胰岛素样生长因子I和胰岛素样生长因子II、成纤维细胞生长因子(FGF)、遗传调节蛋白(heregulin)、血小板衍生生长因子(PDGF)、血管内皮生长因子(VEGF)的生长因子的修饰型式。

[0902] 在一个实施方案中,所述生长因子是成纤维细胞生长因子(FGF)的修饰型式。说明性FGF包括但不限于FGF1、FGF2、FGF3、FGF4、FGF5、FGF6、FGF7、FGF8、FGF9、FGF10、FGF11、FGF12、FGF13、FGF14、鼠FGF15、FGF16、FGF17、FGF18、FGF19、FGF20、FGF21、FGF22和FGF23。

[0903] 在一个实施方案中,所述生长因子是血管内皮生长因子(VEGF)的修饰型式。说明性VEGF包括但不限于VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D和PGF及其同种型,包括VEGF-A的各个

同种型,如VEGF₁₂₁、VEGF₁₂₁b、VEGF₁₄₅、VEGF₁₆₅、VEGF₁₆₅b、VEGF₁₈₉和VEGF₂₀₆。

[0904] 在一个实施方案中,所述生长因子是转化生长因子(TGF)的修饰型式。说明性TGF包括但不限于TGF- α 和TGF- β 及其亚型,包括TGF- β 的各个亚型,包括TGF β 1、TGF β 2和TGF β 3。

[0905] 在一些实施方案中,所述信号传导剂是选自但不限于以下的激素的修饰型式:人绒毛膜促性腺激素、促性腺激素释放激素、雄激素、雌激素、促甲状腺激素、促卵泡激素、促黄体生成激素、催乳激素、生长激素、促肾上腺皮质激素、抗利尿激素、催产素、促甲状腺激素释放激素、生长激素释放激素、促肾上腺皮质激素释放激素、生长激素抑制素、多巴胺、褪黑激素、甲状腺素、降血钙素、甲状旁腺激素、糖皮质激素、盐皮质激素、肾上腺素、去甲肾上腺素、黄体酮、胰岛素、升糖素、支链淀粉、钙三醇、钙化醇、心房利钠肽、胃泌素、分泌素、胆囊收缩素、神经肽Y、饥饿素、PYY3-36、胰岛素样生长因子(IGF)、瘦素、促血小板生成素、红细胞生成素(EPO)和血管紧张素原。在一些实施方案中,所述信号传导剂是EPO。

[0906] 在一些实施方案中,所述信号传导剂是免疫调节剂,例如白介素、干扰素和肿瘤坏死因子中的一种或多种。

[0907] 在一些实施方案中,所述信号传导剂是白介素或经修饰的白介素,包括例如IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-14、IL-15、IL-16、IL-17、IL-18、IL-19、IL-20、IL-21、IL-22、IL-23、IL-24、IL-25、IL-26、IL-27、IL-28、IL-29、IL-30、IL-31、IL-32、IL-33、IL-35、IL-36或者其片段、变体、类似物或家族成员。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。已知的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/或对干扰素的抑制。可以使用本领域中已知的测定法来测定白介素活性:Matthews等,Lymphokines and Interferens:A Practical Approach,Clemens等编,IRL Press,Washington,D.C.1987,第221-225页;以及Orencole和Dinareello(1989)Cytokine 1,14-20。

[0908] 在一些实施方案中,所述信号传导剂是干扰素或干扰素如I型干扰素、II型干扰素和III型干扰素的修饰型式。说明性干扰素包括例如干扰素- α -1、干扰素- α -2、干扰素- α -4、干扰素- α -5、干扰素- α -6、干扰素- α -7、干扰素- α -8、干扰素- α -10、干扰素- α -13、干扰素- α -14、干扰素- α -16、干扰素- α -17和干扰素- α -21、干扰素- β 以及干扰素- γ 、干扰素 κ 、干扰素 ϵ 、干扰素 τ 和干扰素 ω 。

[0909] 在一些实施方案中,所述信号传导剂是肿瘤坏死因子(TNF)或者肿瘤坏死因子(TNF)或TNF家族蛋白质,包括但不限于TNF- α 、TNF- β 、LT- β 、CD40L、CD27L、CD30L、FASL、4-1BBL、OX40L和TRAIL的修饰型式。

[0910] 在各个实施方案中,所述信号传导剂是具有一个或多个突变的信号传导剂的修饰(例如突变)形式。在各个实施方案中,所述突变允许经修饰的信号传导剂相对于信号传导剂的未修饰或未突变,即野生型形式具有一种或多种减弱的活性,如降低的结合亲和力、降低的内源活性和降低的特异性生物活性中的一种或多种(例如,比较同一种信号传导剂的野生型形式对比经修饰(例如突变)形式)。在一些实施方案中,减弱或降低结合或亲和力的突变包括基本上降低或消除结合或活性的那些突变。在一些实施方案中,减弱或降低结合或亲和力的突变不同于基本上降低或消除结合或活性的那些突变。结果,在各个实施方案中,所述突变允许信号传导剂相对于未突变,即野生型信号传导剂具有提高的安全性,例

如,具有降低的全身性毒性、减少的副作用和减少的脱靶效应(例如,比较同一种信号传导剂的野生型形式对比经修饰(例如突变)形式)。

[0911] 在各个实施方案中,所述信号传导剂经过修饰以具有一个或多个能降低其对其受体中的一种或多种的结合亲和力或活性的突变。在一些实施方案中,所述信号传导剂经过修饰以具有一个或多个能基本上降低或消除对所述受体的结合亲和力或活性的突变。在一些实施方案中,所述野生型信号传导剂提供的活性是在所述受体处的激动作用(例如激活治疗部位的细胞效应)。举例来说,所述野生型信号传导剂可以激活其受体。在此类实施方案中,所述突变使得经修饰的信号传导剂在所述受体处的激活活性被降低或消除。举例来说,所述突变可以使得所述修饰的信号传导剂向靶细胞递送减弱的激活信号,或者可以消除所述激活信号。在一些实施方案中,所述野生型信号传导剂提供的活性是在所述受体处的拮抗作用(例如阻断或阻抑治疗部位的细胞效应)。举例来说,所述野生型信号传导剂可以拮抗或抑制所述受体。在这些实施方案中,所述突变使得所述修饰的信号传导剂在所述受体处的拮抗活性被降低或消除。举例来说,所述突变可以使得所述修饰的信号传导剂向靶细胞递送减弱的抑制信号,或者可以消除所述抑制信号。在各个实施方案中,所述信号传导剂由于一个或多个突变而具有拮抗性,例如将激动性信号传导剂转化成拮抗性信号传导剂(例如,如WO 2015/007520中所描述,其全部内容以引用的方式并入本文),并且任选地,此类经转化的信号传导剂还携带一个或多个能降低其对其受体中的一种或多种的结合亲和力或活性,或者基本上降低或消除对其受体中的一种或多种的结合亲和力或活性的突变。

[0912] 在一些实施方案中,与一个或多个靶向部分连接能恢复所述受体处被降低的亲和力或活性。在其它实施例中,一个或多个所述靶向部分的活性基本上不能恢复所述受体处被降低的亲和力或活性。

[0913] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质减少了脱靶效应,因为它们的信号传导剂具有能削弱或消除在受体处的结合亲和力或活性的突变。在各个实施方案中,观察到副作用相对于例如野生型信号传导剂存在这种减少。在各个实施方案中,所述信号传导剂对靶细胞具有活性,因为所述靶向部分补偿了实质性激活所需的结合(例如但不限于和/或亲合力)的缺失/不足。在各个实施方案中,所述修饰的信号传导剂对治疗活性位点的途径基本上无活性,并且其效应基本上针对特异性靶向的细胞类型,从而大大减少了不希望的副作用。

[0914] 在一些实施方案中,所述信号传导剂可以包括一个或多个能减弱或减少对一个受体(即,治疗受体)的结合或亲和力的突变以及一个或多个基本上降低或消除第二受体处的结合或活性的突变。在此类实施方案中,这些突变可以处在相同或不同的位置上(即,相同突变或多个突变)。在一些实施方案中,能减少一个受体处的结合和/或活性的突变与基本上降低或消除另一个受体处的结合和/或活性的突变不同。在一些实施方案中,能减少一个受体处的结合和/或活性的突变与基本上降低或消除另一个受体处的结合和/或活性的突变相同。在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有经修饰的信号传导剂,所述修饰的信号传导剂兼具能减弱治疗受体处的结合和/或活性且因此允许更受控制的中靶治疗效应(例如相对于野生型信号传导剂)的突变与基本上降低或消除另一个受体处的结合和/或活性且因此减少副作用(例如相对于野生型信号传导剂)的突变。

[0915] 在一些实施方案中,利用靶向部分基本上不能恢复结合或活性的实质性降低或消除。在一些实施方案中,靶向部分能恢复结合或活性的实质性降低或消除。在各个实施方案中,基本上降低或消除第二受体处的结合或活性还可以防止另一个受体介导的不利效应。可选地或另外地,基本上降低或消除另一个受体处的结合或活性改善了治疗效果,因为治疗性嵌合蛋白质的降低或消除的整合远离治疗作用位点。举例来说,在一些实施方案中,这就回避了对高剂量的能补偿另一个受体处的损失的本发明嵌合蛋白质的需要。此类降低剂量的能力还提供了较低的副作用可能性。

[0916] 在各个实施方案中,所述修饰的信号传导剂包含一个或多个突变,所述一个或多个突变致使所述信号传导剂对其受体中的一种或多种具有降低、基本上降低或消除的亲合力,例如结合(例如 K_D)和/或激活(例如,当所述修饰的信号传导剂是其受体的激动剂时,可测量为例如 K_A 和/或 EC_{50})和/或抑制(例如,当所述修饰的信号传导剂是其受体的拮抗剂时,可测量为例如 K_I 和/或 IC_{50})。在各个实施方案中,免疫调节剂受体处降低的亲合力允许减弱活性(包括激动或拮抗)。在此类实施方案中,相对于野生型信号传导剂,所述修饰的信号传导剂对受体具有约1%或约3%、约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约10%-20%、约20%-40%、约50%、约40%-60%、约60%-80%、约80%-100%的亲合力。在一些实施方案中,所述结合亲合力相对于所述野生型信号传导剂至少低约2倍、低约3倍、低约4倍、低约5倍、低约6倍、低约7倍、低约8倍、低约9倍、低至少约10倍、低至少约15倍、低至少约20倍、低至少约25倍、低至少约30倍、低至少约35倍、低至少约40倍、低至少约45倍、低至少约50倍、低至少约100倍、低至少约150倍,或低约10-50倍、低约50-100倍、低约100-150倍、低约150-200倍或低超过200倍。

[0917] 在所述嵌合蛋白质具有能降低一个受体处的结合且基本上降低或消除第二受体处的结合的突变的实施方案中,经修饰的信号传导剂对一个受体的结合亲和力的减弱或降低程度低于对另一个受体的亲和力的实质性降低或消除。在一些实施方案中,经修饰的信号传导剂对一个受体的结合亲和力的减弱或降低比对另一个受体的亲和力的实质性降低或消除低约1%、或约3%、约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%。在各个实施方案中,实质性降低或消除是指在结合亲和力和/或活性方面存在比减弱或降低更大程度的降低。

[0918] 在各个实施方案中,所述修饰的信号传导剂包含一个或多个突变,所述一个或多个突变能使所述信号传导剂的内源活性例如相对于所述野生型信号传导剂降至约75%、或约70%、或约60%、或约50%、或约40%、或约30%、或约25%、或约20%、或约10%、或约5%、或约3%、或约1%。

[0919] 在各个实施方案中,所述修饰的信号传导剂包含一个或多个突变,所述一个或多个突变致使所述信号传导剂对如本文所描述的细胞因子、生长因子和激素中任一个的受体具有降低的亲合力和/或活性。

[0920] 在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂包含一个或多个突变,所述一个或多个突变致使所述信号传导剂对其受体具有降低的亲合力,比所述靶向部分对其受体的结合亲合力更低。在一些实施方案中,这种结合亲合力差异存在于相同细胞上的信号传导剂/受

体与靶向部分/受体之间。在一些实施方案中,这种结合亲和力差异允许所述信号传导剂,例如突变的信号传导剂具有局部化中靶效应并且使构成在野生型信号传导剂情况下观察到的副作用的基础的脱靶效应最小化。在一些实施方案中,这种结合亲和力低至少约2倍、或至少约5倍、或至少约10倍、或至少约15倍、或低至少约25倍、或至少约50倍、或至少约100倍、或至少约150倍。

[0921] 可以使用本领域中已知的方法来测量受体结合活性。举例来说,可以通过对结合数据进行斯卡查德图分析和计算机拟合(例Scatchard,1949)或通过如Brecht等(1993)所描述在流经条件下进行反射干涉光谱法来评价亲和力和/或结合活性,所有文献的全部内容都以引用的方式并入本文。

[0922] 本文描述的野生型信号传导剂的氨基酸序列在本领域中是众所周知的。因此,在各个实施方案中,所述修饰的信号传导剂包含与本文描述的信号传导剂的已知野生型氨基酸序列具有至少约60%、或至少约61%、或至少约62%、或至少约63%、或至少约64%、或至少约65%、或至少约66%、或至少约67%、或至少约68%、或至少约69%、或至少约70%、或至少约71%、或至少约72%、或至少约73%、或至少约74%、或至少约75%、或至少约76%、或至少约77%、或至少约78%、或至少约79%、或至少约80%、或至少约81%、或至少约82%、或至少约83%、或至少约84%、或至少约85%、或至少约86%、或至少约87%、或至少约88%、或至少约89%、或至少约90%、或至少约91%、或至少约92%、或至少约93%、或至少约94%、或至少约95%、或至少约96%、或至少约97%、或至少约98%、或至少约99%序列同一性(例如约60%、或约61%、或约62%、或约63%、或约64%、或约65%、或约66%、或约67%、或约68%、或约69%、或约70%、或约71%、或约72%、或约73%、或约74%、或约75%、或约76%、或约77%、或约78%、或约79%、或约80%、或约81%、或约82%、或约83%、或约84%、或约85%、或约86%、或约87%、或约88%、或约89%、或约90%、或约91%、或约92%、或约93%、或约94%、或约95%、或约96%、或约97%、或约98%、或约99%序列同一性)的氨基酸序列。

[0923] 在各个实施方案中,所述修饰的信号传导剂包含与本文公开的信号传导剂的氨基酸序列中的任一个具有至少约60%、或至少约61%、或至少约62%、或至少约63%、或至少约64%、或至少约65%、或至少约66%、或至少约67%、或至少约68%、或至少约69%、或至少约70%、或至少约71%、或至少约72%、或至少约73%、或至少约74%、或至少约75%、或至少约76%、或至少约77%、或至少约78%、或至少约79%、或至少约80%、或至少约81%、或至少约82%、或至少约83%、或至少约84%、或至少约85%、或至少约86%、或至少约87%、或至少约88%、或至少约89%、或至少约90%、或至少约91%、或至少约92%、或至少约93%、或至少约94%、或至少约95%、或至少约96%、或至少约97%、或至少约98%、或至少约99%序列同一性(例如约60%、或约61%、或约62%、或约63%、或约64%、或约65%、或约66%、或约67%、或约68%、或约69%、或约70%、或约71%、或约72%、或约73%、或约74%、或约75%、或约76%、或约77%、或约78%、或约79%、或约80%、或约81%、或约82%、或约83%、或约84%、或约85%、或约86%、或约87%、或约88%、或约89%、或约90%、或约91%、或约92%、或约93%、或约94%、或约95%、或约96%、或约97%、或约98%、或约99%序列同一性)的氨基酸序列。

[0924] 在各个实施方案中,所述修饰的信号传导剂包含具有一个或多个氨基酸突变的氨

基酸序列。在一些实施方案中,所述一个或多个氨基酸突变可以独立地选自取代、插入、缺失和截短。

[0925] 在一些实施方案中,所述氨基酸突变是氨基酸取代,并且可以包括如本文其它部分所描述的保守和/或非保守取代。

[0926] 如本文所描述,所述修饰的信号传导剂携带能影响一个或多个受体处的亲和力和/或活性的突变。在各个实施方案中,降低了治疗受体,例如介导所期望的治疗效果(例如激动或拮抗)的受体处的亲和力和/或活性。在各个实施方案中,所述修饰的信号传导剂携带基本上降低或消除受体,例如不介导所期望的治疗效果(例如,由于结合的混乱性)的受体处的亲和力和/或活性的突变。如本文所描述的任何修饰的信号传导剂,例如细胞因子、生长因子和激素之一的受体在本领域中都是已知的。

[0927] 能在受体处提供降低的亲和力和/或活性(例如激动性)的说明性突变见于WO 2013/107791(例如,关于干扰素)、WO 2015/007542(例如,关于白介素)和WO 2015/007903(例如,关于TNF)中,各文献的全部内容以引用的方式并入本文。能在治疗受体处提供降低的亲和力和/或活性(例如拮抗性)的说明性突变见于WO 2015/007520中,该文献的全部内容以引用的方式并入本文。

[0928] 在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂包含一个或多个突变,所述突变致使所述信号传导剂对I型细胞因子受体、II型细胞因子受体、趋化因子受体、肿瘤坏死因子受体(TNFR)超家族中的受体、TGF- β 受体、免疫球蛋白(Ig)超家族中的受体和/或酪氨酸激酶超家族中的受体具有降低的亲和力和/或活性。

[0929] 在各个实施方案中,所述信号传导剂的受体是I型细胞因子受体。I型细胞因子受体在本领域中是已知的,并且包括但不限于IL2(β 亚单位)、IL3、IL4、IL5、IL6、IL7、IL9、IL11、IL12、GM-CSF、G-CSF、LIF、CNTF的受体以及促血小板生成素(TPO)、催乳激素和生长激素的受体。说明性I型细胞因子受体包括但不限于GM-CSF受体、G-CSF受体、LIF受体、CNTF受体、TPO受体和I型IL受体。

[0930] 在各个实施方案中,所述信号传导剂的受体是II型细胞因子受体。II型细胞因子受体是由异源亚单位构成的多聚受体,并且主要针对干扰素的受体。这个受体家族包括但不限于干扰素- α 、干扰素- β 和干扰素- γ 、IL10、IL22和组织因子的受体。说明性II型细胞因子受体包括但不限于IFN- α 受体(例如IFNAR1和IFNAR2)、IFN- β 受体、IFN- γ 受体(例如IFNGR1和IFNGR2)和II型IL受体。

[0931] 在各个实施方案中,所述信号传导剂的受体是G蛋白偶联受体。趋化因子受体是具有七个跨膜结构并且偶联至G蛋白以进行信号转导的G蛋白偶联受体。趋化因子受体包括但不限于CC趋化因子受体、CXC趋化因子受体、CX3C趋化因子受体和XC趋化因子受体(XCR1)。示例性趋化因子受体包括但不限于CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR3B、CXCR4、CXCR5、CSCR6、CXCR7、XCR1和CX3CR1。

[0932] 在各个实施方案中,所述信号传导剂的受体是TNFR家族成员。肿瘤坏死因子受体(TNFR)家族成员享有由三个二硫键围绕核心基序CXXCXXC而产生细长分子而形成的富半胱氨酸结构域(CRD)。示例性肿瘤坏死因子受体家族成员包括:CD120a(TNFRSF1A)、CD 120b(TNFRSF1B)、淋巴细胞毒素 β 受体(LTBR、TNFRSF3)、CD 134(TNFRSF4)、CD40(CD40、TNFRSF5)、FAS(FAS、TNFRSF6)、TNFRSF6B(TNFRSF6B)、CD27(CD27、TNFRSF7)、CD30

(TNFRSF8)、CD137 (TNFRSF9)、TNFRSF10A (TNFRSF10A)、TNFRSF10B、(TNFRSF10B)、TNFRSF10C (TNFRSF10C)、TNFRSF10D (TNFRSF10D)、RANK (TNFRSFI 1A)、骨保护素 (TNFRSF1 IB)、TNFRSF12A (TNFRSF12A)、TNFRSF13B (TNFRSF13B)、TNFRSF13C (TNFRSF13C)、TNFRSF14 (TNFRSF14)、神经生长因子受体 (NGFR、TNFRSF16)、TNFRSF17 (TNFRSF17)、TNFRSF18 (TNFRSF18)、TNFRSF19 (TNFRSF19)、TNFRSF21 (TNFRSF21) 和TNFRSF25 (TNFRSF25)。

[0933] 在各个实施方案中,所述信号传导剂的受体是TGF- β 受体。TGF- β 受体是单程丝氨酸/苏氨酸激酶受体。TGF- β 受体包括但不限于TGFB1、TGFB2和TGFB3。

[0934] 在各个实施方案中,所述信号传导剂的受体是Ig超家族受体。免疫球蛋白 (Ig) 超家族中的受体与免疫球蛋白享有结构同源性。Ig超家族中的受体包括但不限于白介素-1受体、CSF-1R、PDGFR (例如PDGFRA和PDGFRB) 和SCFR。

[0935] 在各个实施方案中,所述信号传导剂的受体是酪氨酸激酶超家族受体。酪氨酸激酶超家族中的受体在本领域中是众所周知的。有大约58种已知的受体酪氨酸激酶 (RTK), 分组至20个亚家族中。酪氨酸激酶超家族中的受体包括但不限于FGF受体及其各种同种型,如FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4和FGFR5。

[0936] 在一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂是干扰素 α 。在此类实施方案中,所述修饰的IFN- α 剂对IFN- α / β 受体 (IFNAR), 即IFNAR1和/或IFNAR2链具有降低的亲合力和/或活性。在一些实施方案中,所述修饰的IFN- α 剂对IFN- α / β 受体 (IFNAR), 即IFNAR1和/或IFNAR2链具有基本上降低或消除的亲合力和/或活性。

[0937] 干扰素 α 的突变形式对本领域技术人员是已知的。在一个说明性实施方案中,所述修饰的信号传导剂是具有以下氨基酸序列的等位基因形式IFN- α 2a:

[0938] IFN- α 2a (SEQ ID NO:336):

[0939] CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRKISLFSLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQQLNDLEACVIQGVGTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKE

[0940] 在一个说明性实施方案中,所述修饰的信号传导剂是具有以下氨基酸序列的等位基因形式IFN- α 2b (它在氨基酸位置23处与IFN- α 2a不同):

[0941] IFN- α 2b (SEQ ID NO:337):

[0942] CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQQLNDLEACVIQGVGTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKE

[0943] 在一些实施方案中,所述IFN- α 2突变体 (IFN- α 2a或IFN- α 2b) 在144-154位的一个或多个氨基酸,如氨基酸位置148、149和/或153处发生突变。在一些实施方案中,所述IFN- α 2突变体包含选自L153A、R149A和M148A的一个或多个突变。此类突变体描述于例如W02013/107791和Piehler等, (2000) J. Biol. Chem, 275: 40425-33中,所有文献的全部内容都以引用的方式并入本文。

[0944] 在一些实施方案中,IFN- α 2突变体对IFNAR1具有降低的亲合力和/或活性。在一些实施方案中,所述IFN- α 2突变体包含选自如W02010/030671中所描述的F64A、N65A、T69A、L80A、Y85A和Y89A的一个或多个突变,该文献的全部内容以引用的方式并入本文。

[0945] 在一些实施方案中,所述IFN- α 2突变体包含选自如W02008/124086中所描述的

K133A、R144A、R149A和L153A的一个或多个突变,该文献的全部内容以引用的方式并入本文。

[0946] 在一些实施方案中,所述IFN- α 2突变体包含选自如W02015/007520和W02010/030671中所描述的R120E和R120E/K121E的一个或多个突变,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。在此类实施方案中,所述IFN- α 2突变体拮抗野生型IFN- α 2活性。在此类实施方案中,所述突变IFN- α 2对IFNAR1具有降低的亲合力和/或活性,而保留对IFNAR2的亲合力和/或活性。

[0947] 在一些实施方案中,所述人IFN- α 2突变体包含(1)选自R120E和R120E/K121E的一个或多个突变,不希望受理论束缚,所述突变能产生拮抗效应;和(2)选自K133A、R144A、R149A和L153A的一个或多个突变,不希望受理论束缚,所述突变允许减弱例如IFNAR2处的效应。在一个实施方案中,所述人IFN- α 2突变体包含R120E和L153A。

[0948] 在一些实施方案中,所述人IFN- α 2突变体包含一个或多个突变,所述一个或多个突变选自如W0 2013/059885中所公开的L15A、A19W、R22A、R23A、L26A、F27A、L30A、L30V、K31A、D32A、R33K、R33A、R33Q、H34A、D35A、Q40A、D114R、L117A、R120A、R125A、K134A、R144A、A145G、A145M、M148A、R149A、S152A、L153A和N156A,该文献的全部公开内容以引用的方式并入本文。在一些实施方案中,所述人IFN- α 2突变体包含如W0 2013/059885中所公开的突变H57Y、E58N、Q61S和/或L30A。在一些实施方案中,所述人IFN- α 2突变体包含如W0 2013/059885中所公开的突变H57Y、E58N、Q61S和/或R33A。在一些实施方案中,所述人IFN- α 2突变体包含如W0 2013/059885中所公开的突变H57Y、E58N、Q61S和/或M148A。在一些实施方案中,所述人IFN- α 2突变体包含如W0 2013/059885中所公开的突变H57Y、E58N、Q61S和/或L153A。在一些实施方案中,所述人IFN- α 2突变体包含如W0 2013/059885中所公开的突变N65A、L80A、Y85A和/或Y89A。在一些实施方案中,所述人IFN- α 2突变体包含如W0 2013/059885中所公开的突变N65A、L80A、Y85A、Y89A和/或D114A。

[0949] 在一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂是干扰素 β 。在此类实施方案中,所述修饰的干扰素 β 剂对IFN- α/β 受体(IFNAR),即IFNAR1和/或IFNAR2链具有降低的亲合力和/或活性。在一些实施方案中,所述修饰的干扰素 β 剂对IFN- α/β 受体(IFNAR),即IFNAR1和/或IFNAR2链具有基本上降低或消除的亲合力和/或活性。

[0950] 在一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂是干扰素 γ 。在此类实施方案中,所述修饰的干扰素 γ 剂对干扰素 γ 受体(IFNGR),即IFNGR1和IFNGR2链具有降低的亲合力和/或活性。在一些实施方案中,所述修饰的干扰素 γ 剂对干扰素 γ 受体(IFNGR),即IFNGR1和IFNGR2链具有基本上降低或消除的亲合力和/或活性。

[0951] 在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂是血管内皮生长因子(VEGF)。VEGF是在生理性以及病理性血管生成中起重要作用、调控血管渗透性并且可以充当表达VEGF受体的细胞上的生长因子的有效生长因子。其它功能尤其包括在巨噬细胞系和内皮细胞中刺激细胞迁移。VEGF生长因子家族存在若干成员,以及至少三种受体(VEGFR-1、VEGFR-2和VEGFR-3)。VEGF家族成员可以结合并激活超过一种VEGFR类型。举例来说,VEGF-A结合VEGFR-1和VEGFR-2,而VEGF-C可结合VEGFR-2和VEGFR-3。VEGFR-1和VEGFR-2激活调控血管生成,而VEGFR-3激活与淋巴管生成相关。主要促血管生成信号是由激活VEGFR-2而生成。已经报告VEGFR-1激活可能与血管生成中的负面作用相关。还已经报告了VEGFR-1信号传导对

肿瘤经由骨髓来源的VEGFR-1阳性细胞(有助于在骨中形成转移前环境)在体内发展来说非常重要。已经开发了若干种基于VEGF-A针对性/中和性治疗抗体的疗法,主要用于治疗各种依赖血管生成的人肿瘤。但这些疗法并不是没有副作用。考虑到这些疗法用作全身性非细胞/组织特异性VEGF/VEGFR相互作用抑制剂,这可能并不令人惊讶。因此,将会需要将VEGF(例如VEGF-A)/VEGFR-2抑制局限于具体的靶细胞(例如肿瘤血管内皮细胞)。

[0952] 在一些实施方案中,所述VEGF是VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D或VEGF-E及其同种型,包括VEGF-A的各种同种型,如VEGF₁₂₁、VEGF_{121b}、VEGF₁₄₅、VEGF₁₆₅、VEGF_{165b}、VEGF₁₈₉和VEGF₂₀₆。在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂对VEGFR-1(F1t-1)和/或VEGFR-2(KDR/F1k-1)具有降低的亲力和和/或活性。在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂对VEGFR-1(F1t-1)和/或VEGFR-2(KDR/F1k-1)具有基本上降低或消除的亲力和和/或活性。在一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂对VEGFR-2(KDR/F1k-1)具有降低的亲力和和/或活性,和/或对VEGFR-1(F1t-1)具有基本上降低或消除的亲力和和/或活性。此类实施方案得以用于例如创伤愈合方法中或治疗局部缺血相关疾病(不希望受理论束缚,通过VEGFR-2对内皮细胞功能和血管生成的影响来介导)。在各个实施方案中,避免与跟癌症和促炎症性活性相关的VEGFR-1(F1t-1)结合。在各个实施方案中,VEGFR-1(F1t-1)充当诱饵受体,并且因此基本上降低或消除该受体处的亲和力能避免治疗剂整合。在一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂对VEGFR-1(F1t-1)具有基本上降低或消除的亲力和和/或活性,和/或对VEGFR-2(KDR/F1k-1)具有基本上降低或消除的亲力和和/或活性。在一些实施方案中,所述VEGF是VEGF-C或VEGF-D。在此类实施方案中,所述修饰的信号传导剂对VEGFR-3具有降低的亲力和和/或活性。可选地,所述修饰的信号传导剂对VEGFR-3具有基本上降低或消除的亲力和和/或活性。

[0953] 促血管生成疗法在各种疾病(例如缺血性心脏病、出血等)中也很重要,并且包括基于VEGF的治疗剂。VEGFR-2激活具有促血管生成作用(作用于内皮细胞)。VEGFR-1激活可以刺激炎性细胞(包括例如巨噬细胞)移行并且造成炎症相关的多血管性渗透。VEGFR-1激活还可以促进骨髓相关的肿瘤环境形成。因此,对VEGFR-2激活具有选择性的基于VEGF的治疗剂在这种情况下将是合乎需要的。另外,细胞特异性靶向至例如内皮细胞将是合乎需要的。

[0954] 在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂对VEGFR-2具有降低的亲力和和/或活性(例如拮抗性),和/或对VEGFR-1具有基本上降低或消除的亲力和和/或活性。举例来说,当经由结合至肿瘤内皮细胞标记物(例如PSMA等)的靶向部分来靶向至肿瘤血管内皮细胞时,此类构建体特异性地抑制此类标记物阳性细胞上的VEGFR-2激活,而不会激活途径中和靶细胞上的VEGFR-1(如果活性被消除),因此消除炎性应答诱导。相较于VEGF-A中和疗法,这将为众多肿瘤类型提供更具选择性而且安全的抗血管生成疗法。

[0955] 在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂对VEGFR-2具有降低的亲力和和/或活性(例如激动性),和/或对VEGFR-1具有基本上降低或消除的亲力和和/或活性。在一些实施方案中,通过靶向至血管内皮细胞,此类构建体促进血管生成而不引起VEGFR-1相关的炎性应答诱导。因此,此类构建体将具有靶向性促血管生成效应,基本上降低由VEGFR-2以及VEGFR-1的全身性激活引起的副作用的风险。

[0956] 在一个说明性实施方案中,所述修饰的信号传导剂是VEGF₁₆₅,它具有以下氨基酸

序列:

[0957] VEGF 165(野生型)(SEQ ID NO:338)

[0958] APMAEGGGQNHHEVVKFMDVYQRSYCHPIETLVDIFQEYPDEIEYIFKPSCVPLMRCGGCCNDEGLECV
PTEESNITMQIMRIKPHQGQHIGEMSFLQHNKCECRPKKDRARQENPCGPCSERRKHLFVQDPQTCKCCKNTDSRC
KARQLELNERTCRCDKPRR

[0959] 在另一个说明性实施方案中,所述修饰的信号传导剂是VEGF_{165b},它具有以下氨基酸序列:

[0960] VEGF 165b(野生型)(SEQ ID NO:339)

[0961] APMAEGGGQNHHEVVKFMDVYQRSYCHPIETLVDIFQEYPDEIEYIFKPSCVPLMRCGGCCNDEGLECV
PTEESNITMQIMRIKPHQGQHIGEMSFLQHNKCECRPKKDRARQENPCGPCSERRKHLFVQDPQTCKCCKNTDSRC
KARQLELNERTCRSLTRKD

[0962] 在这些实施方案中,所述修饰的信号传导剂在氨基酸I83处具有突变(例如I83处的取代突变,例如I83K、I83R或I83H)。不希望受理论束缚,相信此类突变可以引起降低的受体结合亲和力。参见例如美国专利号9,078,860,所述专利的全部内容以引用的方式并入本文。

[0963] 在一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂是TNF- α 。TNF是一种多效性粒细胞因子,它有许多种不同的功能,包括调控细胞生长、分化、细胞凋亡、肿瘤发生、病毒复制、自体免疫性、免疫细胞功能和迁移、炎症以及败血性休克。它结合至靶细胞上的两种独特的膜受体:TNFR1(p55)和TNFR2(p75)。TNFR1表现出非常广泛的表达模式,而TNFR2优先表达在淋巴细胞、Treg、内皮细胞、某些神经元、小胶质细胞、心肌细胞和间质干细胞的某些群体上。应受体激活而激活非常独特的生物学途径,但也存在一定的重叠。通常,不希望受理论束缚,TNFR1信号传导与细胞凋亡(细胞死亡)的诱导相关,而TNFR2信号传导与细胞存活信号的激活(例如,NF κ B途径的激活)相关。TNF的施用具有全身性毒性,并且这主要是由于TNFR1配接。然而,应当注意,TNFR2的激活还与多种活性相关,同TNFR1一样,在开发基于TNF的治疗剂的情况下,对TNF靶向和活性的控制非常重要。

[0964] 在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂对TNFR1和/或TNFR2具有降低的亲和力和/或活性。在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂对TNFR1和/或TNFR2具有基本上降低或消除的亲和力和/或活性。TNFR1表达于大部分组织中,并且参与细胞死亡信号传导,而相形之下,TNFR2参与细胞存活信号传导。因此,在针对癌症治疗方法的实施方案中,所述修饰的信号传导剂对TNFR1具有降低的亲和力和/或活性和/或对TNFR2具有基本上降低或消除的亲和力和/或活性。在这些实施方案中,可以使所述嵌合蛋白质靶向需要细胞凋亡的细胞,例如肿瘤细胞或肿瘤血管内皮细胞。在针对促进细胞存活的方法的实施方案中,举例来说,在用于治疗神经退化性病症的神经发生中,所述修饰的信号传导剂对TNFR2具有降低的亲和力和/或活性和/或对TNFR1具有基本上降低或消除的亲和力和/或活性。换句话说,在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含允许有利于死亡或存活信号的修饰的TNF- α 剂。

[0965] 在一些实施方案中,所述嵌合蛋白质具有修饰的TNF,所述修饰的TNF对TNFR1具有降低的亲和力和/或活性和/或对TNFR2具有基本上降低或消除的亲和力和/或活性。在一些实施方案中,与野生型TNF和/或仅携带促使对TNFR1具有降低的亲和力和/或活性的突变的

嵌合体相比,此类嵌合体是更有效的细胞凋亡诱导剂。在一些实施方案中,此类嵌合体得以用于诱导肿瘤细胞死亡或肿瘤血管内皮细胞死亡(例如,用于治疗癌症)。此外,在一些实施方案中,举例来说,这些嵌合体避免或减少经由TNFR2激活 T_{reg} 细胞,因此进一步支持TNFR1介导的体内抗肿瘤活性。

[0966] 在一些实施方案中,所述嵌合蛋白质具有修饰的TNF,所述修饰的TNF对TNFR2具有降低的亲力和/或活性和/或对TNFR1具有基本上降低或消除的亲力和/或活性。在一些实施方案中,此类嵌合体在可能是各种疾病设定,包括但不限于刺激神经发生下的特定治疗目标的一些细胞类型中是更有效的细胞存活激活剂。另外,此类有利于TNFR2的嵌合体还可用于治疗自体免疫疾病(例如克罗恩氏病、糖尿病、MS、结肠炎等和本文描述的众多其它自体免疫疾病)。在一些实施方案中,所述嵌合体靶向自体反应性T细胞。在一些实施方案中,所述嵌合体促进了 T_{reg} 细胞激活和对细胞毒性T细胞的间接抑制。

[0967] 在一些实施方案中,所述嵌合体例如通过激活TNFR2和/或避免TNFR1而引起自体反应性T细胞的死亡(例如,对TNFR2具有降低的亲力和/或活性和/或对TNFR1具有基本上降低或消除的亲力和/或活性的修饰的TNF)。不希望受理论束缚,这些自体反应性T细胞让其细胞凋亡/存活信号例如被NFkB途径活性/信号传导变化改变。在一些实施方案中,所述嵌合体引起具有NFkB途径故障或修饰的自体反应性T细胞的死亡,这构成了其细胞死亡(细胞凋亡)/存活信号传导性质不平衡和任选地对某些死亡诱导信号(例如TNFR2激活)的敏感性被改变的基础。

[0968] 在一些实施方案中,基于TNFR2的嵌合体在诸多疾病中具有额外的治疗应用,尤其包括各种自体免疫疾病、心脏病、脱髓鞘和神经退化性病症,以及感染性疾病。

[0969] 在一个实施方案中,所述野生型TNF- α 具有以下氨基酸序列:

[0970] TNF- α (SEQ ID NO:340)

VRSSSRTPSDKPVAHVWANPQAEGQLQWLNRRANALLANGVELRDNQLV

VPSEGLYLIYSQVLFKGQGCPSTHVLLTHTISRIAVSYQTKVNLLSAIKSPCQ

[0971]

RETPEGAEAKPWYEPIYLGGVFQLEKGDRLSAEINRPDYLDFAESGQVYF

GIIAL

[0972] 在此类实施方案中,所述修饰的TNF- α 剂在一个或多个氨基酸位置29、31、32、84、85、86、87、88、89、145、146和147上具有突变,从而产生了具有降低的受体结合亲和力的修饰的TNF- α 。参见例如美国专利号7,993,636,所述专利的全部内容以引用的方式并入本文。

[0973] 在一些实施方案中,所述修饰的人TNF- α 部分在如例如W0/2015/007903中所描述的一个或多个氨基酸位置R32、N34、Q67、H73、L75、T77、S86、Y87、V91、I97、T105、P106、A109、P113、Y115、E127、N137、D143和A145上具有突变,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文(编号根据人TNF序列,Genbank登记号BAG70306,版本BAG70306.1,GI:197692685)。在一些实施方案中,所述修饰的人TNF- α 部分具有选自R32G、N34G、Q67G、H73G、L75G、L75A、L75S、T77A、S86G、Y87Q、Y87L、Y87A、Y87F、V91G、V91A、I97A、I97Q、I97S、T105G、P106G、A109Y、P113G、Y115G、Y115A、E127G、N137G、D143N、A145G和A145T的取代突变。在一个实施方案中,所述人TNF- α 部分具有选自Y87Q、Y87L、Y87A和Y87F的突变。在另一个实施方案中,所述人TNF- α 部分具有选自I97A、I97Q和I97S的突变。在另一个实施方案中,所述人TNF- α 部分具有

选自Y115A和Y115G的突变。

[0974] 在一些实施方案中,所述修饰的TNF- α 剂具有选自如W02008/124086中所描述的N39Y、S147Y和Y87H的一个或多个突变,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。

[0975] 在一些实施方案中,所述修饰的人TNF- α 部分具有如PCT/IB2016/001668中所描述的提供受体选择性的突变,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。在一些实施方案中,TNF突变是TNF-R1选择性的。在一些实施方案中,TNF-R1选择性的TNF突变在位置R32、S86和E146中的一个或多个上。在一些实施方案中,TNF-R1选择性的TNF突变在R32W、S86T和E146K中的一个或多个上。在一些实施方案中,TNF-R1选择性的TNF突变在R32W、R32W/S86T、R32W/E146K和E146K中的一个或多个上。在一些实施方案中,TNF突变是TNF-R2选择性的。在一些实施方案中,TNF-R2选择性的TNF突变在位置A145、E146和S147中的一个或多个上。在一些实施方案中,TNF-R2选择性的TNF突变在A145T、A145R、E146D和S147D中的一个或多个上。在一些实施方案中,TNF-R2选择性的TNF突变在A145R、A145T/S147D和A145T/E146D/S147D中的一个或多个上。

[0976] 在一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂是TNF- β 。TNF- β 可以与LT- β (LT- α 1 β 2)形成同源三聚体或异源三聚体。在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂对TNFR1和/或TNFR2和/或疱疹病毒进入介体(HEVM)和/或LT- β R具有基本上降低或消除的亲合力和/或活性。

[0977] 在一个实施方案中,所述野生型TNF- β 具有以下氨基酸序列:

[0978] TNF- β (SEQ ID NO:341)

LPGVGLTPSAAQTARQHHPKMHLSNLKPAAHLIGDPSKQNSLLWRANTD

RAFLQDGFSLSNNSLLVPTSGIYFVYSQVVFSGKAYSPKATSSPLYLAHEV

[0979]

QLFSSQYPFHVPLLSSQKMVYPGLQEPWLHSMYHGAFAFLTQGDQLSTH

TDGIPHLVLSPSTVFFGAFAL

[0980] 在此类实施方案中,所述修饰的TNF- β 剂可以在位置106至113上的一个或多个氨基酸处包含突变,从而产生对TNFR2具有降低的受体结合亲和力的修饰的TNF- β 。在一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂在氨基酸位置106至113上具有一个或多个取代突变。在说明性实施方案中,所述取代突变选自Q107E、Q107D、S106E、S106D、Q107R、Q107N、Q107E/S106E、Q107E/S106D、Q107D/S106E和Q107D/S106D。在另一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂在位置106至113上具有约1至约3个氨基酸的插入。

[0981] 在一些实施方案中,所述修饰的剂是TNF家族成员(例如,TNF- α 、TNF- β),它可以是如W02015/007903中所描述的单链三聚型式,所述文献的全部内容以引用的方式并入。

[0982] 在一些实施方案中,所述修饰的剂是TNF家族成员(例如TNF- α 、TNF- β),其在TNFR1处具有降低的亲合力和/或活性,即拮抗活性(例如天然拮抗活性或者由于一个或多个突变所致的拮抗活性,参见例如W02015/007520,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文)。在这些实施方案中,所述修饰的剂是TNF家族成员(例如,TNF- α 、TNF- β),其还任选地对TNFR2具有基本上降低或消除的亲合力和/或活性。在一些实施方案中,所述修饰的剂是TNF家族成员(例如TNF- α 、TNF- β),其在TNFR2处具有降低的亲合力和/或活性,即拮抗活性(例如天然拮抗活性或者由于一个或多个突变所致的拮抗活性,参见例如W02015/007520,所述

文献的全部内容以引用的方式并入本文)。在这些实施方案中,所述修饰的剂是TNF家族成员(例如,TNF- α 、TNF- β),其还任选地对TNFR1具有基本上降低或消除的亲力和/或活性。此类实施方案的构建体得以用于例如以细胞特异性方式阻抑TNF应答的方法中。在一些实施方案中,所述拮抗性TNF家族成员(例如TNF- α 、TNF- β)是如W02015/007903中所描述的单链三聚型式。

[0983] 在一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂是TRAIL。在一些实施方案中,所述修饰的TRAIL剂对DR4 (TRAIL-RI) 和/或DR5 (TRAIL-RII) 和/或DcR1和/或DcR2具有降低的亲力和/或活性。在一些实施方案中,所述修饰的TRAIL剂对DR4 (TRAIL-RI) 和/或DR5 (TRAIL-RII) 和/或DcR1和/或DcR2具有基本上降低或消除的亲力和/或活性。

[0984] 在一个实施方案中,所述野生型TRAIL具有以下氨基酸序列:

[0985] TRAIL (SEQ ID NO:342)

MAMMEVQGGPSLGQTCVLIVFTVLLQSLCVAVTYVYFTNELKQMQDKYSK
SGIACFLKEDDSYWDPNDEESMNSPCWQVKWQLRQLVRKMILRTSEETIS
TVQEKQQNISPLVRERGPQRVAAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKIN
[0986] SWESSRSGHSFLSNLHLRNGELVIHEKGFYIYSQTYFRFQEEIKENTKND
KQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIYQGGIFELKEND
RIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG

[0987] 在此类实施方案中,所述修饰的TRAIL剂可以在氨基酸位置T127-R132、E144-R149、E155-H161、Y189-Y209、T214-1220、K224-A226、W231、E236-L239、E249-K251、T261-H264和H270-E271上包含突变(编号基于人序列,Genbank登记号NP_003801,版本10NP_003801.1,GI:4507593;参见上文)。

[0988] 在一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂是TGF α 。在此类实施方案中,所述修饰的TGF α 剂对表皮生长因子受体(EGFR)具有降低的亲力和/或活性。在一些实施方案中,所述修饰的TGF α 剂对表皮生长因子受体(EGFR)具有基本上降低或消除的亲力和/或活性。

[0989] 在一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂是TGF β 。在此类实施方案中,所述修饰的信号传导剂对TGFBR1和/或TGFBR2具有降低的亲力和/或活性。在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂对TGFBR1和/或TGFBR2具有基本上降低或消除的亲力和/或活性。在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂任选地对TGFBR3具有降低或基本上降低或消除的亲力和/或活性,不希望受理论束缚,由此可以充当TGF β 受体的配体的储备。在一些实施方案中,所述TGF β 可能偏好TGFBR1超过TGFBR2或偏好TGFBR2超过TGFBR1。类似地,不希望受理论束缚,LAP可以充当TGF- β 受体的配体的储备。在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂对TGFBR1和/或TGFBR2具有降低的亲力和/或活性,和/或对潜伏相关肽(Latency Associated Peptide,LAP)具有基本上降低或消除的亲力和/或活性。在一些实施方案中,此类嵌合体得以用于卡-恩二氏病(Camurati-Engelmann disease)或其它与不当TGF β 信号传导相关的疾病。

[0990] 在一些实施方案中,所述修饰的剂是家族成员(例如TGF α 、TGF β),它在TGFBR1、TGFBR2、TGFBR3中的一个或多个处具有降低的亲力和/或活性,即拮抗活性(例如天然拮

抗活性或者由于一个或多个突变导致的拮抗活性,参见例如W02015/007520,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文)。在这些实施方案中,所述修饰的剂是TGF家族成员(例如TGF α 、TGF β),它还任选地在TGFBR1、TGFBR2、TGFBR3中的一个或多个处具有基本上降低或消除的亲力和/或活性。

[0991] 在一些实施方案中,所述修饰的剂是TGF家族成员(例如TGF α 、TGF β),它在TGFBR1和/或TGFBR2处具有降低的亲力和/或活性,即拮抗活性(例如天然拮抗活性或者由于一个或多个突变导致的拮抗活性,参见例如W02015/007520,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文)。在这些实施方案中,所述修饰的剂是TGF家族成员(例如TGF α 、TGF β),它还任选地在TGFBR3处具有基本上降低或消除的亲力和/或活性。

[0992] 在一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂是白介素。在一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂是IL-1。在一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂是IL-1 α 或IL-1 β 。在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂对IL-1R1和/或IL-1RAcP具有降低的亲力和/或活性。在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂对IL-1R1和/或IL-1RAcP具有基本上降低或消除的亲力和/或活性。在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂对IL-1R2具有降低的亲力和/或活性。在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂对IL-1R2具有基本上降低或消除的亲力和/或活性。举例来说,在一些实施方案中,本发明的修饰的IL-1剂避免IL-1R2处的相互作用,并且因此基本上降低其作为治疗剂的引诱剂和/或接收剂的功能。

[0993] 在一个实施方案中,所述野生型IL-1 β 具有以下氨基酸序列:

[0994] IL-1 β (成熟形式,野生型)(SEQ ID NO:343)

APVRSLNCTLRDSQQKSLVMSGPYELKALHLQGQDMEQQVVFSSMSFVQG

EESNDKIPVALGLKEKNLYLSCVLKDDKPTLQLESVDPKNYPKKKMEKRFV

[0995]

FNKIEINNKLFEESAQFPNWWYISTSQAENMPVFLGGTKGGQDITDFTMQFV

SS

[0996] IL1是促炎性细胞因子和重要的免疫系统调控剂。它是CD4T细胞应答的有效激活剂,能增加Th17细胞的比例以及产生IFN γ 和IL-4的细胞的扩增。IL-1还是CD8⁺T细胞的有效调控剂,从而增强抗原特异性CD8⁺T细胞扩增、分化、移行至外围和记忆。IL-1受体包含IL-1R1和IL-1R2。结合至IL-1R1和经由IL-1R1进行信号传导构成了IL-1借以介导许多种其生物学(和病理学)活性的机制。IL1-R2可以起诱饵受体的作用,从而降低IL-1用于相互作用和经由IL-1R1进行信号传导的可用性。

[0997] 在一些实施方案中,所述修饰的IL-1对IL-1R1具有降低的亲力和/或活性(例如激动活性)。在一些实施方案中,所述修饰的IL-1对IL-1R2具有基本上降低或消除的亲力和/或活性。在此类实施方案中,存在可恢复的IL-1/IL-1R1信号传导,并且防止了IL-R2处治疗性嵌合体的损失,并且因此减少了所需IL-1的剂量(例如,相对于野生型或仅携带针对IL-R1的减毒突变的嵌合体)。此类构建体得以用于例如治疗癌症,包括例如刺激免疫系统以建立抗癌应答的方法中。

[0998] 在一些实施方案中,所述修饰的IL-1对IL-1R1具有降低的亲力和/或活性(例如拮抗活性,例如天然拮抗活性或者由于一个或多个突变所致的拮抗活性,参见例如W02015/007520,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文)。在一些实施方案中,所述修饰

的IL-1对IL-1R2具有基本上降低或消除的亲力和/或活性。在此类实施方案中,存在不可恢复的IL-1/IL-1R1信号传导,并且防止了IL-1R2处治疗性嵌合体的损失,并且因此减少了所需IL-1的剂量(例如,相对于野生型或仅携带针对IL-1R1的减毒突变的嵌合体)。此类构建体得以用于例如治疗自体免疫疾病,包括例如抑制免疫系统的方法中。

[0999] 在此类实施方案中,所述修饰的信号传导剂具有氨基酸52-54缺失,这就产生了对I型IL-1R具有降低的结合亲和力并且具有降低的生物学活性的修饰的人IL-1 β 。参见例如WO 1994/000491,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。在一些实施方案中,所述修饰的人IL-1 β 具有选自A117G/P118G/R120X/L122A/T125G/L126G/R127G/Q130X/Q131G/K132A/S137G/Q138Y/L145G/H146X/L145A/L147A/Q148X/Q148G/Q150G/Q150G/D151A/M152G/F162A/F162A/Q164E/F166A/Q164E/E167K/N169G/D170G/I172A/V174A/K208E/K209X/K209A/K210A/K219X/E221X/E221S/N224A/N224S/K225S/E244K/N245Q的一个或多个取代突变(其中X可以是任何氨基酸变化,例如非保守变化),从而表现出降低的与IL-1R的结合,如例如WO2015/007542和WO/2015/007536中所描述,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文(编号基于人IL-1 β 序列,Genbank登记号NP_000567,版本NP-000567.1,GI:10835145)。在一些实施方案中,所述修饰的人IL-1 β 可以具有选自R120A/R120G/Q130A/Q130W/H146A/H146G/H146E/H146N/H146R/Q148E/Q148G/Q148L/K209A/K209D/K219S/K219Q/E221S和E221K的一个或多个突变。在一个实施方案中,所述修饰的人IL-1 β 包含突变Q131G和Q148G。在一个实施方案中,所述修饰的人IL-1 β 包含突变Q148G和K208E。在一个实施方案中,所述修饰的人IL-1 β 包含突变R120G和Q131G。在一个实施方案中,所述修饰的人IL-1 β 包含突变R120G和H146A。在一个实施方案中,所述修饰的人IL-1 β 包含突变R120G和H146N。在一个实施方案中,所述修饰的人IL-1 β 包含突变R120G和H146R。在一个实施方案中,所述修饰的人IL-1 β 包含突变R120G和H146E。在一个实施方案中,所述修饰的人IL-1 β 包含突变R120G和H146G。在一个实施方案中,所述修饰的人IL-1 β 包含突变R120G和K208E。在一个实施方案中,所述修饰的人IL-1 β 包含突变R120G、F162A和Q164E。

[1000] 在一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂是IL-2。在此类实施方案中,所述修饰的信号传导剂对IL-2R α 和/或IL-2R β 和/或IL-2R γ 具有降低的亲力和/或活性。在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂对IL-2R β 和/或IL-2R γ 具有降低的亲力和/或活性。在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂对IL-2R α 具有基本上降低或消除的亲力和/或活性。此类实施方案可能有关于癌症的治疗,例如当所述修饰的IL-2在IL-2R β 和/或IL-2R γ 处具有激动性时。举例来说,本发明的构建体可能有利于减弱具有IL2受体 β 和 γ 的CD8⁺T细胞的激活(这可以提供抗肿瘤效果),而不利具有IL2受体 α 、 β 和 γ 的T_{reg}(这可以提供免疫抑制、促肿瘤效应)。此外,在一些实施方案中,偏好IL-2R β 和/或IL-2R γ 超过IL-2R α 避免了诸多IL-2副作用,如肺水肿。此外,基于IL-2的嵌合体可用于治疗自体免疫疾病,例如当所述修饰的IL-2在IL-2R β 和/或IL-2R γ 处具有拮抗性时(例如天然拮抗活性或者由于一个或多个突变所致的拮抗活性,参见例如WO2015/007520,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文)。举例来说,本发明的构建体可能有利于减弱对具有IL2受体 β 和 γ 的CD8⁺T细胞的抑制(并且因此阻抑免疫应答),而不利具有IL2受体 α 、 β 和 γ 的T_{reg}。可选地,在一些实施方案中,携带IL-2的嵌合体有利于T_{reg}的激活,并且因此有利于免疫抑制,而不利CD8⁺T细胞的激活。举例来说,这些构建体得以用于治疗将受益于免疫抑制的疾病或疾病,例如自

体免疫病症。

[1001] 在一些实施方案中,所述嵌合蛋白质具有如本文所描述的针对CD8⁺T细胞的靶向部分以及对IL-2R β 和/或IL-2R γ 具有降低的亲合力和/或活性和/或对IL-2R α 具有基本上降低或消除的亲合力和/或活性的修饰的IL-2剂。在一些实施方案中,这些构建体提供靶向性CD8⁺T细胞活性,并且一般对T_{reg}细胞无活性(或具有基本上降低的活性)。在一些实施方案中,此类构建体与野生型IL-2相比具有增强的免疫刺激效应(例如,不希望受理论束缚,通过不刺激Treg),同时消除或降低了与IL-2相关的全身毒性。

[1002] 在一个实施方案中,所述野生型IL-2具有以下氨基酸序列:

[1003] IL-2(成熟形式,野生型)(SEQ ID NO:344)

APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATE

[1004] LKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC

EYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

[1005] 在此类实施方案中,所述修饰的IL-2剂有一个或多个突变处于氨基酸L72(L72G、L72A、L72S、L72T、L72Q、L72E、L72N、L72D、L72R或L72K)、F42(F42A、F42G、F42S、F42T、F42Q、F42E、F42N、F42D、F42R或F42K)和Y45(Y45A、Y45G、Y45S、Y45T、Y45Q、Y45E、Y45N、Y45D、Y45R或Y45K)处。不希望受理论束缚,认为与野生型IL-2相比,这些修饰的IL-2剂对高亲和力IL-2受体具有降低的亲合力并且保留对中亲和力IL-2受体的亲合力。参见例如美国专利公布号2012/0244112,所述美国专利公布的全部内容以引用的方式并入本文。

[1006] 在一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂是IL-3。在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂对IL-3受体具有降低的亲合力和/或活性,所述受体是与跟共用 β (β c或CD131)亚单位配对的独特 α 链的异源二聚体。在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂对IL-3受体具有基本上降低或消除的亲合力和/或活性,所述受体是与跟共用 β (β c或CD131)亚单位配对的独特 α 链的异源二聚体。

[1007] 在一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂是IL-4。在此类实施方案中,所述修饰的信号传导剂对1型和/或2型IL-4受体具有降低的亲合力和/或活性。在此类实施方案中,所述修饰的信号传导剂对1型和/或2型IL-4受体具有基本上降低或消除的亲合力和/或活性。1型IL-4受体由具有共用 γ 链的IL-4R α 亚单位构成并且特异性地结合IL-4。2型IL-4受体包括与被称为IL-13R α 1的不同亚单位结合的IL-4R α 亚单位。在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂对2型IL-4受体具有基本上降低或消除的亲合力和/或活性。

[1008] 在一个实施方案中,所述野生型IL-4具有以下氨基酸序列:

[1009] IL-4(成熟形式,野生型)(SEQ ID NO:345)

HKCDITLQEIIKTLNSLTEQKTLCTELTVTDIFAASKNTTEKETFCRAATVLRQ

[1010] FYSHHEKDTRCLGATAQQFHRHKQLIRFLKRLDRNLWGLAGLNSCPVKEA

NQSTLENFLERLKTIMREKYSKCSS

[1011] 在此类实施方案中,所述修饰的IL-4剂有一个或多个突变处于氨基酸R121(R121A、R121D、R121E、R121F、R121H、R121I、R121K、R121N、R121P、R121T、R121W)、E122(E122F)、Y124(Y124A、Y124Q、Y124R、Y124S、Y124T)和S125(S125A)处。不希望受理论束缚,

认为这些修饰的IL-4剂维持I型受体介导的活性,但是显著降低了其它受体介导的生物学活性。参见例如美国专利号6,433,157,所述专利的全部内容以引用的方式并入本文。

[1012] 在一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂是IL-6。IL-6通过细胞表面I型细胞因子受体复合物进行信号传导,包括配体结合IL-6R链(CD126)和信号转导组分gp130。IL-6还可以结合至IL-6R的可溶形式(sIL-6R),后者是IL-6R的细胞外部分。sIL-6R/IL-6复合物可能参与神经突长出和神经元存活,并且因此可能在通过髓鞘再生进行的神经再生中非常重要。因此,在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂对IL-6R/gp130和/或sIL-6R具有降低的亲和力和/或活性。在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂对IL-6R/gp130和/或sIL-6R具有基本上降低或消除的亲和力和/或活性。

[1013] 在一个实施方案中,所述野生型IL-6具有以下氨基酸序列:

[1014] IL-6(成熟形式,野生型)(SEQ ID NO:346)

APVPPGEDSKDVAAPHRQPLTSSERIDKQIRYILDGISALRKETCNKSNMCE

SSKEALAENNLNLPKMAEKDGCQSGFNEETCLVKIITGLLEFEVYLEYLQN

[1015]

RFESSEEQARAVQMSTKVLQFLQKKAKNLDAITTPDPTTNASLTTKLQAQN

QWLQDMTTHLILRSFKEFLQSSLRALRQM

[1016] 在此类实施方案中,所述修饰的信号传导剂在氨基酸58、160、163、171或177处具有一个或多个突变。不希望受理论束缚,认为这些修饰的IL-6剂表现出降低的对IL-6R α 的结合亲和力和降低的生物学活性。参见例如WO 97/10338,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。

[1017] 在一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂是IL-10。在此类实施方案中,所述修饰的信号传导剂对IL-10受体1和IL-10受体2具有降低的亲和力和/或活性。在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂对IL-10受体1和IL-10受体2具有基本上降低或消除的亲和力和/或活性。

[1018] 在一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂是IL-11。在此类实施方案中,所述修饰的信号传导剂对IL-11R α 和/或IL-11R β 和/或gp130具有降低的亲和力和/或活性。在此类实施方案中,所述修饰的信号传导剂对IL-11R α 和/或IL-11R β 和/或gp130具有基本上降低或消除的亲和力和/或活性。

[1019] 在一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂是IL-12。在此类实施方案中,所述修饰的信号传导剂对IL-12R β 1和/或IL-12R β 2具有降低的亲和力和/或活性。在此类此实施方案中,所述修饰的信号传导剂对IL-12R β 1和/或IL-12R β 2具有基本上降低或消除的亲和力和/或活性。

[1020] 在一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂是IL-13。在此类实施方案中,所述修饰的信号传导剂对IL-4受体(IL-4R α)和IL-13R α 1具有降低的亲和力和/或活性。在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂对IL-4受体(IL-4R α)或IL-13R α 1具有基本上降低或消除的亲和力和/或活性。

[1021] 在一个实施方案中,所述野生型IL-13具有以下氨基酸序列:

[1022] IL-13(成熟形式,野生型)(SEQ ID NO:347)

SPGPVPPSTALRELIEELVNITQNNKAPLCNGSMVWSINLTAGMYCAALES

[1023] LINVSGCSAIEKTQRMLSGFCPHKVSAGQFSSLHVRDTKIEVAQFVKDLLLH
LKKLFREGRFN

[1024] 在此类实施方案中,所述修饰的IL-13剂在氨基酸13、16、17、66、69、99、102、104、105、106、107、108、109、112、113和114处具有一个或多个突变。不希望受理论束缚,认为这些修饰的IL-13剂表现出降低的生物学活性。参见例如WO 2002/018422,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。

[1025] 在一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂是IL-18。在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂对IL-18R α 和/或IL-18R β 具有降低的亲和力和/或活性。在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂对IL-18R α 和/或IL-18R β 具有基本上降低或消除的亲和力和/或活性。在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂对II型IL-18R α ,即缺乏信号传导所需的TIR结构域的IL-18R α 同种型具有基本上降低或消除的亲和力和/或活性。

[1026] 在一个实施方案中,所述野生型IL-18具有以下氨基酸序列:

[1027] IL-18(野生型)(SEQ ID NO:348)

MAAEPVEDNCINFVAMKFIDNTLYFIAEDDENLESDYFGKLESKLSVIRNLN

[1028] DQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIISMYKDSQPRGMAVTISVKC

EKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIFQRSVPGHDNKMQFESSSYE

GYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIMFTVQNEDL

[1029] 在此类实施方案中,所述修饰的IL-18剂可以在选自如W0/2015/007542中所描述的Y37-K44、R49-Q54、D59-R63、E67-C74、R80、M87-A97、N127-K129、Q139-M149、K165-K171、R183和Q190-N191的氨基酸或氨基酸区域处包含一个或多个突变,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文(编号基于人IL-18序列,Genbank登记号AAV38697,版本AAV38697.1,GI:54696650)。

[1030] 在一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂是IL-33。在此类实施方案中,所述修饰的信号传导剂对ST-2受体和IL-1RAcP具有降低的亲和力和/或活性。在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂对ST-2受体和IL-1RAcP具有基本上降低或消除的亲和力和/或活性。

[1031] 在一个实施方案中,所述野生型IL-33具有以下氨基酸序列:

MKPKMKYSTNKISTAKWKNTASKALCFKLGKSQQKAKEVCPMYFMKLRSQ

LMIKKEACYFRRETTKRPSLKTGRKHKRHLVLAACQQQSTVECFAFGISGV

QKYTRALHDSSITGISPITEYLA SLSTYNDQSITFALEDES YEIYVEDLKKDEK

[1032] KDKVLLSYYESQHPSNESGDGVDGKMLMVTLSPTKDFWLHANNKEHSVE

LHKCEKPLPDQAFFVLHNMHSNCVSFECKTDPGVFIGVDNHLALIKVDSS

ENLCTENILFKLSET (SEQ ID NO: 349)

[1033] 在此类实施方案中,所述修饰的IL-33剂可以在选自如W0/2015/007542中所描述的I113-Y122、S127-E139、E144-D157、Y163-M183、E200-Q215、L220-C227和T260-E269的氨

基酸或氨基酸区域处包含一个或多个突变,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文(编号基于人序列,Genbank登记号NP_254274,版本NP_254274.1,GI:15559209)。

[1034] 在一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂是表皮生长因子(EGF)。EGF是有效生长因子家族的成员。成员包括EGF、HB-EGF和其它,如TGF α 、两性调节蛋白、神经调节蛋白、上皮调节蛋白、 β 细胞素。EGF家族受体包括EGFR(ErbB1)、ErbB2、ErbB3和ErbB4。这些可以充当同源二聚和/或异源二聚受体亚型。不同的EGF家族成员对不同的受体亚型表现出不同的选择性。举例来说,EGF与ErbB1/ErbB1、ErbB1/ErbB2、ErbB4/ErbB2和一些其它异源二聚亚型缔合。HB-EGF具有类似的特性,但它还与ErbB4/4缔合。治疗时对正调节或负调节EGF(EGF样)生长因子信号传导相当感兴趣。举例来说,在治疗EGFR信号传导构成主要生长促进信号的各种癌症时对抑制EGFR信号传导感兴趣。可选地,在例如促进创伤愈合(急性和慢性)、治疗口腔粘膜炎(各种癌症疗法,包括但不限于放射疗法的主要副作用)时对刺激EGFR信号传导感兴趣。

[1035] 在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂对ErbB1、ErbB2、ErbB3和/或ErbB4具有降低的亲力和/或活性。此类实施方案得以用于例如治疗创伤的方法中。在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂结合至ErbB1、ErbB2、ErbB3和ErbB4中的一个或多个,并且拮抗所述受体的活性。在此类实施方案中,所述修饰的信号传导剂对ErbB1、ErbB2、ErbB3和/或ErbB4具有降低的亲力和/或活性,从而允许以减弱的方式拮抗所述受体的活性。此类实施方案得以用于例如治疗癌症。在一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂对ErbB1具有降低的亲力和/或活性。ErbB1是激酶抑制剂的治疗靶标,大部分具有副作用,这是因为它们没有很强的选择性(例如吉非替尼(gefitinib)、埃罗替尼(erlotinib)、阿法替尼(afatinib)、布加替尼(brigatinib)和埃克替尼(icotinib))。在一些实施方案中,与其它靶向EGFR受体的剂相比,减弱的拮抗性ErbB1信号传导具有更高的中靶性并且具有较少的副作用。

[1036] 在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂对ErbB1具有降低的亲力和/或活性(例如拮抗活性,例如天然拮抗活性或者由于一个或多个突变导致的拮抗活性,参见例如W0 2015/007520,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文),和/或对ErbB4或能与它相互作用的其它亚型具有基本上降低或消除的亲力和/或活性。通过经由所述靶向部分进行特异性靶向,将实现对ErbB1/ErbB1受体激活的细胞选择性抑制(拮抗,例如天然拮抗活性或者由于一个或多个突变导致的拮抗活性,参见例如W0 2015/007520,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文),而不接合其它受体亚型可能与抑制相关的副作用相关。因此,与抑制体内所有细胞类型中的EGFR活性的EGFR激酶抑制剂相反,此类构建体将提供细胞选择性(例如,由于受体扩增、过度表达等而激活EGFR信号传导的肿瘤细胞)抗EGFR(ErbB1)药物效果与减少的副作用。

[1037] 在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂对ErbB4和/或能与它相互作用的其它亚型具有降低的亲力和/或活性(例如激动性)。通过经由所述靶向部分靶向至具体的靶细胞,实现了选择性激活ErbB1信号传导(例如上皮细胞)。在一些实施方案中,此类构建体得以用于治疗创伤(促进创伤愈合),具有减少的副作用,尤其对于治疗慢性疾患和除局部施用治疗剂以外的应用(例如全身性创伤愈合)。

[1038] 在一个实施方案中,所述修饰的信号剂是胰岛素或胰岛素类似物。在一些实施方

案中,所述修饰的胰岛素或胰岛素类似物对胰岛素受体和/或IGF1或IGF2受体具有降低的亲和力和/或活性。在一些实施方案中,所述修饰的胰岛素或胰岛素类似物对胰岛素受体和/或IGF1或IGF2受体具有基本上降低或消除的亲和力和/或活性。胰岛素受体处减弱的应答允许控制糖尿病、肥胖、代谢病症等等,同时引导偏离IGF1或IGF2受体避免了促癌症作用。

[1039] 在一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂是胰岛素样生长因子-I或胰岛素样生长因子-II (IGF-1或IGF-2)。在一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂是IGF-1。在此类实施方案中,所述修饰的信号传导剂对胰岛素受体和/或IGF1受体具有降低的亲和力和/或活性。在一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂可以结合至IGF1受体并且拮抗所述受体的活性。在此类实施方案中,所述修饰的信号传导剂对IGF1受体具有降低的亲和力和/或活性,从而允许以减弱的方式拮抗所述受体的活性。在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂对胰岛素受体和/或IGF1受体具有基本上降低或消除的亲和力和/或活性。在一些实施方案中,所述修饰的信号传导剂对IGF2受体具有降低的亲和力和/或活性,从而允许以减弱的方式拮抗所述受体的活性。在一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂对胰岛素受体具有基本上降低或消除的亲和力和/或活性,并且因此不干扰胰岛素信号传导。在各个实施方案中,这适用于癌症治疗。在各个实施方案中,本发明的剂可以防止IR同种型A引起对癌症治疗的抗性。

[1040] 在一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂是EPO。在各个实施方案中,相对于本文描述的基于野生型EPO或其它EPO的剂,所述修饰的EPO剂对EPO受体 (EPOR) 受体和/或肝配蛋白受体 (EphR) 具有降低的亲和力和/或活性。在一些实施方案中,所述修饰的EPO剂对EPO受体 (EPOR) 受体和/或Eph受体 (EphR) 具有基本上降低或消除的亲和力和/或活性。说明性EPO受体包括但不限于EPOR同源二聚体或EPOR/CD131异源二聚体。EPO受体还包括 β -共用受体 (β cR)。说明性Eph受体包括但不限于EPHA1、EPHA2、EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA6、EPHA7、EPHA8、EPHA9、EPHA10、EPHB1、EPHB2、EPHB3、EPHB4、EPHB5和EPHB6。在一些实施方案中,所述修饰的EPO蛋白包含一个或多个突变,所述突变致使所述EPO蛋白对包含一种或多种不同的EPO受体或Eph受体的受体 (例如异源二聚体、异源三聚体等,包括但不限于:EPOR-EPHB4、EPOR- β cR-EPOR) 具有降低的亲和力。还提供了欧洲专利公布号2492355的受体,包括但不限于NEPOR,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。

[1041] 在一个实施方案中,所述人EPO具有以下氨基酸序列(信号肽加下划线):

MGVHECPAWLWLLLSLLSLPLGLPVLGAPPRLICDSRVLERYLLE
AKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAVE

[1042] VWQGLALLSEAVLRGQALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLT
TLLRALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGK
LKLYTGEACRTGDR (SEQ ID NO: 350)

[1043] 在一个实施方案中,所述人EPO蛋白是EPO的成熟形式(信号肽被切割掉),它是具有以下序列的166个氨基酸残基的糖蛋白:

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKV
NFYAWKRMEVGQQAVEVWQGLALLSEAVLRGQALLVNSSQPWE
[1044] PLQLHVDKAVSGLRSLTTLLRALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITA
DTFRKLFRVYSNFLRGKCLKLYTGEACRTGDR (SEQ ID NO: 351)

[1045] 预计人EPO蛋白的结构包含四螺旋束,包括螺旋A、螺旋B、螺旋C和螺旋D。在各个实施方案中,所述修饰的EPO蛋白包含位于EPO蛋白中对生物活性重要的四个区域,即氨基酸残基10-20、44-51、96-108和142-156中的一个或多个突变。在一些实施方案中,所述一个或多个突变位于残基11-15、44-51、100-108和147-151处。这些残基局限于螺旋A (Val11、Arg14和Tyr15)、螺旋C (Ser100、Arg103、Ser104和Leu108)、螺旋D (Asn147、Arg150、Gly151和Leu155) 和A/B连接环(残基42-51)。在一些实施方案中,所述修饰的EPO蛋白在氨基酸41-52之间以及氨基酸147、150、151和155的残基处包含突变。不希望受理论束缚,相信这些残基的突变对受体结合与体外生物学活性都具有实质性影响。在一些实施方案中,所述修饰的EPO蛋白在残基11、14、15、100、103、104和108处包含突变。不希望受理论束缚,相信这些残基的突变对受体结合活性具有中度影响,而且对体外生物学活性具有更大影响。说明性取代包括但不限于Val11Ser、Arg14Ala、Arg14Gln、Tyr15Ile、Pro42Asn、Thr44Ile、Lys45Asp、Val46Ala、Tyr51Phe、Ser100Glu、Ser100Thr、Arg103Ala、Ser104Ile、Ser104Ala、Leu108Lys、Asn147Lys、Arg150Ala、Gly151Ala和Leu155Ala中的一个或多个。

[1046] 在一些实施方案中,所述修饰的EPO蛋白包含影响生物活性而不影响结合的突变,例如Eliot等, Mapping of the Active Site of Recombinant Human Erythropoietin, 1997年1月15日; Blood: 89 (2) 中列出的那些突变,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。

[1047] 在一些实施方案中,所述修饰的EPO蛋白包含一个或多个突变,涉及EPO蛋白中参与受体接触的表面残基。不希望受理论束缚,相信这些表面残基的突变不太可能影响蛋白质折叠,从而保留一定的生物学活性。可以突变的说明性表面残基包括但不限于残基147和150。在说明性实施方案中,所述突变是取代,包括N147A、N147K、R150A和R150E中的一个或多个。

[1048] 在一些实施方案中,所述修饰的EPO蛋白包含在残基N59、E62、L67和L70处的一个或多个突变以及影响二硫键形成的一个或多个突变。不希望受理论束缚,相信这些突变影响折叠和/或预计处在包埋的位置上,并且因此间接地影响生物学活性。

[1049] 在一个实施方案中,所述修饰的EPO蛋白包含K20E取代,所述取代显著减少受体结合。参见Elliott等, (1997) Blood, 89: 493-502, 所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。

[1050] 可以并入本发明的嵌合EPO蛋白中的其它EPO突变公开于例如以下文献中: Elliott等, (1997) Blood, 89: 493-502, 所述文献的全部内容以引用的方式并入本文; 和 Taylor等, (2010) PEDS, 23 (4): 251-260, 所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。

[1051] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含修饰的IL-1 (例如IL-1 α 和/或IL-1 β) 作为信号传导剂。在此类实施方案中,所述嵌合蛋白质影响(并且一个靶向部分靶向) T细胞,如T辅助细胞 (例如,以便共刺激和激活) 和/或B细胞 (例如,以便成熟、增殖) 和/或NK细

胞(例如,以便激活)和/或巨噬细胞(例如,以便激活)。

[1052] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含修饰的IL-2作为信号传导剂。在此类实施方案中,所述嵌合蛋白质影响(并且一个靶向部分靶向)T细胞(例如,以便生长和分化)和/或B细胞(例如,以便生长)和/或NK细胞(例如,以便生长)和/或巨噬细胞。

[1053] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含修饰的IL-3作为信号传导剂。在此类实施方案中,所述嵌合蛋白质影响(并且一个靶向部分靶向)造血干细胞(例如,以便生长、分化和增殖)和/或骨髓祖细胞(例如,以便分化和增殖)和/或肥大细胞(例如,以便生长)。

[1054] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含修饰的IL-4作为信号传导剂。在此类实施方案中,所述嵌合蛋白质影响(并且一个靶向部分靶向)T细胞(例如,以便生长、增殖和存活)和/或B细胞(例如,以便激活、生长、分化和增殖)和/或肥大细胞(例如,以便生长)和/或巨噬细胞(例如,以便抑制激活)。

[1055] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含修饰的IL-5作为信号传导剂。在此类实施方案中,所述嵌合蛋白质影响(并且一个靶向部分靶向)嗜酸性粒细胞(例如,以便生长和分化)和/或B细胞(例如,以便分化和产生)。

[1056] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含修饰的IL-6作为信号传导剂。在此类实施方案中,所述嵌合蛋白质影响(并且一个靶向部分靶向)B细胞(例如,以便生长和分化)和/或浆细胞(例如,以便进行抗体分泌)和/或造血干细胞(例如,以便分化)和/或T细胞(例如,以便生长和分化)。

[1057] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含修饰的IL-7作为信号传导剂。在此类实施方案中,所述嵌合蛋白质影响(并且一个靶向部分靶向)T细胞(例如,以便生长和分化和存活)和/或B细胞(例如,以便生长和分化和存活)和/或NK细胞(例如,以便生长和分化和存活)。

[1058] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含修饰的IL-8作为信号传导剂。在此类实施方案中,所述嵌合蛋白质影响(并且一个靶向部分靶向)嗜中性粒细胞和/或嗜碱性粒细胞和/或B细胞和/或T细胞和/或NK细胞。

[1059] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含修饰的IL-9作为信号传导剂。在此类实施方案中,所述嵌合蛋白质影响(并且一个靶向部分靶向)T细胞和/或B细胞(例如激活)和/或肥大细胞(例如刺激)。

[1060] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含修饰的IL-10作为信号传导剂。在此类实施方案中,所述嵌合蛋白质影响(并且一个靶向部分靶向)巨噬细胞(例如,以便抑制)和/或B细胞(例如,以便激活)和/或肥大细胞(例如,以便共刺激生长)和/或Th₁细胞(例如,以便抑制)和/或Th₂细胞(例如,以便刺激)。

[1061] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含修饰的IL-12作为信号传导剂。在此类实施方案中,所述嵌合蛋白质影响(并且一个靶向部分靶向)T细胞(例如,以便分化)和/或NK细胞(例如,以便激活)。

[1062] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含修饰的IL-13作为信号传导剂。在此类实施方案中,所述嵌合蛋白质影响(并且一个靶向部分靶向)T细胞(例如Th₁和Th₂细胞;例如,以便抑制Th₁细胞)和/或B细胞(例如,以便生长和分化)和/或巨噬细胞(例如,以便抑

制)。

[1063] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含修饰的IL-14作为信号传导剂。在此类实施方案中,所述嵌合蛋白质影响(并且一个靶向部分靶向)B细胞(例如,以便进行生长和增殖)。

[1064] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含修饰的IL-15作为信号传导剂。在此类实施方案中,所述嵌合蛋白质影响(并且一个靶向部分靶向)T细胞(例如,以便生长)和/或B细胞和或NK细胞(例如,以便生长)。

[1065] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含修饰的IL-16作为信号传导剂。在此类实施方案中,所述嵌合蛋白质影响(并且一个靶向部分靶向)T细胞(例如CD4⁺T细胞;例如,以便存活)。

[1066] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含修饰的IL-18作为信号传导剂。在此类实施方案中,所述嵌合蛋白质影响(并且一个靶向部分靶向)Th₁细胞(例如,以便诱导)和/或NK细胞(例如,以便诱导IFN γ 产生)。

[1067] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含修饰的IL-21作为信号传导剂。在此类实施方案中,所述嵌合蛋白质影响(并且一个靶向部分靶向)T细胞(例如,以便激活和增殖和/或分化)和/或B细胞(例如,以便增殖和分化)和/或NK细胞和/或树突状细胞。

[1068] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含修饰的IL-27作为信号传导剂。在此类实施方案中,所述嵌合蛋白质影响(并且一个靶向部分靶向)T细胞和/或B细胞。

[1069] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含修饰的IL-32作为信号传导剂。在此类实施方案中,所述嵌合蛋白质影响(并且一个靶向部分靶向)单核细胞和/或巨噬细胞。

[1070] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含修饰的IL-33作为信号传导剂。在此类实施方案中,所述嵌合蛋白质影响(并且一个靶向部分靶向)T细胞(例如,T辅助细胞)。

[1071] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含修饰的IL-35作为信号传导剂。在此类实施方案中,所述嵌合蛋白质影响(并且一个靶向部分靶向)T细胞(例如,T辅助细胞)。

[1072] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含修饰的IL-36作为信号传导剂。在此类实施方案中,所述嵌合蛋白质影响(并且一个靶向部分靶向)T细胞和/或树突状细胞。

[1073] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含修饰的TNF- α 作为信号传导剂。在此类实施方案中,所述嵌合蛋白质影响(并且一个靶向部分靶向)巨噬细胞(例如,以便激活)。

[1074] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含修饰的TNF- β 作为信号传导剂。在此类实施方案中,所述嵌合蛋白质影响(并且一个靶向部分靶向)T细胞(例如,以便杀死)和/或B细胞(例如,以便抑制)和/或巨噬细胞(例如,以便激活)和/或嗜中性粒细胞(例如,以便激活)。

[1075] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含修饰的CD40L作为信号传导剂。在此类实施方案中,所述嵌合蛋白质影响(并且一个靶向部分靶向)B细胞(例如,以便激活)。

[1076] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含修饰的CD27L作为信号传导剂。在此类实施方案中,所述嵌合蛋白质影响(并且一个靶向部分靶向)T细胞(例如,以便增殖)。

[1077] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含修饰的CD30L作为信号传导剂。在此类实施方案中,所述嵌合蛋白质影响(并且一个靶向部分靶向)T细胞(例如,以便增殖)和/或B细胞(例如,以便增殖)。

[1078] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含修饰的4-1BBL作为信号传导剂。在此类实施方案中,所述嵌合蛋白质影响(并且一个靶向部分靶向)T细胞(例如,以便共刺激)和/或B细胞(例如,以便共刺激)。

[1079] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含修饰的TGF- β 作为信号传导剂。在此类实施方案中,所述嵌合蛋白质影响(并且一个靶向部分靶向)B细胞(例如,以便抑制生长)和/或巨噬细胞(例如,以便抑制激活)和/或嗜中性粒细胞(例如,以便激活)。

[1080] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含修饰的IFN- γ 作为信号传导剂。在此类实施方案中,所述嵌合蛋白质影响(并且一个靶向部分靶向)T细胞(例如,以便抑制Th₂生长)和/或B细胞(例如,以便分化)和/或NK细胞(例如,以便激活)和/或巨噬细胞(例如,以便激活)。

[1081] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含修饰的GM-CSF作为信号传导剂。在此类实施方案中,所述嵌合蛋白质影响(并且一个靶向部分靶向)T细胞(例如,以便抑制生长)和/或B细胞(例如,以便分化)和/或巨噬细胞(例如,以便激活和分化)和造血干细胞(例如,以便分化)和/或骨髓祖细胞(例如,以便生长和分化)。

[1082] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含修饰的G-CSF作为信号传导剂。在此类实施方案中,所述嵌合蛋白质影响(并且一个靶向部分靶向)嗜中性粒细胞(例如,以便发育和分化)。

[1083] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含修饰的EPO作为信号传导剂。在此类实施方案中,所述嵌合蛋白质影响(并且一个靶向部分靶向)造血祖细胞和/或前驱细胞和/或红细胞祖细胞和/或前驱细胞(例如BFU-E(红细胞爆式形成单位)和/或CFU-E(红细胞集落形成单位))。

[1084] 作为非限制性实例,在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有(i)针对T细胞(例如,通过靶向CD8、CD4和CD3之一来介导)的靶向部分和(ii)针对肿瘤细胞(例如通过靶向不限于检查点抑制剂,例如但不限于PD-L1或PD-L2来介导)的靶向部分,以及本文描述的修饰(例如突变)的信号传导剂中的任一种,例如,可以改变T细胞活性的修饰(例如突变)的信号传导剂,例如干扰素 α ,所述修饰(例如突变)的信号传导剂包括不限于以下突变F64A、N65A、T69A、L80A、Y85A、Y89A、R120E、R120E/K121E、K133A、R144A、M148A、R149A和L153A中的一个或多个。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有针对T细胞上的CD8的靶向部分、针对肿瘤细胞上的检查点抑制剂(例如但不限于PD-L1或PD-L2)的第二靶向部分和如本文描述的修饰(例如突变)的干扰素剂。

[1085] 作为非限制性实例,在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有(i)针对B细胞(例如,通过靶向CD20来介导)的靶向部分和(ii)针对肿瘤细胞(例如通过靶向不限于检查点抑制剂,例如但不限于PD-L1或PD-L2来介导)的靶向部分,以及本文描述的修饰(例如突变)的信号传导剂中的任一种,例如,可以改变B细胞活性的修饰(例如突变)的信号传导剂,例如干扰素 α ,所述修饰的信号传导剂包括不限于以下突变F64A、N65A、T69A、L80A、Y85A、Y89A、R120E、R120E/K121E、K133A、R144A、M148A、R149A和L153A中的一个或多个。

[1086] 作为非限制性实例,在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有(i)针对B细胞(例如,通过靶向至CD20来介导)的靶向部分和(ii)针对肿瘤细胞(例如,通过靶向至不限于检查点抑制剂,例如但不限于PD-L1或PD-L2来介导)的靶向部分,以及本文描述的修饰(例

如突变)的信号传导剂中的任一种,例如,可以改变B细胞的活性的修饰(例如突变)的信号传导剂,例如包括不限于以下突变F64A、N65A、T69A、L80A、Y85A、Y89A、R120E、R120E/K121E、K133A、R144A、M148A、R149A和L153A中的一个或多个的干扰素 α 。

[1087] 作为非限制性实例,在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有(i)针对树突状细胞(例如,通过靶向至CLEC9A、XCR1和RANK之一来介导)的靶向部分和(ii)针对肿瘤细胞(例如,通过靶向至不限于检查点抑制剂,例如但不限于PD-L1或PD-L2来介导)的靶向部分,以及本文描述的修饰(例如突变)的信号传导剂中的任一种,例如,可以改变树突状细胞的活性的修饰(例如突变)的信号传导剂,例如包括不限于以下突变F64A、N65A、T69A、L80A、Y85A、Y89A、R120E、R120E/K121E、K133A、R144A、M148A、R149A和L153A中的一个或多个的干扰素 α 。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有针对树突状细胞上的CLEC9A的靶向部分、针对肿瘤细胞上的检查点抑制剂(例如但不限于PD-L1或PD-L2)的第二靶向部分和如本文所描述的修饰(例如突变)的干扰素剂。

[1088] 作为非限制性实例,在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有(i)针对巨噬细胞(例如,通过靶向至SIRP1a来介导)的靶向部分和(ii)针对肿瘤细胞(例如,通过靶向至不限于检查点抑制剂,例如但不限于PD-L1或PD-L2来介导)的靶向部分,以及本文描述的修饰(例如突变)的信号传导剂中的任一种,例如,可以改变巨噬细胞的活性的修饰(例如突变)的信号传导剂,例如包括不限于以下突变F64A、N65A、T69A、L80A、Y85A、Y89A、R120E、R120E/K121E、K133A、R144A、M148A、R149A和L153A中的一个或多个的干扰素 α 。

[1089] 作为非限制性实例,在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有(i)针对NK细胞(例如,通过靶向至TIGIT或KIR1来介导)的靶向部分和(ii)针对肿瘤细胞(例如,通过靶向至不限于检查点抑制剂,例如但不限于PD-L1或PD-L2来介导)的靶向部分,以及本文描述的修饰(例如突变)的信号传导剂中的任一种,例如,可以改变NK细胞的活性的修饰(例如突变)的信号传导剂,例如包括不限于以下突变F64A、N65A、T69A、L80A、Y85A、Y89A、R120E、R120E/K121E、K133A、R144A、M148A、R149A和L153A中的一个或多个的干扰素 α 。

[1090] 在各个实施方案中,所述信号传导剂是毒素或有毒的酶。在一些实施方案中,所述毒素或有毒的酶来源于植物和细菌。说明性的毒素或有毒的酶包括但不限于白喉毒素、假单胞菌毒素、炭疽毒素、核糖体灭活蛋白(RIP)如蓖麻毒素和肥皂草素、蒴莲根毒素、相思子毒素、白树毒素和美洲商陆抗病毒蛋白。其它毒素包括Mathew等, (2009) Cancer Sci 100 (8):1359-65中所公开的那些,全部公开内容以引用的方式并入本文。在此类实施方案中,本发明的嵌合蛋白质可以用于以细胞类型特异性方式诱导细胞死亡。在此类实施方案中,所述毒素可以经过修饰,例如突变以降低所述毒素的亲合力和/或活性以便减弱效应,如针对本文的其它信号传导剂所描述。

[1091] 接头

[1092] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质任选地包含一个或多个接头。在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含连接所述靶向部分和所述信号传导剂的接头。在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白质包含信号传导剂内的接头(例如,在单链TNF的情况下,其可以包含两个接头以产生三聚体)。

[1093] 在一些实施方案中,提供了编码呈单个核苷酸序列形式连接至本文描述的接头中的任一个的本发明嵌合蛋白质的载体,并且可以用来制备此类嵌合蛋白质。

[1094] 在一些实施方案中,所述接头长度允许靶向部分和所述信号传导剂与其受体有效结合。举例来说,在一些实施方案中,所述接头长度允许所述靶向部分之一和所述信号传导剂与相同细胞上的受体有效结合以及另一个靶向部分与另一个细胞有效结合。本文其它部分提供了说明性的成对细胞。

[1095] 在一些实施方案中,所述接头长度至少等于所述靶向部分之一和所述信号传导剂与相同细胞上的受体的结合位点之间的最小距离。在一些实施方案中,所述接头长度是所述靶向部分之一和所述信号传导剂与相同细胞上的受体的结合位点之间的最小距离的至少两倍、或三倍、或四倍、或五倍、或十倍、或二十倍、或25倍、或50倍、或一百倍、或更多倍。

[1096] 如本文所描述,所述接头长度允许所述靶向部分之一和所述信号传导剂与相同细胞上的受体有效结合,所述结合依序进行,例如靶向部分/受体结合在信号传导剂/受体结合之前。

[1097] 在一些实施方案中,单个嵌合体中存在两个接头,每一个接头将所述信号传导剂连接至靶向部分。在各个实施方案中,所述接头的长度允许形成存在疾病细胞和效应细胞而不存在将会妨碍对任一种细胞进行调节的空间位阻的位点。

[1098] 本发明设想了使用多种接头序列。在各个实施方案中,所述接头可以来源于天然存在的多结构域蛋白质或者是如例如以下文献中描述的经验接头:Chichili等,(2013),Protein Sci.22(2):153-167;Chen等,(2013),Adv Drug Deliv Rev.65(10):1357-1369,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。在一些实施方案中,可以使用接头设计数据库和计算机程序,如以下文献中描述的那些来设计所述接头:Chen等,(2013),Adv Drug Deliv Rev.65(10):1357-1369;和Crasto等,(2000),Protein Eng.13(5):309-312,所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。在各个实施方案中,所述接头可以是功能性的。举例来说但不限于,所述接头可以发挥功能以改善本发明的嵌合蛋白质的折叠和/或稳定性,改善表达,改善药物动力学,和/或改善生物活性。

[1099] 在一些实施方案中,所述接头是多肽。在一些实施方案中,所述接头少于约100个氨基酸长。举例来说,所述接头可以少于约100、约95、约90、约85、约80、约75、约70、约65、约60、约55、约50、约45、约40、约35、约30、约25、约20、约19、约18、约17、约16、约15、约14、约13、约12、约11、约10、约9、约8、约7、约6、约5、约4、约3或约2个氨基酸长。在一些实施方案中,所述接头是多肽。在一些实施方案中,所述接头超过约100个氨基酸长。举例来说,所述接头可以超过约100、约95、约90、约85、约80、约75、约70、约65、约60、约55、约50、约45、约40、约35、约30、约25、约20、约19、约18、约17、约16、约15、约14、约13、约12、约11、约10、约9、约8、约7、约6、约5、约4、约3或约2个氨基酸长。在一些实施方案中,所述接头是柔性的。在另一个实施方案中,所述接头是刚性的。

[1100] 在一些实施方案中,一个接头将两个靶向部分彼此连接并且这个接头具有较短长度,而一个接头连接靶向部分和信号传导剂,这个接头比连接两个靶向部分的接头更长。举例来说,连接两个靶向部分的接头与连接靶向部分和信号传导剂的接头之间的氨基酸长度差异可以是约100、约95、约90、约85、约80、约75、约70、约65、约60、约55、约50、约45、约40、约35、约30、约25、约20、约19、约18、约17、约16、约15、约14、约13、约12、约11、约10、约9、约8、约7、约6、约5、约4、约3或约2个氨基酸。

[1101] 在各个实施方案中,所述接头基本上由甘氨酸和丝氨酸残基构成(例如约30%、或

约40%、或约50%、或约60%、或约70%、或约80%、或约90%、或约95%、或约97%甘氨酸和丝氨酸)。举例来说,在一些实施方案中,所述接头是 $(\text{Gly}_4\text{Ser})_n$,其中n是约1至约8,例如1、2、3、4、5、6、7或8。在一个实施方案中,所述接头序列是GGSGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 352)。其它说明性接头包括但不限于具有序列LE、GGGS (SEQ ID NO: 353)、 $(\text{GGGS})_n$ (n=1-4) (SEQ ID NO: 354)、 $(\text{Gly})_8$ (SEQ ID NO: 355)、 $(\text{Gly})_6$ (SEQ ID NO: 356)、 $(\text{EAAAK})_n$ (n=1-3) (SEQ ID NO: 357)、 $\text{A}(\text{EAAAK})_n\text{A}$ (n=2-5) (SEQ ID NO: 358)、 AEAAAKEAAKA (SEQ ID NO: 359)、 $\text{A}(\text{EAAAK})_4\text{ALEA}(\text{EAAAK})_4\text{A}$ (SEQ ID NO: 360)、 PAPAP (SEQ ID NO: 361)、 $\text{KESGSVSSEQLAQFRSLD}$ (SEQ ID NO: 362)、 EGKSSGSGSESKST (SEQ ID NO: 363)、 GSAGSAAGSGEF (SEQ ID NO: 364)和 $(\text{XP})_n$ 的接头,其中X表示任何氨基酸,例如Ala、Lys或Glu。在各个实施方案中,所述接头是GGG。

[1102] 在一些实施方案中,所述接头是抗体(例如IgG、IgA、IgD和IgE,包括子类(例如IgG1、IgG2、IgG3和IgG4,以及IgA1和IgA2))的铰链区。在各个实施方案中,所述接头是抗体(例如IgG、IgA、IgD和IgE,包括子类(例如IgG1、IgG2、IgG3和IgG4,以及IgA1和IgA2))的铰链区。IgG、IgA、IgD和IgE类抗体中发现的铰链区充当柔性间隔基,从而允许Fab部分在空间中自由移动。与恒定区相反,所述铰链结构域在结构上具有多样性,在序列和长度方面都因免疫球蛋白类别和子类而各异。举例来说,铰链区的长度和柔性因IgG子类而各异。IgG1的铰链区涵盖氨基酸216-231,而且因为它自由灵活,Fab片段可以关于其对称轴旋转并且在以两个重链间二硫桥中的第一个为中心的球体内移动。IgG2具有比IgG1短的铰链,具有12个氨基酸残基和四个二硫桥。IgG2的铰链区缺乏甘氨酸残基,相对较短,并且含有通过额外的重链间二硫桥加以稳定的刚性聚脯氨酸双螺旋。这些性质约束了IgG2分子的柔性。IgG3因其独特的延长铰链区(长达IgG1铰链的约四倍),含有62个氨基酸(包括21个脯氨酸和11个半胱氨酸),形成非柔性聚脯氨酸双螺旋而不同于其它子类。在IgG3中,Fab片段相对远离Fc片段,从而赋予所述分子以更大的柔性。IgG3中的细长铰链还负责其与其它子类相比具有较高分子量。IgG4的铰链区比IgG1的短,并且其柔性介于IgG1与IgG2的柔性之间。铰链区的柔性按降序报告为IgG3>IgG1>IgG4>IgG2。

[1103] 根据结晶学研究,免疫球蛋白铰链区可以在功能上进一步细分为三个区域:上铰链区、核心区和下铰链区。参见Shin等,1992Immunological Reviews 130:87。上铰链区包括从 C_{H1} 的羧基端至铰链中约束运动的第一个残基,一般是形成介于两个重链之间的链间二硫键的第一个半胱氨酸残基的氨基酸。上铰链区的长度与抗体的区段柔性相关。核心铰链区含有重链间二硫桥,而下铰链区接合 C_{H2} 结构域的氨基末端并且包括 C_{H2} 中的残基。同前。野生型人IgG1的核心铰链区含有序列Cys-Pro-Pro-Cys,所述序列当通过二硫键形成发生二聚时产生环状八肽,认为所述环状八肽充当枢轴,因此赋予柔性。在各个实施方案中,本发明的接头包含任何抗体(例如IgG、IgA、IgD和IgE,包括子类(例如IgG1、IgG2、IgG3和IgG4,以及IgA1和IgA2))的上铰链区、核心区和下铰链区中的一个或两个或三个。铰链区还可以含有一个或多个糖基化位点,所述糖基化位点包括众多类型的结构独特的位点以供碳水化合物附接用。举例来说,IgA1含有铰链区的17个氨基酸区段内的五个糖基化位点,从而赋予铰链区多肽对肠蛋白酶的抗性,这被视为分泌免疫球蛋白的有利性质。在各个实施方案中,本发明的接头包含一个或多个糖基化位点。在各个实施方案中,所述接头是人IgG4抗体的铰链-CH2-CH3结构域。

[1104] 在需要时,本发明的嵌合蛋白质可以连接至包含 C_H2 和 C_H3 结构域中的一个或两个和任选地铰链区的抗体Fc区。举例来说,作为单个核苷酸序列连接至Fc区的编码本发明的嵌合蛋白质的载体可用于制备此类多肽。

[1105] 在一些实施方案中,所述接头是合成的接头,如PEG。

[1106] 在各个实施方案中,所述接头可以是功能性的。举例来说但不限于,所述接头可以发挥功能以改善本发明的嵌合蛋白质的折叠和/或稳定性,改善表达,改善药物动力学,和/或改善生物活性。在另一个实例中,所述接头可以发挥功能以使所述嵌合蛋白质靶向特定的细胞类型或位置。

[1107] 嵌合蛋白质的产生

[1108] 本文描述了用于产生本发明的嵌合蛋白质的方法。举例来说,编码本发明的嵌合蛋白质的DNA序列(例如,编码所述修饰的信号传导剂和所述靶向部分和所述接头的DNA序列)可以使用本领域中已知的方法化学合成。合成DNA序列可以连接至其它适当的核苷酸序列,包括例如表达控制序列,以产生编码所期望的嵌合蛋白质的基因表达构建体。因此,在各个实施方案中,本发明提供了包含编码本发明的嵌合蛋白质的核苷酸序列的分离的核酸。

[1109] 编码本发明的嵌合蛋白质的核酸可以并入(连接)至表达载体中,由此可以通过转染、转化或转导技术而引入宿主细胞中。举例来说,可以通过反转录病毒转导将编码本发明的嵌合蛋白质的核酸引入至宿主细胞中。说明性宿主细胞是大肠杆菌细胞、中国仓鼠卵巢(CHO)细胞、人胚肾293(HEK 293)细胞、HeLa细胞、幼仓鼠肾(BHK)细胞、猴肾细胞(COS)、人肝细胞癌细胞(例如Hep G2)和骨髓瘤细胞。可以使转化的宿主细胞在允许宿主细胞表达编码本发明的嵌合蛋白质的基因的条件下生长。因此,在各个实施方案中,本发明提供了包含编码本发明的嵌合蛋白质的核酸的表达载体。在各个实施方案中,本发明额外提供了包含此类表达载体的宿主细胞。

[1110] 具体的表达和纯化条件将取决于所采用的表达系统而变化。举例来说,如果在大肠杆菌中表达基因,那么首先通过将工程化的基因置于合适的细菌启动子例如Trp或Tac和原核信号序列的下游而将它克隆至表达载体中。在另一个实例中,如果将要在真核宿主细胞,例如CHO细胞中表达工程化的基因,那么首先将它插入含有例如合适的真核启动子、分泌信号、增强子和各种内含子的表达载体中。可以使用转染、转化或转导技术将基因构建体引入至宿主细胞中。

[1111] 本发明的嵌合蛋白质可以通过使经编码所述嵌合蛋白质的表达载体转染的宿主细胞在允许表达所述蛋白质的条件下生长来产生。在表达后,可以使用本领域中众所周知的技术,例如亲和力标签如谷胱甘肽-S-转移酶(GST)和组氨酸标签或通过色谱法对所述蛋白质进行收集和纯化。

[1112] 因此,在各个实施方案中,本发明提供了一种编码本发明的嵌合蛋白质的核酸。在各个实施方案中,本发明提供了一种包含编码本发明的嵌合蛋白质的核酸的宿主细胞。

[1113] 药学上可接受的盐和赋形剂

[1114] 本文描述的嵌合蛋白质可以具有能与无机或有机酸反应的充分碱性的官能团,或能与无机或有机碱反应的羧基,以形成药学上可接受的盐。如本领域中众所周知,药学上可接受的酸加成盐是由药学上可接受的酸形成。此类盐包括例如以下文献中列出的药学上可

接受的盐:Journal of Pharmaceutical Science,66,2-19(1977);和The Handbook of Pharmaceutical Salts;Properties,Selection,and Use.P.H.Stahl和C.G.Wermuth(编),Verlag,Zurich(Switzerland)2002,所述文献以引用的方式整体并入本文。

[1115] 作为非限制性实例,药学上可接受的盐包括硫酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、丹宁酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、樟脑磺酸盐、双羟萘酸盐、苯基乙酸盐、三氟乙酸盐、丙烯酸盐、氯代苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、邻乙酰氧基苯甲酸盐、萘-2-苯甲酸盐、异丁酸盐、苯基丁酸盐、 α -羟基丁酸盐、丁炔-1,4-二甲酸盐、己炔-1,4-二甲酸盐、癸酸盐、辛酸盐、肉桂酸盐、乙醇酸盐、庚酸盐、马尿酸盐、苹果酸盐、羟基马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、烟酸盐、酞酸盐、对苯二酸盐、丙炔酸盐、丙酸盐、苯基丙酸盐、癸二酸盐、辛二酸盐、对溴代苯磺酸盐、氯代苯磺酸盐、乙基磺酸盐、2-羟乙基磺酸盐、甲基磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、萘-1,5-磺酸盐、二甲苯磺酸盐和酒石酸盐。

[1116] 术语“药学上可接受的盐”还指具有酸性官能团,如羧酸官能团的本发明组合物与碱的盐。合适的碱包括但不限于碱金属如钠、钾和锂的氢氧化物;碱土金属如钙和镁的氢氧化物;其它金属如铝和锌的氢氧化物;氨和有机胺,如未经取代或经羟基取代的单烷基胺、二烷基胺或三烷基胺、二环己基胺;三丁胺;吡啶;N-甲基,N-乙基胺;二乙基胺;三乙基胺;单(2-OH-低级烷基胺)、双(2-OH-低级烷基胺)或三(2-OH-低级烷基胺),如单(2-羟基乙基)胺、双(2-羟基乙基)胺或三(2-羟基乙基)胺、2-羟基-叔丁胺或三(羟甲基)甲胺、N,N-二-低级烷基-N-(羟基-低级烷基)-胺,如N,N-二甲基-N-(2-羟基乙基)胺或三(2-羟基乙基)胺;N-甲基-D-葡萄糖胺;和氨基酸,如精氨酸、赖氨酸等等。

[1117] 在一些实施方案中,本文描述的组合物呈药学上可接受的盐的形式。

[1118] 药物组合物和制剂

[1119] 在各个实施方案中,本发明有关于包含本文描述的嵌合蛋白质和药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。本文描述的任何药物组合物都可以作为包含药学上可接受的载体或媒剂的组合物的组分施用至受试者。此类组合物可以任选地包含适量的药学上可接受的赋形剂,以便提供用于适当施用的形式。

[1120] 在各个实施方案中,药物赋形剂可以是液体,如水和油,包括石油、动物、植物或合成来源的那些液体,如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等等。所述药物赋形剂可以是例如生理盐水、阿拉伯树胶、明胶、淀粉糊、滑石、角蛋白、胶体二氧化硅、脲等等。另外,可以使用助剂、稳定剂、增稠剂、润滑剂和着色剂。在一个实施方案中,当施用至受试者时,所述药学上可接受的赋形剂是无菌的。当本文描述的任何剂经静脉内施用时,水是可用的赋形剂。还可以采用生理盐水溶液和葡萄糖水溶液和甘油溶液作为液体赋形剂,具体来说,用于可注射溶液。合适的药物赋形剂还包括淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、大米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙烯、乙二醇、水、乙醇等等。本文描述的任何剂在需要时还可以包含微量润湿剂或乳化剂或pH值缓冲剂。合适的药物赋形剂的其它实例描述于Remington's Pharmaceutical Sciences 1447-1676(Alfonso

R.Gennaro编,第19版,1995)中,所述文献以引用的方式并入本文。

[1121] 本发明包括所描述的药物组合物(和/或其它治疗剂)的各种制剂形式。本文描述的任何发明药物组合物(和/或其它治疗剂)可以呈溶液、悬浮液、乳液、滴剂、片剂、丸剂、丹剂、胶囊剂、含有液体的胶囊剂、明胶胶囊、粉剂、持续释放制剂、栓剂、乳液、气雾剂、喷雾剂、悬浮液、冻干粉剂、冷冻悬浮液、干燥粉剂的形式或任何其它合用的形式。在一个实施方案中,所述组合物呈胶囊剂形式。在另一个实施方案中,所述组合物呈锭剂形式。在另一个实施方案中,所述药物组合物被配制呈软凝胶胶囊形式。在另一个实施方案中,所述医药组合物被配制呈明胶胶囊形式。在另一个实施方案中,所述药物组合物被配制为液体。

[1122] 在必要时,本发明的药物组合物(和/或额外的剂)还可以包括增溶剂。所述剂还可以与如本领域中已知的合适的媒剂或递送装置一起递送。本文概述的组合疗法可以在单个递送媒剂或递送装置中共同递送。

[1123] 本发明的包含本发明药物组合物(和/或额外的剂)的制剂可能适宜呈单位剂型的形式存在,并且可以通过制药领域中众所周知的任何方法来制备。此类方法一般包括使所述治疗剂与构成一种或多种辅助成分的载体缔合的步骤。典型地,所述制剂是通过使所述治疗剂均匀地并且密切地与液体载体、细粉状固体载体或二者缔合,然后在必要时将产物成形为所期望的制剂的剂型(例如湿式或干式造粒、粉末掺合物等,随后使用本领域中已知的常规方法进行制片)来制备。

[1124] 在各个实施方案中,本文描述的任何药物组合物(和/或额外的剂)根据常规程序配制为适合于本文描述的施用模式的组合物。

[1125] 施用途包括例如:口服、皮内、肌肉内、腹膜内、静脉内、皮下、鼻内、硬膜外、舌下、鼻内、脑内、叶鞘内、经皮、直肠、通过吸入或局部。施用可以是局部的或全身的。在一些实施方案中,所述施用是通过口服实现。在另一个实施方案中,所述施用是通过肠胃外注射。施用模式可以留给医师判断,并且部分取决于医学疾患的部位。在大部分情况下,施用引起本文描述的任何剂释放至血流中。

[1126] 在一个实施方案中,本文描述的嵌合蛋白质根据常规程序配制为适合于口服施用的组合物。举例来说,用于口服递送的组合物可以呈片剂、糖锭、水性或油性悬浮液、颗粒剂、粉剂、乳液、胶囊、糖浆或酏剂形式。口服施用的组合物可以包含一种或多种剂,例如甜味剂,如果糖、阿斯巴特(aspartame)或糖精;调味剂,如薄荷油、冬青油或樱桃油;著色剂;和防腐剂,以提供药学上可口的制剂。此外,在呈片剂或丸剂形式时,所述组合物可以经过包衣以延迟胃肠道中的崩解和吸收,从而在较长时间段内提供持续作用。在驱动本文描述的任何嵌合蛋白质的渗透活性剂周围的选择性渗透膜也适用于口服施用的组合物。在后面的这些平台中,来自于所述胶囊剂周围的环境的流体被驱动化合物吸入,由此膨胀从而通过孔口置换所述剂或剂组合物。与立即释放制剂的尖峰分布相反,这些递送平台可以提供本质上零阶的递送分布。时间延迟材料如单硬脂酸甘油酯或硬脂酸甘油酯也是可用的。口服组合物可以包括标准赋形剂,如甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素和碳酸镁。在一个实施方案中,所述赋形剂属于药物等级。悬浮液以及活性化合物可以含有悬浮剂,举例来说,如乙氧基化异硬脂醇、聚氧化乙烯山梨糖醇和脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、皂土、琼脂、黄芪胶等及其混合物。

[1127] 适用于肠胃外施用(例如静脉内、肌肉内、腹膜内、皮下和关节内注射和输注)的剂

型包括例如溶液、悬浮液、分散液、乳液等等。它们还可以制造呈无菌固体组合物(例如冻干组合物)形式,所述形式可以在紧邻使用前溶解或悬浮在无菌可注射介质中。它们可以含有例如本领域中已知的悬浮或分散剂。适合肠胃外施用的制剂组分包括无菌稀释剂如注射用水、生理盐水溶液、固定油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它合成溶剂;抗细菌剂如苯甲醇或对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂如EDTA;缓冲液如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐;和张力调节剂如氯化钠或葡萄糖。

[1128] 对于静脉内施用而言,合适的载体包括生理盐水、抑菌水、克列莫佛(Cremophor) ELTM(BASF, Parsippany, NJ)或磷酸盐缓冲生理盐水(PBS)。所述载体在制造和存储条件下应当是稳定的,并且应当经过防腐以免受微生物影响。所述载体可以是含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇)及其合适的混合物的溶剂或分散介质。

[1129] 本文提供的组合物可以单独或其它合适的组分组合而制成气雾剂制剂(即,“喷雾”)以便经由吸入施用。气雾剂制剂可以放入加压可接受的推进剂中,如二氯二氟甲烷、丙烷、氮气等等。

[1130] 本文描述的任何发明药物组合物(和/或额外的剂)可以通过控制释放或持续释放手段或通过本领域普通技术人员众所周知的递送装置施用。实例包括但不限于美国专利号3,845,770、3,916,899、3,536,809、3,598,123、4,008,719、5,674,533、5,059,595、5,591,767、5,120,548、5,073,543、5,639,476、5,354,556和5,733,556中所描述的那些,各美国专利以引用的方式整体并入本文。此类剂型可用于使用例如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、其它聚合物基质、凝胶、渗透膜、渗透系统、多层涂层、微粒、脂质体、微球体或其组合提供一种或多种活性成分的控制释放或持续释放,从而在变化的比例下提供所期望的释放分布。可以容易地选择本领域技术人员已知的合适的控制释放或持续释放制剂,包括本文描述的那些,以便与本文描述的剂的活性成分一起使用。本发明因此提供了适合口服施用的单个单位剂型,如但不限于适合于控制释放或持续释放的片剂、胶囊剂、囊形片和胶囊片。

[1131] 可以通过各种条件包括但不限于pH值变化、温度变化来刺激、通过适当的光的波长、酶的浓度或可用性、水的浓度或可用性或者其它生理条件或化合物来刺激活性成分的控制释放或持续释放。

[1132] 在另一个实施方案中,控制释放系统可以放在欲治疗的目标区域的附近,因此仅需要全身剂量的一部分(参见例如Goodson, Medical Applications of Controlled Release, 同上, 第2卷, 第115-138页(1984))。可以使用Langer, 1990, Science 249:1527-1533)的综述中讨论的其它控制释放系统。

[1133] 药物制剂优选地是无菌的。可以例如通过经无菌过滤膜过滤来实现灭菌。在组合物被冻干的情况下,可以在冻干和复水之前或之后进行过滤灭菌。

[1134] 施用和剂量

[1135] 应当了解,根据本发明施用的嵌合蛋白质的实际剂量将根据具体剂型和施用模式而变化。本领域技术人员可以考虑能调节嵌合蛋白质的作用的许多因素(例如体重、性别、饮食、施用时间、施用途径、排泄速率、受试者的状况、药物组合、遗传倾向和反应敏感性)。可以连续地或者以最大耐受剂量内的一个或多个离散剂量进行施用。本领域技术人员可以使用常规剂量施用测试来确定指定条件组的最佳施用速率。

[1136] 在一些实施方案中,所述嵌合蛋白质的合适的剂量在约0.01mg/kg至约10g/kg受试者体重、约0.01mg/kg至约1g/kg受试者体重、约0.01mg/kg至约100mg/kg受试者体重、约0.01mg/kg至约10mg/kg受试者体重,例如约0.01mg/kg、约0.02mg/kg、约0.03mg/kg、约0.04mg/kg、约0.05mg/kg、约0.06mg/kg、约0.07mg/kg、约0.08mg/kg、约0.09mg/kg、约0.1mg/kg、约0.2mg/kg、约0.3mg/kg、约0.4mg/kg、约0.5mg/kg、约0.6mg/kg、约0.7mg/kg、约0.8mg/kg、约0.9mg/kg、约1mg/kg、约1.1mg/kg、约1.2mg/kg、约1.3mg/kg、约1.4mg/kg、约1.5mg/kg、约1.6mg/kg、约1.7mg/kg、约1.8mg/kg、1.9mg/kg、约2mg/kg、约3mg/kg、约4mg/kg、约5mg/kg、约6mg/kg、约7mg/kg、约8mg/kg、约9mg/kg、约10mg/kg体重、约100mg/kg体重、约1g/kg体重、约10g/kg体重的范围内,包括所有值和介于其之间的范围。

[1137] 所述嵌合蛋白质的个别剂量可以呈含有例如每个单位剂型约0.01mg至约100g、约0.01mg至约75g、约0.01mg至约50g、约0.01mg至约25g、约0.01mg至约10g、约0.01mg至约7.5g、约0.01mg至约5g、约0.01mg至约2.5g、约0.01mg至约1g、约0.01mg至约100mg、约0.1mg至约100mg、约0.1mg至约90mg、约0.1mg至约80mg、约0.1mg至约70mg、约0.1mg至约60mg、约0.1mg至约50mg、约0.1mg至约40mg活性成分、约0.1mg至约30mg、约0.1mg至约20mg、约0.1mg至约10mg、约0.1mg至约5mg、约0.1mg至约3mg、约0.1mg至约1mg或每单位剂型约5mg至约80mg的单位剂型(例如,片剂或胶囊)的形式施用。举例来说,单位剂型可以是约0.01mg、约0.02mg、约0.03mg、约0.04mg、约0.05mg、约0.06mg、约0.07mg、约0.08mg、约0.09mg、约0.1mg、约0.2mg、约0.3mg、约0.4mg、约0.5mg、约0.6mg、约0.7mg、约0.8mg、约0.9mg、约1mg、约2mg、约3mg、约4mg、约5mg、约6mg、约7mg、约8mg、约9mg about 10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg、约100mg、约200mg、约500mg、约1g、约2.5g、约5g、约10g、约25g、约50g、约75g、约100g,包括所有值和介于其之间的范围。

[1138] 在一个实施方案中,所述嵌合蛋白质是以每天约0.01mg至约100g、每天约0.01mg至约75g、每天约0.01mg至约50g、每天约0.01mg至约25g、每天约0.01mg至约10g、每天约0.01mg至约7.5g、每天约0.01mg至约5g、每天约0.01mg至约2.5g、每天约0.01mg至约1g、每天约0.01mg至约100mg、每天约0.1mg至约100mg、每天约0.1mg至约95mg、每天约0.1mg至约90mg、每天约0.1mg至约85mg、每天约0.1mg至约80mg、每天约0.1mg至约75mg、每天约0.1mg至约70mg、每天约0.1mg至约65mg、每天约0.1mg至约60mg、每天约0.1mg至约55mg、每天约0.1mg至约50mg、每天约0.1mg至约45mg、每天约0.1mg至约40mg、每天约0.1mg至约35mg、每天约0.1mg至约30mg、每天约0.1mg至约25mg、每天约0.1mg至约20mg、每天约0.1mg至约15mg、每天约0.1mg至约10mg、每天约0.1mg至约5mg、每天约0.1mg至约3mg、每天约0.1mg至约1mg、或每天约5mg至约80mg的量施用。在各个实施方案中,所述嵌合蛋白质是以约0.01mg、约0.02mg、约0.03mg、约0.04mg、约0.05mg、约0.06mg、约0.07mg、约0.08mg、约0.09mg、约0.1mg、约0.2mg、约0.3mg、约0.4mg、约0.5mg、约0.6mg、约0.7mg、约0.8mg、约0.9mg、约1mg、约2mg、约3mg、约4mg、约5mg、约6mg、约7mg、约8mg、约9mg about 10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg、约100mg、约200mg、约500mg、约1g、约2.5g、约5g、约7.5g、约10g、约25g、约50g、约75g、约100g的每日剂量施用,包括所有值和介于其之间的范围。

[1139] 根据本发明的某些实施方案,包含嵌合蛋白质的药物组合物可以施用例如每天超过一次(例如每天约两次、约三次、约四次、约五次、约六次、约七次、约八次、约九次或约十次)、约每天一次、约每隔一天一次、约每第三天一次、约一周一次、约每两周一次、约每个月一次、约每两个月一次、约每三个月一次、约每六个月一次或约每年一次。

[1140] 组合疗法和其它治疗剂

[1141] 在各个实施方案中,将本发明的药物组合物与其它治疗剂联合共施用。共施用可以同时或依序进行。

[1142] 在一个实施方案中,将该其它治疗剂和本发明的嵌合蛋白质同时施用给受试者。如本文所使用,术语“同时”意指该其它治疗剂和嵌合蛋白质的施用时间间隔不超过约60分钟,如不超过约30分钟、不超过约20分钟、不超过约10分钟、不超过约5分钟或不超过约1分钟。该其它治疗剂和嵌合蛋白质的施用可以通过同时施用单一制剂(例如包含该其它治疗剂和嵌合蛋白质的制剂)或独立的制剂(例如包括该其它治疗剂的第一制剂和包括嵌合蛋白质的第二制剂)来进行。

[1143] 共施用不需要同时施用各治疗剂,只要其施用时程使得该其它治疗剂和嵌合蛋白质的药理学活性在时间上重叠,由此发挥组合治疗作用即可。举例来说,该其它治疗剂和嵌合蛋白质可以依序施用。如本文所使用,术语“依序”意指该其它治疗剂和嵌合蛋白质的施用时间间隔超过约60分钟。举例来说,依序施用该其它治疗剂与嵌合蛋白质之间的时间可以超过约60分钟、超过约2小时、超过约5小时、超过约10小时、超过约1天、超过约2天、超过约3天、间隔超过约1周、间隔超过约2周或间隔超过约一个月。最佳的施用时间将取决于代谢速率、排泄速率和/或所施用的其它治疗剂和嵌合蛋白质的药物动力学活性。可以先施用其它治疗剂或嵌合蛋白质。

[1144] 共施用也不需要相同施用途向受试者施用所述治疗剂。实际上,各治疗剂可以通过任何适当的途径,例如经肠胃外或非肠胃外施用。

[1145] 在一些实施方案中,本文所描述的嵌合蛋白质当与另一种治疗剂共施用时协同起作用。在此类实施方案中,所述嵌合蛋白质和其它治疗剂的施用剂量可以低于当各剂用于单药疗法情形时所采用的剂量。

[1146] 在一些实施方案中,本发明涉及化疗剂作为其它治疗剂。举例来说但不限于,本发明的嵌合蛋白质与化疗剂的这种组合可用于治疗癌症,如本文中其它部分所描述。化疗剂的实例包括但不限于烷化剂类,如噻替派(thiotepa)和CYTOXAN环磷酰胺;烷基磺酸酯类,如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)和哌泊舒凡(piposulfan);氮丙啶类,如苯佐替派(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、美妥替派(meturedopa)和乌瑞替派(uredopa);乙烯亚胺类和甲基蜜胺类,包括六甲密胺(altretamine)、曲他胺(triethylenemelamine)、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酰胺和三羟甲基蜜胺(trimethylolomelamine);多聚乙酰类(acetogenins)(例如布拉他辛(bullatacin)和布拉他辛酮(bullatacinone));喜树碱(camptothecin)(包括合成类似物拓扑替康(topotecan));苔藓抑素(bryostatin);海绵抑素(cally statin);CC-1065(包括其阿多来新(adozelesin)、卡折来新(carzelesin)和比折来新(bizelesin)合成类似物);念珠藻环肽类(cryptophycins)(例如,念珠藻环肽1和念珠藻环肽8);海兔抑素(dolastatin);倍癌霉素(duocarmycin)(包括合成类似物、KW-2189和CB 1-TM1);伊斯罗宾(eleutherobin);水鬼蕉碱(pancratistatin);匍枝珊瑚醇

(sarcodictyin); 海绵抑素(spongistatin); 氮芥类, 如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、萘氮芥(chlornaphazine)、胆磷酰胺(cholophosphamide)、雌莫司汀(estramustine)、异环磷酰胺(ifosfamide)、氮芥(mechlorethamine)、氮芥氧化物盐酸盐(mechlorethamine oxide hydrochloride)、美法仑(melphalan)、新恩比兴(novembichin)、苯芥胆甾醇(phenesterine)、泼尼莫司汀(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)、乌拉莫司汀(uracil mustard); 亚硝基脲类, 如卡莫司汀(carmustine)、氯脲霉素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)和雷莫斯汀(ranimustine); 抗生素类, 如烯二炔类抗生素(例如刺孢霉素(calicheamicin), 尤其是刺孢霉素 γ II 和刺孢霉素 ω II (参见例如 Agnew, Chem. Intl. Ed. Engl., 33:183-186 (1994))); 达内霉素(dynemicin), 包括达内霉素A; 双膦酸盐类, 如氯屈膦酸盐(clodronate); 埃斯波霉素(esperamicin); 以及新制癌菌素发色团(neocarzinostatin chromophore) 和相关色素蛋白烯二炔类抗生素发色团)、阿克拉霉素(aclacinomycin)、放线菌素(actinomycin)、安曲霉素(authramycin)、偶氮丝氨酸(azaserine)、博来霉素(bleomycin)、放线菌素C(cactinomycin)、卡拉比星(carabycin)、洋红霉素(caminomycin)、嗜癌素(carzinophilin)、色霉素(chromomycinis)、放线菌素D(dactinomycin)、佐柔比星(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮基-5-氧代-L-正亮氨酸、ADRIAMYCIN 多柔比星(doxorubicin) (包括吗啉代-多柔比星)、氰基吗啉代-多柔比星、2-吡咯啉基-多柔比星和脱氧多柔比星)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、伊达比星(idarubicin)、麻西罗霉素(marcellomycin)、丝裂霉素类(mitomycins) 如丝裂霉素C、霉芬酸(mycophenolic acid)、诺加霉素(nogalamycin)、橄榄霉素(olivomycin)、培洛霉素(peplomycin)、泼非霉素(potfiromycin)、嘌呤霉素(puromycin)、奎那霉素(quelamycin)、罗多比星(rodorubicin)、链黑霉素(streptonigrin)、链佐星(streptozocin)、杀结核菌素(tubercidin)、乌苯美司(ubenimex)、净司他丁(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin); 抗代谢物类, 如甲氨蝶呤(methotrexate) 和5-氟尿嘧啶(5-FU); 叶酸类似物类, 如迪诺特宁(denopterin)、甲氨蝶呤、蝶罗呤(pteropterin)、曲美沙特(trimetrexate); 嘌呤类似物类, 如氟达拉滨(fludarabine)、6-巯基嘌呤、噻咪嘌呤(thiamiprine)、硫鸟嘌呤; 嘧啶类似物类, 如环胞苷(ancitabine)、阿扎胞苷(azacitidine)、6-氮杂尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、双脱氧尿苷(dideoxyuridine)、脱氧氟尿苷(doxifluridine)、依诺他滨(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine); 雄激素类, 如卡芦睾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、环硫雄醇(epitioastanol)、美雄烷(mepitioastane)、睾内酯(testolactone); 抗肾上腺药类, 如氨鲁米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane); 叶酸补充剂, 如亚叶酸(frolic acid); 醋葡醛内酯(aceglatone); 醛磷酰胺糖苷(aldophosphamide glycoside); 氨基乙酰丙酸(aminolevulinic acid); 恩尿嘧啶(eniluracil); 安吡啶(amsacrine); 贝斯布西(bestrabucil); 比生群(bisantrene); 依达曲沙(edatraxate); 秋水仙胺(demecolcine); 地吡醌(diaziquone); 依洛尼塞(elformithine); 依利醋铵(elliptinium acetate); 埃博霉素(epothilone); 依托格鲁(etoglucid); 硝酸镓; 羟基脲; 蘑菇多糖(lentinan); 氯尼达明(lonidainine); 类美登素类(maytansinoids), 诸如美登素(maytansine) 和安丝菌素(ansamitocins); 米托胍脲(mitoguazone); 米托蒽醌

(mitoxantrone); 莫哌达醇(mopidanmol); 二胺硝吡啶(nitraerine); 喷司他汀(pentostatin); 蛋氨酸芥(phenamet); 吡柔比星(pirarubicin); 洛索蒽醌(loxoxantrone); 鬼臼酸(podophyllinic acid); 2-乙基酰肼; 丙卡巴肼(procarbazine); PSK多糖复合物(JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); 雷佐生(razoxane); 根霉素(rhizoxin); 西佐喃(sizofuran); 锗螺胺(spirogermanium); 替奴佐酸(tenuazonic acid); 三亚胺醌(triaziquone); 2,2',2''-三氯三乙胺; 单端孢霉烯(trichothecenes)(例如T-2毒素、粘液霉素A(verracurin A)、杆孢菌素A(roridin A)和蛇形菌素(anguidine)); 乌拉坦(urethan); 长春地辛(vindesine); 达卡巴嗪(dacarbazine); 甘露氮芥(mannomustine); 二溴甘露醇(mitobronitol); 二溴卫矛醇(mitolactol); 哌泊溴烷(pipobroman); 加西托星(gacytosine); 阿糖胞苷(arabinoside) ("Ara-C"); 环磷酰胺; 噻替派; 类紫杉醇类(taxoids), 例如TAXOL太平洋紫杉醇(paclitaxel) (Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)、ABRAXANE太平洋紫杉醇的不含聚氧乙烯化蓖麻油(Cremophor)的经白蛋白工程化的纳米粒子制剂(American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.)以及TAXOTERE多西他赛(doxetaxel) (Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France); 苯丁酸氮芥; GEMZAR吉西他滨(gemcitabine); 6-硫鸟嘌呤; 巯基嘌呤; 甲氨蝶呤; 铂类似物类, 如顺铂(cisplatin)、奥沙利铂(oxaliplatin)和卡铂(carboplatin); 长春碱(vinblastine); 铂; 依托泊苷(etoposide) (VP-16); 异环磷酰胺; 米托蒽醌; 长春新碱(vincristine); NAVELBINE. 长春瑞滨(vinorelbine); 诺消灵(novantrone); 替尼泊苷(teniposide); 依达曲沙; 柔红霉素(daunomycin); 氨基蝶呤(aminopterin); 希罗达(xeloda); 伊班膦酸盐(ibandronate); 伊立替康(irinotecan) (Camptosar, CPT-11) (包括伊立替康与5-FU的治疗方案)和亚叶酸(leucovorin); 拓扑异构酶抑制剂RFS 2000; 二氟甲基鸟氨酸(DMF0); 类视黄素类(retinoids), 如视黄酸(retinoic acid); 卡培他滨(capecitabine); 康普瑞汀(combretastatin); 亚叶酸(LV); 奥沙利铂(oxaliplatin), 包括奥沙利铂治疗方案(FOLF0X); 拉帕替尼(lapatinib) (Tykerb); PKC- α 、Raf、H-Ras、EGFR的抑制剂(例如埃罗替尼(erlotinib) (Tarceva)) 和VEGF-A的抑制剂, 这些抑制剂减少细胞增殖; 以及以上任一种的药学上可接受的盐、酸或衍生物。另外, 治疗方法还可以包括使用辐射。另外, 治疗方法还可以包括施用光动力疗法。

[1147] 在一些实施方案中, 本发明的双特异性嵌合体与FMS样酪氨酸激酶3配体(FLT3L)组合, 例如, 抗人Clec9a VHH/抗人PDL1 VHH/人IFN-R149A双特异性嵌合体可以与FLT3L组合。

[1148] 在一些实施方案中, 包括但不限于感染性疾病应用, 本发明涉及抗感染剂作为其它治疗剂。在一些实施方案中, 所述抗感染剂是抗病毒剂, 包括但不限于阿巴卡韦(Abacavir)、阿昔洛韦(Acyclovir)、阿德福韦(Adefovir)、安普那韦(Amprenavir)、阿扎那韦(Atazanavir)、西多福韦(Cidofovir)、达芦那韦(Darunavir)、地拉韦啉(Delavirdine)、去羟肌苷(Didanosine)、多可沙诺(Docosanol)、依非韦仑(Efavirenz)、埃替格韦(Elvitegravir)、恩曲他滨(Emtricitabine)、恩福韦地(Enfuvirtide)、依曲韦林(Etravirine)、泛昔洛韦(Famciclovir)和膦甲酸盐(Foscarnet)。在一些实施方案中, 抗感染剂是抗菌剂, 包括但不限于头孢菌素类抗生素(头孢胺苄(cephalexin)、头孢呋辛(cefuroxime)、头孢羟胺苄(cefadroxil)、头孢唑林(cefazolin)、头孢噻吩

(cephalothin)、头孢克洛(cefaclor)、头孢孟多(cefamandole)、头孢西丁(cefodoxitin)、头孢丙烯(cefprozil)和头孢托罗酯(ceftobiprole));氟喹诺酮类抗生素(fluoroquinolone antibiotics)(环丙沙星(cipro)、左氟沙星(Levaquin)、氧氟沙星(floxin)、加替沙星(tequin)、莫西沙星(avelox)和诺氟沙星(norflox));四环素类抗生素(四环素、米诺环素(minocycline)、羟四环素(oxytetracycline)和去氧环素(doxycycline));青霉素类抗生素(阿莫西林(amoxicillin)、胺苄西林(ampicillin)、青霉素V、双氯西林(dicloxacillin)、羧苄西林(carbenicillin)、万古霉素(vancomycin)和甲氧西林(methicillin));单酰胺环类抗生素(胺曲南(aztreonam));以及碳青霉烯类抗生素(厄他培南(ertapenem)、多尼培南(doripenem)、亚胺培南(imipenem)/西司他丁(cilastatin)和美罗培南(meropenem))。在一些实施方案中,抗感染剂包括抗疟药(例如氯喹(chloroquine)、奎宁(quinine)、甲氟喹(mefloquine)、伯胺喹(primaquine)、去氧环素(doxycycline)、蒿甲醚(artemether)/苯芴醇(lumefantrine)、阿托伐醌(atovaquone)/氯胍(proguanil)和磺胺多辛(sulfadoxine)/乙胺嘧啶(pyrimethamine)、甲硝唑(metronidazole)、替硝唑(tinidazole)、伊维菌素(ivermectin)、双羟萘酸噻嘧啶(pyrantel pamoate)和阿苯达唑(albendazole)。

[1149] 在一些实施方案中,包括但不限于自体免疫应用,该其它治疗剂是免疫抑制剂。在一些实施方案中,该免疫抑制剂是消炎剂,如类固醇类消炎剂或非类固醇类消炎剂(NSAID)。类固醇,特别是肾上腺皮质类固醇和其合成类似物在本领域中是众所周知的。可用于本发明中的皮质类固醇的实例包括但不限于羟基曲安西龙

(hydroxyltriamcinolone)、 α -甲基地塞米松(alpha-methyl dexamethasone)、 β -甲基地塞米松、二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)、苯甲酸倍他米松(betamethasone benzoate)、二丙酸倍他米松、戊酸倍他米松、戊酸氯倍他索(clobetasol valerate)、地奈德(desonide)、去羟米松(desoxymethasone)、地塞米松(dexamethasone)、二乙酸二氟拉松(diflorasone diacetate)、戊酸二氟可龙(diflucortolone valerate)、氟氢缩松(fludrenolone)、氟氯奈德(fluclorolone acetonide)、特戊酸氟美松(flumethasone pivalate)、氟轻松(flucosinolone acetonide)、醋酸氟轻松(flucocinonide)、氟可丁酯(flucortine butylester)、氟可龙(flucocortolone)、醋酸氟泼尼定(fluprednidene/fluprednylidene)、氟氢缩松(flurandrenolone)、哈西奈德(halcinonide)、醋酸氢化可的松(hydrocortisone acetate)、丁酸氢化可的松(hydrocortisone butyrate)、甲泼尼龙(methylprednisolone)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、可的松(cortisone)、可托多松(cortodoxone)、醋酸氟轻松、氟氢可的松(fludrocortisone)、二醋酸二氟拉松(difluorosone diacetate)、丙酮化氟雄诺龙(fluradrenolone acetonide)、甲羟松(medrysone)、安西缩松(amcinafel)、安西非特(amcinafide)、倍他米松和其相应酯、氯泼尼松(chloroprednisone)、氯可托龙(clocortelone)、克西诺龙(clescinalone)、二氯松(dichlorisone)、二氟泼尼酯(difluprednate)、氟氯奈德(fluclorolonide)、氟尼缩松(flunisolidine)、氟米龙(flucromethalone)、氟培龙(fluperolone)、氟泼尼龙(fluprednisolone)、氢化可的松(hydrocortisone)、甲泼尼松(meprednisone)、帕拉米松(paramethasone)、泼尼松龙(prednisolone)、泼尼松(prednisone)、二丙酸倍他米松。可以用于本发明中的(NSAIDs)包括但不限于水杨酸、乙酰水杨酸、水杨酸甲酯、乙二醇水杨酸

酯、水杨酰胺、苯甲基-2,5-二乙酰氧基苯甲酸、布洛芬(ibuprofen)、舒林酸(fulindac)、萘普生(naproxen)、酮洛芬(ketoprofen)、依托芬那酯(etofenamate)、保泰松(phenylbutazone)和吲哚美辛(indomethacin)。在一些实施方案中,免疫抑制剂可以是细胞抑制剂,如烷化剂类、抗代谢物类(例如硫唑嘌呤、甲氨蝶呤)、细胞毒性抗生素类、抗体类(例如巴利昔单抗(basiliximab)、达克珠单抗(daclizumab)和莫罗单抗(muromonab))、抗免疫亲和素类(anti-immunophilins)(例如环孢素(cyclosporine)、他克莫司(tacrolimus)、西罗莫司(sirolimus))、干扰素类、阿片类(opioids)、TNF结合蛋白、霉酚酸酯类(mycophenolates)以及小生物剂(例如芬戈莫德(fingolimod)、多球壳素(myriocin))。其它消炎剂描述于例如美国专利号4,537,776中,所述文献的完整内容以引用的方式并入本文。

[1150] 在一些实施方案中,本发明有关于作为额外治疗剂用于治疗肥胖的各种剂。用于治疗肥胖的说明性剂包括但不限于奥利司他(orlistat)(例如ALL1、XENICAL)、氯卡色林(loracaserin)(例如BELVIQ)、苯丁胺(phentermine)-托吡酯(topiramate)(例如QSYMIA)、西布曲明(sibutramme)(例如REDUCTIL或MERJIDIA)、利莫那班(rimonabant)(ACOMPLLA)、艾塞那肽(例如BYETTA)、普兰林肽(pramlintide)(例如SYMLIN)苯丁胺、苄非他明(benzphetamine)、二乙胺苯酮(diethylpropion)、苯甲曲秦(phendimetrazme)、安非他酮(bupropion)和二甲双胍(metformin)。干扰身体吸收食物中的特殊营养的能力的剂在所述额外的剂中,例如奥利司他(例如ALU、XENICAL)、葡甘露聚糖和瓜耳豆胶。抑制食欲的剂也在所述额外的剂中,例如儿茶酚胺类及其衍生物(如芬特明(phentemine)和其它基于安非他明的药物)、各种抗抑郁剂和情绪稳定剂(例如安非他酮和托吡酯)、减食欲剂(例如dexedrine、地高辛(digoxin))。增加身体代谢的剂也在所述额外的剂中。

[1151] 在一些实施方案中,其它治疗剂可以选自食欲抑制剂、神经递质再摄取抑制剂、多巴胺能激动剂、血清素能激动剂、GABA能信号传导调节剂、抗惊厥剂、抗抑郁剂、单胺氧化酶抑制剂、P物质(NK1)受体拮抗剂、黑皮质素受体激动剂和拮抗剂、脂肪酶抑制剂、脂肪吸收抑制剂、能量摄取或代谢调控剂、骆驼受体调节剂、用于治疗成瘾的剂、用于治疗代谢综合征的剂、过氧化物酶体增殖物激活型受体(PPAR)调节剂;二肽基肽酶4(DPP-4)拮抗剂、用于治疗心血管疾病的剂、用于治疗甘油三酯水平升高的剂、用于治疗低HDL的剂、用于治疗高胆固醇血症的剂和用于治疗高血压的剂。一些用于治疗心血管疾病的剂包括他汀类药物(例如洛伐他汀(lovastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、瑞舒伐他汀(rosuvastatin)、辛伐他汀(simvastatin)和帕伐他汀(pravastatin))和 ω -3剂(例如LOVAZA、EPANQVA、VASCEPA、酯化 ω -3,一般有鱼油、磷虾油、海藻油)。在一些实施方案中,额外的剂可以选自安非他明、苯并二氮平、磺酰脲、美格替奈(meglitinide)、噻唑烷二酮、双胍、 β -阻断剂、XCE抑制剂、利尿剂、硝酸盐、钙离子通道阻断剂、芬特明、西布曲明、洛卡色林、西替利司他(cetilistat)、利莫那班、泰伦那班(taranabant)、托吡酯、加巴喷丁(gabapentin)、丙戊酸(valproate)、维加巴因(vigabatrin)、安非他酮、噻加宾(tiagabine)、舍曲林(sertraline)、费洛克汀(flouxetine)、曲唑酮(trazodone)、唑尼沙胺(zonisamide)、哌醋甲(methylphenidate)、伐伦克林(varenicline)、那曲酮(naltrexone)、二乙胺苯酮、苯甲曲秦、雷帕格奈德(repaglinide)、那格列奈(nateglinide)、格列美脲(glimepiride)、二甲双胍、吡格列酮(pioglitazone)、罗格列酮

(rosiglitazone)和西他列汀(sitagliptin)。

[1152] 在一些实施方案中,本发明有关于作为额外治疗剂用于治疗糖尿病的剂。说明性抗糖尿病剂包括但不限于磺酰脲(例如DYMELOR(醋磺环己脲)、DIABINESE(氯磺丙脲)、ORINASE(甲磺丁脲)和TOLINASE(甲磺氮卓脲)、GLUCOTROL(格列甲脲)、GLUCOTROL XL(延长释放)、DIABETA(格列本脲)、MICRONASE(格列本脲)、GLYNASE PRESTAB(格列本脲)和AMARYL(格列美脲));双胍(例如二甲双胍(GLUCOPHAGE、GLUCOPHAGE XR、RIOMET、FORTAMET和GLUMETZA));噻唑烷二酮(例如ACTOS(吡格列酮)和AVANDIA(罗格列酮)); α -葡萄糖苷酶抑制剂(例如PRECOSE(阿卡波糖)和GLYSET(米格列醇));美格替奈(例如PRANDIN(瑞格列奈)和STARLIX(那格列奈));二肽基肽酶IV(DPP-IV)抑制剂(例如JANUVIA(西他列汀)、NESINA(阿格列汀)、ONGLYZA(沙格列汀)和TRADJENTA(利格列汀));钠-葡萄糖共转运蛋白2(SGLT2)抑制剂(例如INVOKANA(卡格列净));和组合药丸(例如组合了格列本脲(磺酰脲)和二甲双胍的GLUCOVANCE、组合了格列甲脲(磺酰脲)和二甲双胍的METAGLIP以及在一个药丸中使用二甲双胍与罗格列酮(AVANDIA)的AVANDAMET、KAZANO(阿格列酮和二甲双胍)、OSEN(阿格列汀加吡格列酮)、METFORMIN口服剂、ACTOS口服剂、BYETTA皮下剂、JANUVIA口服剂、WELCHOL口服剂、JANUMET口服剂、格列甲脲口服剂、格列美脲口服剂、GLUCOPHAGE口服剂、LANTUS皮下剂、格列本脲口服剂、ONGLYZA口服剂、AMARYL口服剂、LANTUS SOLOSTAR皮下剂、BYDUREON皮下剂、LEVEMIR FLEXPEN皮下剂、ACTOPLUS MET口服剂、GLUMETZA口服剂、TRADJENTA口服剂、溴麦角环肽口服剂、KOMBIGLYZE XR口服剂、INVOKANA口服剂、PRANDIN口服剂、LEVEMIR皮下剂、PARLODEL口服剂、吡格列酮口服剂、NOVOLOG皮下剂、NOVOLOG FLEXPEN皮下剂、VICTOZA 2-PAK皮下剂、HUMALOG皮下剂、STARLIX口服剂、FORTAMET口服剂、GLUCOVANCE口服剂、GLUCOPHAGE XR口服剂、NOVOLOG Mix 70-30FLEXPEN皮下剂、GLYBURIDE-METFORMIN口服剂、阿卡波糖口服剂、SYMLINPEN 60皮下剂、GLUCOTROL XL口服剂、NOVOLIN R注射剂、GLUCOTROL口服剂、DUETACT口服剂、西他列汀口服剂、SYMLINPEN 120皮下剂、HUMALOG KWIKPEN皮下剂、JANUMET XR口服剂、GLIPIZIDE-METFORMIN口服剂、CYCLOSET口服剂、HUMALOG MIX 75-25皮下剂、那格列奈口服剂、HUMALOG Mix 75-25KWIKPEN皮下剂、HUMULIN 70/30皮下剂、PRECOSE口服剂、APIDRA皮下剂、Humulin R注射剂、Jentadueto口服剂、Victoza 3-Pak皮下剂、Novolin 70/30皮下剂、NOVOLIN N皮下剂、地特胰岛素皮下剂、微粒化格列本脲口服剂、GLYNASE口服剂、HUMULIN N皮下剂、甘精胰岛素皮下剂、RIOMET口服剂、吡格列酮-二甲双胍口服剂、APIDRA SOLOSTAR皮下剂、赖脯胰岛素皮下剂、GLYSET口服剂、HUMULIN 70/30Pen皮下剂、考来维仑口服剂、西他列汀-二甲双胍口服剂、DIABETA口服剂、常规人胰岛素注射剂、HUMULIN N Pen皮下剂、艾塞那肽皮下剂、HUMALOG Mix 50-50KWIKPEN皮下剂、利拉鲁肽皮下剂、KAZANO口服剂、瑞格列奈口服剂、氯磺丙脲口服剂、门冬胰岛素皮下剂、NOVOLOG Mix 70-30皮下剂、HUMALOG Mix 50-50皮下剂、沙格列汀口服剂、ACTOPLUS Met XR口服剂、米格列醇口服剂、NPH重组人胰岛素皮下剂、NPH胰岛素和常规人胰岛素皮下剂、甲磺氮卓脲口服剂、米非司酮口服剂、门冬胰岛素鱼精蛋白门冬胰岛素皮下剂、瑞格列奈-二甲双胍口服剂、沙格列汀-二甲双胍口服剂、利格列汀-二甲双胍口服剂、NESINA口服剂、OSEN(口服剂、甲磺丁脲口服剂、赖脯胰岛素赖脯鱼精蛋白皮下剂、普兰林肽皮下剂、谷赖胰岛素皮下剂、吡格列酮-格列美脲口服剂、PRANDIMET口服剂、NOVOLOG PenFill皮下剂、利格列汀口服剂、艾塞那肽微球体皮下剂、KORLYM口服剂、阿格列汀口服

剂、阿格列汀-吡格列酮口服剂、阿格列汀-二甲双胍口服剂、卡格列净口服剂、赖脯胰岛素(HUMALOG);门冬胰岛素(NOVOLOG);谷赖胰岛素(APIORA);Regular(NOVOLIN R或HUMULIN R);NPH(NOVOLIN N或HUMULIN N);甘精胰岛素(LANTUS);地特胰岛素(LEVEMIR);HUMULIN或NOVOLIN 70/30;和NOVOLOG Mix 70/30HUMALOG Mix 75/25或50/50。

[1153] 在一些实施方案中,本发明涉及利用输血的组合疗法。举例来说,本发明的组合物可以补充输血。在一些实施方案中,本发明涉及利用补铁的组合法。

[1154] 在一些实施方案中,本发明涉及利用一种或多种基于EPO的剂的组合疗法。举例来说,本发明的组合物可以用作其它基于EPO的剂的佐剂。在一些实施方案中,本发明的组合物用作其它基于EPO的剂的维持疗法。其它基于EPO的剂包括以下:红细胞生成素 α ,包括但不限于DARBEPOETIN (ARANESP)、EPOCEPT (LUPIN PHARMA)、NANOKINE (NANOGEN PHARMACEUTICAL)、EPOFIT (INTAS PHARMA)、EPOGEN (AMGEN)、EPOGIN、EPREX (JANSSEN-CILAG)、BINOCRIT (SANDOZ)、PROCRIT;红细胞生成素 β ,包括但不限于NEORECORMON (HOFFMANN-LA ROCHE)、RECORMON、甲氧基聚乙二醇-红细胞生成素 β (MIRCERA, ROCHE);红细胞生成素 δ ,包括但不限于DYNEPO (红血球生成刺激蛋白, SHIRE PLC);红细胞生成素 ω ,包括但不限于EPOMAX;红细胞生成素 ξ ,包括但不限于SILAPO (STADA) 和RETACRIT (HOSPIRA) 和其它EPO,包括但不限于EPOCEPT (LUPINPHARMACEUTICALS)、EPOTRUST (PANACEA BIOTEC LTD)、ERYPRO SAFE (BIOCON LTD.)、REPOITIN (SERUM INSTITUTE OF INDIALIMITED)、VINTOR (EMCURE PHARMACEUTICALS)、EPOFIT (INTAS PHARMA)、ERYKINE (INTAS BIOPHARMACEUTICA)、WEPOX (WOCKHARDT BIOTECH)、ESPOGEN (LG LIFE SCIENCES)、RELIPOIETIN (RELIANCE LIFE SCIENCES)、SHANPOIETIN (SHANTHA BIOTECHNICS LTD)、ZYROP (CADILA HEALTHCARE LTD.)、EPIAO (RHUEPO) (SHENYANG SUNSHINE PHARMACEUTICAL CO.LTD)、CINNAPOIETIN (CINNAGEN)。

[1155] 在一些实施方案中,本发明涉及利用一种或多种免疫调节剂,例如但不限于调节免疫检查点的剂的组合疗法。在各个实施方案中,该免疫调节剂靶向PD-1、PD-L1和PD-L2中的一种或多种。在各个实施方案中,该免疫调节剂是PD-1抑制剂。在各个实施方案中,该免疫调节剂是对PD-1、PD-L1和PD-L2中的一种或多种具有特异性的抗体。举例来说,在一些实施方案中,该免疫调节剂是抗体,诸如但不限于,纳武单抗(nivolumab) (ONO-4538/BMS-936558、MDX1106、OPDIVO, BRISTOL MYERS SQUIBB)、派姆单抗(pembrolizumab) (KEYTRUDA, MERCK)、皮地利珠单抗(CT-011, CURE TECH)、MK-3475 (MERCK)、BMS 936559 (BRISTOL MYERS SQUIBB)、MPDL3280A (ROCHE)。在一些实施方案中,该免疫调节剂靶向CD137或CD137L中的一种或多种。在各个实施方案中,该免疫调节剂是对CD137或CD137L中的一种或多种具有特异性的抗体。举例来说,在一些实施方案中,该免疫调节剂是抗体,诸如但不限于乌瑞鲁单抗(urelumab) (又称为BMS-663513和抗4-1BB抗体)。在一些实施方案中,将本发明的嵌合蛋白质与乌瑞鲁单抗(任选地与纳武单抗、利丽单抗(lirilumab)和乌瑞鲁单抗中的一种或多种)组合以治疗实体肿瘤和/或B细胞非霍奇金氏淋巴瘤和/或头颈癌和/或多发性骨髓瘤。在一些实施方案中,该免疫调节剂是靶向以下一种或多种的剂:CTLA-4、AP2M1、CD80、CD86、SHP-2和PPP2R5A。在各个实施方案中,该免疫调节剂是对以下一种或多种具有特异性的抗体:CTLA-4、AP2M1、CD80、CD86、SHP-2和PPP2R5A。举例来说,在一些实施方案中,该免疫调节剂是抗体,诸如但不限于,伊匹单抗(ipilimumab) (MDX-010、MDX-101, Yervoy, BMS) 和/或曲

美目单抗(tremelimumab) (Pfizer)。在一些实施方案中,将本发明的嵌合蛋白质与伊匹单抗(任选地与巴维昔单抗(bavituximab))组合以治疗黑素瘤、前列腺癌和肺癌中的一种或多种。在各个实施方案中,所述免疫调节剂靶向CD20。在各个实施方案中,该免疫调节剂是对CD20具有特异性的抗体。举例来说,在一些实施方案中,该免疫调节剂是抗体,诸如但不限于,奥法木单抗(Ofatumumab) (GENMAB)、奥滨尤妥珠单抗(obinutuzumab) (GAZYVA)、AME-133v (APPLIED MOLECULAR EVOLUTION)、奥瑞珠单抗(Ocrelizumab) (GENENTECH)、TRU-015 (TRUBION/EMERGENT)、维妥珠单抗(veltuzumab) (IMMU-106)。

[1156] 在一些实施方案中,本发明涉及利用WO 2013/10779、WO 2015/007536、WO 2015/007520、WO 2015/007542和WO 2015/007903中所描述的一种或多种嵌合剂的组合疗法,所述文献的全部内容以引用的方式整体并入本文。

[1157] 在一些实施方案中,本文所描述的嵌合蛋白质包括经过修饰的衍生物,即通过将任何类型的分子共价附接至该组合物以使得共价附接不会妨碍该组合物的活性。举例来说但不限于,衍生物包括通过特别是糖基化、脂化、乙酰化、聚乙二醇化、磷酸化、酰胺化、利用已知的保护基团/阻断基团衍生化、蛋白水解裂解、连接至细胞配体或其它蛋白质等进行修饰的组合物。可以利用已知技术,包括但不限于特异性化学裂解、乙酰化、甲酰化、衣霉素(tunicamycin)的代谢合成等进行多种化学修饰中的任一种。

[1158] 在其它实施方案中,本文所描述的嵌合蛋白质还包含细胞毒性剂,在说明性实施方案中,该细胞毒性剂包含毒素、化疗剂、放射性同位素以及引起细胞凋亡或细胞死亡的剂。此类剂可以与本文所描述的组合物缀合。

[1159] 因此,本文所描述的嵌合蛋白质可以经历翻译后修饰以添加效应子部分,如化学接头;可检测部分,如荧光染料、酶、底物、生物发光材料、放射性材料和化学发光部分;或功能性部分,如链霉亲和素、抗生物素蛋白、生物素、细胞毒素、细胞毒性剂和放射性材料。

[1160] 说明性细胞毒性剂包括但不限于甲氨蝶呤、氨基蝶呤、6-巯基嘌呤、6-巯鸟嘌呤、阿糖胞苷、5-氟尿嘧啶、达卡巴嗪;烷化剂类,如氮芥、噻替派、苯丁酸氮芥、美法仑、卡莫司汀(BSNU)、丝裂霉素C、洛莫司汀(CCNU)、1-甲基亚硝基脲、环磷酰胺、氮芥、白消安、二溴甘露醇、链佐星(streptozotocin)、丝裂霉素C、顺-二氯二胺铂(II) (DDP)、顺铂和卡铂(伯尔定(paraplatin));蒽环霉素类包括柔比星(先前的道诺霉素(daunomycin))、多柔比星(阿霉素(adriamycin))、地托比星(detorubicin)、卡米诺霉素(carminomycin)、伊达比星、表柔比星、米托蒽醌和比生群;抗生素类包括放线菌素D(dactinomycin/actinomycin D)、博来霉素、刺孢霉素、光辉霉素(mithramycin)和安曲霉素(anthracycline) (AMC);以及抗有丝分裂剂,如长春生物碱类(vinca alkaloids)、长春新碱(vincristine)和长春花碱(vinblastine)。其它细胞毒性剂包括太平洋紫杉醇(紫杉醇)、蓖麻毒素、假单胞菌外毒素、吉西他滨、细胞松弛素B、短杆菌肽D、溴乙锭、依米丁(emetine)、依托泊苷、替尼泊苷、秋水仙素(colchicine)、二羟基蒽二酮、1-脱氢睾酮、糖皮质激素、普鲁卡因(procaine)、丁卡因(tetracaine)、利多卡因(lidocaine)、普萘洛尔(propranolol)、嘌呤霉素(puromycin)、丙卡巴肼、羟基脲、天冬酰胺酶、皮质类固醇、米托坦(0,P'-(DDD))、干扰素,以及这些细胞毒性剂的混合物。

[1161] 其它细胞毒性剂包括但不限于,化疗剂,如卡铂、顺铂、太平洋紫杉醇、吉西他滨、刺孢霉素、多柔比星、5-氟尿嘧啶、丝裂霉素C、放线菌素D、环磷酰胺、长春新碱、博来霉素、

VEGF拮抗剂、EGFR拮抗剂、铂类、紫杉醇类、伊立替康、5-氟尿嘧啶、吉西他滨、亚叶酸、类固醇类、环磷酰胺、美法仑、长春生物碱类(例如长春碱、长春新碱、长春地辛和长春瑞滨)、莫司汀类(mustines)、酪氨酸激酶抑制剂、放射疗法、性激素拮抗剂、选择性雄激素受体调节剂、选择性雌激素受体调节剂、PDGF拮抗剂、TNF拮抗剂、IL-1拮抗剂、白介素(例如IL-12或IL-2)、IL-12R拮抗剂、毒素缀合的单克隆抗体、肿瘤抗原特异性单克隆抗体、爱必妥(Erbix)、阿瓦斯丁(Avastin)、帕妥珠单抗(Pertuzumab)、抗CD20抗体、美罗华(Rituxan)、奥瑞珠单抗(ocrelizumab)、奥法木单抗(ofatumumab)、DXL625、HERCEPTIN®或其任何组合。来自植物和细菌的有毒酶,如蓖麻毒素、白喉毒素和假单胞菌毒素可以与这些治疗剂(例如抗体)缀合以产生细胞类型特异性杀伤试剂(Youle等, Proc.Nat'l Acad.Sci.USA 77:5483(1980);Gilliland等, Proc.Nat'l Acad.Sci.USA 77:4539(1980);Krolick等, Proc.Nat'l Acad.Sci.USA 77:5419(1980))。

[1162] 其它细胞毒性剂包括如Goldenberg在美国专利号6,653,104中所描述的细胞毒性核糖核酸酶。本发明的实施方案还涉及放射免疫缀合物,其中在使用或不使用复合物形成剂的情况下,发射 α 或 β 粒子的放射性核种稳定偶合至嵌合蛋白质。此类放射性核种包括 β -发射体,如磷-32、钷-47、铜-67、镓-67、钇-88、钇-90、碘-125、碘-131、钷-153、镱-177、铈-186或铈-188;和 α -发射体,如砒-211、铅-212、铋-212、铋-213或钋-225。

[1163] 说明性可检测部分还包括但不限于辣根过氧化酶、乙酰胆碱酯酶、碱性磷酸酶、 β -半乳糖苷酶和荧光素酶。其它说明性荧光材料包括但不限于罗丹明(rhodamine)、荧光素、异硫氰酸荧光素、伞形酮、二氯三嗪基胺、藻红蛋白和丹磺酰氯。其它说明性化学发光部分包括但不限于鲁米诺(luminol)。其它说明性生物发光材料包括但不限于荧光素和水母素(aequorin)。其它说明性放射性材料包括但不限于碘-125、碳-14、硫-35、氚和磷-32。

[1164] 治疗方法

[1165] 本文所描述的方法和组合物可应用于治疗各种疾病和病症,包括但不限于癌症、感染、免疫病症、贫血、自体免疫疾病、心血管疾病、创伤愈合、局部缺血相关疾病、神经退化性疾病、代谢疾病以及众多其它疾病和病症。

[1166] 另外,任何本发明的剂都可以用于治疗各种疾病和病症,或制造用于治疗各种疾病和病症的药物,包括但不限于癌症、感染、免疫病症、炎症性疾病或疾患,以及自体免疫疾病。

[1167] 在一些实施方案中,本发明涉及一种或多种以下疾病的治疗或患有的一种或多种以下疾病的患者:癌症、心力衰竭、自体免疫疾病、镰状细胞病、地中海贫血、失血、输血反应、糖尿病、维生素B12缺乏症、胶原蛋白血管病、舒瓦克曼综合征(Shwachman syndrome)、血小板减少性紫癜、乳糜泻、内分泌缺乏状态如甲状腺功能减退或爱迪生氏病(Addison's disease)、自体免疫疾病如克罗恩氏病(Crohn's Disease)、全身性红斑狼疮、类风湿性关节炎或青少年类风湿性关节炎、溃疡性结肠炎免疫病症如嗜酸性筋膜炎、低免疫球蛋白血症或胸腺瘤/胸腺癌、移植物对抗宿主疾病、白血病前期、非血液综合征(例如唐氏综合征(Down's)、杜波维茨综合征(Dubowitz)、塞克尔综合征(Seckel)、费尔蒂综合征(Felty syndrome)、溶血性尿毒症综合征、脊髓发育不良综合征、夜间阵发性血红蛋白尿症、骨髓纤维瘤、全血细胞减少症、纯红细胞再生障碍、舍亨二氏紫癜(Schoenlein-Henoch purpura)、疟疾、蛋白质饥饿、月经过多、系统性硬化、肝硬化、代谢减退状态和充血性心力衰竭。

[1168] 在一些实施方案中,本发明涉及治疗患癌患者的治疗或患癌患者。如本文所使用,癌症是指可能干扰身体器官和系统的正常功能的任何不受控制的细胞生长,并且包括原发性和转移性肿瘤两种。原发性肿瘤或癌症从其原始位置迁移并且种在重要器官可以通过受影响器官的功能减退而最终导致受试者死亡。转移是由于癌细胞从原发性肿瘤播散至身体其它部分而在远离原发性肿瘤位置出现的一个癌细胞或一组癌细胞。转移最终可能导致受试者死亡。举例来说,癌症可以包括良性和恶性癌症、息肉、增生以及休眠肿瘤或微转移。

[1169] 可以治疗的说明性癌症包括但不限于癌瘤(例如各种亚型,包括例如腺癌、基底细胞癌、鳞状细胞癌和移行细胞癌)、肉瘤(包括例如骨肉瘤和软组织肉瘤)、白血病(包括例如急性骨髓性、急性成淋巴细胞性、慢性骨髓性、慢性淋巴细胞性和毛细胞性白血病)、淋巴瘤和骨髓瘤(包括例如霍奇金氏和非霍奇金氏淋巴瘤、轻链、非分泌性、MGUS和浆细胞瘤)和中枢神经系统癌(包括例如脑癌(例如神经胶质瘤(例如星形细胞瘤、寡枝神经胶质瘤和室管膜瘤))、脑膜瘤、垂体腺瘤和神经瘤,以及脊髓肿瘤(例如脑膜瘤和纤维神经瘤))。

[1170] 可以治疗的说明性癌症包括但不限于基底细胞癌、胆道癌;膀胱癌;骨癌;脑和中枢神经系统癌;乳腺癌;腹膜癌;宫颈癌;绒毛膜癌;结肠和直肠癌;结缔组织癌;消化系统癌;子宫内膜癌;食道癌;眼癌;头颈癌;胃癌(包括胃肠癌);成胶质细胞瘤;肝癌;肝细胞瘤;上皮内赘瘤;肾脏癌或肾癌;喉癌;白血病;肝癌;肺癌(例如小细胞肺癌、非小细胞肺癌、肺腺癌和肺鳞状细胞癌);黑素瘤;骨髓瘤;成神经细胞瘤;口腔癌(唇、舌、口和咽);卵巢癌;胰腺癌;前列腺癌;成视网膜细胞瘤;横纹肌肉瘤;直肠癌;呼吸系统癌;唾液腺癌;肉瘤;皮肤癌;鳞状细胞癌;胃癌;睾丸癌;甲状腺癌;子宫或子宫内膜癌;泌尿系统癌;外阴癌;淋巴瘤,包括霍奇金氏淋巴瘤和非霍奇金氏淋巴瘤,以及B细胞性淋巴瘤(包括低级/滤泡性非霍奇金氏淋巴瘤(NHL);小淋巴细胞(SL)NHL;中级/滤泡性NHL;中级弥漫性NHL;高级成免疫细胞NHL;高级成淋巴细胞NHL;高级小非核裂细胞NHL;巨大肿块性NHL;套细胞性淋巴瘤;AIDS相关淋巴瘤;和瓦氏巨球蛋白血症;慢性淋巴细胞性白血病(CLL);急性成淋巴细胞性白血病(ALL);毛细胞性白血病;慢性成髓细胞性白血病;以及其它癌瘤和肉瘤;和移植后淋巴组织增生性疾病(PTLD),以及与斑痣性错构瘤相关的异常血管增生、浮肿(例如,与脑肿瘤相关的浮肿)和梅格斯氏综合征。

[1171] 在一些实施方案中,本发明涉及患有微生物感染和/或慢性感染的患者的治疗,或患有微生物感染和/或慢性感染的患者。说明性感染包括但不限于HIV/AIDS、结核病、骨髓炎、乙型肝炎、丙型肝炎、爱波斯坦-巴尔病毒(Epstein-Barr virus)或细小病毒、T细胞白血病病毒、细菌过度生长综合征、真菌或寄生虫感染。

[1172] 在各个实施方案中,使用本发明的组合物来治疗或预防一种或多种炎症性疾病或疾患,如炎症、急性炎症、慢性炎症、呼吸道疾病、动脉粥样硬化、再狭窄、哮喘、过敏性鼻炎、特异性皮炎、脓毒性休克、类风湿性关节炎、炎症性肠病、炎症性盆腔病、疼痛、眼部炎症性疾病、脂泻病、莱氏综合征(Leigh Syndrome)、甘油激酶缺乏症、家族性嗜酸性粒细胞增多症(FE)、常染色体隐性痉挛性共济失调、喉部炎症性疾病;结核病、慢性胆囊炎、支气管扩张、硅肺病和其它尘肺病。

[1173] 在各个实施方案中,使用本发明的组合物来治疗或预防一种或多种自体免疫疾病或疾患,如多发性硬化、糖尿病、狼疮、脂泻病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、古兰-巴雷综合征(Guillain-Barre syndrome)、硬皮病、古德帕斯彻氏综合征(Goodpasture's

syndrome)、韦格纳氏肉芽肿病(Wegener's granulomatosis)、自体免疫性癫痫、拉斯马森氏脑炎(Rasmussen's encephalitis)、原发性胆汁性硬化、硬化性胆管炎、自体免疫性肝炎、爱迪生氏病(Addison's disease)、桥本氏甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、纤维肌痛症、美尼尔氏综合征(Menier's syndrome);移植排斥反应(例如防止同种异体移植排斥)、恶性贫血、类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、皮炎、修格连氏综合征(Sjogren's syndrome)、红斑狼疮、多发性硬化、重症肌无力、瑞特氏综合征(Reiter's syndrome)、格雷夫氏病(Grave's disease)和其它自体免疫疾病。

[1174] 在各个实施方案中,使用本发明的组合物来治疗、控制或预防心血管疾病,如影响心脏和血管的疾病或疾患,包括但不限于冠心病(CHD)、脑血管疾病(CVD)、主动脉瓣狭窄、末梢血管病、动脉粥样硬化、动脉硬化、心肌梗塞(心脏病发作)、脑血管疾病(中风)、短暂性缺血发作(TIA)、心绞痛(稳定的和不稳定的)、心房纤维性颤动、心律不齐、血管疾病和/或充血性心力衰竭。

[1175] 在各个实施方案中,使用本发明的组合物来治疗或预防一种或多种代谢相关病症。在各个实施方案中,本发明可用于治疗、控制或预防糖尿病,包括1型糖尿病和2型糖尿病以及与肥胖相关的糖尿病。本发明的组合物和方法可用于治疗或预防糖尿病相关病症,包括但不限于糖尿病性肾病、高血糖症、糖耐量受损、胰岛素抗性、肥胖、脂质异常、血脂异常、高脂血症、高甘油三酯血症、高胆固醇血症、低HDL水平、高LDL水平、动脉粥样硬化及其后遗症、血管再狭窄、肠易激综合征(包括克罗恩氏病和溃疡性结肠炎)、其它炎性疾患、胰腺炎、腹部肥胖、神经退化性疾病、视网膜病、赘生性疾患、脂肪细胞肿瘤、脂肪细胞癌如脂肪肉瘤、前列腺癌和其它癌症(包括胃癌、乳腺癌、膀胱癌和结肠癌)、血管生成、阿兹海默氏病、牛皮癣、高血压、代谢综合征(例如,人存在以下病症中的三种或更多种:腹部肥胖、高甘油三酯血症、低HDL胆固醇、高血压和高空腹血浆葡萄糖)、卵巢雄激素过多症(多囊卵巢综合征)和胰岛素抗性是一个组成部分的其它病症,如睡眠呼吸暂停。本发明的组合物和方法可用于治疗、控制或预防肥胖(包括遗传性或环境性)和肥胖相关的病症。本文的肥胖相关病症与肥胖相关、由肥胖引起或者是肥胖的结果。肥胖相关病症的实例包括肥胖、糖尿病、过量进食、暴饮暴食和贪食症、高血压、血浆胰岛素浓度升高和胰岛素抗性、血脂异常、高脂血症、子宫内膜癌、乳腺癌、前列腺癌、肾癌和结肠癌、骨关节炎、阻塞性睡眠呼吸暂停、胆结石、心脏病、心律异常和心律不齐、心肌梗塞、充血性心力衰竭、冠心病、猝死、中风、多囊卵巢病、颅咽管瘤、普拉德-威利综合征(Prader-Willi Syndrome)、弗勒利希氏综合征(Frohlich's syndrome)、GH缺乏型受试者、正常变异性身材矮小、特纳氏综合征(Turner's syndrome)和表现出代谢活性降低或静息时能量消耗量(占总不含脂肪物质的百分比)降低的其它病理学疾患,例如患有急性成淋巴细胞性白血病的儿童。肥胖相关病症的其它实例有代谢综合征、胰岛素抗性综合征、生殖激素异常、性功能障碍和生殖功能障碍如生育能力受损、不育症、男性性腺功能减退和女性多毛症、与母体肥胖相关的胎儿缺陷、胃肠动力障碍如肥胖相关的胃食管回流、呼吸障碍如肥胖性肺换气不足综合征(匹克威克综合征(Pickwickian syndrome))、呼吸急促、心血管病症、炎症如全身性血管炎、动脉硬化、高胆固醇血症、下背部疼痛、胆囊疾病、高尿酸血症、痛风和肾癌,以及麻木风险增高。本发明的组合物和方法还可用于治疗阿兹海默氏病。

[1176] 在各个实施方案中,使用本发明的组合物来治疗或预防一种或多种呼吸道疾病,

如哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、支气管扩张、过敏性鼻炎、鼻窦炎、肺血管收缩、炎症、过敏、呼吸受阻、呼吸窘迫综合征、囊性纤维化、肺高压、肺血管收缩、肺气肿、汉坦病毒肺综合征(Hantavirus pulmonary syndrome, HPS)、吕弗勒氏综合征(Loeffler's syndrome)、古德帕斯特氏综合征(Goodpasture's syndrome)、胸膜炎、肺炎、肺水肿、肺纤维化、类肉瘤病、与呼吸道合胞病毒感染相关的并发症和其它呼吸道疾病。

[1177] 在一些实施方案中,使用本发明来治疗或预防一种或多种神经退化性疾病。说明性神经退化性疾病包括但不限于多发性硬化(包括但不限于良性多发性硬化;复发-缓解型多发性硬化(RRMS);继发性进行性多发性硬化(SPMS);进行性复发性多发性硬化(PRMS);和原发性进行性多发性硬化(PPMS))、阿滋海默氏病(包括但不限于早期发作型阿滋海默氏病、晚期发作型阿滋海默氏病和家族性阿滋海默氏病(FAD))、帕金森氏病和帕金森氏综合征(包括但不限于特发性帕金森氏病、血管性帕金森氏综合征、药物诱发型帕金森氏综合征、路易体痴呆、遗传性帕金森氏病、青少年帕金森氏病)、亨廷顿氏病(Huntington's disease)、肌萎缩性侧索硬化(ALS,包括但不限于偶发性ALS、家族性ALS、西太平洋ALS、青少年ALS、平山病(Hirayama Disease))。

[1178] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质得以用于治疗创伤,例如非愈合性创伤、溃疡、灼伤或冻伤、慢性或急性创伤、开放性或闭合性创伤、内伤或外伤(说明性外伤有穿透性和非穿透性创伤)。在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质得以用于治疗局部缺血,作为非限制性实例,与急性冠状动脉综合征相关的局部缺血、急性肺损伤(ALI)、急性心肌梗塞(AMI)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、动脉阻塞性疾病、动脉硬化、关节软骨缺陷、无菌性全身性炎症、动脉粥样硬化性心血管疾病、自体免疫疾病、骨折、骨折、脑水肿、脑灌注不足、伯格氏病(Buerger's disease)、灼伤、癌症、心血管疾病、软骨损伤、脑梗塞、脑缺血、脑中风、脑血管疾病、化疗诱导的神经病、慢性感染、慢性肠系膜缺血、跛行、充血性心力衰竭、结缔组织损伤、挫伤、冠状动脉病(CAD)、严重型肢体缺血(CLI)、克罗恩氏病、深静脉血栓形成、深部创伤、溃疡愈合延迟、创伤愈合延迟、糖尿病(I型和II型)、糖尿病性神经病变、糖尿病诱导的局部缺血、弥漫性血管内凝血(DIC)、栓塞性脑缺血、冻伤、移植物对抗宿主病、遗传性出血性毛细管扩张缺血性血管病、高氧性损伤、缺氧、炎症、炎症性肠病、炎症性疾病、肌腱损伤、间歇性跛行、肠缺血、局部缺血、缺血性脑病、缺血性心脏病、缺血性末梢血管病、胎盘缺血、缺血性肾病、缺血性血管病、缺血性再灌注损伤、撕裂伤、左主干冠状动脉疾病、肢体缺血、下肢缺血、心肌梗塞、心肌缺血、器官缺血、骨关节炎、骨质疏松症、骨肉瘤、帕金森氏病、末梢动脉病(PAD)、末梢动脉病、末梢缺血、末梢神经病、末梢血管病、癌前、肺水肿、肺栓塞、重塑障碍、肾缺血、视网膜缺血、视网膜病、败血症、皮肤溃疡、实体器官移植、脊髓损伤、中风、软骨下骨囊肿、血栓形成、血栓形成性脑缺血、组织缺血、短暂性缺血性发作(TIA)、外伤性脑损伤、溃疡性结肠炎、肾血管病、血管炎性疾患、希佩尔-林道综合征(von Hippel-Lindau syndrome)或者组织或器官创伤。

[1179] 在各个实施方案中,本发明涉及治疗一种或多种贫血,包括由慢性肾病(例如由透析)和/或抗癌剂(例如化疗和/或HIV治疗(例如齐多夫定(Zidovudine) (INN)或叠氮胸苷(AZT))、炎症性肠病(例如克罗恩氏病和溃疡性结肠炎)引起的贫血、与炎症性疾患(例如关节炎、狼疮、IBD)相关的贫血、与糖尿病、精神分裂症、脑型疟相关的贫血、再生障碍性贫血和由癌症疗法(例如化疗和/或放射)导致的骨髓发育不良和各种骨髓发育不良综合征病

(例如镰状细胞性贫血、血红蛋白SC病、血红蛋白C病、 α 地中海贫血和 β 地中海贫血、早产后新生儿贫血和相应疾患)。

[1180] 在一些实施方案中,本发明涉及治疗贫血或患有贫血的患者,贫血即红细胞中发现的红细胞数目和/或血红蛋白量低于正常值的疾患。在各个实施方案中,贫血可以是急性的或慢性的。举例来说,本发明的贫血包括但不限于缺铁性贫血、肾性贫血、慢性疾病/炎症性贫血、恶性贫血如大红细胞性胃液缺乏性贫血、青少年恶性贫血和先天性恶性贫血、癌症相关性贫血、抗癌相关性贫血(例如化疗相关性贫血、放射疗法相关性贫血)、单纯性红血球发育不良、伴随过量胚细胞的难治性贫血、再生障碍性贫血、X连锁铁粒幼细胞性贫血、溶血性贫血、镰状细胞性贫血、由ESA产生受损引起的贫血、脊髓发育不良综合征、低色性贫血、小红细胞性贫血、铁粒幼细胞性贫血、自体免疫性溶血性贫血、库利氏贫血(Cooley's anemia)、地中海贫血、戴-布二氏贫血(Diamond Blackfan anemia)、范科尼氏贫血(Fanconi's anemia)和药物诱导的免疫性溶血性贫血。贫血可以导致严重的症状,包括缺氧、慢性疲劳、注意力不集中、皮肤苍白、低血压、眩晕和心力衰竭。

[1181] 在一些实施方案中,本发明涉及治疗由慢性肾衰竭引起的贫血。在一些实施方案中,本发明涉及治疗由使用一种或多种肾替代疗法,包括透析、血液透析、腹膜透析、血液过滤、血液透析过滤和肾移植引起的贫血。

[1182] 在一些实施方案中,本发明涉及治疗没有进行透析的慢性肾病患者的贫血。举例来说,本发明涉及处在第1阶段CKD或第2阶段CKD或第3阶段CKD或第4阶段CKD或第5阶段CKD的患者。在一些实施方案中,本发明的患者是第4阶段CKD或第5阶段CKD。在一些实施方案中,本发明的患者已经进行了肾脏移植。在一些实施方案中,本发明涉及治疗患有急性肾损伤(AKI)的患者的贫血。

[1183] 在一些实施方案中,贫血是化疗诱导的。举例来说,化疗可以是任何骨髓抑制性化疗。在一些实施方案中,化疗是Revlimid、Thalomid、地塞米松、阿霉素(Adriamycin)和Doxil中的一种或多种。在一些实施方案中,化疗是一种或多种基于铂的药物,包括顺铂(例如PLATINOL)和卡铂(例如PARAPLATIN)。在一些实施方案中,化疗是本文描述的化疗剂中的任一种。在一些实施方案中,化疗是Groopman等,J Natl Cancer Inst(1999)91(19):1616-1634中描述的任何剂,所述文献的内容以引用的方式整体并入本文。在一些实施方案中,本发明的组合物和方法用于治疗晚期阶段癌症患者(例如第IV阶段或第III阶段或第II阶段癌症)的化疗相关性贫血。在一些实施方案中,本发明的组合物和方法用于治疗接受剂量密集性化疗或其它侵袭性化疗方案的癌症患者的化疗相关性贫血。

[1184] 在一些实施方案中,本发明涉及治疗患有一种或多种基于血液的癌症,如白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤的患者的贫血。此类癌症可以直接影响骨髓。另外,本发明涉及已经扩散至骨或骨髓的转移性癌症。在一些实施方案中,本发明涉及治疗进行放射疗法的患者的贫血。此类放射疗法可能损伤骨髓,从而降低其制造红细胞的能力。在其它实施方案中,本发明涉及治疗铁、维生素B12和叶酸中有一种或多种减少或缺乏的患者的贫血。在其它实施方案中,本发明涉及治疗失血过多(包括但不限于手术后或者由造成内部出血的肿瘤导致)的患者的贫血。在其它实施方案中,本发明涉及治疗慢性病贫血患者的贫血。

[1185] 在一些实施方案中,本发明的方法和组合物刺激红细胞产生。在一些实施方案中,本发明的方法和组合物刺激骨髓中的定向红细胞祖细胞的分裂和分化。

[1186] 本发明的某些实施方案尤其可用于治疗癌症患者的化疗诱导的贫血。在一些实施方案中,本发明的方法和组合物允许在癌症患者结束化疗后继续施用所述嵌合蛋白质。在一些实施方案中,本发明的方法和组合物允许以相对于非癌症患者没有减少的剂量治疗癌症患者。在一些实施方案中,本发明的方法和组合物允许治疗正在接受化疗并且被认为可治愈的癌症患者。在各个实施方案中,所述癌症患者存在血栓史、近期手术、长期卧床休养或活动受限和用化疗剂进行治疗中的一项或多项。

[1187] 药盒

[1188] 本发明还提供了用于施用本文所描述的任何剂(例如与或未与多种其它治疗剂一起的嵌合蛋白质)的药盒。该药盒是包括至少一种本文所描述的本发明药物组合物在内的材料或组分的组合体。因此,在一些实施方案中,该药盒含有至少一种本文所描述的药物组合物。

[1189] 配置在药盒中的组分的确切性质取决于其预定目的。在一个实施方案中,该药盒被配置用于治疗人受试者的目的。

[1190] 在该药盒中可以包括使用说明书。使用说明书典型地包括有形表示,其描述了使用该药盒的组分实现所期望的结果,如治疗贫血时将要采用的技术。任选地,该药盒还含有本领域技术人员容易了解的其它有用组分,如稀释剂、缓冲剂、药学上可接受的载体、注射器、导管、敷涂器、吸移工具或测量工具、包扎材料或其它有用的附件。

[1191] 装配在药盒中的材料和组分可以提供给从业人员,以保持其可操作性和效用的任何便利并且适合的方式储存。举例来说,这些组分可以在室温、冷藏温度或冷冻温度下提供。这些组分典型地包含在合适的包装材料中。在各个实施方案中,包装材料是由众所周知的方法构造,优选地以提供无菌、无污染的环境。包装材料可以具有指示药盒和/或其组分的内含物和/或目的的外部标签。

[1192] 定义

[1193] 如本文所使用,“一个/一种(a/an)”或“所述(the)”可以意指一个或多于一个。

[1194] 此外,术语“约”当与引用的数值指示结合使用时意指所引用的数值指示加或减所述引用的数值指示的至多10%。举例来说,语言“约50”覆盖45到55的范围。

[1195] “有效量”当与医学用途结合使用时是有效提供所关注的疾病的发病率的可测量治疗、预防或降低的量。

[1196] 如本文所使用,如果活性和/或效应的读出在剂或刺激物存在下相对于不存在此类调节降低了显著量,如至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约97%、至少约98%或更多、多达并且包括至少约100%,那么某性质“降低”。如本领域普通技术人员所理解,在一些实施方案中,活性降低并且一些下游读出将降低但其它下游读出可以增加。

[1197] 相反地,如果活性和/或效应的读出在剂或刺激物存在下相对于不存在此类剂或刺激物增加了显著量,例如至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约97%、至少约98%或更多、多达并且包括至少约100%或更多、至少约2倍、至少约3倍、至少约4倍、至少约5倍、至少约6倍、至少约7倍、至少约8倍、至少约9倍、至少约10倍、至少约50倍、至少约100倍,那么活性“增加”。

[1198] 如本文中所提及,除非另外规定,否则全部组成百分比都以总组合物的重量计。如本文所使用,词语“包括”和其变化形式旨在是非限制性的,使得在列表中对项目的列举不应排除也可以用于这项技术的组合物和方法中的其它类似项目。类似地,术语“可以(can/may)”和其变化形式意在是非限制性的,使得一个实施方案可以包含某些要素或特征的列举不排除本发明技术的不含有那些要素或特征的其它实施方案。

[1199] 尽管开放性的术语“包含”作为术语如包括、含有或具有的同义词在本文中用以描述和要求本发明,但本发明或其实施方案可以可选地使用替代性术语如“由……组成”或“基本上由……组成”加以描述。

[1200] 如本文所使用,词语“优选的”和“优选地”是指所述技术的在某些情况下提供某些益处的实施方案。然而,其它实施方案在相同或其它情况下也可以是优选的。此外,列举一个或多个优选实施方案不意指其它实施方案是无用的,并且不打算将其它实施方案从所述技术的范围中排除。

[1201] 用于实现治疗效应所需要的本文所述的组合物的量可以出于特定目的根据常规程序凭经验确定。一般来说,对于出于治疗目的而施用治疗剂来说,治疗剂是以药理学有效剂量给予。“药理学有效量”、“药理学有效剂量”、“治疗有效量”或“有效量”是指足以产生所期望的生理效应的量或能够实现所期望的结果、特别是用于治疗病症或疾病的量。如本文所使用,有效量将包括足以例如延迟病症或疾病的症状的发展、改变病症或疾病的症状的过程(例如,减缓疾病的症状的进展)、减少或消除病症或疾病的一种或多种症状或表现形式,以及逆转病症或疾病的症状的量。治疗益处还包括中断或减缓潜在疾病或病症的进展,无关于是否实现了改善。

[1202] 有效量、毒性和治疗功效可以通过标准药物程序在细胞培养物或实验动物中测定,例如测定LD50(约50%群体的致死剂量)和ED50(在约50%群体中具有治疗有效性的剂量)。剂量可以取决于所用剂型和所用施用途而变化。毒性与治疗效应之间的剂量比率是治疗指数并且可以表示为比率LD50/ED50。在一些实施方案中,展现较大治疗指数的组合物和方法是优选的。治疗有效剂量最初可以由体外分析(包括例如细胞培养物分析)加以估算。此外,剂量可以在动物模型中配制以实现包括如在细胞培养物中或在适当动物模型中测定的IC50的循环血浆浓度范围。所描述的组合物在血浆中的含量可以例如通过高效液相色谱法加以测量。任何特定剂量的效应都可以通过合适的生物分析来监控。剂量可以由医师确定并且根据需要调节以适应观察到的治疗效应。

[1203] 在某些实施方案中,效应将引起至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约50%、至少约70%或至少约90%的可定量变化。在一些实施方案中,效应将引起约10%、约20%、约30%、约50%、约70%或甚至约90%或更大的可定量变化。治疗益处还包括中断或减缓潜在疾病或病症的进展,无关于是否实现了改善。

[1204] 如本文所使用,“治疗方法”同样适用于组合物用于治疗本文所描述的疾病或病症的用途和/或组合物用于制造用以治疗本文所描述的疾病或病症的药物的一种和/或多种用途。通过以下非限制性实施例进一步说明本发明。

[1205] 实施例

[1206] 术语“AcTaferon”在本文中偶尔用于指基于干扰素的嵌合体。

[1207] 在以下实施例中,除非指出,否则IFN的突变是相对于人IFN- α 2-SEQ ID NO:336。

[1208] Q124R突变体代表着可以在鼠模型中体内测定的减毒人IFN α 2突变体。具体来说，Q124R是适合用于小鼠的人IFN突变(即，这是一种在小鼠中发挥功能的人突变IFN)。参见Nat. Comm. 2014;5:3016. doi:10.1038/ncomms4016, 所述文献的全部内容以引用的方式并入本文。

[1209] R33A/E120R突变体代表着无功能的人IFN α 2突变体(并且用作对照)。

[1210] 这些实施例中使用的抗人PD-1 VHH是SEQ ID NO:132。

[1211] 这些实施例中使用的抗人PD-L1 VHH是SEQ ID NO:267。

[1212] 这些实施例中使用的抗人CLEC9A VHH是R2CHCL24(SEQ ID NO:87)。

[1213] 这些实施例中使用的抗人CD3 scFV是SEQ ID NO:365。

[1214] 这些实施例中使用的抗人CD20 scFV是SEQ ID NO:366。

[1215] 这些实施例中使用的抗人CD8 VHH是R2HCD26(SEQ ID NO:21)。

[1216] 在这些实施例中使用抗Bc1110 VHH作为对照(靶向无关的抗原,即“非靶向的”)。

[1217] 实施例1:使用体内B16黑素瘤模型表征双特异性嵌合体。

[1218] 用抗小鼠PD-L1、抗小鼠CD20、抗小鼠Clec9A和/或抗小鼠CD8靶向部分和修饰的干扰素信号传导结构域(即,突变人干扰素(IFN) α 2-Q124R或R149A)对多种双特异性嵌合构建体进行工程化。以下提供了所述嵌合构建体的清单。使用体内B16黑素瘤模型来表征所述嵌合体的体内活性。

- | | |
|------------------------------|------------------------------|
| - PBS | |
| - BCII.10-Q124R (10120) | |
| - PD-L1-Q124R (12246) | |
| - CLEC9A-Q124R (10666) | - CLEC9A-R149A (10685) |
| - CLEC9A-Q124R-PD-L1 (11645) | - CLEC9A-R149A-PD-L1 (13305) |
| - PD-L1-Q124R-CLEC9A (12938) | - PD-L1-R149A-CLEC9A |
| - CLEC9A-PD-L1-Q124R (13271) | - CLEC9A-PD-L1-R149A (13331) |
| - PD-L1-CLEC9A-Q124R (13272) | - PD-L1-CLEC9A-R149A (13332) |
| | |
| [1219] - CD8-Q124R (11487) | - CD8-R149A (13339) |
| - CD8-Q124R-PD-L1 (12277) | - CD8-R149A-PD-L1 (13306) |
| - PD-L1-Q124R-CD8 (12939) | - PD-L1-R149A-CD8 |
| - CD8-PD-L1-Q124R (13309) | - CD8-PD-L1-R149A (13337) |
| - PD-L1-CD8-Q124R (13310) | - PD-L1-CD8-R149A (13338) |
| | |
| - CLEC9A-Q124R-CD8 (12942) | - CLEC9A-R149A-CD8 |
| - CD8-Q124R-CLEC9A (12941) | - CD8-R149A-CLEC9A |
| - CLEC9A-CD8-Q124R (13276) | - CLEC9A-CD8-R149A |
| - CD8-CLEC9A-Q124R (13308) | - CD8-CLEC9A-R149A |

[1220] 图1示出了使用B16肿瘤模型时抗CD20 VHH-人IFN α (Q124R) 突变体-抗PD-L1 VHH双特异性构建体的抗肿瘤活性。在实验中,将C57BL/6小鼠经皮下接种(50 μ l) 6×10^5 个B16mCD20c11黑素瘤肿瘤细胞(稳定地表达小鼠CD20的小鼠黑素瘤细胞系)。当肿瘤达到 $\pm 10\text{mm}^2$ 的大小(如通过卡尺所测量)时,开始用30 μ g各种构建体(100 μ l)进行病变周围处理。

所测试的构建体包括单特异性抗PD-L1 VHH、单特异性抗PD-L1 VHH-人IFN α Q124R突变体构建体、单特异性抗CD20 VHH-人IFN α Q124R突变体构建体和双特异性抗CD20 VHH-人IFN α Q124R突变体-抗PD-L1 VHH构建体。图1分图A示出了抗PD-L1在B16肿瘤模型中没有效果,而单特异性PD-L1-Q124R构建体显示出一定程度的抗肿瘤活性和减小的肿瘤大小。分图B示出了就抗肿瘤活性来说,靶向CD20与PD-L1的双特异性嵌合体(“mCD20-Q124R-PD-L1”)优于仅靶向CD20的单特异性嵌合体(“mCD20-Q124R”) (分图B)。在双特异性构建体与单特异性构建体中,都存在修饰的干扰素信号传导结构域(Q124R)。

[1221] 图2示出了使用以上描述的B16肿瘤模型时双特异性嵌合体(“Clec9A-Q124R-PD-L1”)的抗肿瘤活性。如图2中所示,双特异性嵌合体Clec9A-Q124R-PD-L1优于单特异性抗Clec9a嵌合体(“Clec9A-Q124R”)和PD-L1(“PD-L1-Q124R”)嵌合体。所有的嵌合体都与修饰的干扰素Q124R融合。

[1222] mCD20-Q124R-PD-L1与Clec9A-Q124R-PD-L1双特异性构建体都被证明是安全的(图3和图4)。在每一个图中,分图A至分图G示出了:以上描述的肿瘤研究中的小鼠体重变化(分图A);白细胞计数(“wbc”)和淋巴细胞计数(“ly”) (分图B);嗜中性粒细胞计数(“ne”)和单核细胞计数(“mo”) (分图C);红细胞计数(“rbc”),并且对于图4,血红蛋白(“hb”) (分图D);血细胞比容(“hct”)、平均红细胞体积(“mcv”)、平均红细胞血红蛋白(“mch”)、平均红细胞血红蛋白浓度(“mchc”) (分图E);痘痕红细胞(“pit”) (分图F);和平均血小板体积(“mpv”) (分图G)。

[1223] 图5示出了B16肿瘤模型研究,其中相较于共同施用抗Clec9A与修饰的人IFN α (Q124R)的融合物和抗PD-L1与修饰的人IFN α (Q124R)的融合物或者共同施用抗Clec9A与修饰的人IFN α (Q124R)和抗PD-L1 VHH的融合物,与修饰的人IFN α (Q124R)的双特异性(抗Clec9A和抗PD-L1)融合物提供了更好的抗肿瘤活性。

[1224] 还使用B16黑素瘤模型分析了双特异性嵌合物(“CD8-Q124R-PD-L1”)的抗肿瘤活性。如图6中所示,相较于抗CD8与修饰的人IFN α (Q124R)的融合物,与修饰的人IFN α (Q124R)的双特异性(抗CD8和抗PD-L1)融合物提供了更好的抗肿瘤活性。

[1225] 利用Batf3敲除(Batf3 $^{-/-}$)小鼠模型来研究交叉呈递树突状细胞在肿瘤生成中的作用和双特异性构建体的抗肿瘤活性。Batf3 $^{-/-}$ -C57BL6小鼠缺少Batf3基因,并且因此不具有交叉呈递CD8 α^{+} 的树突状细胞。在实验中,将Batf3 $^{-/-}$ 小鼠经皮下接种B16mCD20c11黑素瘤肿瘤细胞。当肿瘤达到某一大小后,然后用与修饰的人IFN α (Q124R)的双特异性(抗Clec9A和抗PD-L1)融合物对小鼠进行处理。如图7中所示,Batf3 $^{-/-}$ 小鼠更容易肿瘤形成,并且形成了比野生型C57BL6小鼠更大的肿瘤。施用与修饰的人IFN α (Q124R)的双特异性(抗Clec9A和抗PD-L1)融合物使Batf3 $^{-/-}$ 与野生型C57BL6小鼠的肿瘤大小减小。另外,不希望受理论束缚,比较与修饰的人IFN α (Q124R)的双特异性(抗Clec9A和抗PD-L1)融合物在两种遗传背景下的有效性突出了树突状细胞对Clec9A靶向的重要性。

[1226] 实施例2:使用体内4T1乳腺肿瘤模型表征双特异性嵌合体

[1227] 还使用4T1乳腺肿瘤模型检验了各种单特异性和双特异性嵌合构建体的抗肿瘤活性。在实验中,给小鼠接种4T1乳腺肿瘤细胞。一旦肿瘤达到某一大小后,就用单特异性抗PD-L1 VHH或单特异性抗PD-L1 VHH-人IFN α Q124R突变体构建体对小鼠进行处理。如图8分图A中所示,抗PD-L1在4T1乳腺肿瘤模型中没有效果,而单特异性PD-L1-Q124R构建体具有

抗肿瘤活性。

[1228] 图8分图B示出了4T1乳腺肿瘤模型研究,其中相较于共同施用抗Clec9A与修饰的人IFN α (Q124R)的融合物和抗PD-L1与修饰的人IFN α (Q124R)的融合物或者共同施用抗Clec9A与修饰的人IFN α (Q124R)和抗PD-L1 VHH的融合物,与修饰的人IFN α (Q124R)的双特异性(抗Clec9A和抗PD-L1)融合物提供了更好的抗肿瘤活性。

[1229] 图8分图C示出了4T1乳腺肿瘤模型研究,其中相较于共同施用抗CD8与修饰的人IFN α (Q124R)的融合物和抗PD-L1与修饰的人IFN α (Q124R)的融合物或者共同施用抗CD8与修饰的人IFN α (Q124R)和抗PD-L1 VHH的融合物,与修饰的人IFN α (Q124R)的双特异性(抗CD8和抗PD-L1)融合物提供了更好的抗肿瘤活性。

[1230] 实施例3:在B16黑素瘤和4T1乳腺肿瘤模型中使用双特异性嵌合体和多柔比星的组合疗法

[1231] 检验了使用多柔比星和双特异性构建体的组合疗法的抗肿瘤效果。在一组实验中,给小鼠移植B16细胞(稳定地表达小鼠CD20的小鼠黑素瘤细胞系)以诱导肿瘤。在第二组实验中,给小鼠移植4T1乳腺肿瘤细胞。随后用与修饰的人IFN α (Q124R)的双特异性(抗小鼠Clec9A和抗小鼠PD-L1)融合物与多柔比星一起或不与多柔比星一起对小鼠进行处理。在第三组实验中,给小鼠移植4T1乳腺肿瘤细胞,并且随后用与修饰的人IFN α (Q124R)的双特异性(抗CD8和抗PD-L1)融合物与多柔比星一起或不与多柔比星一起进行处理。如图9分图A至分图C中所示,在所有三个肿瘤模型中,与使用单独的双特异性嵌合体或单独的多柔比星的处理相比,组合双特异性嵌合体与多柔比星使肿瘤大小显著减小。值得注意的是,如图9分图B中所示,在4T1乳腺肿瘤模型中,与修饰的人IFN α (Q124R)的双特异性(抗Clec9A和抗PD-L1)融合物与多柔比星一起使用在6只小鼠中的5只中获得了治愈效果(即,小鼠完全没有肿瘤)。类似地,如图9分图C中所示,在4T1乳腺肿瘤模型中,与修饰的人IFN α (Q124R)的双特异性(抗CD8和抗PD-L1)融合物与多柔比星一起使用也在6只小鼠中的3只中获得了治愈效果(即,小鼠完全没有肿瘤)。不希望受理论束缚,相信与单独使用诸剂相比,双特异性剂与多柔比星的组合产生了协同效果(即,肿瘤的完全消除)。

[1232] 利用4T1肿瘤模型进行肿瘤再攻击实验,其中用额外的4T1肿瘤细胞再攻击没有肿瘤的小鼠(即,如图9分图B中显示的5只没有肿瘤的小鼠)。具体来说,在实验中,给小鼠初步接种4T1乳腺肿瘤细胞,并且用多柔比星和抗Clec9A与修饰的人IFN α (Q124R)的融合物或如先前(例如,图9中)描述的与修饰的人IFN α (Q124R)的双特异性(抗Clec9A和抗PD-L1)融合物的组合进行处理。然后用 10^5 个4T1肿瘤细胞再攻击没有肿瘤的小鼠,并且在不进行任何额外处理的情况下监控肿瘤生长。

[1233] 不希望受理论束缚,图10示出了本发明的与修饰的人IFN α (Q124R)的双特异性(抗Clec9A和抗PD-L1)融合物提供了抗肿瘤记忆作用。

[1234] 实施例4:双特异性嵌合体在小鼠多发性硬化模型中的功效

[1235] 使用既定的小鼠实验性自体免疫脑脊髓炎(EAE)模型来检验双特异性构建体在治疗多发性硬化方面的功效。具体来说,给小鼠经皮下施用悬浮在完全弗氏佐剂(CFA)中的来源于灭活结核分枝杆菌(Mtb)的对应于MOG的免疫显性表位(MOG₃₅₋₅₅)的肽。在当天和两天后还通过腹膜内注射对小鼠施用百日咳毒素。然后从第7天至第25天用100IU或1000IU的抗小鼠Clec9A与修饰的人IFN α Q124R的单特异性融合物(“Clec9A-Q124R”)或抗小鼠mCD20与修

饰的人IFN α Q124R的单特异性融合物(“mCD20-Q124R”)嵌合体或两种单特异性嵌合体的组合对小鼠进行处理。可选地,用100IU或1000IU的Clec9A-Q124R-mCD20(即,bi1)或Clec-9A-mCD20-Q124R(即,bi2)双特异性嵌合体对小鼠进行处理,所述双特异性嵌合体在靶向部分(即,抗Clec9A和抗mCD20 VHH)和信号传导剂(即,IFN α Q124R突变体)的构象方面存在不同。如图11分图A中所描绘,每天对小鼠进行表型评分。

[1236] 如图11分图B中所示,在100IU剂量下,Clec-9A-mCD20-Q124R双特异性嵌合体与用任一种单特异性嵌合体或单特异性嵌合体的组合进行的处理相比显著改善了临床评分。与Clec9A-Q124R-mCD20双特异性嵌合体相比,Clec-9A-mCD20-Q124R双特异性嵌合体还表现出了优越的活性。类似地,在1000IU剂量水平下,Clec-9A-mCD20-Q124R双特异性嵌合体与用任一种单特异性嵌合体或单特异性嵌合体的组合进行的处理相比显著改善了临床评分(图11,分图C)。在这个剂量水平下,Clec9A-Q124R-mCD20双特异性嵌合体与用任一种单特异性嵌合体或单特异性嵌合体的组合进行的处理相比还表现出了优越的活性(图11,分图C)。另外,已经证明Clec-9A-mCD20-Q124R双特异性嵌合体对在1000IU剂量水平下使用是安全的。如图11分图D中所示,在这个剂量下,双特异性嵌合体在处理过的小鼠中不诱导淋巴细胞减少。

[1237] 总的来说,如图11分图E中进一步显示,Clec9A-Q124R-mCD20双特异性嵌合体在1000IU剂量下在EAE模型中提供了优越的多发性硬化防护。相较之下,Clec-9A-mCD20-Q124R双特异性嵌合体在100IU与1000IU剂量水平下在EAE模型中提供了优越的多发性硬化防护,并且在处理过的小鼠中没有诱导淋巴细胞减少(图11分图F)。值得注意的是,在用100IU Clec-9A-mCD20-Q124R双特异性嵌合体(即,bi2)处理的小鼠中,5只小鼠中有1只没有显示任何疾病症状。

[1238] 还进行了实验来评价Clec-9A-mCD20-Q124R双特异性嵌合体在5000IU剂量水平下的功效。在这些实验中,还使用了对照Clec-9A-mCD20-R149A双特异性嵌合体。在这些实验中,在第7天或第12天开始施用双特异性嵌合体并且持续至第25天。

[1239] 如图12分图A中所示,当在第7天或第12天以5000IU的剂量水平施用时,与对照物相比,Clec-9A-mCD20-Q124R双特异性嵌合体显著改善了临床评分。更具体来说,当在疾病发作前,即在第7天施用双特异性嵌合体时,延迟或完全终止了疾病发作。重要的是,当在疾病发作后,即在第12天施用双特异性嵌合体时,减缓了疾病进展。不希望受理论束缚,施用双特异性嵌合体可以用于多发性硬化的预防和治疗(例如减缓进展)。双特异性嵌合体似乎对在这个剂量水平下使用也是安全的,因为直到处理的第20天,处理过的小鼠没有表现出显著的体重损失(图12,分图B)。如图12分图C中所示,与对照物相比,Clec-9A-mCD20-Q124R双特异性嵌合体还显著延迟了疾病发作和发病率。

[1240] 实施例5.在双特异性嵌合体下的肿瘤抗原特异性CD8⁺T细胞增殖和激活

[1241] 图13示出了对抗肿瘤免疫力诱导中的两个主要器官,即肿瘤引流淋巴结以及脾脏中的肿瘤抗原特异性CD8⁺T细胞增殖和激活的评估。

[1242] 肿瘤抗原特异性T细胞的增殖

[1243] 为了评估肿瘤抗原特异性T细胞的增殖,利用特异性地识别B16-OVA肿瘤细胞上存在的模型抗原卵白蛋白(OVA)的T细胞受体转基因CD8⁺T细胞(OT-I细胞)。使用CD8 α T细胞分离试剂盒(Miltenyi Biotec)从C57BL/6OT-I小鼠的脾脏中分离出CD8⁺T细胞,并且用5 μ M羧

基荧光素琥珀酰亚胺酯(CFSE, Thermo Fisher)进行标记。将一百万个经CFSE标记经CD8纯化的OT-I细胞过继转移至9天前接种 6×10^5 个表达卵白蛋白的B16-OVA黑素瘤细胞的C57BL/6小鼠。OT-I转移后一天,用PBS或用30 μ g抗Clec9A VHH/抗PD-L1VHH/人IFN Q124R双特异性嵌合体对小鼠进行病变周围处理。另外给一些小鼠病变周围注射多柔比星(3mg/kg, Sigma)。过继OT-I转移后五天,分离出肿瘤引流淋巴结和脾脏,并且通过流式细胞术来评价OT-I CD8T细胞增殖(图13,分图A和分图C)。在Attune Nxt声学聚焦血细胞计数器(Life Technologies)上获取样品,并且使用FlowJo软件加以分析。

[1244] 肿瘤抗原特异性T细胞的激活

[1245] 为了分析增殖的OT-I CD8T细胞的表型,针对不同的T细胞激活标记物对肿瘤引流淋巴结和脾脏的单一细胞悬浮液进行染色。因此,使用CD16/CD32抗体(eBioscience)阻断Fc受体,随后用CD8-APC(克隆53-6.7, BD Pharmingen)、CD44-PercP-Cy5.5(克隆IMF7, Biolegend)和CD62L-APC-Cy7(克隆MEL-14, Biolegend)进行染色。首先对CD8⁺细胞执行门控策略,其中选择CFSE稀释(增殖)的T细胞。天然T细胞基于CD44^低CD62L^高表型,效应T细胞基于CD44^高CD62L^低表型,而记忆T细胞基于CD44^高CD62L^高表型(图13,分图B和分图D)。在Attune Nxt声学聚焦血细胞计数器(Life Technologies)上获取样品,并且使用FlowJo软件加以分析。

[1246] 非常确定CD8⁺细胞毒性T淋巴细胞在消除肿瘤细胞方面起重要作用。这个实施例的数据尤其表明抗Clec9A VHH/抗PD-L1 VHH/人IFN Q124R双特异性嵌合体在肿瘤引流淋巴结(图13,分图A和分图B)以及脾脏(图13,分图C和分图D)中都诱导肿瘤抗原特异性CD8⁺T细胞增殖和激活。

[1247] 实施例6. Sirp1 α 和DNAM双特异性嵌合体

[1248] 对各种双特异性小鼠嵌合体的小鼠PD-L1靶向的效率进行评价。具体来说,进行FACS分析以便对小鼠PD-L1阳性B16细胞系中的STAT1磷酸化进行定量。

[1249] 在37 $^{\circ}$ C下,在补充有10%FBS的DMEM培养基中用各种双特异性嵌合体刺激B16细胞,持续15分钟。刺激之后,在37 $^{\circ}$ C下通过加入1倍体积的固定缓冲液I(BD Biosciences)将细胞固定10分钟,并且在冰上通过重新悬浮在2倍体积的Perm III缓冲液I(BD Biosciences)中来渗透30分钟。在4 $^{\circ}$ C下用抗STAT1pY701抗体(BD Biosciences)将样品染色20分钟,并且用FACSCalibur(BD Biosciences)和CellQuest Pro 4.0.2版软件(BD Biosciences)加以分析。

[1250] 如图14中所示,在37 $^{\circ}$ C下用100ng/ml抗小鼠Sirp1 α VHH/抗小鼠PD-L1 VHH/人IFN Q124R双特异性嵌合体、抗小鼠DNAM VHH/抗小鼠PD-L1 VHH/人IFN Q124R双特异性嵌合体或BcII10 VHH-人Q124R IFN刺激B16细胞或不加刺激,持续15分钟。在固定和渗透之后,针对磷酸化STAT1对细胞进行染色,并且在FACS中加以分析。数据清楚地显示当与非靶向性(BcII10 VHH)嵌合体相比时,PD-L1靶向显著增加了双特异性嵌合体的STAT1磷酸化。

[1251] 实施例7. 单特异性和双特异性嵌合体的人CD8靶向

[1252] 通过以FACS对CD8阳性和CD8阴性外周血单核细胞(PBMC)中的STAT1磷酸化进行定量来检测人CD8靶向单特异性人嵌合体的效率。

[1253] 在Hek293F细胞中产生抗人CD8 VHH/人IFN R149A(即, pm TW-SIgK-hCD8_R2HCD26 (SEQ ID NO:21) - (GGG)₂₀-hIFNa2_R149A-GGS- (His)₉构建体)和抗人CD8VHH/人IFN R33A/

E120A(即, p mTW-SIgK-hCD8_R2HCD26(SEQ ID NO:21) - (GGG)₂₀-hIFNa2_R33A/E120A-GGS-(His)₉构建体)的嵌合体。使细胞在Freestyle培养基中生长至 0.6×10^6 个细胞/ml的密度,并且根据标准方案用25K PEI(聚乙烯亚胺)进行转染。转染后三天,向培养物中添加新鲜培养基,并且使细胞再生长两天或三天。收集培养基,通过离心除去细胞,并且进行过滤灭菌。根据制造商的说明书,使用Ni Excel树脂(GE Healthcare)对重组蛋白质进行纯化,并且使用PD10柱(GE Healthcare)从样品中去除咪唑。

[1254] 使用Ficoll-Paque(GE Healthcare)密度梯度离心从健康供体的血沉棕黄层中分离出PBMC。用FACS缓冲液(含2%FBS、1mM EDTA的PBS)将细胞洗涤两次,并且用抗人CD8APC(克隆RPE-T8;BD Pharmingen)在4℃下染色20分钟。两次洗涤后,在37℃下用CD8靶向性嵌合体的连续稀释液刺激细胞15分钟。在固定(10分钟,37℃,固定缓冲液I;BD Biosciences)和渗透(30分钟,在冰上,Perm III缓冲液I;BD Biosciences)和洗涤后,将细胞用抗STAT1pY701Ab(BD Biosciences)染色。用FACSCalibur(BD Biosciences)与CellQuest Pro 4.0.2版软件(BD Biosciences)获取样品。

[1255] 用CD8靶向性嵌合体(抗人CD8 VHH/人IFN R149A、抗人CD8 VHH/人IFN R33A/E120A或抗BcII10 VHH/人IFN R149A)的连续稀释刺激分离的PBMC,并且对CD8(APC)和pSTAT1(PE)进行染色。数据清楚地表明,CD8阴性细胞中的抗人CD8 VHH/人IFN R149A和抗BcII10 VHH-人IFN R149A的生物活性相当(图15,分图C),但是CD8靶向导致抗人CD8 VHH/人IFN R149A的STAT1磷酸化明显且显著增加(至少500倍)(图15,分图A和B)。抗人CD8 VHH/人IFN R33A/E120A嵌合体中的组合IFN突变完全阻断了STAT1磷酸化,并且CD8靶向没有挽救生物活性。这与维持STAT1磷酸化的IFN R149A突变形成对比。

[1256] 还通过在FACS中对CD8阳性和CD8阴性外周血单核细胞(PBMC)中的STAT1磷酸化进行定量来检查双特异性人嵌合体(抗人CD8VHH/抗人PD-L1 VHH/人IFN R149A)的人CD8靶向的效率。

[1257] 在Hek293F细胞中产生抗人CD8 VHH/抗人PD-L1 VHH/人IFN R149A双特异性嵌合体(即, p mTW-SIgK-hCD8_R2HCD26- (GGG)₁₀-hPD-L1 VHH- (GGG)₂₀-hIFNa2_R149A-GGS- (His)₉构建体)和抗人CD8 VHH/抗人PD-L1 VHH/人IFN R33A/E120A双特异性嵌合体(即, p mTW-SIgK-hCD8_R2HCD26- (GGG)₁₀-hPD-L1 VHH- (GGG)₂₀-hIFNa2_R33A/E120A-GGS- (His)₉构建体)。使细胞在Freestyle培养基中生长至 0.6×10^6 个细胞/ml的密度,并且根据标准方案,用25K PEI(聚乙烯亚胺)进行转染。转染后三天,向培养物中加入新鲜培养基,并且使细胞再生长两天或三天。收集培养基,通过离心去除细胞并且进行过滤灭菌。使用Ni Excel树脂(GE Healthcare),根据制造商的说明书对重组蛋白质进行纯化,并且用PD10柱(GE Healthcare)从样品中去除咪唑。

[1258] 使用密度梯度离心用Ficoll-Paque(GE Healthcare)从健康供体的血沉棕黄层中分离出PBMC。用FACS缓冲液(含2%FBS、1mM EDTA的PBS)将细胞洗涤两次,并且在4℃下用抗人CD8APC(克隆RPE-T8;BD Pharmingen)染色20分钟。两次洗涤后,在37℃下用CD8/PD-L1双特异性嵌合体的连续稀释液刺激细胞,持续15分钟。在固定(10分钟,37℃,固定缓冲液I;BD Biosciences)和渗透(30分钟,在冰上,Perm III缓冲液I;BD Biosciences)和洗涤后,用抗STAT1 pY701 Ab(BD Biosciences)对细胞进行染色。利用FACSCalibur(BD Biosciences),利用CellQuest Pro 4.0.2版软件(BD Biosciences)获取样品。

[1259] 用双特异性嵌合体(抗人CD8 VHH/抗人PD-L1 VHH/人IFN R149A双特异性嵌合体、抗人CD8 VHH/抗人PD-L1 VHH/人IFN R33A/E120E双特异性嵌合体或抗人BcII10 VHH/人IFN R149A)的连续稀释刺激分离的PBMC,并且针对CD8(APC)和pSTAT1(PE)进行染色。在CD8阴性细胞中,抗人CD8VHH/抗人PD-L1 VHH/人IFN R149A双特异性嵌合体在STAT1磷酸化方面比抗人BcII10 VHH/人IFN R149A更有效约100倍(分图D和分图F),表明对表达PD-L1的细胞的PD-L1靶向作用。在被抗人CD8 VHH/抗人PD-L1 VHH/人IFN R149A双特异性嵌合体刺激后,CD8阳性细胞(图15,分图E)对比CD8阴性细胞(图15,分图F)中的pSTAT1水平差异清楚地说明了CD8靶向的作用。组合人IFN R33A/E120A突变完全阻断了STAT1磷酸化,而CD8和/或PD-L1靶向没有挽救生物学活性。这与维持STAT1磷酸化的R149A突变形成对比。

[1260] 实施例8.单特异性嵌合体和双特异性嵌合体的人PD-L1靶向

[1261] 通过以FACS分析对人PD-L1阳性MDA-MB-321细胞系中的STAT1磷酸化进行定量来检查(双特异性)人嵌合体的人PD-L1靶向的效率。所研究的嵌合体是抗人PD-L1 VHH/人IFN R149A、抗人PD-L1 VHH/人IFN R33A/E120R、抗人Clec9A VHH/抗人PD-L1 VHH/人IFN R149A、抗人Clec9A VHH/抗人PD-L1 VHH/人IFN R33A/E120R和抗人Bc110 VHH/人IFN R149A。

[1262] 在37℃下,在补充有10%FBS的DMEM培养基中用所指示的人嵌合体刺激MDA-MB-321细胞,持续15分钟。刺激之后,在37℃下通过加入1倍体积的固定缓冲液I(BD Biosciences)将细胞固定10分钟,并且在冰上通过重新悬浮在2倍体积的Perm III缓冲液I(BD Biosciences)中来渗透30分钟。在4℃下利用抗STAT1 pY701 Ab(BD Biosciences)将样品染色20,并且用FACSCalibur(BD Biosciences)和CellQuest Pro 4.0.2版软件(BD Biosciences)加以分析。

[1263] 在37℃下用单特异性(PD-L1 VHH)和双特异性(Clec9A和PD-L1 VHH)嵌合体的连续稀释(100ng/ml;1:5)刺激MDA-MB-321,持续15分钟。在固定和渗透之后,针对磷酸化STAT1对细胞进行染色,并且在FACS中加以分析。数据说明PD-L1靶向(在单特异性或双特异性形式下)显著增加了具有IFN R149A突变而不是IFN R33A/E120R突变的嵌合体的STAT1磷酸化。非靶向性(BcII10 VHH)嵌合体即使在100ng/ml下也不能够进行信号传导。参见图16。

[1264] 实施例9.具有scFv靶向部分的双特异性构建体

[1265] 对超出VHH的双特异性概念进行扩增。生成了具有以下序列的抗人CD20scFv/抗人CD3scFv/IFN R149A:

METDTLLLWVLLLWPGSTGQVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTF
TRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTDDKSSST
AYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYSLDYWGGQTTLTVSSGSTGGGG
[1266] SGGGGSGGGGSDIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQ
KSGTSPKRWIYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYC
QQWSSNPFTFGSGTKLEINRGGSGGQIVLSQSPAILSASPGEKVTMT CRA
SSSVSYIHWFQQKPGSSPKWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTIS

RVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKRGSTGGGGSGGGSGGG
GSQVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLE
WIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYC
ARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSSVDGGSGGSGGSGGSGGSGGSGRS
[1267] GGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSAAMCDL
PQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIP
VLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVT
ETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMASFSLSTNLQ
ESLRSKELEHHHHHH (SEQ ID NO: 367)。

[1268] 信号肽加下划线, scFvCD3加粗, scFvCD20加粗并且加下划线, hIFNa2 (R149A) 加阴影, 并且接头连接靶向部分和信号传导剂。

[1269] 通过对Daudi细胞 (CD20阳性)、Jurkat细胞 (CD3) 或Wish细胞 (阴性对照物) 中的STAT1磷酸化进行定量来检查基于人scFV的双特异性嵌合体的靶向效率。参见图17。

[1270] 在37℃下, 在补充有10%FBS的DMEM培养基中用所指示的双特异性嵌合体刺激细胞, 持续15分钟。刺激之后, 在37℃下通过加入1倍体积的固定缓冲液I (BD Biosciences) 将细胞固定10分钟, 并且在冰上通过重新悬浮在2倍体积的Perm III缓冲液I (BD Biosciences) 中来渗透30分钟。在4℃下利用抗STAT1pY701Ab (BD Biosciences) 将样品染色20分钟, 并且用FACSCalibur (BD Biosciences) 和CellQuest Pro 4.0.2版软件 (BD Biosciences) 加以分析。

[1271] 如图17中所示, 在37℃下用scFv嵌合体的连续稀释 (5000ng/ml; 1:5) 刺激Daudi细胞、Jurkat细胞和Wish细胞, 持续15分钟。在固定和渗透之后, 针对磷酸化STAT1将细胞染色, 并且通过FACS分析加以分析。数据清楚地说明, Jurkat细胞 (表达CD3) 和Daudi细胞 (表达CD20) 中的STAT1磷酸化分别由于CD3和CD20靶向而比Wish细胞更有效。

[1272] 实施例10. 模拟的人抗肿瘤作用

[1273] 人脐带血的选择

[1274] 干细胞是与实验期间使用的肿瘤细胞的HLA-A2表达相匹配的HLA型。为此, 只选择HLA-A2阳性脐带血继续进行CD34干细胞纯化。将细胞用HLA-A2-FITC (BD Pharmingen) 或HLA-ABC-PE (BD Pharmingen) 进行染色, 后者作为阳性对照。在Attune Nxt声学聚焦血细胞计数器 (Life Technologies) 上获取样品。

[1275] 来自人脐带血的CD34⁺干细胞的纯化

[1276] 使用Fycoll (Lymphoprep, Stemcell technologies) 梯度分离从人脐带血中分离出活的单核细胞, 随后使用直接CD34⁺祖细胞分离试剂盒 (Miltenyi) 进行CD34⁺MACS分离。将使用人CD3-PE (BD Pharmingen) / 人CD34-APC (BD Pharmingen) 的流式细胞术染色用于评估分离的干细胞的纯度。在Attune Nxt声学聚焦血细胞计数器 (Life Technologies) 上获取样品。注入的细胞的纯度达到了95-98%。

[1277] 人源化小鼠的生成

[1278] 用100cGy对新生NSG小鼠 (1-2天龄) 进行亚致死照射, 然后经肝内递送10⁵个CD34⁺

人干细胞。CD34转移后6周时,分析外周血中人CD45细胞(BD)与小鼠CD45细胞(BD)的存在以分析植入的影响。在LSR流式细胞仪(BD)上获取样品并且通过FACS Diva软件(BD)加以分析。

[1279] 在携带肿瘤的人源化小鼠模型中评价嵌合体的抗肿瘤潜力。用100cGy对新生NSG小鼠(1-2天龄)进行亚致死照射,然后经肝内递送 10^5 个CD34⁺人干细胞(来自HLA-A2阳性脐带血)。干细胞转移后第13周时,将小鼠经皮下接种 2.5×10^6 个人RL滤泡性淋巴瘤细胞。肿瘤接种后第6天开始每天用30 μ l Flt3L蛋白对小鼠进行腹膜内处理。肿瘤接种后第10天(此时达到可触知肿瘤)开始进行每天病变周围嵌合体递送(30 μ g)。用抗人Clec9a VHH/抗人PDL1 VHH/人IFN-R149A双特异性嵌合体进行治疗使肿瘤生长稳定,这在与Flt3L注射组合时甚至更加明显,和PBS注射形成了鲜明对比。图上将肿瘤生长示出为平均值 $\pm$ SEM。

[1280] 重要的是,抗人Clec9a VHH/抗人PDL1 VHH/人IFN-R149A双特异性嵌合体对人源化小鼠(具有重建的人免疫系统的小鼠)中生长的人肿瘤(RL)表现出了明显的抗肿瘤作用。参见图18。

[1281] 实施例11.由抗人双特异性VHH嵌合体诱导的树突状细胞信号传导

[1282] 进行树突状细胞pSTAT信号传导测定。所研究的嵌合体是抗人Clec9a VHH/抗人PD-L1 VHH/人IFN R149A和抗人Clec9a VHH/抗人PD-L1 VHH/人IFN R33A/E120R。研究了诸剂的两个剂量:100ng/ml和500ng/ml。

[1283] 简单来说,从获自健康供体的血液中分离出人PBMC。使用肝素涂覆的管子(12个管子)从每一个供体收集大约120ml血液。将血液保存在室温下并且立即加以处理。简单来说,用DPBS对血液进行1:1稀释,并且将25ml轻缓地层铺至15ml淋巴细胞H上。在离心之后,收集单核细胞环,用DPBS(PBS杜氏磷酸盐缓冲生理盐水,Wisent,目录号311-425-LL)将细胞洗涤三次,并且计数。使用含有处于PBS中的谱系特异性单克隆抗体与磁性粒子悬浮液(STEMCELL Technologies,目录号19251)的组合的“DC富集试剂盒”,根据制造商的说明书从PBMC群体富集树突状细胞。

[1284] 在存在或不存在测试项和对照物(PBS)的情况下将树突状细胞(DC)刺激15分钟,并且通过流式细胞术来测定分离的DC细胞群体(Lin⁻(CD14/CD16/CD20/CD56/CD3)/HLA-DR⁺)中磷酸化STAT1(pSTAT1,具体来说是pY701-STAT1)的水平。刺激后,对细胞进行固定(BD Cytofix固定缓冲液,BD Bioscience,目录号554655),然后用Perm缓冲液II(BD PhosFlow Perm缓冲液,BD Bioscience,目录号558052)进行渗透。然后针对磷酸化STAT1和DC表面标记物(Lin⁻/HLA-DR⁺)对细胞进行染色(参见下表)。同时进行细胞内染色与表面染色。用DPBS进行细胞洗涤之后,进行流式细胞术和数据获取。

[1285] 显示用于流式细胞术染色的抗体的清单的表

标记物/产品名	荧光染料	克隆	目的	供应商-目录号
pSTAT1	AlexaFluor647	4a	磷酸化 STAT1	BD-562070
抗人 CD3	PE	UCHL1	T 细胞标记物 谱系去除	BD-561809
抗人 CD14	PE	M5E2	单核细胞标记物 谱系去除	BD-555398
抗人 CD16	PE	B73.1	NK、嗜中性粒细胞、单核细胞标记物 谱系去除	BD-561313
[1286] 抗人 CD19	PE	HIB19	B 细胞标记物 谱系去除	BD-555413
抗人 CD56	PE	B159	NK 细胞标记物 谱系去除	BD-555516
抗人 HLA-DR	FITC	TU36	MHC II 标记物 DC 辨别	BD-555560
抗人 CD11c	BV421	B-Ly6	DC 辨别	BD-562561
LIVE/DEAD 可固定 Aqua 死亡细胞染色	Aqua	N/Ap	活性染料	ThermoFisher-L34957
正常小鼠 IgG	N/Ap	N/Ap	Fc 受体阻断因子 阻断剂	ThermoFisher-10400C

[1287] 图19示出了表示为pSTAT⁺树突状细胞百分比的倍数变化的数据。

[1288] 这项研究清楚地表明,包含可在细胞靶向后恢复活性的IFN信号传导剂(IFN R149A)的双重(双特异性)人CLEC9A/PD-L1抗原靶向构建体促进了人树突状细胞中的IFN信号传导(如通过pSTAT1诱导所测定)。相比之下,在并入了不能恢复活性的IFN信号传导剂(IFN R33A/E120R)的双特异性CLEC9A/PD-L1抗原靶向构建体的情况下没有观察到IFN信号传导激活。因此,如针对靶向小鼠CLEC9A和PD-L1的相应IFN融合构建体所观察,使用针对人CLEC9A抗原的靶向部分使IFN靶向人树突状细胞触发了显著的IFN信号转导。

[1289] 等效方案

[1290] 尽管已经结合本发明的具体实施方案描述了本发明,但应当理解,总体来说,按照本发明的原理,能够进行进一步修改并且本申请意在涵盖本发明的任何变化方案、用途或改编,并且包括如在本发明所属领域内的已知或惯用实践范围内和如可以应用于上文所阐述的基本特征和如在所附权利要求书范围内的对本公开的背离。

[1291] 本领域技术人员仅仅使用常规实验就将认识到或能够确定本文具体描述的具体

实施方案的众多等效方案。此类等效方案意图涵盖在以下权利要求书的范围内。

[1292] 以引用的方式并入

[1293] 本文引用的所有专利和出版物都以引用的方式整体并入本文。

[1294] 本文讨论的出版物只提供其在本申请提交日期之前的公开内容。在本文中不应被解释为承认本发明由于在先发明而无权先于此类出版物。

[1295] 如本文所使用,所有标题都只用于组织,而非意在以任何方式限制本公开。任何个别部分的内容都可以同样适用于所有部分。

[0001]	序列表														
[0002]	<110>	Orionis Biosciences Inc.													
[0003]	<120>	双特异性信号传导剂及其用途													
[0004]	<130>	237-039P													
[0005]	<150>	62/291,779													
[0006]	<151>	2016-02-05													
[0007]	<150>	62/353,607													
[0008]	<151>	2016-06-23													
[0009]	<150>	62/336,030													
[0010]	<151>	2016-05-13													
[0011]	<150>	62/335,979													
[0012]	<151>	2016-05-13													
[0013]	<150>	62/335,968													
[0014]	<151>	2016-05-13													
[0015]	<150>	62/291,776													
[0016]	<151>	2016-02-05													
[0017]	<150>	62/335,965													
[0018]	<151>	2016-05-13													
[0019]	<150>	62/291,774													
[0020]	<151>	2016-02-05													
[0021]	<150>	62/291,772													
[0022]	<151>	2016-02-05													
[0023]	<150>	62/411,805													
[0024]	<151>	2016-10-24													
[0025]	<150>	62/335,880													
[0026]	<151>	2016-05-13													
[0027]	<150>	62/291,769													
[0028]	<151>	2016-02-05													
[0029]	<160>	367													
[0030]	<170>	PatentIn版本3.5													
[0031]	<210>	1													
[0032]	<211>	235													
[0033]	<212>	PRT													
[0034]	<213>	人类													
[0035]	<400>	1													
[0036]	Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu														
[0037]	1	5				10				15					
[0038]	His Ala Ala Arg Pro Ser Gln Phe Arg Val Ser Pro Leu Asp Arg Thr														

[0039]	20	25	30
[0040]	Trp Asn Leu Gly Glu Thr Val Glu Leu Lys Cys Gln Val Leu Leu Ser		
[0041]	35	40	45
[0042]	Asn Pro Thr Ser Gly Cys Ser Trp Leu Phe Gln Pro Arg Gly Ala Ala		
[0043]	50	55	60
[0044]	Ala Ser Pro Thr Phe Leu Leu Tyr Leu Ser Gln Asn Lys Pro Lys Ala		
[0045]	65	70	75
[0046]	Ala Glu Gly Leu Asp Thr Gln Arg Phe Ser Gly Lys Arg Leu Gly Asp		
[0047]	85	90	95
[0048]	Thr Phe Val Leu Thr Leu Ser Asp Phe Arg Arg Glu Asn Glu Gly Tyr		
[0049]	100	105	110
[0050]	Tyr Phe Cys Ser Ala Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe		
[0051]	115	120	125
[0052]	Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg		
[0053]	130	135	140
[0054]	Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg		
[0055]	145	150	155
[0056]	Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly		
[0057]	165	170	175
[0058]	Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr		
[0059]	180	185	190
[0060]	Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His		
[0061]	195	200	205
[0062]	Arg Asn Arg Arg Arg Val Cys Lys Cys Pro Arg Pro Val Val Lys Ser		
[0063]	210	215	220
[0064]	Gly Asp Lys Pro Ser Leu Ser Ala Arg Tyr Val		
[0065]	225	230	235
[0066]	<210> 2		
[0067]	<211> 198		
[0068]	<212> PRT		
[0069]	<213> 人类		
[0070]	<400> 2		
[0071]	Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu		
[0072]	1	5	10
[0073]	His Ala Ala Arg Pro Ser Gln Phe Arg Val Ser Pro Leu Asp Arg Thr		
[0074]	20	25	30
[0075]	Trp Asn Leu Gly Glu Thr Val Glu Leu Lys Cys Gln Val Leu Leu Ser		
[0076]	35	40	45
[0077]	Asn Pro Thr Ser Gly Cys Ser Trp Leu Phe Gln Pro Arg Gly Ala Ala		

[0078]	50	55	60
[0079]	Ala Ser Pro Thr Phe Leu Leu Tyr Leu Ser Gln Asn Lys Pro Lys Ala		
[0080]	65	70	75
[0081]	Ala Glu Gly Leu Asp Thr Gln Arg Phe Ser Gly Lys Arg Leu Gly Asp		
[0082]	85	90	95
[0083]	Thr Phe Val Leu Thr Leu Ser Asp Phe Arg Arg Glu Asn Glu Gly Tyr		
[0084]	100	105	110
[0085]	Tyr Phe Cys Ser Ala Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe		
[0086]	115	120	125
[0087]	Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg		
[0088]	130	135	140
[0089]	Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg		
[0090]	145	150	155
[0091]	Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Gly Asn Arg Arg Arg		
[0092]	165	170	175
[0093]	Val Cys Lys Cys Pro Arg Pro Val Val Lys Ser Gly Asp Lys Pro Ser		
[0094]	180	185	190
[0095]	Leu Ser Ala Arg Tyr Val		
[0096]	195		
[0097]	<210> 3		
[0098]	<211> 276		
[0099]	<212> PRT		
[0100]	<213> 人类		
[0101]	<400> 3		
[0102]	Met Arg Asn Gln Ala Pro Gly Arg Pro Lys Gly Ala Thr Phe Pro Pro		
[0103]	1	5	10
[0104]	Arg Arg Pro Thr Gly Ser Arg Ala Pro Pro Leu Ala Pro Glu Leu Arg		
[0105]	20	25	30
[0106]	Ala Lys Gln Arg Pro Gly Glu Arg Val Met Ala Leu Pro Val Thr Ala		
[0107]	35	40	45
[0108]	Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu His Ala Ala Arg Pro Ser Gln		
[0109]	50	55	60
[0110]	Phe Arg Val Ser Pro Leu Asp Arg Thr Trp Asn Leu Gly Glu Thr Val		
[0111]	65	70	75
[0112]	Glu Leu Lys Cys Gln Val Leu Leu Ser Asn Pro Thr Ser Gly Cys Ser		
[0113]	85	90	95
[0114]	Trp Leu Phe Gln Pro Arg Gly Ala Ala Ala Ser Pro Thr Phe Leu Leu		
[0115]	100	105	110
[0116]	Tyr Leu Ser Gln Asn Lys Pro Lys Ala Ala Glu Gly Leu Asp Thr Gln		

[0117]	115	120	125
[0118]	Arg Phe Ser Gly Lys Arg Leu Gly Asp Thr Phe Val Leu Thr Leu Ser		
[0119]	130	135	140
[0120]	Asp Phe Arg Arg Glu Asn Glu Gly Tyr Tyr Phe Cys Ser Ala Leu Ser		
[0121]	145	150	155
[0122]	Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe Val Pro Val Phe Leu Pro Ala		
[0123]	165	170	175
[0124]	Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr		
[0125]	180	185	190
[0126]	Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala		
[0127]	195	200	205
[0128]	Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile		
[0129]	210	215	220
[0130]	Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser		
[0131]	225	230	235
[0132]	Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg Arg Arg Val Cys		
[0133]	245	250	255
[0134]	Lys Cys Pro Arg Pro Val Val Lys Ser Gly Asp Lys Pro Ser Leu Ser		
[0135]	260	265	270
[0136]	Ala Arg Tyr Val		
[0137]	275		
[0138]	<210> 4		
[0139]	<211> 210		
[0140]	<212> PRT		
[0141]	<213> 人类		
[0142]	<400> 4		
[0143]	Met Arg Pro Arg Leu Trp Leu Leu Leu Ala Ala Gln Leu Thr Val Leu		
[0144]	1 5 10 15		
[0145]	His Gly Asn Ser Val Leu Gln Gln Thr Pro Ala Tyr Ile Lys Val Gln		
[0146]	20 25 30		
[0147]	Thr Asn Lys Met Val Met Leu Ser Cys Glu Ala Lys Ile Ser Leu Ser		
[0148]	35 40 45		
[0149]	Asn Met Arg Ile Tyr Trp Leu Arg Gln Arg Gln Ala Pro Ser Ser Asp		
[0150]	50 55 60		
[0151]	Ser His His Glu Phe Leu Ala Leu Trp Asp Ser Ala Lys Gly Thr Ile		
[0152]	65 70 75 80		
[0153]	His Gly Glu Glu Val Glu Gln Glu Lys Ile Ala Val Phe Arg Asp Ala		
[0154]	85 90 95		
[0155]	Ser Arg Phe Ile Leu Asn Leu Thr Ser Val Lys Pro Glu Asp Ser Gly		

[0156]	100							105							110						
[0157]	Ile	Tyr	Phe	Cys	Met	Ile	Val	Gly	Ser	Pro	Glu	Leu	Thr	Phe	Gly	Lys					
[0158]	115							120							125						
[0159]	Gly	Thr	Gln	Leu	Ser	Val	Val	Asp	Phe	Leu	Pro	Thr	Thr	Ala	Gln	Pro					
[0160]	130							135							140						
[0161]	Thr	Lys	Lys	Ser	Thr	Leu	Lys	Lys	Arg	Val	Cys	Arg	Leu	Pro	Arg	Pro					
[0162]	145							150							155						
[0163]	Glu	Thr	Gln	Lys	Gly	Pro	Leu	Cys	Ser	Pro	Ile	Thr	Leu	Gly	Leu	Leu					
[0164]	165							170							175						
[0165]	Val	Ala	Gly	Val	Leu	Val	Leu	Leu	Val	Ser	Leu	Gly	Val	Ala	Ile	His					
[0166]	180							185							190						
[0167]	Leu	Cys	Cys	Arg	Arg	Arg	Arg	Ala	Arg	Leu	Arg	Phe	Met	Lys	Gln	Phe					
[0168]	195							200							205						
[0169]	Tyr	Lys																			
[0170]	210																				
[0171]	<210>	5																			
[0172]	<211>	221																			
[0173]	<212>	PRT																			
[0174]	<213>	人类																			
[0175]	<400>	5																			
[0176]	Met	Arg	Pro	Arg	Leu	Trp	Leu	Leu	Leu	Ala	Ala	Gln	Leu	Thr	Val	Leu					
[0177]	1	5			10							15									
[0178]	His	Gly	Asn	Ser	Val	Leu	Gln	Gln	Thr	Pro	Ala	Tyr	Ile	Lys	Val	Gln					
[0179]	20							25							30						
[0180]	Thr	Asn	Lys	Met	Val	Met	Leu	Ser	Cys	Glu	Ala	Lys	Ile	Ser	Leu	Ser					
[0181]	35							40							45						
[0182]	Asn	Met	Arg	Ile	Tyr	Trp	Leu	Arg	Gln	Arg	Gln	Ala	Pro	Ser	Ser	Asp					
[0183]	50							55							60						
[0184]	Ser	His	His	Glu	Phe	Leu	Ala	Leu	Trp	Asp	Ser	Ala	Lys	Gly	Thr	Ile					
[0185]	65	70					75							80							
[0186]	His	Gly	Glu	Glu	Val	Glu	Gln	Glu	Lys	Ile	Ala	Val	Phe	Arg	Asp	Ala					
[0187]	85							90							95						
[0188]	Ser	Arg	Phe	Ile	Leu	Asn	Leu	Thr	Ser	Val	Lys	Pro	Glu	Asp	Ser	Gly					
[0189]	100							105							110						
[0190]	Ile	Tyr	Phe	Cys	Met	Ile	Val	Gly	Ser	Pro	Glu	Leu	Thr	Phe	Gly	Lys					
[0191]	115							120							125						
[0192]	Gly	Thr	Gln	Leu	Ser	Val	Val	Asp	Phe	Leu	Pro	Thr	Thr	Ala	Gln	Pro					
[0193]	130							135							140						
[0194]	Thr	Lys	Lys	Ser	Thr	Leu	Lys	Lys	Arg	Val	Cys	Arg	Leu	Pro	Arg	Pro					

[0195]	145	150	155	160
[0196]	Glu Thr Gln Lys Gly Pro Leu Cys Ser Pro Ile Thr Leu Gly Leu Leu			
[0197]	165	170	175	
[0198]	Val Ala Gly Val Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Val Ala Ile His			
[0199]	180	185	190	
[0200]	Leu Cys Cys Arg Arg Arg Arg Ala Arg Leu Arg Phe Met Lys Gln Leu			
[0201]	195	200	205	
[0202]	Arg Leu His Pro Leu Glu Lys Cys Ser Arg Met Asp Tyr			
[0203]	210	215	220	
[0204]	<210> 6			
[0205]	<211> 213			
[0206]	<212> PRT			
[0207]	<213> 人类			
[0208]	<400> 6			
[0209]	Met Arg Pro Arg Leu Trp Leu Leu Leu Ala Ala Gln Leu Thr Val Leu			
[0210]	1	5	10	15
[0211]	His Gly Asn Ser Val Leu Gln Gln Thr Pro Ala Tyr Ile Lys Val Gln			
[0212]	20	25	30	
[0213]	Thr Asn Lys Met Val Met Leu Ser Cys Glu Ala Lys Ile Ser Leu Ser			
[0214]	35	40	45	
[0215]	Asn Met Arg Ile Tyr Trp Leu Arg Gln Arg Gln Ala Pro Ser Ser Asp			
[0216]	50	55	60	
[0217]	Ser His His Glu Phe Leu Ala Leu Trp Asp Ser Ala Lys Gly Thr Ile			
[0218]	65	70	75	80
[0219]	His Gly Glu Glu Val Glu Gln Glu Lys Ile Ala Val Phe Arg Asp Ala			
[0220]	85	90	95	
[0221]	Ser Arg Phe Ile Leu Asn Leu Thr Ser Val Lys Pro Glu Asp Ser Gly			
[0222]	100	105	110	
[0223]	Ile Tyr Phe Cys Met Ile Val Gly Ser Pro Glu Leu Thr Phe Gly Lys			
[0224]	115	120	125	
[0225]	Gly Thr Gln Leu Ser Val Val Asp Phe Leu Pro Thr Thr Ala Gln Pro			
[0226]	130	135	140	
[0227]	Thr Lys Lys Ser Thr Leu Lys Lys Arg Val Cys Arg Leu Pro Arg Pro			
[0228]	145	150	155	160
[0229]	Glu Thr Gln Lys Gly Arg Arg Arg Arg Ala Arg Leu Arg Phe Met Lys			
[0230]	165	170	175	
[0231]	Gln Pro Gln Gly Glu Gly Ile Ser Gly Thr Phe Val Pro Gln Cys Leu			
[0232]	180	185	190	
[0233]	His Gly Tyr Tyr Ser Asn Thr Thr Thr Ser Gln Lys Leu Leu Asn Pro			

[0234]	195	200	205
[0235]	Trp Ile Leu Lys Thr		
[0236]	210		
[0237]	<210> 7		
[0238]	<211> 246		
[0239]	<212> PRT		
[0240]	<213> 人类		
[0241]	<400> 7		
[0242]	Met Arg Pro Arg Leu Trp Leu Leu Leu Ala Ala Gln Leu Thr Val Leu		
[0243]	1 5 10 15		
[0244]	His Gly Asn Ser Val Leu Gln Gln Thr Pro Ala Tyr Ile Lys Val Gln		
[0245]	20 25 30		
[0246]	Thr Asn Lys Met Val Met Leu Ser Cys Glu Ala Lys Ile Ser Leu Ser		
[0247]	35 40 45		
[0248]	Asn Met Arg Ile Tyr Trp Leu Arg Gln Arg Gln Ala Pro Ser Ser Asp		
[0249]	50 55 60		
[0250]	Ser His His Glu Phe Leu Ala Leu Trp Asp Ser Ala Lys Gly Thr Ile		
[0251]	65 70 75 80		
[0252]	His Gly Glu Glu Val Glu Gln Glu Lys Ile Ala Val Phe Arg Asp Ala		
[0253]	85 90 95		
[0254]	Ser Arg Phe Ile Leu Asn Leu Thr Ser Val Lys Pro Glu Asp Ser Gly		
[0255]	100 105 110		
[0256]	Ile Tyr Phe Cys Met Ile Val Gly Ser Pro Glu Leu Thr Phe Gly Lys		
[0257]	115 120 125		
[0258]	Gly Thr Gln Leu Ser Val Val Asp Phe Leu Pro Thr Thr Ala Gln Pro		
[0259]	130 135 140		
[0260]	Thr Lys Lys Ser Thr Leu Lys Lys Arg Val Cys Arg Leu Pro Arg Pro		
[0261]	145 150 155 160		
[0262]	Glu Thr Gln Lys Gly Pro Leu Cys Ser Pro Ile Thr Leu Gly Leu Leu		
[0263]	165 170 175		
[0264]	Val Ala Gly Val Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Val Ala Ile His		
[0265]	180 185 190		
[0266]	Leu Cys Cys Arg Arg Arg Arg Ala Arg Leu Arg Phe Met Lys Gln Lys		
[0267]	195 200 205		
[0268]	Phe Asn Ile Val Cys Leu Lys Ile Ser Gly Phe Thr Thr Cys Cys Cys		
[0269]	210 215 220		
[0270]	Phe Gln Ile Leu Gln Ile Ser Arg Glu Tyr Gly Phe Gly Val Leu Leu		
[0271]	225 230 235 240		
[0272]	Gln Lys Asp Ile Gly Gln		

[0273]		245	
[0274]	<210>	8	
[0275]	<211>	243	
[0276]	<212>	PRT	
[0277]	<213>	人类	
[0278]	<400>	8	
[0279]	Met Arg Pro Arg Leu Trp Leu Leu Leu Ala Ala Gln Leu Thr Val Leu		
[0280]	1	5	10 15
[0281]	His Gly Asn Ser Val Leu Gln Gln Thr Pro Ala Tyr Ile Lys Val Gln		
[0282]		20	25 30
[0283]	Thr Asn Lys Met Val Met Leu Ser Cys Glu Ala Lys Ile Ser Leu Ser		
[0284]		35	40 45
[0285]	Asn Met Arg Ile Tyr Trp Leu Arg Gln Arg Gln Ala Pro Ser Ser Asp		
[0286]		50	55 60
[0287]	Ser His His Glu Phe Leu Ala Leu Trp Asp Ser Ala Lys Gly Thr Ile		
[0288]	65	70	75 80
[0289]	His Gly Glu Glu Val Glu Gln Glu Lys Ile Ala Val Phe Arg Asp Ala		
[0290]		85	90 95
[0291]	Ser Arg Phe Ile Leu Asn Leu Thr Ser Val Lys Pro Glu Asp Ser Gly		
[0292]		100	105 110
[0293]	Ile Tyr Phe Cys Met Ile Val Gly Ser Pro Glu Leu Thr Phe Gly Lys		
[0294]		115	120 125
[0295]	Gly Thr Gln Leu Ser Val Val Asp Phe Leu Pro Thr Thr Ala Gln Pro		
[0296]		130	135 140
[0297]	Thr Lys Lys Ser Thr Leu Lys Lys Arg Val Cys Arg Leu Pro Arg Pro		
[0298]	145	150	155 160
[0299]	Glu Thr Gln Lys Gly Pro Leu Cys Ser Pro Ile Thr Leu Gly Leu Leu		
[0300]		165	170 175
[0301]	Val Ala Gly Val Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Val Ala Ile His		
[0302]		180	185 190
[0303]	Leu Cys Cys Arg Arg Arg Arg Ala Arg Leu Arg Phe Met Lys Gln Pro		
[0304]		195	200 205
[0305]	Gln Gly Glu Gly Ile Ser Gly Thr Phe Val Pro Gln Cys Leu His Gly		
[0306]		210	215 220
[0307]	Tyr Tyr Ser Asn Thr Thr Thr Ser Gln Lys Leu Leu Asn Pro Trp Ile		
[0308]	225	230	235 240
[0309]	Leu Lys Thr		
[0310]	<210>	9	
[0311]	<211>	180	

[0312]	<212>	PRT
[0313]	<213>	人类
[0314]	<400>	9
[0315]	Met Arg Pro Arg Leu Trp Leu Leu Leu Ala Ala Gln Leu Thr Val Leu	
[0316]	1 5 10 15	
[0317]	His Gly Asn Ser Val Leu Gln Gln Thr Pro Ala Tyr Ile Lys Val Gln	
[0318]	20 25 30	
[0319]	Thr Asn Lys Met Val Met Leu Ser Cys Glu Ala Lys Ile Ser Leu Ser	
[0320]	35 40 45	
[0321]	Asn Met Arg Ile Tyr Trp Leu Arg Gln Arg Gln Ala Pro Ser Ser Asp	
[0322]	50 55 60	
[0323]	Ser His His Glu Phe Leu Ala Leu Trp Asp Ser Ala Lys Gly Thr Ile	
[0324]	65 70 75 80	
[0325]	His Gly Glu Glu Val Glu Gln Glu Lys Ile Ala Val Phe Arg Asp Ala	
[0326]	85 90 95	
[0327]	Ser Arg Phe Ile Leu Asn Leu Thr Ser Val Lys Pro Glu Asp Ser Gly	
[0328]	100 105 110	
[0329]	Ile Tyr Phe Cys Met Ile Val Gly Ser Pro Glu Leu Thr Phe Gly Lys	
[0330]	115 120 125	
[0331]	Gly Thr Gln Leu Ser Val Val Asp Phe Leu Pro Thr Thr Ala Gln Pro	
[0332]	130 135 140	
[0333]	Thr Lys Lys Ser Thr Leu Lys Lys Arg Val Cys Arg Leu Pro Arg Pro	
[0334]	145 150 155 160	
[0335]	Glu Thr Gln Lys Gly Arg Arg Arg Arg Ala Arg Leu Arg Phe Met Lys	
[0336]	165 170 175	
[0337]	Gln Phe Tyr Lys	
[0338]	180	
[0339]	<210>	10
[0340]	<211>	206
[0341]	<212>	PRT
[0342]	<213>	人类
[0343]	<400>	10
[0344]	Met Arg Pro Arg Leu Trp Leu Leu Leu Ala Ala Gln Leu Thr Val Leu	
[0345]	1 5 10 15	
[0346]	His Gly Asn Ser Val Leu Gln Gln Thr Pro Ala Tyr Ile Lys Val Gln	
[0347]	20 25 30	
[0348]	Thr Asn Lys Met Val Met Leu Ser Cys Glu Ala Lys Ile Ser Leu Ser	
[0349]	35 40 45	
[0350]	Asn Met Arg Ile Tyr Trp Leu Arg Gln Arg Gln Ala Pro Ser Ser Asp	

[0351]	50	55	60
[0352]	Ser His His Glu Phe Leu Ala Leu Trp Asp Ser Ala Lys Gly Thr Ile		
[0353]	65	70	75
[0354]	His Gly Glu Glu Val Glu Gln Glu Lys Ile Ala Val Phe Arg Asp Ala		
[0355]	85	90	95
[0356]	Ser Arg Phe Ile Leu Asn Leu Thr Ser Val Lys Pro Glu Asp Ser Gly		
[0357]	100	105	110
[0358]	Ile Tyr Phe Cys Met Ile Val Gly Ser Pro Glu Leu Thr Phe Gly Lys		
[0359]	115	120	125
[0360]	Gly Thr Gln Leu Ser Val Val Asp Phe Leu Pro Thr Thr Ala Gln Pro		
[0361]	130	135	140
[0362]	Thr Lys Lys Ser Thr Leu Lys Lys Arg Val Cys Arg Leu Pro Arg Pro		
[0363]	145	150	155
[0364]	Glu Thr Gln Lys Asp Phe Thr Asn Lys Gln Arg Ile Gly Phe Trp Cys		
[0365]	165	170	175
[0366]	Pro Ala Thr Lys Arg His Arg Ser Val Met Ser Thr Met Trp Lys Asn		
[0367]	180	185	190
[0368]	Glu Arg Arg Asp Thr Phe Asn Pro Gly Glu Phe Asn Gly Cys		
[0369]	195	200	205
[0370]	<210> 11		
[0371]	<211> 198		
[0372]	<212> PRT		
[0373]	<213> 人类		
[0374]	<400> 11		
[0375]	Met Arg Pro Arg Leu Trp Leu Leu Leu Ala Ala Gln Leu Thr Val Leu		
[0376]	1	5	10
[0377]	His Gly Asn Ser Val Leu Gln Gln Thr Pro Ala Tyr Ile Lys Val Gln		
[0378]	20	25	30
[0379]	Thr Asn Lys Met Val Met Leu Ser Cys Glu Ala Lys Ile Ser Leu Ser		
[0380]	35	40	45
[0381]	Asn Met Arg Ile Tyr Trp Leu Arg Gln Arg Gln Ala Pro Ser Ser Asp		
[0382]	50	55	60
[0383]	Ser His His Glu Phe Leu Ala Leu Trp Asp Ser Ala Lys Gly Thr Ile		
[0384]	65	70	75
[0385]	His Gly Glu Glu Val Glu Gln Glu Lys Ile Ala Val Phe Arg Asp Ala		
[0386]	85	90	95
[0387]	Ser Arg Phe Ile Leu Asn Leu Thr Ser Val Lys Pro Glu Asp Ser Gly		
[0388]	100	105	110
[0389]	Ile Tyr Phe Cys Met Ile Val Gly Ser Pro Glu Leu Thr Phe Gly Lys		

[0390]	115	120	125
[0391]	Gly Thr Gln Leu Ser Val Val Asp Phe Leu Pro Thr Thr Ala Gln Pro		
[0392]	130	135	140
[0393]	Thr Lys Lys Ser Thr Leu Lys Lys Arg Val Cys Arg Leu Pro Arg Pro		
[0394]	145	150	155
[0395]	Glu Thr Gln Lys Gly Leu Lys Gly Lys Val Tyr Gln Glu Pro Leu Ser		
[0396]	165	170	175
[0397]	Pro Asn Ala Cys Met Asp Thr Thr Ala Ile Leu Gln Pro His Arg Ser		
[0398]	180	185	190
[0399]	Cys Leu Thr His Gly Ser		
[0400]	195		
[0401]	<210> 12		
[0402]	<211> 10		
[0403]	<212> PRT		
[0404]	<213> 人工序列		
[0405]	<220>		
[0406]	<223> 合成序列		
[0407]	<400> 12		
[0408]	Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Met Ser		
[0409]	1	5	10
[0410]	<210> 13		
[0411]	<211> 10		
[0412]	<212> PRT		
[0413]	<213> 人工序列		
[0414]	<220>		
[0415]	<223> 合成序列		
[0416]	<400> 13		
[0417]	Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Ile Gly		
[0418]	1	5	10
[0419]	<210> 14		
[0420]	<211> 17		
[0421]	<212> PRT		
[0422]	<213> 人工序列		
[0423]	<220>		
[0424]	<223> 合成序列		
[0425]	<400> 14		
[0426]	Thr Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Ala Glu Tyr Ala Glu Pro Val Lys		
[0427]	1	5	10
[0428]	Gly		15

[0429]	<210>	15
[0430]	<211>	17
[0431]	<212>	PRT
[0432]	<213>	人工序列
[0433]	<220>	
[0434]	<223>	合成序列
[0435]	<400>	15
[0436]	Cys Ile Arg Val Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Pro Val Lys	
[0437]	1	5 10 15
[0438]	Gly	
[0439]	<210>	16
[0440]	<211>	11
[0441]	<212>	PRT
[0442]	<213>	人工序列
[0443]	<220>	
[0444]	<223>	合成序列
[0445]	<400>	16
[0446]	Lys Asp Ala Asp Leu Val Trp Tyr Asn Leu Ser	
[0447]	1	5 10
[0448]	<210>	17
[0449]	<211>	11
[0450]	<212>	PRT
[0451]	<213>	人工序列
[0452]	<220>	
[0453]	<223>	合成序列
[0454]	<400>	17
[0455]	Lys Asp Ala Asp Leu Val Trp Tyr Asn Leu Arg	
[0456]	1	5 10
[0457]	<210>	18
[0458]	<211>	24
[0459]	<212>	PRT
[0460]	<213>	人工序列
[0461]	<220>	
[0462]	<223>	合成序列
[0463]	<400>	18
[0464]	Ala Gly Ser Leu Tyr Thr Cys Val Gln Ser Ile Val Val Val Pro Ala	
[0465]	1	5 10 15
[0466]	Arg Pro Tyr Tyr Asp Met Asp Tyr	
[0467]		20

[0468]	<210>	19																
[0469]	<211>	132																
[0470]	<212>	PRT																
[0471]	<213>	人工序列																
[0472]	<220>																	
[0473]	<223>	合成序列																
[0474]	<400>	19																
[0475]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Pro Gly Gly																	
[0476]	1	5	10	15														
[0477]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr																	
[0478]	20	25	30															
[0479]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val																	
[0480]	35	40	45															
[0481]	Ser Thr Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Ala Glu Tyr Ala Glu Pro Val																	
[0482]	50	55	60															
[0483]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr																	
[0484]	65	70	75	80														
[0485]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Leu Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys																	
[0486]	85	90	95															
[0487]	Ala Lys Asp Ala Asp Leu Val Trp Tyr Asn Leu Ser Thr Gly Gln Gly																	
[0488]	100	105	110															
[0489]	Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro																	
[0490]	115	120	125															
[0491]	Asp Tyr Gly Ser																	
[0492]	130																	
[0493]	<210>	20																
[0494]	<211>	132																
[0495]	<212>	PRT																
[0496]	<213>	人工序列																
[0497]	<220>																	
[0498]	<223>	合成序列																
[0499]	<400>	20																
[0500]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly																	
[0501]	1	5	10	15														
[0502]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr																	
[0503]	20	25	30															
[0504]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val																	
[0505]	35	40	45															
[0506]	Ser Thr Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Ala Glu Tyr Ala Glu Pro Val																	

[0507]	50	55	60
[0508]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr		
[0509]	65	70	75
[0510]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Leu Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		80
[0511]		85	90
[0512]	Ala Lys Asp Ala Asp Leu Val Trp Tyr Asn Leu Arg Thr Gly Gln Gly		95
[0513]		100	105
[0514]	Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro		110
[0515]		115	120
[0516]	Asp Tyr Gly Ser		125
[0517]	130		
[0518]	<210> 21		
[0519]	<211> 145		
[0520]	<212> PRT		
[0521]	<213> 人工序列		
[0522]	<220>		
[0523]	<223> 合成序列		
[0524]	<400> 21		
[0525]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly		
[0526]	1	5	10
[0527]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr		15
[0528]		20	25
[0529]	Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val		30
[0530]		35	40
[0531]	Ser Cys Ile Arg Val Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Pro Val		45
[0532]	50	55	60
[0533]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr		
[0534]	65	70	75
[0535]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys		80
[0536]		85	90
[0537]	Ala Ala Gly Ser Leu Tyr Thr Cys Val Gln Ser Ile Val Val Val Pro		95
[0538]		100	105
[0539]	Ala Arg Pro Tyr Tyr Asp Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val		110
[0540]		115	120
[0541]	Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly		125
[0542]	130	135	140
[0543]	Ser		
[0544]	145		
[0545]	<210> 22		

[0546]	<211>	118
[0547]	<212>	PRT
[0548]	<213>	人工序列
[0549]	<220>	
[0550]	<223>	合成序列
[0551]	<400>	22
[0552]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[0553]	1	5 10 15
[0554]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr	
[0555]	20	25 30
[0556]	Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[0557]	35	40 45
[0558]	Ala Arg Ile Asp Pro Ala Asn Asp Asn Thr Leu Tyr Ala Ser Lys Phe	
[0559]	50	55 60
[0560]	Gln Gly Arg Ala Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr	
[0561]	65	70 75 80
[0562]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[0563]	85	90 95
[0564]	Gly Arg Gly Tyr Gly Tyr Tyr Val Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr	
[0565]	100	105 110
[0566]	Leu Val Thr Val Ser Ser	
[0567]	115	
[0568]	<210>	23
[0569]	<211>	118
[0570]	<212>	PRT
[0571]	<213>	人工序列
[0572]	<220>	
[0573]	<223>	合成序列
[0574]	<400>	23
[0575]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[0576]	1	5 10 15
[0577]	Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr	
[0578]	20	25 30
[0579]	Tyr Ile His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met	
[0580]	35	40 45
[0581]	Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Asp Asn Thr Leu Tyr Ala Ser Lys Phe	
[0582]	50	55 60
[0583]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr	
[0584]	65	70 75 80

[0585]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0586]	85 90 95
[0587]	Ala Arg Gly Tyr Gly Tyr Tyr Val Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr
[0588]	100 105 110
[0589]	Leu Val Thr Val Ser Ser
[0590]	115
[0591]	<210> 24
[0592]	<211> 107
[0593]	<212> PRT
[0594]	<213> 人工序列
[0595]	<220>
[0596]	<223> 合成序列
[0597]	<400> 24
[0598]	Asp Val Gln Ile Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[0599]	1 5 10 15
[0600]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Arg Ser Ile Ser Gln Tyr
[0601]	20 25 30
[0602]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
[0603]	35 40 45
[0604]	Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[0605]	50 55 60
[0606]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[0607]	65 70 75 80
[0608]	Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Glu Asn Pro Leu
[0609]	85 90 95
[0610]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[0611]	100 105
[0612]	<210> 25
[0613]	<211> 241
[0614]	<212> PRT
[0615]	<213> 人类
[0616]	<400> 25
[0617]	Met His Glu Glu Glu Ile Tyr Thr Ser Leu Gln Trp Asp Ser Pro Ala
[0618]	1 5 10 15
[0619]	Pro Asp Thr Tyr Gln Lys Cys Leu Ser Ser Asn Lys Cys Ser Gly Ala
[0620]	20 25 30
[0621]	Cys Cys Leu Val Met Val Ile Ser Cys Val Phe Cys Met Gly Leu Leu
[0622]	35 40 45
[0623]	Thr Ala Ser Ile Phe Leu Gly Val Lys Leu Leu Gln Val Ser Thr Ile

[0624]	50	55	60
[0625]	Ala Met Gln Gln Gln Glu Lys Leu Ile Gln Gln Glu Arg Ala Leu Leu		
[0626]	65	70	75
[0627]	Asn Phe Thr Glu Trp Lys Arg Ser Cys Ala Leu Gln Met Lys Tyr Cys		
[0628]	85	90	95
[0629]	Gln Ala Phe Met Gln Asn Ser Leu Ser Ser Ala His Asn Ser Ser Pro		
[0630]	100	105	110
[0631]	Cys Pro Asn Asn Trp Ile Gln Asn Arg Glu Ser Cys Tyr Tyr Val Ser		
[0632]	115	120	125
[0633]	Glu Ile Trp Ser Ile Trp His Thr Ser Gln Glu Asn Cys Leu Lys Glu		
[0634]	130	135	140
[0635]	Gly Ser Thr Leu Leu Gln Ile Glu Ser Lys Glu Glu Met Asp Phe Ile		
[0636]	145	150	155
[0637]	Thr Gly Ser Leu Arg Lys Ile Lys Gly Ser Tyr Asp Tyr Trp Val Gly		
[0638]	165	170	175
[0639]	Leu Ser Gln Asp Gly His Ser Gly Arg Trp Leu Trp Gln Asp Gly Ser		
[0640]	180	185	190
[0641]	Ser Pro Ser Pro Gly Leu Leu Pro Ala Glu Arg Ser Gln Ser Ala Asn		
[0642]	195	200	205
[0643]	Gln Val Cys Gly Tyr Val Lys Ser Asn Ser Leu Leu Ser Ser Asn Cys		
[0644]	210	215	220
[0645]	Ser Thr Trp Lys Tyr Phe Ile Cys Glu Lys Tyr Ala Leu Arg Ser Ser		
[0646]	225	230	235
[0647]	Val		240
[0648]	<210>	26	
[0649]	<211>	10	
[0650]	<212>	PRT	
[0651]	<213>	人工序列	
[0652]	<220>		
[0653]	<223>	合成序列	
[0654]	<400>	26	
[0655]	Gly Ser Ile Ser Ser Ile Asn Val Met Gly		
[0656]	1	5	10
[0657]	<210>	27	
[0658]	<211>	10	
[0659]	<212>	PRT	
[0660]	<213>	人工序列	
[0661]	<220>		
[0662]	<223>	合成序列	

[0663]	<400>	27
[0664]	Gly Ser Phe Ser Ser Ile Asn Val Met Gly	
[0665]	1	5 10
[0666]	<210>	28
[0667]	<211>	10
[0668]	<212>	PRT
[0669]	<213>	人工序列
[0670]	<220>	
[0671]	<223>	合成序列
[0672]	<400>	28
[0673]	Gly Ser Ile Ser Ser Ile Asn Ile Met Gly	
[0674]	1	5 10
[0675]	<210>	29
[0676]	<211>	10
[0677]	<212>	PRT
[0678]	<213>	人工序列
[0679]	<220>	
[0680]	<223>	合成序列
[0681]	<400>	29
[0682]	Gly Ser Ile Ser Ser Ile Asn Ile Met Gly	
[0683]	1	5 10
[0684]	<210>	30
[0685]	<211>	10
[0686]	<212>	PRT
[0687]	<213>	人工序列
[0688]	<220>	
[0689]	<223>	合成序列
[0690]	<400>	30
[0691]	Val Ser Ile Phe Ser Ile Asn Ala Met Gly	
[0692]	1	5 10
[0693]	<210>	31
[0694]	<211>	10
[0695]	<212>	PRT
[0696]	<213>	人工序列
[0697]	<220>	
[0698]	<223>	合成序列
[0699]	<400>	31
[0700]	Gly Ser Ile Phe Ser Leu Asn Ala Met Gly	
[0701]	1	5 10

[0702]	<210>	32	
[0703]	<211>	10	
[0704]	<212>	PRT	
[0705]	<213>	人工序列	
[0706]	<220>		
[0707]	<223>	合成序列	
[0708]	<400>	32	
[0709]	Gly Arg Thr Ile Ser Asn Tyr Asp Met Ala		
[0710]	1	5	10
[0711]	<210>	33	
[0712]	<211>	10	
[0713]	<212>	PRT	
[0714]	<213>	人工序列	
[0715]	<220>		
[0716]	<223>	合成序列	
[0717]	<400>	33	
[0718]	Gly Arg Thr Phe Thr Thr Ser Leu Met Gln		
[0719]	1	5	10
[0720]	<210>	34	
[0721]	<211>	10	
[0722]	<212>	PRT	
[0723]	<213>	人工序列	
[0724]	<220>		
[0725]	<223>	合成序列	
[0726]	<400>	34	
[0727]	Glu Arg Asn Leu Arg Ile Tyr Asp Met Ala		
[0728]	1	5	10
[0729]	<210>	35	
[0730]	<211>	10	
[0731]	<212>	PRT	
[0732]	<213>	人工序列	
[0733]	<220>		
[0734]	<223>	合成序列	
[0735]	<400>	35	
[0736]	Glu Arg Asn Leu Arg Ser Tyr Asp Met Ala		
[0737]	1	5	10
[0738]	<210>	36	
[0739]	<211>	10	
[0740]	<212>	PRT	

[0741]	<213>	人工序列
[0742]	<220>	
[0743]	<223>	合成序列
[0744]	<400>	36
[0745]	Gly Leu Thr Phe Ser Asn Tyr His Met Gly	
[0746]	1	5 10
[0747]	<210>	37
[0748]	<211>	10
[0749]	<212>	PRT
[0750]	<213>	人工序列
[0751]	<220>	
[0752]	<223>	合成序列
[0753]	<400>	37
[0754]	Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr His Met Gly	
[0755]	1	5 10
[0756]	<210>	38
[0757]	<211>	10
[0758]	<212>	PRT
[0759]	<213>	人工序列
[0760]	<220>	
[0761]	<223>	合成序列
[0762]	<400>	38
[0763]	Gly Leu Thr Phe Ser Arg Tyr His Met Gly	
[0764]	1	5 10
[0765]	<210>	39
[0766]	<211>	10
[0767]	<212>	PRT
[0768]	<213>	人工序列
[0769]	<220>	
[0770]	<223>	合成序列
[0771]	<400>	39
[0772]	Gly Leu Thr Leu Ser Ser Tyr Tyr Ile Ala	
[0773]	1	5 10
[0774]	<210>	40
[0775]	<211>	10
[0776]	<212>	PRT
[0777]	<213>	人工序列
[0778]	<220>	
[0779]	<223>	合成序列

[0780]	<400>	40
[0781]	Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr Tyr Thr Gly	
[0782]	1	5 10
[0783]	<210>	41
[0784]	<211>	10
[0785]	<212>	PRT
[0786]	<213>	人工序列
[0787]	<220>	
[0788]	<223>	合成序列
[0789]	<400>	41
[0790]	Gly Leu Thr Leu Ser Ser Tyr His Met Gly	
[0791]	1	5 10
[0792]	<210>	42
[0793]	<211>	10
[0794]	<212>	PRT
[0795]	<213>	人工序列
[0796]	<220>	
[0797]	<223>	合成序列
[0798]	<400>	42
[0799]	Gly Arg Thr Ser Ser Pro Tyr Val Thr Gly	
[0800]	1	5 10
[0801]	<210>	43
[0802]	<211>	10
[0803]	<212>	PRT
[0804]	<213>	人工序列
[0805]	<220>	
[0806]	<223>	合成序列
[0807]	<400>	43
[0808]	Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr Val Met Ser	
[0809]	1	5 10
[0810]	<210>	44
[0811]	<211>	10
[0812]	<212>	PRT
[0813]	<213>	人工序列
[0814]	<220>	
[0815]	<223>	合成序列
[0816]	<400>	44
[0817]	Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr Val Met Thr	
[0818]	1	5 10

[0819]	<210>	45
[0820]	<211>	10
[0821]	<212>	PRT
[0822]	<213>	人工序列
[0823]	<220>	
[0824]	<223>	合成序列
[0825]	<400>	45
[0826]	Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr Leu Met Ser	
[0827]	1	5 10
[0828]	<210>	46
[0829]	<211>	16
[0830]	<212>	PRT
[0831]	<213>	人工序列
[0832]	<220>	
[0833]	<223>	合成序列
[0834]	<400>	46
[0835]	Arg Ile Thr Asn Leu Gly Leu Pro Asn Tyr Ala Asp Trp Leu Lys Asp	
[0836]	1	5 10 15
[0837]	<210>	47
[0838]	<211>	16
[0839]	<212>	PRT
[0840]	<213>	人工序列
[0841]	<220>	
[0842]	<223>	合成序列
[0843]	<400>	47
[0844]	Arg Ile Thr Asn Leu Gly Leu Pro Asn Tyr Ala Asp Ser Val Thr Gly	
[0845]	1	5 10 15
[0846]	<210>	48
[0847]	<211>	16
[0848]	<212>	PRT
[0849]	<213>	人工序列
[0850]	<220>	
[0851]	<223>	合成序列
[0852]	<400>	48
[0853]	Arg Ile Thr Asn Ile Gly Leu Pro Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly	
[0854]	1	5 10 15
[0855]	<210>	49
[0856]	<211>	16
[0857]	<212>	PRT

[0858]	<213>	人工序列
[0859]	<220>	
[0860]	<223>	合成序列
[0861]	<400>	49
[0862]	Arg Ile Thr Asn Leu Gly Leu Pro Asn Tyr Ala Asp Ser Val Glu Gly	
[0863]	1 5 10 15	
[0864]	<210>	50
[0865]	<211>	16
[0866]	<212>	PRT
[0867]	<213>	人工序列
[0868]	<220>	
[0869]	<223>	合成序列
[0870]	<400>	50
[0871]	Ala Ile Thr Ser Gly Gly Arg Val Val Tyr Ser Asp Ser Val Lys Gly	
[0872]	1 5 10 15	
[0873]	<210>	51
[0874]	<211>	16
[0875]	<212>	PRT
[0876]	<213>	人工序列
[0877]	<220>	
[0878]	<223>	合成序列
[0879]	<400>	51
[0880]	Ala Ile Thr Ser Gly Gly Arg Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly	
[0881]	1 5 10 15	
[0882]	<210>	52
[0883]	<211>	16
[0884]	<212>	PRT
[0885]	<213>	人工序列
[0886]	<220>	
[0887]	<223>	合成序列
[0888]	<400>	52
[0889]	His Ile Thr Ser Asp Gly Arg Ile Val Tyr Ala Asp Pro Val Lys Gly	
[0890]	1 5 10 15	
[0891]	<210>	53
[0892]	<211>	17
[0893]	<212>	PRT
[0894]	<213>	人工序列
[0895]	<220>	
[0896]	<223>	合成序列

[0936]	<223>	合成序列
[0937]	<400>	57
[0938]	Gln Ile Thr Trp Ser Asp Ala Ser Ile Tyr Tyr Ala Gly Ser Val Lys	
[0939]	1	5 10 15
[0940]	Gly	
[0941]	<210>	58
[0942]	<211>	17
[0943]	<212>	PRT
[0944]	<213>	人工序列
[0945]	<220>	
[0946]	<223>	合成序列
[0947]	<400>	58
[0948]	Gln Ile Thr Trp Ser Asp Thr Ser Ile Tyr Tyr Ala Gly Ser Val Lys	
[0949]	1	5 10 15
[0950]	Gly	
[0951]	<210>	59
[0952]	<211>	17
[0953]	<212>	PRT
[0954]	<213>	人工序列
[0955]	<220>	
[0956]	<223>	合成序列
[0957]	<400>	59
[0958]	Gln Ile Thr Trp Ser Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys	
[0959]	1	5 10 15
[0960]	Gly	
[0961]	<210>	60
[0962]	<211>	17
[0963]	<212>	PRT
[0964]	<213>	人工序列
[0965]	<220>	
[0966]	<223>	合成序列
[0967]	<400>	60
[0968]	Gln Ile Arg Trp Ser Asp Asp Ser Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys	
[0969]	1	5 10 15
[0970]	Gly	
[0971]	<210>	61
[0972]	<211>	17
[0973]	<212>	PRT
[0974]	<213>	人工序列

[0975]	<220>
[0976]	<223> 合成序列
[0977]	<400> 61
[0978]	Gln Ile Ser Trp Ser Asp Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[0979]	1 5 10 15
[0980]	Gly
[0981]	<210> 62
[0982]	<211> 16
[0983]	<212> PRT
[0984]	<213> 人工序列
[0985]	<220>
[0986]	<223> 合成序列
[0987]	<400> 62
[0988]	Thr Val Ser Trp Gly Gly Val Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[0989]	1 5 10 15
[0990]	<210> 63
[0991]	<211> 17
[0992]	<212> PRT
[0993]	<213> 人工序列
[0994]	<220>
[0995]	<223> 合成序列
[0996]	<400> 63
[0997]	Ser Ile Gly Ser Gly Gly Gly Tyr Pro Ser Tyr Thr Asp Ser Val Glu
[0998]	1 5 10 15
[0999]	Gly
[1000]	<210> 64
[1001]	<211> 17
[1002]	<212> PRT
[1003]	<213> 人工序列
[1004]	<220>
[1005]	<223> 合成序列
[1006]	<400> 64
[1007]	Ser Ile Gly Ser Gly Gly Gly Tyr Pro Ser Tyr Thr Gly Ser Val Glu
[1008]	1 5 10 15
[1009]	Gly
[1010]	<210> 65
[1011]	<211> 17
[1012]	<212> PRT
[1013]	<213> 人工序列

[1014]	<220>
[1015]	<223> 合成序列
[1016]	<400> 65
[1017]	His Ile Gly Ser Gly Gly Gly Tyr Pro Ser Tyr Thr Asp Ser Val Gln
[1018]	1 5 10 15
[1019]	Gly
[1020]	<210> 66
[1021]	<211> 17
[1022]	<212> PRT
[1023]	<213> 人工序列
[1024]	<220>
[1025]	<223> 合成序列
[1026]	<400> 66
[1027]	His Ile Gly Ser Gly Gly Gly His Ala Thr Tyr Thr Asp Ser Val Glu
[1028]	1 5 10 15
[1029]	Gly
[1030]	<210> 67
[1031]	<211> 17
[1032]	<212> PRT
[1033]	<213> 人工序列
[1034]	<220>
[1035]	<223> 合成序列
[1036]	<400> 67
[1037]	Thr Ile Gly Ser Gly Gly Gly Ile Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[1038]	1 5 10 15
[1039]	Gly
[1040]	<210> 68
[1041]	<211> 7
[1042]	<212> PRT
[1043]	<213> 人工序列
[1044]	<220>
[1045]	<223> 合成序列
[1046]	<400> 68
[1047]	Val Ala Leu Ser Ala Glu Tyr
[1048]	1 5
[1049]	<210> 69
[1050]	<211> 7
[1051]	<212> PRT
[1052]	<213> 人工序列

[1053]	<220>	
[1054]	<223>	合成序列
[1055]	<400>	69
[1056]	Val Ala Leu Lys Ala Glu Tyr	
[1057]	1	5
[1058]	<210>	70
[1059]	<211>	7
[1060]	<212>	PRT
[1061]	<213>	人工序列
[1062]	<220>	
[1063]	<223>	合成序列
[1064]	<400>	70
[1065]	Val Gly Leu Lys Ala Glu Tyr	
[1066]	1	5
[1067]	<210>	71
[1068]	<211>	13
[1069]	<212>	PRT
[1070]	<213>	人工序列
[1071]	<220>	
[1072]	<223>	合成序列
[1073]	<400>	71
[1074]	Lys Thr Lys Ser Ala Val Leu Phe Gly Gly Met Asp Tyr	
[1075]	1	5 10
[1076]	<210>	72
[1077]	<211>	7
[1078]	<212>	PRT
[1079]	<213>	人工序列
[1080]	<220>	
[1081]	<223>	合成序列
[1082]	<400>	72
[1083]	Tyr Ile Arg Gly Glu Asp Tyr	
[1084]	1	5
[1085]	<210>	73
[1086]	<211>	7
[1087]	<212>	PRT
[1088]	<213>	人工序列
[1089]	<220>	
[1090]	<223>	合成序列
[1091]	<400>	73

[1092]	Lys His Tyr Ala Ser Asn Tyr
[1093]	1 5
[1094]	<210> 74
[1095]	<211> 8
[1096]	<212> PRT
[1097]	<213> 人工序列
[1098]	<220>
[1099]	<223> 合成序列
[1100]	<400> 74
[1101]	Gln Asp Phe Gly Ser Pro Ser Phe
[1102]	1 5
[1103]	<210> 75
[1104]	<211> 8
[1105]	<212> PRT
[1106]	<213> 人工序列
[1107]	<220>
[1108]	<223> 合成序列
[1109]	<400> 75
[1110]	Gln Asp Phe Arg Ser Pro Asp Phe
[1111]	1 5
[1112]	<210> 76
[1113]	<211> 8
[1114]	<212> PRT
[1115]	<213> 人工序列
[1116]	<220>
[1117]	<223> 合成序列
[1118]	<400> 76
[1119]	Gln Ile Phe Gly Ser Pro Asn Phe
[1120]	1 5
[1121]	<210> 77
[1122]	<211> 7
[1123]	<212> PRT
[1124]	<213> 人工序列
[1125]	<220>
[1126]	<223> 合成序列
[1127]	<400> 77
[1128]	Leu Ala Ile His Gly Asp Tyr
[1129]	1 5
[1130]	<210> 78

[1131]	<211>	7
[1132]	<212>	PRT
[1133]	<213>	人工序列
[1134]	<220>	
[1135]	<223>	合成序列
[1136]	<400>	78
[1137]	Asn Gln Ile Arg Gln Trp Pro	
[1138]	1	5
[1139]	<210>	79
[1140]	<211>	7
[1141]	<212>	PRT
[1142]	<213>	人工序列
[1143]	<220>	
[1144]	<223>	合成序列
[1145]	<400>	79
[1146]	Asn Ser Ile Arg Gln Trp Pro	
[1147]	1	5
[1148]	<210>	80
[1149]	<211>	7
[1150]	<212>	PRT
[1151]	<213>	人工序列
[1152]	<220>	
[1153]	<223>	合成序列
[1154]	<400>	80
[1155]	Asn Ala Ile Arg Gln Trp Pro	
[1156]	1	5
[1157]	<210>	81
[1158]	<211>	8
[1159]	<212>	PRT
[1160]	<213>	人工序列
[1161]	<220>	
[1162]	<223>	合成序列
[1163]	<400>	81
[1164]	Arg Lys Val Gly Gly Pro Asp Tyr	
[1165]	1	5
[1166]	<210>	82
[1167]	<211>	7
[1168]	<212>	PRT
[1169]	<213>	人工序列

[1170]	<220>
[1171]	<223> 合成序列
[1172]	<400> 82
[1173]	Asn Thr Phe Gly Asn Val Tyr
[1174]	1 5
[1175]	<210> 83
[1176]	<211> 115
[1177]	<212> PRT
[1178]	<213> 人工序列
[1179]	<220>
[1180]	<223> 合成序列
[1181]	<400> 83
[1182]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly
[1183]	1 5 10 15
[1184]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ser Ser Ile Asn
[1185]	20 25 30
[1186]	Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
[1187]	35 40 45
[1188]	Ala Arg Ile Thr Asn Leu Gly Leu Pro Asn Tyr Ala Asp Trp Leu Lys
[1189]	50 55 60
[1190]	Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[1191]	65 70 75 80
[1192]	Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr
[1193]	85 90 95
[1194]	Leu Val Ala Leu Ser Ala Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
[1195]	100 105 110
[1196]	Val Ser Ser
[1197]	115
[1198]	<210> 84
[1199]	<211> 115
[1200]	<212> PRT
[1201]	<213> 人工序列
[1202]	<220>
[1203]	<223> 合成序列
[1204]	<400> 84
[1205]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly
[1206]	1 5 10 15
[1207]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Phe Ser Ser Ile Asn
[1208]	20 25 30

[1209]	Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
[1210]	35 40 45
[1211]	Ala Arg Ile Thr Asn Leu Gly Leu Pro Asn Tyr Ala Asp Ser Val Thr
[1212]	50 55 60
[1213]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[1214]	65 70 75 80
[1215]	Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr
[1216]	85 90 95
[1217]	Leu Val Ala Leu Lys Ala Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
[1218]	100 105 110
[1219]	Val Ser Ser
[1220]	115
[1221]	<210> 85
[1222]	<211> 115
[1223]	<212> PRT
[1224]	<213> 人工序列
[1225]	<220>
[1226]	<223> 合成序列
[1227]	<400> 85
[1228]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val His Arg Gly Gly
[1229]	1 5 10 15
[1230]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ser Ser Ile Asn
[1231]	20 25 30
[1232]	Ile Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
[1233]	35 40 45
[1234]	Ala Arg Ile Thr Asn Ile Gly Leu Pro Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[1235]	50 55 60
[1236]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Val Tyr Leu
[1237]	65 70 75 80
[1238]	Gln Met Asn Ser Leu Asn Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr
[1239]	85 90 95
[1240]	Leu Val Ala Leu Lys Ala Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
[1241]	100 105 110
[1242]	Val Ser Ser
[1243]	115
[1244]	<210> 86
[1245]	<211> 115
[1246]	<212> PRT
[1247]	<213> 人工序列

[1248]	<220>
[1249]	<223> 合成序列
[1250]	<400> 86
[1251]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1252]	1 5 10 15
[1253]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ser Ser Ile Asn
[1254]	20 25 30
[1255]	Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
[1256]	35 40 45
[1257]	Ala Arg Ile Thr Asn Leu Gly Leu Pro Asn Tyr Ala Asp Ser Val Glu
[1258]	50 55 60
[1259]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Lys Asp Glu Asn Thr Val Tyr Leu
[1260]	65 70 75 80
[1261]	Glu Met Asn Thr Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr
[1262]	85 90 95
[1263]	Leu Val Gly Leu Lys Ala Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
[1264]	100 105 110
[1265]	Val Ser Ser
[1266]	115
[1267]	<210> 87
[1268]	<211> 121
[1269]	<212> PRT
[1270]	<213> 人工序列
[1271]	<220>
[1272]	<223> 合成序列
[1273]	<400> 87
[1274]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1275]	1 5 10 15
[1276]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ser Asp Ser Ile Asn
[1277]	20 25 30
[1278]	Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
[1279]	35 40 45
[1280]	Ala Ala Ile Thr Ser Gly Gly Arg Val Val Tyr Ser Asp Ser Val Lys
[1281]	50 55 60
[1282]	Gly Arg Gly Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[1283]	65 70 75 80
[1284]	Gln Ile Ala Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
[1285]	85 90 95
[1286]	Val Lys Thr Lys Ser Ala Val Leu Phe Gly Gly Met Asp Tyr Trp Gly

[1287]	100	105	110
[1288]	Lys Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser		
[1289]	115	120	
[1290]	<210> 88		
[1291]	<211> 115		
[1292]	<212> PRT		
[1293]	<213> 人工序列		
[1294]	<220>		
[1295]	<223> 合成序列		
[1296]	<400> 88		
[1297]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
[1298]	1 5 10 15		
[1299]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Val Ser Ile Phe Ser Ile Asn		
[1300]	20 25 30		
[1301]	Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val		
[1302]	35 40 45		
[1303]	Ala Ala Ile Thr Ser Gly Gly Arg Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys		
[1304]	50 55 60		
[1305]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu		
[1306]	65 70 75 80		
[1307]	Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Asp Val Tyr Tyr Cys Lys		
[1308]	85 90 95		
[1309]	Ala Tyr Ile Arg Gly Glu Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr		
[1310]	100 105 110		
[1311]	Val Ser Ser		
[1312]	115		
[1313]	<210> 89		
[1314]	<211> 115		
[1315]	<212> PRT		
[1316]	<213> 人工序列		
[1317]	<220>		
[1318]	<223> 合成序列		
[1319]	<400> 89		
[1320]	Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
[1321]	1 5 10 15		
[1322]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Leu Asn		
[1323]	20 25 30		
[1324]	Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val		
[1325]	35 40 45		

[1326]	Ala His Ile Thr Ser Asp Gly Arg Ile Val Tyr Ala Asp Pro Val Lys
[1327]	50 55 60
[1328]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Val Asp Gly Lys Asn Met Val Thr Leu
[1329]	65 70 75 80
[1330]	Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
[1331]	85 90 95
[1332]	Ala Lys His Tyr Ala Ser Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
[1333]	100 105 110
[1334]	Val Ser Ser
[1335]	115
[1336]	<210> 90
[1337]	<211> 117
[1338]	<212> PRT
[1339]	<213> 人工序列
[1340]	<220>
[1341]	<223> 合成序列
[1342]	<400> 90
[1343]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly
[1344]	1 5 10 15
[1345]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ile Ser Asn Tyr
[1346]	20 25 30
[1347]	Asp Met Ala Trp Ser Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[1348]	35 40 45
[1349]	Ala Arg Ile Ser Gly Ser Gly Asp Arg Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
[1350]	50 55 60
[1351]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
[1352]	65 70 75 80
[1353]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
[1354]	85 90 95
[1355]	Gln Ile Gln Asp Phe Gly Ser Pro Ser Phe Ser Gly Gln Gly Thr Gln
[1356]	100 105 110
[1357]	Val Thr Val Ser Ser
[1358]	115
[1359]	<210> 91
[1360]	<211> 117
[1361]	<212> PRT
[1362]	<213> 人工序列
[1363]	<220>
[1364]	<223> 合成序列

163

[1404]		115															
[1405]	<210>	93															
[1406]	<211>	116															
[1407]	<212>	PRT															
[1408]	<213>	人工序列															
[1409]	<220>																
[1410]	<223>	合成序列															
[1411]	<400>	93															
[1412]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp																
[1413]	1			5					10						15		
[1414]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Thr Thr Ser																
[1415]			20					25					30				
[1416]	Leu Met Gln Trp His Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val																
[1417]		35					40					45					
[1418]	Ala Ser Ile Thr Trp Ser Thr Gly Asn Thr His Tyr Ala Asp Ser Val																
[1419]		50				55				60							
[1420]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Val Tyr																
[1421]	65				70				75						80		
[1422]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Thr Cys																
[1423]				85				90						95			
[1424]	Arg Val Leu Ala Ile His Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val																
[1425]			100					105					110				
[1426]	Thr Val Ser Ser																
[1427]		115															
[1428]	<210>	94															
[1429]	<211>	116															
[1430]	<212>	PRT															
[1431]	<213>	人工序列															
[1432]	<220>																
[1433]	<223>	合成序列															
[1434]	<400>	94															
[1435]	Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp																
[1436]	1			5				10						15			
[1437]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Arg Asn Leu Arg Ile Tyr																
[1438]			20					25					30				
[1439]	Asp Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Tyr Val																
[1440]		35					40					45					
[1441]	Ala Val Ile Ser Ser Ser Gly Asp Ser Thr His Tyr Ser Asp Phe Val																
[1442]		50				55				60							

[1443]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Ser
[1444]	65 70 75 80
[1445]	Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys
[1446]	85 90 95
[1447]	Asn Val Asn Gln Ile Arg Gln Trp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
[1448]	100 105 110
[1449]	Thr Val Ser Ser
[1450]	115
[1451]	<210> 95
[1452]	<211> 116
[1453]	<212> PRT
[1454]	<213> 人工序列
[1455]	<220>
[1456]	<223> 合成序列
[1457]	<400> 95
[1458]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
[1459]	1 5 10 15
[1460]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Arg Asn Leu Arg Ile Tyr
[1461]	20 25 30
[1462]	Asp Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Tyr Val
[1463]	35 40 45
[1464]	Ala Val Ile Ser Ser Ser Gly Asp Ser Thr His Tyr Ser Asp Phe Val
[1465]	50 55 60
[1466]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Ser
[1467]	65 70 75 80
[1468]	Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys
[1469]	85 90 95
[1470]	Asn Val Asn Ser Ile Arg Gln Trp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
[1471]	100 105 110
[1472]	Thr Val Ser Ser
[1473]	115
[1474]	<210> 96
[1475]	<211> 116
[1476]	<212> PRT
[1477]	<213> 人工序列
[1478]	<220>
[1479]	<223> 合成序列
[1480]	<400> 96
[1481]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp

[1482]	1	5	10	15
[1483]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Glu Arg Asn Leu Arg Ser Tyr			
[1484]	20	25	30	
[1485]	Asp Met Ala Trp Trp Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Tyr Val			
[1486]	35	40	45	
[1487]	Ala Val Ile Thr Ser Ser Gly Asp Ser Thr His Tyr Ser Asp Phe Val			
[1488]	50	55	60	
[1489]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Ser			
[1490]	65	70	75	80
[1491]	Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ser Tyr Tyr Cys			
[1492]	85	90	95	
[1493]	Asn Val Asn Ala Ile Arg Gln Trp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val			
[1494]	100	105	110	
[1495]	Thr Val Ser Ser			
[1496]	115			
[1497]	<210> 97			
[1498]	<211> 117			
[1499]	<212> PRT			
[1500]	<213> 人工序列			
[1501]	<220>			
[1502]	<223> 合成序列			
[1503]	<400> 97			
[1504]	Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly			
[1505]	1	5	10	15
[1506]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ile Ser Gly Leu Thr Phe Ser Asn Tyr			
[1507]	20	25	30	
[1508]	His Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Arg Glu Arg Glu Phe Val			
[1509]	35	40	45	
[1510]	Ala Gln Ile Thr Trp Ser Asp Ala Ser Ile Tyr Tyr Ala Gly Ser Val			
[1511]	50	55	60	
[1512]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Val Lys Asn Ile Val Tyr			
[1513]	65	70	75	80
[1514]	Leu Gln Ile Asp Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys			
[1515]	85	90	95	
[1516]	Asp Ala Arg Lys Val Gly Gly Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln			
[1517]	100	105	110	
[1518]	Val Thr Val Ser Ser			
[1519]	115			
[1520]	<210> 98			

[1521]	<211>	117														
[1522]	<212>	PRT														
[1523]	<213>	人工序列														
[1524]	<220>															
[1525]	<223>	合成序列														
[1526]	<400>	98														
[1527]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly															
[1528]	1	5	10	15												
[1529]	Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ile Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr															
[1530]	20	25	30													
[1531]	His Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Arg Glu Arg Glu Phe Val															
[1532]	35	40	45													
[1533]	Ala Gln Ile Thr Trp Ser Asp Thr Ser Ile Tyr Tyr Ala Gly Ser Val															
[1534]	50	55	60													
[1535]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Val Lys Asn Ile Val Tyr															
[1536]	65	70	75	80												
[1537]	Leu Gln Ile Asp Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys															
[1538]	85	90	95													
[1539]	Asp Ala Arg Lys Val Gly Gly Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln															
[1540]	100	105	110													
[1541]	Val Thr Val Ser Ser															
[1542]	115															
[1543]	<210>	99														
[1544]	<211>	117														
[1545]	<212>	PRT														
[1546]	<213>	人工序列														
[1547]	<220>															
[1548]	<223>	合成序列														
[1549]	<400>	99														
[1550]	Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly															
[1551]	1	5	10	15												
[1552]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ile Ser Gly Leu Thr Phe Ser Arg Tyr															
[1553]	20	25	30													
[1554]	His Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Arg Glu Arg Glu Phe Val															
[1555]	35	40	45													
[1556]	Ala Gln Ile Thr Trp Ser Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val															
[1557]	50	55	60													
[1558]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Val Tyr															
[1559]	65	70	75	80												

[1560]	Leu	Gln	Ile	Asp	Asn	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys
[1561]					85					90					95	
[1562]	Asp	Ala	Arg	Lys	Val	Gly	Gly	Pro	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Gln
[1563]					100					105					110	
[1564]	Val	Thr	Val	Ser	Ser											
[1565]					115											
[1566]	<210>	100														
[1567]	<211>	117														
[1568]	<212>	PRT														
[1569]	<213>	人工序列														
[1570]	<220>															
[1571]	<223>	合成序列														
[1572]	<400>	100														
[1573]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Ala	Gly	Gly
[1574]	1				5					10					15	
[1575]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Thr	Ser	Gly	Leu	Thr	Leu	Ser	Ser	Tyr
[1576]					20					25					30	
[1577]	Tyr	Ile	Ala	Trp	Tyr	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Arg	Glu	Arg	Glu	Phe	Val
[1578]					35					40				45		
[1579]	Ala	Gln	Ile	Arg	Trp	Ser	Asp	Asp	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Pro	Gly	Ser	Val
[1580]					50					55				60		
[1581]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Arg	Asn	Thr	Val	Tyr
[1582]	65					70					75				80	
[1583]	Leu	Arg	Met	Asp	Asn	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Arg	Tyr	Tyr	Cys
[1584]					85					90					95	
[1585]	Asp	Ala	Arg	Lys	Val	Gly	Gly	Pro	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Gln
[1586]					100					105					110	
[1587]	Val	Thr	Val	Ser	Ser											
[1588]					115											
[1589]	<210>	101														
[1590]	<211>	117														
[1591]	<212>	PRT														
[1592]	<213>	人工序列														
[1593]	<220>															
[1594]	<223>	合成序列														
[1595]	<400>	101														
[1596]	Asp	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Ala	Gly	Gly
[1597]	1				5					10					15	
[1598]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Thr	Ser	Gly	Leu	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr

[1599]		20		25		30											
[1600]	Tyr	Thr	Gly	Trp	Tyr	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Arg	Glu	Arg	Glu	Phe	Val	
[1601]			35					40						45			
[1602]	Ala	Gln	Ile	Ser	Trp	Ser	Asp	Asp	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	
[1603]			50					55						60			
[1604]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Arg	Asn	Thr	Val	Tyr	
[1605]	65					70					75					80	
[1606]	Leu	Gln	Met	Asn	Asn	Leu	Lys	Pro	Gly	Asp	Thr	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys	
[1607]					85					90					95		
[1608]	Asp	Ala	Arg	Lys	Val	Gly	Gly	Pro	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Gln	
[1609]					100					105					110		
[1610]	Val	Thr	Val	Ser	Ser												
[1611]					115												
[1612]	<210>				102												
[1613]	<211>				117												
[1614]	<212>				PRT												
[1615]	<213>				人工序列												
[1616]	<220>																
[1617]	<223>				合成序列												
[1618]	<400>				102												
[1619]	Asp	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Ala	Gly	Gly	
[1620]	1				5					10					15		
[1621]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Thr	Ser	Gly	Leu	Thr	Leu	Ser	Ser	Tyr	
[1622]					20					25					30		
[1623]	His	Met	Gly	Trp	Tyr	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Arg	Glu	Arg	Glu	Phe	Val	
[1624]					35					40					45		
[1625]	Ala	Gln	Ile	Ser	Trp	Ser	Asp	Asp	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	
[1626]					50					55					60		
[1627]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Arg	Asn	Thr	Val	Tyr	
[1628]	65					70					75					80	
[1629]	Leu	Gln	Met	Asn	Asn	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys	
[1630]					85					90					95		
[1631]	Asp	Ala	Arg	Lys	Val	Gly	Gly	Pro	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Gln	
[1632]					100					105					110		
[1633]	Val	Thr	Val	Ser	Ser												
[1634]					115												
[1635]	<210>				103												
[1636]	<211>				115												
[1637]	<212>				PRT												

[1638]	<213>	人工序列
[1639]	<220>	
[1640]	<223>	合成序列
[1641]	<400>	103
[1642]	Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly	
[1643]	1 5 10 15	
[1644]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Ser Pro Tyr	
[1645]	20 25 30	
[1646]	Val Thr Gly Trp Tyr Arg Gln Thr Pro Gly Lys Glu Arg Glu Pro Val	
[1647]	35 40 45	
[1648]	Ala Thr Val Ser Trp Gly Gly Val Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys	
[1649]	50 55 60	
[1650]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu	
[1651]	65 70 75 80	
[1652]	Gln Met Asn Ala Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Asn	
[1653]	85 90 95	
[1654]	Val Asn Thr Phe Gly Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr	
[1655]	100 105 110	
[1656]	Val Ser Ser	
[1657]	115	
[1658]	<210>	104
[1659]	<211>	112
[1660]	<212>	PRT
[1661]	<213>	人工序列
[1662]	<220>	
[1663]	<223>	合成序列
[1664]	<400>	104
[1665]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[1666]	1 5 10 15	
[1667]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr	
[1668]	20 25 30	
[1669]	Val Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[1670]	35 40 45	
[1671]	Ala Ser Ile Gly Ser Gly Gly Gly Tyr Pro Ser Tyr Thr Asp Ser Val	
[1672]	50 55 60	
[1673]	Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr	
[1674]	65 70 75 80	
[1675]	Leu Leu Met Asp Asn Leu Lys Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[1676]	85 90 95	

[1677]	Glu Met Leu Gly Arg Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[1678]	100 105 110
[1679]	<210> 105
[1680]	<211> 112
[1681]	<212> PRT
[1682]	<213> 人工序列
[1683]	<220>
[1684]	<223> 合成序列
[1685]	<400> 105
[1686]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1687]	1 5 10 15
[1688]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr
[1689]	20 25 30
[1690]	Val Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1691]	35 40 45
[1692]	Ala Ser Ile Gly Ser Gly Gly Gly Tyr Pro Ser Tyr Thr Asp Ser Val
[1693]	50 55 60
[1694]	Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
[1695]	65 70 75 80
[1696]	Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1697]	85 90 95
[1698]	Glu Met Leu Gly Arg Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[1699]	100 105 110
[1700]	<210> 106
[1701]	<211> 112
[1702]	<212> PRT
[1703]	<213> 人工序列
[1704]	<220>
[1705]	<223> 合成序列
[1706]	<400> 106
[1707]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1708]	1 5 10 15
[1709]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr
[1710]	20 25 30
[1711]	Val Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1712]	35 40 45
[1713]	Ala Ser Ile Gly Ser Gly Gly Gly Tyr Pro Ser Tyr Thr Gly Ser Val
[1714]	50 55 60
[1715]	Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

[1716]	65				70					75					80	
[1717]	Leu	Leu	Met	Asn	Asn	Leu	Lys	Pro	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[1718]					85					90					95	
[1719]	Glu	Met	Leu	Gly	Arg	Arg	Gly	Gln	Gly	Thr	Gln	Val	Thr	Val	Ser	Ser
[1720]					100					105					110	
[1721]	<210>	107														
[1722]	<211>	112														
[1723]	<212>	PRT														
[1724]	<213>	人工序列														
[1725]	<220>															
[1726]	<223>	合成序列														
[1727]	<400>	107														
[1728]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
[1729]	1				5					10					15	
[1730]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Gly	Tyr
[1731]					20					25					30	
[1732]	Val	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[1733]					35					40					45	
[1734]	Ala	His	Ile	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Tyr	Pro	Ser	Tyr	Thr	Asp	Ser	Val
[1735]		50								55					60	
[1736]	Gln	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
[1737]	65					70					75					80
[1738]	Leu	Gln	Met	Asn	Asn	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[1739]					85					90					95	
[1740]	Glu	Met	Leu	Gly	Arg	Arg	Gly	Gln	Gly	Thr	Gln	Val	Thr	Val	Ser	Ser
[1741]					100					105					110	
[1742]	<210>	108														
[1743]	<211>	112														
[1744]	<212>	PRT														
[1745]	<213>	人工序列														
[1746]	<220>															
[1747]	<223>	合成序列														
[1748]	<400>	108														
[1749]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
[1750]	1				5					10					15	
[1751]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Gly	Tyr
[1752]					20					25					30	
[1753]	Val	Met	Thr	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[1754]					35					40					45	

[1755]	Ala His Ile Gly Ser Gly Gly Gly His Ala Thr Tyr Thr Asp Ser Val
[1756]	50 55 60
[1757]	Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
[1758]	65 70 75 80
[1759]	Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1760]	85 90 95
[1761]	Glu Phe Leu Gly Arg Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[1762]	100 105 110
[1763]	<210> 109
[1764]	<211> 112
[1765]	<212> PRT
[1766]	<213> 人工序列
[1767]	<220>
[1768]	<223> 合成序列
[1769]	<400> 109
[1770]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1771]	1 5 10 15
[1772]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr
[1773]	20 25 30
[1774]	Leu Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1775]	35 40 45
[1776]	Ala Thr Ile Gly Ser Gly Gly Gly Ile Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
[1777]	50 55 60
[1778]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
[1779]	65 70 75 80
[1780]	Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys His Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1781]	85 90 95
[1782]	Glu Thr Val Ile Lys Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[1783]	100 105 110
[1784]	<210> 110
[1785]	<211> 447
[1786]	<212> PRT
[1787]	<213> 人工序列
[1788]	<220>
[1789]	<223> 合成序列
[1790]	<400> 110
[1791]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[1792]	1 5 10 15
[1793]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

[1794]				20					25					30			
[1795]	Tyr	Met	Tyr	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	
[1796]				35					40					45			
[1797]	Gly	Gly	Ile	Asn	Pro	Ser	Asn	Gly	Gly	Thr	Asn	Phe	Asn	Glu	Lys	Phe	
[1798]				50					55					60			
[1799]	Lys	Asn	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Thr	Asp	Ser	Ser	Thr	Thr	Thr	Ala	Tyr	
[1800]	65						70					75				80	
[1801]	Met	Glu	Leu	Lys	Ser	Leu	Gln	Phe	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
[1802]					85					90					95		
[1803]	Ala	Arg	Arg	Asp	Tyr	Arg	Phe	Asp	Met	Gly	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	
[1804]					100					105					110		
[1805]	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	
[1806]					115					120					125		
[1807]	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	
[1808]					130					135					140		
[1809]	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	
[1810]	145						150					155				160	
[1811]	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	
[1812]						165					170					175	
[1813]	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	
[1814]					180					185					190		
[1815]	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	
[1816]					195					200					205		
[1817]	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	
[1818]					210					215					220		
[1819]	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	
[1820]	225						230					235				240	
[1821]	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	
[1822]						245					250					255	
[1823]	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	
[1824]						260					265					270	
[1825]	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	
[1826]						275					280				285		
[1827]	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	
[1828]						290					295				300		
[1829]	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	
[1830]	305						310					315				320	
[1831]	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	
[1832]						325					330					335	

[1833]	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro
[1834]				340					345						350	
[1835]	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu
[1836]				355					360						365	
[1837]	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn
[1838]				370					375						380	
[1839]	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser
[1840]				385					390						395	
[1841]	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg
[1842]					405					410					415	
[1843]	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu
[1844]					420					425					430	
[1845]	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys	
[1846]				435					440						445	
[1847]	<210>			111												
[1848]	<211>			218												
[1849]	<212>			PRT												
[1850]	<213>			人工序列												
[1851]	<220>															
[1852]	<223>			合成序列												
[1853]	<400>			111												
[1854]	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
[1855]	1				5					10					15	
[1856]	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Lys	Gly	Val	Ser	Thr	Ser
[1857]					20					25					30	
[1858]	Gly	Tyr	Ser	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro
[1859]					35					40					45	
[1860]	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Leu	Ala	Ser	Tyr	Leu	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Ala
[1861]				50					55					60		
[1862]	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser
[1863]	65					70					75					80
[1864]	Ser	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	Ser	Arg
[1865]						85					90					95
[1866]	Asp	Leu	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg
[1867]					100					105					110	
[1868]	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln
[1869]						115				120					125	
[1870]	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr
[1871]						130				135					140	

[1872]	Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser																		
[1873]	145					150						155						160	
[1874]	Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr																		
[1875]						165						170						175	
[1876]	Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys																		
[1877]						180						185						190	
[1878]	His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro																		
[1879]						195						200						205	
[1880]	Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys																		
[1881]						210						215							
[1882]	<210>	112																	
[1883]	<211>	440																	
[1884]	<212>	PRT																	
[1885]	<213>	人工序列																	
[1886]	<220>																		
[1887]	<223>	合成序列																	
[1888]	<400>	112																	
[1889]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg																		
[1890]	1					5						10						15	
[1891]	Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser																		
[1892]						20						25						30	
[1893]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val																		
[1894]						35						40						45	
[1895]	Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val																		
[1896]						50						55						60	
[1897]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe																		
[1898]	65											70						75	
[1899]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys																		
[1900]						85						90						95	
[1901]	Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser																		
[1902]						100						105						110	
[1903]	Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser																		
[1904]						115						120						125	
[1905]	Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp																		
[1906]						130						135						140	
[1907]	Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr																		
[1908]	145											150						155	
[1909]	Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr																		
[1910]						165						170						175	

[1911]	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys
[1912]					180				185					190		
[1913]	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp
[1914]				195					200					205		
[1915]	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala
[1916]		210						215					220			
[1917]	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro
[1918]	225						230					235				240
[1919]	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val
[1920]					245					250					255	
[1921]	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val
[1922]				260						265					270	
[1923]	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln
[1924]			275					280					285			
[1925]	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln
[1926]		290					295					300				
[1927]	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly
[1928]	305					310					315					320
[1929]	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro
[1930]					325					330					335	
[1931]	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr
[1932]				340						345				350		
[1933]	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser
[1934]			355					360					365			
[1935]	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr
[1936]		370					375					380				
[1937]	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr
[1938]	385					390					395					400
[1939]	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe
[1940]					405					410					415	
[1941]	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys
[1942]				420					425					430		
[1943]	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys								
[1944]			435					440								
[1945]	<210>	113														
[1946]	<211>	214														
[1947]	<212>	PRT														
[1948]	<213>	人工序列														
[1949]	<220>															

[1950]	<223>	合成序列
[1951]	<400>	113
[1952]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[1953]	1	5 10 15
[1954]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr	
[1955]	20	25 30
[1956]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile	
[1957]	35	40 45
[1958]	Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly	
[1959]	50	55 60
[1960]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro	
[1961]	65	70 75 80
[1962]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg	
[1963]	85	90 95
[1964]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala	
[1965]	100	105 110
[1966]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly	
[1967]	115	120 125
[1968]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala	
[1969]	130	135 140
[1970]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln	
[1971]	145	150 155 160
[1972]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser	
[1973]	165	170 175
[1974]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr	
[1975]	180	185 190
[1976]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser	
[1977]	195	200 205
[1978]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys	
[1979]	210	
[1980]	<210>	114
[1981]	<211>	106
[1982]	<212>	PRT
[1983]	<213>	人工序列
[1984]	<220>	
[1985]	<223>	合成序列
[1986]	<400>	114
[1987]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[1988]	1	5 10 15

[1989]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Ser	Ala	Arg	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met
[1990]				20					25					30		
[1991]	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr
[1992]			35					40					45			
[1993]	Arg	Thr	Ser	Asn	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
[1994]		50					55					60				
[1995]	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Asn	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu
[1996]	65					70					75				80	
[1997]	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Arg	Ser	Ser	Phe	Pro	Leu	Thr
[1998]					85					90					95	
[1999]	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys						
[2000]				100					105							
[2001]	<210>	115														
[2002]	<211>	106														
[2003]	<212>	PRT														
[2004]	<213>	人工序列														
[2005]	<220>															
[2006]	<223>	合成序列														
[2007]	<400>	115														
[2008]	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
[2009]	1			5					10					15		
[2010]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Ser	Ala	Arg	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met
[2011]				20					25					30		
[2012]	His	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Trp	Ile	Tyr
[2013]			35					40					45			
[2014]	Arg	Thr	Ser	Asn	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
[2015]		50					55					60				
[2016]	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Asn	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu
[2017]	65					70					75				80	
[2018]	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Arg	Ser	Ser	Phe	Pro	Leu	Thr
[2019]					85					90					95	
[2020]	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys						
[2021]				100					105							
[2022]	<210>	116														
[2023]	<211>	106														
[2024]	<212>	PRT														
[2025]	<213>	人工序列														
[2026]	<220>															
[2027]	<223>	合成序列														

[2028]	<400>	116
[2029]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[2030]	1	5 10 15
[2031]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Arg Ser Ser Val Ser Tyr Met	
[2032]		20 25 30
[2033]	His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr	
[2034]		35 40 45
[2035]	Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser	
[2036]		50 55 60
[2037]	Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Cys Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu	
[2038]	65	70 75 80
[2039]	Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Phe Pro Leu Thr	
[2040]		85 90 95
[2041]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys	
[2042]		100 105
[2043]	<210>	117
[2044]	<211>	106
[2045]	<212>	PRT
[2046]	<213>	人工序列
[2047]	<220>	
[2048]	<223>	合成序列
[2049]	<400>	117
[2050]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[2051]	1	5 10 15
[2052]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Arg Ser Ser Val Ser Tyr Met	
[2053]		20 25 30
[2054]	His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr	
[2055]		35 40 45
[2056]	Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser	
[2057]		50 55 60
[2058]	Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Cys Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu	
[2059]	65	70 75 80
[2060]	Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Phe Pro Leu Thr	
[2061]		85 90 95
[2062]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys	
[2063]		100 105
[2064]	<210>	118
[2065]	<211>	117
[2066]	<212>	PRT

[2067]	<213>	人工序列
[2068]	<220>	
[2069]	<223>	合成序列
[2070]	<400>	118
[2071]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala	
[2072]	1 5 10 15	
[2073]	Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr	
[2074]	20 25 30	
[2075]	Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Gln Trp Met	
[2076]	35 40 45	
[2077]	Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe	
[2078]	50 55 60	
[2079]	Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr	
[2080]	65 70 75 80	
[2081]	Leu Gln Ile Thr Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys	
[2082]	85 90 95	
[2083]	Ala Lys Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu	
[2084]	100 105 110	
[2085]	Val Thr Val Ser Ser	
[2086]	115	
[2087]	<210>	119
[2088]	<211>	117
[2089]	<212>	PRT
[2090]	<213>	人工序列
[2091]	<220>	
[2092]	<223>	合成序列
[2093]	<400>	119
[2094]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala	
[2095]	1 5 10 15	
[2096]	Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr	
[2097]	20 25 30	
[2098]	Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Gln Trp Met	
[2099]	35 40 45	
[2100]	Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe	
[2101]	50 55 60	
[2102]	Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr	
[2103]	65 70 75 80	
[2104]	Leu Gln Ile Thr Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys	
[2105]	85 90 95	

[2106]	Ala Lys Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[2107]	100 105 110
[2108]	Val Thr Val Ser Ser
[2109]	115
[2110]	<210> 120
[2111]	<211> 117
[2112]	<212> PRT
[2113]	<213> 人工序列
[2114]	<220>
[2115]	<223> 合成序列
[2116]	<400> 120
[2117]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
[2118]	1 5 10 15
[2119]	Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
[2120]	20 25 30
[2121]	Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Gln Trp Met
[2122]	35 40 45
[2123]	Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
[2124]	50 55 60
[2125]	Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Asn Thr Ala Tyr
[2126]	65 70 75 80
[2127]	Leu Gln Ile Thr Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys
[2128]	85 90 95
[2129]	Val Arg Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[2130]	100 105 110
[2131]	Val Thr Val Ser Ser
[2132]	115
[2133]	<210> 121
[2134]	<211> 117
[2135]	<212> PRT
[2136]	<213> 人工序列
[2137]	<220>
[2138]	<223> 合成序列
[2139]	<400> 121
[2140]	Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
[2141]	1 5 10 15
[2142]	Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
[2143]	20 25 30
[2144]	Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Gln Trp Met

[2145]	35	40	45
[2146]	Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe		
[2147]	50	55	60
[2148]	Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Asn Thr Ala Tyr		
[2149]	65	70	75
[2150]	Leu Gln Ile Thr Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys		
[2151]	85	90	95
[2152]	Val Arg Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu		
[2153]	100	105	110
[2154]	Val Thr Val Ser Ser		
[2155]	115		
[2156]	<210> 122		
[2157]	<211> 117		
[2158]	<212> PRT		
[2159]	<213> 人工序列		
[2160]	<220>		
[2161]	<223> 合成序列		
[2162]	<400> 122		
[2163]	Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala		
[2164]	1	5	10
[2165]	Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr		
[2166]	20	25	30
[2167]	Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met		
[2168]	35	40	45
[2169]	Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe		
[2170]	50	55	60
[2171]	Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Asn Thr Ala Tyr		
[2172]	65	70	75
[2173]	Leu Gln Ile Thr Ser Leu Asn Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys		
[2174]	85	90	95
[2175]	Val Arg Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu		
[2176]	100	105	110
[2177]	Val Thr Val Ser Ser		
[2178]	115		
[2179]	<210> 123		
[2180]	<211> 254		
[2181]	<212> PRT		
[2182]	<213> 人工序列		
[2183]	<220>		

[2184]	<223>	合成序列
[2185]	<400>	123
[2186]	Leu Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Glu Leu Tyr Ile Ile Glu His Gly	
[2187]	1	5 10 15
[2188]	Ser Asn Val Thr Leu Glu Cys Asn Phe Asp Thr Gly Ser His Val Asn	
[2189]	20	25 30
[2190]	Leu Gly Ala Ile Thr Ala Ser Leu Gln Lys Val Glu Asn Asp Thr Ser	
[2191]	35	40 45
[2192]	Pro His Arg Glu Arg Ala Thr Leu Leu Glu Glu Gln Leu Pro Leu Gly	
[2193]	50	55 60
[2194]	Lys Ala Ser Phe His Ile Pro Gln Val Gln Val Arg Asp Glu Gly Gln	
[2195]	65	70 75 80
[2196]	Tyr Gln Cys Ile Ile Ile Tyr Gly Val Ala Trp Asp Tyr Lys Tyr Leu	
[2197]	85	90 95
[2198]	Thr Leu Lys Val Lys Ala Ser Tyr Arg Lys Ile Asn Thr His Ile Leu	
[2199]	100	105 110
[2200]	Lys Val Pro Glu Thr Asp Glu Val Glu Leu Thr Cys Gln Ala Thr Gly	
[2201]	115	120 125
[2202]	Tyr Pro Leu Ala Glu Val Ser Trp Pro Asn Val Ser Val Pro Ala Asn	
[2203]	130	135 140
[2204]	Thr Ser His Ser Arg Thr Pro Glu Gly Leu Tyr Gln Val Thr Ser Val	
[2205]	145	150 155 160
[2206]	Leu Arg Leu Lys Pro Pro Pro Gly Arg Asn Phe Ser Cys Val Phe Trp	
[2207]	165	170 175
[2208]	Asn Thr His Val Arg Glu Leu Thr Leu Ala Ser Ile Asp Leu Gln Ser	
[2209]	180	185 190
[2210]	Gln Met Glu Pro Arg Thr His Pro Thr Trp Leu Leu His Ile Phe Ile	
[2211]	195	200 205
[2212]	Pro Phe Cys Ile Ile Ala Phe Ile Phe Ile Ala Thr Val Ile Ala Leu	
[2213]	210	215 220
[2214]	Arg Lys Gln Leu Cys Gln Lys Leu Tyr Ser Ser Lys Asp Thr Thr Lys	
[2215]	225	230 235 240
[2216]	Arg Pro Val Thr Thr Thr Lys Arg Glu Val Asn Ser Ala Ile	
[2217]	245	250
[2218]	<210>	124
[2219]	<211>	453
[2220]	<212>	PRT
[2221]	<213>	人工序列
[2222]	<220>	

[2223]	<223> 合成序列															
[2224]	<400> 124															
[2225]	Met	Ile	Phe	Leu	Leu	Leu	Met	Leu	Ser	Leu	Glu	Leu	Gln	Leu	His	Gln
[2226]	1				5					10					15	
[2227]	Ile	Ala	Ala	Leu	Phe	Thr	Val	Thr	Val	Pro	Lys	Glu	Leu	Tyr	Ile	Ile
[2228]					20					25					30	
[2229]	Glu	His	Gly	Ser	Asn	Val	Thr	Leu	Glu	Cys	Asn	Phe	Asp	Thr	Gly	Ser
[2230]					35					40					45	
[2231]	His	Val	Asn	Leu	Gly	Ala	Ile	Thr	Ala	Ser	Leu	Gln	Lys	Val	Glu	Asn
[2232]					50					55					60	
[2233]	Asp	Thr	Ser	Pro	His	Arg	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Leu	Glu	Glu	Gln	Leu
[2234]	65					70					75					80
[2235]	Pro	Leu	Gly	Lys	Ala	Ser	Phe	His	Ile	Pro	Gln	Val	Gln	Val	Arg	Asp
[2236]					85						90					95
[2237]	Glu	Gly	Gln	Tyr	Gln	Cys	Ile	Ile	Ile	Tyr	Gly	Val	Ala	Trp	Asp	Tyr
[2238]					100						105					110
[2239]	Lys	Tyr	Leu	Thr	Leu	Lys	Val	Lys	Ala	Ser	Tyr	Arg	Lys	Ile	Asn	Thr
[2240]					115						120					125
[2241]	His	Ile	Leu	Lys	Val	Pro	Glu	Thr	Asp	Glu	Val	Glu	Leu	Thr	Cys	Gln
[2242]					130						135					140
[2243]	Ala	Thr	Gly	Tyr	Pro	Leu	Ala	Glu	Val	Ser	Trp	Pro	Asn	Val	Ser	Val
[2244]	145					150					155					160
[2245]	Pro	Ala	Asn	Thr	Ser	His	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Gly	Leu	Tyr	Gln	Val
[2246]					165						170					175
[2247]	Thr	Ser	Val	Leu	Arg	Leu	Lys	Pro	Pro	Pro	Gly	Arg	Asn	Phe	Ser	Cys
[2248]					180						185					190
[2249]	Val	Phe	Trp	Asn	Thr	His	Val	Arg	Glu	Leu	Thr	Leu	Ala	Ser	Ile	Asp
[2250]					195						200					205
[2251]	Leu	Gln	Ser	Gln	Met	Glu	Pro	Arg	Thr	His	Pro	Thr	Trp	Glu	Pro	Lys
[2252]					210						215					220
[2253]	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu
[2254]	225					230					235					240
[2255]	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr
[2256]					245						250					255
[2257]	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val
[2258]					260						265					270
[2259]	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val
[2260]					275						280					285
[2261]	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser

[2262]	290	295	300
[2263]	Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu		
[2264]	305	310	315
[2265]	Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala		
[2266]	325	330	335
[2267]	Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro		
[2268]	340	345	350
[2269]	Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln		
[2270]	355	360	365
[2271]	Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala		
[2272]	370	375	380
[2273]	Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr		
[2274]	385	390	395
[2275]	Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu		
[2276]	405	410	415
[2277]	Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser		
[2278]	420	425	430
[2279]	Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser		
[2280]	435	440	445
[2281]	Leu Ser Pro Gly Lys		
[2282]	450		
[2283]	<210> 125		
[2284]	<211> 29		
[2285]	<212> PRT		
[2286]	<213> 人工序列		
[2287]	<220>		
[2288]	<223> 合成序列		
[2289]	<220>		
[2290]	<221> 分支的		
[2291]	<222> (9) .. (15)		
[2292]	<223> SNTSESEFK (SNTSESEF) FRVTQLAPKAQIKE		
[2293]	<400> 125		
[2294]	Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Lys Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Phe		
[2295]	1	5	10
[2296]	Arg Val Thr Gln Leu Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu		
[2297]	20	25	
[2298]	<210> 126		
[2299]	<211> 119		
[2300]	<212> PRT		

[2301]	<213>	人工序列
[2302]	<220>	
[2303]	<223>	合成序列
[2304]	<400>	126
[2305]	Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Gly Ala	
[2306]	1 5 10 15	
[2307]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr	
[2308]	20 25 30	
[2309]	Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile	
[2310]	35 40 45	
[2311]	Gly Asn Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe	
[2312]	50 55 60	
[2313]	Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Arg Thr Ala Tyr	
[2314]	65 70 75 80	
[2315]	Met Glu Ile Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys	
[2316]	85 90 95	
[2317]	Ala Arg Gly Arg Ile Tyr Asp Gly Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly	
[2318]	100 105 110	
[2319]	Thr Ala Leu Thr Val Ser Ser	
[2320]	115	
[2321]	<210>	127
[2322]	<211>	106
[2323]	<212>	PRT
[2324]	<213>	人工序列
[2325]	<220>	
[2326]	<223>	合成序列
[2327]	<400>	127
[2328]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Phe Pro Ser Ser Leu Cys Ala Ser Gln Gly	
[2329]	1 5 10 15	
[2330]	Gly Lys Val Thr Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Tyr	
[2331]	20 25 30	
[2332]	Met Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Gly Pro Arg Leu Leu Ile	
[2333]	35 40 45	
[2334]	His Tyr Thr Ser Thr Leu Leu Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[2335]	50 55 60	
[2336]	Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser Asn Leu Glu Pro	
[2337]	65 70 75 80	
[2338]	Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Trp Thr	
[2339]	85 90 95	

[2340]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[2341]	100 105
[2342]	<210> 128
[2343]	<211> 116
[2344]	<212> PRT
[2345]	<213> 人工序列
[2346]	<220>
[2347]	<223> 合成序列
[2348]	<400> 128
[2349]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala
[2350]	1 5 10 15
[2351]	Ser Val Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
[2352]	20 25 30
[2353]	Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[2354]	35 40 45
[2355]	Gly His Ile Asn Pro Ser Ser Gly Phe Thr Thr Tyr Asn Gln Asn Phe
[2356]	50 55 60
[2357]	Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
[2358]	65 70 75 80
[2359]	Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Tyr Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
[2360]	85 90 95
[2361]	Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
[2362]	100 105 110
[2363]	Thr Val Ser Ser
[2364]	115
[2365]	<210> 129
[2366]	<211> 107
[2367]	<212> PRT
[2368]	<213> 人工序列
[2369]	<220>
[2370]	<223> 合成序列
[2371]	<400> 129
[2372]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
[2373]	1 5 10 15
[2374]	Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Thr Asn
[2375]	20 25 30
[2376]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ala Leu Ile
[2377]	35 40 45
[2378]	Phe Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

[2379]	50	55	60
[2380]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Val Gln Ser		
[2381]	65	70	75
[2382]	Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr		
[2383]	85	90	95
[2384]	Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
[2385]	100	105	
[2386]	<210> 130		
[2387]	<211> 122		
[2388]	<212> PRT		
[2389]	<213> 人工序列		
[2390]	<220>		
[2391]	<223> 合成序列		
[2392]	<400> 130		
[2393]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly		
[2394]	1	5	10
[2395]	Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr		
[2396]	20	25	30
[2397]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[2398]	35	40	45
[2399]	Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Tyr Thr Ile Tyr Tyr Thr Asp Thr Val		
[2400]	50	55	60
[2401]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Phe		
[2402]	65	70	75
[2403]	Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys		
[2404]	85	90	95
[2405]	Ala Arg Arg Gly Tyr Gly Ser Phe Tyr Glu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp		
[2406]	100	105	110
[2407]	Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser		
[2408]	115	120	
[2409]	<210> 131		
[2410]	<211> 106		
[2411]	<212> PRT		
[2412]	<213> 人工序列		
[2413]	<220>		
[2414]	<223> 合成序列		
[2415]	<400> 131		
[2416]	Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu Met Ser Ala Ser Pro Gly		
[2417]	1	5	10

[2418]	Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
[2419]	20 25 30
[2420]	Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
[2421]	35 40 45
[2422]	Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
[2423]	50 55 60
[2424]	Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
[2425]	65 70 75 80
[2426]	Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr
[2427]	85 90 95
[2428]	Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[2429]	100 105
[2430]	<210> 132
[2431]	<211> 119
[2432]	<212> PRT
[2433]	<213> 人工序列
[2434]	<220>
[2435]	<223> 合成序列
[2436]	<400> 132
[2437]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Lys
[2438]	1 5 10 15
[2439]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Ile His
[2440]	20 25 30
[2441]	Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[2442]	35 40 45
[2443]	Ala Ala Ile Thr Trp Ser Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Glu Asp Ser Val
[2444]	50 55 60
[2445]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
[2446]	65 70 75 80
[2447]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
[2448]	85 90 95
[2449]	Ala Ala Asp Arg Ala Glu Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[2450]	100 105 110
[2451]	Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[2452]	115
[2453]	<210> 133
[2454]	<211> 119
[2455]	<212> PRT
[2456]	<213> 人工序列

[2457]	<220>
[2458]	<223> 合成序列
[2459]	<400> 133
[2460]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[2461]	1 5 10 15
[2462]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His
[2463]	20 25 30
[2464]	Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[2465]	35 40 45
[2466]	Ala Val Ile Thr Trp Ser Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[2467]	50 55 60
[2468]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
[2469]	65 70 75 80
[2470]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
[2471]	85 90 95
[2472]	Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[2473]	100 105 110
[2474]	Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[2475]	115
[2476]	<210> 134
[2477]	<211> 119
[2478]	<212> PRT
[2479]	<213> 人工序列
[2480]	<220>
[2481]	<223> 合成序列
[2482]	<400> 134
[2483]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[2484]	1 5 10 15
[2485]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ser Ser Ile His
[2486]	20 25 30
[2487]	Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[2488]	35 40 45
[2489]	Ala Ala Ile Thr Trp Ser Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Leu
[2490]	50 55 60
[2491]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr
[2492]	65 70 75 80
[2493]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
[2494]	85 90 95
[2495]	Ala Ala Asp Arg Ala Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

[2496]		100		105		110
[2497]	Thr Gln Val Thr Val Ser Ser					
[2498]		115				
[2499]	<210>	135				
[2500]	<211>	119				
[2501]	<212>	PRT				
[2502]	<213>	人工序列				
[2503]	<220>					
[2504]	<223>	合成序列				
[2505]	<400>	135				
[2506]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly					
[2507]	1	5		10		15
[2508]	Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn					
[2509]		20		25		30
[2510]	Ala Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val					
[2511]		35		40		45
[2512]	Ala Leu Ile Ser Trp Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Glu Asp Ser Val					
[2513]		50		55		60
[2514]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr					
[2515]	65	70		75		80
[2516]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys					
[2517]		85		90		95
[2518]	Ala Ala Asp Arg Val Asp Ser Asn Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly					
[2519]		100		105		110
[2520]	Thr Gln Val Thr Val Ser Ser					
[2521]		115				
[2522]	<210>	136				
[2523]	<211>	120				
[2524]	<212>	PRT				
[2525]	<213>	人工序列				
[2526]	<220>					
[2527]	<223>	合成序列				
[2528]	<400>	136				
[2529]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly					
[2530]	1	5		10		15
[2531]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Phe Ser Ser Gly					
[2532]		20		25		30
[2533]	Thr Met Gly Trp Phe Arg Arg Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val					
[2534]		35		40		45

[2535]	Ala Ser Ile Pro Trp Ser Gly Gly Arg Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[2536]	50 55 60
[2537]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gln Asn Thr Val Tyr
[2538]	65 70 75 80
[2539]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2540]	85 90 95
[2541]	Ala Val Lys Glu Arg Ser Thr Gly Trp Asp Phe Ala Ser Trp Gly Gln
[2542]	100 105 110
[2543]	Cys Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[2544]	115 120
[2545]	<210> 137
[2546]	<211> 121
[2547]	<212> PRT
[2548]	<213> 人工序列
[2549]	<220>
[2550]	<223> 合成序列
[2551]	<400> 137
[2552]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Leu Lys Gln Pro Gly Ala
[2553]	1 5 10 15
[2554]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Ser
[2555]	20 25 30
[2556]	Trp Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[2557]	35 40 45
[2558]	Gly Tyr Ile Tyr Pro Ser Thr Gly Phe Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
[2559]	50 55 60
[2560]	Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[2561]	65 70 75 80
[2562]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
[2563]	85 90 95
[2564]	Ala Arg Trp Arg Asp Ser Ser Gly Tyr His Ala Met Asp Tyr Trp Gly
[2565]	100 105 110
[2566]	Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
[2567]	115 120
[2568]	<210> 138
[2569]	<211> 122
[2570]	<212> PRT
[2571]	<213> 人工序列
[2572]	<220>
[2573]	<223> 合成序列

[2574]	<400> 138															
[2575]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Gln	Pro	Gly	Ala
[2576]	1			5						10					15	
[2577]	Ser	Val	Lys	Met	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Ser	Ser
[2578]				20					25					30		
[2579]	Trp	Ile	His	Trp	Val	Lys	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
[2580]			35					40					45			
[2581]	Gly	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Ser	Thr	Gly	Phe	Thr	Glu	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
[2582]		50					55					60				
[2583]	Lys	Asp	Arg	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
[2584]	65					70					75					80
[2585]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Asp
[2586]					85					90					95	
[2587]	Cys	Ala	Arg	Trp	Arg	Asp	Ser	Ser	Gly	Tyr	His	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp
[2588]				100					105					110		
[2589]	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
[2590]			115					120								
[2591]	<210> 139															
[2592]	<211> 121															
[2593]	<212> PRT															
[2594]	<213> 人工序列															
[2595]	<220>															
[2596]	<223> 合成序列															
[2597]	<400> 139															
[2598]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	His	Glu	Val	Lys	Gln	Pro	Gly	Ala
[2599]	1			5						10					15	
[2600]	Ser	Val	Lys	Met	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Ser	Ser
[2601]				20					25					30		
[2602]	Trp	Ile	His	Trp	Val	Lys	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
[2603]			35					40					45			
[2604]	Gly	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Ser	Thr	Gly	Phe	Thr	Glu	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
[2605]		50					55					60				
[2606]	Lys	Asp	Arg	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
[2607]	65					70					75					80
[2608]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[2609]					85					90					95	
[2610]	Ala	Arg	Trp	Arg	Asp	Ser	Ser	Gly	Tyr	His	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly
[2611]				100					105					110		
[2612]	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser							

[2613]	115	120
[2614]	<210> 140	
[2615]	<211> 121	
[2616]	<212> PRT	
[2617]	<213> 人工序列	
[2618]	<220>	
[2619]	<223> 合成序列	
[2620]	<400> 140	
[2621]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly His Glu Val Lys Gln Pro Gly Ala	
[2622]	1 5 10 15	
[2623]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Ser	
[2624]	20 25 30	
[2625]	Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile	
[2626]	35 40 45	
[2627]	Gly Tyr Ile Tyr Pro Ser Thr Gly Phe Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe	
[2628]	50 55 60	
[2629]	Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr	
[2630]	65 70 75 80	
[2631]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[2632]	85 90 95	
[2633]	Ala Arg Trp Arg Asp Ser Ser Gly Tyr His Ala Met Asp Tyr Trp Gly	
[2634]	100 105 110	
[2635]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
[2636]	115 120	
[2637]	<210> 141	
[2638]	<211> 121	
[2639]	<212> PRT	
[2640]	<213> 人工序列	
[2641]	<220>	
[2642]	<223> 合成序列	
[2643]	<400> 141	
[2644]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly His Glu Val Lys Gln Pro Gly Ala	
[2645]	1 5 10 15	
[2646]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Ser	
[2647]	20 25 30	
[2648]	Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile	
[2649]	35 40 45	
[2650]	Gly Tyr Ile Tyr Pro Ser Thr Gly Phe Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe	
[2651]	50 55 60	

[2652]	Lys Asp Arg Ala Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[2653]	65 70 75 80
[2654]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2655]	85 90 95
[2656]	Ala Arg Trp Arg Asp Ser Ser Gly Tyr His Ala Met Asp Tyr Trp Gly
[2657]	100 105 110
[2658]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[2659]	115 120
[2660]	<210> 142
[2661]	<211> 111
[2662]	<212> PRT
[2663]	<213> 人工序列
[2664]	<220>
[2665]	<223> 合成序列
[2666]	<400> 142
[2667]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Thr Leu Ser Pro Gly
[2668]	1 5 10 15
[2669]	Gln Arg Leu Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser
[2670]	20 25 30
[2671]	Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro
[2672]	35 40 45
[2673]	Lys Leu Leu Ile Lys Phe Gly Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
[2674]	50 55 60
[2675]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
[2676]	65 70 75 80
[2677]	Ser Leu Glu Glu Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp
[2678]	85 90 95
[2679]	Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[2680]	100 105 110
[2681]	<210> 143
[2682]	<211> 111
[2683]	<212> PRT
[2684]	<213> 人工序列
[2685]	<220>
[2686]	<223> 合成序列
[2687]	<400> 143
[2688]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[2689]	1 5 10 15
[2690]	Gln Arg Leu Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser

[2691]		20		25		30											
[2692]	Gly	Tyr	Ser	Tyr	Met	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Asp	Gln	Ser	Pro	
[2693]			35					40					45				
[2694]	Lys	Leu	Leu	Ile	Lys	Phe	Gly	Ser	Asn	Leu	Glu	Ser	Gly	Ile	Pro	Ala	
[2695]		50					55				60						
[2696]	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	
[2697]	65					70				75						80	
[2698]	Ser	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	Ser	Trp	
[2699]					85				90				95				
[2700]	Glu	Ile	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys		
[2701]				100				105					110				
[2702]	<210>	144															
[2703]	<211>	111															
[2704]	<212>	PRT															
[2705]	<213>	人工序列															
[2706]	<220>																
[2707]	<223>	合成序列															
[2708]	<400>	144															
[2709]	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	
[2710]	1			5				10					15				
[2711]	Gln	Arg	Leu	Thr	Ile	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Thr	Ser	
[2712]				20				25					30				
[2713]	Gly	Tyr	Ser	Tyr	Met	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Asp	Gln	Ser	Pro	
[2714]			35					40					45				
[2715]	Lys	Leu	Leu	Ile	Lys	Phe	Gly	Ser	Asn	Leu	Glu	Ser	Gly	Ile	Pro	Ala	
[2716]		50					55				60						
[2717]	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	
[2718]	65					70				75						80	
[2719]	Ser	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	Ser	Trp	
[2720]					85				90				95				
[2721]	Glu	Ile	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys		
[2722]				100				105					110				
[2723]	<210>	145															
[2724]	<211>	111															
[2725]	<212>	PRT															
[2726]	<213>	人工序列															
[2727]	<220>																
[2728]	<223>	合成序列															
[2729]	<400>	145															

[2730]	Asp	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
[2731]	1				5					10					15	
[2732]	Gln	Arg	Leu	Thr	Ile	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Thr	Ser
[2733]				20					25					30		
[2734]	Gly	Tyr	Ser	Tyr	Met	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Asp	Gln	Ser	Pro
[2735]			35					40					45			
[2736]	Lys	Leu	Leu	Ile	Lys	Phe	Gly	Ser	Asn	Leu	Glu	Ser	Gly	Ile	Pro	Ala
[2737]		50					55					60				
[2738]	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser
[2739]	65					70				75					80	
[2740]	Ser	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	Ser	Trp
[2741]					85				90					95		
[2742]	Glu	Ile	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	
[2743]				100				105					110			
[2744]	<210>	146														
[2745]	<211>	451														
[2746]	<212>	PRT														
[2747]	<213>	人工序列														
[2748]	<220>															
[2749]	<223>	合成序列														
[2750]	<400>	146														
[2751]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
[2752]	1				5					10					15	
[2753]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Arg	Tyr
[2754]				20					25					30		
[2755]	Trp	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[2756]			35					40					45			
[2757]	Ala	Asn	Ile	Lys	Gln	Asp	Gly	Ser	Glu	Lys	Tyr	Tyr	Val	Asp	Ser	Val
[2758]		50					55					60				
[2759]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
[2760]	65					70				75					80	
[2761]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[2762]				85					90					95		
[2763]	Ala	Arg	Glu	Gly	Gly	Trp	Phe	Gly	Glu	Leu	Ala	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly
[2764]			100						105					110		
[2765]	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser
[2766]			115					120					125			
[2767]	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala
[2768]		130					135					140				

[2769]	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val
[2770]	145						150					155				160
[2771]	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala
[2772]					165					170					175	
[2773]	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val
[2774]					180					185					190	
[2775]	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His
[2776]					195					200				205		
[2777]	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys
[2778]		210						215				220				
[2779]	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Glu	Gly
[2780]	225					230					235					240
[2781]	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met
[2782]					245					250					255	
[2783]	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His
[2784]					260					265					270	
[2785]	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val
[2786]					275					280				285		
[2787]	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr
[2788]		290						295				300				
[2789]	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
[2790]	305					310					315					320
[2791]	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Ser	Ile
[2792]					325					330					335	
[2793]	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val
[2794]					340					345					350	
[2795]	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser
[2796]			355					360					365			
[2797]	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu
[2798]		370					375					380				
[2799]	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro
[2800]	385					390					395					400
[2801]	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val
[2802]					405					410					415	
[2803]	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met
[2804]					420					425				430		
[2805]	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser
[2806]			435					440					445			
[2807]	Pro	Gly	Lys													

[2808]	450	
[2809]	<210>	147
[2810]	<211>	215
[2811]	<212>	PRT
[2812]	<213>	人工序列
[2813]	<220>	
[2814]	<223>	合成序列
[2815]	<400>	147
[2816]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[2817]	1 5 10 15	
[2818]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser	
[2819]	20 25 30	
[2820]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu	
[2821]	35 40 45	
[2822]	Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser	
[2823]	50 55 60	
[2824]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu	
[2825]	65 70 75 80	
[2826]	Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro	
[2827]	85 90 95	
[2828]	Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala	
[2829]	100 105 110	
[2830]	Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser	
[2831]	115 120 125	
[2832]	Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu	
[2833]	130 135 140	
[2834]	Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser	
[2835]	145 150 155 160	
[2836]	Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu	
[2837]	165 170 175	
[2838]	Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val	
[2839]	180 185 190	
[2840]	Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys	
[2841]	195 200 205	
[2842]	Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys	
[2843]	210 215	
[2844]	<210>	148
[2845]	<211>	121
[2846]	<212>	PRT

[2847]	<213>	人工序列
[2848]	<220>	
[2849]	<223>	合成序列
[2850]	<400>	148
[2851]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[2852]	1 5 10 15	
[2853]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr	
[2854]	20 25 30	
[2855]	Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[2856]	35 40 45	
[2857]	Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val	
[2858]	50 55 60	
[2859]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr	
[2860]	65 70 75 80	
[2861]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[2862]	85 90 95	
[2863]	Ala Arg Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly	
[2864]	100 105 110	
[2865]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
[2866]	115 120	
[2867]	<210>	149
[2868]	<211>	108
[2869]	<212>	PRT
[2870]	<213>	人工序列
[2871]	<220>	
[2872]	<223>	合成序列
[2873]	<400>	149
[2874]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[2875]	1 5 10 15	
[2876]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser	
[2877]	20 25 30	
[2878]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu	
[2879]	35 40 45	
[2880]	Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser	
[2881]	50 55 60	
[2882]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu	
[2883]	65 70 75 80	
[2884]	Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro	
[2885]	85 90 95	

[2886]	Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[2887]	100 105
[2888]	<210> 150
[2889]	<211> 448
[2890]	<212> PRT
[2891]	<213> 人工序列
[2892]	<220>
[2893]	<223> 合成序列
[2894]	<400> 150
[2895]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2896]	1 5 10 15
[2897]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser
[2898]	20 25 30
[2899]	Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2900]	35 40 45
[2901]	Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[2902]	50 55 60
[2903]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
[2904]	65 70 75 80
[2905]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2906]	85 90 95
[2907]	Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[2908]	100 105 110
[2909]	Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
[2910]	115 120 125
[2911]	Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
[2912]	130 135 140
[2913]	Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
[2914]	145 150 155 160
[2915]	Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
[2916]	165 170 175
[2917]	Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
[2918]	180 185 190
[2919]	Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
[2920]	195 200 205
[2921]	Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
[2922]	210 215 220
[2923]	His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
[2924]	225 230 235 240

[2925]	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg
[2926]					245					250					255	
[2927]	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro
[2928]					260					265					270	
[2929]	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala
[2930]					275					280					285	
[2931]	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val
[2932]					290					295					300	
[2933]	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr
[2934]	305							310					315			320
[2935]	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr
[2936]					325					330						335
[2937]	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu
[2938]					340					345						350
[2939]	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys
[2940]					355					360						365
[2941]	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser
[2942]					370					375						380
[2943]	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp
[2944]	385							390				395				400
[2945]	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser
[2946]					405					410						415
[2947]	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala
[2948]					420					425						430
[2949]	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys
[2950]					435					440						445
[2951]	<210>	151														
[2952]	<211>	214														
[2953]	<212>	PRT														
[2954]	<213>	人工序列														
[2955]	<220>															
[2956]	<223>	合成序列														
[2957]	<400>	151														
[2958]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
[2959]	1				5					10					15	
[2960]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Val	Ser	Thr	Ala
[2961]					20					25					30	
[2962]	Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
[2963]					35					40					45	

[2964]	Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[2965]	50 55 60
[2966]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[2967]	65 70 75 80
[2968]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala
[2969]	85 90 95
[2970]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[2971]	100 105 110
[2972]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[2973]	115 120 125
[2974]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[2975]	130 135 140
[2976]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[2977]	145 150 155 160
[2978]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[2979]	165 170 175
[2980]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[2981]	180 185 190
[2982]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[2983]	195 200 205
[2984]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[2985]	210
[2986]	<210> 152
[2987]	<211> 450
[2988]	<212> PRT
[2989]	<213> 人工序列
[2990]	<220>
[2991]	<223> 合成序列
[2992]	<400> 152
[2993]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2994]	1 5 10 15
[2995]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[2996]	20 25 30
[2997]	Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2998]	35 40 45
[2999]	Ser Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ile Thr Phe Tyr Ala Asp Thr Val
[3000]	50 55 60
[3001]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[3002]	65 70 75 80

[3003]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[3004]					85					90					95	
[3005]	Ala	Arg	Ile	Lys	Leu	Gly	Thr	Val	Thr	Thr	Val	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
[3006]				100					105					110		
[3007]	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val
[3008]				115					120					125		
[3009]	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala
[3010]		130						135					140			
[3011]	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser
[3012]	145					150					155					160
[3013]	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val
[3014]				165						170					175	
[3015]	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro
[3016]				180						185					190	
[3017]	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys
[3018]				195					200					205		
[3019]	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp
[3020]		210						215					220			
[3021]	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly
[3022]	225					230					235					240
[3023]	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile
[3024]				245						250					255	
[3025]	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu
[3026]				260						265					270	
[3027]	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His
[3028]				275						280				285		
[3029]	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg
[3030]		290						295					300			
[3031]	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys
[3032]	305					310					315					320
[3033]	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu
[3034]				325						330					335	
[3035]	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr
[3036]				340						345					350	
[3037]	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu
[3038]				355						360					365	
[3039]	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp
[3040]		370						375					380			
[3041]	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val

[3042]	385	390	395	400
[3043]	Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp			
[3044]	405	410	415	
[3045]	Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His			
[3046]	420	425	430	
[3047]	Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro			
[3048]	435	440	445	
[3049]	Gly Lys			
[3050]	450			
[3051]	<210> 153			
[3052]	<211> 216			
[3053]	<212> PRT			
[3054]	<213> 人工序列			
[3055]	<220>			
[3056]	<223> 合成序列			
[3057]	<400> 153			
[3058]	Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln			
[3059]	1 5 10 15			
[3060]	Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr			
[3061]	20 25 30			
[3062]	Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu			
[3063]	35 40 45			
[3064]	Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe			
[3065]	50 55 60			
[3066]	Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu			
[3067]	65 70 75 80			
[3068]	Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser			
[3069]	85 90 95			
[3070]	Ser Thr Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln			
[3071]	100 105 110			
[3072]	Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu			
[3073]	115 120 125			
[3074]	Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr			
[3075]	130 135 140			
[3076]	Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys			
[3077]	145 150 155 160			
[3078]	Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr			
[3079]	165 170 175			
[3080]	Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His			

[3081]	180	185	190
[3082]	Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys		
[3083]	195	200	205
[3084]	Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser		
[3085]	210	215	
[3086]	<210> 154		
[3087]	<211> 123		
[3088]	<212> PRT		
[3089]	<213> 人工序列		
[3090]	<220>		
[3091]	<223> 合成序列		
[3092]	<400> 154		
[3093]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser		
[3094]	1 5 10 15		
[3095]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Asp Thr Phe Ser Thr Tyr		
[3096]	20 25 30		
[3097]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
[3098]	35 40 45		
[3099]	Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Lys Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe		
[3100]	50 55 60		
[3101]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
[3102]	65 70 75 80		
[3103]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys		
[3104]	85 90 95		
[3105]	Ala Arg Lys Phe His Phe Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val		
[3106]	100 105 110		
[3107]	Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser		
[3108]	115 120		
[3109]	<210> 155		
[3110]	<211> 106		
[3111]	<212> PRT		
[3112]	<213> 人工序列		
[3113]	<220>		
[3114]	<223> 合成序列		
[3115]	<400> 155		
[3116]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
[3117]	1 5 10 15		
[3118]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr		
[3119]	20 25 30		

[3120]	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
[3121]		35						40					45			
[3122]	Tyr	Asp	Ala	Ser	Asn	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
[3123]		50					55					60				
[3124]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro
[3125]	65					70					75					80
[3126]	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Arg	Ser	Asn	Trp	Pro	Thr
[3127]					85					90					95	
[3128]	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys						
[3129]					100					105						
[3130]	<210>	156														
[3131]	<211>	117														
[3132]	<212>	PRT														
[3133]	<213>	人工序列														
[3134]	<220>															
[3135]	<223>	合成序列														
[3136]	<400>	156														
[3137]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
[3138]	1				5					10					15	
[3139]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr
[3140]			20						25					30		
[3141]	Gly	Phe	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
[3142]			35					40					45			
[3143]	Gly	Trp	Ile	Thr	Ala	Tyr	Asn	Gly	Asn	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Leu
[3144]		50					55					60				
[3145]	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Val	Tyr
[3146]	65					70					75					80
[3147]	Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[3148]					85					90					95	
[3149]	Ala	Arg	Asp	Tyr	Phe	Tyr	Gly	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr
[3150]					100					105					110	
[3151]	Val	Thr	Val	Ser	Ser											
[3152]					115											
[3153]	<210>	157														
[3154]	<211>	107														
[3155]	<212>	PRT														
[3156]	<213>	人工序列														
[3157]	<220>															
[3158]	<223>	合成序列														

[3159]	<400>	157
[3160]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[3161]	1	5 10 15
[3162]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr	
[3163]	20	25 30
[3164]	Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile	
[3165]	35	40 45
[3166]	Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly	
[3167]	50	55 60
[3168]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro	
[3169]	65	70 75 80
[3170]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Arg	
[3171]	85	90 95
[3172]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[3173]	100	105
[3174]	<210>	158
[3175]	<211>	118
[3176]	<212>	PRT
[3177]	<213>	人工序列
[3178]	<220>	
[3179]	<223>	合成序列
[3180]	<400>	158
[3181]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[3182]	1	5 10 15
[3183]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	
[3184]	20	25 30
[3185]	Asp Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met	
[3186]	35	40 45
[3187]	Gly Trp Leu His Ala Asp Thr Gly Ile Thr Lys Phe Ser Gln Lys Phe	
[3188]	50	55 60
[3189]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr	
[3190]	65	70 75 80
[3191]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[3192]	85	90 95
[3193]	Ala Arg Glu Arg Ile Gln Leu Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr	
[3194]	100	105 110
[3195]	Leu Val Thr Val Ser Ser	
[3196]	115	
[3197]	<210>	159

[3198]	<211>	107
[3199]	<212>	PRT
[3200]	<213>	人工序列
[3201]	<220>	
[3202]	<223>	合成序列
[3203]	<400>	159
[3204]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[3205]	1 5 10 15	
[3206]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp	
[3207]	20 25 30	
[3208]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile	
[3209]	35 40 45	
[3210]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[3211]	50 55 60	
[3212]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[3213]	65 70 75 80	
[3214]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr	
[3215]	85 90 95	
[3216]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys	
[3217]	100 105	
[3218]	<210>	160
[3219]	<211>	120
[3220]	<212>	PRT
[3221]	<213>	人工序列
[3222]	<220>	
[3223]	<223>	合成序列
[3224]	<400>	160
[3225]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser	
[3226]	1 5 10 15	
[3227]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Gly Ile Phe Ser Thr Tyr	
[3228]	20 25 30	
[3229]	Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
[3230]	35 40 45	
[3231]	Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn His Ala Gln Lys Phe	
[3232]	50 55 60	
[3233]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr	
[3234]	65 70 75 80	
[3235]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[3236]	85 90 95	

[3237]	Ala Arg Asp Gln Gly Ile Ala Ala Ala Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[3238]	100 105 110
[3239]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[3240]	115 120
[3241]	<210> 161
[3242]	<211> 108
[3243]	<212> PRT
[3244]	<213> 人工序列
[3245]	<220>
[3246]	<223> 合成序列
[3247]	<400> 161
[3248]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[3249]	1 5 10 15
[3250]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
[3251]	20 25 30
[3252]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
[3253]	35 40 45
[3254]	Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
[3255]	50 55 60
[3256]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
[3257]	65 70 75 80
[3258]	Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
[3259]	85 90 95
[3260]	Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[3261]	100 105
[3262]	<210> 162
[3263]	<211> 113
[3264]	<212> PRT
[3265]	<213> 人工序列
[3266]	<220>
[3267]	<223> 合成序列
[3268]	<400> 162
[3269]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
[3270]	1 5 10 15
[3271]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
[3272]	20 25 30
[3273]	Val Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[3274]	35 40 45
[3275]	Ser Gly Ile Ser Gly Asn Ser Gly Asn Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val

[3276]	50	55	60
[3277]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr		
[3278]	65	70	75
[3279]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys		80
[3280]		85	90
[3281]	Ala Val Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser		95
[3282]		100	105
[3283]	Ser		110
[3284]	<210> 163		
[3285]	<211> 107		
[3286]	<212> PRT		
[3287]	<213> 人工序列		
[3288]	<220>		
[3289]	<223> 合成序列		
[3290]	<400> 163		
[3291]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
[3292]	1	5	10
[3293]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp		15
[3294]		20	25
[3295]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile		30
[3296]		35	40
[3297]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		45
[3298]	50	55	60
[3299]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
[3300]	65	70	75
[3301]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr		80
[3302]		85	90
[3303]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		95
[3304]		100	105
[3305]	<210> 164		
[3306]	<211> 123		
[3307]	<212> PRT		
[3308]	<213> 人工序列		
[3309]	<220>		
[3310]	<223> 合成序列		
[3311]	<400> 164		
[3312]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser		
[3313]	1	5	10
[3314]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Asp Thr Phe Ser Ser Tyr		15

[3354]	<223>	合成序列
[3355]	<400>	166
[3356]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser	
[3357]	1	5 10 15
[3358]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr	
[3359]	20	25 30
[3360]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
[3361]	35	40 45
[3362]	Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Lys Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe	
[3363]	50	55 60
[3364]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr	
[3365]	65	70 75 80
[3366]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[3367]	85	90 95
[3368]	Ala Arg Lys Tyr Asp Tyr Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val	
[3369]	100	105 110
[3370]	Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser	
[3371]	115	120
[3372]	<210>	167
[3373]	<211>	106
[3374]	<212>	PRT
[3375]	<213>	人工序列
[3376]	<220>	
[3377]	<223>	合成序列
[3378]	<400>	167
[3379]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[3380]	1	5 10 15
[3381]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr	
[3382]	20	25 30
[3383]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile	
[3384]	35	40 45
[3385]	Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly	
[3386]	50	55 60
[3387]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro	
[3388]	65	70 75 80
[3389]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Thr	
[3390]	85	90 95
[3391]	Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[3392]	100	105

[3393]	<210>	168
[3394]	<211>	121
[3395]	<212>	PRT
[3396]	<213>	人工序列
[3397]	<220>	
[3398]	<223>	合成序列
[3399]	<400>	168
[3400]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser	
[3401]	1 5 10 15	
[3402]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr	
[3403]	20 25 30	
[3404]	Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
[3405]	35 40 45	
[3406]	Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Ser Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe	
[3407]	50 55 60	
[3408]	Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Ala Ala Tyr	
[3409]	65 70 75 80	
[3410]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[3411]	85 90 95	
[3412]	Ala Arg Asp Ser Ser Gly Trp Ser Arg Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly	
[3413]	100 105 110	
[3414]	Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser	
[3415]	115 120	
[3416]	<210>	169
[3417]	<211>	106
[3418]	<212>	PRT
[3419]	<213>	人工序列
[3420]	<220>	
[3421]	<223>	合成序列
[3422]	<400>	169
[3423]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[3424]	1 5 10 15	
[3425]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser	
[3426]	20 25 30	
[3427]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu	
[3428]	35 40 45	
[3429]	Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser	
[3430]	50 55 60	
[3431]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu	

[3432]	65	70	75	80
[3433]	Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro			
[3434]		85	90	95
[3435]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
[3436]		100	105	
[3437]	<210>	170		
[3438]	<211>	123		
[3439]	<212>	PRT		
[3440]	<213>	人工序列		
[3441]	<220>			
[3442]	<223>	合成序列		
[3443]	<400>	170		
[3444]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Glu Pro Gly Ser			
[3445]	1	5	10	15
[3446]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Asn Ser Tyr			
[3447]		20	25	30
[3448]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
[3449]		35	40	45
[3450]	Gly Gly Ile Ile Pro Leu Phe Gly Ile Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe			
[3451]		50	55	60
[3452]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr			
[3453]	65	70	75	80
[3454]	Met Asp Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[3455]		85	90	95
[3456]	Ala Arg Lys Tyr Ser Tyr Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val			
[3457]		100	105	110
[3458]	Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser			
[3459]		115	120	
[3460]	<210>	171		
[3461]	<211>	106		
[3462]	<212>	PRT		
[3463]	<213>	人工序列		
[3464]	<220>			
[3465]	<223>	合成序列		
[3466]	<400>	171		
[3467]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
[3468]	1	5	10	15
[3469]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr			
[3470]		20	25	30

[3471]	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
[3472]			35					40					45			
[3473]	Tyr	Asp	Ala	Ser	Asn	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
[3474]			50					55					60			
[3475]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro
[3476]	65					70					75					80
[3477]	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Arg	Ser	Asn	Trp	Pro	Thr
[3478]					85					90					95	
[3479]	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys						
[3480]					100					105						
[3481]	<210>															172
[3482]	<211>															121
[3483]	<212>															PRT
[3484]	<213>															人工序列
[3485]	<220>															
[3486]	<223>															合成序列
[3487]	<400>															172
[3488]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
[3489]	1				5					10					15	
[3490]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Ile	Thr	Phe	Asp	Asp	Tyr
[3491]				20					25					30		
[3492]	Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[3493]			35					40					45			
[3494]	Ser	Gly	Ile	Ser	Trp	Asn	Arg	Gly	Arg	Ile	Glu	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
[3495]		50					55					60				
[3496]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
[3497]	65					70					75					80
[3498]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys
[3499]					85					90					95	
[3500]	Ala	Lys	Gly	Arg	Phe	Arg	Tyr	Phe	Asp	Trp	Phe	Leu	Asp	Tyr	Trp	Gly
[3501]					100					105					110	
[3502]	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
[3503]					115					120						
[3504]	<210>															173
[3505]	<211>															107
[3506]	<212>															PRT
[3507]	<213>															人工序列
[3508]	<220>															
[3509]	<223>															合成序列

[3510]	<400>	173
[3511]	Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[3512]	1	5 10 15
[3513]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala	
[3514]	20	25 30
[3515]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[3516]	35	40 45
[3517]	Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[3518]	50	55 60
[3519]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[3520]	65	70 75 80
[3521]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Phe	
[3522]	85	90 95
[3523]	Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys	
[3524]	100	105
[3525]	<210>	174
[3526]	<211>	118
[3527]	<212>	PRT
[3528]	<213>	人工序列
[3529]	<220>	
[3530]	<223>	合成序列
[3531]	<400>	174
[3532]	Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln	
[3533]	1	5 10 15
[3534]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp	
[3535]	20	25 30
[3536]	Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Val	
[3537]	35	40 45
[3538]	Gly Tyr Ile Ser Tyr Thr Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys	
[3539]	50	55 60
[3540]	Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Tyr Leu	
[3541]	65	70 75 80
[3542]	Gln Leu Asn Ser Val Thr Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala	
[3543]	85	90 95
[3544]	Arg Tyr Gly Gly Trp Leu Ser Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr	
[3545]	100	105 110
[3546]	Thr Leu Thr Val Ser Ser	
[3547]	115	
[3548]	<210>	175

[3549]	<211>	107
[3550]	<212>	PRT
[3551]	<213>	人工序列
[3552]	<220>	
[3553]	<223>	合成序列
[3554]	<400>	175
[3555]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Leu Met Ser Thr Ser Val Gly	
[3556]	1 5 10 15	
[3557]	Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala	
[3558]	20 25 30	
[3559]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile	
[3560]	35 40 45	
[3561]	Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly	
[3562]	50 55 60	
[3563]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser	
[3564]	65 70 75 80	
[3565]	Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Ser Ser Tyr Pro Leu	
[3566]	85 90 95	
[3567]	Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val Glu Leu Lys	
[3568]	100 105	
[3569]	<210>	176
[3570]	<211>	120
[3571]	<212>	PRT
[3572]	<213>	人工序列
[3573]	<220>	
[3574]	<223>	合成序列
[3575]	<400>	176
[3576]	Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln	
[3577]	1 5 10 15	
[3578]	Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr	
[3579]	20 25 30	
[3580]	Ser Ile Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu	
[3581]	35 40 45	
[3582]	Gly Val Met Trp Ala Gly Gly Gly Thr Asn Ser Asn Ser Val Leu Lys	
[3583]	50 55 60	
[3584]	Ser Arg Leu Ile Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu	
[3585]	65 70 75 80	
[3586]	Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala	
[3587]	85 90 95	

[3588]	Arg Tyr Tyr Gly Asn Ser Pro Tyr Tyr Ala Ile Asp Tyr Trp Gly Gln
[3589]	100 105 110
[3590]	Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
[3591]	115 120
[3592]	<210> 177
[3593]	<211> 107
[3594]	<212> PRT
[3595]	<213> 人工序列
[3596]	<220>
[3597]	<223> 合成序列
[3598]	<400> 177
[3599]	Asp Ile Val Thr Thr Gln Ser His Lys Leu Met Ser Thr Ser Val Gly
[3600]	1 5 10 15
[3601]	Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
[3602]	20 25 30
[3603]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
[3604]	35 40 45
[3605]	Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
[3606]	50 55 60
[3607]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
[3608]	65 70 75 80
[3609]	Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Ser Ser Tyr Pro Leu
[3610]	85 90 95
[3611]	Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val Glu Leu Lys
[3612]	100 105
[3613]	<210> 178
[3614]	<211> 118
[3615]	<212> PRT
[3616]	<213> 人工序列
[3617]	<220>
[3618]	<223> 合成序列
[3619]	<400> 178
[3620]	Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
[3621]	1 5 10 15
[3622]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr Ser Ile Ile Ser Asp
[3623]	20 25 30
[3624]	Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Leu
[3625]	35 40 45
[3626]	Gly Tyr Ile Ser Tyr Thr Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

[3627]	50	55	60
[3628]	Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Tyr Leu		
[3629]	65	70	75 80
[3630]	Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala		
[3631]	85	90	95
[3632]	Arg Arg Gly Gly Trp Leu Leu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr		
[3633]	100	105	110
[3634]	Thr Leu Thr Val Ser Ser		
[3635]	115		
[3636]	<210> 179		
[3637]	<211> 113		
[3638]	<212> PRT		
[3639]	<213> 人工序列		
[3640]	<220>		
[3641]	<223> 合成序列		
[3642]	<400> 179		
[3643]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly		
[3644]	1 5 10 15		
[3645]	Glu Lys Val Ser Met Gly Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser		
[3646]	20 25 30		
[3647]	Ser Asn Gln Lys Asn Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln		
[3648]	35 40 45		
[3649]	Ser Pro Lys Leu Leu Ile Asp Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val		
[3650]	50 55 60		
[3651]	Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr		
[3652]	65 70 75 80		
[3653]	Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln		
[3654]	85 90 95		
[3655]	Tyr Tyr Gly Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu		
[3656]	100 105 110		
[3657]	Lys		
[3658]	<210> 180		
[3659]	<211> 118		
[3660]	<212> PRT		
[3661]	<213> 人工序列		
[3662]	<220>		
[3663]	<223> 合成序列		
[3664]	<400> 180		
[3665]	Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Gly Ala		

[3666]	1	5	10	15
[3667]	Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr			
[3668]	20	25	30	
[3669]	Asp Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile			
[3670]	35	40	45	
[3671]	Gly Trp Ile Phe Pro Arg Asp Asn Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe			
[3672]	50	55	60	
[3673]	Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr			
[3674]	65	70	75	80
[3675]	Met Glu Leu His Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys			
[3676]	85	90	95	
[3677]	Thr Lys Glu Asn Trp Val Gly Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr			
[3678]	100	105	110	
[3679]	Thr Leu Thr Leu Ser Ser			
[3680]	115			
[3681]	<210> 181			
[3682]	<211> 106			
[3683]	<212> PRT			
[3684]	<213> 人工序列			
[3685]	<220>			
[3686]	<223> 合成序列			
[3687]	<400> 181			
[3688]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly			
[3689]	1	5	10	15
[3690]	Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Arg Tyr Met			
[3691]	20	25	30	
[3692]	His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Ser			
[3693]	35	40	45	
[3694]	Asp Thr Ser Lys Leu Thr Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser			
[3695]	50	55	60	
[3696]	Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ala Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu			
[3697]	65	70	75	80
[3698]	Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Trp Thr			
[3699]	85	90	95	
[3700]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
[3701]	100	105		
[3702]	<210> 182			
[3703]	<211> 114			
[3704]	<212> PRT			

[3705]	<213>	人工序列
[3706]	<220>	
[3707]	<223>	合成序列
[3708]	<400>	182
[3709]	Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Asp Leu Val Thr Pro Gly Ala	
[3710]	1 5 10 15	
[3711]	Ser Val Arg Ile Ser Cys Gln Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Pro Asp Tyr	
[3712]	20 25 30	
[3713]	Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile	
[3714]	35 40 45	
[3715]	Gly Asp Ile Asp Pro Asn Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe	
[3716]	50 55 60	
[3717]	Lys Gly Lys Ala Ile Leu Thr Val Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr	
[3718]	65 70 75 80	
[3719]	Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys	
[3720]	85 90 95	
[3721]	Ala Arg Gly Ala Leu Thr Asp Trp Gly Gln Gly Thr Ser Leu Thr Val	
[3722]	100 105 110	
[3723]	Ser Ser	
[3724]	<210>	183
[3725]	<211>	106
[3726]	<212>	PRT
[3727]	<213>	人工序列
[3728]	<220>	
[3729]	<223>	合成序列
[3730]	<400>	183
[3731]	Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly	
[3732]	1 5 10 15	
[3733]	Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile	
[3734]	20 25 30	
[3735]	Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr	
[3736]	35 40 45	
[3737]	Ala Thr Phe Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser	
[3738]	50 55 60	
[3739]	Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Thr Glu	
[3740]	65 70 75 80	
[3741]	Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Asn Asn Pro Leu Thr	
[3742]	85 90 95	
[3743]	Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys	

[3744]		100		105
[3745]	<210>	184		
[3746]	<211>	115		
[3747]	<212>	PRT		
[3748]	<213>	人工序列		
[3749]	<220>			
[3750]	<223>	合成序列		
[3751]	<400>	184		
[3752]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala			
[3753]	1	5	10	15
[3754]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr			
[3755]		20	25	30
[3756]	Val Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile			
[3757]		35	40	45
[3758]	Gly Tyr Val Asn Pro Phe Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe			
[3759]	50	55	60	
[3760]	Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr			
[3761]	65	70	75	80
[3762]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys			
[3763]		85	90	95
[3764]	Ala Arg Gln Ala Trp Gly Tyr Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr			
[3765]		100	105	110
[3766]	Val Ser Ser			
[3767]		115		
[3768]	<210>	185		
[3769]	<211>	115		
[3770]	<212>	PRT		
[3771]	<213>	人工序列		
[3772]	<220>			
[3773]	<223>	合成序列		
[3774]	<400>	185		
[3775]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala			
[3776]	1	5	10	15
[3777]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr			
[3778]		20	25	30
[3779]	Val Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile			
[3780]		35	40	45
[3781]	Gly Tyr Val Asn Pro Phe Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe			
[3782]	50	55	60	

[3783]	Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[3784]	65 70 75 80
[3785]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3786]	85 90 95
[3787]	Ala Arg Gln Ala Trp Gly Tyr Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
[3788]	100 105 110
[3789]	Val Ser Ser
[3790]	115
[3791]	<210> 186
[3792]	<211> 115
[3793]	<212> PRT
[3794]	<213> 人工序列
[3795]	<220>
[3796]	<223> 合成序列
[3797]	<400> 186
[3798]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[3799]	1 5 10 15
[3800]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[3801]	20 25 30
[3802]	Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
[3803]	35 40 45
[3804]	Gly Tyr Val Asn Pro Phe Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe
[3805]	50 55 60
[3806]	Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[3807]	65 70 75 80
[3808]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3809]	85 90 95
[3810]	Ala Arg Gln Ala Trp Gly Tyr Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
[3811]	100 105 110
[3812]	Val Ser Ser
[3813]	115
[3814]	<210> 187
[3815]	<211> 115
[3816]	<212> PRT
[3817]	<213> 人工序列
[3818]	<220>
[3819]	<223> 合成序列
[3820]	<400> 187
[3821]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

[3822]	1	5	10	15
[3823]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr			
[3824]	20	25	30	
[3825]	Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile			
[3826]	35	40	45	
[3827]	Gly Tyr Val Asn Pro Phe Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe			
[3828]	50	55	60	
[3829]	Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr			
[3830]	65	70	75	80
[3831]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[3832]	85	90	95	
[3833]	Ala Arg Gln Ala Trp Gly Tyr Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr			
[3834]	100	105	110	
[3835]	Val Ser Ser			
[3836]	115			
[3837]	<210>	188		
[3838]	<211>	115		
[3839]	<212>	PRT		
[3840]	<213>	人工序列		
[3841]	<220>			
[3842]	<223>	合成序列		
[3843]	<400>	188		
[3844]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala			
[3845]	1	5	10	15
[3846]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr			
[3847]	20	25	30	
[3848]	Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile			
[3849]	35	40	45	
[3850]	Gly Tyr Val Asn Pro Phe Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe			
[3851]	50	55	60	
[3852]	Lys Gly Arg Ala Thr Ile Thr Ser Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr			
[3853]	65	70	75	80
[3854]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[3855]	85	90	95	
[3856]	Ala Arg Gln Ala Trp Gly Tyr Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr			
[3857]	100	105	110	
[3858]	Val Ser Ser			
[3859]	115			
[3860]	<210>	189		

[3861]	<211>	111
[3862]	<212>	PRT
[3863]	<213>	人工序列
[3864]	<220>	
[3865]	<223>	合成序列
[3866]	<400>	189
[3867]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Leu Ser Pro Gly	
[3868]	1 5 10 15	
[3869]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Glu Ser Val Glu Tyr Tyr	
[3870]	20 25 30	
[3871]	Gly Thr Ser Leu Val Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro	
[3872]	35 40 45	
[3873]	Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Val Asp Ser Gly Val Pro Ser	
[3874]	50 55 60	
[3875]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn	
[3876]	65 70 75 80	
[3877]	Ser Leu Glu Glu Glu Asp Ala Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg	
[3878]	85 90 95	
[3879]	Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys	
[3880]	100 105 110	
[3881]	<210>	190
[3882]	<211>	111
[3883]	<212>	PRT
[3884]	<213>	人工序列
[3885]	<220>	
[3886]	<223>	合成序列
[3887]	<400>	190
[3888]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[3889]	1 5 10 15	
[3890]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Glu Ser Val Glu Tyr Tyr	
[3891]	20 25 30	
[3892]	Gly Thr Ser Leu Val Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro	
[3893]	35 40 45	
[3894]	Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Val Asp Ser Gly Val Pro Ser	
[3895]	50 55 60	
[3896]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn	
[3897]	65 70 75 80	
[3898]	Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg	
[3899]	85 90 95	

[3900]	Arg	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
[3901]				100					105					110	
[3902]	<210>	191													
[3903]	<211>	111													
[3904]	<212>	PRT													
[3905]	<213>	人工序列													
[3906]	<220>														
[3907]	<223>	合成序列													
[3908]	<400>	191													
[3909]	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro Gly
[3910]	1			5					10					15	
[3911]	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Thr	Glu	Ser	Val	Glu	Tyr Tyr
[3912]				20				25					30		
[3913]	Gly	Thr	Ser	Leu	Val	Gln	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro Pro
[3914]				35				40					45		
[3915]	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ala	Ala	Ser	Ser	Val	Asp	Ser	Gly	Val	Pro Ser
[3916]		50					55				60				
[3917]	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile Asn
[3918]	65				70					75					80
[3919]	Ser	Leu	Glu	Ala	Glu	Asp	Ala	Ala	Met	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Ser Arg
[3920]				85					90					95	
[3921]	Arg	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
[3922]				100					105					110	
[3923]	<210>	192													
[3924]	<211>	111													
[3925]	<212>	PRT													
[3926]	<213>	人工序列													
[3927]	<220>														
[3928]	<223>	合成序列													
[3929]	<400>	192													
[3930]	Asp	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro Gly
[3931]	1			5					10					15	
[3932]	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Thr	Glu	Ser	Val	Glu	Tyr Tyr
[3933]				20				25					30		
[3934]	Gly	Thr	Ser	Leu	Val	Gln	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro Pro
[3935]				35				40					45		
[3936]	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ala	Ala	Ser	Ser	Val	Asp	Ser	Gly	Val	Pro Ser
[3937]		50					55				60				
[3938]	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile Asn

[3939]	65	70	75	80
[3940]	Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg			
[3941]		85	90	95
[3942]	Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
[3943]		100	105	110
[3944]	<210>	193		
[3945]	<211>	120		
[3946]	<212>	PRT		
[3947]	<213>	人工序列		
[3948]	<220>			
[3949]	<223>	合成序列		
[3950]	<400>	193		
[3951]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly			
[3952]	1	5	10	15
[3953]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr			
[3954]		20	25	30
[3955]	Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[3956]		35	40	45
[3957]	Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Asp Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val			
[3958]	50	55	60	
[3959]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe			
[3960]	65	70	75	80
[3961]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[3962]		85	90	95
[3963]	Ala Arg Asp Leu Val Thr Ser Met Val Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln			
[3964]		100	105	110
[3965]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
[3966]		115	120	
[3967]	<210>	194		
[3968]	<211>	108		
[3969]	<212>	PRT		
[3970]	<213>	人工序列		
[3971]	<220>			
[3972]	<223>	合成序列		
[3973]	<400>	194		
[3974]	Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln			
[3975]	1	5	10	15
[3976]	Ala Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Ala Leu Pro Gln Lys Tyr Val			
[3977]		20	25	30

[3978]	Phe	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Ser	Gly	Gln	Ala	Pro	Val	Leu	Val	Ile	Tyr
[3979]			35					40					45			
[3980]	Glu	Asp	Ser	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Glu	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
[3981]			50					55					60			
[3982]	Ser	Ser	Gly	Thr	Met	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Ala	Gln	Val	Glu
[3983]	65					70					75					80
[3984]	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Tyr	Ser	Thr	Asp	Arg	Ser	Gly	Asn	His
[3985]					85					90					95	
[3986]	Arg	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Arg	Leu	Thr	Val	Leu				
[3987]				100					105							
[3988]	<210>		195													
[3989]	<211>		120													
[3990]	<212>		PRT													
[3991]	<213>		人工序列													
[3992]	<220>															
[3993]	<223>		合成序列													
[3994]	<400>		195													
[3995]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
[3996]	1				5					10					15	
[3997]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
[3998]				20						25				30		
[3999]	Trp	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[4000]			35					40					45			
[4001]	Ala	Asn	Ile	Lys	Gln	Asp	Gly	Gly	Glu	Gln	Tyr	Tyr	Val	Asp	Ser	Val
[4002]			50					55					60			
[4003]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
[4004]	65					70					75					80
[4005]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[4006]					85					90					95	
[4007]	Ala	Arg	Asp	Trp	Asn	Tyr	Gly	Tyr	Tyr	Asp	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln
[4008]				100						105				110		
[4009]	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
[4010]				115						120						
[4011]	<210>		196													
[4012]	<211>		108													
[4013]	<212>		PRT													
[4014]	<213>		人工序列													
[4015]	<220>															
[4016]	<223>		合成序列													

[4017]	<400>	196
[4018]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[4019]	1	5 10 15
[4020]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn	
[4021]		20 25 30
[4022]	Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu	
[4023]		35 40 45
[4024]	Ile Phe Gly Thr Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser	
[4025]		50 55 60
[4026]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu	
[4027]	65	70 75 80
[4028]	Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Ile	
[4029]		85 90 95
[4030]	Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys	
[4031]		100 105
[4032]	<210>	197
[4033]	<211>	121
[4034]	<212>	PRT
[4035]	<213>	人工序列
[4036]	<220>	
[4037]	<223>	合成序列
[4038]	<400>	197
[4039]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[4040]	1	5 10 15
[4041]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr	
[4042]		20 25 30
[4043]	Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[4044]		35 40 45
[4045]	Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val	
[4046]		50 55 60
[4047]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr	
[4048]	65	70 75 80
[4049]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[4050]		85 90 95
[4051]	Ala Arg Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly	
[4052]		100 105 110
[4053]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
[4054]		115 120
[4055]	<210>	198

[4056]	<211>	108
[4057]	<212>	PRT
[4058]	<213>	人工序列
[4059]	<220>	
[4060]	<223>	合成序列
[4061]	<400>	198
[4062]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[4063]	1	5 10 15
[4064]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser	
[4065]	20	25 30
[4066]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu	
[4067]	35	40 45
[4068]	Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser	
[4069]	50	55 60
[4070]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu	
[4071]	65	70 75 80
[4072]	Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro	
[4073]	85	90 95
[4074]	Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Glu Val Glu Ile Lys	
[4075]	100	105
[4076]	<210>	199
[4077]	<211>	121
[4078]	<212>	PRT
[4079]	<213>	人工序列
[4080]	<220>	
[4081]	<223>	合成序列
[4082]	<400>	199
[4083]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[4084]	1	5 10 15
[4085]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr	
[4086]	20	25 30
[4087]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[4088]	35	40 45
[4089]	Ser Ala Ile Arg Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val	
[4090]	50	55 60
[4091]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[4092]	65	70 75 80
[4093]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[4094]	85	90 95

[4095]	Ala Lys Asp Leu His Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Leu Asp Tyr Trp Gly
[4096]	100 105 110
[4097]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[4098]	115 120
[4099]	<210> 200
[4100]	<211> 107
[4101]	<212> PRT
[4102]	<213> 人工序列
[4103]	<220>
[4104]	<223> 合成序列
[4105]	<400> 200
[4106]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
[4107]	1 5 10 15
[4108]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Ser Trp
[4109]	20 25 30
[4110]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[4111]	35 40 45
[4112]	Tyr Ala Ile Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[4113]	50 55 60
[4114]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[4115]	65 70 75 80
[4116]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu
[4117]	85 90 95
[4118]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[4119]	100 105
[4120]	<210> 201
[4121]	<211> 119
[4122]	<212> PRT
[4123]	<213> 人工序列
[4124]	<220>
[4125]	<223> 合成序列
[4126]	<400> 201
[4127]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[4128]	1 5 10 15
[4129]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[4130]	20 25 30
[4131]	Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[4132]	35 40 45
[4133]	Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Gly Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val

[4134]	50	55	60
[4135]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe		
[4136]	65	70	75
[4137]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[4138]	85	90	95
[4139]	Ala Arg Val Gln Leu Tyr Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly		
[4140]	100	105	110
[4141]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[4142]	115		
[4143]	<210> 202		
[4144]	<211> 107		
[4145]	<212> PRT		
[4146]	<213> 人工序列		
[4147]	<220>		
[4148]	<223> 合成序列		
[4149]	<400> 202		
[4150]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly		
[4151]	1	5	10
[4152]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp		
[4153]	20	25	30
[4154]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile		
[4155]	35	40	45
[4156]	Tyr Ala Ala Ser Gly Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
[4157]	50	55	60
[4158]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
[4159]	65	70	75
[4160]	Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His Ser Leu Pro Pro		
[4161]	85	90	95
[4162]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
[4163]	100	105	
[4164]	<210> 203		
[4165]	<211> 121		
[4166]	<212> PRT		
[4167]	<213> 人工序列		
[4168]	<220>		
[4169]	<223> 合成序列		
[4170]	<400> 203		
[4171]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Gly		
[4172]	1	5	10

[4173]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Ser	Tyr
[4174]				20					25					30		
[4175]	Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[4176]			35					40					45			
[4177]	Ser	Thr	Ile	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ala	Asp	Ser	Val
[4178]		50					55					60				
[4179]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Phe
[4180]	65					70					75				80	
[4181]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Val	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Ser	Cys
[4182]				85						90				95		
[4183]	Ala	Lys	Val	Leu	Val	Gly	Phe	Asn	Asn	Gly	Cys	Trp	Asp	Tyr	Trp	Gly
[4184]			100					105					110			
[4185]	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
[4186]			115					120								
[4187]	<210>	204														
[4188]	<211>	108														
[4189]	<212>	PRT														
[4190]	<213>	人工序列														
[4191]	<220>															
[4192]	<223>	合成序列														
[4193]	<400>	204														
[4194]	Ser	Tyr	Val	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Val	Ala	Pro	Gly	Gln
[4195]	1			5					10				15			
[4196]	Thr	Ala	Arg	Ile	Thr	Cys	Gly	Gly	Asn	Asn	Ile	Gly	Ser	Lys	Ser	Val
[4197]			20						25				30			
[4198]	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Val	Leu	Val	Val	Tyr
[4199]			35					40				45				
[4200]	Asp	Asp	Ser	Asp	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Glu	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
[4201]		50					55				60					
[4202]	Asn	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Gly
[4203]	65					70				75				80		
[4204]	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Val	Trp	Asp	Ser	Ser	Asn	Asp	His
[4205]				85					90				95			
[4206]	Val	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu				
[4207]			100					105								
[4208]	<210>	205														
[4209]	<211>	120														
[4210]	<212>	PRT														
[4211]	<213>	人工序列														

[4212]	<220>	
[4213]	<223>	合成序列
[4214]	<400>	205
[4215]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly	
[4216]	1	5 10 15
[4217]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr	
[4218]	20	25 30
[4219]	Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[4220]	35	40 45
[4221]	Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Asp Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val	
[4222]	50	55 60
[4223]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr	
[4224]	65	70 75 80
[4225]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[4226]	85	90 95
[4227]	Ala Arg Asp Leu Val Thr Ser Met Val Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln	
[4228]	100	105 110
[4229]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
[4230]	115	120
[4231]	<210>	206
[4232]	<211>	108
[4233]	<212>	PRT
[4234]	<213>	人工序列
[4235]	<220>	
[4236]	<223>	合成序列
[4237]	<400>	206
[4238]	Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln	
[4239]	1	5 10 15
[4240]	Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Ala Leu Pro Gln Lys Tyr Val	
[4241]	20	25 30
[4242]	Phe Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr	
[4243]	35	40 45
[4244]	Glu Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser	
[4245]	50	55 60
[4246]	Ser Ser Gly Thr Met Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Val Glu	
[4247]	65	70 75 80
[4248]	Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Tyr Ser Thr Asp Arg Ser Gly Asn His	
[4249]	85	90 95
[4250]	Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu	

[4251]		100		105
[4252]	<210>	207		
[4253]	<211>	121		
[4254]	<212>	PRT		
[4255]	<213>	人工序列		
[4256]	<220>			
[4257]	<223>	合成序列		
[4258]	<400>	207		
[4259]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
[4260]	1	5	10	15
[4261]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr			
[4262]		20	25	30
[4263]	Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[4264]		35	40	45
[4265]	Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val			
[4266]	50	55	60	
[4267]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr			
[4268]	65	70	75	80
[4269]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[4270]		85	90	95
[4271]	Ala Arg Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly			
[4272]		100	105	110
[4273]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
[4274]		115	120	
[4275]	<210>	208		
[4276]	<211>	108		
[4277]	<212>	PRT		
[4278]	<213>	人工序列		
[4279]	<220>			
[4280]	<223>	合成序列		
[4281]	<400>	208		
[4282]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
[4283]	1	5	10	15
[4284]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser			
[4285]		20	25	30
[4286]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu			
[4287]		35	40	45
[4288]	Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser			
[4289]	50	55	60	

[4290]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
[4291]	65 70 75 80
[4292]	Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro
[4293]	85 90 95
[4294]	Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[4295]	100 105
[4296]	<210> 209
[4297]	<211> 120
[4298]	<212> PRT
[4299]	<213> 人工序列
[4300]	<220>
[4301]	<223> 合成序列
[4302]	<400> 209
[4303]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[4304]	1 5 10 15
[4305]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[4306]	20 25 30
[4307]	Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[4308]	35 40 45
[4309]	Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
[4310]	50 55 60
[4311]	Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
[4312]	65 70 75 80
[4313]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4314]	85 90 95
[4315]	Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[4316]	100 105 110
[4317]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[4318]	115 120
[4319]	<210> 210
[4320]	<211> 120
[4321]	<212> PRT
[4322]	<213> 人工序列
[4323]	<220>
[4324]	<223> 合成序列
[4325]	<400> 210
[4326]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[4327]	1 5 10 15
[4328]	Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

[4329]		20		25		30													
[4330]	Trp	Met	Tyr	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Thr	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met			
[4331]			35					40					45						
[4332]	Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Asn	Ser	Gly	Ser	Thr	Lys	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe			
[4333]		50					55					60							
[4334]	Lys	Asn	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr			
[4335]	65					70					75					80			
[4336]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys			
[4337]				85					90				95						
[4338]	Ala	Arg	Asp	Tyr	Arg	Lys	Gly	Leu	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln			
[4339]				100					105				110						
[4340]	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser											
[4341]			115					120											
[4342]	<210>	211																	
[4343]	<211>	120																	
[4344]	<212>	PRT																	
[4345]	<213>	人工序列																	
[4346]	<220>																		
[4347]	<223>	合成序列																	
[4348]	<400>	211																	
[4349]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu			
[4350]	1			5					10				15						
[4351]	Ser	Leu	Arg	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr			
[4352]				20					25				30						
[4353]	Trp	Met	Tyr	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met			
[4354]			35					40					45						
[4355]	Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Asn	Ser	Gly	Ser	Thr	Lys	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe			
[4356]		50					55					60							
[4357]	Lys	Asn	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser			
[4358]	65					70					75					80			
[4359]	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys			
[4360]				85					90				95						
[4361]	Ala	Arg	Asp	Tyr	Arg	Lys	Gly	Leu	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln			
[4362]				100					105				110						
[4363]	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser											
[4364]			115					120											
[4365]	<210>	212																	
[4366]	<211>	120																	
[4367]	<212>	PRT																	

[4368]	<213>	人工序列
[4369]	<220>	
[4370]	<223>	合成序列
[4371]	<400>	212
[4372]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[4373]	1 5 10 15	
[4374]	Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	
[4375]	20 25 30	
[4376]	Trp Met Tyr Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu	
[4377]	35 40 45	
[4378]	Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe	
[4379]	50 55 60	
[4380]	Lys Asn Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val	
[4381]	65 70 75 80	
[4382]	Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys	
[4383]	85 90 95	
[4384]	Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln	
[4385]	100 105 110	
[4386]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser	
[4387]	115 120	
[4388]	<210>	213
[4389]	<211>	120
[4390]	<212>	PRT
[4391]	<213>	人工序列
[4392]	<220>	
[4393]	<223>	合成序列
[4394]	<400>	213
[4395]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu	
[4396]	1 5 10 15	
[4397]	Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	
[4398]	20 25 30	
[4399]	Trp Met Tyr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile	
[4400]	35 40 45	
[4401]	Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe	
[4402]	50 55 60	
[4403]	Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr	
[4404]	65 70 75 80	
[4405]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[4406]	85 90 95	

[4407]	Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[4408]	100 105 110
[4409]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[4410]	115 120
[4411]	<210> 214
[4412]	<211> 120
[4413]	<212> PRT
[4414]	<213> 人工序列
[4415]	<220>
[4416]	<223> 合成序列
[4417]	<400> 214
[4418]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[4419]	1 5 10 15
[4420]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[4421]	20 25 30
[4422]	Trp Met Tyr Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu
[4423]	35 40 45
[4424]	Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
[4425]	50 55 60
[4426]	Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
[4427]	65 70 75 80
[4428]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4429]	85 90 95
[4430]	Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[4431]	100 105 110
[4432]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[4433]	115 120
[4434]	<210> 215
[4435]	<211> 120
[4436]	<212> PRT
[4437]	<213> 人工序列
[4438]	<220>
[4439]	<223> 合成序列
[4440]	<400> 215
[4441]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
[4442]	1 5 10 15
[4443]	Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[4444]	20 25 30
[4445]	Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile

[4446]	35	40	45
[4447]	Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe		
[4448]	50	55	60
[4449]	Lys Asn Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val		
[4450]	65	70	75
[4451]	Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys		
[4452]	85	90	95
[4453]	Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln		
[4454]	100	105	110
[4455]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser		
[4456]	115	120	
[4457]	<210> 216		
[4458]	<211> 120		
[4459]	<212> PRT		
[4460]	<213> 人工序列		
[4461]	<220>		
[4462]	<223> 合成序列		
[4463]	<400> 216		
[4464]	Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln		
[4465]	1	5	10
[4466]	Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr		
[4467]	20	25	30
[4468]	Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[4469]	35	40	45
[4470]	Ser Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe		
[4471]	50	55	60
[4472]	Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
[4473]	65	70	75
[4474]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[4475]	85	90	95
[4476]	Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln		
[4477]	100	105	110
[4478]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser		
[4479]	115	120	
[4480]	<210> 217		
[4481]	<211> 120		
[4482]	<212> PRT		
[4483]	<213> 人工序列		
[4484]	<220>		

[4485]	<223>	合成序列
[4486]	<400>	217
[4487]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[4488]	1	5 10 15
[4489]	Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	
[4490]	20	25 30
[4491]	Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile	
[4492]	35	40 45
[4493]	Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe	
[4494]	50	55 60
[4495]	Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[4496]	65	70 75 80
[4497]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[4498]	85	90 95
[4499]	Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln	
[4500]	100	105 110
[4501]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser	
[4502]	115	120
[4503]	<210>	218
[4504]	<211>	107
[4505]	<212>	PRT
[4506]	<213>	人工序列
[4507]	<220>	
[4508]	<223>	合成序列
[4509]	<400>	218
[4510]	Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly	
[4511]	1	5 10 15
[4512]	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala	
[4513]	20	25 30
[4514]	Val Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile	
[4515]	35	40 45
[4516]	Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly	
[4517]	50	55 60
[4518]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser	
[4519]	65	70 75 80
[4520]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu	
[4521]	85	90 95
[4522]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[4523]	100	105

[4524]	<210>	219
[4525]	<211>	107
[4526]	<212>	PRT
[4527]	<213>	人工序列
[4528]	<220>	
[4529]	<223>	合成序列
[4530]	<400>	219
[4531]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[4532]	1 5 10 15	
[4533]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala	
[4534]	20 25 30	
[4535]	Val Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile	
[4536]	35 40 45	
[4537]	Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[4538]	50 55 60	
[4539]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[4540]	65 70 75 80	
[4541]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu	
[4542]	85 90 95	
[4543]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[4544]	100 105	
[4545]	<210>	220
[4546]	<211>	107
[4547]	<212>	PRT
[4548]	<213>	人工序列
[4549]	<220>	
[4550]	<223>	合成序列
[4551]	<400>	220
[4552]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys	
[4553]	1 5 10 15	
[4554]	Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala	
[4555]	20 25 30	
[4556]	Val Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile	
[4557]	35 40 45	
[4558]	Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly	
[4559]	50 55 60	
[4560]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala	
[4561]	65 70 75 80	
[4562]	Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu	

[4563]		85		90		95
[4564]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys					
[4565]		100		105		
[4566]	<210>	221				
[4567]	<211>	107				
[4568]	<212>	PRT				
[4569]	<213>	人工序列				
[4570]	<220>					
[4571]	<223>	合成序列				
[4572]	<400>	221				
[4573]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys					
[4574]	1	5		10		15
[4575]	Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala					
[4576]		20		25		30
[4577]	Val Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile					
[4578]		35		40		45
[4579]	Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly					
[4580]	50	55		60		
[4581]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro					
[4582]	65	70		75		80
[4583]	Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu					
[4584]		85		90		95
[4585]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys					
[4586]		100		105		
[4587]	<210>	222				
[4588]	<211>	107				
[4589]	<212>	PRT				
[4590]	<213>	人工序列				
[4591]	<220>					
[4592]	<223>	合成序列				
[4593]	<400>	222				
[4594]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly					
[4595]	1	5		10		15
[4596]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala					
[4597]		20		25		30
[4598]	Val Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile					
[4599]		35		40		45
[4600]	Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly					
[4601]	50	55		60		

[4602]	Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Ile Glu Ser
[4603]	65 70 75 80
[4604]	Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
[4605]	85 90 95
[4606]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[4607]	100 105
[4608]	<210> 223
[4609]	<211> 107
[4610]	<212> PRT
[4611]	<213> 人工序列
[4612]	<220>
[4613]	<223> 合成序列
[4614]	<400> 223
[4615]	Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
[4616]	1 5 10 15
[4617]	Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
[4618]	20 25 30
[4619]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[4620]	35 40 45
[4621]	Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[4622]	50 55 60
[4623]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[4624]	65 70 75 80
[4625]	Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
[4626]	85 90 95
[4627]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[4628]	100 105
[4629]	<210> 224
[4630]	<211> 107
[4631]	<212> PRT
[4632]	<213> 人工序列
[4633]	<220>
[4634]	<223> 合成序列
[4635]	<400> 224
[4636]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[4637]	1 5 10 15
[4638]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
[4639]	20 25 30
[4640]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

[4641]	35	40	45
[4642]	Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
[4643]	50	55	60
[4644]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
[4645]	65	70	75
[4646]	Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu		
[4647]	85	90	95
[4648]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
[4649]	100	105	
[4650]	<210> 225		
[4651]	<211> 107		
[4652]	<212> PRT		
[4653]	<213> 人工序列		
[4654]	<220>		
[4655]	<223> 合成序列		
[4656]	<400> 225		
[4657]	Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
[4658]	1	5	10
[4659]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala		
[4660]	20	25	30
[4661]	Val Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile		
[4662]	35	40	45
[4663]	Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
[4664]	50	55	60
[4665]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala		
[4666]	65	70	75
[4667]	Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu		
[4668]	85	90	95
[4669]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
[4670]	100	105	
[4671]	<210> 226		
[4672]	<211> 107		
[4673]	<212> PRT		
[4674]	<213> 人工序列		
[4675]	<220>		
[4676]	<223> 合成序列		
[4677]	<400> 226		
[4678]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys		
[4679]	1	5	10

[4680]	Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
[4681]	20 25 30
[4682]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[4683]	35 40 45
[4684]	Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[4685]	50 55 60
[4686]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[4687]	65 70 75 80
[4688]	Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
[4689]	85 90 95
[4690]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[4691]	100 105
[4692]	<210> 227
[4693]	<211> 116
[4694]	<212> PRT
[4695]	<213> 人工序列
[4696]	<220>
[4697]	<223> 合成序列
[4698]	<400> 227
[4699]	Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
[4700]	1 5 10 15
[4701]	Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Arg Ser Tyr
[4702]	20 25 30
[4703]	Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
[4704]	35 40 45
[4705]	Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
[4706]	50 55 60
[4707]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ile Leu Tyr Leu
[4708]	65 70 75 80
[4709]	Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Asp Cys Ala
[4710]	85 90 95
[4711]	Arg Gly Tyr Asp Ser Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[4712]	100 105 110
[4713]	Thr Val Ser Glu
[4714]	115
[4715]	<210> 228
[4716]	<211> 116
[4717]	<212> PRT
[4718]	<213> 人工序列

[4719]	<220>
[4720]	<223> 合成序列
[4721]	<400> 228
[4722]	Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
[4723]	1 5 10 15
[4724]	Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
[4725]	20 25 30
[4726]	Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
[4727]	35 40 45
[4728]	Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
[4729]	50 55 60
[4730]	Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ile Leu Tyr Leu
[4731]	65 70 75 80
[4732]	Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
[4733]	85 90 95
[4734]	Lys Gly Tyr Asp Ser Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[4735]	100 105 110
[4736]	Ile Val Ser Ala
[4737]	115
[4738]	<210> 229
[4739]	<211> 116
[4740]	<212> PRT
[4741]	<213> 人工序列
[4742]	<220>
[4743]	<223> 合成序列
[4744]	<400> 229
[4745]	Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
[4746]	1 5 10 15
[4747]	Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
[4748]	20 25 30
[4749]	Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
[4750]	35 40 45
[4751]	Gly Val Ile Trp Arg Gly Val Thr Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met
[4752]	50 55 60
[4753]	Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
[4754]	65 70 75 80
[4755]	Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
[4756]	85 90 95
[4757]	Arg Leu Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val

[4758]		100		105		110
[4759]	Thr Val Ser Ser					
[4760]		115				
[4761]	<210>	230				
[4762]	<211>	116				
[4763]	<212>	PRT				
[4764]	<213>	人工序列				
[4765]	<220>					
[4766]	<223>	合成序列				
[4767]	<400>	230				
[4768]	Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln					
[4769]	1	5		10		15
[4770]	Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr					
[4771]		20		25		30
[4772]	Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu					
[4773]		35		40		45
[4774]	Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Val Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile					
[4775]		50		55		60
[4776]	Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe					
[4777]	65	70		75		80
[4778]	Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala					
[4779]		85		90		95
[4780]	Arg Leu Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val					
[4781]		100		105		110
[4782]	Thr Val Ser Ser					
[4783]		115				
[4784]	<210>	231				
[4785]	<211>	119				
[4786]	<212>	PRT				
[4787]	<213>	人工序列				
[4788]	<220>					
[4789]	<223>	合成序列				
[4790]	<400>	231				
[4791]	Glu Val Lys Leu Phe Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly					
[4792]	1	5		10		15
[4793]	Ser Leu Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Thr Tyr					
[4794]		20		25		30
[4795]	Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile					
[4796]		35		40		45

[4797]	Gly	Gln	Ile	Asn	Pro	Asp	Ser	Thr	Thr	Ile	Asn	Tyr	Ala	Pro	Ser	Leu
[4798]		50					55					60				
[4799]	Lys	Asp	Arg	Phe	Ile	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Leu	Phe
[4800]	65					70					75					80
[4801]	Leu	Gln	Met	Ser	Lys	Val	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys
[4802]					85					90					95	
[4803]	Ala	Lys	Pro	Gly	Asp	Tyr	Gly	Tyr	Asp	Phe	Asp	Cys	Trp	Gly	Gln	Gly
[4804]				100					105					110		
[4805]	Thr	Thr	Leu	Thr	Val	Ser	Ser									
[4806]				115												
[4807]	<210>	232														
[4808]	<211>	119														
[4809]	<212>	PRT														
[4810]	<213>	人工序列														
[4811]	<220>															
[4812]	<223>	合成序列														
[4813]	<400>	232														
[4814]	Glu	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Ser	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Gln
[4815]	1			5					10					15		
[4816]	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ser	Val	Thr	Gly	Asp	Ser	Ile	Thr	Ser	Gly
[4817]			20						25				30			
[4818]	Tyr	Trp	Asn	Trp	Ile	Arg	Lys	Phe	Pro	Gly	Asn	Lys	Leu	Glu	Tyr	Met
[4819]			35				40						45			
[4820]	Gly	Tyr	Ile	Ser	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys
[4821]		50					55					60				
[4822]	Ser	Arg	Ile	Ser	Ile	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Tyr	Tyr	Leu
[4823]	65					70					75					80
[4824]	Gln	Leu	Asn	Ser	Val	Thr	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Ala
[4825]					85					90					95	
[4826]	Arg	Ser	Leu	Leu	Trp	Phe	Ser	Thr	Gly	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
[4827]			100						105					110		
[4828]	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ala									
[4829]			115													
[4830]	<210>	233														
[4831]	<211>	116														
[4832]	<212>	PRT														
[4833]	<213>	人工序列														
[4834]	<220>															
[4835]	<223>	合成序列														

[4875]	115
[4876]	<210> 235
[4877]	<211> 117
[4878]	<212> PRT
[4879]	<213> 人工序列
[4880]	<220>
[4881]	<223> 合成序列
[4882]	<400> 235
[4883]	Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
[4884]	1 5 10 15
[4885]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asp Ser Ile Thr Ser Gly
[4886]	20 25 30
[4887]	Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Met
[4888]	35 40 45
[4889]	Gly Tyr Ile Ser Tyr Thr Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
[4890]	50 55 60
[4891]	Ser Arg Ile Ser Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Ser Gln Tyr Tyr Leu
[4892]	65 70 75 80
[4893]	Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
[4894]	85 90 95
[4895]	Arg Gln Arg Asp Trp Leu Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[4896]	100 105 110
[4897]	Val Thr Val Ser Ala
[4898]	115
[4899]	<210> 236
[4900]	<211> 116
[4901]	<212> PRT
[4902]	<213> 人工序列
[4903]	<220>
[4904]	<223> 合成序列
[4905]	<400> 236
[4906]	Glu Glu Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
[4907]	1 5 10 15
[4908]	Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr
[4909]	20 25 30
[4910]	Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
[4911]	35 40 45
[4912]	Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
[4913]	50 55 60

[4914]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ile Leu Tyr Leu
[4915]	65 70 75 80
[4916]	Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
[4917]	85 90 95
[4918]	Arg Gly Tyr Asp Ala Gly Phe Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[4919]	100 105 110
[4920]	Thr Ala Ser Ala
[4921]	115
[4922]	<210> 237
[4923]	<211> 116
[4924]	<212> PRT
[4925]	<213> 人工序列
[4926]	<220>
[4927]	<223> 合成序列
[4928]	<400> 237
[4929]	Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
[4930]	1 5 10 15
[4931]	Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr
[4932]	20 25 30
[4933]	Gly Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
[4934]	35 40 45
[4935]	Gly Val Ile Trp Arg Gly Val Thr Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met
[4936]	50 55 60
[4937]	Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
[4938]	65 70 75 80
[4939]	Thr Met Asn Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
[4940]	85 90 95
[4941]	Arg Leu Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[4942]	100 105 110
[4943]	Thr Val Ser Ser
[4944]	115
[4945]	<210> 238
[4946]	<211> 116
[4947]	<212> PRT
[4948]	<213> 人工序列
[4949]	<220>
[4950]	<223> 合成序列
[4951]	<400> 238
[4952]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

[4953]	1	5	10	15
[4954]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Arg Ser Tyr			
[4955]	20	25	30	
[4956]	Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[4957]	35	40	45	
[4958]	Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys			
[4959]	50	55	60	
[4960]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu			
[4961]	65	70	75	80
[4962]	Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Asp Cys Ala			
[4963]	85	90	95	
[4964]	Arg Gly Tyr Asp Ser Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val			
[4965]	100	105	110	
[4966]	Thr Val Ser Ser			
[4967]	115			
[4968]	<210>	239		
[4969]	<211>	112		
[4970]	<212>	PRT		
[4971]	<213>	人工序列		
[4972]	<220>			
[4973]	<223>	合成序列		
[4974]	<400>	239		
[4975]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly			
[4976]	1	5	10	15
[4977]	Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser			
[4978]	20	25	30	
[4979]	Ser Ser Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro			
[4980]	35	40	45	
[4981]	Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala			
[4982]	50	55	60	
[4983]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His			
[4984]	65	70	75	80
[4985]	Pro Val Glu Glu Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp			
[4986]	85	90	95	
[4987]	Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg			
[4988]	100	105	110	
[4989]	<210>	240		
[4990]	<211>	111		
[4991]	<212>	PRT		

[4992]	<213>	人工序列
[4993]	<220>	
[4994]	<223>	合成序列
[4995]	<400>	240
[4996]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly	
[4997]	1 5 10 15	
[4998]	Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser	
[4999]	20 25 30	
[5000]	Ser Ser Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro	
[5001]	35 40 45	
[5002]	Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala	
[5003]	50 55 60	
[5004]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His	
[5005]	65 70 75 80	
[5006]	Pro Val Glu Glu Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp	
[5007]	85 90 95	
[5008]	Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys	
[5009]	100 105 110	
[5010]	<210>	241
[5011]	<211>	107
[5012]	<212>	PRT
[5013]	<213>	人工序列
[5014]	<220>	
[5015]	<223>	合成序列
[5016]	<400>	241
[5017]	Ser Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly	
[5018]	1 5 10 15	
[5019]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp	
[5020]	20 25 30	
[5021]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile	
[5022]	35 40 45	
[5023]	Tyr Tyr Ala Ala Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly	
[5024]	50 55 60	
[5025]	Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ile Val Gln Ala	
[5026]	65 70 75 80	
[5027]	Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Thr Ser Pro Tyr	
[5028]	85 90 95	
[5029]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys	
[5030]	100 105	

[5031]	<210>	242
[5032]	<211>	107
[5033]	<212>	PRT
[5034]	<213>	人工序列
[5035]	<220>	
[5036]	<223>	合成序列
[5037]	<400>	242
[5038]	Ser Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly	
[5039]	1 5 10 15	
[5040]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp	
[5041]	20 25 30	
[5042]	Val Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile	
[5043]	35 40 45	
[5044]	Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly	
[5045]	50 55 60	
[5046]	Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala	
[5047]	65 70 75 80	
[5048]	Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Thr Ser Pro Tyr	
[5049]	85 90 95	
[5050]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys	
[5051]	100 105	
[5052]	<210>	243
[5053]	<211>	112
[5054]	<212>	PRT
[5055]	<213>	人工序列
[5056]	<220>	
[5057]	<223>	合成序列
[5058]	<400>	243
[5059]	Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Tyr Leu Pro Val Ser Leu Gly	
[5060]	1 5 10 15	
[5061]	Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ile Ile Val His Ser	
[5062]	20 25 30	
[5063]	Asn Ala Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser	
[5064]	35 40 45	
[5065]	Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro	
[5066]	50 55 60	
[5067]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile	
[5068]	65 70 75 80	
[5069]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly	

[5070]					85					90					95			
[5071]	Ser	His	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys		
[5072]					100					105					110			
[5073]	<210>				244													
[5074]	<211>				108													
[5075]	<212>				PRT													
[5076]	<213>				人工序列													
[5077]	<220>																	
[5078]	<223>				合成序列													
[5079]	<400>				244													
[5080]	Gln	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Ile	Met	Ser	Ala	Ser	Pro	Gly		
[5081]	1				5					10					15			
[5082]	Glu	Lys	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Ser	Ser		
[5083]					20					25					30			
[5084]	Tyr	Leu	Tyr	Trp	Asn	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Ser	Ser	Pro	Lys	Val	Trp		
[5085]					35					40					45			
[5086]	Ile	Tyr	Asn	Thr	Ser	Asn	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser		
[5087]					50					55					60			
[5088]	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Ser	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Met	Glu		
[5089]	65					70					75					80		
[5090]	Ala	Glu	Asp	Ala	Ala	Ser	Tyr	Phe	Cys	His	Gln	Trp	Arg	Ser	Tyr	Pro		
[5091]					85					90					95			
[5092]	Pro	Thr	Leu	Gly	Ala	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys						
[5093]					100					105								
[5094]	<210>				245													
[5095]	<211>				106													
[5096]	<212>				PRT													
[5097]	<213>				人工序列													
[5098]	<220>																	
[5099]	<223>				合成序列													
[5100]	<400>				245													
[5101]	Gln	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Ile	Met	Ser	Ala	Ser	Pro	Gly		
[5102]	1				5					10					15			
[5103]	Glu	Lys	Val	Thr	Met	Thr	Cys	Ser	Ala	Asn	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met		
[5104]					20					25					30			
[5105]	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Pro	Lys	Arg	Trp	Ile	Tyr		
[5106]					35					40					45			
[5107]	Asp	Thr	Ser	Lys	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser		
[5108]					50					55					60			

[5109]	Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Gly Ala Glu
[5110]	65 70 75 80
[5111]	Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Trp Thr
[5112]	85 90 95
[5113]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[5114]	100 105
[5115]	<210> 246
[5116]	<211> 111
[5117]	<212> PRT
[5118]	<213> 人工序列
[5119]	<220>
[5120]	<223> 合成序列
[5121]	<400> 246
[5122]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[5123]	1 5 10 15
[5124]	Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser
[5125]	20 25 30
[5126]	Ser Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
[5127]	35 40 45
[5128]	Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
[5129]	50 55 60
[5130]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
[5131]	65 70 75 80
[5132]	Pro Val Glu Glu Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Ser Trp
[5133]	85 90 95
[5134]	Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[5135]	100 105 110
[5136]	<210> 247
[5137]	<211> 113
[5138]	<212> PRT
[5139]	<213> 人工序列
[5140]	<220>
[5141]	<223> 合成序列
[5142]	<400> 247
[5143]	Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[5144]	1 5 10 15
[5145]	Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
[5146]	20 25 30
[5147]	Ser Asn Gln Lys Asn Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

[5148]	35	40	45
[5149]	Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val		
[5150]	50	55	60
[5151]	Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Ser Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr		
[5152]	65	70	75
[5153]	Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln		
[5154]	85	90	95
[5155]	Tyr Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu		
[5156]	100	105	110
[5157]	Lys		
[5158]	<210> 248		
[5159]	<211> 111		
[5160]	<212> PRT		
[5161]	<213> 人工序列		
[5162]	<220>		
[5163]	<223> 合成序列		
[5164]	<400> 248		
[5165]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly		
[5166]	1	5	10
[5167]	Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser		
[5168]	20	25	30
[5169]	Ser Tyr Ser Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro		
[5170]	35	40	45
[5171]	Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala		
[5172]	50	55	60
[5173]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His		
[5174]	65	70	75
[5175]	Pro Val Glu Glu Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp		
[5176]	85	90	95
[5177]	Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
[5178]	100	105	110
[5179]	<210> 249		
[5180]	<211> 107		
[5181]	<212> PRT		
[5182]	<213> 人工序列		
[5183]	<220>		
[5184]	<223> 合成序列		
[5185]	<400> 249		
[5186]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		

[5187]	1	5	10	15
[5188]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp			
[5189]	20	25	30	
[5190]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile			
[5191]	35	40	45	
[5192]	Tyr Tyr Ala Ala Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly			
[5193]	50	55	60	
[5194]	Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
[5195]	65	70	75	80
[5196]	Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Thr Ser Pro Tyr			
[5197]	85	90	95	
[5198]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
[5199]	100	105		
[5200]	<210> 250			
[5201]	<211> 111			
[5202]	<212> PRT			
[5203]	<213> 人工序列			
[5204]	<220>			
[5205]	<223> 合成序列			
[5206]	<400> 250			
[5207]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Pro Gly			
[5208]	1	5	10	15
[5209]	Gln Arg Ala Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser			
[5210]	20	25	30	
[5211]	Ser Ser Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro			
[5212]	35	40	45	
[5213]	Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala			
[5214]	50	55	60	
[5215]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn			
[5216]	65	70	75	80
[5217]	Pro Val Glu Ala Asn Asp Thr Ala Asn Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp			
[5218]	85	90	95	
[5219]	Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
[5220]	100	105	110	
[5221]	<210> 251			
[5222]	<211> 117			
[5223]	<212> PRT			
[5224]	<213> 人工序列			
[5225]	<220>			

[5226]	<223>	合成序列
[5227]	<400>	251
[5228]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu	
[5229]	1	5 10 15
[5230]	Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr	
[5231]		20 25 30
[5232]	Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
[5233]		35 40 45
[5234]	Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe	
[5235]		50 55 60
[5236]	Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr	
[5237]	65	70 75 80
[5238]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[5239]		85 90 95
[5240]	Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr	
[5241]		100 105 110
[5242]	Val Thr Val Ser Ser	
[5243]		115
[5244]	<210>	252
[5245]	<211>	117
[5246]	<212>	PRT
[5247]	<213>	人工序列
[5248]	<220>	
[5249]	<223>	合成序列
[5250]	<400>	252
[5251]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu	
[5252]	1	5 10 15
[5253]	Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr	
[5254]		20 25 30
[5255]	Trp Met His Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu	
[5256]		35 40 45
[5257]	Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe	
[5258]		50 55 60
[5259]	Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[5260]	65	70 75 80
[5261]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[5262]		85 90 95
[5263]	Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr	
[5264]		100 105 110

[5265]	Val Thr Val Ser Ser
[5266]	115
[5267]	<210> 253
[5268]	<211> 117
[5269]	<212> PRT
[5270]	<213> 人工序列
[5271]	<220>
[5272]	<223> 合成序列
[5273]	<400> 253
[5274]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[5275]	1 5 10 15
[5276]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
[5277]	20 25 30
[5278]	Trp Met His Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu
[5279]	35 40 45
[5280]	Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
[5281]	50 55 60
[5282]	Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[5283]	65 70 75 80
[5284]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[5285]	85 90 95
[5286]	Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
[5287]	100 105 110
[5288]	Val Thr Val Ser Ser
[5289]	115
[5290]	<210> 254
[5291]	<211> 117
[5292]	<212> PRT
[5293]	<213> 人工序列
[5294]	<220>
[5295]	<223> 合成序列
[5296]	<400> 254
[5297]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
[5298]	1 5 10 15
[5299]	Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
[5300]	20 25 30
[5301]	Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[5302]	35 40 45
[5303]	Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe

[5304]	50	55	60
[5305]	Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
[5306]	65	70	75
[5307]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		80
[5308]	85	90	95
[5309]	Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr		
[5310]	100	105	110
[5311]	Val Thr Val Ser Ser		
[5312]	115		
[5313]	<210> 255		
[5314]	<211> 113		
[5315]	<212> PRT		
[5316]	<213> 人工序列		
[5317]	<220>		
[5318]	<223> 合成序列		
[5319]	<400> 255		
[5320]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
[5321]	1	5	10
[5322]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser		15
[5323]	20	25	30
[5324]	Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln		
[5325]	35	40	45
[5326]	Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val		
[5327]	50	55	60
[5328]	Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr		
[5329]	65	70	75
[5330]	Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn		80
[5331]	85	90	95
[5332]	Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile		
[5333]	100	105	110
[5334]	Lys		
[5335]	<210> 256		
[5336]	<211> 113		
[5337]	<212> PRT		
[5338]	<213> 人工序列		
[5339]	<220>		
[5340]	<223> 合成序列		
[5341]	<400> 256		
[5342]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		

[5343]	1	5	10	15
[5344]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser			
[5345]	20	25	30	
[5346]	Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln			
[5347]	35	40	45	
[5348]	Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile			
[5349]	50	55	60	
[5350]	Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr			
[5351]	65	70	75	80
[5352]	Ile Asn Asn Ile Glu Ser Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys Gln Asn			
[5353]	85	90	95	
[5354]	Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile			
[5355]	100	105	110	
[5356]	Lys			
[5357]	<210> 257			
[5358]	<211> 113			
[5359]	<212> PRT			
[5360]	<213> 人工序列			
[5361]	<220>			
[5362]	<223> 合成序列			
[5363]	<400> 257			
[5364]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
[5365]	1	5	10	15
[5366]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser			
[5367]	20	25	30	
[5368]	Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys			
[5369]	35	40	45	
[5370]	Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val			
[5371]	50	55	60	
[5372]	Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr			
[5373]	65	70	75	80
[5374]	Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn			
[5375]	85	90	95	
[5376]	Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile			
[5377]	100	105	110	
[5378]	Lys			
[5379]	<210> 258			
[5380]	<211> 113			
[5381]	<212> PRT			

[5382]	<213>	人工序列
[5383]	<220>	
[5384]	<223>	合成序列
[5385]	<400>	258
[5386]	Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly	
[5387]	1 5 10 15	
[5388]	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser	
[5389]	20 25 30	
[5390]	Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln	
[5391]	35 40 45	
[5392]	Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val	
[5393]	50 55 60	
[5394]	Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr	
[5395]	65 70 75 80	
[5396]	Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn	
[5397]	85 90 95	
[5398]	Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile	
[5399]	100 105 110	
[5400]	Lys	
[5401]	<210>	259
[5402]	<211>	113
[5403]	<212>	PRT
[5404]	<213>	人工序列
[5405]	<220>	
[5406]	<223>	合成序列
[5407]	<400>	259
[5408]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[5409]	1 5 10 15	
[5410]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser	
[5411]	20 25 30	
[5412]	Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys	
[5413]	35 40 45	
[5414]	Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val	
[5415]	50 55 60	
[5416]	Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr	
[5417]	65 70 75 80	
[5418]	Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn	
[5419]	85 90 95	
[5420]	Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile	

[5421]		100		105		110
[5422]	Lys					
[5423]	<210>	260				
[5424]	<211>	113				
[5425]	<212>	PRT				
[5426]	<213>	人工序列				
[5427]	<220>					
[5428]	<223>	合成序列				
[5429]	<400>	260				
[5430]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys					
[5431]	1	5		10		15
[5432]	Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser					
[5433]		20		25		30
[5434]	Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln					
[5435]		35		40		45
[5436]	Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val					
[5437]		50		55		60
[5438]	Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr					
[5439]	65	70		75		80
[5440]	Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn					
[5441]		85		90		95
[5442]	Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile					
[5443]		100		105		110
[5444]	Lys					
[5445]	<210>	261				
[5446]	<211>	113				
[5447]	<212>	PRT				
[5448]	<213>	人工序列				
[5449]	<220>					
[5450]	<223>	合成序列				
[5451]	<400>	261				
[5452]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly					
[5453]	1	5		10		15
[5454]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser					
[5455]		20		25		30
[5456]	Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln					
[5457]		35		40		45
[5458]	Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val					
[5459]		50		55		60

[5460]	Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
[5461]	65 70 75 80
[5462]	Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
[5463]	85 90 95
[5464]	Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
[5465]	100 105 110
[5466]	Lys
[5467]	<210> 262
[5468]	<211> 113
[5469]	<212> PRT
[5470]	<213> 人工序列
[5471]	<220>
[5472]	<223> 合成序列
[5473]	<400> 262
[5474]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[5475]	1 5 10 15
[5476]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
[5477]	20 25 30
[5478]	Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
[5479]	35 40 45
[5480]	Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
[5481]	50 55 60
[5482]	Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
[5483]	65 70 75 80
[5484]	Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
[5485]	85 90 95
[5486]	Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
[5487]	100 105 110
[5488]	Lys
[5489]	<210> 263
[5490]	<211> 113
[5491]	<212> PRT
[5492]	<213> 人工序列
[5493]	<220>
[5494]	<223> 合成序列
[5495]	<400> 263
[5496]	Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
[5497]	1 5 10 15
[5498]	Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

269

[5538]	<220>
[5539]	<223> 合成序列
[5540]	<400> 265
[5541]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[5542]	1 5 10 15
[5543]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
[5544]	20 25 30
[5545]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[5546]	35 40 45
[5547]	Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[5548]	50 55 60
[5549]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[5550]	65 70 75 80
[5551]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala
[5552]	85 90 95
[5553]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
[5554]	100 105
[5555]	<210> 266
[5556]	<211> 126
[5557]	<212> PRT
[5558]	<213> 人工序列
[5559]	<220>
[5560]	<223> 合成序列
[5561]	<400> 266
[5562]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[5563]	1 5 10 15
[5564]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Asp Tyr Tyr
[5565]	20 25 30
[5566]	Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Trp Ala
[5567]	35 40 45
[5568]	Ser Ser Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[5569]	50 55 60
[5570]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Phe
[5571]	65 70 75 80
[5572]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Ser Cys
[5573]	85 90 95
[5574]	Ala Ala Ser Gln Ala Pro Ile Thr Ile Ala Thr Met Met Lys Pro Phe
[5575]	100 105 110
[5576]	Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[5577]	115	120	125
[5578]	<210> 267		
[5579]	<211> 123		
[5580]	<212> PRT		
[5581]	<213> 人工序列		
[5582]	<220>		
[5583]	<223> 合成序列		
[5584]	<400> 267		
[5585]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
[5586]	1 5 10 15		
[5587]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Asp Tyr Tyr		
[5588]	20 25 30		
[5589]	Ala Lys Cys Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Trp Val		
[5590]	35 40 45		
[5591]	Ser Cys Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
[5592]	50 55 60		
[5593]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr		
[5594]	65 70 75 80		
[5595]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys		
[5596]	85 90 95		
[5597]	Ala Ala Arg His Gly Gly Pro Leu Thr Val Glu Tyr Phe Phe Asp Tyr		
[5598]	100 105 110		
[5599]	Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser		
[5600]	115 120		
[5601]	<210> 268		
[5602]	<211> 124		
[5603]	<212> PRT		
[5604]	<213> 人工序列		
[5605]	<220>		
[5606]	<223> 合成序列		
[5607]	<400> 268		
[5608]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
[5609]	1 5 10 15		
[5610]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Tyr Tyr		
[5611]	20 25 30		
[5612]	Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Arg Glu Gly Val		
[5613]	35 40 45		
[5614]	Ser Cys Ile Ser Gly Gly Asp Asn Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
[5615]	50 55 60		

[5616]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
[5617]	65 70 75 80
[5618]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[5619]	85 90 95
[5620]	Ala Thr Gly Gly Trp Lys Tyr Cys Ser Gly Tyr Asp Pro Glu Tyr Ile
[5621]	100 105 110
[5622]	Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[5623]	115 120
[5624]	<210> 269
[5625]	<211> 115
[5626]	<212> PRT
[5627]	<213> 人工序列
[5628]	<220>
[5629]	<223> 合成序列
[5630]	<400> 269
[5631]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[5632]	1 5 10 15
[5633]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Gln Tyr
[5634]	20 25 30
[5635]	Asp Val Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
[5636]	35 40 45
[5637]	Ala Phe Ser Ser Ser Gly Gly Arg Thr Ile Tyr Pro Asp Ser Val Lys
[5638]	50 55 60
[5639]	Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Thr Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[5640]	65 70 75 80
[5641]	Gln Met Thr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
[5642]	85 90 95
[5643]	Ile Asp Trp Tyr Leu Asn Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
[5644]	100 105 110
[5645]	Val Ser Ser
[5646]	115
[5647]	<210> 270
[5648]	<211> 114
[5649]	<212> PRT
[5650]	<213> 人工序列
[5651]	<220>
[5652]	<223> 合成序列
[5653]	<400> 270
[5654]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[5655]	1	5	10	15
[5656]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Asp Ala Ser Asn Ser			
[5657]	20	25	30	
[5658]	Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Trp Val			
[5659]	35	40	45	
[5660]	Ala Arg Ile Thr Gly Gly Gly Leu Ile Ala Tyr Thr Asp Ser Val Lys			
[5661]	50	55	60	
[5662]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Val Tyr Leu			
[5663]	65	70	75	80
[5664]	Gln Met Asn Ser Leu Glu Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn			
[5665]	85	90	95	
[5666]	Thr Ile Asn Ser Arg Asp Gly Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val			
[5667]	100	105	110	
[5668]	Ser Ser			
[5669]	<210>	271		
[5670]	<211>	111		
[5671]	<212>	PRT		
[5672]	<213>	人工序列		
[5673]	<220>			
[5674]	<223>	合成序列		
[5675]	<400>	271		
[5676]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly			
[5677]	1	5	10	15
[5678]	Ser Leu Thr Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asp Ser			
[5679]	20	25	30	
[5680]	Ile Val Ser Trp Tyr Arg Arg Ala Arg Gly Lys Gln Arg Glu Trp Val			
[5681]	35	40	45	
[5682]	Ala Gly Ile Ser Asn Gly Gly Thr Thr Lys Tyr Ala Glu Ser Val Leu			
[5683]	50	55	60	
[5684]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Asn Val Tyr Leu			
[5685]	65	70	75	80
[5686]	Gln Met Asn Gly Leu Asn Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys Lys			
[5687]	85	90	95	
[5688]	Val Arg Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser			
[5689]	100	105	110	
[5690]	<210>	272		
[5691]	<211>	130		
[5692]	<212>	PRT		
[5693]	<213>	人工序列		

274

[5733]		85		90		95
[5734]	Tyr Tyr Cys Phe Glu His Gln Val Ala Gly Leu Thr Trp Gly Gln Gly					
[5735]		100		105		110
[5736]	Thr Gln Val Thr Val Ser Ser					
[5737]		115				
[5738]	<210>	274				
[5739]	<211>	118				
[5740]	<212>	PRT				
[5741]	<213>	人工序列				
[5742]	<220>					
[5743]	<223>	合成序列				
[5744]	<220>					
[5745]	<221>	misc_feature				
[5746]	<222>	(27) .. (27)				
[5747]	<223>	Xaa可以是任何天然存在的氨基酸				
[5748]	<220>					
[5749]	<221>	misc_feature				
[5750]	<222>	(32) .. (32)				
[5751]	<223>	Xaa可以是任何天然存在的氨基酸				
[5752]	<220>					
[5753]	<221>	misc_feature				
[5754]	<222>	(75) .. (75)				
[5755]	<223>	Xaa可以是任何天然存在的氨基酸				
[5756]	<400>	274				
[5757]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly					
[5758]	1	5		10		15
[5759]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Xaa Ala Leu Lys Ile Xaa					
[5760]		20		25		30
[5761]	Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val					
[5762]		35		40		45
[5763]	Ala Ala Ile Thr Ser Gly Gly Arg Thr Asn Tyr Ser Asp Ser Val Lys					
[5764]		50		55		60
[5765]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gly Asp Asn Ala Xaa Asn Thr Val Tyr Leu					
[5766]	65	70		75		80
[5767]	Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Arg					
[5768]		85		90		95
[5769]	Glu Trp Asn Ser Gly Tyr Pro Pro Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr					
[5770]		100		105		110
[5771]	Gln Val Thr Val Ser Ser					

[5772]		115															
[5773]	<210>	275															
[5774]	<211>	120															
[5775]	<212>	PRT															
[5776]	<213>	人工序列															
[5777]	<220>																
[5778]	<223>	合成序列															
[5779]	<400>	275															
[5780]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly																
[5781]	1	5	10	15													
[5782]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Gly																
[5783]		20	25	30													
[5784]	Thr Met Gly Trp Phe Arg Arg Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val																
[5785]		35	40	45													
[5786]	Ala Ser Ile Pro Trp Ser Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val																
[5787]		50	55	60													
[5788]	Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gln Asn Thr Val Phe																
[5789]	65	70	75	80													
[5790]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys																
[5791]		85	90	95													
[5792]	Ala Phe Lys Glu Arg Ser Thr Gly Trp Asp Phe Ala Ser Trp Gly Gln																
[5793]		100	105	110													
[5794]	Gly Ile Gln Val Thr Val Ser Ser																
[5795]		115	120														
[5796]	<210>	276															
[5797]	<211>	127															
[5798]	<212>	PRT															
[5799]	<213>	人工序列															
[5800]	<220>																
[5801]	<223>	合成序列															
[5802]	<400>	276															
[5803]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Gly																
[5804]	1	5	10	15													
[5805]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Asp Tyr Tyr																
[5806]		20	25	30													
[5807]	Gly Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val																
[5808]		35	40	45													
[5809]	Ser Phe Ile Ser Gly Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val																
[5810]		50	55	60													

[5811]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Lys Ala Lys Asn Thr Val Tyr
[5812]	65 70 75 80
[5813]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[5814]	85 90 95
[5815]	Ala Ala Asp Pro Trp Gly Pro Pro Ser Ile Ala Thr Met Thr Ser Tyr
[5816]	100 105 110
[5817]	Glu Tyr Lys His Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[5818]	115 120 125
[5819]	<210> 277
[5820]	<211> 113
[5821]	<212> PRT
[5822]	<213> 人工序列
[5823]	<220>
[5824]	<223> 合成序列
[5825]	<400> 277
[5826]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[5827]	1 5 10 15
[5828]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
[5829]	20 25 30
[5830]	Thr Met Ile Trp Leu Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Phe Glu Trp Val
[5831]	35 40 45
[5832]	Ser Thr Ile Asp Lys Asp Gly Asn Thr Asn Tyr Val Asp Ser Val Lys
[5833]	50 55 60
[5834]	Gly Arg Phe Ala Val Ser Arg Asp Asn Thr Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
[5835]	65 70 75 80
[5836]	Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Thr
[5837]	85 90 95
[5838]	Lys His Gly Ser Ser Ala Arg Gly Gln Gly Thr Arg Val Thr Val Ser
[5839]	100 105 110
[5840]	Ser
[5841]	<210> 278
[5842]	<211> 114
[5843]	<212> PRT
[5844]	<213> 人工序列
[5845]	<220>
[5846]	<223> 合成序列
[5847]	<400> 278
[5848]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Glu Pro Gly Gly
[5849]	1 5 10 15

[5850]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Val	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
[5851]				20					25					30		
[5852]	Asp	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[5853]			35					40					45			
[5854]	Ser	Thr	Ile	Asn	Ser	Gly	Gly	Gly	Ile	Thr	Tyr	Arg	Gly	Ser	Val	Lys
[5855]		50					55					60				
[5856]	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu
[5857]	65					70					75				80	
[5858]	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Glu
[5859]				85						90					95	
[5860]	Asn	Gly	Gly	Ser	Ser	Tyr	Arg	Arg	Gly	Gln	Gly	Thr	Gln	Val	Thr	Val
[5861]				100					105					110		
[5862]	Ser	Ser														
[5863]	<210>	279														
[5864]	<211>	114														
[5865]	<212>	PRT														
[5866]	<213>	人工序列														
[5867]	<220>															
[5868]	<223>	合成序列														
[5869]	<400>	279														
[5870]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Leu	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
[5871]	1			5						10					15	
[5872]	Ser	Val	Lys	Met	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Gly	Tyr
[5873]			20						25					30		
[5874]	Thr	Met	His	Trp	Val	Lys	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
[5875]		35						40					45			
[5876]	Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Arg	Ser	Gly	Tyr	Thr	Glu	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
[5877]		50					55					60				
[5878]	Lys	Asp	Arg	Thr	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
[5879]	65					70					75				80	
[5880]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[5881]				85						90					95	
[5882]	Ala	Arg	Pro	Trp	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val
[5883]				100					105					110		
[5884]	Ser	Ser														
[5885]	<210>	280														
[5886]	<211>	114														
[5887]	<212>	PRT														
[5888]	<213>	人工序列														

[5889]	<220>
[5890]	<223> 合成序列
[5891]	<400> 280
[5892]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[5893]	1 5 10 15
[5894]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
[5895]	20 25 30
[5896]	Thr Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[5897]	35 40 45
[5898]	Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
[5899]	50 55 60
[5900]	Lys Asp Arg Thr Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[5901]	65 70 75 80
[5902]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[5903]	85 90 95
[5904]	Ala Arg Pro Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
[5905]	100 105 110
[5906]	Ser Ser
[5907]	<210> 281
[5908]	<211> 114
[5909]	<212> PRT
[5910]	<213> 人工序列
[5911]	<220>
[5912]	<223> 合成序列
[5913]	<400> 281
[5914]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[5915]	1 5 10 15
[5916]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
[5917]	20 25 30
[5918]	Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[5919]	35 40 45
[5920]	Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
[5921]	50 55 60
[5922]	Lys Asp Arg Thr Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[5923]	65 70 75 80
[5924]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[5925]	85 90 95
[5926]	Ala Arg Pro Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
[5927]	100 105 110

[5928]	Ser Ser
[5929]	<210> 282
[5930]	<211> 114
[5931]	<212> PRT
[5932]	<213> 人工序列
[5933]	<220>
[5934]	<223> 合成序列
[5935]	<400> 282
[5936]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[5937]	1 5 10 15
[5938]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
[5939]	20 25 30
[5940]	Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[5941]	35 40 45
[5942]	Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
[5943]	50 55 60
[5944]	Lys Asp Arg Thr Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[5945]	65 70 75 80
[5946]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[5947]	85 90 95
[5948]	Ala Arg Pro Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
[5949]	100 105 110
[5950]	Ser Ser
[5951]	<210> 283
[5952]	<211> 114
[5953]	<212> PRT
[5954]	<213> 人工序列
[5955]	<220>
[5956]	<223> 合成序列
[5957]	<400> 283
[5958]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[5959]	1 5 10 15
[5960]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
[5961]	20 25 30
[5962]	Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[5963]	35 40 45
[5964]	Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
[5965]	50 55 60
[5966]	Lys Asp Arg Thr Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

[5967]	65	70	75	80
[5968]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[5969]		85	90	95
[5970]	Ala Arg Pro Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val			
[5971]		100	105	110
[5972]	Ser Ser			
[5973]	<210>	284		
[5974]	<211>	113		
[5975]	<212>	PRT		
[5976]	<213>	人工序列		
[5977]	<220>			
[5978]	<223>	合成序列		
[5979]	<400>	284		
[5980]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Thr Val Thr Pro Gly			
[5981]	1	5	10	15
[5982]	Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser			
[5983]		20	25	30
[5984]	Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln			
[5985]		35	40	45
[5986]	Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val			
[5987]		50	55	60
[5988]	Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr			
[5989]	65	70	75	80
[5990]	Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn			
[5991]		85	90	95
[5992]	Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile			
[5993]		100	105	110
[5994]	Lys			
[5995]	<210>	285		
[5996]	<211>	113		
[5997]	<212>	PRT		
[5998]	<213>	人工序列		
[5999]	<220>			
[6000]	<223>	合成序列		
[6001]	<400>	285		
[6002]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly			
[6003]	1	5	10	15
[6004]	Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser			
[6005]		20	25	30

[6006]	Gly	Asn	Gln	Lys	Asn	Tyr	Leu	Thr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln
[6007]			35					40					45			
[6008]	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val
[6009]			50					55					60			
[6010]	Pro	Asp	Arg	Phe	Thr	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr
[6011]	65					70					75					80
[6012]	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Asn
[6013]					85					90					95	
[6014]	Asp	Tyr	Ser	Tyr	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile
[6015]				100					105					110		
[6016]	Lys															
[6017]	<210>	286														
[6018]	<211>	113														
[6019]	<212>	PRT														
[6020]	<213>	人工序列														
[6021]	<220>															
[6022]	<223>	合成序列														
[6023]	<400>	286														
[6024]	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Phe	Leu	Ser	Val	Thr	Pro	Gly
[6025]	1			5					10					15		
[6026]	Glu	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Asn	Ser
[6027]				20					25					30		
[6028]	Gly	Asn	Gln	Lys	Asn	Tyr	Leu	Thr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln
[6029]			35					40					45			
[6030]	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val
[6031]			50					55					60			
[6032]	Pro	Asp	Arg	Phe	Thr	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr
[6033]	65					70					75					80
[6034]	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Asn
[6035]					85					90					95	
[6036]	Asp	Tyr	Ser	Tyr	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile
[6037]				100					105					110		
[6038]	Lys															
[6039]	<210>	287														
[6040]	<211>	113														
[6041]	<212>	PRT														
[6042]	<213>	人工序列														
[6043]	<220>															
[6044]	<223>	合成序列														

[6045]	<400>	287
[6046]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly	
[6047]	1 5 10 15	
[6048]	Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser	
[6049]	20 25 30	
[6050]	Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln	
[6051]	35 40 45	
[6052]	Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val	
[6053]	50 55 60	
[6054]	Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr	
[6055]	65 70 75 80	
[6056]	Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn	
[6057]	85 90 95	
[6058]	Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile	
[6059]	100 105 110	
[6060]	Lys	
[6061]	<210>	288
[6062]	<211>	450
[6063]	<212>	PRT
[6064]	<213>	人工序列
[6065]	<220>	
[6066]	<223>	合成序列
[6067]	<400>	288
[6068]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala	
[6069]	1 5 10 15	
[6070]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr	
[6071]	20 25 30	
[6072]	Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile	
[6073]	35 40 45	
[6074]	Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe	
[6075]	50 55 60	
[6076]	Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr	
[6077]	65 70 75 80	
[6078]	Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys	
[6079]	85 90 95	
[6080]	Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly	
[6081]	100 105 110	
[6082]	Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr	
[6083]	115 120 125	

[6084]	Pro	Leu	Ala	Pro	Val	Cys	Gly	Gly	Thr	Thr	Gly	Ser	Ser	Val	Thr	Leu
[6085]		130					135				140					
[6086]	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Leu	Thr	Trp
[6087]	145					150					155					160
[6088]	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu
[6089]					165					170					175	
[6090]	Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr	Val	Thr	Ser	Ser
[6091]				180						185				190		
[6092]	Thr	Trp	Pro	Ser	Gln	Ser	Ile	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro	Ala	Ser
[6093]			195					200					205			
[6094]	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Glu	Pro	Arg	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp
[6095]		210					215					220				
[6096]	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly
[6097]	225					230					235					240
[6098]	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile
[6099]					245					250					255	
[6100]	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu
[6101]				260					265					270		
[6102]	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His
[6103]			275					280					285			
[6104]	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg
[6105]		290					295					300				
[6106]	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys
[6107]	305					310					315					320
[6108]	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu
[6109]					325					330					335	
[6110]	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr
[6111]				340					345					350		
[6112]	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu
[6113]			355						360				365			
[6114]	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp
[6115]		370					375					380				
[6116]	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val
[6117]	385					390					395					400
[6118]	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp
[6119]					405					410					415	
[6120]	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His
[6121]				420					425					430		
[6122]	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro

[6123]	435	440	445
[6124]	Gly Lys		
[6125]	450		
[6126]	<210> 289		
[6127]	<211> 213		
[6128]	<212> PRT		
[6129]	<213> 人工序列		
[6130]	<220>		
[6131]	<223> 合成序列		
[6132]	<400> 289		
[6133]	Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly		
[6134]	1 5 10 15		
[6135]	Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met		
[6136]	20 25 30		
[6137]	Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr		
[6138]	35 40 45		
[6139]	Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser		
[6140]	50 55 60		
[6141]	Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu		
[6142]	65 70 75 80		
[6143]	Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr		
[6144]	85 90 95		
[6145]	Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg Ala Asp Thr Ala Pro		
[6146]	100 105 110		
[6147]	Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly		
[6148]	115 120 125		
[6149]	Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn		
[6150]	130 135 140		
[6151]	Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn		
[6152]	145 150 155 160		
[6153]	Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser		
[6154]	165 170 175		
[6155]	Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr		
[6156]	180 185 190		
[6157]	Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe		
[6158]	195 200 205		
[6159]	Asn Arg Asn Glu Cys		
[6160]	210		
[6161]	<210> 290		

[6162]	<211>	449
[6163]	<212>	PRT
[6164]	<213>	人工序列
[6165]	<220>	
[6166]	<223>	合成序列
[6167]	<400>	290
[6168]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[6169]	1	5 10 15
[6170]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe	
[6171]	20	25 30
[6172]	Pro Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[6173]	35	40 45
[6174]	Ser Thr Ile Ser Thr Ser Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Asp Ser Val	
[6175]	50	55 60
[6176]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[6177]	65	70 75 80
[6178]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[6179]	85	90 95
[6180]	Ala Lys Phe Arg Gln Tyr Ser Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly	
[6181]	100	105 110
[6182]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe	
[6183]	115	120 125
[6184]	Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu	
[6185]	130	135 140
[6186]	Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp	
[6187]	145	150 155 160
[6188]	Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu	
[6189]	165	170 175
[6190]	Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser	
[6191]	180	185 190
[6192]	Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro	
[6193]	195	200 205
[6194]	Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys	
[6195]	210	215 220
[6196]	Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro	
[6197]	225	230 235 240
[6198]	Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser	
[6199]	245	250 255
[6200]	Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp	

[6201]	260	265	270
[6202]	Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
[6203]	275	280	285
[6204]	Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val		
[6205]	290	295	300
[6206]	Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu		
[6207]	305	310	315
[6208]	Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys		
[6209]	325	330	335
[6210]	Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr		
[6211]	340	345	350
[6212]	Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr		
[6213]	355	360	365
[6214]	Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu		
[6215]	370	375	380
[6216]	Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu		
[6217]	385	390	395
[6218]	Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys		
[6219]	405	410	415
[6220]	Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu		
[6221]	420	425	430
[6222]	Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
[6223]	435	440	445
[6224]	Lys		
[6225]	<210> 291		
[6226]	<211> 216		
[6227]	<212> PRT		
[6228]	<213> 人工序列		
[6229]	<220>		
[6230]	<223> 合成序列		
[6231]	<400> 291		
[6232]	Asp Ile Gln Leu Thr Gln Pro Asn Ser Val Ser Thr Ser Leu Gly Ser		
[6233]	1	5	10
[6234]	Thr Val Lys Leu Ser Cys Thr Leu Ser Ser Gly Asn Ile Glu Asn Asn		
[6235]	20	25	30
[6236]	Tyr Val His Trp Tyr Gln Leu Tyr Glu Gly Arg Ser Pro Thr Thr Met		
[6237]	35	40	45
[6238]	Ile Tyr Asp Asp Asp Lys Arg Pro Asp Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser		
[6239]	50	55	60

[6240]	Gly Ser Ile Asp Arg Ser Ser Asn Ser Ala Phe Leu Thr Ile His Asn
[6241]	65 70 75 80
[6242]	Val Ala Ile Glu Asp Glu Ala Ile Tyr Phe Cys His Ser Tyr Val Ser
[6243]	85 90 95
[6244]	Ser Phe Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Arg Gln
[6245]	100 105 110
[6246]	Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
[6247]	115 120 125
[6248]	Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
[6249]	130 135 140
[6250]	Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
[6251]	145 150 155 160
[6252]	Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
[6253]	165 170 175
[6254]	Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
[6255]	180 185 190
[6256]	Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
[6257]	195 200 205
[6258]	Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
[6259]	210 215
[6260]	<210> 292
[6261]	<211> 449
[6262]	<212> PRT
[6263]	<213> 人工序列
[6264]	<220>
[6265]	<223> 合成序列
[6266]	<400> 292
[6267]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[6268]	1 5 10 15
[6269]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
[6270]	20 25 30
[6271]	Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
[6272]	35 40 45
[6273]	Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Val
[6274]	50 55 60
[6275]	Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Phe
[6276]	65 70 75 80
[6277]	Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
[6278]	85 90 95

[6279]	Ala	Arg	Tyr	Tyr	Asp	Asp	His	Tyr	Cys	Leu	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
[6280]				100					105					110		
[6281]	Thr	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
[6282]				115					120					125		
[6283]	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu
[6284]			130					135					140			
[6285]	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp
[6286]	145					150					155					160
[6287]	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu
[6288]					165					170					175	
[6289]	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser
[6290]				180					185					190		
[6291]	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro
[6292]				195				200					205			
[6293]	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys
[6294]		210					215					220				
[6295]	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro
[6296]	225					230					235					240
[6297]	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser
[6298]					245					250					255	
[6299]	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp
[6300]				260					265						270	
[6301]	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn
[6302]				275					280					285		
[6303]	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val
[6304]		290					295					300				
[6305]	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu
[6306]	305					310				315						320
[6307]	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys
[6308]					325					330				335		
[6309]	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr
[6310]				340					345					350		
[6311]	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr
[6312]				355				360					365			
[6313]	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu
[6314]		370					375					380				
[6315]	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu
[6316]	385					390				395						400
[6317]	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys

[6318]		405		410		415
[6319]	Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu					
[6320]		420		425		430
[6321]	Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly					
[6322]		435		440		445
[6323]	Lys					
[6324]	<210>	293				
[6325]	<211>	213				
[6326]	<212>	PRT				
[6327]	<213>	人工序列				
[6328]	<220>					
[6329]	<223>	合成序列				
[6330]	<400>	293				
[6331]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly					
[6332]	1	5		10		15
[6333]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met					
[6334]		20		25		30
[6335]	Asn Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr					
[6336]		35		40		45
[6337]	Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser					
[6338]	50	55		60		
[6339]	Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu					
[6340]	65	70		75		80
[6341]	Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr					
[6342]		85		90		95
[6343]	Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Arg Thr Val Ala Ala Pro					
[6344]		100		105		110
[6345]	Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr					
[6346]		115		120		125
[6347]	Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys					
[6348]		130		135		140
[6349]	Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu					
[6350]	145	150		155		160
[6351]	Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser					
[6352]		165		170		175
[6353]	Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala					
[6354]		180		185		190
[6355]	Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe					
[6356]		195		200		205

[6357]	Asn Arg Gly Glu Cys
[6358]	210
[6359]	<210> 294
[6360]	<211> 120
[6361]	<212> PRT
[6362]	<213> 人工序列
[6363]	<220>
[6364]	<223> 合成序列
[6365]	<400> 294
[6366]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[6367]	1 5 10 15
[6368]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile Ser Tyr
[6369]	20 25 30
[6370]	Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[6371]	35 40 45
[6372]	Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Thr His Tyr Asn Gln Lys Leu
[6373]	50 55 60
[6374]	Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
[6375]	65 70 75 80
[6376]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[6377]	85 90 95
[6378]	Ala Arg Ser Ala Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
[6379]	100 105 110
[6380]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[6381]	115 120
[6382]	<210> 295
[6383]	<211> 106
[6384]	<212> PRT
[6385]	<213> 人工序列
[6386]	<220>
[6387]	<223> 合成序列
[6388]	<400> 295
[6389]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[6390]	1 5 10 15
[6391]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
[6392]	20 25 30
[6393]	Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr
[6394]	35 40 45
[6395]	Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

[6396]	50	55	60
[6397]	Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu		
[6398]	65	70	75
[6399]	Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr		
[6400]	85	90	95
[6401]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
[6402]	100	105	
[6403]	<210> 296		
[6404]	<211> 118		
[6405]	<212> PRT		
[6406]	<213> 人工序列		
[6407]	<220>		
[6408]	<223> 合成序列		
[6409]	<400> 296		
[6410]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg		
[6411]	1	5	10
[6412]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Lys Phe Ser Gly Tyr		
[6413]	20	25	30
[6414]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[6415]	35	40	45
[6416]	Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val		
[6417]	50	55	60
[6418]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
[6419]	65	70	75
[6420]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[6421]	85	90	95
[6422]	Ala Arg Gln Met Gly Tyr Trp His Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr		
[6423]	100	105	110
[6424]	Leu Val Thr Val Ser Ser		
[6425]	115		
[6426]	<210> 297		
[6427]	<211> 118		
[6428]	<212> PRT		
[6429]	<213> 人工序列		
[6430]	<220>		
[6431]	<223> 合成序列		
[6432]	<400> 297		
[6433]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ser Gly Arg		
[6434]	1	5	10

[6435]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Lys	Phe	Ser	Gly	Tyr
[6436]				20					25					30		
[6437]	Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[6438]			35					40						45		
[6439]	Ala	Val	Ile	Trp	Tyr	Asp	Gly	Ser	Lys	Lys	Tyr	Tyr	Val	Asp	Ser	Val
[6440]		50						55					60			
[6441]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
[6442]	65					70					75					80
[6443]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Gly	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[6444]				85						90					95	
[6445]	Ala	Arg	Gln	Met	Gly	Tyr	Trp	His	Phe	Asp	Leu	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr
[6446]				100					105					110		
[6447]	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser										
[6448]				115												
[6449]	<210>	298														
[6450]	<211>	108														
[6451]	<212>	PRT														
[6452]	<213>	人工序列														
[6453]	<220>															
[6454]	<223>	合成序列														
[6455]	<400>	298														
[6456]	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
[6457]	1			5						10				15		
[6458]	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Tyr
[6459]				20						25				30		
[6460]	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
[6461]			35						40					45		
[6462]	Tyr	Asp	Ala	Ser	Asn	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
[6463]		50						55					60			
[6464]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro
[6465]	65					70					75					80
[6466]	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Arg	Ser	Asn	Trp	Pro	Pro
[6467]				85						90					95	
[6468]	Leu	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys				
[6469]				100						105						
[6470]	<210>	299														
[6471]	<211>	108														
[6472]	<212>	PRT														
[6473]	<213>	人工序列														

[6474]	<220>
[6475]	<223> tic序列
[6476]	<400> 299
[6477]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[6478]	1 5 10 15
[6479]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
[6480]	20 25 30
[6481]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[6482]	35 40 45
[6483]	Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[6484]	50 55 60
[6485]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
[6486]	65 70 75 80
[6487]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
[6488]	85 90 95
[6489]	Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[6490]	100 105
[6491]	<210> 300
[6492]	<211> 125
[6493]	<212> PRT
[6494]	<213> 人工序列
[6495]	<220>
[6496]	<223> 合成序列
[6497]	<400> 300
[6498]	Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[6499]	1 5 10 15
[6500]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
[6501]	20 25 30
[6502]	Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[6503]	35 40 45
[6504]	Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
[6505]	50 55 60
[6506]	Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
[6507]	65 70 75 80
[6508]	Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr
[6509]	85 90 95
[6510]	Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
[6511]	100 105 110
[6512]	Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[6513]	115	120	125
[6514]	<210> 301		
[6515]	<211> 125		
[6516]	<212> PRT		
[6517]	<213> 人工序列		
[6518]	<220>		
[6519]	<223> 合成序列		
[6520]	<400> 301		
[6521]	Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Arg		
[6522]	1 5 10 15		
[6523]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr		
[6524]	20 25 30		
[6525]	Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[6526]	35 40 45		
[6527]	Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp		
[6528]	50 55 60		
[6529]	Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile		
[6530]	65 70 75 80		
[6531]	Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr		
[6532]	85 90 95		
[6533]	Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe		
[6534]	100 105 110		
[6535]	Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[6536]	115 120 125		
[6537]	<210> 302		
[6538]	<211> 125		
[6539]	<212> PRT		
[6540]	<213> 人工序列		
[6541]	<220>		
[6542]	<223> 合成序列		
[6543]	<400> 302		
[6544]	Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Arg		
[6545]	1 5 10 15		
[6546]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr		
[6547]	20 25 30		
[6548]	Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[6549]	35 40 45		
[6550]	Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp		
[6551]	50 55 60		

[6552]	Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile
[6553]	65 70 75 80
[6554]	Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr
[6555]	85 90 95
[6556]	Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
[6557]	100 105 110
[6558]	Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[6559]	115 120 125
[6560]	<210> 303
[6561]	<211> 125
[6562]	<212> PRT
[6563]	<213> 人工序列
[6564]	<220>
[6565]	<223> 合成序列
[6566]	<400> 303
[6567]	Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Arg
[6568]	1 5 10 15
[6569]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
[6570]	20 25 30
[6571]	Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[6572]	35 40 45
[6573]	Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
[6574]	50 55 60
[6575]	Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile
[6576]	65 70 75 80
[6577]	Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr
[6578]	85 90 95
[6579]	Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
[6580]	100 105 110
[6581]	Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
[6582]	115 120 125
[6583]	<210> 304
[6584]	<211> 109
[6585]	<212> PRT
[6586]	<213> 人工序列
[6587]	<220>
[6588]	<223> 合成序列
[6589]	<400> 304
[6590]	Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly

[6591]	1	5	10	15
[6592]	Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser			
[6593]	20	25	30	
[6594]	Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly			
[6595]	35	40	45	
[6596]	Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe			
[6597]	50	55	60	
[6598]	Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala			
[6599]	65	70	75	80
[6600]	Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn			
[6601]	85	90	95	
[6602]	Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu			
[6603]	100	105		
[6604]	<210>	305		
[6605]	<211>	109		
[6606]	<212>	PRT		
[6607]	<213>	人工序列		
[6608]	<220>			
[6609]	<223>	合成序列		
[6610]	<400>	305		
[6611]	Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly			
[6612]	1	5	10	15
[6613]	Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser			
[6614]	20	25	30	
[6615]	Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly			
[6616]	35	40	45	
[6617]	Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe			
[6618]	50	55	60	
[6619]	Ser Gly Ser Ile Leu Gly Asn Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala			
[6620]	65	70	75	80
[6621]	Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn			
[6622]	85	90	95	
[6623]	Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu			
[6624]	100	105		
[6625]	<210>	306		
[6626]	<211>	109		
[6627]	<212>	PRT		
[6628]	<213>	人工序列		
[6629]	<220>			

[6630]	<223>	合成序列
[6631]	<400>	306
[6632]	Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly	
[6633]	1	5 10 15
[6634]	Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser	
[6635]	20	25 30
[6636]	Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly	
[6637]	35	40 45
[6638]	Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe	
[6639]	50	55 60
[6640]	Ser Gly Ser Ile Leu Gly Asn Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala	
[6641]	65	70 75 80
[6642]	Gln Ala Asp Asp Glu Ser Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn	
[6643]	85	90 95
[6644]	Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu	
[6645]	100	105
[6646]	<210>	307
[6647]	<211>	119
[6648]	<212>	PRT
[6649]	<213>	人工序列
[6650]	<220>	
[6651]	<223>	合成序列
[6652]	<400>	307
[6653]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala	
[6654]	1	5 10 15
[6655]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr	
[6656]	20	25 30
[6657]	Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile	
[6658]	35	40 45
[6659]	Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe	
[6660]	50	55 60
[6661]	Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr	
[6662]	65	70 75 80
[6663]	Met Gln Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[6664]	85	90 95
[6665]	Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly	
[6666]	100	105 110
[6667]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
[6668]	115	

[6669]	<210>	308
[6670]	<211>	106
[6671]	<212>	PRT
[6672]	<213>	人工序列
[6673]	<220>	
[6674]	<223>	合成序列
[6675]	<400>	308
[6676]	Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[6677]	1 5 10 15	
[6678]	Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met	
[6679]	20 25 30	
[6680]	Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr	
[6681]	35 40 45	
[6682]	Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Arg Gly Ser	
[6683]	50 55 60	
[6684]	Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu	
[6685]	65 70 75 80	
[6686]	Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr	
[6687]	85 90 95	
[6688]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[6689]	100 105	
[6690]	<210>	309
[6691]	<211>	125
[6692]	<212>	PRT
[6693]	<213>	人工序列
[6694]	<220>	
[6695]	<223>	合成序列
[6696]	<400>	309
[6697]	Glu Leu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg	
[6698]	1 5 10 15	
[6699]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
[6700]	20 25 30	
[6701]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[6702]	35 40 45	
[6703]	Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val	
[6704]	50 55 60	
[6705]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[6706]	65 70 75 80	
[6707]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	

[6708]		85		90		95
[6709]	Ala Arg Leu Ser Pro Tyr Cys Thr Asn Gly Val Cys Trp Asp Ala Phe					
[6710]		100		105		110
[6711]	Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser					
[6712]		115		120		125
[6713]	<210>	310				
[6714]	<211>	122				
[6715]	<212>	PRT				
[6716]	<213>	人工序列				
[6717]	<220>					
[6718]	<223>	合成序列				
[6719]	<400>	310				
[6720]	Glu Leu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Arg					
[6721]	1	5		10		15
[6722]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr					
[6723]		20		25		30
[6724]	Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val					
[6725]		35		40		45
[6726]	Gly Phe Ile Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr Glu Tyr Ala Ala					
[6727]	50		55		60	
[6728]	Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile					
[6729]	65		70		75	80
[6730]	Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr					
[6731]		85		90		95
[6732]	Tyr Cys Thr Pro Gln Leu Trp Leu Leu Gln Asp Ala Phe Asp Ile Trp					
[6733]		100		105		110
[6734]	Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser					
[6735]		115		120		
[6736]	<210>	311				
[6737]	<211>	120				
[6738]	<212>	PRT				
[6739]	<213>	人工序列				
[6740]	<220>					
[6741]	<223>	合成序列				
[6742]	<400>	311				
[6743]	Glu Leu Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly					
[6744]	1	5		10		15
[6745]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg					
[6746]		20		25		30

[6747]	Asn	Trp	Trp	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp
[6748]			35					40					45			
[6749]	Ile	Gly	Asp	Ile	Tyr	His	Ser	Gly	Ser	Thr	Asn	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu
[6750]			50					55					60			
[6751]	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Lys	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser
[6752]	65					70					75					80
[6753]	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[6754]					85					90					95	
[6755]	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Ser	Cys	Arg	Asp	Ala	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln
[6756]				100					105					110		
[6757]	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
[6758]				115					120							
[6759]	<210>		312													
[6760]	<211>		126													
[6761]	<212>		PRT													
[6762]	<213>		人工序列													
[6763]	<220>															
[6764]	<223>		合成序列													
[6765]	<400>		312													
[6766]	Glu	Leu	Gln	Leu	Val	Glu	Trp	Gly	Ala	Gly	Leu	Leu	Lys	Pro	Ser	Glu
[6767]	1				5					10					15	
[6768]	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ala	Val	Tyr	Gly	Gly	Ser	Phe	Ser	Gly	Tyr
[6769]				20					25					30		
[6770]	Tyr	Trp	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
[6771]			35					40					45			
[6772]	Gly	Glu	Ile	Asn	His	Ser	Gly	Ser	Thr	Asn	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys
[6773]			50					55					60			
[6774]	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser	Leu
[6775]	65					70					75					80
[6776]	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala
[6777]					85					90					95	
[6778]	Arg	Gly	Arg	Gly	Arg	Phe	Leu	Gly	Trp	Leu	Leu	Gly	Gly	Ser	Asn	Trp
[6779]				100					105					110		
[6780]	Phe	Asp	Pro	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser		
[6781]				115					120					125		
[6782]	<210>		313													
[6783]	<211>		119													
[6784]	<212>		PRT													
[6785]	<213>		人工序列													

[6786]	<220>	
[6787]	<223>	合成序列
[6788]	<400>	313
[6789]	Glu Leu Gln Leu Val Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu	
[6790]	1	5 10 15
[6791]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr	
[6792]	20	25 30
[6793]	Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile	
[6794]	35	40 45
[6795]	Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys	
[6796]	50	55 60
[6797]	Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu	
[6798]	65	70 75 80
[6799]	Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala	
[6800]	85	90 95
[6801]	Arg Gly Pro Asp Arg Met Gly His Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly	
[6802]	100	105 110
[6803]	Thr Met Val Thr Val Ser Ser	
[6804]	115	
[6805]	<210>	314
[6806]	<211>	127
[6807]	<212>	PRT
[6808]	<213>	人工序列
[6809]	<220>	
[6810]	<223>	合成序列
[6811]	<400>	314
[6812]	Glu Leu Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln	
[6813]	1	5 10 15
[6814]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn	
[6815]	20	25 30
[6816]	Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu	
[6817]	35	40 45
[6818]	Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala	
[6819]	50	55 60
[6820]	Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn	
[6821]	65	70 75 80
[6822]	Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val	
[6823]	85	90 95
[6824]	Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Arg Arg Ile Ala Ala Arg Gln Tyr Tyr	

[6825]	100							105							110						
[6826]	Gly	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
[6827]	115							120							125						
[6828]	<210>	315																			
[6829]	<211>	121																			
[6830]	<212>	PRT																			
[6831]	<213>	人工序列																			
[6832]	<220>																				
[6833]	<223>	合成序列																			
[6834]	<400>	315																			
[6835]	Glu	Leu	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly					
[6836]	1				5				10						15						
[6837]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr					
[6838]					20					25							30				
[6839]	Ala	Met	Gly	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val					
[6840]				35				40								45					
[6841]	Ser	Ala	Val	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val					
[6842]				50				55								60					
[6843]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr					
[6844]				65				70						75			80				
[6845]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys					
[6846]					85							90						95			
[6847]	Ala	Lys	Ala	Lys	Phe	Leu	Gly	His	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	Val	Trp	Gly					
[6848]					100							105						110			
[6849]	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser												
[6850]				115							120										
[6851]	<210>	316																			
[6852]	<211>	123																			
[6853]	<212>	PRT																			
[6854]	<213>	人工序列																			
[6855]	<220>																				
[6856]	<223>	合成序列																			
[6857]	<400>	316																			
[6858]	Glu	Leu	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Pro	Val	Leu	Val	Lys	Pro	Thr	Asp					
[6859]	1				5				10						15						
[6860]	Thr	Leu	Thr	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Asn	Asn	Pro					
[6861]					20							25						30			
[6862]	Arg	Met	Gly	Val	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Thr	Leu	Glu					
[6863]				35							40						45				

[6864]	Trp Leu Ala His Ile Phe Pro Ser Asp Ala Lys Ala His Ser Ala Ser
[6865]	50 55 60
[6866]	Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val
[6867]	65 70 75 80
[6868]	Val Pro Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
[6869]	85 90 95
[6870]	Cys Ala Arg Ile Leu Gly Glu Tyr Tyr Pro Pro Ala Trp Phe Asp Pro
[6871]	100 105 110
[6872]	Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[6873]	115 120
[6874]	<210> 317
[6875]	<211> 107
[6876]	<212> PRT
[6877]	<213> 人工序列
[6878]	<220>
[6879]	<223> 合成序列
[6880]	<400> 317
[6881]	Glu Leu Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[6882]	1 5 10 15
[6883]	Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ser Asn Tyr
[6884]	20 25 30
[6885]	Leu Asn Trp Tyr Gln Leu Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[6886]	35 40 45
[6887]	Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Glu Val Pro Thr Arg Phe Ser Gly
[6888]	50 55 60
[6889]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu His Pro
[6890]	65 70 75 80
[6891]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Arg
[6892]	85 90 95
[6893]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[6894]	100 105
[6895]	<210> 318
[6896]	<211> 107
[6897]	<212> PRT
[6898]	<213> 人工序列
[6899]	<220>
[6900]	<223> 合成序列
[6901]	<400> 318
[6902]	Glu Leu Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

[6903]	1	5	10	15
[6904]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr			
[6905]	20	25	30	
[6906]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile			
[6907]	35	40	45	
[6908]	Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
[6909]	50	55	60	
[6910]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
[6911]	65	70	75	80
[6912]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro			
[6913]	85	90	95	
[6914]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
[6915]	100	105		
[6916]	<210>	319		
[6917]	<211>	107		
[6918]	<212>	PRT		
[6919]	<213>	人工序列		
[6920]	<220>			
[6921]	<223>	合成序列		
[6922]	<400>	319		
[6923]	Glu Leu Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly			
[6924]	1	5	10	15
[6925]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Gly Asn Tyr			
[6926]	20	25	30	
[6927]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Met Leu Ile			
[6928]	35	40	45	
[6929]	Tyr Trp Ala Ser Ile Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly			
[6930]	50	55	60	
[6931]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala			
[6932]	65	70	75	80
[6933]	Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Asn Pro Gln			
[6934]	85	90	95	
[6935]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
[6936]	100	105		
[6937]	<210>	320		
[6938]	<211>	107		
[6939]	<212>	PRT		
[6940]	<213>	人工序列		
[6941]	<220>			

[6942]	<223>	合成序列
[6943]	<400>	320
[6944]	Glu Leu Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[6945]	1	5 10 15
[6946]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr	
[6947]		20 25 30
[6948]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[6949]		35 40 45
[6950]	Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[6951]		50 55 60
[6952]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[6953]	65	70 75 80
[6954]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr	
[6955]		85 90 95
[6956]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys	
[6957]		100 105
[6958]	<210>	321
[6959]	<211>	107
[6960]	<212>	PRT
[6961]	<213>	人工序列
[6962]	<220>	
[6963]	<223>	合成序列
[6964]	<400>	321
[6965]	Glu Leu Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[6966]	1	5 10 15
[6967]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr	
[6968]		20 25 30
[6969]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[6970]		35 40 45
[6971]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[6972]		50 55 60
[6973]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[6974]	65	70 75 80
[6975]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Trp	
[6976]		85 90 95
[6977]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[6978]		100 105
[6979]	<210>	322
[6980]	<211>	108

[6981]	<212>	PRT
[6982]	<213>	人工序列
[6983]	<220>	
[6984]	<223>	合成序列
[6985]	<400>	322
[6986]	Glu Leu Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[6987]	1 5 10 15	
[6988]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn	
[6989]	20 25 30	
[6990]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu	
[6991]	35 40 45	
[6992]	Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser	
[6993]	50 55 60	
[6994]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln	
[6995]	65 70 75 80	
[6996]	Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro	
[6997]	85 90 95	
[6998]	Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[6999]	100 105	
[7000]	<210>	323
[7001]	<211>	107
[7002]	<212>	PRT
[7003]	<213>	人工序列
[7004]	<220>	
[7005]	<223>	合成序列
[7006]	<400>	323
[7007]	Glu Leu Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[7008]	1 5 10 15	
[7009]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr	
[7010]	20 25 30	
[7011]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[7012]	35 40 45	
[7013]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[7014]	50 55 60	
[7015]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[7016]	65 70 75 80	
[7017]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ala Tyr Pro Tyr	
[7018]	85 90 95	
[7019]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	

[7020]		100	105
[7021]	<210>	324	
[7022]	<211>	113	
[7023]	<212>	PRT	
[7024]	<213>	人工序列	
[7025]	<220>		
[7026]	<223>	合成序列	
[7027]	<400>	324	
[7028]	Glu Leu Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly		
[7029]	1	5	10 15
[7030]	Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser		
[7031]		20	25 30
[7032]	Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln		
[7033]		35	40 45
[7034]	Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val		
[7035]		50	55 60
[7036]	Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr		
[7037]	65	70	75 80
[7038]	Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln		
[7039]		85	90 95
[7040]	Tyr Leu Lys Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile		
[7041]		100	105 110
[7042]	Lys		
[7043]	<210>	325	
[7044]	<211>	119	
[7045]	<212>	PRT	
[7046]	<213>	人工序列	
[7047]	<220>		
[7048]	<223>	合成序列	
[7049]	<400>	325	
[7050]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
[7051]	1	5	10 15
[7052]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr		
[7053]		20	25 30
[7054]	Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
[7055]		35	40 45
[7056]	Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe		
[7057]		50	55 60
[7058]	Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr		

[7059]	65	70	75	80
[7060]	Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[7061]		85	90	95
[7062]	Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly			
[7063]		100	105	110
[7064]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
[7065]		115		
[7066]	<210>	326		
[7067]	<211>	119		
[7068]	<212>	PRT		
[7069]	<213>	人工序列		
[7070]	<220>			
[7071]	<223>	合成序列		
[7072]	<400>	326		
[7073]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala			
[7074]	1	5	10	15
[7075]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr			
[7076]		20	25	30
[7077]	Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
[7078]		35	40	45
[7079]	Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe			
[7080]		50	55	60
[7081]	Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr			
[7082]	65	70	75	80
[7083]	Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[7084]		85	90	95
[7085]	Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly			
[7086]		100	105	110
[7087]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
[7088]		115		
[7089]	<210>	327		
[7090]	<211>	106		
[7091]	<212>	PRT		
[7092]	<213>	人工序列		
[7093]	<220>			
[7094]	<223>	合成序列		
[7095]	<400>	327		
[7096]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
[7097]	1	5	10	15

[7098]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
[7099]	20 25 30
[7100]	Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
[7101]	35 40 45
[7102]	Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser
[7103]	50 55 60
[7104]	Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
[7105]	65 70 75 80
[7106]	Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr
[7107]	85 90 95
[7108]	Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[7109]	100 105
[7110]	<210> 328
[7111]	<211> 125
[7112]	<212> PRT
[7113]	<213> 人工序列
[7114]	<220>
[7115]	<223> 合成序列
[7116]	<400> 328
[7117]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[7118]	1 5 10 15
[7119]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
[7120]	20 25 30
[7121]	Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[7122]	35 40 45
[7123]	Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
[7124]	50 55 60
[7125]	Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
[7126]	65 70 75 80
[7127]	Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
[7128]	85 90 95
[7129]	Tyr Cys Ala Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
[7130]	100 105 110
[7131]	Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[7132]	115 120 125
[7133]	<210> 329
[7134]	<211> 125
[7135]	<212> PRT
[7136]	<213> 人工序列

[7137]	<220>	
[7138]	<223>	合成序列
[7139]	<400>	329
[7140]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[7141]	1	5 10 15
[7142]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr	
[7143]	20	25 30
[7144]	Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[7145]	35	40 45
[7146]	Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp	
[7147]	50	55 60
[7148]	Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser	
[7149]	65	70 75 80
[7150]	Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr	
[7151]	85	90 95
[7152]	Tyr Cys Ala Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe	
[7153]	100	105 110
[7154]	Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
[7155]	115	120 125
[7156]	<210>	330
[7157]	<211>	125
[7158]	<212>	PRT
[7159]	<213>	人工序列
[7160]	<220>	
[7161]	<223>	合成序列
[7162]	<400>	330
[7163]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[7164]	1	5 10 15
[7165]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr	
[7166]	20	25 30
[7167]	Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[7168]	35	40 45
[7169]	Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp	
[7170]	50	55 60
[7171]	Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser	
[7172]	65	70 75 80
[7173]	Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr	
[7174]	85	90 95
[7175]	Tyr Cys Ala Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Tyr Phe	

[7176]		100		105		110
[7177]	Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser					
[7178]		115		120		125
[7179]	<210>	331				
[7180]	<211>	125				
[7181]	<212>	PRT				
[7182]	<213>	人工序列				
[7183]	<220>					
[7184]	<223>	合成序列				
[7185]	<400>	331				
[7186]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly					
[7187]	1	5		10		15
[7188]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr					
[7189]		20		25		30
[7190]	Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val					
[7191]		35		40		45
[7192]	Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp					
[7193]		50		55		60
[7194]	Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser					
[7195]	65	70		75		80
[7196]	Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr					
[7197]		85		90		95
[7198]	Tyr Cys Ala Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser His Phe					
[7199]		100		105		110
[7200]	Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser					
[7201]		115		120		125
[7202]	<210>	332				
[7203]	<211>	110				
[7204]	<212>	PRT				
[7205]	<213>	人工序列				
[7206]	<220>					
[7207]	<223>	合成序列				
[7208]	<400>	332				
[7209]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly					
[7210]	1	5		10		15
[7211]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr					
[7212]		20		25		30
[7213]	Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys					
[7214]		35		40		45

[7215]	Gly	Leu	Ile	Gly	Gly	Thr	Asn	Lys	Arg	Ala	Pro	Gly	Val	Pro	Ser	Arg
[7216]		50					55					60				
[7217]	Phe	Ser	Gly	Ser	Leu	Ile	Gly	Asp	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser
[7218]	65					70					75					80
[7219]	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Leu	Trp	Tyr	Ser
[7220]					85					90					95	
[7221]	Asn	Leu	Trp	Val	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys		
[7222]				100					105						110	
[7223]	<210>	333														
[7224]	<211>	110														
[7225]	<212>	PRT														
[7226]	<213>	人工序列														
[7227]	<220>															
[7228]	<223>	合成序列														
[7229]	<400>	333														
[7230]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
[7231]	1			5					10						15	
[7232]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ser	Ser	Thr	Gly	Ala	Val	Thr	Thr
[7233]			20					25					30			
[7234]	Ser	Asn	Tyr	Ala	Asn	Trp	Val	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys
[7235]		35				40						45				
[7236]	Gly	Leu	Ile	Gly	Gly	Thr	Asn	Lys	Arg	Ala	Pro	Gly	Val	Pro	Ala	Arg
[7237]	50					55						60				
[7238]	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser
[7239]	65					70					75					80
[7240]	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Leu	Trp	Tyr	Ser
[7241]					85					90					95	
[7242]	Asn	Leu	Trp	Val	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys		
[7243]				100					105						110	
[7244]	<210>	334														
[7245]	<211>	110														
[7246]	<212>	PRT														
[7247]	<213>	人工序列														
[7248]	<220>															
[7249]	<223>	合成序列														
[7250]	<400>	334														
[7251]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
[7252]	1			5					10						15	
[7253]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ser	Ser	Thr	Gly	Ala	Val	Thr	Thr

[7254]		20		25		30											
[7255]	Ser	Asn	Tyr	Ala	Asn	Trp	Val	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	
[7256]		35		40		45											
[7257]	Ala	Leu	Ile	Gly	Gly	Thr	Asn	Lys	Arg	Ala	Pro	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	
[7258]		50		55		60											
[7259]	Phe	Ser	Gly	Ser	Leu	Ile	Gly	Asp	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	
[7260]	65			70		75										80	
[7261]	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Leu	Trp	Tyr	Ser	
[7262]				85		90										95	
[7263]	Asn	Leu	Trp	Val	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys			
[7264]				100		105										110	
[7265]	<210>	335															
[7266]	<211>	110															
[7267]	<212>	PRT															
[7268]	<213>	人工序列															
[7269]	<220>																
[7270]	<223>	合成序列															
[7271]	<400>	335															
[7272]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	
[7273]	1			5		10									15		
[7274]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ser	Ser	Thr	Gly	Ala	Val	Thr	Thr	
[7275]				20		25									30		
[7276]	Ser	Asn	Tyr	Ala	Asn	Trp	Val	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	
[7277]		35		40		45											
[7278]	Gly	Leu	Ile	Gly	Gly	Thr	Asn	Lys	Arg	Ala	Pro	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	
[7279]		50		55		60											
[7280]	Phe	Ser	Gly	Ser	Leu	Ile	Gly	Asp	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	
[7281]	65			70		75										80	
[7282]	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Leu	Trp	Tyr	Ser	
[7283]				85		90										95	
[7284]	Asn	Leu	Trp	Val	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys			
[7285]				100		105										110	
[7286]	<210>	336															
[7287]	<211>	165															
[7288]	<212>	PRT															
[7289]	<213>	人工序列															
[7290]	<220>																
[7291]	<223>	合成序列															
[7292]	<400>	336															

[7293]	Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met
[7294]	1 5 10 15
[7295]	Leu Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
[7296]	20 25 30
[7297]	Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln
[7298]	35 40 45
[7299]	Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe
[7300]	50 55 60
[7301]	Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu
[7302]	65 70 75 80
[7303]	Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu
[7304]	85 90 95
[7305]	Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys
[7306]	100 105 110
[7307]	Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu
[7308]	115 120 125
[7309]	Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg
[7310]	130 135 140
[7311]	Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser
[7312]	145 150 155 160
[7313]	Leu Arg Ser Lys Glu
[7314]	165
[7315]	<210> 337
[7316]	<211> 165
[7317]	<212> PRT
[7318]	<213> 人工序列
[7319]	<220>
[7320]	<223> 合成序列
[7321]	<400> 337
[7322]	Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met
[7323]	1 5 10 15
[7324]	Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
[7325]	20 25 30
[7326]	Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln
[7327]	35 40 45
[7328]	Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe
[7329]	50 55 60
[7330]	Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu
[7331]	65 70 75 80

[7332]	Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu		
[7333]		85	90
[7334]	Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys		95
[7335]		100	105
[7336]	Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu		110
[7337]		115	120
[7338]	Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg		125
[7339]		130	135
[7340]	Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser		140
[7341]	145	150	155
[7342]	Leu Arg Ser Lys Glu		160
[7343]		165	
[7344]	<210>	338	
[7345]	<211>	165	
[7346]	<212>	PRT	
[7347]	<213>	人工序列	
[7348]	<220>		
[7349]	<223>	合成序列	
[7350]	<400>	338	
[7351]	Ala Pro Met Ala Glu Gly Gly Gly Gln Asn His His Glu Val Val Lys		
[7352]	1	5	10
[7353]	Phe Met Asp Val Tyr Gln Arg Ser Tyr Cys His Pro Ile Glu Thr Leu		15
[7354]		20	25
[7355]	Val Asp Ile Phe Gln Glu Tyr Pro Asp Glu Ile Glu Tyr Ile Phe Lys		30
[7356]		35	40
[7357]	Pro Ser Cys Val Pro Leu Met Arg Cys Gly Gly Cys Cys Asn Asp Glu		45
[7358]		50	55
[7359]	Gly Leu Glu Cys Val Pro Thr Glu Glu Ser Asn Ile Thr Met Gln Ile		60
[7360]	65	70	75
[7361]	Met Arg Ile Lys Pro His Gln Gly Gln His Ile Gly Glu Met Ser Phe		80
[7362]		85	90
[7363]	Leu Gln His Asn Lys Cys Glu Cys Arg Pro Lys Lys Asp Arg Ala Arg		95
[7364]		100	105
[7365]	Gln Glu Asn Pro Cys Gly Pro Cys Ser Glu Arg Arg Lys His Leu Phe		110
[7366]		115	120
[7367]	Val Gln Asp Pro Gln Thr Cys Lys Cys Ser Cys Lys Asn Thr Asp Ser		125
[7368]		130	135
[7369]	Arg Cys Lys Ala Arg Gln Leu Glu Leu Asn Glu Arg Thr Cys Arg Cys		140
[7370]	145	150	155

[7371]	Asp Lys Pro Arg Arg
[7372]	165
[7373]	<210> 339
[7374]	<211> 165
[7375]	<212> PRT
[7376]	<213> 人工序列
[7377]	<220>
[7378]	<223> 合成序列
[7379]	<400> 339
[7380]	Ala Pro Met Ala Glu Gly Gly Gly Gln Asn His His Glu Val Val Lys
[7381]	1 5 10 15
[7382]	Phe Met Asp Val Tyr Gln Arg Ser Tyr Cys His Pro Ile Glu Thr Leu
[7383]	20 25 30
[7384]	Val Asp Ile Phe Gln Glu Tyr Pro Asp Glu Ile Glu Tyr Ile Phe Lys
[7385]	35 40 45
[7386]	Pro Ser Cys Val Pro Leu Met Arg Cys Gly Gly Cys Cys Asn Asp Glu
[7387]	50 55 60
[7388]	Gly Leu Glu Cys Val Pro Thr Glu Glu Ser Asn Ile Thr Met Gln Ile
[7389]	65 70 75 80
[7390]	Met Arg Ile Lys Pro His Gln Gly Gln His Ile Gly Glu Met Ser Phe
[7391]	85 90 95
[7392]	Leu Gln His Asn Lys Cys Glu Cys Arg Pro Lys Lys Asp Arg Ala Arg
[7393]	100 105 110
[7394]	Gln Glu Asn Pro Cys Gly Pro Cys Ser Glu Arg Arg Lys His Leu Phe
[7395]	115 120 125
[7396]	Val Gln Asp Pro Gln Thr Cys Lys Cys Ser Cys Lys Asn Thr Asp Ser
[7397]	130 135 140
[7398]	Arg Cys Lys Ala Arg Gln Leu Glu Leu Asn Glu Arg Thr Cys Arg Ser
[7399]	145 150 155 160
[7400]	Leu Thr Arg Lys Asp
[7401]	165
[7402]	<210> 340
[7403]	<211> 157
[7404]	<212> PRT
[7405]	<213> 人工序列
[7406]	<220>
[7407]	<223> 合成序列
[7408]	<400> 340
[7409]	Val Arg Ser Ser Ser Arg Thr Pro Ser Asp Lys Pro Val Ala His Val

[7410]	1					5					10					15
[7411]	Val	Ala	Asn	Pro	Gln	Ala	Glu	Gly	Gln	Leu	Gln	Trp	Leu	Asn	Arg	Arg
[7412]					20					25					30	
[7413]	Ala	Asn	Ala	Leu	Leu	Ala	Asn	Gly	Val	Glu	Leu	Arg	Asp	Asn	Gln	Leu
[7414]					35					40					45	
[7415]	Val	Val	Pro	Ser	Glu	Gly	Leu	Tyr	Leu	Ile	Tyr	Ser	Gln	Val	Leu	Phe
[7416]					50					55					60	
[7417]	Lys	Gly	Gln	Gly	Cys	Pro	Ser	Thr	His	Val	Leu	Leu	Thr	His	Thr	Ile
[7418]	65					70					75					80
[7419]	Ser	Arg	Ile	Ala	Val	Ser	Tyr	Gln	Thr	Lys	Val	Asn	Leu	Leu	Ser	Ala
[7420]					85					90					95	
[7421]	Ile	Lys	Ser	Pro	Cys	Gln	Arg	Glu	Thr	Pro	Glu	Gly	Ala	Glu	Ala	Lys
[7422]					100					105					110	
[7423]	Pro	Trp	Tyr	Glu	Pro	Ile	Tyr	Leu	Gly	Gly	Val	Phe	Gln	Leu	Glu	Lys
[7424]					115					120					125	
[7425]	Gly	Asp	Arg	Leu	Ser	Ala	Glu	Ile	Asn	Arg	Pro	Asp	Tyr	Leu	Asp	Phe
[7426]					130					135					140	
[7427]	Ala	Glu	Ser	Gly	Gln	Val	Tyr	Phe	Gly	Ile	Ile	Ala	Leu			
[7428]	145					150					155					
[7429]	<210>	341														
[7430]	<211>	171														
[7431]	<212>	PRT														
[7432]	<213>	人工序列														
[7433]	<220>															
[7434]	<223>	合成序列														
[7435]	<400>	341														
[7436]	Leu	Pro	Gly	Val	Gly	Leu	Thr	Pro	Ser	Ala	Ala	Gln	Thr	Ala	Arg	Gln
[7437]	1					5					10					15
[7438]	His	Pro	Lys	Met	His	Leu	Ala	His	Ser	Asn	Leu	Lys	Pro	Ala	Ala	His
[7439]					20					25					30	
[7440]	Leu	Ile	Gly	Asp	Pro	Ser	Lys	Gln	Asn	Ser	Leu	Leu	Trp	Arg	Ala	Asn
[7441]					35					40					45	
[7442]	Thr	Asp	Arg	Ala	Phe	Leu	Gln	Asp	Gly	Phe	Ser	Leu	Ser	Asn	Asn	Ser
[7443]					50					55					60	
[7444]	Leu	Leu	Val	Pro	Thr	Ser	Gly	Ile	Tyr	Phe	Val	Tyr	Ser	Gln	Val	Val
[7445]	65					70					75					80
[7446]	Phe	Ser	Gly	Lys	Ala	Tyr	Ser	Pro	Lys	Ala	Thr	Ser	Ser	Pro	Leu	Tyr
[7447]					85					90					95	
[7448]	Leu	Ala	His	Glu	Val	Gln	Leu	Phe	Ser	Ser	Gln	Tyr	Pro	Phe	His	Val

[7527]	145	150
[7528]	<210>	344
[7529]	<211>	133
[7530]	<212>	PRT
[7531]	<213>	人工序列
[7532]	<220>	
[7533]	<223>	合成序列
[7534]	<400>	344
[7535]	Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His	
[7536]	1 5 10 15	
[7537]	Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys	
[7538]	20 25 30	
[7539]	Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys	
[7540]	35 40 45	
[7541]	Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys	
[7542]	50 55 60	
[7543]	Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu	
[7544]	65 70 75 80	
[7545]	Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu	
[7546]	85 90 95	
[7547]	Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala	
[7548]	100 105 110	
[7549]	Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile	
[7550]	115 120 125	
[7551]	Ile Ser Thr Leu Thr	
[7552]	130	
[7553]	<210>	345
[7554]	<211>	129
[7555]	<212>	PRT
[7556]	<213>	人工序列
[7557]	<220>	
[7558]	<223>	合成序列
[7559]	<400>	345
[7560]	His Lys Cys Asp Ile Thr Leu Gln Glu Ile Ile Lys Thr Leu Asn Ser	
[7561]	1 5 10 15	
[7562]	Leu Thr Glu Gln Lys Thr Leu Cys Thr Glu Leu Thr Val Thr Asp Ile	
[7563]	20 25 30	
[7564]	Phe Ala Ala Ser Lys Asn Thr Thr Glu Lys Glu Thr Phe Cys Arg Ala	
[7565]	35 40 45	

[7566]	Ala Thr Val Leu Arg Gln Phe Tyr Ser His His Glu Lys Asp Thr Arg
[7567]	50 55 60
[7568]	Cys Leu Gly Ala Thr Ala Gln Gln Phe His Arg His Lys Gln Leu Ile
[7569]	65 70 75 80
[7570]	Arg Phe Leu Lys Arg Leu Asp Arg Asn Leu Trp Gly Leu Ala Gly Leu
[7571]	85 90 95
[7572]	Asn Ser Cys Pro Val Lys Glu Ala Asn Gln Ser Thr Leu Glu Asn Phe
[7573]	100 105 110
[7574]	Leu Glu Arg Leu Lys Thr Ile Met Arg Glu Lys Tyr Ser Lys Cys Ser
[7575]	115 120 125
[7576]	Ser
[7577]	<210> 346
[7578]	<211> 185
[7579]	<212> PRT
[7580]	<213> 人工序列
[7581]	<220>
[7582]	<223> 合成序列
[7583]	<400> 346
[7584]	Ala Pro Val Pro Pro Gly Glu Asp Ser Lys Asp Val Ala Ala Pro His
[7585]	1 5 10 15
[7586]	Arg Gln Pro Leu Thr Ser Ser Glu Arg Ile Asp Lys Gln Ile Arg Tyr
[7587]	20 25 30
[7588]	Ile Leu Asp Gly Ile Ser Ala Leu Arg Lys Glu Thr Cys Asn Lys Ser
[7589]	35 40 45
[7590]	Asn Met Cys Glu Ser Ser Lys Glu Ala Leu Ala Glu Asn Asn Leu Asn
[7591]	50 55 60
[7592]	Leu Pro Lys Met Ala Glu Lys Asp Gly Cys Phe Gln Ser Gly Phe Asn
[7593]	65 70 75 80
[7594]	Glu Glu Thr Cys Leu Val Lys Ile Ile Thr Gly Leu Leu Glu Phe Glu
[7595]	85 90 95
[7596]	Val Tyr Leu Glu Tyr Leu Gln Asn Arg Phe Glu Ser Ser Glu Glu Gln
[7597]	100 105 110
[7598]	Ala Arg Ala Val Gln Met Ser Thr Lys Val Leu Ile Gln Phe Leu Gln
[7599]	115 120 125
[7600]	Lys Lys Ala Lys Asn Leu Asp Ala Ile Thr Thr Pro Asp Pro Thr Thr
[7601]	130 135 140
[7602]	Asn Ala Ser Leu Thr Thr Lys Leu Gln Ala Gln Asn Gln Trp Leu Gln
[7603]	145 150 155 160
[7604]	Asp Met Thr Thr His Leu Ile Leu Arg Ser Phe Lys Glu Phe Leu Gln

[7605]		165		170		175
[7606]	Ser Ser Leu Arg Ala Leu Arg Gln Met					
[7607]		180		185		
[7608]	<210>	347				
[7609]	<211>	114				
[7610]	<212>	PRT				
[7611]	<213>	人工序列				
[7612]	<220>					
[7613]	<223>	合成序列				
[7614]	<400>	347				
[7615]	Ser Pro Gly Pro Val Pro Pro Ser Thr Ala Leu Arg Glu Leu Ile Glu					
[7616]	1	5		10		15
[7617]	Glu Leu Val Asn Ile Thr Gln Asn Gln Lys Ala Pro Leu Cys Asn Gly					
[7618]		20		25		30
[7619]	Ser Met Val Trp Ser Ile Asn Leu Thr Ala Gly Met Tyr Cys Ala Ala					
[7620]		35		40		45
[7621]	Leu Glu Ser Leu Ile Asn Val Ser Gly Cys Ser Ala Ile Glu Lys Thr					
[7622]		50		55		60
[7623]	Gln Arg Met Leu Ser Gly Phe Cys Pro His Lys Val Ser Ala Gly Gln					
[7624]	65	70		75		80
[7625]	Phe Ser Ser Leu His Val Arg Asp Thr Lys Ile Glu Val Ala Gln Phe					
[7626]		85		90		95
[7627]	Val Lys Asp Leu Leu Leu His Leu Lys Lys Leu Phe Arg Glu Gly Arg					
[7628]		100		105		110
[7629]	Phe Asn					
[7630]	<210>	348				
[7631]	<211>	194				
[7632]	<212>	PRT				
[7633]	<213>	人工序列				
[7634]	<220>					
[7635]	<223>	合成序列				
[7636]	<400>	348				
[7637]	Met Ala Ala Glu Pro Val Glu Asp Asn Cys Ile Asn Phe Val Ala Met					
[7638]	1	5		10		15
[7639]	Lys Phe Ile Asp Asn Thr Leu Tyr Phe Ile Ala Glu Asp Asp Glu Asn					
[7640]		20		25		30
[7641]	Leu Glu Ser Asp Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile					
[7642]		35		40		45
[7643]	Arg Asn Leu Asn Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro					

[7644]	50	55	60
[7645]	Leu Phe Glu Asp Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg		
[7646]	65	70	75
[7647]	Thr Ile Phe Ile Ile Ser Met Tyr Lys Asp Ser Gln Pro Arg Gly Met		
[7648]	85	90	95
[7649]	Ala Val Thr Ile Ser Val Lys Cys Glu Lys Ile Ser Thr Leu Ser Cys		
[7650]	100	105	110
[7651]	Glu Asn Lys Ile Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile		
[7652]	115	120	125
[7653]	Lys Asp Thr Lys Ser Asp Ile Ile Phe Phe Gln Arg Ser Val Pro Gly		
[7654]	130	135	140
[7655]	His Asp Asn Lys Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe		
[7656]	145	150	155
[7657]	Leu Ala Cys Glu Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys		
[7658]	165	170	175
[7659]	Glu Asp Glu Leu Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu		
[7660]	180	185	190
[7661]	Asp Leu		
[7662]	<210> 349		
[7663]	<211> 270		
[7664]	<212> PRT		
[7665]	<213> 人工序列		
[7666]	<220>		
[7667]	<223> 合成序列		
[7668]	<400> 349		
[7669]	Met Lys Pro Lys Met Lys Tyr Ser Thr Asn Lys Ile Ser Thr Ala Lys		
[7670]	1	5	10
[7671]	Trp Lys Asn Thr Ala Ser Lys Ala Leu Cys Phe Lys Leu Gly Lys Ser		
[7672]	20	25	30
[7673]	Gln Gln Lys Ala Lys Glu Val Cys Pro Met Tyr Phe Met Lys Leu Arg		
[7674]	35	40	45
[7675]	Ser Gly Leu Met Ile Lys Lys Glu Ala Cys Tyr Phe Arg Arg Glu Thr		
[7676]	50	55	60
[7677]	Thr Lys Arg Pro Ser Leu Lys Thr Gly Arg Lys His Lys Arg His Leu		
[7678]	65	70	75
[7679]	Val Leu Ala Ala Cys Gln Gln Gln Ser Thr Val Glu Cys Phe Ala Phe		
[7680]	85	90	95
[7681]	Gly Ile Ser Gly Val Gln Lys Tyr Thr Arg Ala Leu His Asp Ser Ser		
[7682]	100	105	110

[7683]	Ile Thr Gly Ile Ser Pro Ile Thr Glu Tyr Leu Ala Ser Leu Ser Thr
[7684]	115 120 125
[7685]	Tyr Asn Asp Gln Ser Ile Thr Phe Ala Leu Glu Asp Glu Ser Tyr Glu
[7686]	130 135 140
[7687]	Ile Tyr Val Glu Asp Leu Lys Lys Asp Glu Lys Lys Asp Lys Val Leu
[7688]	145 150 155 160
[7689]	Leu Ser Tyr Tyr Glu Ser Gln His Pro Ser Asn Glu Ser Gly Asp Gly
[7690]	165 170 175
[7691]	Val Asp Gly Lys Met Leu Met Val Thr Leu Ser Pro Thr Lys Asp Phe
[7692]	180 185 190
[7693]	Trp Leu His Ala Asn Asn Lys Glu His Ser Val Glu Leu His Lys Cys
[7694]	195 200 205
[7695]	Glu Lys Pro Leu Pro Asp Gln Ala Phe Phe Val Leu His Asn Met His
[7696]	210 215 220
[7697]	Ser Asn Cys Val Ser Phe Glu Cys Lys Thr Asp Pro Gly Val Phe Ile
[7698]	225 230 235 240
[7699]	Gly Val Lys Asp Asn His Leu Ala Leu Ile Lys Val Asp Ser Ser Glu
[7700]	245 250 255
[7701]	Asn Leu Cys Thr Glu Asn Ile Leu Phe Lys Leu Ser Glu Thr
[7702]	260 265 270
[7703]	<210> 350
[7704]	<211> 193
[7705]	<212> PRT
[7706]	<213> 人工序列
[7707]	<220>
[7708]	<223> 合成序列
[7709]	<400> 350
[7710]	Met Gly Val His Glu Cys Pro Ala Trp Leu Trp Leu Leu Leu Ser Leu
[7711]	1 5 10 15
[7712]	Leu Ser Leu Pro Leu Gly Leu Pro Val Leu Gly Ala Pro Pro Arg Leu
[7713]	20 25 30
[7714]	Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu Leu Glu Ala Lys Glu
[7715]	35 40 45
[7716]	Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His Cys Ser Leu Asn Glu
[7717]	50 55 60
[7718]	Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe Tyr Ala Trp Lys Arg
[7719]	65 70 75 80
[7720]	Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp Gln Gly Leu Ala Leu
[7721]	85 90 95

[7722]	Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu Leu Val Asn Ser Ser
[7723]	100 105 110
[7724]	Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp Lys Ala Val Ser Gly
[7725]	115 120 125
[7726]	Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu Gly Ala Gln Lys Glu
[7727]	130 135 140
[7728]	Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala Pro Leu Arg Thr Ile
[7729]	145 150 155 160
[7730]	Thr Ala Asp Thr Phe Arg Lys Leu Phe Arg Val Tyr Ser Asn Phe Leu
[7731]	165 170 175
[7732]	Arg Gly Lys Leu Lys Leu Tyr Thr Gly Glu Ala Cys Arg Thr Gly Asp
[7733]	180 185 190
[7734]	Arg
[7735]	<210> 351
[7736]	<211> 166
[7737]	<212> PRT
[7738]	<213> 人工序列
[7739]	<220>
[7740]	<223> 合成序列
[7741]	<400> 351
[7742]	Ala Pro Pro Arg Leu Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu
[7743]	1 5 10 15
[7744]	Leu Glu Ala Lys Glu Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His
[7745]	20 25 30
[7746]	Cys Ser Leu Asn Glu Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe
[7747]	35 40 45
[7748]	Tyr Ala Trp Lys Arg Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp
[7749]	50 55 60
[7750]	Gln Gly Leu Ala Leu Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu
[7751]	65 70 75 80
[7752]	Leu Val Asn Ser Ser Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp
[7753]	85 90 95
[7754]	Lys Ala Val Ser Gly Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu
[7755]	100 105 110
[7756]	Gly Ala Gln Lys Glu Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala
[7757]	115 120 125
[7758]	Pro Leu Arg Thr Ile Thr Ala Asp Thr Phe Arg Lys Leu Phe Arg Val
[7759]	130 135 140
[7760]	Tyr Ser Asn Phe Leu Arg Gly Lys Leu Lys Leu Tyr Thr Gly Glu Ala

[7761]	145	150	155	160
[7762]	Cys Arg Thr Gly Asp Arg			
[7763]		165		
[7764]	<210>	352		
[7765]	<211>	16		
[7766]	<212>	PRT		
[7767]	<213>	人工序列		
[7768]	<220>			
[7769]	<223>	合成序列		
[7770]	<400>	352		
[7771]	Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser			
[7772]	1	5	10	15
[7773]	<210>	353		
[7774]	<211>	5		
[7775]	<212>	PRT		
[7776]	<213>	人工序列		
[7777]	<220>			
[7778]	<223>	合成序列		
[7779]	<400>	353		
[7780]	Gly Gly Gly Gly Ser			
[7781]	1	5		
[7782]	<210>	354		
[7783]	<211>	20		
[7784]	<212>	PRT		
[7785]	<213>	人工序列		
[7786]	<220>			
[7787]	<223>	合成序列		
[7788]	<220>			
[7789]	<221>	重复序列		
[7790]	<222>	(1) .. (5)		
[7791]	<223>	(GGGGS) _n (n=1-4)		
[7792]	<400>	354		
[7793]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly			
[7794]	1	5	10	15
[7795]	Gly Gly Gly Ser			
[7796]		20		
[7797]	<210>	355		
[7798]	<211>	8		
[7799]	<212>	PRT		

[7800]	<213>	人工序列
[7801]	<220>	
[7802]	<223>	合成序列
[7803]	<400>	355
[7804]	Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly	
[7805]	1	5
[7806]	<210>	356
[7807]	<211>	6
[7808]	<212>	PRT
[7809]	<213>	人工序列
[7810]	<220>	
[7811]	<223>	合成序列
[7812]	<400>	356
[7813]	Gly Gly Gly Gly Gly Gly	
[7814]	1	5
[7815]	<210>	357
[7816]	<211>	15
[7817]	<212>	PRT
[7818]	<213>	人工序列
[7819]	<220>	
[7820]	<223>	合成序列
[7821]	<220>	
[7822]	<221>	重复序列
[7823]	<222>	(1) .. (5)
[7824]	<223>	(EAAAK) _n (n=1-3)
[7825]	<400>	357
[7826]	Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys	
[7827]	1	5 10 15
[7828]	<210>	358
[7829]	<211>	28
[7830]	<212>	PRT
[7831]	<213>	人工序列
[7832]	<220>	
[7833]	<223>	合成序列
[7834]	<220>	
[7835]	<221>	重复序列
[7836]	<222>	(2) .. (6)
[7837]	<223>	A(EAAAK) _{nA} (n = 2-5)
[7838]	<400>	358

[7839]	Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys
[7840]	1 5 10 15
[7841]	Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Asn Ala
[7842]	20 25
[7843]	<210> 359
[7844]	<211> 12
[7845]	<212> PRT
[7846]	<213> 人工序列
[7847]	<220>
[7848]	<223> 合成序列
[7849]	<400> 359
[7850]	Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala
[7851]	1 5 10
[7852]	<210> 360
[7853]	<211> 46
[7854]	<212> PRT
[7855]	<213> 人工序列
[7856]	<220>
[7857]	<223> 合成序列
[7858]	<400> 360
[7859]	Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys
[7860]	1 5 10 15
[7861]	Glu Ala Ala Ala Lys Ala Leu Glu Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala
[7862]	20 25 30
[7863]	Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala
[7864]	35 40 45
[7865]	<210> 361
[7866]	<211> 5
[7867]	<212> PRT
[7868]	<213> 人工序列
[7869]	<220>
[7870]	<223> 合成序列
[7871]	<400> 361
[7872]	Pro Ala Pro Ala Pro
[7873]	1 5
[7874]	<210> 362
[7875]	<211> 18
[7876]	<212> PRT
[7877]	<213> 人工序列

[7878]	<220>
[7879]	<223> 合成序列
[7880]	<400> 362
[7881]	Lys Glu Ser Gly Ser Val Ser Ser Glu Gln Leu Ala Gln Phe Arg Ser
[7882]	1 5 10 15
[7883]	Leu Asp
[7884]	<210> 363
[7885]	<211> 14
[7886]	<212> PRT
[7887]	<213> 人工序列
[7888]	<220>
[7889]	<223> 合成序列
[7890]	<400> 363
[7891]	Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
[7892]	1 5 10
[7893]	<210> 364
[7894]	<211> 12
[7895]	<212> PRT
[7896]	<213> 人工序列
[7897]	<220>
[7898]	<223> 合成序列
[7899]	<400> 364
[7900]	Gly Ser Ala Gly Ser Ala Ala Gly Ser Gly Glu Phe
[7901]	1 5 10
[7902]	<210> 365
[7903]	<211> 244
[7904]	<212> PRT
[7905]	<213> 人工序列
[7906]	<220>
[7907]	<223> 合成序列
[7908]	<400> 365
[7909]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
[7910]	1 5 10 15
[7911]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
[7912]	20 25 30
[7913]	Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[7914]	35 40 45
[7915]	Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
[7916]	50 55 60

[7917]	Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
[7918]	65 70 75 80
[7919]	Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
[7920]	85 90 95
[7921]	Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[7922]	100 105 110
[7923]	Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[7924]	115 120 125
[7925]	Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
[7926]	130 135 140
[7927]	Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys
[7928]	145 150 155 160
[7929]	Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser
[7930]	165 170 175
[7931]	Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser
[7932]	180 185 190
[7933]	Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser
[7934]	195 200 205
[7935]	Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
[7936]	210 215 220
[7937]	Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu
[7938]	225 230 235 240
[7939]	Glu Ile Asn Arg
[7940]	<210> 366
[7941]	<211> 246
[7942]	<212> PRT
[7943]	<213> 人工序列
[7944]	<220>
[7945]	<223> 合成序列
[7946]	<400> 366
[7947]	Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
[7948]	1 5 10 15
[7949]	Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile
[7950]	20 25 30
[7951]	His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
[7952]	35 40 45
[7953]	Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser
[7954]	50 55 60
[7955]	Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu

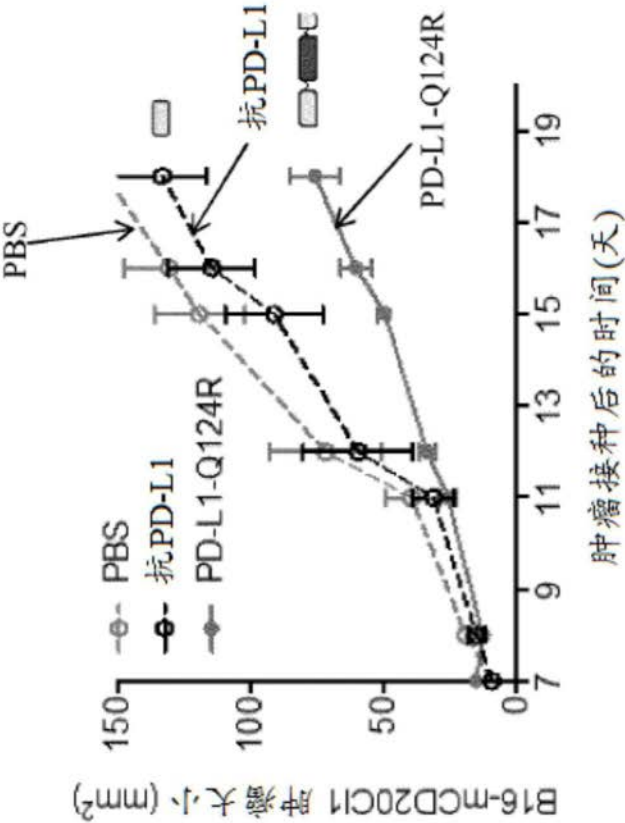
[7956]	65					70						75				80
[7957]	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Trp	Thr	Ser	Asn	Pro	Pro	Thr
[7958]						85						90				95
[7959]	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg	Gly	Ser	Thr	Gly	Gly
[7960]						100						105				110
[7961]	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Val	Gln
[7962]						115						120				125
[7963]	Leu	Gln	Gln	Pro	Gly	Ala	Glu	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys
[7964]						130						135				140
[7965]	Met	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr	Asn	Met	His
[7966]	145						150					155				160
[7967]	Trp	Val	Lys	Gln	Thr	Pro	Gly	Arg	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Ala	Ile
[7968]						165						170				175
[7969]	Tyr	Pro	Gly	Asn	Gly	Asp	Thr	Ser	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Gly	Lys
[7970]						180						185				190
[7971]	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Gln	Leu
[7972]						195						200				205
[7973]	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser
[7974]						210						215				220
[7975]	Thr	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Asp	Trp	Tyr	Phe	Asn	Val	Trp	Gly	Ala	Gly	Thr
[7976]	225						230					235				240
[7977]	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser										
[7978]						245										
[7979]	<210>	367														
[7980]	<211>	753														
[7981]	<212>	PRT														
[7982]	<213>	人工序列														
[7983]	<220>															
[7984]	<223>	合成序列														
[7985]	<400>	367														
[7986]	Met	Glu	Thr	Asp	Thr	Leu	Leu	Leu	Trp	Val	Leu	Leu	Leu	Trp	Val	Pro
[7987]	1					5					10				15	
[7988]	Gly	Ser	Thr	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Leu	Ala
[7989]						20					25				30	
[7990]	Arg	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Met	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr
[7991]						35					40				45	
[7992]	Phe	Thr	Arg	Tyr	Thr	Met	His	Trp	Val	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly
[7993]						50					55				60	
[7994]	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Ser	Arg	Gly	Tyr	Thr	Asn	Tyr

[7995]	65					70						75				80
[7996]	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Asp	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Thr	Asp	Lys	Ser	Ser
[7997]						85						90				95
[7998]	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala
[7999]						100						105				110
[8000]	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Tyr	Tyr	Asp	Asp	His	Tyr	Ser	Leu	Asp	Tyr
[8001]						115						120				125
[8002]	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Leu	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Ser	Thr	Gly	Gly
[8003]						130						135				140
[8004]	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Val
[8005]	145											150				160
[8006]	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Ile	Met	Ser	Ala	Ser	Pro	Gly	Glu	Lys	Val
[8007]						165						170				175
[8008]	Thr	Met	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met	Asn	Trp	Tyr
[8009]						180						185				190
[8010]	Gln	Gln	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Pro	Lys	Arg	Trp	Ile	Tyr	Asp	Thr	Ser
[8011]						195						200				205
[8012]	Lys	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ala	His	Phe	Arg	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly
[8013]						210						215				220
[8014]	Thr	Ser	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Met	Glu	Ala	Glu	Asp	Ala	Ala
[8015]	225											230				240
[8016]	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Ser	Asn	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Ser
[8017]						245						250				255
[8018]	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Asn	Arg	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gln	Ile	Val
[8019]						260						265				270
[8020]	Leu	Ser	Gln	Ser	Pro	Ala	Ile	Leu	Ser	Ala	Ser	Pro	Gly	Glu	Lys	Val
[8021]						275						280				285
[8022]	Thr	Met	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Ile	His	Trp	Phe
[8023]						290						295				300
[8024]	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Ser	Ser	Pro	Lys	Pro	Trp	Ile	Tyr	Ala	Thr	Ser
[8025]	305											310				320
[8026]	Asn	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Val	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly
[8027]						325						330				335
[8028]	Thr	Ser	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Ala	Ala
[8029]						340						345				350
[8030]	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Trp	Thr	Ser	Asn	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gly
[8031]						355						360				365
[8032]	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg	Gly	Ser	Thr	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
[8033]						370						375				380

[8034]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln
[8035]	385 390 395 400
[8036]	Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys
[8037]	405 410 415
[8038]	Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His Trp Val Lys
[8039]	420 425 430
[8040]	Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly
[8041]	435 440 445
[8042]	Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu
[8043]	450 455 460
[8044]	Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu
[8045]	465 470 475 480
[8046]	Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr
[8047]	485 490 495
[8048]	Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr
[8049]	500 505 510
[8050]	Val Ser Ser Val Asp Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
[8051]	515 520 525
[8052]	Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Arg Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
[8053]	530 535 540
[8054]	Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
[8055]	545 550 555 560
[8056]	Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
[8057]	565 570 575
[8058]	Ala Ala Ala Met Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg
[8059]	580 585 590
[8060]	Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser
[8061]	595 600 605
[8062]	Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly
[8063]	610 615 620
[8064]	Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile
[8065]	625 630 635 640
[8066]	Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp
[8067]	645 650 655
[8068]	Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu
[8069]	660 665 670
[8070]	Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr
[8071]	675 680 685
[8072]	Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln

[8073]	690	695	700
[8074]	Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp		
[8075]	705	710	715 720
[8076]	Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Ala Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn		
[8077]	725	730	735
[8078]	Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu Leu Glu His His His His His		
[8079]	740	745	750
[8080]	His		

A.



1个实验, 6只小鼠



图1

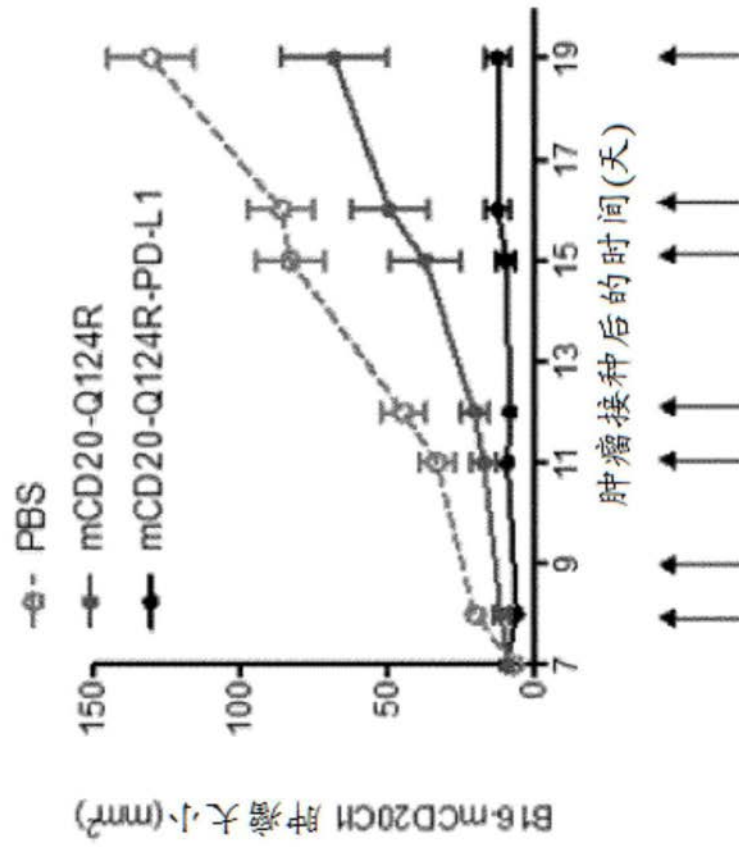


图1(续)

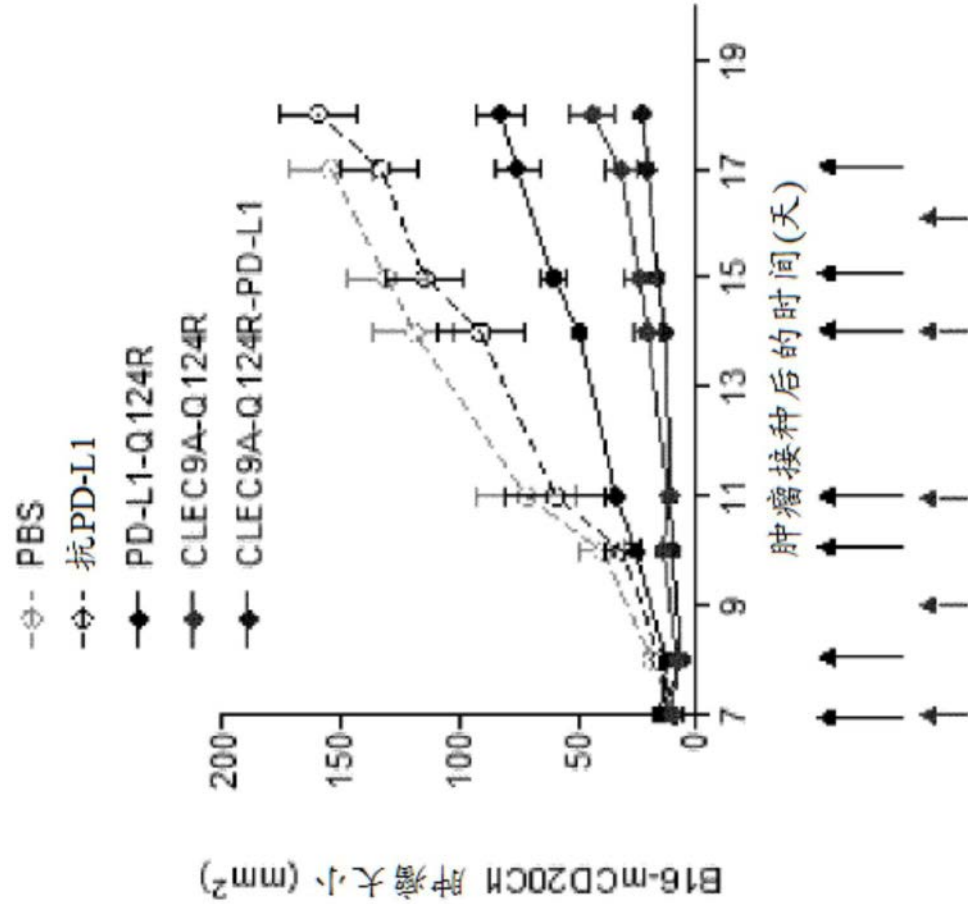


图2

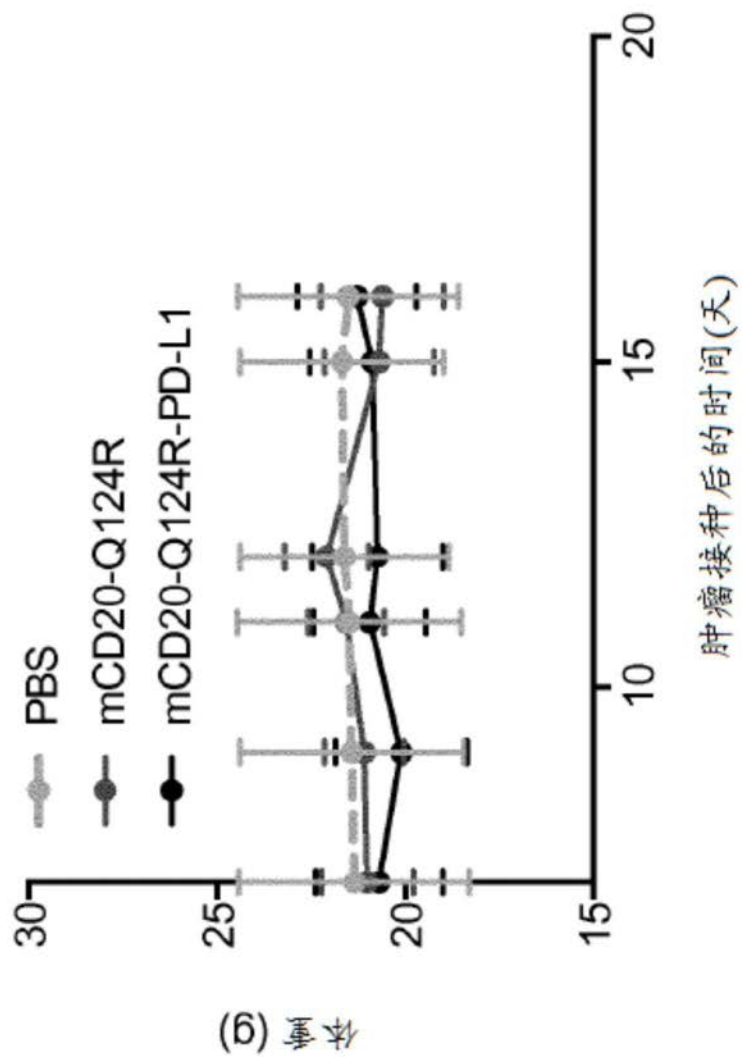


图3

B.

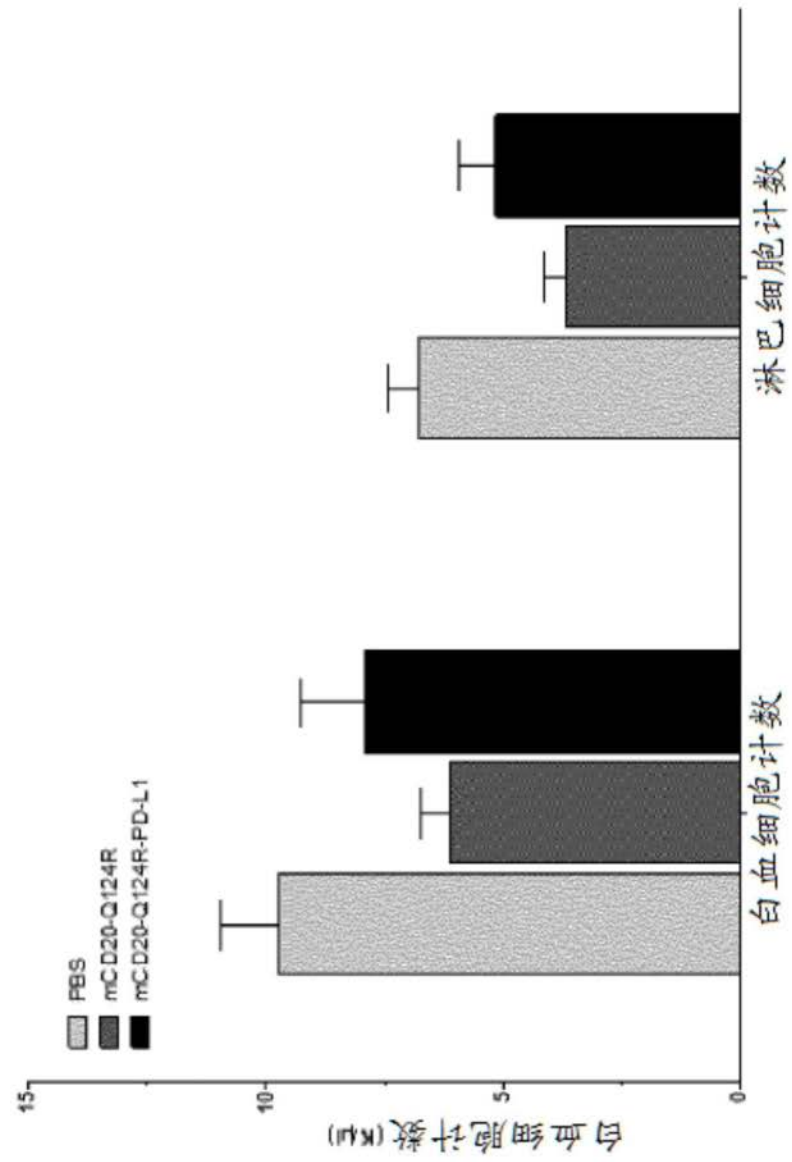


图3(续)

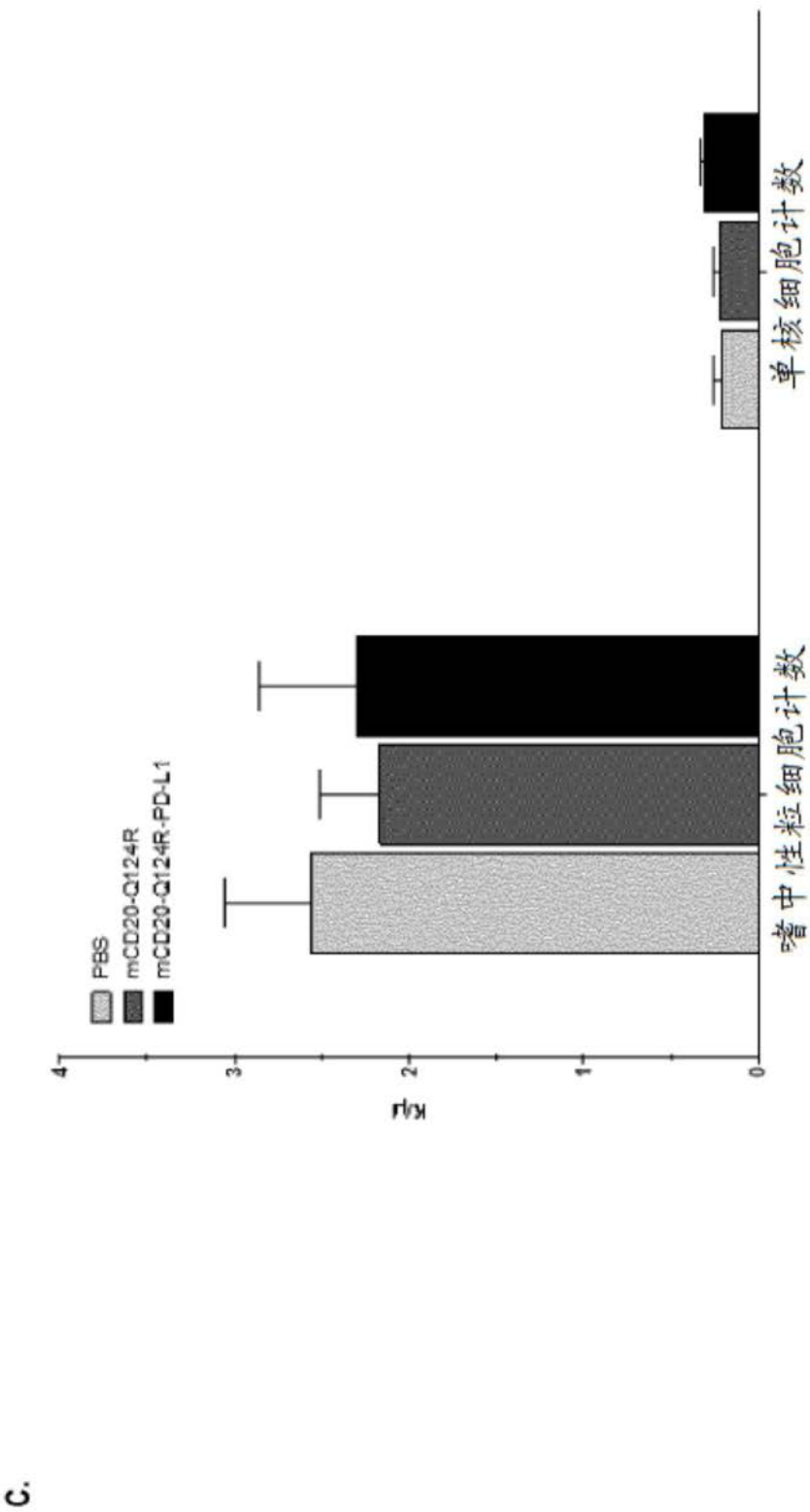


图3(续)

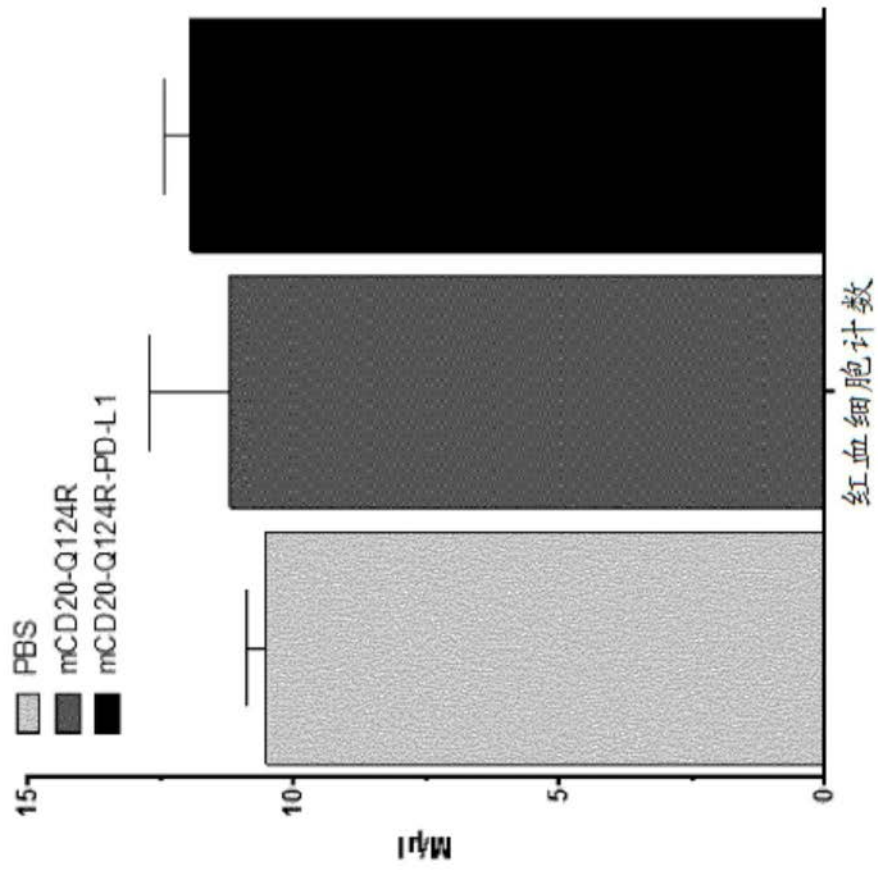


图3(续)

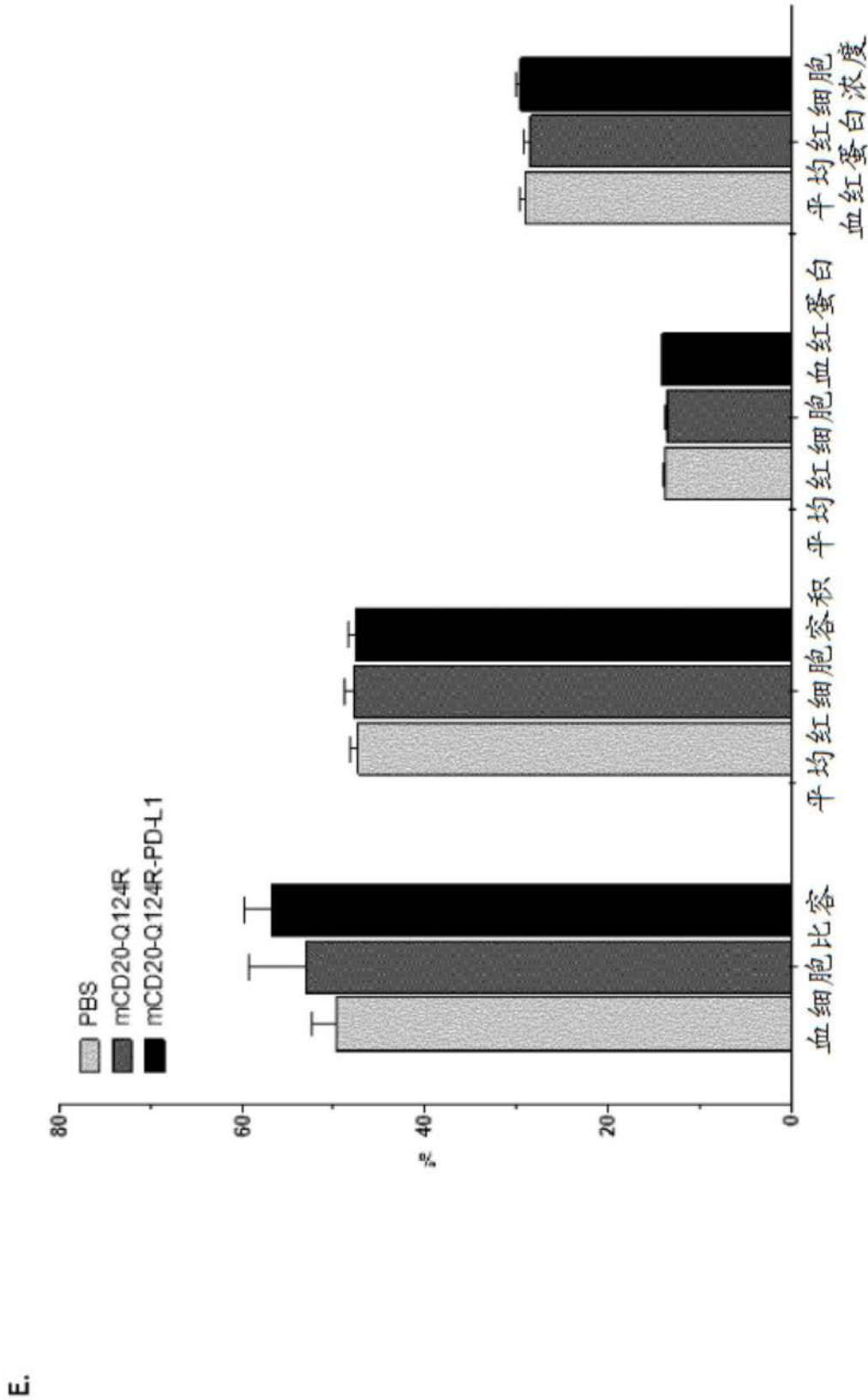


图3(续)

F.

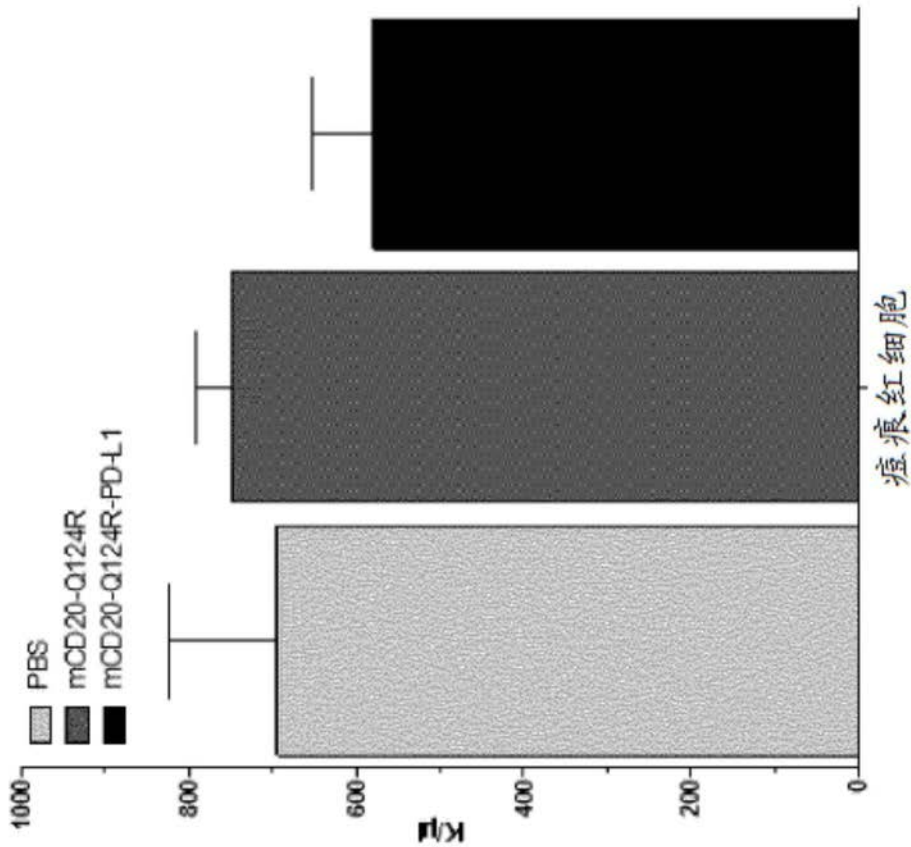
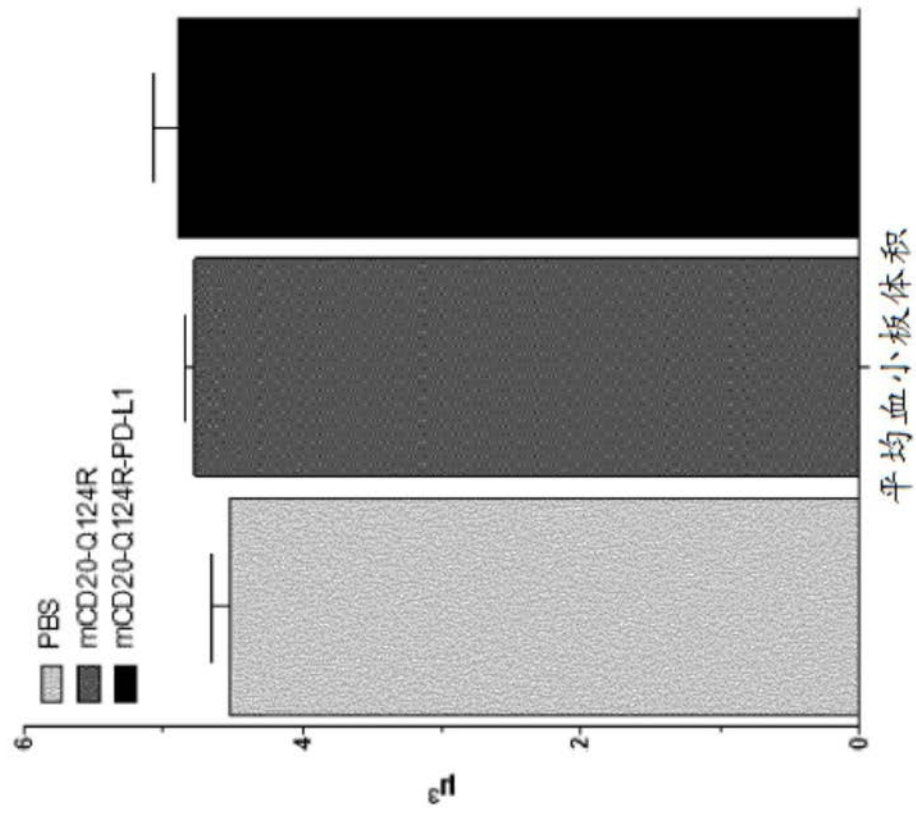


图3(续)



G.

图3(续)

A.

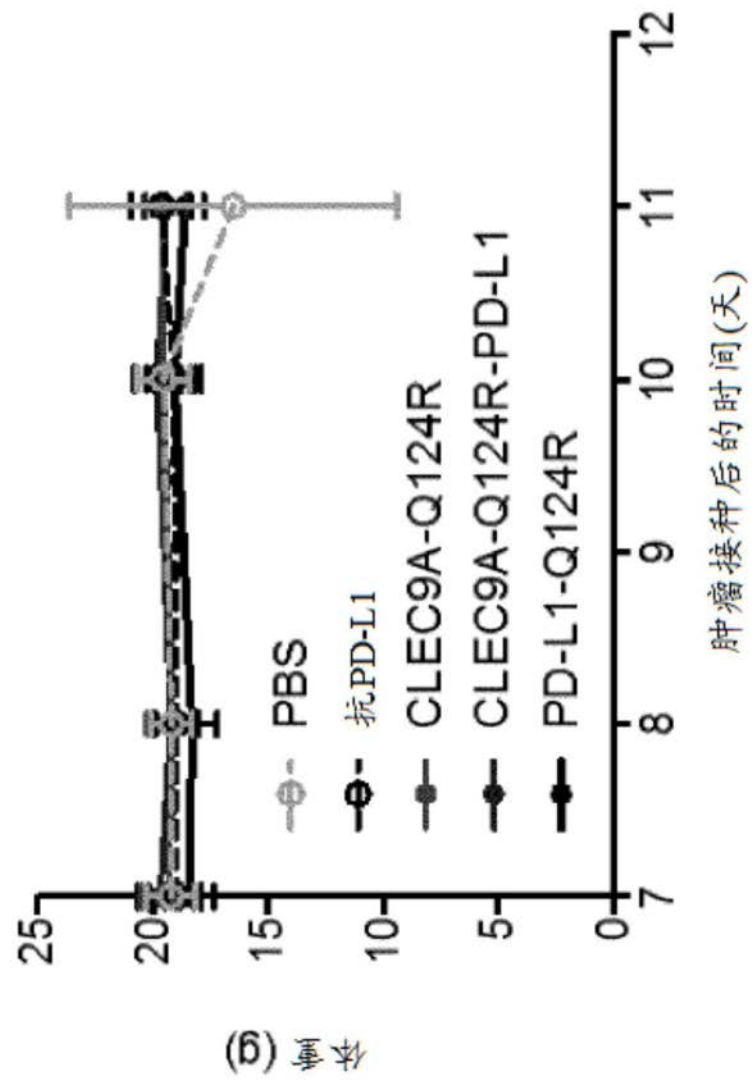
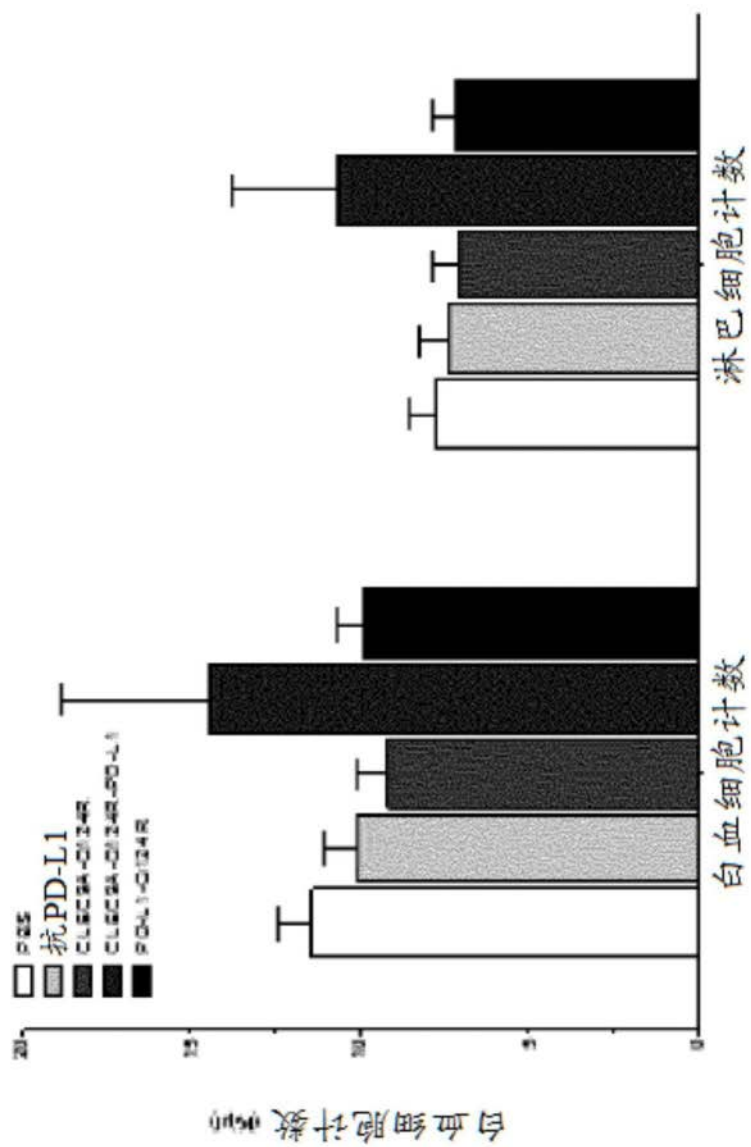
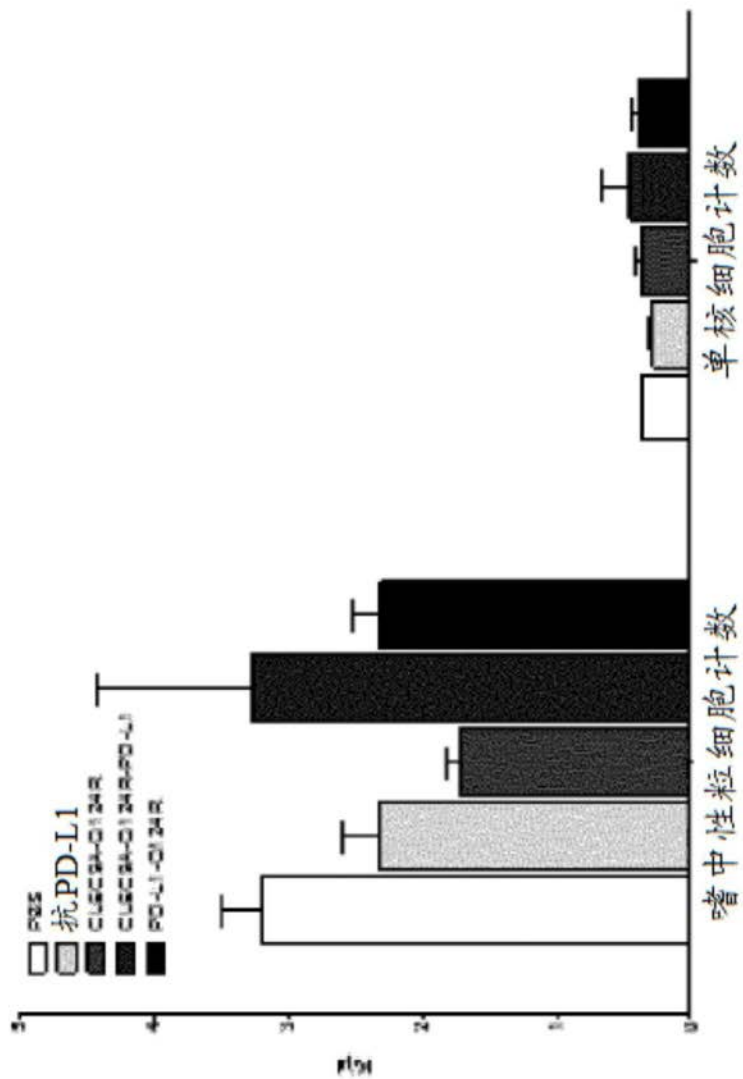


图4



B.

图4(续)



c.

图4(续)

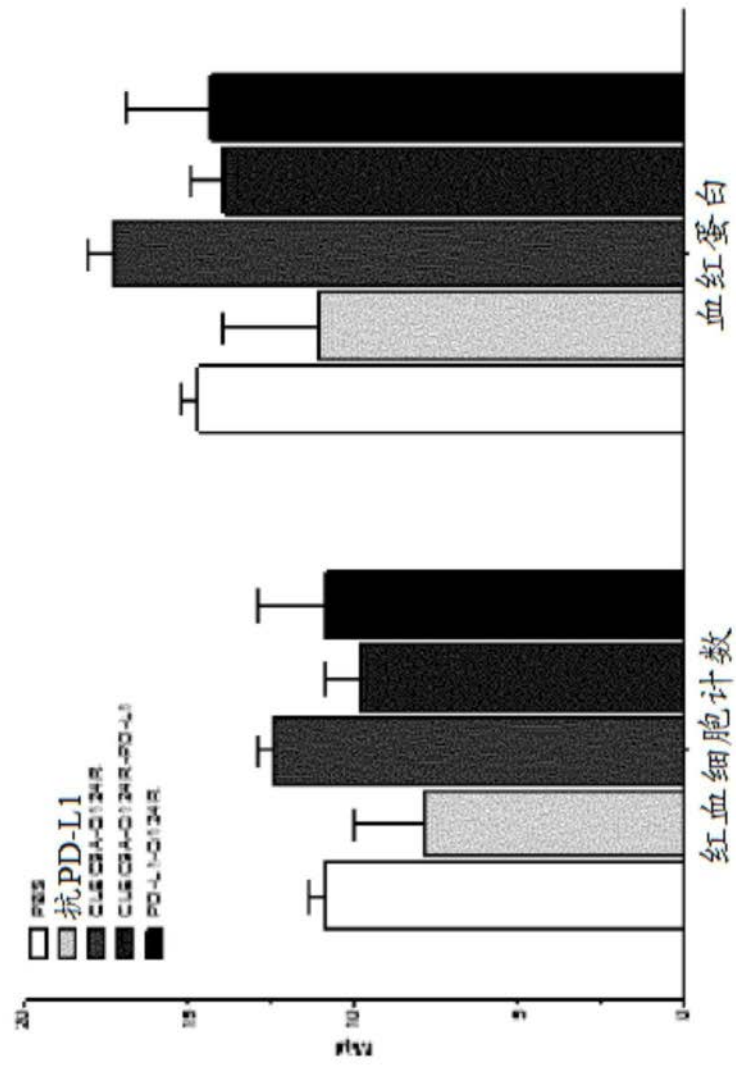
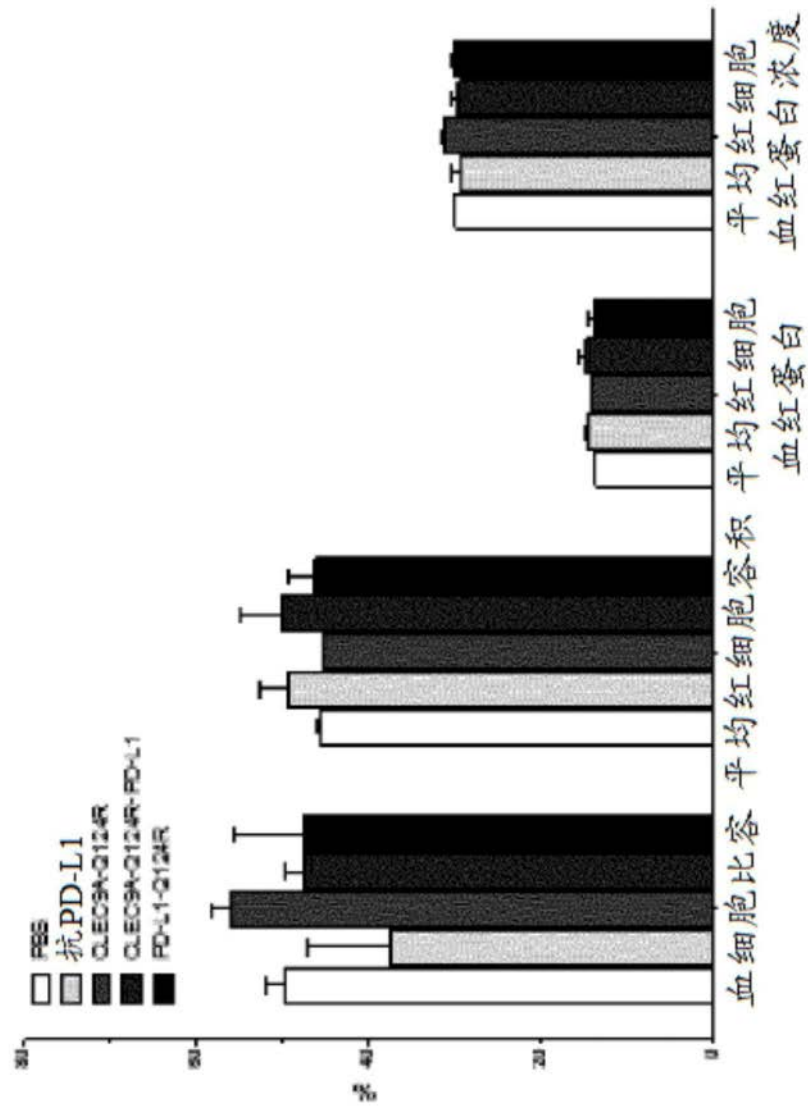


图4(续)



E.

图4(续)

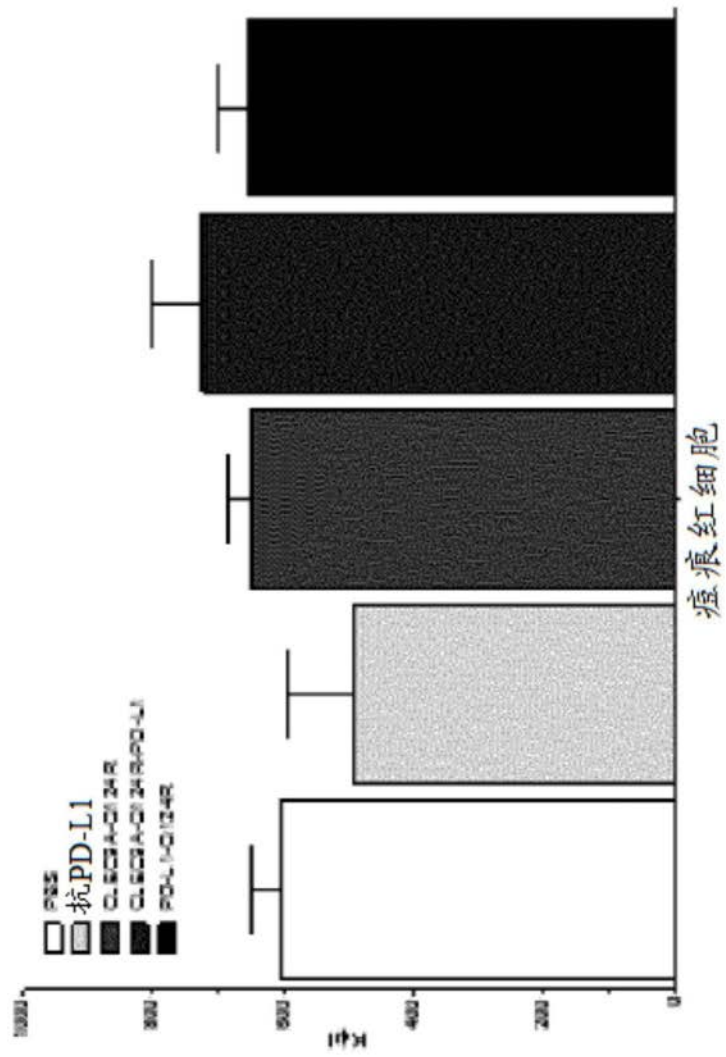


图4(续)

6.

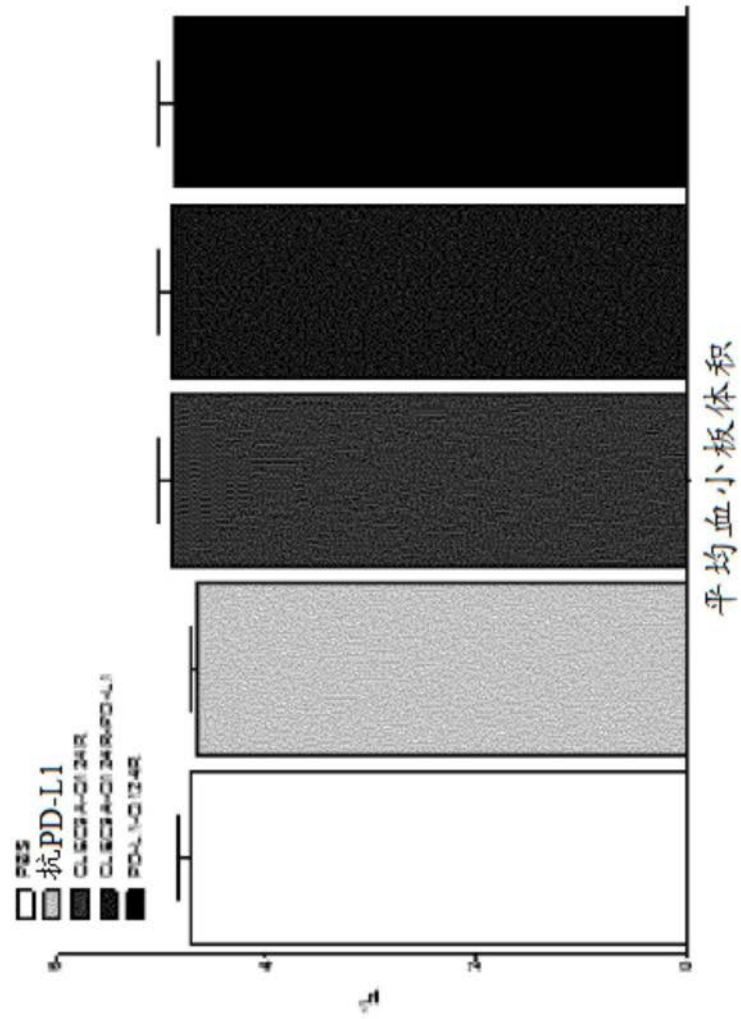


图4(续)

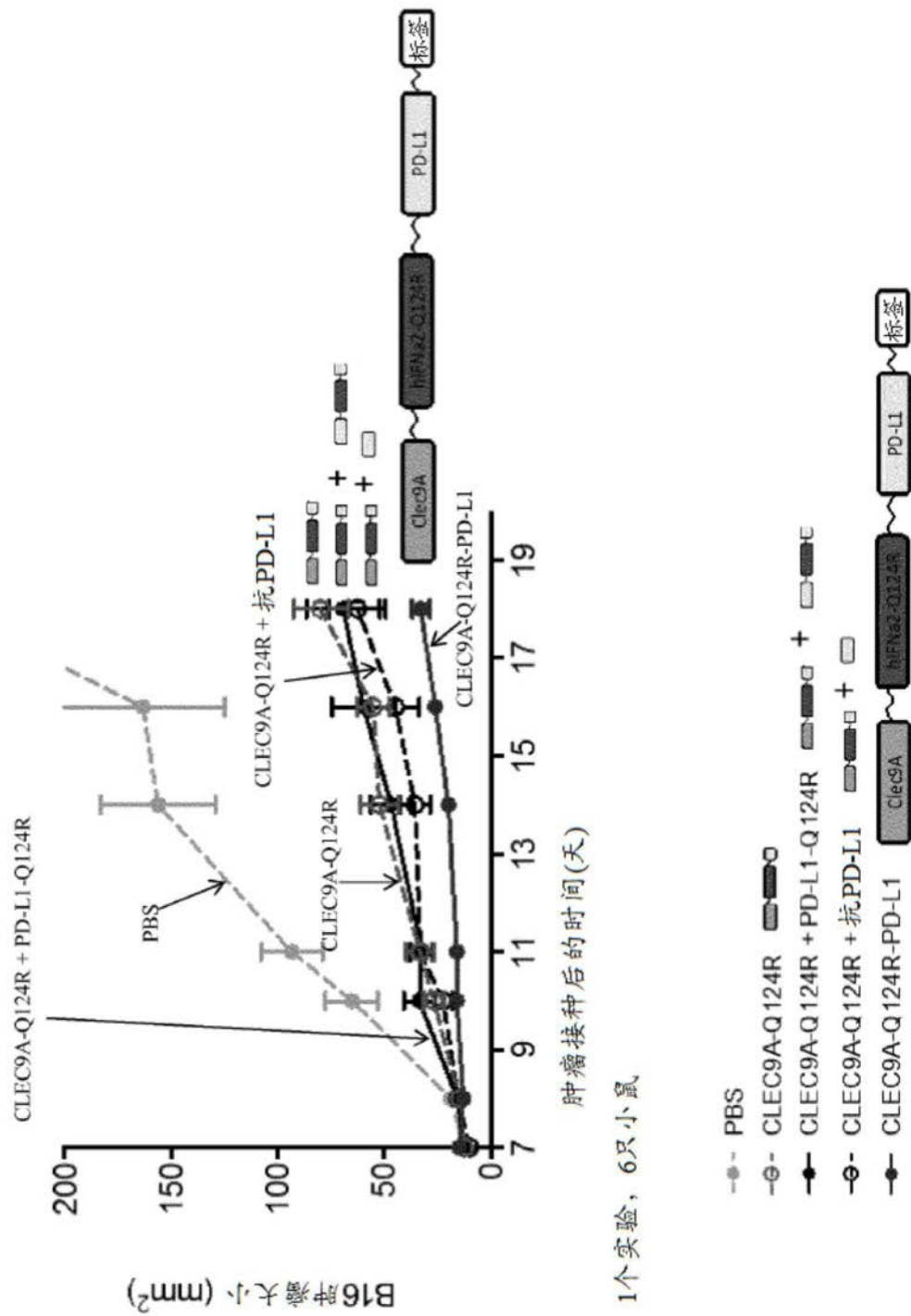


图5

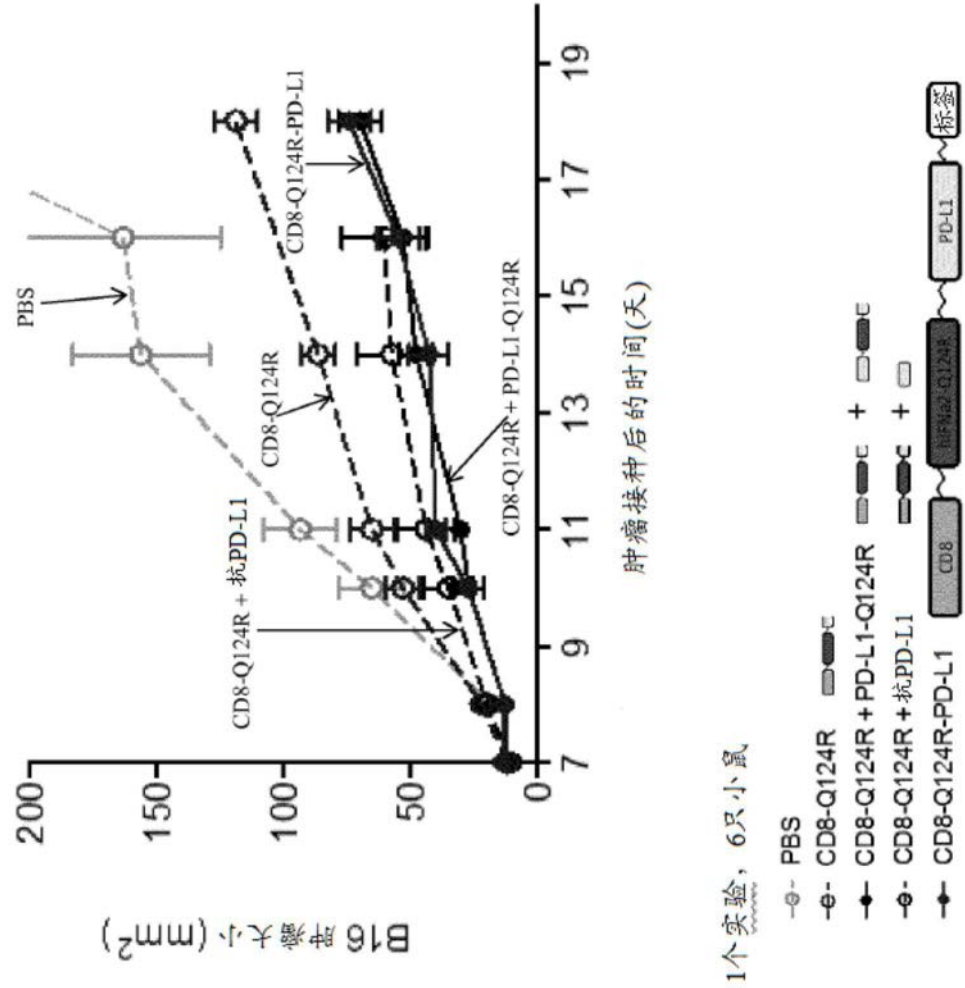


图6

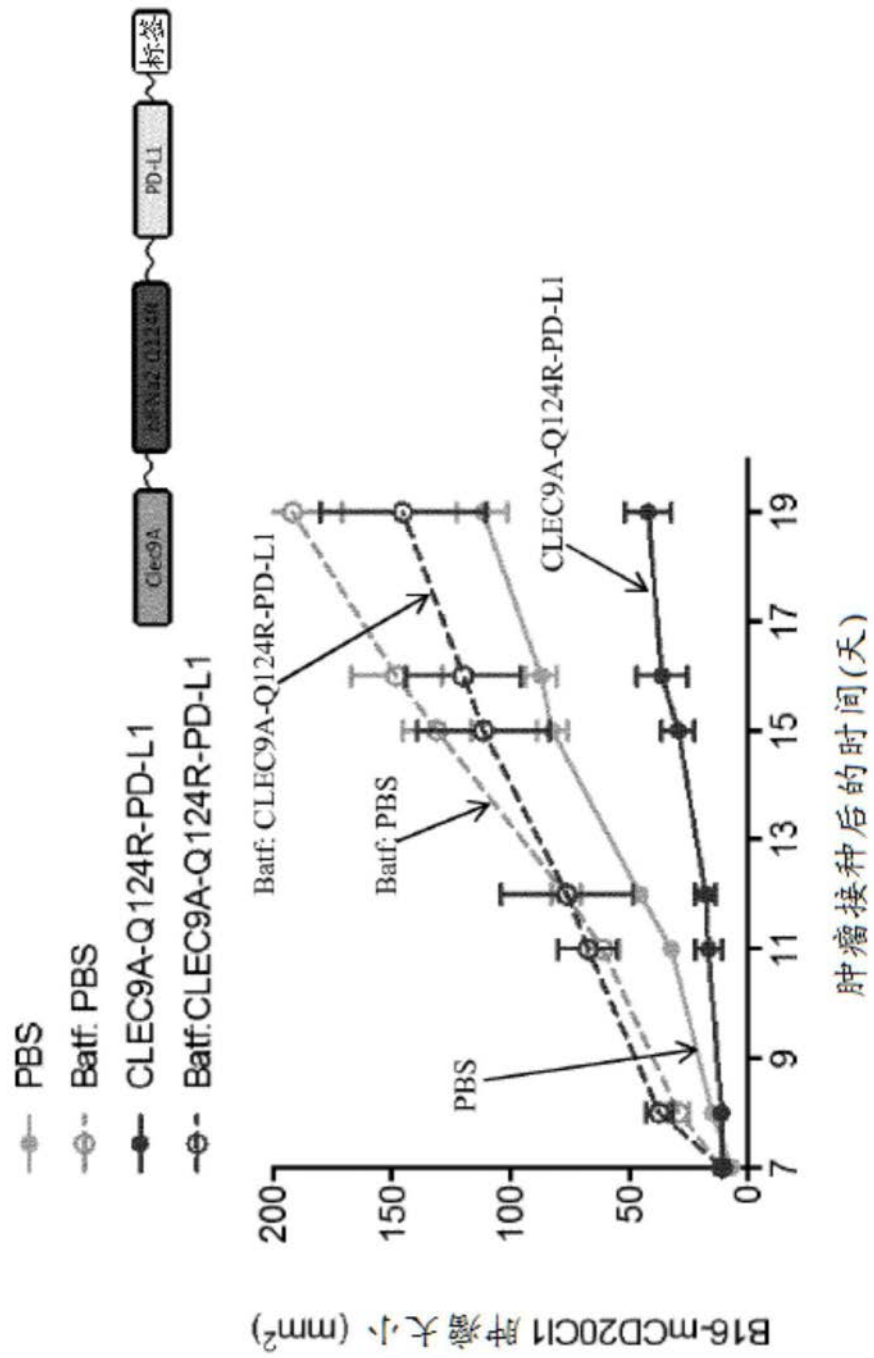


图7

A.

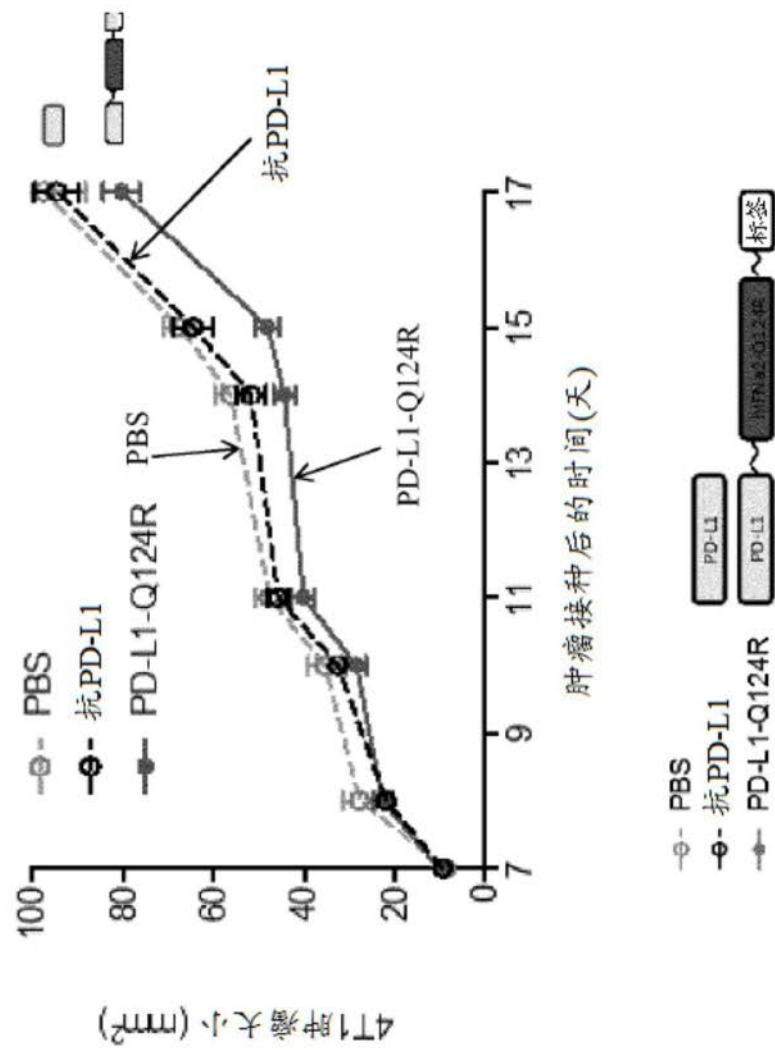


图8

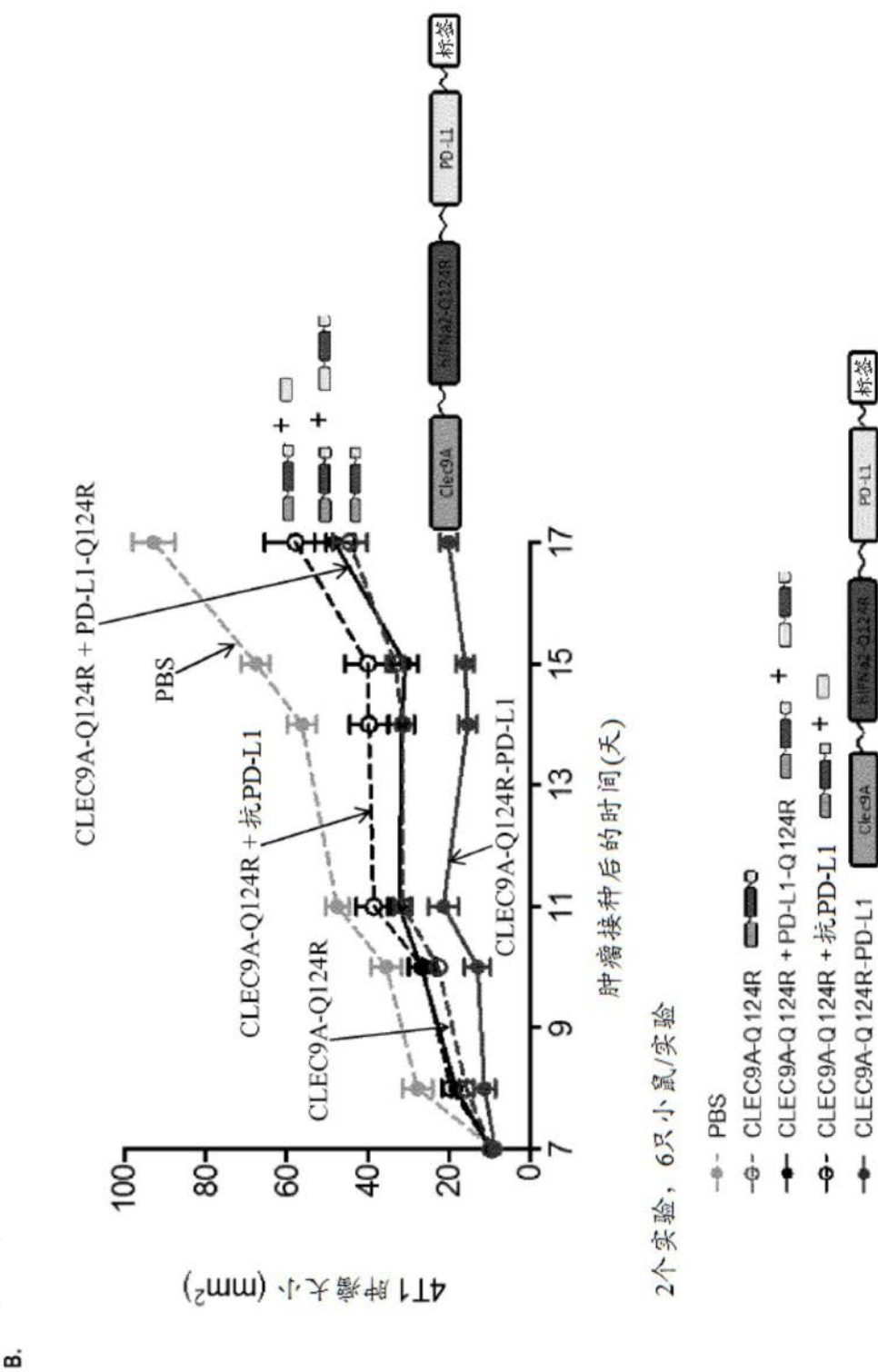


图8(续)

c.

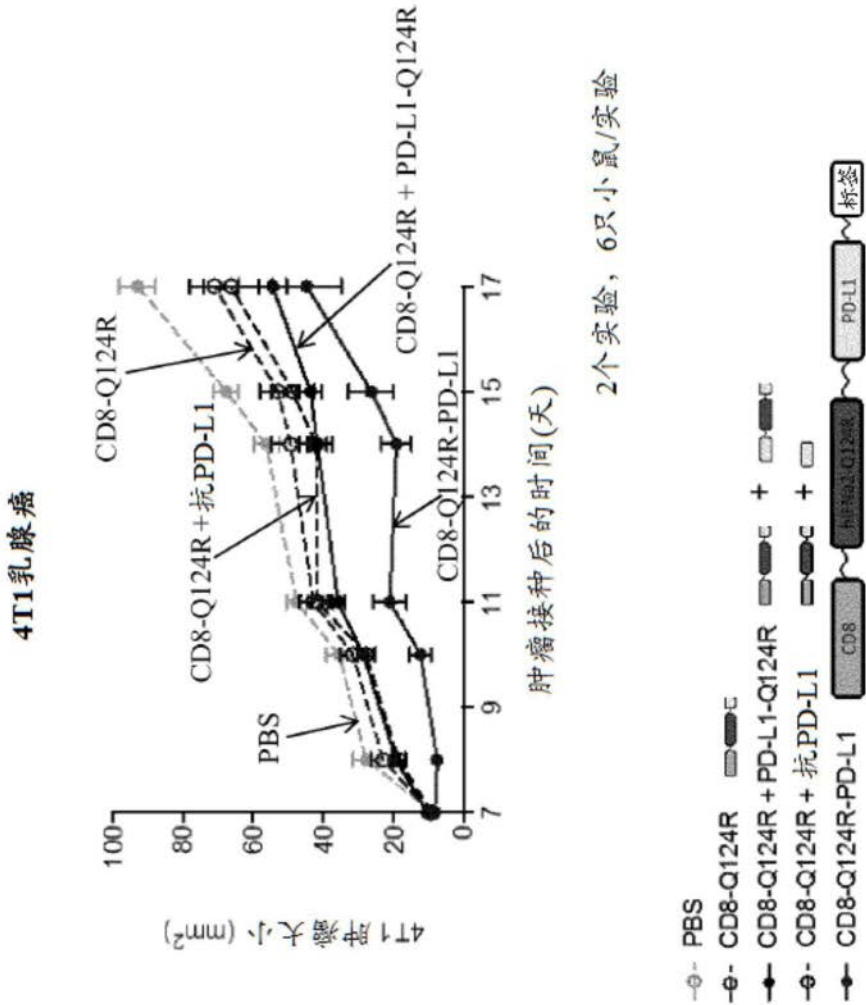


图8(续)

A.

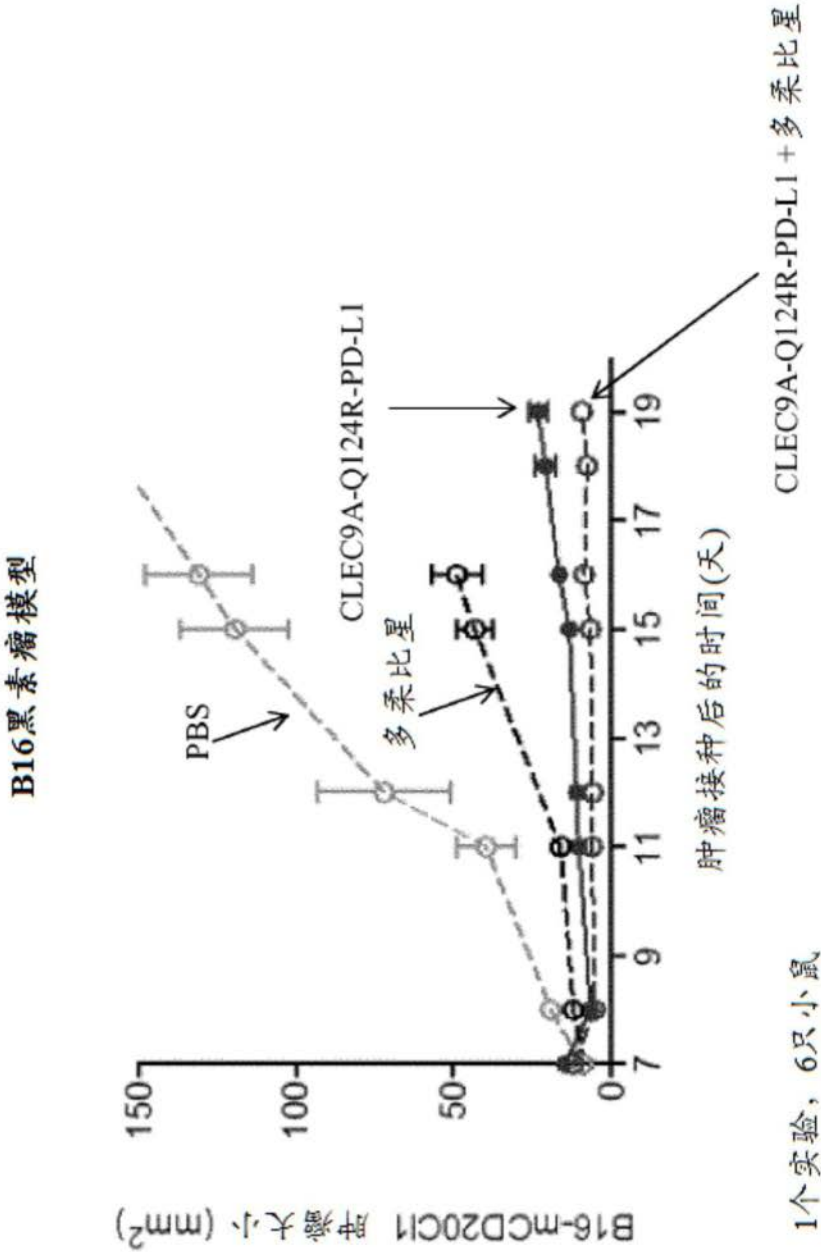


图9

B.

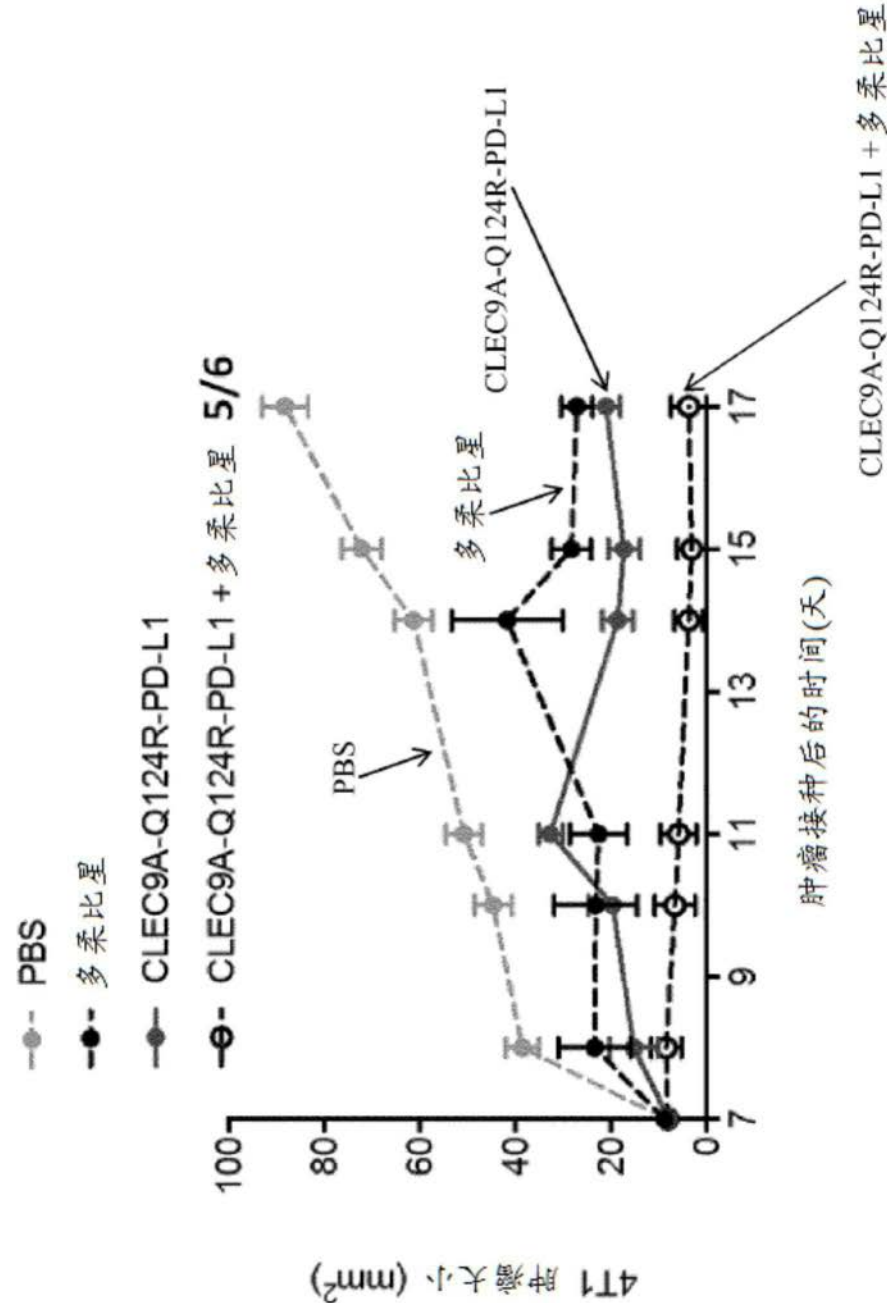


图9(续)

c.

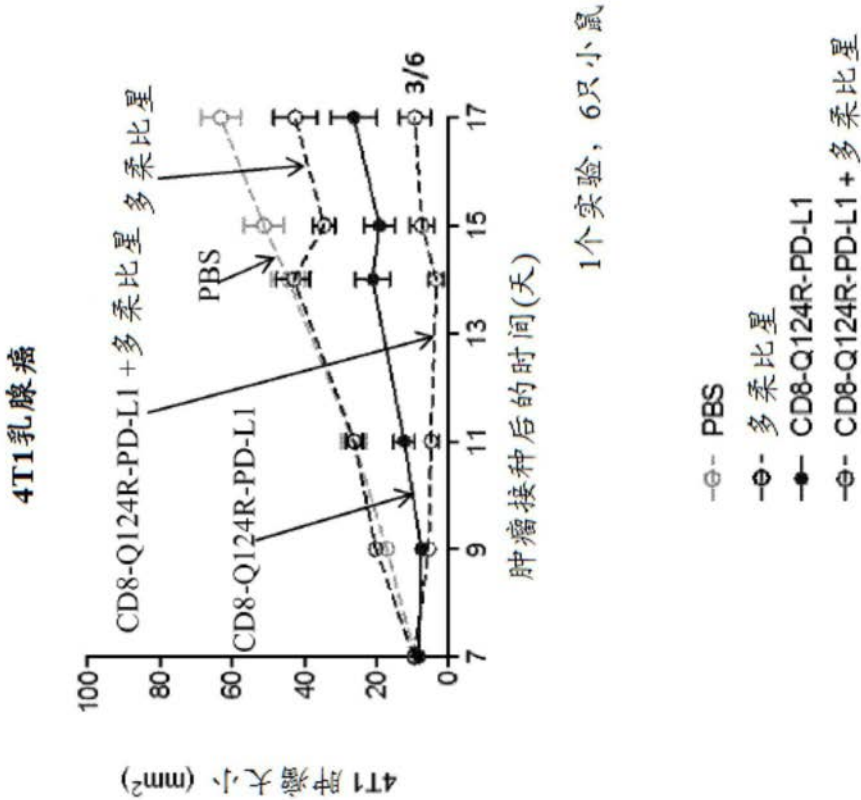


图9(续)

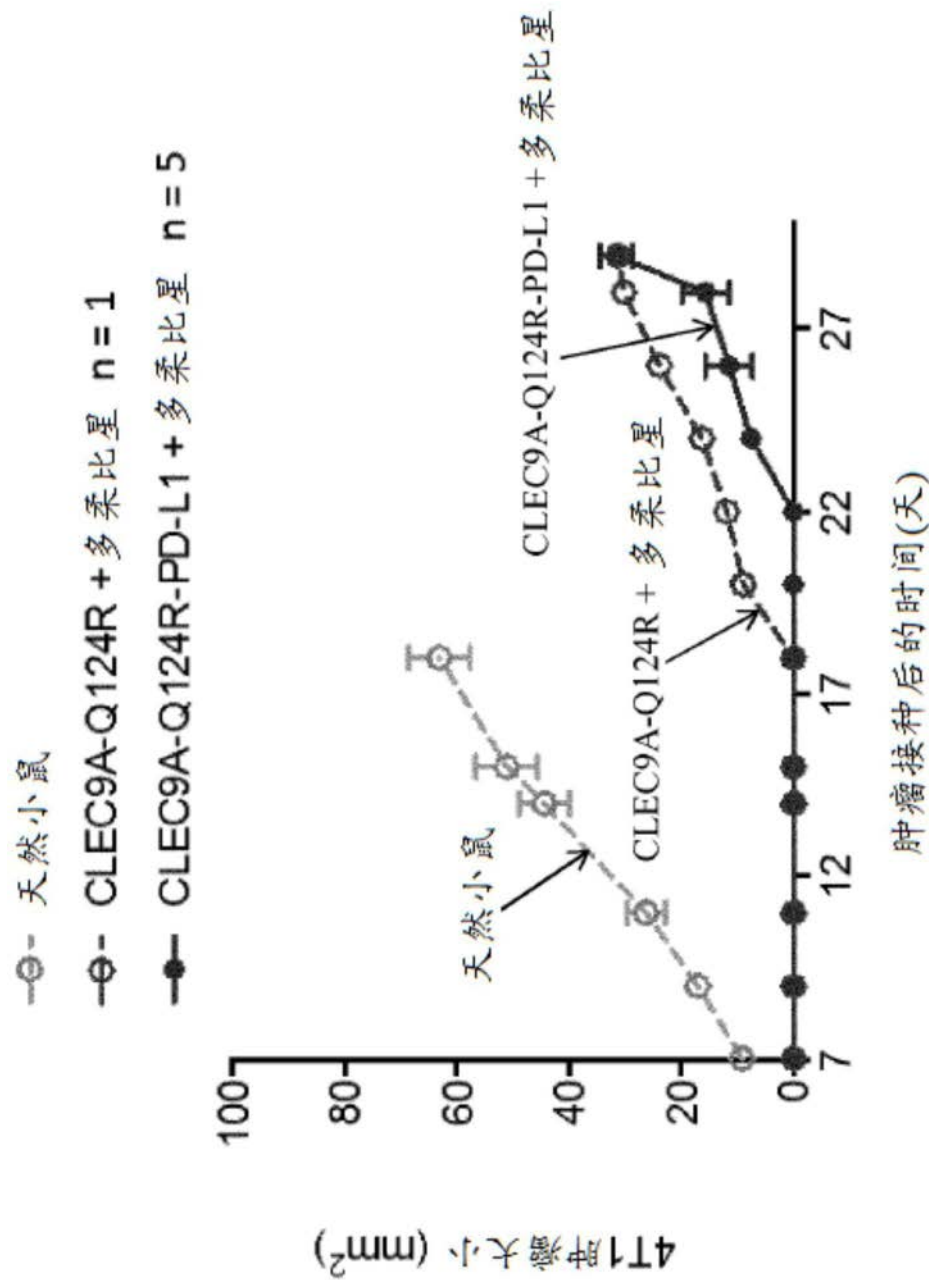


图10

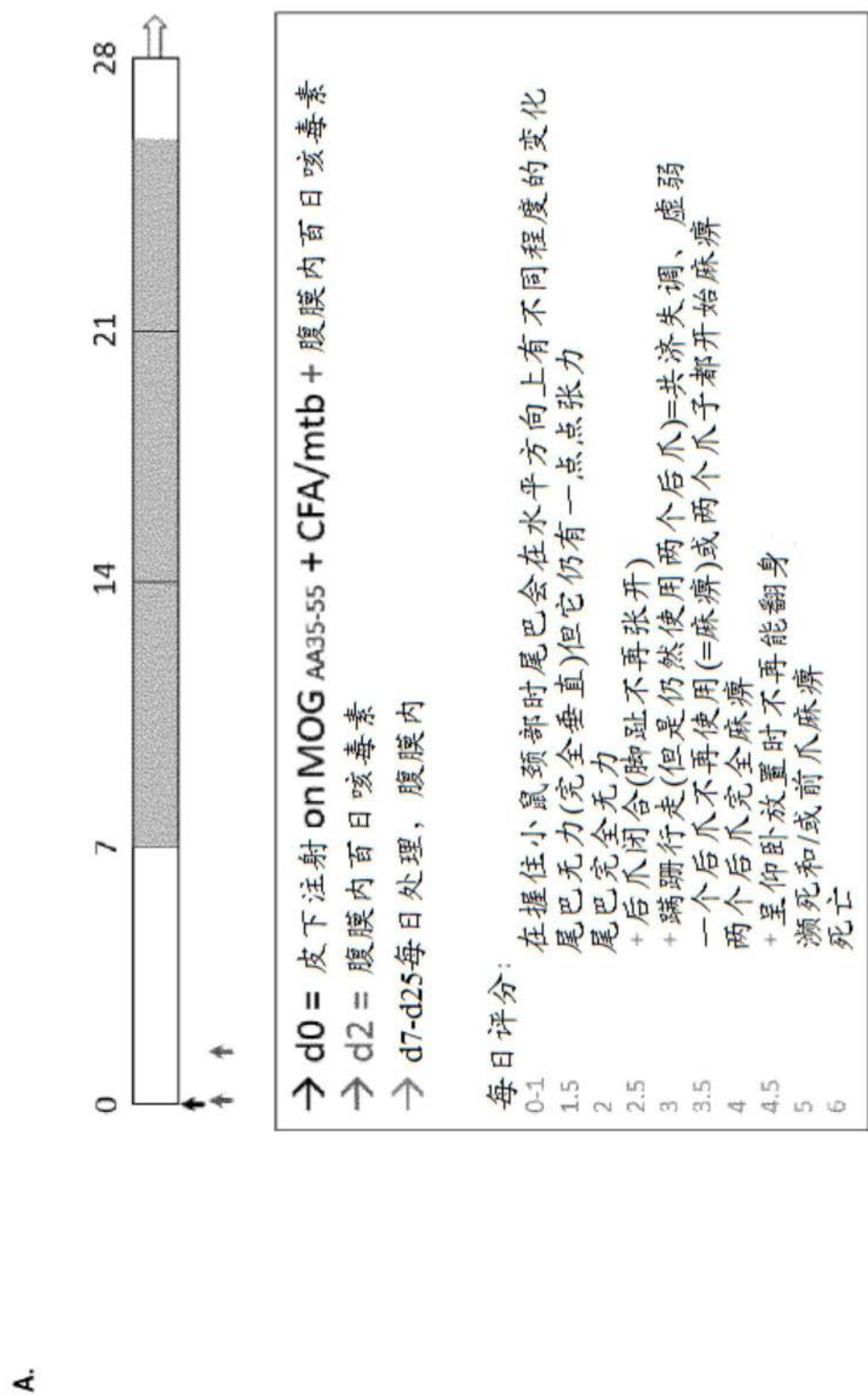


图11

B.

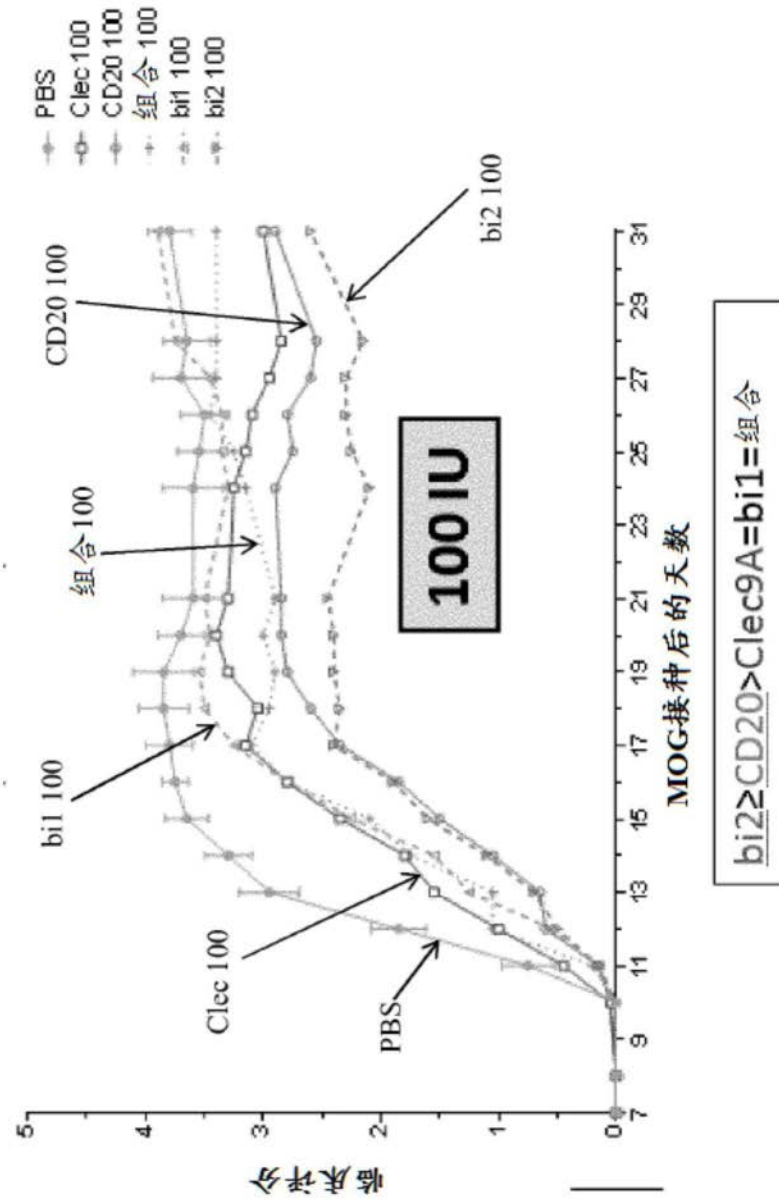
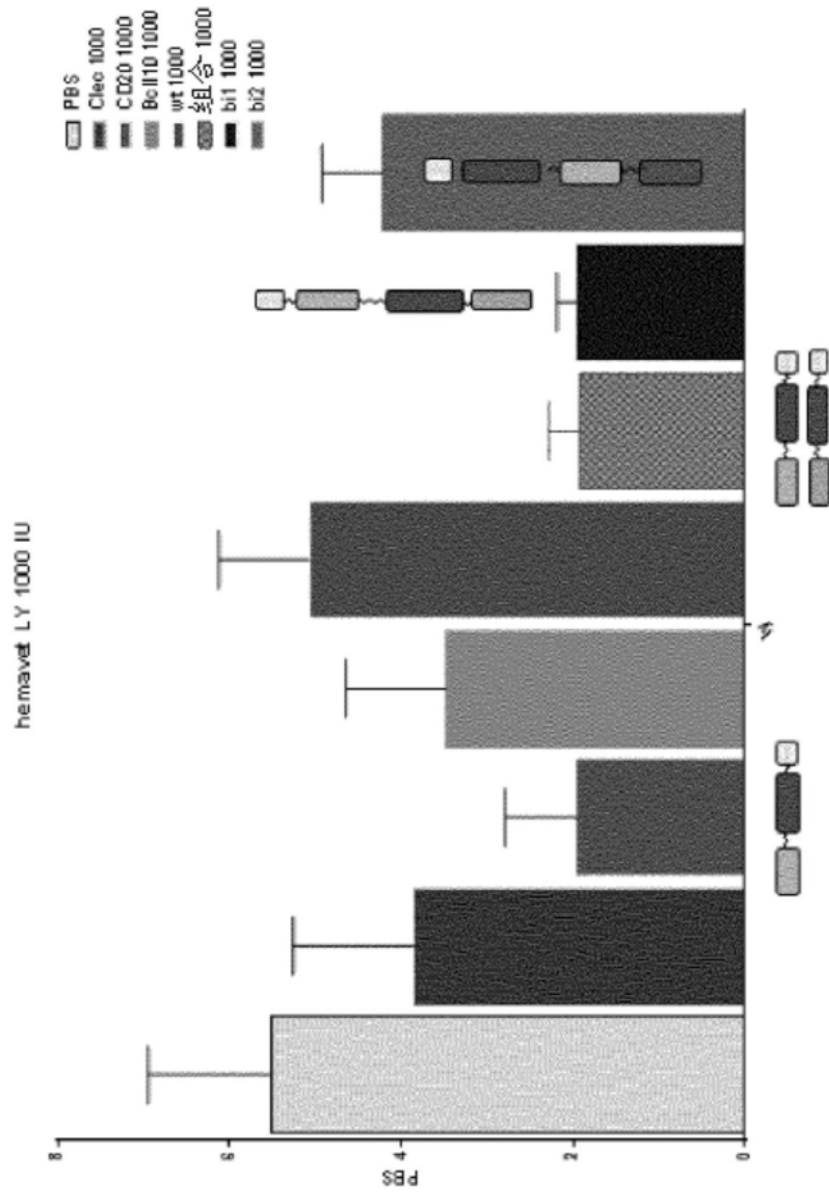
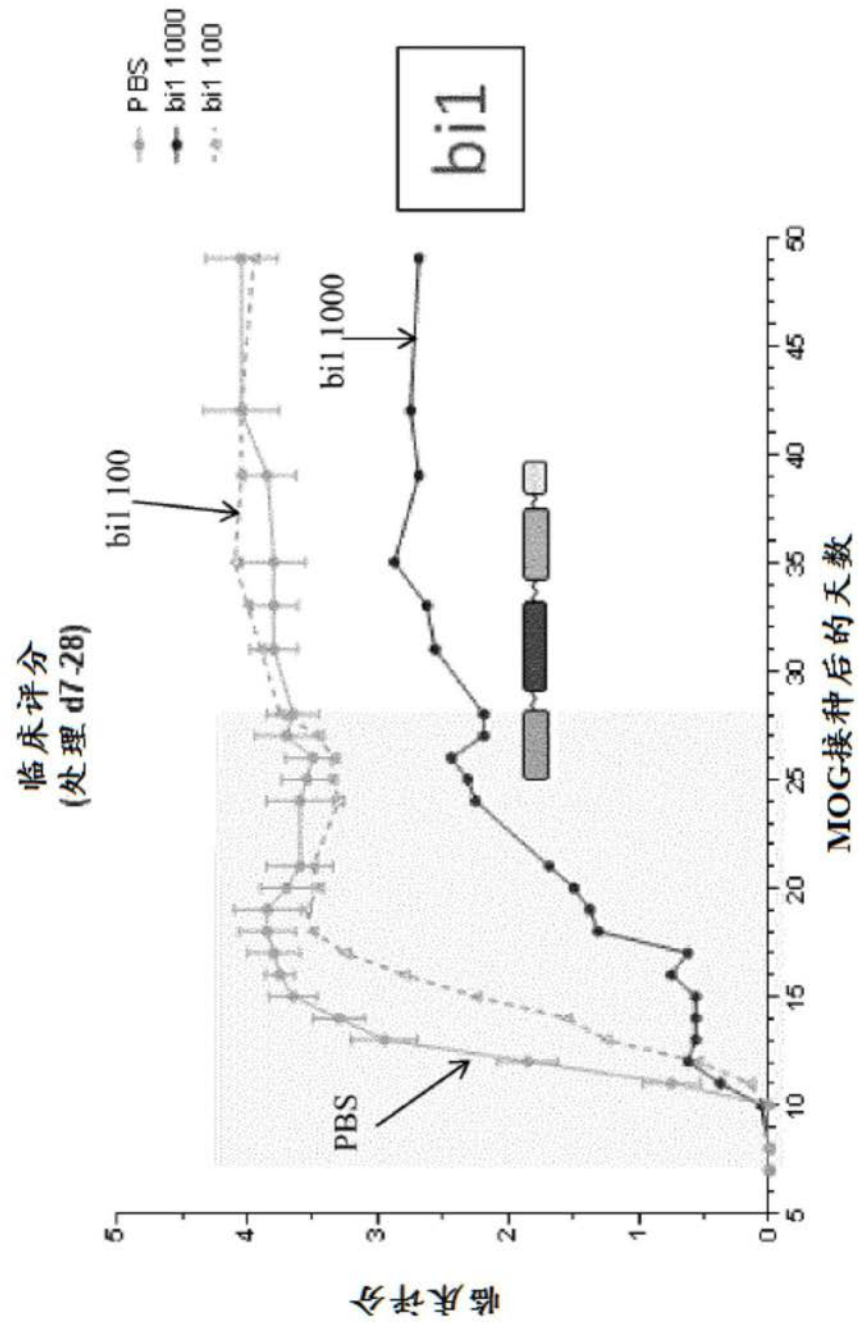


图11(续)



D.

图11(续)



E:

图11(续)

F.

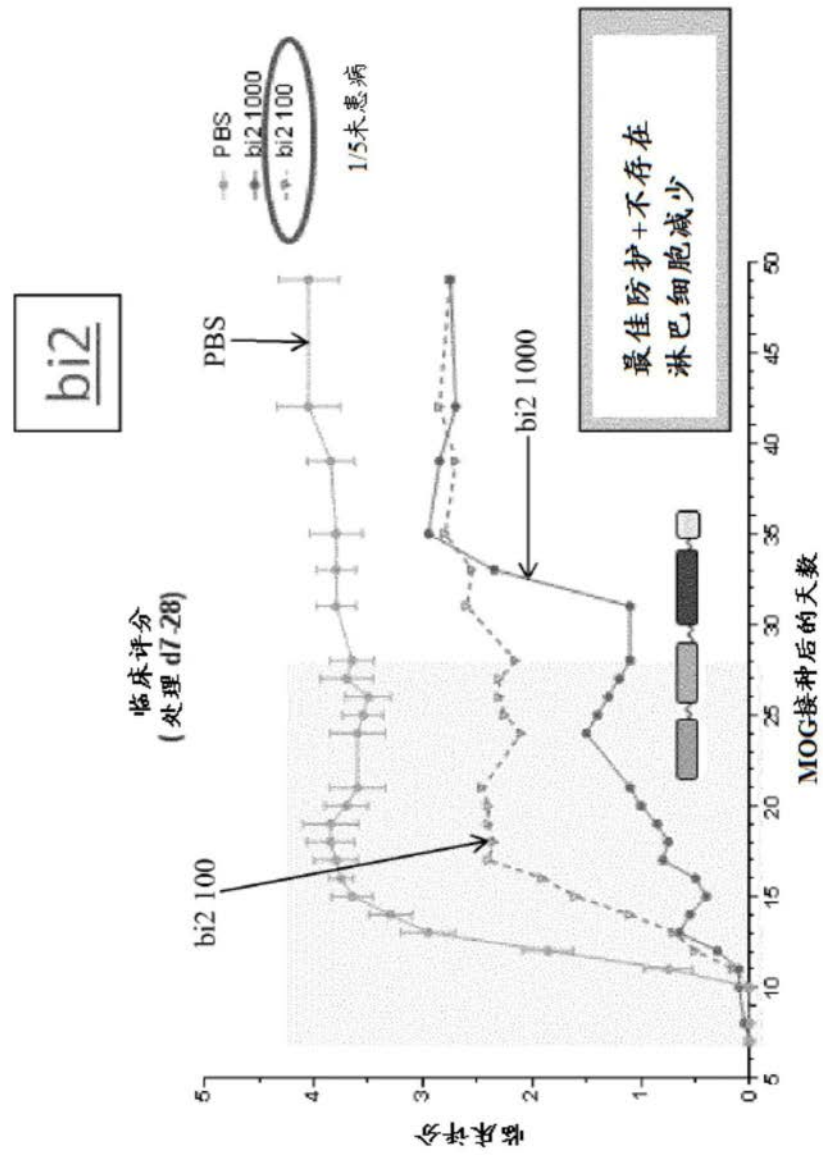


图11(续)

A.

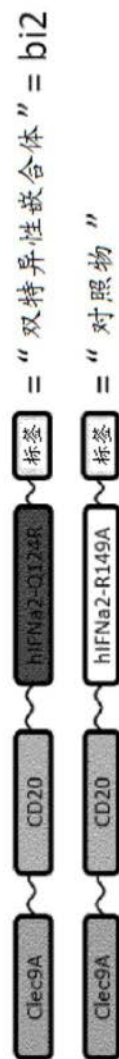
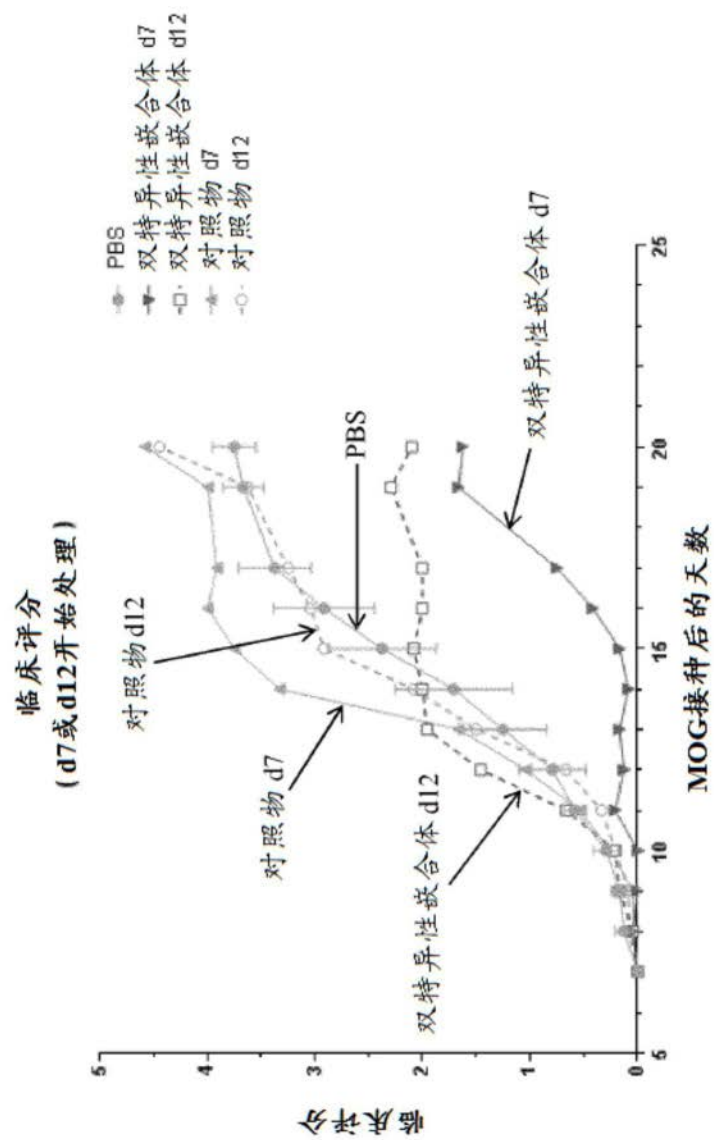


图12

B.

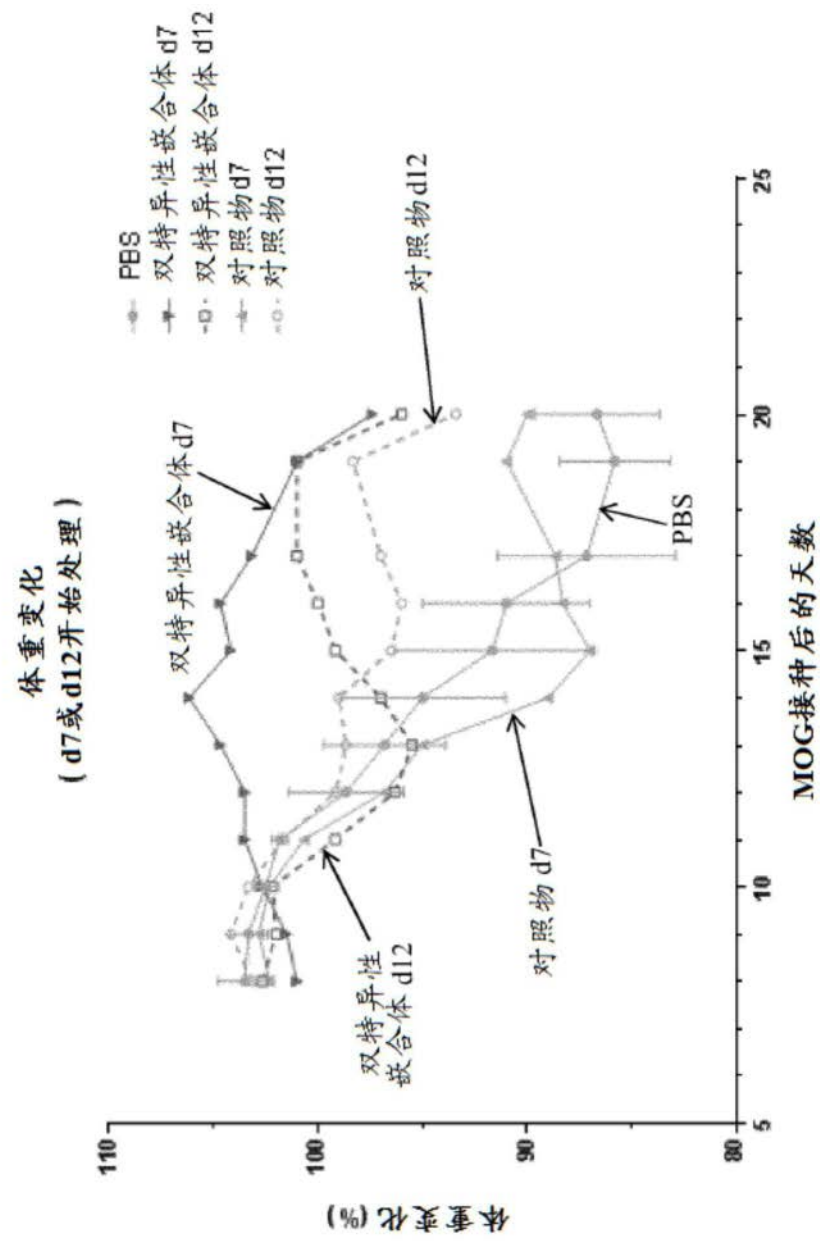


图12

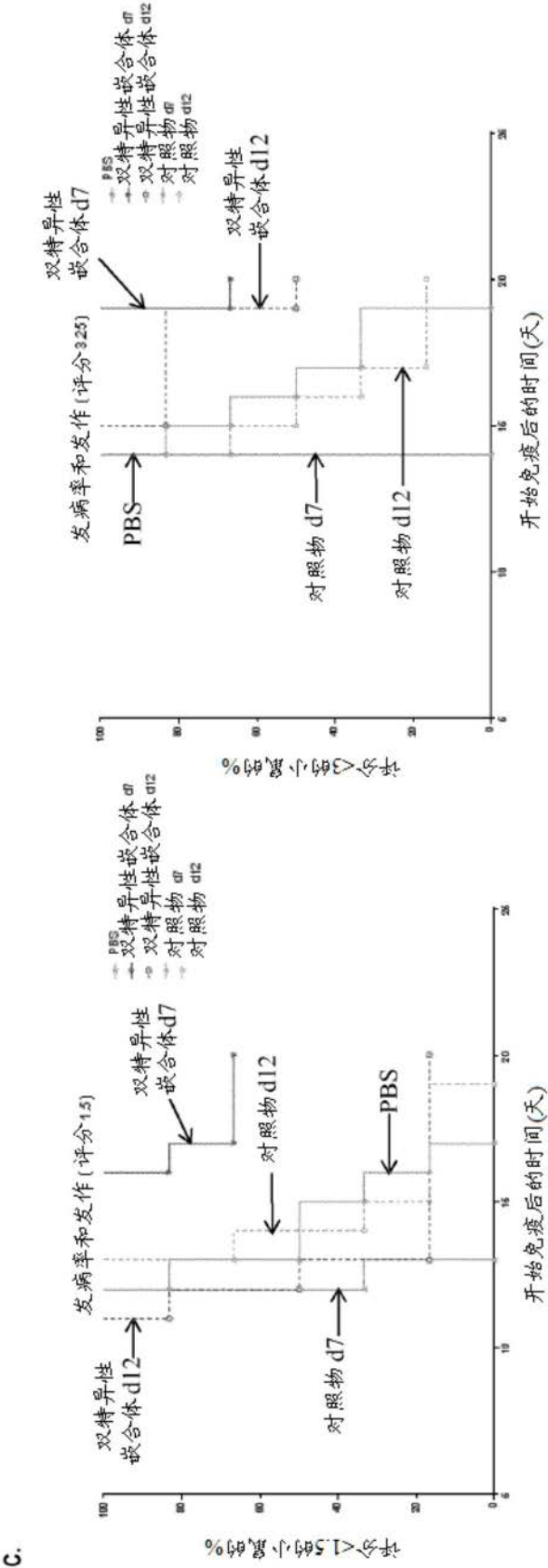


图12

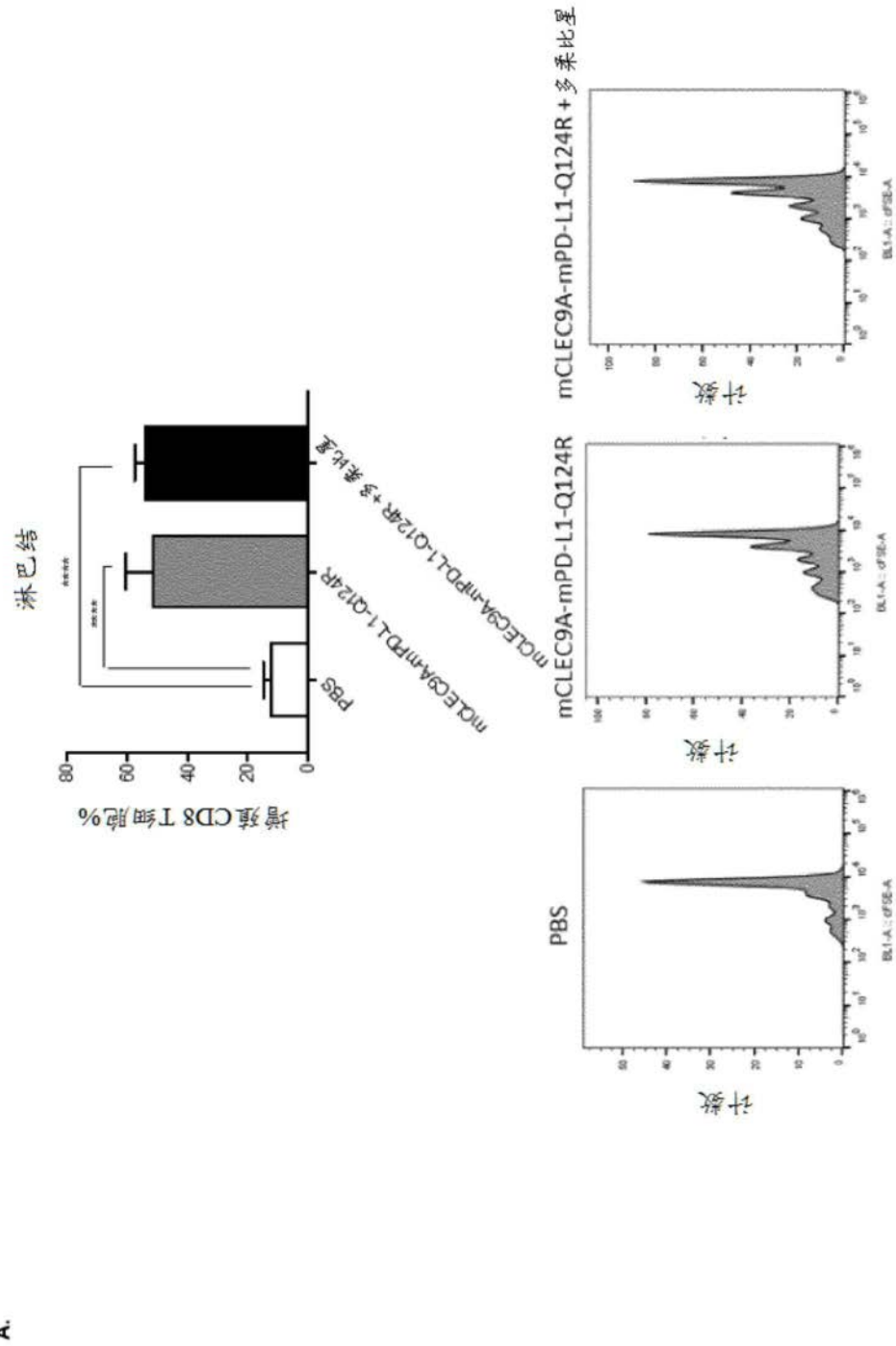


图13

B.

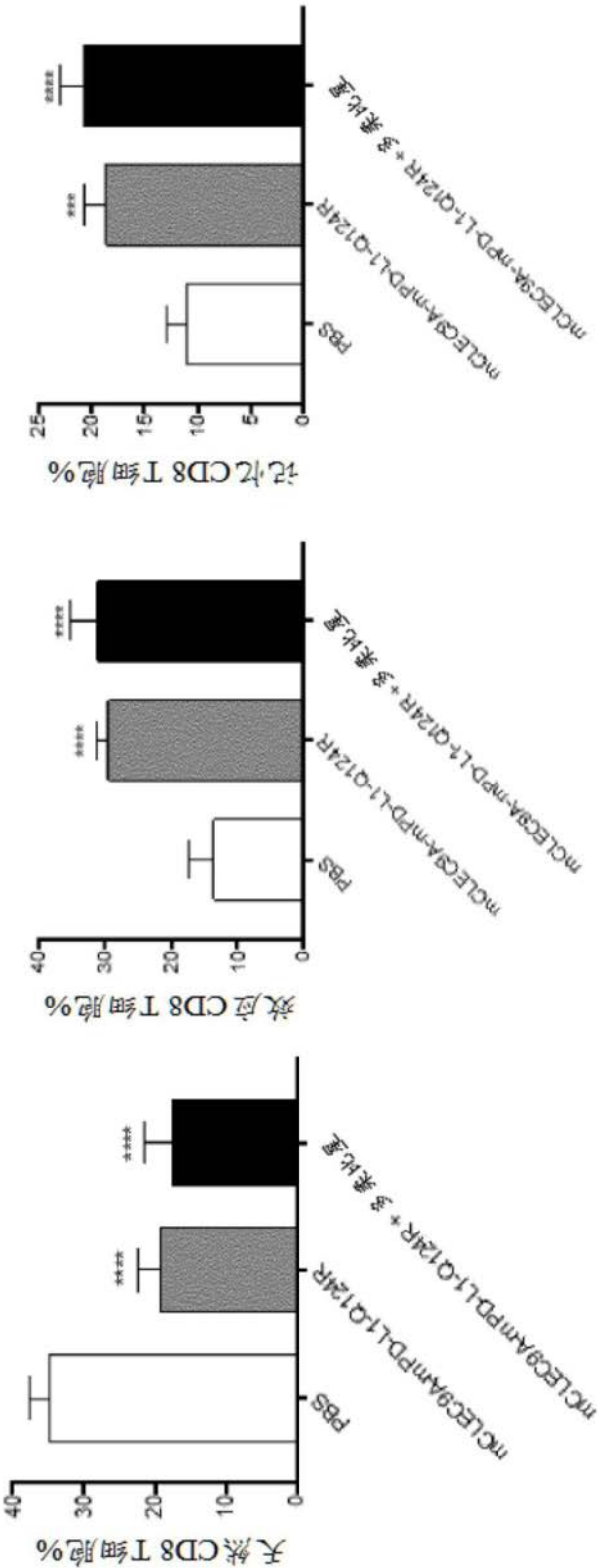


图13(续)

c.

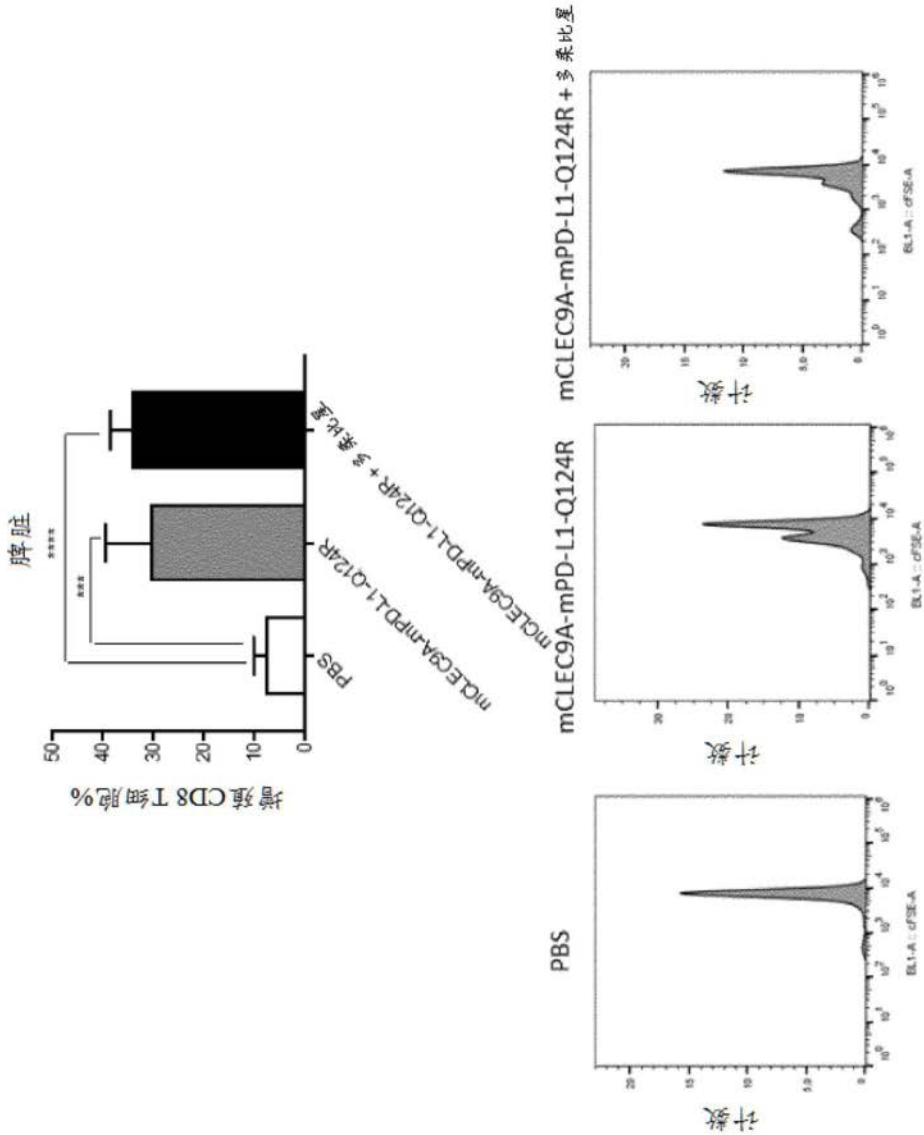


图13(续)

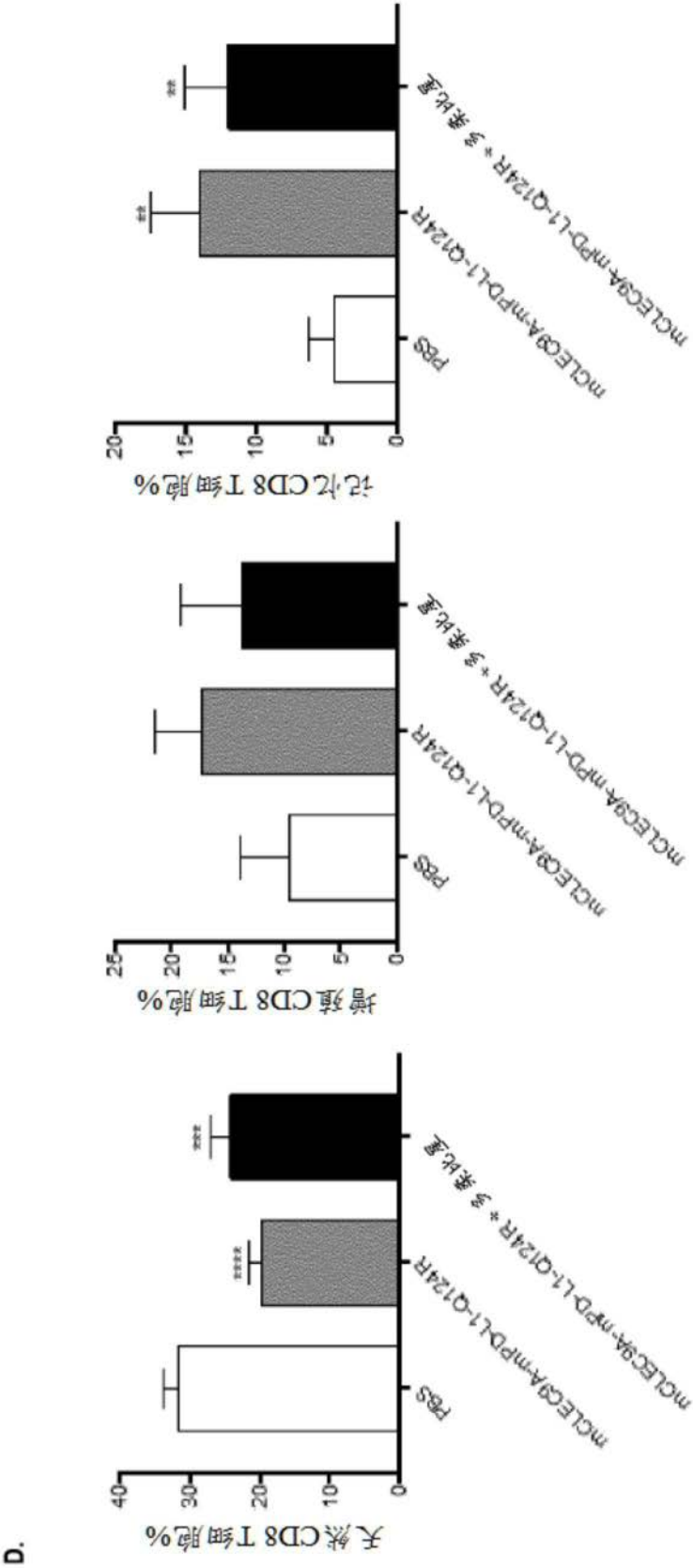


图13(续)

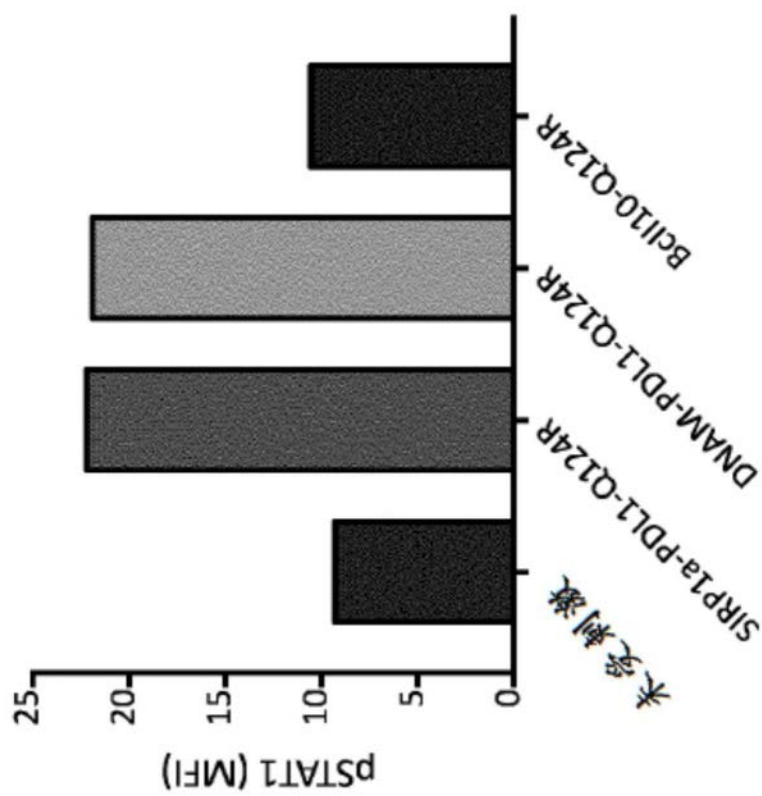


图14

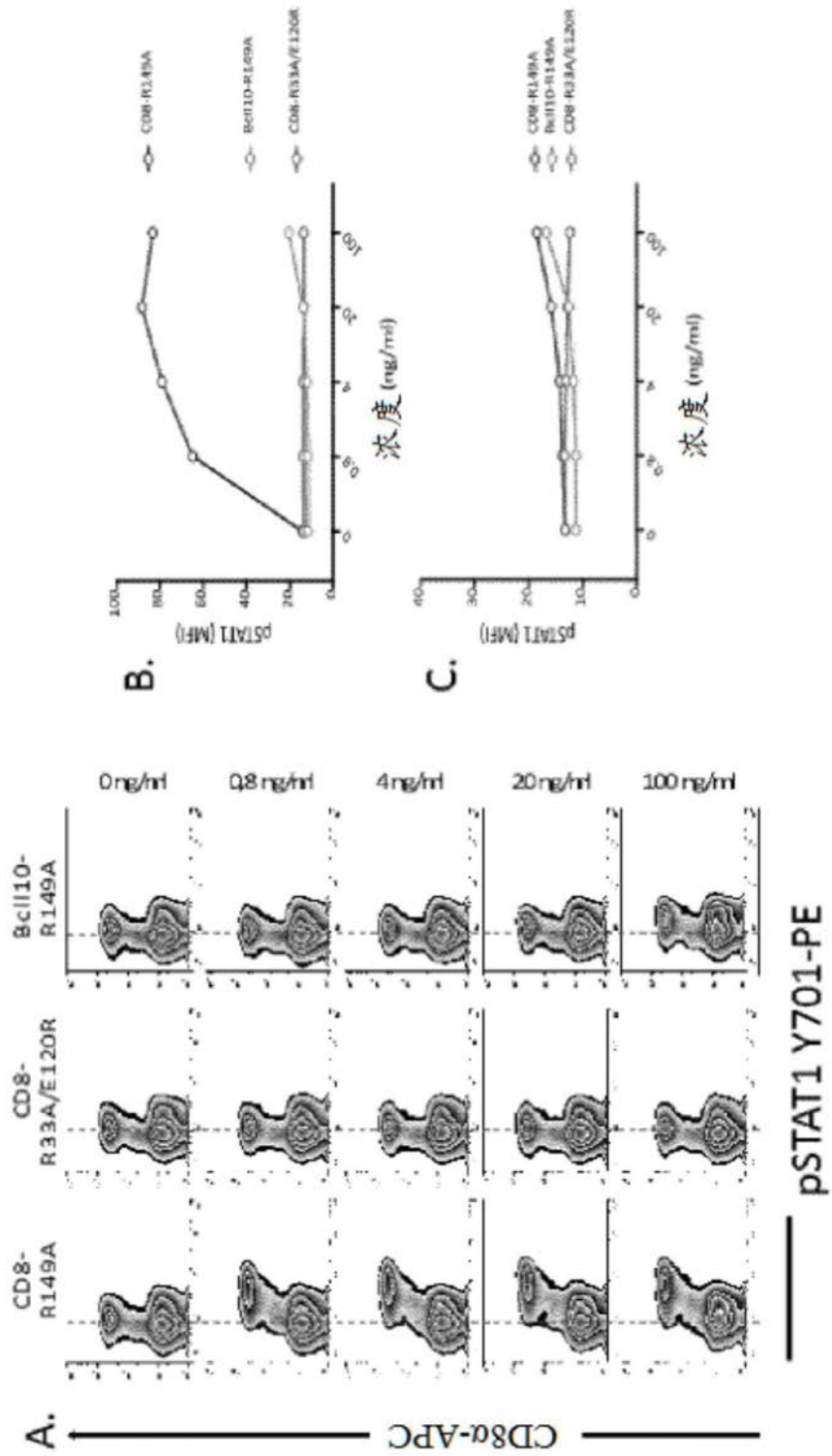


图15

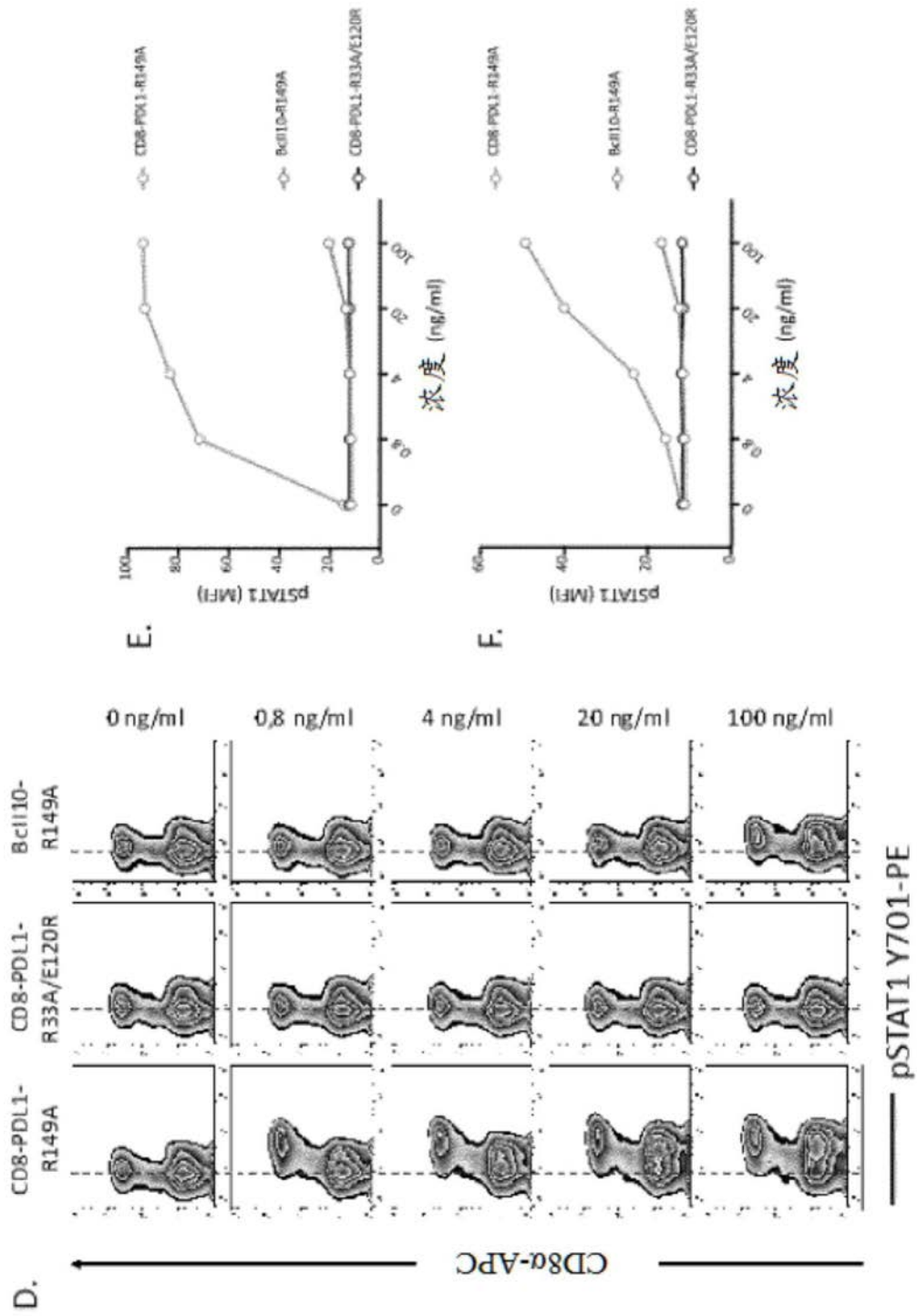


图15(续)

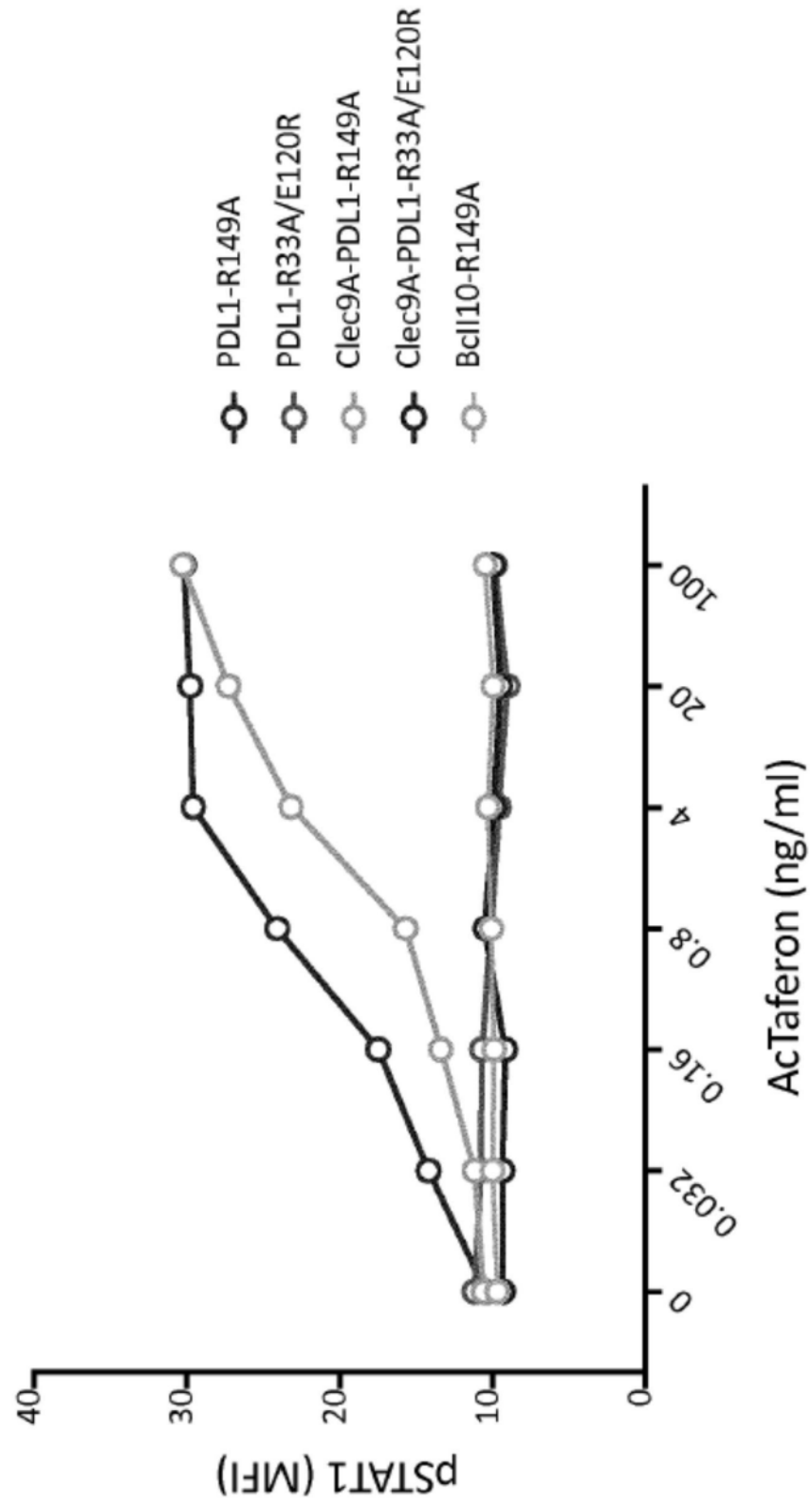


图16

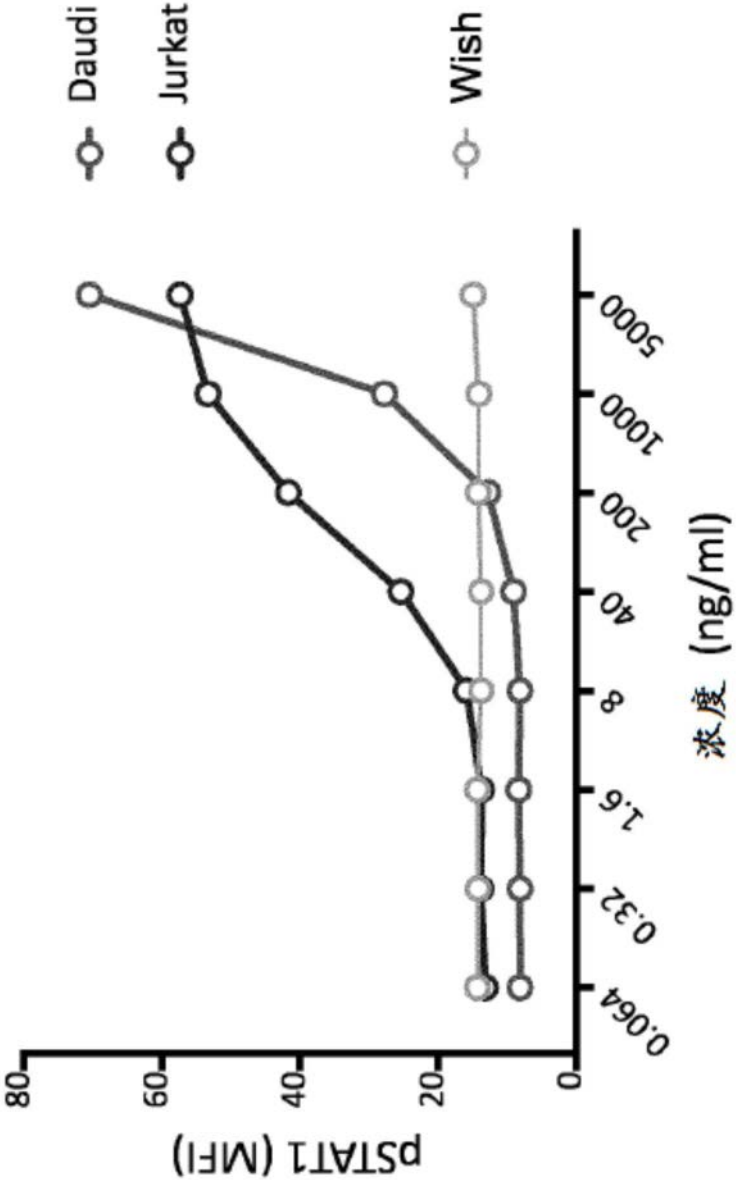


图17

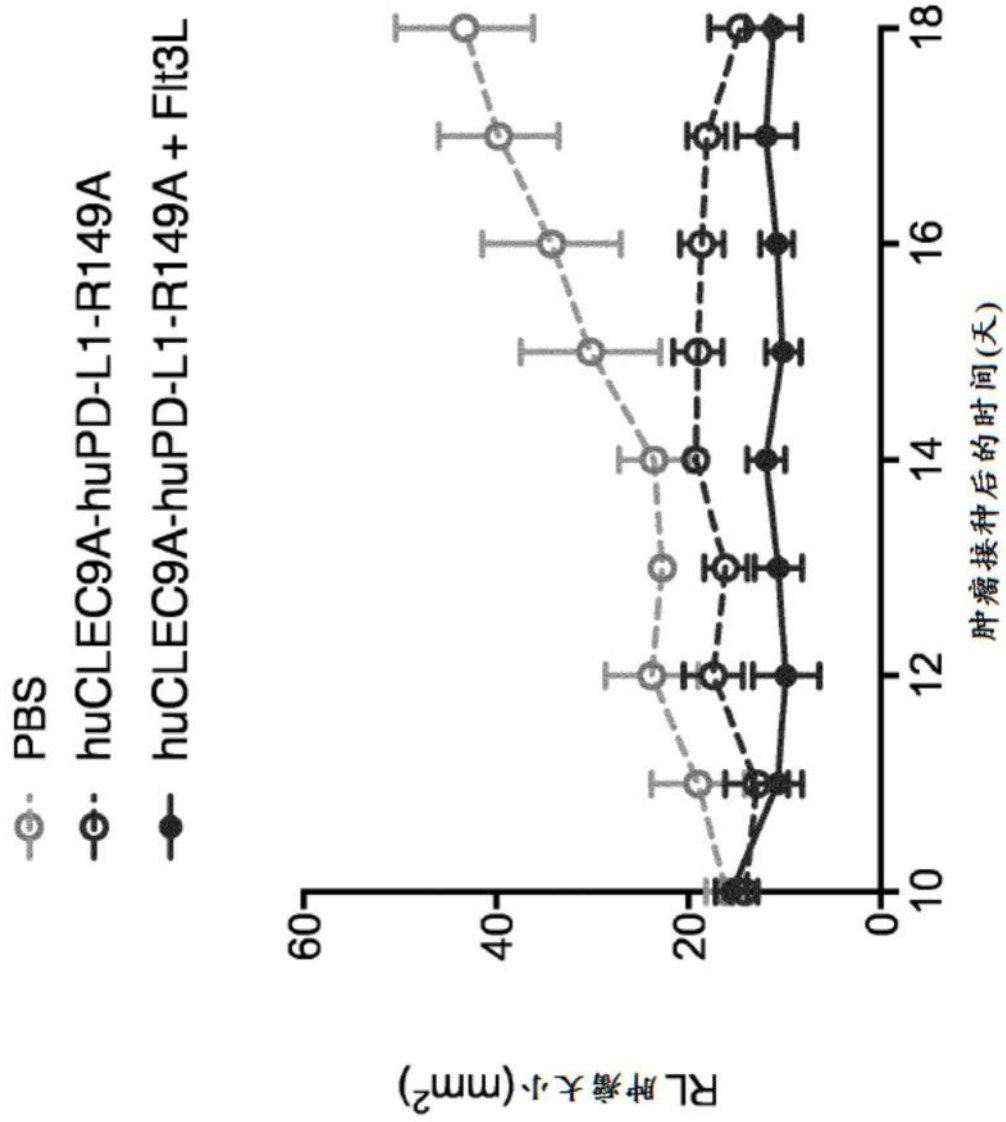


图18

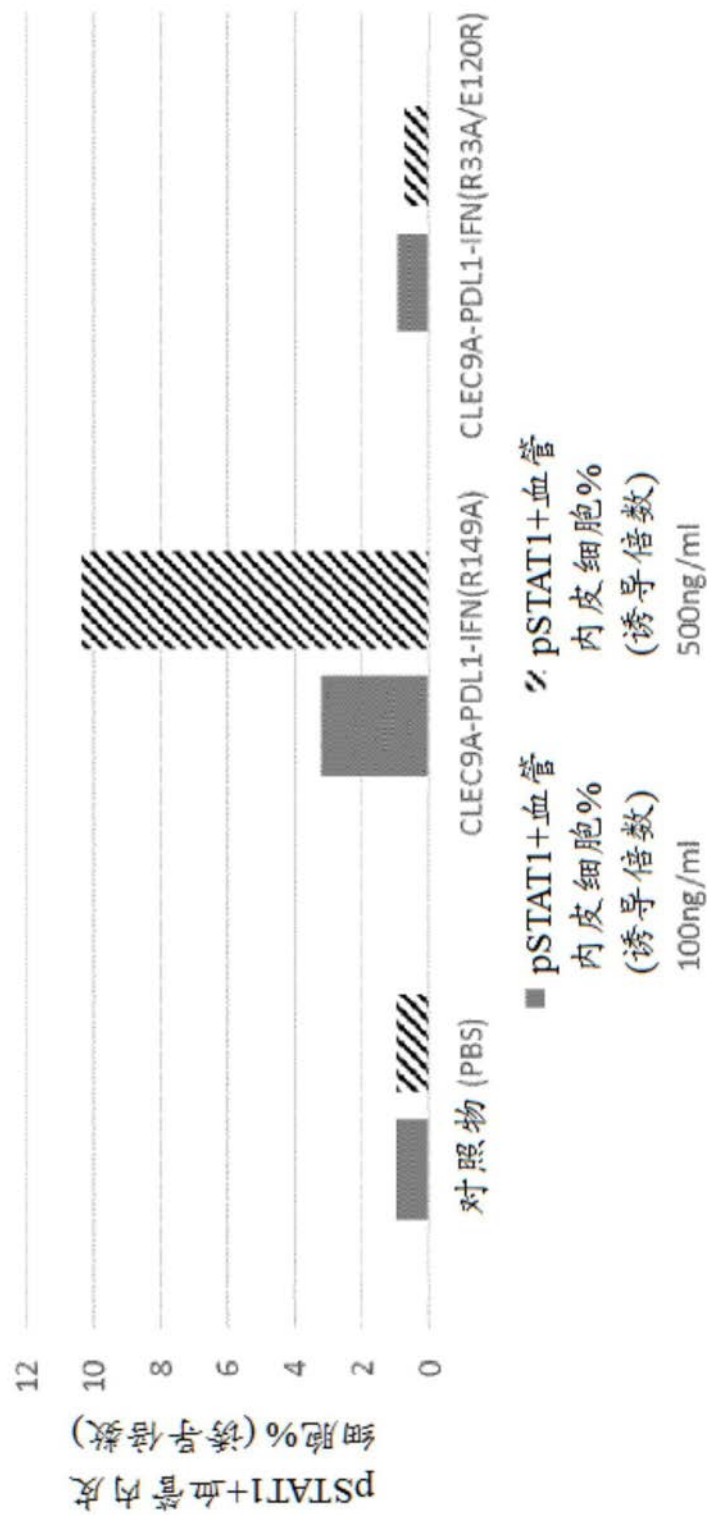


图19