



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109071632 B

(45) 授权公告日 2022.12.30

(21) 申请号 201780021480.1

(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 109071632 A

(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

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.09.29

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2017/052545 2017.02.06

(87) PCT国际申请的公布数据
WO2017/134302 EN 2017.08.10

(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

(72) 发明人 J·塔威尼尔 N·克雷

(74) 专利代理机构 北京市铸成律师事务所
11313

专利代理师 郝名悦 屈小春

(51) Int.Cl.

C07K 16/00 (2006.01)

C07K 16/24 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 103536917 A, 2014.01.29

CN 104470536 A, 2015.03.25

CN 104403004 A, 2015.03.11

CN 101868246 A, 2010.10.20

CN 101355965 A, 2009.01.28

CN 102775502 A, 2012.11.14

WO 2015018528 A1, 2015.02.12

Genevieve Garcin等. High efficiency cell-specific targeting of cytokine activity.《Nature Communications》.2014,第5卷(第3016期),第1-9页.

Laurence Zitvogel. Type I interferons in anticancer immunity.《Nature Reviews Immunology》.2015,第15卷(第7期),第405-414页.

(续)

审查员 周惠

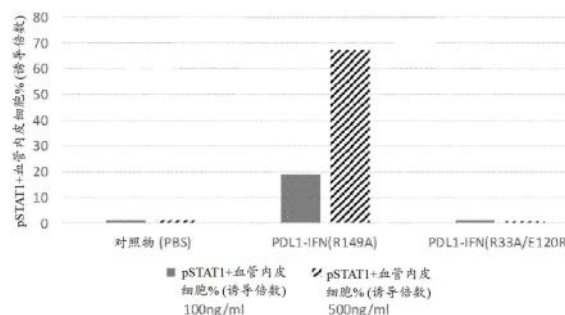
权利要求书1页 说明书59页
序列表123页 附图6页

(54) 发明名称

靶向性治疗剂及其用途

(57) 摘要

本发明部分地涉及得以用于各种免疫疗法中的嵌合蛋白质。具体来说,本发明提供了用于治疗诸多疾病如癌症的调节免疫系统的靶向性治疗剂。



[转续页]

[接上页]

(56) 对比文件

Tobias Bald等.Immune Cell-Poor Melanomas benefit from PD-1 blockade after targeted Type I IFN activation.《Cancer Discovery》.2014,第4卷(第6期),第674-687页.

Xuanming Yang等.Targeting the Tumor Microenvironment with Interferon- γ Bridges Innate and Adaptive Immune Responses.《Cancer Cell》.2014,第25卷(第1期),第37-48页.

Caiyun Xuan等.Targeted delivery of interferon- α via fusion to anti-CD20

results in potent antitumor activity against B-cell lymphoma.《Blood》.2010,第115卷(第14期),第2864-2871页.

Drew M Pardoll等.The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy.《Nature Reviews Cancer》.2012,第12卷(第4期),第252-264页.

Seigo Terawaki等.IFN- α Directly Promotes Programmed Cell Death-1 Transcription and Limits the Duration of T Cell-Mediated Immunity.《The Journal of Immunology》.2011,第186卷(第5期),第2771-2779页.

1. 一种嵌合蛋白质,所述嵌合蛋白质包含:

(a) 靶向部分,所述靶向部分由识别并结合至程序性细胞死亡蛋白1配体1 (PD-L1) 的识别结构域组成,其中所述靶向部分是只有重链的重组抗体 (VHH) 或单链抗体 (scFv),并且所述靶向部分的氨基酸序列是SEQ ID NO:158;和

(b) 修饰的信号传导剂,其由SEQ ID NO:179且突变为R149A的氨基酸序列的人干扰素 α 2 (IFN α 2) 组成;

其中突变的人IFN α 2与野生型人IFN α 2相比具有降低的亲合力或活性,并且其中所述突变的人IFN α 2的所述降低的亲合力或活性通过靶向部分而得以恢复。

2. 如权利要求1所述的嵌合蛋白质,其中所述靶向部分识别并结合PD-L1,但不在功能上调节其活性。

3. 如权利要求1所述的嵌合蛋白质,其中所述靶向部分识别并结合PD-L1并且在功能上调节其活性。

4. 一种药物组合物,其包括权利要求1-3中任一项所述的嵌合蛋白质和药学上可接受的赋形剂或载体。

靶向性治疗剂及其用途

[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] 本发明部分地涉及靶向性治疗剂及其用于治疗诸多疾病如癌症的用途。

[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-021PC_Sequence_listing，记录日期：2017年2月1日；文件大小：231KB)。

背景技术

[0006] 与常规癌症疗法如化疗和放射相反，免疫疗法提供了针对癌细胞的细胞特异性的优势。具体来说，免疫疗法通过诱导、增强或抑制患者自身的免疫应答而直接靶向癌细胞。因而，用于增强基于免疫的疗法的功效的方法可能具有临床益处。然而，尽管患者对靶向免疫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，但免疫疗法如检查点抑制疗法在绝大多数患者中仍然失败了。更进一步，许多免疫疗法伴有副作用，这些副作用使患者在治疗时的治疗窗口显著变窄并且使所述患者更易受其它疾病影响。

[0007] 因此，仍然需要能提供针对癌症的靶向性疗法，同时引起最低程度的副作用的改善的免疫治疗剂。

发明内容

[0008] 在一些方面，本发明涉及具有一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)。在各个实施方案中，所述靶向部分具有结合至选自程序性细胞死亡蛋白1(PD-1)、PD-1配体1(PD-L1；又名B7-H1和CD274)和PD-1配体2(PD-L2；又名B7-DC和CD273)的检查点蛋白的识别结构域。

[0009] 在各个实施方案中，所述嵌合蛋白质还包含修饰(例如突变)的信号传导剂(例如，免疫调节剂)。在各个实施方案中，所述修饰(例如突变)的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(例如野生型)的信号传导剂相比有所改善的安全性。

在各个实施方案中,所述修饰的信号传导剂选自白介素、干扰素和肿瘤坏死因子中的一种或多种。在一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂是人干扰素- $\alpha 2$ 。在另一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂是人TNF- α 。在另一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂是人IL-1 β 。

[0010] 在一些实施方案中,所述靶向部分和所述修饰(例如突变)的信号传导剂通过一个或多个接头连接。

[0011] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质得以用于治疗各种疾病或病症,如癌症、感染、免疫病症和自体免疫疾病,并且本发明涵盖各种治疗方法。

附图说明

[0012] 图1示出了C57BL/6小鼠经皮下接种(50 μ 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 μ g抗PD-L1VHH(120 μ l)或抗PD-L1VHH与人IFN α Q124R突变体的融合物进行病变周围治疗。曲线的顺序与标识治疗类型的图例相同(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-L1VHH与人IFN α Q124R突变体的融合物)。

[0013] 图2在分图A至G中示出了对应于图1的功效数据的安全性数据。在分图A中,示出了所有治疗类型的小鼠体重。在分图B至G中,所有数据都呈现为三个一组的直方图,从左至右为:PBS、抗PD-L1VHH和抗PD-L1VHH与人IFN α Q124R的融合物。示出了白细胞计数(“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”)和血红蛋白(“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)。

[0014] 图3示出了当在PD1/PD-L1平板结合测定中进行测试时对抗人PD-1VHH、抗人PD-L1VHH、抗小鼠PD-L1VHH或无关VHH进行连续稀释的影响。对一式三份测量的平均值 $\pm$ 标准偏差进行绘图。在10,000点,曲线从上到下为:抗小鼠PD-L1VHH、无关VHH、抗人PD-1VHH和抗人PD-L1VHH。

[0015] 图4示出了用连续稀释抗PD-L1/减毒IFN嵌合体刺激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。上面的曲线是抗人PD-L1VHH/人IFN R149A。

[0016] 图5示出了人树突状细胞pSTAT1信号传导测定。嵌合体研究是抗人PD-L1VHH/人IFN R149A和抗人PD-L1VHH/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⁺树突状细胞百分比的变化倍数(数据是一式三份数据集的平均值)。

具体实施方式

[0017] 本发明提供了具有携带治疗有益的突变的信号传导剂和使所述信号传导剂靶向需要治疗作用的部位(例如肿瘤细胞)或适于治疗作用的部位(例如免疫细胞)的靶向部分的嵌合蛋白质。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各种疾病中的用途。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信号传导剂相比实现了显

著减少的副作用。

[0018] 靶向部分

[0019] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有一个针对免疫检查点蛋白的靶向部分。在各个实施方案中,所述免疫检查点蛋白选自程序性细胞死亡蛋白1 (PD-1)、PD-1配体1 (PD-L1;又名B7-H1和CD274)和PD-1配体2 (PD-L2;又名B7-DC和CD273)。

[0020] 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。各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),并且各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。各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。

[0021] 在一些实施方案中,所述靶向部分包含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(proboby)、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);亲和性多聚体(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,其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。

[0022] 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(VHH)和两个恒定域(CH_2 和 CH_3)。VHH能以商标NANOBODIES购自市面。

[0023] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有一个针对PD-1的靶向部分。PD-1表达在来自许多不同的肿瘤类型的大部分肿瘤浸润淋巴细胞上。举例来说,PD-1高度表达于CD4⁺和CD8⁺T细胞上。PD-1还表达在其它活性非T淋巴细胞,包括B细胞和天然杀伤(NK)细胞上。在一些实施方案中,所述嵌合蛋白质包含针对PD-1的靶向部分和如本文所描述的包含一个或多个突变的修饰的IFN- α (例如,本文描述的人IFN- α 2突变)。在一些实施方案中,所述嵌合蛋白质包含:针对PD-1的靶向部分和如本文所描述的包含一个或多个突变的修饰的

TNF- α 。在一些实施方案中,所述嵌合蛋白质包含:针对PD-1的靶向部分和如本文所描述的包含一个或多个突变的修饰的IL-1 β 。

[0024] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有一个针对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抗体、抗体衍生物或形式、肽或多肽或者选择性地结合PD-1多肽的融合蛋白质。

[0025] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含抗PD-1抗体派姆单抗(pembrolizumab)(又名MK-3475、KEYTRUDA)或其片段。派姆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派姆单抗或其抗原结合片段包含有包含以下氨基酸序列的重链:

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNF
NEKFKNRVTLTTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTTVTVSS
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS

[0026] GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPAPEFLGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY
RVVSVLTVHLHQLDNLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG
NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK (SEQ ID NO: 1);

[0027] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链:

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLAAYLES
GVPARFSGSGSGTDFTLTISILEPEDFAVYYCQHSRDLPFTFGGGTKVEIKRTVAAPSVF
IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSL
STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 2)。

[0029] 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的人单株抗体公开于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有包含以下氨基酸序列的重链:

QVQLVESGGG VVQPGRSRLR DCKASGITFS NSGMHWVRQA PGKGLEWVAV IWDGSKRYY
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLF LQMNSLRAED TAVYYCATND DYWGQGTLLV VSSASTKGPS
VFPLAPCSRS TSESTAALGC LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS
VVTVPSSSLG TKTYTCNVDP KPSNTKVDKR VESKYGPCCP PCPAPEFLGG PSVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVDVDS QEDPEVQFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQFN STYRVVSVLT
VLHQLDNLNGK EYKCKVSNKG LPSSIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSQEE MTKNQVSLTC
LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSDGSFFLY SRLTVDKSRW QEGNVFSCSV
MHEALHNHYT QKSLSLGLK (SEQ ID NO: 3);

[0031] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链:

EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD ASNRATGIPA
RFSGSGSGTD FTLTISILEP EDFAVYYCQ SSNPRTFGQ GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP
SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT
LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC (SEQ ID NO: 4)。

[0033] 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单株抗体公开

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有包含选自US 2008/0025980的SEQ ID NO:15-18的氨基酸序列的轻链可变区:

[0034] US 2008/0025980的SEQ ID No:15 (SEQ ID NO:5):

[0035] EIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCSARSSVSIMHWYQQKPGKAPKLLIYRTSNLASGVPSR
FSGSGSGTDFTLTINSIQPEDFATYYCQQRSSFPLTFGGGTKLEIK;

[0036] US 2008/0025980的SEQ ID No:16 (SEQ ID NO:6):

[0037] EIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCSARSSVSIMHWFQQKPGKAPKLWIYRTSNLASGVPSR
FSGSGSGTDYTLTINSIQPEDFATYYCQQRSSFPLTFGGGTKLEIK;

[0038] US 2008/0025980的SEQ ID No:17 (SEQ ID NO:7):

[0039] EIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCSARSSVSIMHWFQQKPGKAPKLWIYRTSNLASGVPSR
FSGSGSGTDYCLTINSIQPEDFATYYCQQRSSFPLTFGGGTKLEIK;

[0040] US 2008/0025980的SEQ ID No:18 (SEQ ID NO:8):

[0041] EIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCSARSSVSIMHWFQQKPGKAPKLWIYRTSNLASGVPSR
FSGSGSGTSYCLTINSIQPEDFATYYCQQRSSFPLTFGGGTKLEIK;

[0042] 和/或包含选自US 2008/0025980的SEQ ID NO:20-24的氨基酸序列的重链:

[0043] US 2008/0025980的SEQ ID No:20 (SEQ ID NO:9):

[0044] QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYFSTNYGMNWVRQAPGQGLQWMGWINTDSGESTY
AEEFKGRFVFSLDTSVSTAYLQITSLTAEDTGMVFCYKVDALDYWGQGTLLVTVSS;

[0045] US 2008/0025980的SEQ ID No:21 (SEQ ID NO:10):

[0046] QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYFTNYGMNWVRQAPGQGLQWMGWINTDSGESTY
AEEFKGRFVFSLDTSVSTAYLQITSLTAEDTGMVFCYKVDALDYWGQGTLLVTVSS;

[0047] US 2008/0025980的SEQ ID No:22 (SEQ ID NO:11):

[0048] QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYFTNYGMNWVRQAPGQGLQWMGWINTDSGESTY
AEEFKGRFVFSLDTSVNTAYLQITSLTAEDTGMVFCVRVGYDALDYWGQGTLLVTVSS;

[0049] US 2008/0025980的SEQ ID No:23 (SEQ ID NO:12):

[0050] QIQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYFTNYGMNWVRQAPGQGLQWMGWINTDSGESTY
AEEFKGRFVFSLDTSVNTAYLQITSLTAEDTGMVFCVRVGYDALDYWGQGTLLVTVSS;

[0051] US 2008/0025980的SEQ ID No:24 (SEQ ID NO:13):

[0052] QIQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYFTNYGMNWVQAPGQGLKWMGWINTDSGESTY
AEEFKGRFAFSLDTSVNTAYLQITSLNAEDTGMVFCVRVGYDALDYWGQGTLLVTVSS。

[0053] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含有包含US 2008/0025980的SEQ ID NO:18的轻链和包含US 2008/0025980的SEQ ID NO:22的重链。

[0054] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含AMP-514(又名MEDI-0680)。

[0055] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含WO2010/027827和WO 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WO2010/027827的SEQ ID NO:4的靶向结构域:

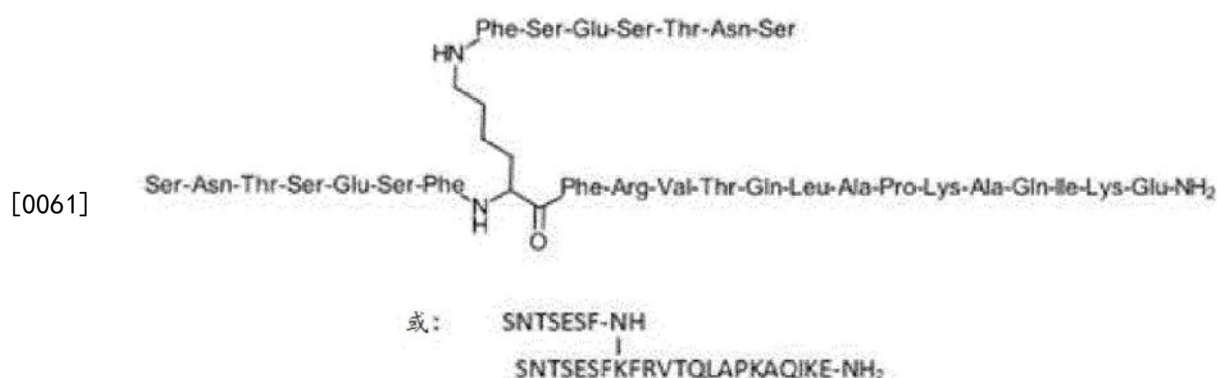
[0056] LFTVTVPKELYIIIEHGSNVTLECNFDTGSHVNLGAIASLQKVENDTSPHRERATLLEEQ
LPLGKASFHIPQVQVRDEGQYQCIIYGVAWDYKYLTLKVKASYRKINTHILKVPETDEV
ELTCQATGYPLAEVSWPNVSVFANTSHSRTEGLYQVTSVLRLLKPPPGRNFSVFWNTHV
RELTLASIDLQSQMEPRTHPTWLLHIFIFFCIIAFIFFIATVIALRKQLCQKLYSSKDTTK
RPVTTTKREVNSAI (SEQ ID NO: 14)

[0057] 和/或包含W02010/027827的SEQ ID NO:83的B7-DC融合蛋白:

MIFLLMLSLQLHQLAALFTVTVPKELYIIIEHGSNVTLECNFDTGSHVNLGAIASLQ
KVENDTSPHRERATLLEEQLPLGKASFHIPQVQVRDEGQYQCIIYGVAWDYKYLTCLKV
ASYRKINTHILKVPETDEVELTCQATGYPLAEVSWPNVSVANTSHSRTPEGLYQVTSVL
RLKPPPGRNFSCVFWNTHVRELTLASIDLQSQMEPRTHPTWEPKSCDKTHTCPPCPAPEL
[0058] LGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSVSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 15)

[0059] 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以下序列的AUNP 12(即,US 2011/0318373的化合物8或SEQ ID NO:49):

[0060] SNTSESEFK (SNTSESF) FRVTQLAPKAQIKE-NH₂ (SEQ ID NO: 16)



[0062] 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有包含以下氨基酸序列的重链可变区:

EVQLQQSGPV LVKPGASVKM SCKASGYTFT DYYMNWVKQS HGKSLEWIGN
[0063] INPYNGGTTY NQKFKGKATL TVDKSSRTAY MEINSLTSED SAVYYCARGR
IYDGSLDYWG QGTALT VSS (SEQ ID NO: 17);

[0064] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区:

DIQMTQFPSS LCASQGGKVT VTCKASQDIN NYMAWYQHQP GKGPRLLIHY
[0065] TSTLLSGIPS RFGSGSGRD YSFSISNLEP EDIATYYCLQ YDNLWTFGGG
TKLEIK (SEQ ID NO: 18)。

[0066] 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有包含以下氨基酸序列的重链可变区:

QVQLQQSGAE LAKPGASVRL SCKASGYTFT NYWMHWVKQR PGQGLEWIGH
[0067] INPSSGFTTY NQNFKD KATL TADKSSNTAY MQLSSLTYED SAVYFCARED
YVDVYWGQGT TLT VSS (SEQ ID NO: 19);

[0068] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区:

DIVMTQSQKF MSTSVGDRVS VTCKASQSVD TNVAWYQQKP GQSPKALIFS
[0069] ASYRYSGVPD RFTGSGSGTD FTLTINSVQS EDLA EYFCQQ YNSYPYTFGS
GTKLEIK (SEQ ID NO: 20)。

[0070] 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有包含以下氨基酸序列的重链可变区:

[0071] EVQLVESGGG LVKPGGSLKL SCAASGFTFS DYGMHWVRQA PEKGLEWVAY
ISSGSYTIYY TDTVKGRFTI SRDNAKNTLF LQMTSLRSED TAMYYCARRG
YGSFYEYYFD YWGQGTTLTV SS (SEQ ID NO: 21);

[0072] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区:

[0073] QIVLTQSPAL MSASPGEKVT MTCASSSVS YMYWYQKPR SSPKPWIYLT
SNLASGVPAR FSGSGSGTSY SLTISSMEAE DAATYYCQW SSNPFTFGSG
TKLEIK (SEQ ID NO: 22)。

[0074] 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:

[0075] US 8,907,065的SEQ ID NO:347 (SEQ ID NO:23):

[0076] EVQLVESGGGLVQAGKSLRLSCAASGSIFS IHAMGWFRQAPGKEREFVAA
ITWSSGGITYYEDSVKGRFTISRDNANTVYLQMNSLKPEDTAIYYCAADR
AESSWYDYWGQGTQVTVSS;

[0077] US 8,907,065的SEQ ID NO:348 (SEQ ID NO:24):

[0078] EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIASIHAMGWFRQAPGKEREFVAV
ITWSSGGITYYADSVKGRFTISRDNANTVYLQMNSLKPEDTAIYYCAGDK
HQSSWYDYWGQGTQVTVSS;

[0079] US 8,907,065的SEQ ID NO:349 (SEQ ID NO:25):

[0080] EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSISSIHAMGWFRQAPGKEREFVAA
ITWSSGGITYYADSLKGRFTISRDNANTGYLQMNSLKPEDTAIYYCAADR
AQSSWYDYWGQGTQVTVSS;

[0081] US 8,907,065的SEQ ID NO:350 (SEQ ID NO:26):

[0082] EVQLVESGGGLVQAGGSLGLSCAASGSIFSINAMAWFRQAPGKEREFVAL
ISWSSGGSTYYEDSVKGRFTISRDNANTVYLQMNSLKPEDTAIYYCAADR
VDSNWYDYWGQGTQVTVSS;

[0083] US 8,907,065的SEQ ID NO:351 (SEQ ID NO:27):

[0084] EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRAFS SGTMGWFRRAPGKEREFVA
SIPWSSGGRIYYADSVKGRFTISRDNAQNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAVK
ERSTGWDFASWGQCTQVTVSS。

[0085] 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者,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有包含选自US2011/0271358的SEQ ID NO:25-29的氨基酸序列的重链:

[0086] US2011/0271358的SEQ ID No:25 (SEQ ID NO:28):

[0087] QVQLVQSGAELKQPGASVKMSCKASGYSFTSSWIHWVKQAPGQGLEWIGYIYPSTGFTEY
NQKFKDRATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDSAVYYCARWRDSSGYHAMDYWGQGTSTVTS
S;

- [0088] US2011/0271358的SEQ ID No:26 (SEQ ID NO:29) :
QVQLVQSGAEVKQPGASVKMSCKASGYSTSSWIHWVKQAPGQGLEWIGYIYPSTGFTEY
- [0089] NQKFKDRATLTADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYY3/d10CARWRDSSGYHAMDYWGQGTSTVTS
S ;
- [0090] US2011/0271358的SEQ ID No:27 (SEQ ID NO:30) :
QVQLVQSGHEVKQPGASVKMSCKASGYSTSSWIHWVKQAPGQGLEWIGYIYPSTGFTEY
- [0091] NQKFKDRATLTADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARWRDSSGYHAMDYWGQGTSTVTS
S ;
- [0092] US2011/0271358的SEQ ID No:28 (SEQ ID NO:31) :
QVQLVQSGHEVKQPGASVKMSCKASGYSTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGYIYPSTGFTEY
- [0093] NQKFKDRATLTADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARWRDSSGYHAMDYWGQGTSTVTS
S ;
- [0094] US2011/0271358的SEQ ID No:29 (SEQ ID NO:32) :
QVQLVQSGHEVKQPGASVKVSKASGYSTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGYIYPSTGFTEY
- [0095] NQKFKDRATITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARWRDSSGYHAMDYWGQGTSTVTS
S ;
- [0096] 和/或包含选自US2011/0271358的SEQ ID NO:30-33的氨基酸序列的轻链:
- [0097] US2011/0271358的SEQ ID No:30 (SEQ ID NO:33) :
DIVLTQSPASLTLSLSPGQRLTISCRASQSVSTSGYSYMHWYQQKPDQSPKLLIKFGSNLES
- [0098] GIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEEDFATYYCQHSWEIPTYTFGQGTKLEIK ;
- [0099] US2011/0271358的SEQ ID No:31 (SEQ ID NO:34) :
DIVLTQSPATLSLSPGQRLTISCRASQSVSTSGYSYMHWYQQKPDQSPKLLIKFGSNLES
- [0100] GIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFATYYCQHSWEIPTYTFGQGTKLEIK ;
- [0101] US2011/0271358的SEQ ID No:32 (SEQ ID NO:35) :
EIVLTQSPATLSLSPGQRLTISCRASQSVSTSGYSYMHWYQQKPDQSPKLLIKFGSNLES
- [0102] GIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFATYYCQHSWEIPTYTFGQGTKLEIK ;
- [0103] US2011/0271358的SEQ ID No:33 (SEQ ID NO:36) :
DIVLTQSPATLSLSPGQRLTISCRASQSVSTSGYSYMHWYQQKPDQSPKLLIKFGSNLES
- [0104] GIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQHSWEIPTYTFGQGTKLEIK .
- [0105] 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.) 的针对PD-1的抗体或其抗体片段。
- [0106] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有一个针对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,所述嵌合蛋白质包括选择性地结合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。
- [0107] 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和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
段包含有包含以下氨基酸序列的重链:

[0108] EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS RYWMSWVRQA PGKGLEWVAN
IKQDGSEKYY VDSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCAREG
GWFGELAFDY WGQGTSLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ
TYICNVNHKP SNTKVDKRV E PKSCDKTHTC PPCPAPEFEG GPSVFLFPPK
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPASIEKTI SKAKGQPREP
QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFIYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTTP
VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG
K (SEQ ID NO: 37);

[0109] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链:

[0110] EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQRV S SYLAWYQQK PGQAPRLLIY
DASSRATGIP DRFSGSGSGT DFTLTISRLE PEDFAVYYCQ QYGS LPWTFG
QGTVKEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK
VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSTL TLSKADYEK KVIACEVTHQ
GLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO: 38)。

[0111] 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有包含选自W0/2016/06272的SEQ ID NO:4的氨基酸序列的重链可变区:

[0112] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYY
VDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGWFGEAFDYWGQGTSLVTVS
S (SEQ ID NO: 39);

[0113] 和/或包含W0/2016/06272的SEQ ID NO:3的氨基酸序列的轻链可变区:

[0114] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRATGIP
DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYGS LPWTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 40)

[0115] 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有包含以下氨基酸序列的重链:

[0116] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRF
TISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTSLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY
SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 41);

[0117] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链:

[0118] DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSG
TDFTLTISLQPEDFATYYCQYLYHPATFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 42)。

[0119] 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有包含以下氨基酸序列的重链:

[0120] EVQLLES GGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYIMMWVRQA PGKGLEWVSS
IYPSGGITFY ADTVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARIK
LGTVTTVDYW GQGT LVT VSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT
YICNVN HKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP
KDTLMIS RTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ
VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV
LDS DGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK
(SEQ ID NO: 43);

[0121] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链:

[0122] QSALTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG GYNYVSWYQQ HPGKAPKLMI
YDVSNRPSGV SNRFSGSKSG NTASLTISGL QAED EADYYC SSYTSSSTRV
FGTGTKVTVL GQPKANPTVT LFPPSSEELQ ANKATLVCLI SDFYPGAVTV
AWKADGSPVK AGVETTKPSK QSNNKYAASS YLSLTPEQWK SHRSYSCQVT
HEGSTVEKTV APTECS (SEQ ID NO: 44)。

[0123] 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有包含以下氨基酸序列的重链可变区:

[0124] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKTSGDTFSTY AISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGKAHY
AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYFCARKFHFVSGSPFGMDVWGQGT VTVSS (SEQ ID NO: 45);

[0125] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区:

[0126] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPA
RFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQRSNWPRTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 46)。

[0127] 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有包含以下氨基酸序列的重链可变区:

[0128] QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTDYGFSWVRQAPGQGLEWMGWITAYNGNTNY
AQKLQGRVTMTTDTSTSTVYME LRLSRDDTAVYYCARDYFYGMDVWGQGT VTVTVSS (SEQ ID NO: 47);

[0129] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区:

[0130] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLVWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPA
RFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQRSNWPRTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 48)。

[0131] 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有包含以下氨基酸序列的重链可变区:

[0132] QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTSYDVHWVRQAPGQRLEWMGWLHADTGITKF
SQKFQGRVTITRDTASTAYMELSSLRSED TAVYYCARERIQLWFDYWGQGT LVT VSS (SEQ ID NO: 49);

[0133] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区：

[0134] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 50)。

[0135] 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有包含以下氨基酸序列的重链可变区：

[0136] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKVSGGIFSTYAINWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANH
AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDFAVYYCARDQGIAAALFDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 51);

[0137] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区：

[0138] EIVLTQSPGTLTLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP
DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 52)。

[0139] 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有包含以下氨基酸序列的重链可变区：

[0140] EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAVSGFTFDDYVHWVRQAPGKGLEWVSGISGNSGNIGY
ADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAVPFDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 53);

[0141] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区：

[0142] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 54)。

[0143] 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有包含以下氨基酸序列的重链可变区：

[0144] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKTSGDTFSSYAIWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGRAHY
AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDFAVYFCARKFHFVSGSPFGMDVWGQGTTVT
VSS (SEQ ID NO: 55);

[0145] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区：

[0146] EIVLTQSPATLTLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPA
RFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQRSNWPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 56)。

[0147] 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有包含以下氨基酸序列的重链可变区：

[0148] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKTSGGTFSSYAIWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGKAHY
AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSSLRSEDFAVYYCARKYDYVSGSPFGMDVWGQGTTVT
VSS (SEQ ID NO: 57);

[0149] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区：

[0150] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRTGIPA
RFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQRSNWPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 58)。

[0151] 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有包含以下氨基酸序列的重链可变区:

[0152] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAINWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGSANY
AQKFQDRVTITADESTSAAYMELSSLRSEDTAVYYCARDSSGWSRYMDVWGQGTTVTVS
S (SEQ ID NO: 59);

[0153] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区:

[0154] EIVLTQSPGTLTLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP
DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 60)。

[0155] 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有包含以下氨基酸序列的重链可变区:

[0156] QVQLVQSGAEVKEPGSSVKVSCKASGGTFNSYAIWVRQAPGQGLEWMGGIIPFLFGIAHY
AQKFQGRVTITADESTNTAYMDLSSLRSEDTAVYYCARKYSYVSGSPFGMDVWGQGTTVT
VSS (SEQ ID NO: 61);

[0157] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区:

[0158] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRTGIPA
RFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQRSNWPTFGQGTREIK (SEQ ID NO: 62)。

[0159] 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有包含以下氨基酸序列的重链可变区:

[0160] EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGITFDDYGMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNRGRIEY
ADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKGRFRYFDWFLDYWGQGLTLTVS
S (SEQ ID NO: 63);

[0161] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区:

[0162] AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESQVPS
RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQFNSYPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO: 64)。

[0163] 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有包含以下氨基酸序列的重链可变区:

[0164] EVKLQESGPS LVKPSQTLST TCSVTGYSIT SDYWNWIRKF PGNKLEYVGY
ISYTGSTYYN PSLKSRISIT RDTSKNQYYL QLNSVTSEDT ATYYCARYGG
WLSPFDYWGQ GTTLTVSS (SEQ ID NO: 65);

[0165] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区:

[0166] DIVMTQSHKL MSTSVGDRVS ITCKASQDVG TAVAWYQQKP GQSPKLLIYW
ASTRHTGVPD RFTGSGSGTD FTLTISNVQS EDLADYFCQQ DSSYPLTFGA
GTKVELK (SEQ ID NO: 66)。

[0167] 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有包含以下氨基酸序列的重链可变区:

[0168] EVQLQESGPG LVAPSQSLSI TCTVSGFSLT TYSINWIRQP PGKGLEWLGV
MWAGGGTNSN SVLKSRLLIS KDNSKSQVFL KMNSLQTDDT ARYYCARYYG
NSPYAIDYW GQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 67);

[0169] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区:

[0170] DIVTTQSHKL MSTSVGDRVS ITCKASQDVG TAVAWYQQKP GQSPKLLIYW
ASTRHTGVDP RFTGSGSGTD FTLTISNVQS EDLADYFCQQ DSSYPLTFGA
GTKVELK (SEQ ID NO: 68)。

[0171] 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有包含以下氨基酸序列的重链可变区:

[0172] EVKLQESGPS LVKPSQTLISL TCSVTGYSII SDYWNWIRKF PGNKLEYLGY
ISYTGSTYYN PSLKSRISIT RDTSKNQYYL QLNSVTTEDT ATYYCARRGG
WLLPFDYWQ GTTLTVSS (SEQ ID NO: 69);

[0173] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区:

[0174] DIVMTQSPSS LAVSVGEKVS MGCKSSQSLI YSSNQKNSLA WYQQKPGQSP
KLLIDWASTR ESGVPDRFTG SSGGTDFTLT ISSVKAEDLA VYYCQQYYGY
PLTFGAGTKL ELK (SEQ ID NO: 70)。

[0175] 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有包含以下氨基酸序列的重链可变区:

[0176] EVKLQESGPS LVKPGASVKL SCKASGYTFT SYDINWVKQR PGQGLEWIGW
IFPRDNNKY NENFKGKATL TVDTSSTAY MELHSLTSED SAVYFCTKEN
WVGDFDYWGQ GTTLTLSS (SEQ ID NO: 71);

[0177] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区:

[0178] DIVMTQSPAI MSASPGEKVT MTCASASSIR YMHWYQQKPG TSPKRWISDT
SKLTSGVPAR FSGSGSGTSY ALTISSMEAE DAATYYCHQR SSYPWTFGGG
TKLEIK (SEQ ID NO: 72)。

[0179] 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有包含以下氨基酸序列的重链可变区:

[0180] EVQLQQSGPD LVTPGASVRI SCQASGYTFP DYIMNWVKQS HGKSLEWIGD
IDPNYGGTTY NQKFKGKAIL TVDRSSSTAY MELRSLTSED SAVYYCARGA
LTDWGQGTSL TVSS (SEQ ID NO: 73);

[0181] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区:

[0182] QIVLSQSPAI LSASPGEKVT MTCRASSSVS YIYWFQQKPG SSPKPWIYAT
FNLASGVPAR FSGSGSGTSY SLTISRVEE DAATYYCQQW SNNPLTFGAG
TKLEIK (SEQ ID NO: 74)。

[0183] 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抗体中的任一者,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有包含选自US2011/0271358的SEQ ID No:34-38的氨基酸序列的重链:

[0184] US2011/0271358的SEQ ID No:34 (SEQ ID NO:75):

[0185] EVQLVQSGPELKKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQAPGQRLEWIGYVNPFDGTTY
NEMFKGRATLTSDKSTSTAYMELSSLRSEDSAVYYCARQAWGYPWGQGTLLTVSS;

[0186] US2011/0271358的SEQ ID No:35 (SEQ ID NO:76):

[0187] EVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQAPGQRLEWIGYVNPFDGTTY
NEMFKGRATLTSDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARQAWGYPWGQGTLLTVSS;

[0188] US2011/0271358的SEQ ID No:36 (SEQ ID NO:77):

[0189] EVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVRQAPGQRLEWIGYVNPFDGTTY
NEMFKGRATLTSDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARQAWGYPWGQGTLLTVSS;

[0190] US2011/0271358的SEQ ID No:37 (SEQ ID NO:78):

[0191] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYVMHWVRQAPGQRLEWIGYVNPFDGTTY
NEMFKGRATLTSDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARQAWGYPWGQGTLLTVSS;

[0192] US2011/0271358的SEQ ID No:38 (SEQ ID NO:79):

[0193] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYVMHWVRQAPGQRLEWIGYVNPFDGTTY
NEMFKGRATITSDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARQAWGYPWGQGTLLTVSS;

[0194] 和/或包含选自US2011/0271358的SEQ ID No:39-42的氨基酸序列的轻链:

[0195] US2011/0271358的SEQ ID No:39 (SEQ ID NO:80):

[0196] DIVLTQSPASLALSPGERATLSCRATESVEYYGTSLVQWYQQKPGQPPKLLIYAASSVDS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEEEDAAMYFCQQSRRVPYTFGQGTKLEIK;

[0197] US2011/0271358的SEQ ID No:40 (SEQ ID NO:81):

[0198] DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRATESVEYYGTSLVQWYQQKPGQPPKLLIYAASSVDS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAAMYFCQQSRRVPYTFGQGTKLEIK;

[0199] US2011/0271358的SEQ ID No:41 (SEQ ID NO:82):

[0200] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRATESVEYYGTSLVQWYQQKPGQPPKLLIYAASSVDS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAAMYFCQQSRRVPYTFGQGTKLEIK;

[0201] US2011/0271358的SEQ ID No:42 (SEQ ID NO:83):

[0202] DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRATESVEYYGTSLVQWYQQKPGQPPKLLIYAASSVDS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYFCQQSRRVPYTFGQGTKLEIK。

[0203] 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有包含以下氨基酸序列的重链可变区:

[0204] W0 2011/066389的SEQ ID No:2 (SEQ ID NO:84):

[0205] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFTSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSGDIYY
ADSVKGRFTISRDNKNSLFLQMNSLKAEDTAVYYCARDLVTSMVAFDYWGQGTLLTVSS;

[0206] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区:

[0207] W0 2011/066389的SEQ ID No:7 (SEQ ID NO:85):

[0208] SYELTQPPSVSVSPGQAARITCSGDALPQKYVFWYQQKSGQAPVLVIYEDSKRPSGIPER
FSGSSSGTMTALTISGAQVEDEADYYCYSTDRSGNHRVFGGGTRLTVL。

[0209] 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有包含以下氨基酸序列的重链可变区:

[0210] W0 2011/066389的SEQ ID No:12 (SEQ ID NO:86):

[0211] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGGEQYY
VDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDWNYGYDMDVWGQGTITVTVSS;

[0212] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区:

[0213] W0 2011/066389的SEQ ID No:17 (SEQ ID NO:87):

[0214] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWFQQKPGQAPRLLIFGTSSRATGIP
DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSIFTFGPGTKVDIK。

[0215] 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2.14H9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有包含以下氨基酸序列的重链可变区:

[0216] W0 2011/066389的SEQ ID No:22 (SEQ ID NO:88):

[0217] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYY
VDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGWFGELAFDYWGQGTITVTVSS;

[0218] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区:

[0219] W0 2011/066389的SEQ ID No:27 (SEQ ID NO:89):

[0220] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRATGIP
DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSLPWTFGQGTEVEIK。

[0221] 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2.20A8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有包含以下氨基酸序列的重链可变区:

[0222] W0 2011/066389的SEQ ID No:32 (SEQ ID NO:90):

[0223] EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIRGSGGSTYY
ADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDLHYDSSGYLDYWGQGTITVTVSS;

[0224] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区:

[0225] W0 2011/066389的SEQ ID No:37 (SEQ ID NO:91):

[0226] DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISRLAWYQQKPGKAPKLLIYAIISRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEIK。

[0227] 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3.15G8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有包含以下氨基酸序列的重链可变区:

- [0228] WO 2011/066389的SEQ ID No:42 (SEQ ID NO:92) :
- [0229] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGGEKYY
VDSVKGRFTISRDNNAKNSLFLQMNSLRAEDTAVYYCARVQLYSDYFDYWGQGTLVTVSS;
- [0230] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区:
- [0231] WO 2011/066389的SEQ ID No:47 (SEQ ID NO:93) :
- [0232] DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKSGKAPKLLIYAASGLQSGVPS
RFGSGSGTDFTLTISSSLQPEDLATYYCQQSHSLPPTFGQGTKVEIK.
- [0233] 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3.18G1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
段包含有包含以下氨基酸序列的重链可变区:
- [0234] WO 2011/066389的SEQ ID No:52 (SEQ ID NO:94) :
- [0235] EVQLLESGGDLVQPGGSLRLSCAASGFTFNSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTISGSGGFTFS
ADSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRVEDSAVYSCAKVLVGFNNGCWDYWGQGTLVTVS
S;
- [0236] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区:
- [0237] WO 2011/066389的SEQ ID No:57 (SEQ ID NO:95) :
- [0238] SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVYDDSDRPSGIPER
FSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSNDHVVFVGGGTKLTVL.
- [0239] 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有包含以下氨基酸序列的重链可变区:
- [0240] WO 2011/066389的SEQ ID No:62 (SEQ ID NO:96) :
- [0241] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSGDYIYY
ADSVKGRFTISRDNNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLVTSMVAFDYWGQGTLVTVSS;
- [0242] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区:
- [0243] WO 2011/066389的SEQ ID No:67 (SEQ ID NO:97) :
- [0244] SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDALPQKYVFWYQQKSGQAPVLVIYEDSKRPSGIPER
FSGSSSGTMTATLTISGAQVEDEADYYCYSTDRSGNHRVFVGGGTKLTVL.
- [0245] 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2.14H90PT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
合片段包含有包含以下氨基酸序列的重链可变区:
- [0246] WO 2011/066389的SEQ ID No:72 (SEQ ID NO:98) :
- [0247] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYY
VDSVKGRFTISRDNNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGWFGELAFDYWGQGTLVTVS
S;
- [0248] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区:
- [0249] WO 2011/066389的SEQ ID No:77 (SEQ ID NO:99) :

[0250] EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRATGIP
DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSLPWTFGQGTKVEIK。

[0251] 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抗体中的任一者,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有包含选自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:

[0252] W02016/061142的SEQ ID No:18 (SEQ ID NO:100):

[0253] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWYWVRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKY
NEKFKNRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGT TVTVSS;

[0254] W02016/061142的SEQ ID No:30 (SEQ ID NO:101):

[0255] EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWYWVRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKY
NEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGT TVTVSS;

[0256] W02016/061142的SEQ ID No:38 (SEQ ID NO:102):

[0257] EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWYWVRQAPGQGLEWMGRIDPNSGSTKY
NEKFKNRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGT TVTVSS;

[0258] W02016/061142的SEQ ID No:46 (SEQ ID NO:103):

[0259] EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWYWIRQSPSRGLEWLGRIDPNSGSTKY
NEKFKNRLTISKDTSKNQVLTMTNMDPVD TATYYCARDYRKGLYAMDYWGQGT TVTVSS;

[0260] W02016/061142的SEQ ID No:50 (SEQ ID NO:104):

[0261] EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWYWIRQPPGKGLEWIGRIDPNSGSTKY
NEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGT TVTVSS;

[0262] W02016/061142的SEQ ID No:54 (SEQ ID NO:105):

[0263] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWYWIRQSPSRGLEWLGRIDPNSGSTKY
NEKFKNRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGT TVTVSS;

[0264] W02016/061142的SEQ ID No:62 (SEQ ID NO:106):

[0265] EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWYWVRQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKY
NEKFKNRLTISKDTSKNQVLTMTNMDPVD TATYYCARDYRKGLYAMDYWGQGT TVTVSS;

[0266] W02016/061142的SEQ ID No:70 (SEQ ID NO:107):

[0267] QITLKESGPTLVKPTQTTLTCTFSGYTFTSYWYWVRQAPGKGLEWVSRIDPNSGSTKY
NEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGT TVTVSS;

[0268] W02016/061142的SEQ ID No:78 (SEQ ID NO:108):

[0269] EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWYWVRQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKY
NEKFKNRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGT TVTVSS;

[0270] 和/或包含选自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:

[0271] W02016/061142的SEQ ID No:22 (SEQ ID NO:109):

[0272] DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCKASQDVGTAVAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGIPA
RFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK;

[0273] W02016/061142的SEQ ID No:26 (SEQ ID NO:110):

[0274] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGTAVAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK;

[0275] W02016/061142的SEQ ID No:34 (SEQ ID NO:111):

- [0276] EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVDP
RFSGSGSGTDFTLTKISRVEADVGVYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK ;
- [0277] W02016/061142的SEQ ID No:42 (SEQ ID NO:112) :
- [0278] EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPS
RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK .
- [0279] W02016/061142的SEQ ID No:58 (SEQ ID NO:113) :
- [0280] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCASQDVGTAVAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGIPP
RFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK ;
- [0281] W02016/061142的SEQ ID No:66 (SEQ ID NO:114) :
- [0282] DVVMTQSPSLPVTLLGQPASISCKASQDVGTAVAWYQQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPS
RFSGSGSGTEFTLTITSSLPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK ;
- [0283] W02016/061142的SEQ ID No:74 (SEQ ID NO:115) :
- [0284] DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCKASQDVGTAVAWYQQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPS
RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK ;
- [0285] W02016/061142的SEQ ID No:82 (SEQ ID NO:116) :
- [0286] AIQLTQSPSSLSASVGRVTITCKASQDVGTAVAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPS
RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK ;
- [0287] W02016/061142的SEQ ID No:86 (SEQ ID NO:117) :
- [0288] EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYQQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPS
RFSGSGSGTEFTLTITSSLPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK .
- [0289] 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抗体中的任一者,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有包含选自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:
- [0290] W02016/022630的SEQ ID No:2 (SEQ ID NO:118) :
- [0291] EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFI FRSYGMSWVRQTPEKRLEWVASISSGGSTYYP
DSVKGRFTISRDNARNILYLQMSSLRSEDTAMYDCARGYDSGFAYWGQGTTLTVSE ;
- [0292] W02016/022630的SEQ ID No:6 (SEQ ID NO:119) :
- [0293] EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFRSYGMSWVRQTPEKRLEWVASISSGGTYYYP
DSVKGRFII SRDNARNILYLQMSSLRSEDTAMYYCAKGYDSGFAYWGQGTTLVIVSA ;
- [0294] W02016/022630的SEQ ID No:10 (SEQ ID NO:120) :
- [0295] QVQLKQSGPGLVQPSQSL SITCTVSGFSLTTYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWRGVTTDYN
AAFMSRLTITKDNSKSQVFFKMNSLQANDTAIYYCARLGFYAMDYWGQGTSTTVSS ;
- [0296] W02016/022630的SEQ ID No:14 (SEQ ID NO:121) :
- [0297] QVQLKQSGPGLVQPSQSL SITCTVSGFSLTSYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSSGGVTDYN
AAFISRLSISKDNSKSQVFFKMNSLQANDTAIYYCARLGFYAMDYWGQGTSTTVSS ;
- [0298] W02016/022630的SEQ ID No:18 (SEQ ID NO:122) :
- [0299] EVKLFESGGGLVQPGGSLKLSCVASGFDFSTYWMHWVRQAPGQGLEWIGQINPDSTTINY
APSLKDRFIISRDNANKNTLFLQMSKVRSEDTALYYCAKPGDYGYDFDCWGQGTTLTVSS ;
- [0300] W02016/022630的SEQ ID No:22 (SEQ ID NO:123) :
- [0301] EVQLQESGPSLVKPSQTLSTCSVTGDSITSGYWNWIRKFPNGKLEYMGYISYSGSTYYN
PSLKSRIISITRDTSKNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARSLWFSTGFAYWGQGTTLTVSA ;

- [0302] W02016/022630的SEQ ID No:26 (SEQ ID NO:124) :
[0303] QVQLKQSGPGLVQPSSQLSITCTVSGFSLTSYGVHWRQSPGKGLEWLGVIWSSGGITDYN
AAFKSRLSISKDNSKSQVFFKMNSLQANDTAIYFCARLGIFYAMDYWGQGTSTVTVSS ;
- [0304] W02016/022630的SEQ ID No:30 (SEQ ID NO:125) :
[0305] EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFRSYGMSWARQIPEKRLEWVASISSGGTTYL
GSVQGRFTISRDNARNILYLQMSSLRSEDAMYYCARGYDAGFAYWGQGTLSVSE ;
- [0306] W02016/022630的SEQ ID No:34 (SEQ ID NO:126) :
[0307] EVQLQESGPSLVKPSQTLSTLTCSTGDSITSGYWTWIRKFPGNKLEYMGYISYTGSTYYN
PSLKSRISISRDTSKSQYYLQLNSVTTEDTATYYCARQRDWLGFAFWGQGTSLTVSA ;
- [0308] W02016/022630的SEQ ID No:38 (SEQ ID NO:127) :
[0309] EEKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFSFSSYGMSWVRQTPEKRLEWVASISSGGSIYYP
DSVKGRFTISRDNARNILYLQMSSLRSEDAMYYCARGYDAGFAFWGQGTSLVTASA ;
- [0310] W02016/022630的SEQ ID No:42 (SEQ ID NO:128) :
[0311] QITLKESGPTLVKPTQTTLTCTVSGFSLSTYGVHWIRQPPGKALEWLGVIWRGVTTDYN
AAFMSRLTITKDNSKNQVVLTMNMDPVDATYYCARLGIFYAMDYWGQGTSLTVTVSS ;
- [0312] W02016/022630的SEQ ID No:46 (SEQ ID NO:129) :
[0313] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFIFRSYGMSWVRQAPGKGLEWVASISSGGSTIYP
DSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYDCARGYDSGFAYWGQGTSLTVTVSS ;
- [0314] 和/或包含选自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:
- [0315] W02016/022630的SEQ ID No:4 (SEQ ID NO:130) :
[0316] DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASQSVSTSSSSFMHWYQQKPGQPPKLLIKYASNLES
GVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEDTATYYCQHSWEIPYTFGGGTKLEIK ;
- [0317] W02016/022630的SEQ ID No:8 (SEQ ID NO:131) :
[0318] DIVLTQSPPSLAVSLGQRATISCRASQSVSTSSSSYMHYQQKPGQPPKLLIKYASNLES
GVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEDTATYYCQHSWEIPYTFGGGTKLEIK ;
- [0319] W02016/022630的SEQ ID No:12 (SEQ ID NO:132) :
[0320] SIVMTQTPKFLVLSAGDRVITITCKASQSVSNDVAWYQQKPGQSPKLLIYYAANRYTGVPD
RFTGSGYGTDFTFITISIVQAEDLAVYFCQQDYTSPYTFGGGTKLEIK ;
- [0321] W02016/022630的SEQ ID No:16 (SEQ ID NO:133) :
[0322] SIVMTQTPKFLVLSAGDRVITITCKASQSVSNDVGWYQQKPGQSPKLLIYYASNRYSGVPD
RFTGSGYGTDFTFITISTVQAEDLAVYFCQQDYTSPYTFGGGTKLEIK ;
- [0323] W02016/022630的SEQ ID No:20 (SEQ ID NO:134) :
[0324] DVLMTQTPLYLPVSLGDQASISCRSSQIIVHSNANTYLEWFLQKPGQSPKLLIYKVSNRF
SGVPDRFSGSGSGTDFTLKRVEAEDLGYYCFQGSHPYTFGGGTKLEIK ;
- [0325] W02016/022630 的 SEQ ID No: 24 (SEQ ID NO: 135):
[0326] QIVLTQSPAISASPGEKVTLTCSASSSVSSSYLYWNQQKPGSSPKVWIYNTSNLASGVP
ARFSGSGSGTSYSLTISMEAEADAASYFCHQWRSYPPTLGAGTKLELK ;
- [0327] W02016/022630的SEQ ID No:28 (SEQ ID NO:136) :
[0328] QIVLTQSPAISASPGEKVTMTCSANSSVSIMHWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPAR
FSGSGSGTSYSLTISSMGAEDAATYYCQQWSSNPWTFGGGTKLEIK ;

- [0329] W02016/022630的SEQ ID No:32 (SEQ ID NO:137) :
[0330] DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASQSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASNLES
GVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDTATYYCQNSWEIPYTFGGGTKLEIK;
- [0331] W02016/022630的SEQ ID No:36 (SEQ ID NO:138) :
[0332] DIVMTQTPSSLAVSLGEKVTMSCKSSQSLLYSSNQKNSLAWYQQKPGQSPKLLIYWASNR
ESGVPDRFTGSSSGTDFTLTISVKAEDLAVYYCQQYYSYPLTFGAGTKLELK;
- [0333] W02016/022630的SEQ ID No:40 (SEQ ID NO:139) :
[0334] DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASQSVSTSSYSYVHWYQQKPGQPPKLLIKYASNLES
GVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDTATYYCQHSWEIPYTFGGGTKLEIK;
- [0335] W02016/022630的SEQ ID No:44 (SEQ ID NO:140) :
[0336] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQSVSNDVAWYQQKPGKAPKLLIYYAANRYTGVPD
RFSGSGYGTDFTFITISLQPEDATYFCQQDYTSPYTFGQGTKLEIK;
- [0337] W02016/022630的SEQ ID No:48 (SEQ ID NO:141) :
[0338] DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASQSVSTSSSSFMHWYQQKPGQPPKLLIKYASNLES
GVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCQHSWEIPYTFGQGTKLEIK。
- [0339] 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抗体中的任一者,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有包含选自W0 2015/112900的SEQ ID No:38、50、82和86的氨基酸序列的重链:
- [0340] W02015/112900的SEQ ID No:38 (SEQ ID NO:142) :
[0341] EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF
DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTGTGAYWGQGT TTVTVSS ;
- [0342] W0 2015/112900的SEQ ID No:50 (SEQ ID NO:143) :
[0343] EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF
DEKFKNRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGT TTVTVSS ;
- [0344] W0 2015/112900的SEQ ID No:82 (SEQ ID NO:144) :
[0345] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF
DEKFKNRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGT TTVTVSS ;
- [0346] W0 2015/112900的SEQ ID No:86 (SEQ ID NO:145) :
[0347] EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQAPGQGLEWMGNIYPGTGGSNF
DEKFKNRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGT TTVTVSS ;
- [0348] 和/或包含选自W0 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:
- [0349] W02015/112900的SEQ ID No:42 (SEQ ID NO:146) :
[0350] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
ESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPD FATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK ;
- [0351] W0 2015/112900的SEQ ID No:46 (SEQ ID NO:147) :
[0352] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
ESGIPPRFSGSGYGTDFLTINNIESEDAAYFCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK ;
- [0353] W0 2015/112900的SEQ ID No:54 (SEQ ID NO:148) :

[0354] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSDGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTR
ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLPEDIATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK;

[0355] WO 2015/112900的SEQ ID No:58 (SEQ ID NO:149):

[0356] DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCKSSQSLDSDGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK;

[0357] WO 2015/112900的SEQ ID No:62 (SEQ ID NO:150):

[0358] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSDGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTR
ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK;

[0359] WO 2015/112900的SEQ ID No:66 (SEQ ID NO:151):

[0360] EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLDSDGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK;

[0361] WO 2015/112900的SEQ ID No:70 (SEQ ID NO:152):

[0362] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSDGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK;

[0363] WO 2015/112900的SEQ ID No:74 (SEQ ID NO:153):

[0364] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKSSQSLDSDGNQKNFLTWYQLQKPGQSPQLLIYWASTR
ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK;

[0365] WO 2015/112900的SEQ ID No:78 (SEQ ID NO:154):

[0366] DVVMTQSPSLSPVTLGQPASISCKSSQSLDSDGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTR
ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK。

[0367] 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抗体中的任一者,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有包含以下氨基酸序列的重链区:

[0368] WO 2010/077634的SEQ ID No:20 (SEQ ID NO:155):

[0369] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYY
ADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLLTVSA;

[0370] 和/或包含以下氨基酸序列的轻链可变区:

[0371] WO 2010/077634的SEQ ID No:21 (SEQ ID NO:156):

[0372] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTITSSLPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKR。

[0373] 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抗体中的任一者,所述文献的全部揭示内容以引用的方式并入本文。

[0374] 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:

[0375] US 8,907,065的SEQ ID No:394 (SEQ ID NO:157):

[0376] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLDYYAIGWFRQAPGKEREWASS
ISSSDGSTYYADSVKGRFTISRDNANKNTVFLQMNSLKPEDTAVYSCAASQ
APITITATMMKPFYDYWGQGTQVTVSS;

- [0377] US 8,907,065的SEQ ID No:395 (SEQ ID NO:158) :
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLDYYAKCWFRQAPGKEREWVSC
- [0378] ISSSDGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVY LQMNSLKPEDTAVYFCAARH
GGPLTVEYFFDYWGQGTQVTVSS ;
- [0379] US 8,907,065的SEQ ID No:396 (SEQ ID NO:159) :
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDYYAIGWFRQAPGKAREGVSC
- [0380] ISGGDNSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVY LQMNSLKPEDTAVYYCATGG
WKYCSGYDPEYIYWGQGTQVTVSS ;
- [0381] US 8,907,065的SEQ ID No:397 (SEQ ID NO:160) :
EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTFSQYDVGWYRQAPGKQRELVA
- [0382] FSSSGGRTIYPDSVKGRFTFSRDNTKNTVY LQMTSLKPEDTAVYYCKIDW
YLNSYWGQGTQVTVSS ;
- [0383] US 8,907,065的SEQ ID No:398 (SEQ ID NO:161) :
EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGVDASNSAMGWYRQAPGKQREWAR
- [0384] ITGGGLIAYTDSVKGRFTISRDNAKSTVY LQMNSLEPEDTAVYYCNTINS
RDGWGQGTQVTVSS ;
- [0385] US 8,907,065的SEQ ID No:399 (SEQ ID NO:162) :
EVQLVESGGGLVQAGGSLTISCAASGITFSDSIVSWYRRARGKQREWVAG
- [0386] ISNGGTTKYAESVLGRFTISRDNAKNNVY LQMNGLNPEDTAVYLCVKRQY
WGQGTQVTVSS 。
- [0387] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质具有一个针对PD-L2的靶向部分。在一些实施方案中,所述嵌合蛋白质包括选择性地结合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。
- [0388] 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:
- [0389] US 8,907,065的SEQ ID No:449 (SEQ ID NO:163) :
EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASESTVLINAMGWYRQAPGKQRELVA
- [0390] ISSGGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVY LQMNSLKPEDTAVYYCNADV
PQDYGLGYVEGKVYYGHDIWGTGTLVTVSS ;
- [0391] US 8,907,065的SEQ ID No:450 (SEQ ID NO:164) :
EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTFSNYVSNYAMGWGRQAPGTQ
- [0392] RELVASISNGDTTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVY LQMNSLKPEDTAVYY
CFEHQVAGLTWGQGTQVTVSS ;
- [0393] US 8,907,065的SEQ ID No:451 (SEQ ID NO:165) :
EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCVASGXALKIXVMGWYRQAPGKQRELVA
- [0394] AAITSGGRTNYSDSVKGRFTISGDNAXNTVY LQMNSLKSED TAVYYCRE
WNSGYPPVDYWGQGTQVTVSS ;
- [0395] US 8,907,065的SEQ ID No:452 (SEQ ID NO:166) :

- [0396] EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSGTMGWFRRAPGKEREFEV
ASIPWSGGRTYYADSVKDRFTISRDNQNTVFLQMNSLKPEDTAVYYCAF
KERSTGWDFASWGQGIQVTVSS;
- [0397] US 8,907,065的SEQ ID No:453 (SEQ ID NO:167) :
- [0398] EVQLVESGGGLVQTGGSLRLSCAASGFTLDYYGIGWFRQAPGKEREVS
FISGSDGSTYYAESVKGRFTISRDKAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAAD
PWGPPSIATMTSYEYKHWGQGTQVTVSS;
- [0399] US 8,907,065的SEQ ID No:454 (SEQ ID NO:168) :
- [0400] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYTMWLRRAPGKGFEWV
STIDKDGNTNYVDSVKGRFAVSRDNTKNTLYLQMNSLKPEDTAMYYCTK
HGSSARGQGTRVTVSS;
- [0401] US 8,907,065的SEQ ID No:455 (SEQ ID NO:169) :
- [0402] EVQLVESGGGLVEPGGSLRLSCVASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLE
WVSTINSGGGITYRGSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLKPEDTAVYY
CENGSSYRRGQGTQVTVSS。
- [0403] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US2011/0271358和W02010/036959中公开的抗PD-L2抗体中的任一者,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有包含选自US2011/0271358的SEQ ID No:43-47的氨基酸序列的重链:
- [0404] US2011/0271358的SEQ ID No:43 (SEQ ID NO:170) :
- [0405] QVQLVQSGAELKKPGASVKMSCKASGYTFTGYTMHWVKQAPGQGLEWIGYINPRSGYTEY
NQKFKDRITTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDSAVYYCARPWFAYWGQGTTLTVTVSS;
- [0406] US2011/0271358的SEQ ID No:44 (SEQ ID NO:171) :
- [0407] QVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKASGYTFTGYTMHWVKQAPGQGLEWIGYINPRSGYTEY
NQKFKDRITTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPWFAYWGQGTTLTVTVSS;
- [0408] US2011/0271358的SEQ ID No:45 (SEQ ID NO:172) :
- [0409] QVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKASGYTFTGYTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPRSGYTEY
NQKFKDRITTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPWFAYWGQGTTLTVTVSS;
- [0410] US2011/0271358的SEQ ID No:46 (SEQ ID NO:173) :
- [0411] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTGYTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPRSGYTEY
NQKFKDRITTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPWFAYWGQGTTLTVTVSS;
- [0412] US2011/0271358的SEQ ID No:47 (SEQ ID NO:174) :
- [0413] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTGYTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPRSGYTEY
NQKFKDRITITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPWFAYWGQGTTLTVTVSS;
- [0414] 和/或包含选自US2011/0271358的SEQ ID No:48-51的氨基酸序列的轻链:
- [0415] US2011/0271358的SEQ ID No:48 (SEQ ID NO:175) :
- [0416] DIVMTQSPASLTVPGEKVTITCKSSQSLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTR
ESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNDYSYPLTFGQGGTKLEIK;
- [0417] US2011/0271358的SEQ ID No:49 (SEQ ID NO:176) :
- [0418] DIVMTQSPASLSVTPGEKVTITCKSSQSLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTR
ESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNDYSYPLTFGQGGTKLEIK;

[0419] US2011/0271358的SEQ ID No:50 (SEQ ID NO:177) :

[0420] DIVMTQSPAFLSVTPGEKVTITCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTR
ESGVPDRFTGSGSGTDFTLTITSSSLQAEDVAVYYCQNDYSYPLTFGQGGTKLEIK;

[0421] US2011/0271358的SEQ ID No:51 (SEQ ID NO:178) :

[0422] DIVMTQSPAFLSVTPGEKVTITCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTR
ESGVPDRFSGSGSGTDFTLTITSSSLQAEDVAVYYCQNDYSYPLTFGQGGTKLEIK.

[0423] 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)。

[0424] 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。

[0425] 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。

[0426] 修饰的信号传导剂

[0427] 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具有降低的活性。在一些实施方案中,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和力,从而允许减弱所述嵌合蛋白质的活性和/或防止所述嵌合蛋白质的非特异性信号传导或不理想整合。在各个实施方案中,在还包含靶向特定细胞类型的靶向部分的嵌合蛋白质的情形下,所述修饰的信号传导剂的活性得以恢复。具体来说,所述修饰的信号传导剂的针对靶细胞的活性得以恢复,但针对非靶细胞的活性未能恢复。因此,在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白质提

供诸多治疗优势,如靶细胞处的增强的特异性和功效,以及降低的副作用,包括较低的全身毒性。

[0428] 在各个实施方案中,所述信号传导剂选自免疫调节剂,例如白介素、干扰素和肿瘤坏死因子中的一种或多种的修饰的型式。

[0429] 在一些实施方案中,所述信号传导剂是白介素,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或其片段、变体、类似物或家族成员的修饰的型式。

[0430] 在一些实施方案中,所述信号传导剂是干扰素如I型干扰素、II型干扰素和III型干扰素的修饰的型式。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 。

[0431] 在一些实施方案中,所述信号传导剂是肿瘤坏死因子(TNF)或TNF家族中的蛋白质,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。

[0432] 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,如降低的亲合力、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减少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减少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更安全,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修饰(例如突变)形式)。如本文所描述,所述信号传导剂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。

[0433] 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合力或活性的突变。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合力或活性的突变。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具有降低或消除的激活活性。举例来说,所述突变可以使得所述经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,所述突变使得所述经修饰的信号传导剂在所述受体处具有降低或消除的拮抗活性。举例来说,所述突变可以使得所述经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。在一些实施方案中,与所述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,与所述靶向部分连接基本上不能恢复所述受体处被降低的亲和力或活性。

[0434] 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/或亲和力)的缺失/不足。在各个实施方案中,所述经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。

[0435] 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降低对一个受体(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,所述经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。

[0436] 在一些实施方案中,利用靶向部分基本上不能结合或活性的实质性降低或消除。在一些实施方案中,利用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螯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。

[0437] 在各个实施方案中,所述经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和力,例如结合(例如 K_D)和/或激活(例如,当所述经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,当所述经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,所述信号传导剂的受体处降低的

亲和力允许减弱活性(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,所述经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%的亲和力。在一些实施方案中,所述结合亲和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。

[0438] 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。

[0439] 在各个实施方案中,所述经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%。

[0440] 在一些实施方案中,所述经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和力,比所述靶向部分对其受体的结合亲和力更低。在一些实施方案中,这种结合亲和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。

[0441] 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。

[0442] 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,所述经修饰的信号传导剂包含与本文公开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。

[0443] 在各个实施方案中,所述经修饰的信号传导剂包含与本文公开的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。

[0444] 在各个实施方案中,所述经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。

[0445] 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。

[0446] 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。

[0447] 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。

[0448] 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。

[0449] 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、羟基脯氨酸、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)。

[0450] 如本文所描述,所述经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。如本文所描述的任何信号传导剂的受体都是本领域中已知的。在各个实施方案中,治疗受体,例如介导所期望的治疗效果(例如激动或拮抗)的受体处存在降低的亲和力和/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)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的受体,例如细胞因子、生长因子和激素的受体在本领域中是已知的。

[0451] 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W0 2013/107791(例如,关于干扰素)、W0 2015/007542(例如,关于白介素)和W0 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W0 2015/007520中,该文献的全部内容以引用的方式并入本文。

[0452] 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I型细胞因子受体、II型细胞因子受体和肿瘤坏死因子受体(TNFR)超家族中的受体具有降低的亲和力和/或活性。

[0453] 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。

[0454] 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。

[0455] 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)家族成员共享由三个二硫键围绕核心基序CXXCXXC从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(TNFRSF11A)、骨保护素(TNFRSF11B)、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)。

[0456] 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。

[0457] 干扰素 α 的突变形式如IFN- $\alpha 2$ 对本领域的技术人员是已知的。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- $\alpha 2a$:

[0458] IFN- $\alpha 2a$ (SEQ ID NO:179):

CDLPQTHSLGSRRTLMMLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLH

[0459] EMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTTETPLMKED
SILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKE。

[0460] 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- $\alpha 2b$ (它在氨基酸位置23处与IFN- $\alpha 2a$ 不同):

[0461] IFN- $\alpha 2b$ (SEQ ID NO:180):

CDLPQTHSLGSRRTLMMLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLH

[0462] EMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTTETPLMKED
SILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKE。

[0463] 在一些实施方案中,所述IFN- $\alpha 2$ 突变体(IFN- $\alpha 2a$ 或IFN- $\alpha 2b$)在144-154位的一个或多个氨基酸,如氨基酸位置148、149和/或153处发生了突变。在一些实施方案中,所述IFN- $\alpha 2$ 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。

[0464] 在一些实施方案中,所述IFN- $\alpha 2$ 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- $\alpha 2$ 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。

[0465] 在一些实施方案中,所述IFN- $\alpha 2$ 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。

[0466] 在一些实施方案中,所述IFN- $\alpha 2$ 突变体包含位置R120处的突变。在一些实施方案中,所述IFN- $\alpha 2$ 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- $\alpha 2$ 突变体拮抗野生型IFN- $\alpha 2$ 活性。在此类实施方案中,所述突变IFN- $\alpha 2$ 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。

[0467] 在一些实施方案中,所述人IFN- $\alpha 2$ 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。在一些实施方案中,所述IFN- $\alpha 2$ 突变体包含R120E突变和R149A或L153A。在一个实施

方案中,所述人IFN- α 2突变体包含R120E和L153A。

[0468] 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WO 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WO 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WO 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WO 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WO 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WO 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WO 2013/059885中所公开的突变N65A、L80A、Y85A、Y89A和/或D114A。

[0469] 在一个实施方案中,所述经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力和/或活性。

[0470] 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力和/或活性。

[0471] 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优先表达在某些淋巴细胞、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。

[0472] 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具有降低的亲力和/或活性和/或对TNFR2具有基本上降低或消除的亲力和/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

的亲合力和/或活性和/或对TNFR1具有基本上降低或消除的亲合力和/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。

[0473] 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具有降低的亲合力和/或活性和/或对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, 与野生型TNF和/或仅携带促使对TNFR1具有降低的亲合力和/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。

[0474] 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具有降低的亲合力和/或活性和/或对TNFR1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, 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。

[0475] 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具有降低的亲合力和/或活性和/或对TNFR1具有基本上降低或消除的亲合力和/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NF κ B途径活性/信号传导变化改变。

[0476] 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。

[0477] 在一个实施方案中, 所述野生型TNF- α 具有以下氨基酸序列:

[0478] TNF- α (SEQ ID NO:181)

VRSSSRTPSDKPVAHVVANPQAEGQLQWLNRRANALLANGVELRDNQLV
VPSEGLYLIYSQVLFGQGCPSTHVLLTHTISRIAVSYQTKVNLLSAIKSPCQ
[0479] RETPEGAEAKPWYEPIYLGGVFQLEKGDRLSAEINRPDYLDFAESGQVYF
GIIAL。

[0480] 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合力的修饰的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。

[0481] 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。

[0482] 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。

[0483] 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。

[0484] 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。

[0485] 在一个实施方案中，所述野生型TNF- β 具有以下氨基酸序列：

[0486] TNF- β (SEQ ID NO:182)

LPGVGLTPSAAQTARQHPKMHLAHSNLKPAAHLIGDPSKQNSLLWRANTD
RAFLQDGFSLSNNSLLVPTSGIYFVYSQVVFSGKAYSPKATSSPLYLAHEV
[0487] QLFSSQYPFHVPLLSSQKMVYPGLQEPWLHSMYHGAAFLTQGDQLSTH
TDGIPHLVLSPSTVFFGAFAL。

[0488] 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。

[0489] 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。

[0490] 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。

[0491] 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。

[0492] 在一个实施方案中,所述野生型TRAIL具有以下氨基酸序列:

TRAIL

[0493]

MAMMEVQGGPSLGQTCVLIVFTVLLQSLCVAVTYVYFTNELKQMQDKYSK
SGIACFLKEDDSYWDPNDEESMNSPCWQVKWQLRQLVRKMILRTSEETIS
TVQEKQQNISPLVRERGPQRVAAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKIN
SWESSRSGHSFLSNLHLRNGELVIHEKGFYYIYSQTYFRFQEEIKENTKND
KQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSCWSKDAEYGLYSIQGGIFELKEND
RIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG。

[0494] 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10 NP_003801.1,G1:4507593;参见上文)。

[0495] 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 。在一个实施方案中,所述修饰的信号传导剂是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。

[0496] 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:

[0497] IL-1 β (成熟形式,野生型)

APVRS LNCTLRDSQQKSLVMSGPYELKALHLQGQDMEQQVVFMSFVQG
EESNDKIPVALGLKEKNLYLSCVLKDDKPTLQLESVDPKNYPKKKMEKRFV
[0498] FNKIEINNKLFEFESAQFPNWWYISTSQAENMPVFLGGTKGGQDITDFTMQFV
SS (SEQ ID NO: 183)。

[0499] 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。

[0500] 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-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癌症,包括例如刺激免疫系统以建立抗癌应答的方法中。

[0501] 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WO 2015/007520,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。

[0502] 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,G1:10835145)。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。

[0503] 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 具有降低的亲合力和/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 具有降低的亲合力和/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合力和/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W02015/007520,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。

[0504] 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。

[0505] 在一个实施方案中,所述野生型IL-2具有以下氨基酸序列:

[0506] IL-2(成熟形式,野生型)

APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATE

[0507] LKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC

EYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT (SEQ ID NO: 184)。

[0508] 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受体具有降低的亲和力并且保留对中亲和力IL-2受体的亲和力。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。

[0509] 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受体具有降低的亲和力和/或活性,所述受体是与跟普通 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和力和/或活性,所述受体是与跟普通 β (β c或CD131) 亚单位配对的独特 α 链的异源二聚体。

[0510] 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1型和/或2型IL-4受体具有基本上降低或消除的亲和力和/或活性。1型IL-4受体由具有普通 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和力和/或活性。

[0511] 在一个实施方案中,所述野生型IL-4具有以下氨基酸序列:

[0512] IL-4 (成熟形式,野生型)

HKCDITLQEIIKTLNSLTEQKTLCTELTVTDIFAASKNTTEKETFCRAATVLRQ

[0513] FYSHHEKDTRCLGATAQQFHRHKQLIRFLKRLDRNLWGLAGLNSCPVKEA

NQSTLENFLERLKTIMREKYSKCSS (SEQ ID NO: 185)。

[0514] 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。

[0515] 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。

[0516] 在一个实施方案中,所述野生型IL-6具有以下氨基酸序列:

[0517] IL-6 (成熟形式,野生型)

[0518] APVPPGEDSKDVAAPHRQPLTSSERIDKQIRYILDGISALRKETCNKSNMCE
SSKEALAENNLNLPKMAEKDGCQSGFNEETCLVKIITGLLEFEVYLEYLQN
RFESSEEQARAVQMSTKVLIQFLQKKAKNLDAITTPDPTTNASLTTKLQAQN
QWLQDMTTHLILRSFKEFLQSSLRALRQM (SEQ ID NO: 186)。

[0519] 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。

[0520] 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。

[0521] 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具有基本上降低的亲和力和/或活性。

[0522] 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。

[0523] 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。

[0524] 在一个实施方案中,所述野生型IL-13具有以下氨基酸序列:

[0525] IL-13 (成熟形式,野生型)

[0526] SPGPVPPSTALRELIEELVNITQNQKAPLCNGSMVWSINLTAGMYCAALES
LINVSGCSAIEKTQRMLSGFCPHKVSAGQFSSLHVRDTKIEVAQFVKDLLLH
LKKLRFREGRFN (SEQ ID NO: 187)。

[0527] 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。

[0528] 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合力和/或活性。

[0529] 在一个实施方案中,所述野生型IL-18具有以下氨基酸序列:

[0530] IL-18 (野生型)

MAAEPVEDNCINFVAMKFIDNTLYFIAEDDENLESDYFGKLESKLSVIRNLN
DQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIISMYKDSQPRGMAVTISVKC
[0531] EKISTLSCENKIISFKEMNPPDNIKDTKSDIIFQRSVPGHDKMQFESSSYE
GYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIMFTVQNEDL (SEQ ID NO: 188)。

[0532] 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,G1:54696650)。

[0533] 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具有降低的亲合力和/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合力和/或活性。

[0534] 在一个实施方案中,所述野生型IL-33具有以下氨基酸序列:

[0535] IL-33 (野生型)

MKPKMKYSTNKISTAKWKNTASKALCFKLGKSQQKAKEVCPMYFMKLRSG
LMIKKEACYFRRETTKRPSLKTGRKHKRHLVLAACQQQSTVECFAGISGV
QKYTRALHDSSITGISPITEYLASLSTYNDQSITFALEDES YEIYVEDLKKDEK
[0536] KDKVLLSYYESQHPSNESGDGVDGKMLMVTLSPTKDFWLHANNKEHSVE
LHKCEKPLPDQAFFVLHNMHSNCVSFECKTDPGVFIGVKDNHLALIKVDSS
ENLCTENILFKLSET (SEQ ID NO: 189)。

[0537] 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,G1:15559209)。

[0538] 接头

[0539] 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)。

[0540] 在一些实施方案中,提供了编码作为单个核苷酸序列连接至本文描述的任何接头

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。

[0541] 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中的一个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细胞对。

[0542] 在一些实施方案中,所述接头长度至少等于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中的一个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。

[0543] 如本文所描述,所述接头长度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。

[0544] 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。

[0545] 本发明设想使用多种接头序列。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。

[0546] 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,所述接头可以是少于约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,所述接头可以是超过约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。

[0547] 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种接头具有较短长度,而一个接头连接靶向部分和信号传导剂,这种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。

[0548] 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GGSGSGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 190)。其它说明性接头包括但不限于具有序列LE、GGGS (SEQ ID NO: 191)、 $(\text{GGGS})_n$ (n=1-4) (SEQ ID NO: 192)、 $(\text{Gly})_8$ (SEQ ID NO: 193)、 $(\text{Gly})_6$ (SEQ ID NO: 194)、 $(\text{EAAAK})_n$ (n=1-3) (SEQ ID NO: 195)、 $\text{A}(\text{EAAAK})_n\text{A}$ (n=2-5) (SEQ ID NO: 196)、 AEAAAKEAAKA (SEQ ID NO: 197)、 $\text{A}(\text{EAAAK})_4\text{ALEA}(\text{EAAAK})_4\text{A}$ (SEQ ID NO: 198)、 PAPAP (SEQ ID NO: 199)、 $\text{KESGSVSSEQLAQFRSLD}$ (SEQ ID NO: 200)、 EGKSSGSGSESKST (SEQ ID NO: 201)、 GSAGSAAGSGEF (SEQ ID NO: 202)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。

[0549] 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。

[0550] 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,1992 Immunological 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。同上。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。

[0551] 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区的编码本发明嵌合蛋白质的载体可用于制备此类多肽。

[0552] 在一些实施方案中,所述接头是合成的接头,如PEG。

[0553] 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。

[0554] 在各个实施方案中,所述嵌合蛋白质可以通过与另一种剂缀合和/或融合以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,个别嵌合蛋白质中的每一种与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。

[0555] 嵌合蛋白质的产生

[0556] 本文中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。

[0557] 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。

[0558] 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。

[0559] 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来收集并且纯化所述蛋白质。

[0560] 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。

[0561] 药学上可接受的盐和赋形剂

[0562] 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。

[0563] 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-羟基乙基磺酸盐、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。

[0564] 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(羟基甲基)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。

[0565] 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。

[0566] 药物组合物和调配物

[0567] 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。

[0568] 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。

[0569] 本发明包括所描述的药物组合物(和/或其它治疗剂)的各种调配物形式。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、持续释放调配物、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。

[0570] 在必要时,本发明的药物组合物(和/或其它剂)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。

[0571] 本发明的包含本发明药物组合物(和/或其它剂)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,所述调配物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。

[0572] 在各个实施方案中,本文描述的任何药物组合物(和/或其它剂)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。

[0573] 施用途径包括例如: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病状的部位。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。

[0574] 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、糖浆或酞剂形式。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;着色剂;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。在本文描述的渗透活性驱动的任何嵌合蛋白质周围的选择性渗透膜还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。

[0575] 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。

[0576] 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。

[0577] 本文提供的组合物可以单独或与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。

[0578] 本文描述的任何发明药物组合物(和/或其它剂)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。

[0579] 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。

[0580] 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。

[0581] 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。

[0582] 施用和剂量

[0583] 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。

[0584] 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、约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。

[0585] 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,片剂或胶囊剂)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。

[0586] 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、约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。

[0587] 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。

[0588] 组合疗法和其它治疗剂

[0589] 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。

[0590] 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。

[0591] 共施用不需要同时施用各治疗剂,只要其施用时间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。

[0592] 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。

[0593] 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。

[0594] 在一些实施方案中,本发明涉及化学治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学治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。化学治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 I1和刺孢霉素 ω I1(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(carabicin)、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(pterapterin)、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(frolinic acid);醋葡萄糖内酯(aceglatone);醛磷酸胺糖苷(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(losoxantrone);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”);环磷酸胺;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);异环磷酸胺;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RFS2000;二氟甲基鸟氨酸(DMFO);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(FOLFOX);拉帕替尼(lapatinib)(Tykerb);PKC- α 、Raf、H-Ras、EGFR的抑制剂(例如埃罗替尼(erlotinib)(Tarceva)) and 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理学上可接受的盐、酸或衍生物。另外,治疗方法还可以包括使用放射。另外,治疗方法还可以包括施用光动力疗法。

[0595] 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 (cefoxitin)、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)。

[0596] 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 (difluocortolone valerate)、氟氢缩松 (fluadrenolone)、氟氯奈德 (fluclorolone acetonide)、特戊酸氟美松 (flumethasone pivalate)、氟轻松 (fluosinolone acetonide)、醋酸氟轻松 (fluocinonide)、氟可丁酯 (flucortine butylester)、氟可龙 (fluocortolone)、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 (clescinolone)、二氯松 (dichlorisone)、二氟泼尼酯 (difluprednate)、氟氯奈德 (flucoronide)、氟尼缩松 (flunisolid)、氟米龙 (fluoromethalone)、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 (例如巴斯力莫 (basiliximab)、达克力莫 (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。

[0597] 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,该免疫调节剂是对如本文描述的 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 (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)) 组合以治疗黑色素瘤、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 (obinituzumab) (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)。

[0598] 在一些实施方案中,本发明涉及利用WO 2013/10779、WO2015/007536、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。

[0599] 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。

[0600] 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。

[0601] 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。

[0602] 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 (铂定 (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 (anthramycin) (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 (colchicin)、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 (O,P' - (DDD))、干扰素,以及这些细胞毒性剂的混合物。

[0603] 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))。

[0604] 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、钐-153、镱-177、镱-186或镱-188;和 α -发射体,如砒-211、铅-212、铋-212、铋-213或钋-225。

[0605] 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。

[0606] 治疗方法

[0607] 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、自体免疫疾病以及许多其它疾病和病症。

[0608] 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、免疫病症和自体免疫疾病。

[0609] 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。

[0610] 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))。

[0611] 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;肝脏癌;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;高级小未分裂细胞性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。

[0612] 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。

[0613] 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。

[0614] 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、艾迪森氏病(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。

[0615] 试剂盒

[0616] 本发明还提供了用于施用本文所描述的任何剂(例如组合或不组合各种其它治疗剂的嵌合蛋白质)的试剂盒。该试剂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,该试剂盒含有至少一种本文所描述的药物组合物。

[0617] 被配置在试剂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,该试剂盒被配置用于治疗人类受试者的目的。

[0618] 在该试剂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,其描述了使用该试剂盒的组分实现所期望的结果,如治疗癌症时将要采用的技术。任选地,该试剂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。

[0619] 装配在试剂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所述试剂盒和/或其组分的内含物和/或目的的外部标记。

[0620] 定义

[0621] 如本文所使用,“一个(a/an)”或“所述(the)”可以意指一个或多个。

[0622] 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。

[0623] “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。

[0624] 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。

[0625] 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”。

[0626] 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。

[0627] 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。

[0628] 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无用,并且不打算将其它实施方案从所述技术的范围中排除。

[0629] 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。

[0630] 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测。剂量可以由医师确定并且视需要进行调节以适合观察到的治疗效应。

[0631] 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。

[0632] 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。

[0633] 实施例

[0634] 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:179。

[0635] Q124R突变体代表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,它是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。

[0636] 这些实施例中使用的抗人PD-1VHH是SEQ ID NO:23。

[0637] 这些实施例中使用的抗人PD-L1VHH是SEQ ID NO:158。

[0638] 实施例1.抗小鼠PD-L1/减毒人IFN嵌合体的表征

[0639] 图1示出了与抗PD-L1VHH和PBS相比,抗PD-L1-人IFN Q124R嵌合体构建体的抗肿瘤活性。在实验中,将C57BL/6小鼠皮下接种(50 μ l) 6×10^5 个B16mCD20c11黑素瘤肿瘤细胞(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)进行病变周围治疗。图1示出了抗PD-L1在B16肿瘤模型中具有最低限度的效果,而抗PD-L1-人IFN Q124R嵌合体显示出抗肿瘤活性和减小的肿瘤大小。

[0640] 抗PD-L1-人IFN Q124R嵌合体也被证明是安全的(图2)。在每一个图中,分图A至分图G显示: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)。重要的是,抗PD-L1-人IFN

Q124R嵌合体显示出远比野生型干扰素的预期安全参数优越的安全性参数。

[0641] 实施例2: 抗人PD1和PD-L1VHH的表征

[0642] PD-1 (程序性细胞死亡蛋白1) 发挥免疫检查点的功能, 并且通过结合至其配体PD-L1 (程序性死亡配体1) 和PD-L2来防止T细胞激活而在下调免疫系统方面起重要作用。建立平板结合测定以评估PD-1和PD-L1VHH对这两种蛋白质之间的相互作用的影响。

[0643] 具体来说, 用抗FLAG Ab (Sigma; 2 μ g/ml, 在PBS中) 将maxisorp平板涂覆过夜, 用洗涤缓冲液 (PBS+0.05% Tween-20) 洗涤, 并且用PBS+5% Tween-20阻断 (在室温下2小时)。在室温下将含有FLAG标记的hPD-L1细胞外域的条件培养基孵育两小时。用洗涤缓冲液洗掉过量未结合的蛋白质。允许hPD1-Fc (500ng/ml; R&D systems; 目录号: 1086-PD) 在室温下存在或不存在的VHH的情况下结合2小时。用辣根过氧化物酶 (HRP) 偶联的抗人二次抗体和TMB HRP底物 (KPL) 对结合的hPD1-Fc进行定量。

[0644] 在这个实验中, 允许hPD-1-Fc在对hPD-1、hDP-L1、mPD-L1或不相关的靶标具有特异性的VHH的连续稀释 (1000ng/ml; 1:10) 的存在下结合至固定的hPD-L1。数据清楚地显示hPD-1与hPD-L1VHH阻断PD-1/PD-L1的相互作用, 而据观察对mPD-L1或不相关的VHH没有影响。参见图3。

[0645] 实施例3: IFN嵌合体的抗人PD-L1靶向

[0646] 通过利用FACS分析在人PD-L1阳性MDA-MB-321细胞系中对STAT1磷酸化进行定量来检查人PD-L1 (程序性死亡配体1) /减毒IFN嵌合体 (“AcTaferon”) 靶向的效率。

[0647] 具体来说, 在37 $^{\circ}$ C下, 在补充有10% FBS的DMEM培养基中用所指明的抗人PD-L1/减毒IFN嵌合体刺激MDA-MB-321细胞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。

[0648] 在这个实验中, 在37 $^{\circ}$ C下用抗人PD-L1/减毒IFN嵌合体的连续稀释 (100ng/ml; 1:5) 刺激MDA-MB-321细胞15分钟。在固定和渗透之后, 针对磷酸化STAT1将细胞染色, 并且在FACS中加以分析。数据清楚地显示抗人PD-L1/减毒IFN嵌合体的PD-L1靶向强烈地增加了抗人PD-L1/减毒R149A IFN嵌合体的STAT1磷酸化但没有增加抗人PD-L1/减毒R33A/E120R IFN嵌合体的STAT1磷酸化。非靶向性 (BcII10VHH) 嵌合体即使在100ng/ml下也不能够进行信号传导。参见图4。

[0649] 实施例4: 用抗人PD-L1VHH嵌合体在人树突状细胞中进行信号传导诱导

[0650] 进行树突状细胞pSTAT信号传导测定。嵌合体研究是抗人PD-L1VHH/人IFN R149A和抗人PD-L1VHH/人IFN R33A/E120R。研究了诸剂的两个剂量: 100ng/ml和500ng/ml。

[0651] 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。

[0652] 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 Cytotfix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。

[0653] 表格示出了用于流式细胞术染色的抗体的清单

标记物/产品名	荧光染料	克隆	目的	供应商-目录号
pSTAT1	AlexaFlu	4a	磷酸化 STAT1	BD-562070
	or647			
抗人 CD3	PE	UCHT1	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
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

[0656] 图5示出了表示为pSTAT⁺树突状细胞百分比的倍数变化的数据。

[0657] 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)的人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PD-L1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PD-L1的可比IFN融合构建体所观察,使用针对人PD-L1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。

[0658] 等效方案

[0659] 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。

[0660] 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。

[0661] 以引用的方式并入

[0662] 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。

[0663] 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。

[0664] 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>	靶向性治疗剂及其用途
[0004]	<130>	237-043P
[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>	202
[0030]	<170>	PatentIn版本3.5
[0031]	<210>	1
[0032]	<211>	447
[0033]	<212>	PRT
[0034]	<213>	人工序列
[0035]	<220>	
[0036]	<223>	合成序列
[0037]	<400>	1
[0038]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	

[0039]	1	5	10	15
[0040]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr			
[0041]	20	25	30	
[0042]	Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
[0043]	35	40	45	
[0044]	Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe			
[0045]	50	55	60	
[0046]	Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr			
[0047]	65	70	75	80
[0048]	Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[0049]	85	90	95	
[0050]	Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln			
[0051]	100	105	110	
[0052]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val			
[0053]	115	120	125	
[0054]	Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala			
[0055]	130	135	140	
[0056]	Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser			
[0057]	145	150	155	160
[0058]	Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val			
[0059]	165	170	175	
[0060]	Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro			
[0061]	180	185	190	
[0062]	Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys			
[0063]	195	200	205	
[0064]	Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro			
[0065]	210	215	220	
[0066]	Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val			
[0067]	225	230	235	240
[0068]	Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr			
[0069]	245	250	255	
[0070]	Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu			
[0071]	260	265	270	
[0072]	Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys			
[0073]	275	280	285	
[0074]	Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser			
[0075]	290	295	300	
[0076]	Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys			
[0077]	305	310	315	320

[0078]	Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
[0079]	325 330 335
[0080]	Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[0081]	340 345 350
[0082]	Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[0083]	355 360 365
[0084]	Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[0085]	370 375 380
[0086]	Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[0087]	385 390 395 400
[0088]	Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[0089]	405 410 415
[0090]	Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[0091]	420 425 430
[0092]	His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
[0093]	435 440 445
[0094]	<210> 2
[0095]	<211> 218
[0096]	<212> PRT
[0097]	<213> 人工序列
[0098]	<220>
[0099]	<223> 合成序列
[0100]	<400> 2
[0101]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[0102]	1 5 10 15
[0103]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser
[0104]	20 25 30
[0105]	Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
[0106]	35 40 45
[0107]	Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
[0108]	50 55 60
[0109]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
[0110]	65 70 75 80
[0111]	Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
[0112]	85 90 95
[0113]	Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
[0114]	100 105 110
[0115]	Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
[0116]	115 120 125

[0117]	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr
[0118]	130						135				140					
[0119]	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser
[0120]	145					150					155					160
[0121]	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr
[0122]					165					170					175	
[0123]	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys
[0124]				180					185					190		
[0125]	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro
[0126]			195					200					205			
[0127]	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys						
[0128]		210					215									
[0129]	<210>	3														
[0130]	<211>	440														
[0131]	<212>	PRT														
[0132]	<213>	人工序列														
[0133]	<220>															
[0134]	<223>	合成序列														
[0135]	<400>	3														
[0136]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
[0137]	1			5					10					15		
[0138]	Ser	Leu	Arg	Leu	Asp	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Ile	Thr	Phe	Ser	Asn	Ser
[0139]				20					25					30		
[0140]	Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[0141]			35					40					45			
[0142]	Ala	Val	Ile	Trp	Tyr	Asp	Gly	Ser	Lys	Arg	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
[0143]		50					55					60				
[0144]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Phe
[0145]	65					70					75					80
[0146]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[0147]					85					90					95	
[0148]	Ala	Thr	Asn	Asp	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser
[0149]				100					105					110		
[0150]	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser
[0151]			115					120					125			
[0152]	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp
[0153]		130						135				140				
[0154]	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr
[0155]	145					150					155					160

[0156]	Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
[0157]	165 170 175
[0158]	Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys
[0159]	180 185 190
[0160]	Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
[0161]	195 200 205
[0162]	Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
[0163]	210 215 220
[0164]	Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
[0165]	225 230 235 240
[0166]	Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
[0167]	245 250 255
[0168]	Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
[0169]	260 265 270
[0170]	Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
[0171]	275 280 285
[0172]	Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
[0173]	290 295 300
[0174]	Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
[0175]	305 310 315 320
[0176]	Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
[0177]	325 330 335
[0178]	Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
[0179]	340 345 350
[0180]	Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
[0181]	355 360 365
[0182]	Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
[0183]	370 375 380
[0184]	Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
[0185]	385 390 395 400
[0186]	Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
[0187]	405 410 415
[0188]	Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
[0189]	420 425 430
[0190]	Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
[0191]	435 440
[0192]	<210> 4
[0193]	<211> 214
[0194]	<212> PRT

[0195]	<213>	人工序列
[0196]	<220>	
[0197]	<223>	合成序列
[0198]	<400>	4
[0199]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[0200]	1 5 10 15	
[0201]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr	
[0202]	20 25 30	
[0203]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile	
[0204]	35 40 45	
[0205]	Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly	
[0206]	50 55 60	
[0207]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro	
[0208]	65 70 75 80	
[0209]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg	
[0210]	85 90 95	
[0211]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala	
[0212]	100 105 110	
[0213]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly	
[0214]	115 120 125	
[0215]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala	
[0216]	130 135 140	
[0217]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln	
[0218]	145 150 155 160	
[0219]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser	
[0220]	165 170 175	
[0221]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr	
[0222]	180 185 190	
[0223]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser	
[0224]	195 200 205	
[0225]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys	
[0226]	210	
[0227]	<210>	5
[0228]	<211>	106
[0229]	<212>	PRT
[0230]	<213>	人工序列
[0231]	<220>	
[0232]	<223>	合成序列
[0233]	<400>	5

[0234]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[0235]	1 5 10 15
[0236]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Arg Ser Ser Val Ser Tyr Met
[0237]	20 25 30
[0238]	His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
[0239]	35 40 45
[0240]	Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
[0241]	50 55 60
[0242]	Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu
[0243]	65 70 75 80
[0244]	Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Phe Pro Leu Thr
[0245]	85 90 95
[0246]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[0247]	100 105
[0248]	<210> 6
[0249]	<211> 106
[0250]	<212> PRT
[0251]	<213> 人工序列
[0252]	<220>
[0253]	<223> 合成序列
[0254]	<400> 6
[0255]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[0256]	1 5 10 15
[0257]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Arg Ser Ser Val Ser Tyr Met
[0258]	20 25 30
[0259]	His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
[0260]	35 40 45
[0261]	Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
[0262]	50 55 60
[0263]	Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu
[0264]	65 70 75 80
[0265]	Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Phe Pro Leu Thr
[0266]	85 90 95
[0267]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[0268]	100 105
[0269]	<210> 7
[0270]	<211> 106
[0271]	<212> PRT
[0272]	<213> 人工序列

[0273]	<220>
[0274]	<223> 合成序列
[0275]	<400> 7
[0276]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[0277]	1 5 10 15
[0278]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Arg Ser Ser Val Ser Tyr Met
[0279]	20 25 30
[0280]	His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
[0281]	35 40 45
[0282]	Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
[0283]	50 55 60
[0284]	Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Cys Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu
[0285]	65 70 75 80
[0286]	Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Phe Pro Leu Thr
[0287]	85 90 95
[0288]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[0289]	100 105
[0290]	<210> 8
[0291]	<211> 106
[0292]	<212> PRT
[0293]	<213> 人工序列
[0294]	<220>
[0295]	<223> 合成序列
[0296]	<400> 8
[0297]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[0298]	1 5 10 15
[0299]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Arg Ser Ser Val Ser Tyr Met
[0300]	20 25 30
[0301]	His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
[0302]	35 40 45
[0303]	Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
[0304]	50 55 60
[0305]	Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Cys Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu
[0306]	65 70 75 80
[0307]	Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Phe Pro Leu Thr
[0308]	85 90 95
[0309]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[0310]	100 105
[0311]	<210> 9

[0312]	<211>	117														
[0313]	<212>	PRT														
[0314]	<213>	人工序列														
[0315]	<220>															
[0316]	<223>	合成序列														
[0317]	<400>	9														
[0318]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala															
[0319]	1	5	10	15												
[0320]	Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr															
[0321]		20	25	30												
[0322]	Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Gln Trp Met															
[0323]		35	40	45												
[0324]	Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe															
[0325]		50	55	60												
[0326]	Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr															
[0327]	65	70	75	80												
[0328]	Leu Gln Ile Thr Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys															
[0329]		85	90	95												
[0330]	Ala Lys Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu															
[0331]		100	105	110												
[0332]	Val Thr Val Ser Ser															
[0333]		115														
[0334]	<210>	10														
[0335]	<211>	117														
[0336]	<212>	PRT														
[0337]	<213>	人工序列														
[0338]	<220>															
[0339]	<223>	合成序列														
[0340]	<400>	10														
[0341]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala															
[0342]	1	5	10	15												
[0343]	Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr															
[0344]		20	25	30												
[0345]	Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Gln Trp Met															
[0346]		35	40	45												
[0347]	Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe															
[0348]		50	55	60												
[0349]	Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr															
[0350]	65	70	75	80												

[0351]	Leu	Gln	Ile	Thr	Ser	Leu	Thr	Ala	Glu	Asp	Thr	Gly	Met	Tyr	Phe	Cys
[0352]					85					90					95	
[0353]	Ala	Lys	Val	Gly	Tyr	Asp	Ala	Leu	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
[0354]					100					105					110	
[0355]	Val	Thr	Val	Ser	Ser											
[0356]					115											
[0357]	<210>	11														
[0358]	<211>	117														
[0359]	<212>	PRT														
[0360]	<213>	人工序列														
[0361]	<220>															
[0362]	<223>	合成序列														
[0363]	<400>	11														
[0364]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ser	Glu	Leu	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
[0365]	1				5					10					15	
[0366]	Ser	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr
[0367]					20					25					30	
[0368]	Gly	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Gln	Trp	Met
[0369]					35					40					45	
[0370]	Gly	Trp	Ile	Asn	Thr	Asp	Ser	Gly	Glu	Ser	Thr	Tyr	Ala	Glu	Glu	Phe
[0371]					50					55					60	
[0372]	Lys	Gly	Arg	Phe	Val	Phe	Ser	Leu	Asp	Thr	Ser	Val	Asn	Thr	Ala	Tyr
[0373]	65					70					75					80
[0374]	Leu	Gln	Ile	Thr	Ser	Leu	Thr	Ala	Glu	Asp	Thr	Gly	Met	Tyr	Phe	Cys
[0375]					85					90					95	
[0376]	Val	Arg	Val	Gly	Tyr	Asp	Ala	Leu	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
[0377]					100					105					110	
[0378]	Val	Thr	Val	Ser	Ser											
[0379]					115											
[0380]	<210>	12														
[0381]	<211>	117														
[0382]	<212>	PRT														
[0383]	<213>	人工序列														
[0384]	<220>															
[0385]	<223>	合成序列														
[0386]	<400>	12														
[0387]	Gln	Ile	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ser	Glu	Leu	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
[0388]	1				5					10					15	
[0389]	Ser	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr

73

[0429]	<213>	人工序列
[0430]	<220>	
[0431]	<223>	合成序列
[0432]	<400>	14
[0433]	Leu Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Glu Leu Tyr Ile Ile Glu His Gly	
[0434]	1 5 10 15	
[0435]	Ser Asn Val Thr Leu Glu Cys Asn Phe Asp Thr Gly Ser His Val Asn	
[0436]	20 25 30	
[0437]	Leu Gly Ala Ile Thr Ala Ser Leu Gln Lys Val Glu Asn Asp Thr Ser	
[0438]	35 40 45	
[0439]	Pro His Arg Glu Arg Ala Thr Leu Leu Glu Glu Gln Leu Pro Leu Gly	
[0440]	50 55 60	
[0441]	Lys Ala Ser Phe His Ile Pro Gln Val Gln Val Arg Asp Glu Gly Gln	
[0442]	65 70 75 80	
[0443]	Tyr Gln Cys Ile Ile Ile Tyr Gly Val Ala Trp Asp Tyr Lys Tyr Leu	
[0444]	85 90 95	
[0445]	Thr Leu Lys Val Lys Ala Ser Tyr Arg Lys Ile Asn Thr His Ile Leu	
[0446]	100 105 110	
[0447]	Lys Val Pro Glu Thr Asp Glu Val Glu Leu Thr Cys Gln Ala Thr Gly	
[0448]	115 120 125	
[0449]	Tyr Pro Leu Ala Glu Val Ser Trp Pro Asn Val Ser Val Pro Ala Asn	
[0450]	130 135 140	
[0451]	Thr Ser His Ser Arg Thr Pro Glu Gly Leu Tyr Gln Val Thr Ser Val	
[0452]	145 150 155 160	
[0453]	Leu Arg Leu Lys Pro Pro Pro Gly Arg Asn Phe Ser Cys Val Phe Trp	
[0454]	165 170 175	
[0455]	Asn Thr His Val Arg Glu Leu Thr Leu Ala Ser Ile Asp Leu Gln Ser	
[0456]	180 185 190	
[0457]	Gln Met Glu Pro Arg Thr His Pro Thr Trp Leu Leu His Ile Phe Ile	
[0458]	195 200 205	
[0459]	Pro Phe Cys Ile Ile Ala Phe Ile Phe Ile Ala Thr Val Ile Ala Leu	
[0460]	210 215 220	
[0461]	Arg Lys Gln Leu Cys Gln Lys Leu Tyr Ser Ser Lys Asp Thr Thr Lys	
[0462]	225 230 235 240	
[0463]	Arg Pro Val Thr Thr Thr Lys Arg Glu Val Asn Ser Ala Ile	
[0464]	245 250	
[0465]	<210>	15
[0466]	<211>	453
[0467]	<212>	PRT

[0468]	<213>	人工序列															
[0469]	<220>																
[0470]	<223>	合成序列															
[0471]	<400>	15															
[0472]	Met	Ile	Phe	Leu	Leu	Leu	Met	Leu	Ser	Leu	Glu	Leu	Gln	Leu	His	Gln	
[0473]	1				5					10					15		
[0474]	Ile	Ala	Ala	Leu	Phe	Thr	Val	Thr	Val	Pro	Lys	Glu	Leu	Tyr	Ile	Ile	
[0475]					20					25					30		
[0476]	Glu	His	Gly	Ser	Asn	Val	Thr	Leu	Glu	Cys	Asn	Phe	Asp	Thr	Gly	Ser	
[0477]					35					40					45		
[0478]	His	Val	Asn	Leu	Gly	Ala	Ile	Thr	Ala	Ser	Leu	Gln	Lys	Val	Glu	Asn	
[0479]		50						55					60				
[0480]	Asp	Thr	Ser	Pro	His	Arg	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Leu	Glu	Glu	Gln	Leu	
[0481]	65					70					75					80	
[0482]	Pro	Leu	Gly	Lys	Ala	Ser	Phe	His	Ile	Pro	Gln	Val	Gln	Val	Arg	Asp	
[0483]					85						90					95	
[0484]	Glu	Gly	Gln	Tyr	Gln	Cys	Ile	Ile	Ile	Tyr	Gly	Val	Ala	Trp	Asp	Tyr	
[0485]					100					105					110		
[0486]	Lys	Tyr	Leu	Thr	Leu	Lys	Val	Lys	Ala	Ser	Tyr	Arg	Lys	Ile	Asn	Thr	
[0487]					115					120					125		
[0488]	His	Ile	Leu	Lys	Val	Pro	Glu	Thr	Asp	Glu	Val	Glu	Leu	Thr	Cys	Gln	
[0489]		130						135					140				
[0490]	Ala	Thr	Gly	Tyr	Pro	Leu	Ala	Glu	Val	Ser	Trp	Pro	Asn	Val	Ser	Val	
[0491]	145					150					155					160	
[0492]	Pro	Ala	Asn	Thr	Ser	His	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Gly	Leu	Tyr	Gln	Val	
[0493]					165						170					175	
[0494]	Thr	Ser	Val	Leu	Arg	Leu	Lys	Pro	Pro	Pro	Gly	Arg	Asn	Phe	Ser	Cys	
[0495]					180						185					190	
[0496]	Val	Phe	Trp	Asn	Thr	His	Val	Arg	Glu	Leu	Thr	Leu	Ala	Ser	Ile	Asp	
[0497]					195						200					205	
[0498]	Leu	Gln	Ser	Gln	Met	Glu	Pro	Arg	Thr	His	Pro	Thr	Trp	Glu	Pro	Lys	
[0499]		210						215					220				
[0500]	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	
[0501]	225					230					235					240	
[0502]	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	
[0503]					245						250					255	
[0504]	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	
[0505]					260						265					270	
[0506]	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	

[0507]	275	280	285
[0508]	Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser		
[0509]	290	295	300
[0510]	Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu		
[0511]	305	310	315
[0512]	Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala		
[0513]	325	330	335
[0514]	Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro		
[0515]	340	345	350
[0516]	Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln		
[0517]	355	360	365
[0518]	Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala		
[0519]	370	375	380
[0520]	Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr		
[0521]	385	390	395
[0522]	Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu		
[0523]	405	410	415
[0524]	Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser		
[0525]	420	425	430
[0526]	Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser		
[0527]	435	440	445
[0528]	Leu Ser Pro Gly Lys		
[0529]	450		
[0530]	<210> 16		
[0531]	<211> 29		
[0532]	<212> PRT		
[0533]	<213> 人工序列		
[0534]	<220>		
[0535]	<223> 合成序列		
[0536]	<220>		
[0537]	<221> 分支的		
[0538]	<222> (9) .. (15)		
[0539]	<223> SNTSESEFK (SNTSESEF) FRVTQLAPKAQIKE		
[0540]	<400> 16		
[0541]	Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Lys Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Phe		
[0542]	1	5	10
[0543]	Arg Val Thr Gln Leu Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu		
[0544]	20	25	
[0545]	<210> 17		

[0546]	<211>	119														
[0547]	<212>	PRT														
[0548]	<213>	人工序列														
[0549]	<220>															
[0550]	<223>	合成序列														
[0551]	<400>	17														
[0552]	Glu	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Val	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Ala
[0553]	1			5					10						15	
[0554]	Ser	Val	Lys	Met	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr
[0555]			20					25					30			
[0556]	Tyr	Met	Asn	Trp	Val	Lys	Gln	Ser	His	Gly	Lys	Ser	Leu	Glu	Trp	Ile
[0557]			35					40					45			
[0558]	Gly	Asn	Ile	Asn	Pro	Tyr	Asn	Gly	Gly	Thr	Thr	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
[0559]		50					55					60				
[0560]	Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Arg	Thr	Ala	Tyr
[0561]	65					70					75				80	
[0562]	Met	Glu	Ile	Asn	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[0563]				85						90					95	
[0564]	Ala	Arg	Gly	Arg	Ile	Tyr	Asp	Gly	Ser	Leu	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
[0565]			100						105					110		
[0566]	Thr	Ala	Leu	Thr	Val	Ser	Ser									
[0567]			115													
[0568]	<210>	18														
[0569]	<211>	106														
[0570]	<212>	PRT														
[0571]	<213>	人工序列														
[0572]	<220>															
[0573]	<223>	合成序列														
[0574]	<400>	18														
[0575]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Phe	Pro	Ser	Ser	Leu	Cys	Ala	Ser	Gln	Gly
[0576]	1			5					10						15	
[0577]	Gly	Lys	Val	Thr	Val	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Asn	Asn	Tyr
[0578]			20						25					30		
[0579]	Met	Ala	Trp	Tyr	Gln	His	Lys	Pro	Gly	Lys	Gly	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
[0580]			35						40				45			
[0581]	His	Tyr	Thr	Ser	Thr	Leu	Leu	Ser	Gly	Ile	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
[0582]		50					55					60				
[0583]	Ser	Gly	Ser	Gly	Arg	Asp	Tyr	Ser	Phe	Ser	Ile	Ser	Asn	Leu	Glu	Pro
[0584]	65					70					75				80	

[0585]	Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Trp Thr
[0586]	85 90 95
[0587]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[0588]	100 105
[0589]	<210> 19
[0590]	<211> 116
[0591]	<212> PRT
[0592]	<213> 人工序列
[0593]	<220>
[0594]	<223> 合成序列
[0595]	<400> 19
[0596]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala
[0597]	1 5 10 15
[0598]	Ser Val Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
[0599]	20 25 30
[0600]	Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[0601]	35 40 45
[0602]	Gly His Ile Asn Pro Ser Ser Gly Phe Thr Thr Tyr Asn Gln Asn Phe
[0603]	50 55 60
[0604]	Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
[0605]	65 70 75 80
[0606]	Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Tyr Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
[0607]	85 90 95
[0608]	Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
[0609]	100 105 110
[0610]	Thr Val Ser Ser
[0611]	115
[0612]	<210> 20
[0613]	<211> 107
[0614]	<212> PRT
[0615]	<213> 人工序列
[0616]	<220>
[0617]	<223> 合成序列
[0618]	<400> 20
[0619]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
[0620]	1 5 10 15
[0621]	Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Thr Asn
[0622]	20 25 30
[0623]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ala Leu Ile

[0624]	35	40	45
[0625]	Phe Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly		
[0626]	50	55	60
[0627]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Val Gln Ser		
[0628]	65	70	75
[0629]	Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr		
[0630]	85	90	95
[0631]	Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
[0632]	100	105	
[0633]	<210> 21		
[0634]	<211> 122		
[0635]	<212> PRT		
[0636]	<213> 人工序列		
[0637]	<220>		
[0638]	<223> 合成序列		
[0639]	<400> 21		
[0640]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly		
[0641]	1	5	10
[0642]	Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr		
[0643]	20	25	30
[0644]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[0645]	35	40	45
[0646]	Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Tyr Thr Ile Tyr Tyr Thr Asp Thr Val		
[0647]	50	55	60
[0648]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Phe		
[0649]	65	70	75
[0650]	Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys		
[0651]	85	90	95
[0652]	Ala Arg Arg Gly Tyr Gly Ser Phe Tyr Glu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp		
[0653]	100	105	110
[0654]	Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser		
[0655]	115	120	
[0656]	<210> 22		
[0657]	<211> 106		
[0658]	<212> PRT		
[0659]	<213> 人工序列		
[0660]	<220>		
[0661]	<223> 合成序列		
[0662]	<400> 22		

[0663]	Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu Met Ser Ala Ser Pro Gly
[0664]	1 5 10 15
[0665]	Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
[0666]	20 25 30
[0667]	Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
[0668]	35 40 45
[0669]	Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
[0670]	50 55 60
[0671]	Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
[0672]	65 70 75 80
[0673]	Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr
[0674]	85 90 95
[0675]	Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[0676]	100 105
[0677]	<210> 23
[0678]	<211> 119
[0679]	<212> PRT
[0680]	<213> 人工序列
[0681]	<220>
[0682]	<223> 合成序列
[0683]	<400> 23
[0684]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Lys
[0685]	1 5 10 15
[0686]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Ile His
[0687]	20 25 30
[0688]	Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[0689]	35 40 45
[0690]	Ala Ala Ile Thr Trp Ser Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Glu Asp Ser Val
[0691]	50 55 60
[0692]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
[0693]	65 70 75 80
[0694]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
[0695]	85 90 95
[0696]	Ala Ala Asp Arg Ala Glu Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[0697]	100 105 110
[0698]	Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[0699]	115
[0700]	<210> 24
[0701]	<211> 119

[0702]	<212>	PRT
[0703]	<213>	人工序列
[0704]	<220>	
[0705]	<223>	合成序列
[0706]	<400>	24
[0707]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly	
[0708]	1 5 10 15	
[0709]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His	
[0710]	20 25 30	
[0711]	Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val	
[0712]	35 40 45	
[0713]	Ala Val Ile Thr Trp Ser Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val	
[0714]	50 55 60	
[0715]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr	
[0716]	65 70 75 80	
[0717]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys	
[0718]	85 90 95	
[0719]	Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly	
[0720]	100 105 110	
[0721]	Thr Gln Val Thr Val Ser Ser	
[0722]	115	
[0723]	<210>	25
[0724]	<211>	119
[0725]	<212>	PRT
[0726]	<213>	人
[0727]	<400>	25
[0728]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly	
[0729]	1 5 10 15	
[0730]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ser Ser Ile His	
[0731]	20 25 30	
[0732]	Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val	
[0733]	35 40 45	
[0734]	Ala Ala Ile Thr Trp Ser Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Leu	
[0735]	50 55 60	
[0736]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr	
[0737]	65 70 75 80	
[0738]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys	
[0739]	85 90 95	
[0740]	Ala Ala Asp Arg Ala Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly	

[0741]	100	105	110
[0742]	Thr Gln Val Thr Val Ser Ser		
[0743]	115		
[0744]	<210> 26		
[0745]	<211> 119		
[0746]	<212> PRT		
[0747]	<213> 人工序列		
[0748]	<220>		
[0749]	<223> 合成序列		
[0750]	<400> 26		
[0751]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly		
[0752]	1 5 10 15		
[0753]	Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn		
[0754]	20 25 30		
[0755]	Ala Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val		
[0756]	35 40 45		
[0757]	Ala Leu Ile Ser Trp Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Glu Asp Ser Val		
[0758]	50 55 60		
[0759]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr		
[0760]	65 70 75 80		
[0761]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys		
[0762]	85 90 95		
[0763]	Ala Ala Asp Arg Val Asp Ser Asn Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly		
[0764]	100 105 110		
[0765]	Thr Gln Val Thr Val Ser Ser		
[0766]	115		
[0767]	<210> 27		
[0768]	<211> 120		
[0769]	<212> PRT		
[0770]	<213> 人工序列		
[0771]	<220>		
[0772]	<223> 合成序列		
[0773]	<400> 27		
[0774]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly		
[0775]	1 5 10 15		
[0776]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Phe Ser Ser Gly		
[0777]	20 25 30		
[0778]	Thr Met Gly Trp Phe Arg Arg Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val		
[0779]	35 40 45		

[0780]	Ala Ser Ile Pro Trp Ser Gly Gly Arg Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[0781]	50 55 60
[0782]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gln Asn Thr Val Tyr
[0783]	65 70 75 80
[0784]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0785]	85 90 95
[0786]	Ala Val Lys Glu Arg Ser Thr Gly Trp Asp Phe Ala Ser Trp Gly Gln
[0787]	100 105 110
[0788]	Cys Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[0789]	115 120
[0790]	<210> 28
[0791]	<211> 121
[0792]	<212> PRT
[0793]	<213> 人工序列
[0794]	<220>
[0795]	<223> 合成序列
[0796]	<400> 28
[0797]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Leu Lys Gln Pro Gly Ala
[0798]	1 5 10 15
[0799]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Ser
[0800]	20 25 30
[0801]	Trp Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[0802]	35 40 45
[0803]	Gly Tyr Ile Tyr Pro Ser Thr Gly Phe Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
[0804]	50 55 60
[0805]	Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[0806]	65 70 75 80
[0807]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
[0808]	85 90 95
[0809]	Ala Arg Trp Arg Asp Ser Ser Gly Tyr His Ala Met Asp Tyr Trp Gly
[0810]	100 105 110
[0811]	Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
[0812]	115 120
[0813]	<210> 29
[0814]	<211> 122
[0815]	<212> PRT
[0816]	<213> 人工序列
[0817]	<220>
[0818]	<223> 合成序列

84

[0858]	115	120
[0859]	<210> 31	
[0860]	<211> 121	
[0861]	<212> PRT	
[0862]	<213> 人工序列	
[0863]	<220>	
[0864]	<223> 合成序列	
[0865]	<400> 31	
[0866]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly His Glu Val Lys Gln Pro Gly Ala	
[0867]	1 5 10 15	
[0868]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Ser	
[0869]	20 25 30	
[0870]	Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile	
[0871]	35 40 45	
[0872]	Gly Tyr Ile Tyr Pro Ser Thr Gly Phe Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe	
[0873]	50 55 60	
[0874]	Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr	
[0875]	65 70 75 80	
[0876]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[0877]	85 90 95	
[0878]	Ala Arg Trp Arg Asp Ser Ser Gly Tyr His Ala Met Asp Tyr Trp Gly	
[0879]	100 105 110	
[0880]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
[0881]	115 120	
[0882]	<210> 32	
[0883]	<211> 121	
[0884]	<212> PRT	
[0885]	<213> 人工序列	
[0886]	<220>	
[0887]	<223> 合成序列	
[0888]	<400> 32	
[0889]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly His Glu Val Lys Gln Pro Gly Ala	
[0890]	1 5 10 15	
[0891]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Ser	
[0892]	20 25 30	
[0893]	Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile	
[0894]	35 40 45	
[0895]	Gly Tyr Ile Tyr Pro Ser Thr Gly Phe Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe	
[0896]	50 55 60	

[0897]	Lys Asp Arg Ala Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[0898]	65 70 75 80
[0899]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0900]	85 90 95
[0901]	Ala Arg Trp Arg Asp Ser Ser Gly Tyr His Ala Met Asp Tyr Trp Gly
[0902]	100 105 110
[0903]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[0904]	115 120
[0905]	<210> 33
[0906]	<211> 111
[0907]	<212> PRT
[0908]	<213> 人工序列
[0909]	<220>
[0910]	<223> 合成序列
[0911]	<400> 33
[0912]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Thr Leu Ser Pro Gly
[0913]	1 5 10 15
[0914]	Gln Arg Leu Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser
[0915]	20 25 30
[0916]	Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro
[0917]	35 40 45
[0918]	Lys Leu Leu Ile Lys Phe Gly Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
[0919]	50 55 60
[0920]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
[0921]	65 70 75 80
[0922]	Ser Leu Glu Glu Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp
[0923]	85 90 95
[0924]	Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[0925]	100 105 110
[0926]	<210> 34
[0927]	<211> 111
[0928]	<212> PRT
[0929]	<213> 人工序列
[0930]	<220>
[0931]	<223> 合成序列
[0932]	<400> 34
[0933]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[0934]	1 5 10 15
[0935]	Gln Arg Leu Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser

[0936]	20	25	30
[0937]	Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro		
[0938]	35	40	45
[0939]	Lys Leu Leu Ile Lys Phe Gly Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala		
[0940]	50	55	60
[0941]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser		
[0942]	65	70	75
[0943]	Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp		
[0944]	85	90	95
[0945]	Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
[0946]	100	105	110
[0947]	<210> 35		
[0948]	<211> 111		
[0949]	<212> PRT		
[0950]	<213> 人工序列		
[0951]	<220>		
[0952]	<223> 合成序列		
[0953]	<400> 35		
[0954]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
[0955]	1	5	10
[0956]	Gln Arg Leu Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser		
[0957]	20	25	30
[0958]	Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro		
[0959]	35	40	45
[0960]	Lys Leu Leu Ile Lys Phe Gly Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala		
[0961]	50	55	60
[0962]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser		
[0963]	65	70	75
[0964]	Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp		
[0965]	85	90	95
[0966]	Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
[0967]	100	105	110
[0968]	<210> 36		
[0969]	<211> 111		
[0970]	<212> PRT		
[0971]	<213> 人工序列		
[0972]	<220>		
[0973]	<223> 合成序列		
[0974]	<400> 36		

[0975]	Asp	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
[0976]	1				5					10					15	
[0977]	Gln	Arg	Leu	Thr	Ile	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Thr	Ser
[0978]				20					25					30		
[0979]	Gly	Tyr	Ser	Tyr	Met	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Asp	Gln	Ser	Pro
[0980]			35					40					45			
[0981]	Lys	Leu	Leu	Ile	Lys	Phe	Gly	Ser	Asn	Leu	Glu	Ser	Gly	Ile	Pro	Ala
[0982]		50					55					60				
[0983]	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser
[0984]	65					70				75					80	
[0985]	Ser	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	Ser	Trp
[0986]					85					90					95	
[0987]	Glu	Ile	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	
[0988]				100					105					110		
[0989]	<210>	37														
[0990]	<211>	451														
[0991]	<212>	PRT														
[0992]	<213>	人工序列														
[0993]	<220>															
[0994]	<223>	合成序列														
[0995]	<400>	37														
[0996]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
[0997]	1				5					10					15	
[0998]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Arg	Tyr
[0999]				20					25					30		
[1000]	Trp	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[1001]			35					40					45			
[1002]	Ala	Asn	Ile	Lys	Gln	Asp	Gly	Ser	Glu	Lys	Tyr	Tyr	Val	Asp	Ser	Val
[1003]		50					55					60				
[1004]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
[1005]	65					70				75					80	
[1006]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[1007]				85						90					95	
[1008]	Ala	Arg	Glu	Gly	Gly	Trp	Phe	Gly	Glu	Leu	Ala	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly
[1009]				100					105					110		
[1010]	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser
[1011]				115					120					125		
[1012]	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala
[1013]			130					135					140			

[1014]	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val
[1015]	145						150				155					160
[1016]	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala
[1017]					165					170					175	
[1018]	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val
[1019]				180					185					190		
[1020]	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His
[1021]			195					200					205			
[1022]	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys
[1023]		210					215					220				
[1024]	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Glu	Gly
[1025]	225					230					235					240
[1026]	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met
[1027]				245						250					255	
[1028]	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His
[1029]			260						265					270		
[1030]	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val
[1031]		275						280					285			
[1032]	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr
[1033]		290					295					300				
[1034]	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
[1035]	305					310					315					320
[1036]	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Ser	Ile
[1037]				325					330						335	
[1038]	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val
[1039]			340						345					350		
[1040]	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser
[1041]		355						360					365			
[1042]	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu
[1043]		370					375					380				
[1044]	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro
[1045]	385					390					395					400
[1046]	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val
[1047]				405						410					415	
[1048]	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met
[1049]			420						425				430			
[1050]	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser
[1051]		435						440					445			
[1052]	Pro	Gly	Lys													

[1053]	450	
[1054]	<210>	38
[1055]	<211>	215
[1056]	<212>	PRT
[1057]	<213>	人工序列
[1058]	<220>	
[1059]	<223>	合成序列
[1060]	<400>	38
[1061]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[1062]	1 5 10 15	
[1063]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser	
[1064]	20 25 30	
[1065]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu	
[1066]	35 40 45	
[1067]	Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser	
[1068]	50 55 60	
[1069]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu	
[1070]	65 70 75 80	
[1071]	Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro	
[1072]	85 90 95	
[1073]	Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala	
[1074]	100 105 110	
[1075]	Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser	
[1076]	115 120 125	
[1077]	Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu	
[1078]	130 135 140	
[1079]	Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser	
[1080]	145 150 155 160	
[1081]	Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu	
[1082]	165 170 175	
[1083]	Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val	
[1084]	180 185 190	
[1085]	Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys	
[1086]	195 200 205	
[1087]	Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys	
[1088]	210 215	
[1089]	<210>	39
[1090]	<211>	121
[1091]	<212>	PRT

[1092]	<213>	人工序列
[1093]	<220>	
[1094]	<223>	合成序列
[1095]	<400>	39
[1096]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[1097]	1 5 10 15	
[1098]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr	
[1099]	20 25 30	
[1100]	Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[1101]	35 40 45	
[1102]	Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val	
[1103]	50 55 60	
[1104]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr	
[1105]	65 70 75 80	
[1106]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[1107]	85 90 95	
[1108]	Ala Arg Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly	
[1109]	100 105 110	
[1110]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
[1111]	115 120	
[1112]	<210>	40
[1113]	<211>	108
[1114]	<212>	PRT
[1115]	<213>	人工序列
[1116]	<220>	
[1117]	<223>	合成序列
[1118]	<400>	40
[1119]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[1120]	1 5 10 15	
[1121]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser	
[1122]	20 25 30	
[1123]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu	
[1124]	35 40 45	
[1125]	Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser	
[1126]	50 55 60	
[1127]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu	
[1128]	65 70 75 80	
[1129]	Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro	
[1130]	85 90 95	

[1131]	Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[1132]	100 105
[1133]	<210> 41
[1134]	<211> 448
[1135]	<212> PRT
[1136]	<213> 人工序列
[1137]	<220>
[1138]	<223> 合成序列
[1139]	<400> 41
[1140]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1141]	1 5 10 15
[1142]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser
[1143]	20 25 30
[1144]	Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1145]	35 40 45
[1146]	Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[1147]	50 55 60
[1148]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
[1149]	65 70 75 80
[1150]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1151]	85 90 95
[1152]	Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[1153]	100 105 110
[1154]	Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
[1155]	115 120 125
[1156]	Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
[1157]	130 135 140
[1158]	Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
[1159]	145 150 155 160
[1160]	Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
[1161]	165 170 175
[1162]	Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
[1163]	180 185 190
[1164]	Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
[1165]	195 200 205
[1166]	Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
[1167]	210 215 220
[1168]	His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
[1169]	225 230 235 240

[1170]	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg
[1171]					245					250					255	
[1172]	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro
[1173]					260					265					270	
[1174]	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala
[1175]					275					280					285	
[1176]	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val
[1177]					290					295					300	
[1178]	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr
[1179]	305					310					315					320
[1180]	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr
[1181]					325					330						335
[1182]	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu
[1183]					340					345						350
[1184]	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys
[1185]					355					360						365
[1186]	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser
[1187]					370					375						380
[1188]	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp
[1189]	385					390					395					400
[1190]	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser
[1191]					405					410						415
[1192]	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala
[1193]					420					425						430
[1194]	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys
[1195]					435					440						445
[1196]	<210>	42														
[1197]	<211>	214														
[1198]	<212>	PRT														
[1199]	<213>	人工序列														
[1200]	<220>															
[1201]	<223>	合成序列														
[1202]	<400>	42														
[1203]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
[1204]	1				5					10					15	
[1205]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Val	Ser	Thr	Ala
[1206]					20					25					30	
[1207]	Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
[1208]					35					40					45	

[1209]	Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[1210]	50 55 60
[1211]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[1212]	65 70 75 80
[1213]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala
[1214]	85 90 95
[1215]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[1216]	100 105 110
[1217]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[1218]	115 120 125
[1219]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[1220]	130 135 140
[1221]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[1222]	145 150 155 160
[1223]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[1224]	165 170 175
[1225]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[1226]	180 185 190
[1227]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[1228]	195 200 205
[1229]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[1230]	210
[1231]	<210> 43
[1232]	<211> 450
[1233]	<212> PRT
[1234]	<213> 人工序列
[1235]	<220>
[1236]	<223> 合成序列
[1237]	<400> 43
[1238]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1239]	1 5 10 15
[1240]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[1241]	20 25 30
[1242]	Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1243]	35 40 45
[1244]	Ser Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ile Thr Phe Tyr Ala Asp Thr Val
[1245]	50 55 60
[1246]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[1247]	65 70 75 80

[1248]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[1249]					85					90					95	
[1250]	Ala	Arg	Ile	Lys	Leu	Gly	Thr	Val	Thr	Thr	Val	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
[1251]				100					105					110		
[1252]	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val
[1253]				115					120					125		
[1254]	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala
[1255]		130						135					140			
[1256]	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser
[1257]	145					150					155					160
[1258]	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val
[1259]				165					170						175	
[1260]	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro
[1261]				180					185					190		
[1262]	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys
[1263]			195					200					205			
[1264]	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp
[1265]		210						215				220				
[1266]	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly
[1267]	225					230					235					240
[1268]	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile
[1269]				245					250						255	
[1270]	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu
[1271]			260						265					270		
[1272]	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His
[1273]			275					280					285			
[1274]	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg
[1275]		290						295				300				
[1276]	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys
[1277]	305					310					315					320
[1278]	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu
[1279]				325					330					335		
[1280]	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr
[1281]				340					345					350		
[1282]	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu
[1283]			355						360				365			
[1284]	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp
[1285]		370						375				380				
[1286]	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val

[1287]	385	390	395	400
[1288]	Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp			
[1289]	405	410	415	
[1290]	Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His			
[1291]	420	425	430	
[1292]	Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro			
[1293]	435	440	445	
[1294]	Gly Lys			
[1295]	450			
[1296]	<210> 44			
[1297]	<211> 216			
[1298]	<212> PRT			
[1299]	<213> 人工序列			
[1300]	<220>			
[1301]	<223> 合成序列			
[1302]	<400> 44			
[1303]	Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln			
[1304]	1 5 10 15			
[1305]	Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr			
[1306]	20 25 30			
[1307]	Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu			
[1308]	35 40 45			
[1309]	Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe			
[1310]	50 55 60			
[1311]	Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu			
[1312]	65 70 75 80			
[1313]	Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser			
[1314]	85 90 95			
[1315]	Ser Thr Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln			
[1316]	100 105 110			
[1317]	Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu			
[1318]	115 120 125			
[1319]	Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr			
[1320]	130 135 140			
[1321]	Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys			
[1322]	145 150 155 160			
[1323]	Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr			
[1324]	165 170 175			
[1325]	Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His			

[1326]	180	185	190
[1327]	Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys		
[1328]	195	200	205
[1329]	Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser		
[1330]	210	215	
[1331]	<210> 45		
[1332]	<211> 123		
[1333]	<212> PRT		
[1334]	<213> 人工序列		
[1335]	<220>		
[1336]	<223> 合成序列		
[1337]	<400> 45		
[1338]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser		
[1339]	1 5 10 15		
[1340]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Asp Thr Phe Ser Thr Tyr		
[1341]	20 25 30		
[1342]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
[1343]	35 40 45		
[1344]	Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Lys Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe		
[1345]	50 55 60		
[1346]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
[1347]	65 70 75 80		
[1348]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys		
[1349]	85 90 95		
[1350]	Ala Arg Lys Phe His Phe Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val		
[1351]	100 105 110		
[1352]	Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser		
[1353]	115 120		
[1354]	<210> 46		
[1355]	<211> 106		
[1356]	<212> PRT		
[1357]	<213> 人工序列		
[1358]	<220>		
[1359]	<223> 合成序列		
[1360]	<400> 46		
[1361]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
[1362]	1 5 10 15		
[1363]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr		
[1364]	20 25 30		

[1365]	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
[1366]		35						40					45			
[1367]	Tyr	Asp	Ala	Ser	Asn	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
[1368]		50					55					60				
[1369]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro
[1370]	65					70					75					80
[1371]	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Arg	Ser	Asn	Trp	Pro	Thr
[1372]					85					90					95	
[1373]	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys						
[1374]					100					105						
[1375]	<210>	47														
[1376]	<211>	117														
[1377]	<212>	PRT														
[1378]	<213>	人工序列														
[1379]	<220>															
[1380]	<223>	合成序列														
[1381]	<400>	47														
[1382]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
[1383]	1				5					10					15	
[1384]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr
[1385]				20					25					30		
[1386]	Gly	Phe	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
[1387]			35					40					45			
[1388]	Gly	Trp	Ile	Thr	Ala	Tyr	Asn	Gly	Asn	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Leu
[1389]		50					55					60				
[1390]	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Val	Tyr
[1391]	65					70					75					80
[1392]	Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[1393]					85					90					95	
[1394]	Ala	Arg	Asp	Tyr	Phe	Tyr	Gly	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr
[1395]					100					105					110	
[1396]	Val	Thr	Val	Ser	Ser											
[1397]					115											
[1398]	<210>	48														
[1399]	<211>	107														
[1400]	<212>	PRT														
[1401]	<213>	人工序列														
[1402]	<220>															
[1403]	<223>	合成序列														

[1404]	<400>	48														
[1405]	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
[1406]	1				5					10					15	
[1407]	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Tyr
[1408]				20					25					30		
[1409]	Leu	Val	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
[1410]			35					40					45			
[1411]	Tyr	Asp	Ala	Ser	Asn	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
[1412]		50					55					60				
[1413]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro
[1414]	65					70					75					80
[1415]	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Arg	Ser	Asn	Trp	Pro	Arg
[1416]					85					90					95	
[1417]	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys					
[1418]				100					105							
[1419]	<210>	49														
[1420]	<211>	118														
[1421]	<212>	PRT														
[1422]	<213>	人工序列														
[1423]	<220>															
[1424]	<223>	合成序列														
[1425]	<400>	49														
[1426]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
[1427]	1				5					10					15	
[1428]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr
[1429]				20					25					30		
[1430]	Asp	Val	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Arg	Leu	Glu	Trp	Met
[1431]			35					40					45			
[1432]	Gly	Trp	Leu	His	Ala	Asp	Thr	Gly	Ile	Thr	Lys	Phe	Ser	Gln	Lys	Phe
[1433]		50					55					60				
[1434]	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ala	Ser	Thr	Ala	Tyr
[1435]	65					70					75					80
[1436]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[1437]					85					90					95	
[1438]	Ala	Arg	Glu	Arg	Ile	Gln	Leu	Trp	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr
[1439]				100					105					110		
[1440]	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser										
[1441]			115													
[1442]	<210>	50														

[1443]	<211>	107
[1444]	<212>	PRT
[1445]	<213>	人工序列
[1446]	<220>	
[1447]	<223>	合成序列
[1448]	<400>	50
[1449]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[1450]	1 5 10 15	
[1451]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp	
[1452]	20 25 30	
[1453]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile	
[1454]	35 40 45	
[1455]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[1456]	50 55 60	
[1457]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[1458]	65 70 75 80	
[1459]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr	
[1460]	85 90 95	
[1461]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys	
[1462]	100 105	
[1463]	<210>	51
[1464]	<211>	120
[1465]	<212>	PRT
[1466]	<213>	人工序列
[1467]	<220>	
[1468]	<223>	合成序列
[1469]	<400>	51
[1470]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser	
[1471]	1 5 10 15	
[1472]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Gly Ile Phe Ser Thr Tyr	
[1473]	20 25 30	
[1474]	Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
[1475]	35 40 45	
[1476]	Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn His Ala Gln Lys Phe	
[1477]	50 55 60	
[1478]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr	
[1479]	65 70 75 80	
[1480]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[1481]	85 90 95	

[1482]	Ala Arg Asp Gln Gly Ile Ala Ala Ala Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[1483]	100 105 110
[1484]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1485]	115 120
[1486]	<210> 52
[1487]	<211> 108
[1488]	<212> PRT
[1489]	<213> 人工序列
[1490]	<220>
[1491]	<223> 合成序列
[1492]	<400> 52
[1493]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[1494]	1 5 10 15
[1495]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
[1496]	20 25 30
[1497]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
[1498]	35 40 45
[1499]	Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
[1500]	50 55 60
[1501]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
[1502]	65 70 75 80
[1503]	Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
[1504]	85 90 95
[1505]	Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[1506]	100 105
[1507]	<210> 53
[1508]	<211> 113
[1509]	<212> PRT
[1510]	<213> 人工序列
[1511]	<220>
[1512]	<223> 合成序列
[1513]	<400> 53
[1514]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
[1515]	1 5 10 15
[1516]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
[1517]	20 25 30
[1518]	Val Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1519]	35 40 45
[1520]	Ser Gly Ile Ser Gly Asn Ser Gly Asn Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val

[1521]	50	55	60
[1522]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr		
[1523]	65	70	75
[1524]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys		80
[1525]	85	90	95
[1526]	Ala Val Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser		
[1527]	100	105	110
[1528]	Ser		
[1529]	<210> 54		
[1530]	<211> 107		
[1531]	<212> PRT		
[1532]	<213> 人工序列		
[1533]	<220>		
[1534]	<223> 合成序列		
[1535]	<400> 54		
[1536]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
[1537]	1	5	10
[1538]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp		15
[1539]	20	25	30
[1540]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile		
[1541]	35	40	45
[1542]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
[1543]	50	55	60
[1544]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
[1545]	65	70	75
[1546]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr		80
[1547]	85	90	95
[1548]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
[1549]	100	105	
[1550]	<210> 55		
[1551]	<211> 123		
[1552]	<212> PRT		
[1553]	<213> 人工序列		
[1554]	<220>		
[1555]	<223> 合成序列		
[1556]	<400> 55		
[1557]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser		
[1558]	1	5	10
[1559]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Asp Thr Phe Ser Ser Tyr		15

103

[1599]	<223>	合成序列
[1600]	<400>	57
[1601]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser	
[1602]	1	5 10 15
[1603]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr	
[1604]		20 25 30
[1605]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
[1606]		35 40 45
[1607]	Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Lys Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe	
[1608]		50 55 60
[1609]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr	
[1610]	65	70 75 80
[1611]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[1612]		85 90 95
[1613]	Ala Arg Lys Tyr Asp Tyr Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val	
[1614]		100 105 110
[1615]	Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser	
[1616]		115 120
[1617]	<210>	58
[1618]	<211>	106
[1619]	<212>	PRT
[1620]	<213>	人工序列
[1621]	<220>	
[1622]	<223>	合成序列
[1623]	<400>	58
[1624]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[1625]	1	5 10 15
[1626]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr	
[1627]		20 25 30
[1628]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile	
[1629]		35 40 45
[1630]	Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly	
[1631]		50 55 60
[1632]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro	
[1633]	65	70 75 80
[1634]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Thr	
[1635]		85 90 95
[1636]	Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[1637]		100 105

[1677]	65	70	75	80
[1678]	Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro			
[1679]		85	90	95
[1680]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
[1681]		100	105	
[1682]	<210> 61			
[1683]	<211> 123			
[1684]	<212> PRT			
[1685]	<213> 人工序列			
[1686]	<220>			
[1687]	<223> 合成序列			
[1688]	<400> 61			
[1689]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Glu Pro Gly Ser			
[1690]	1	5	10	15
[1691]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Asn Ser Tyr			
[1692]		20	25	30
[1693]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
[1694]		35	40	45
[1695]	Gly Gly Ile Ile Pro Leu Phe Gly Ile Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe			
[1696]	50	55	60	
[1697]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr			
[1698]	65	70	75	80
[1699]	Met Asp Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[1700]		85	90	95
[1701]	Ala Arg Lys Tyr Ser Tyr Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val			
[1702]		100	105	110
[1703]	Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser			
[1704]		115	120	
[1705]	<210> 62			
[1706]	<211> 106			
[1707]	<212> PRT			
[1708]	<213> 人工序列			
[1709]	<220>			
[1710]	<223> 合成序列			
[1711]	<400> 62			
[1712]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
[1713]	1	5	10	15
[1714]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr			
[1715]		20	25	30

[1716]	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
[1717]			35					40					45			
[1718]	Tyr	Asp	Ala	Ser	Asn	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
[1719]		50					55				60					
[1720]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro
[1721]	65					70					75				80	
[1722]	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Arg	Ser	Asn	Trp	Pro	Thr
[1723]					85					90					95	
[1724]	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys						
[1725]					100					105						
[1726]	<210>	63														
[1727]	<211>	121														
[1728]	<212>	PRT														
[1729]	<213>	人工序列														
[1730]	<220>															
[1731]	<223>	合成序列														
[1732]	<400>	63														
[1733]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
[1734]	1				5					10				15		
[1735]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Ile	Thr	Phe	Asp	Asp	Tyr
[1736]			20						25				30			
[1737]	Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[1738]			35					40					45			
[1739]	Ser	Gly	Ile	Ser	Trp	Asn	Arg	Gly	Arg	Ile	Glu	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
[1740]		50					55				60					
[1741]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
[1742]	65					70					75				80	
[1743]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys
[1744]					85					90					95	
[1745]	Ala	Lys	Gly	Arg	Phe	Arg	Tyr	Phe	Asp	Trp	Phe	Leu	Asp	Tyr	Trp	Gly
[1746]					100					105				110		
[1747]	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
[1748]					115					120						
[1749]	<210>	64														
[1750]	<211>	107														
[1751]	<212>	PRT														
[1752]	<213>	人工序列														
[1753]	<220>															
[1754]	<223>	合成序列														

[1755]	<400>	64
[1756]	Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[1757]	1	5 10 15
[1758]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala	
[1759]		20 25 30
[1760]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[1761]		35 40 45
[1762]	Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[1763]		50 55 60
[1764]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[1765]	65	70 75 80
[1766]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Phe	
[1767]		85 90 95
[1768]	Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys	
[1769]		100 105
[1770]	<210>	65
[1771]	<211>	118
[1772]	<212>	PRT
[1773]	<213>	人工序列
[1774]	<220>	
[1775]	<223>	合成序列
[1776]	<400>	65
[1777]	Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln	
[1778]	1	5 10 15
[1779]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp	
[1780]		20 25 30
[1781]	Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Val	
[1782]		35 40 45
[1783]	Gly Tyr Ile Ser Tyr Thr Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys	
[1784]		50 55 60
[1785]	Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Tyr Leu	
[1786]	65	70 75 80
[1787]	Gln Leu Asn Ser Val Thr Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala	
[1788]		85 90 95
[1789]	Arg Tyr Gly Gly Trp Leu Ser Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr	
[1790]		100 105 110
[1791]	Thr Leu Thr Val Ser Ser	
[1792]		115
[1793]	<210>	66

[1794]	<211>	107
[1795]	<212>	PRT
[1796]	<213>	人工序列
[1797]	<220>	
[1798]	<223>	合成序列
[1799]	<400>	66
[1800]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Leu Met Ser Thr Ser Val Gly	
[1801]	1 5 10 15	
[1802]	Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala	
[1803]	20 25 30	
[1804]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile	
[1805]	35 40 45	
[1806]	Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly	
[1807]	50 55 60	
[1808]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser	
[1809]	65 70 75 80	
[1810]	Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Ser Ser Tyr Pro Leu	
[1811]	85 90 95	
[1812]	Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val Glu Leu Lys	
[1813]	100 105	
[1814]	<210>	67
[1815]	<211>	120
[1816]	<212>	PRT
[1817]	<213>	人工序列
[1818]	<220>	
[1819]	<223>	合成序列
[1820]	<400>	67
[1821]	Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln	
[1822]	1 5 10 15	
[1823]	Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr	
[1824]	20 25 30	
[1825]	Ser Ile Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu	
[1826]	35 40 45	
[1827]	Gly Val Met Trp Ala Gly Gly Gly Thr Asn Ser Asn Ser Val Leu Lys	
[1828]	50 55 60	
[1829]	Ser Arg Leu Ile Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu	
[1830]	65 70 75 80	
[1831]	Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala	
[1832]	85 90 95	

[1833]	Arg	Tyr	Tyr	Gly	Asn	Ser	Pro	Tyr	Tyr	Ala	Ile	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
[1834]				100				105						110		
[1835]	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
[1836]				115				120								
[1837]	<210>	68														
[1838]	<211>	107														
[1839]	<212>	PRT														
[1840]	<213>	人工序列														
[1841]	<220>															
[1842]	<223>	合成序列														
[1843]	<400>	68														
[1844]	Asp	Ile	Val	Thr	Thr	Gln	Ser	His	Lys	Leu	Met	Ser	Thr	Ser	Val	Gly
[1845]	1				5					10					15	
[1846]	Asp	Arg	Val	Ser	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	Asp	Val	Gly	Thr	Ala
[1847]				20					25					30		
[1848]	Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
[1849]				35				40					45			
[1850]	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	His	Thr	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Thr	Gly
[1851]		50					55					60				
[1852]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Asn	Val	Gln	Ser
[1853]	65					70					75				80	
[1854]	Glu	Asp	Leu	Ala	Asp	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Asp	Ser	Ser	Tyr	Pro	Leu
[1855]					85					90					95	
[1856]	Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Leu	Lys					
[1857]				100						105						
[1858]	<210>	69														
[1859]	<211>	118														
[1860]	<212>	PRT														
[1861]	<213>	人工序列														
[1862]	<220>															
[1863]	<223>	合成序列														
[1864]	<400>	69														
[1865]	Glu	Val	Lys	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Ser	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Gln
[1866]	1				5					10					15	
[1867]	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ser	Val	Thr	Gly	Tyr	Ser	Ile	Ile	Ser	Asp
[1868]				20						25				30		
[1869]	Tyr	Trp	Asn	Trp	Ile	Arg	Lys	Phe	Pro	Gly	Asn	Lys	Leu	Glu	Tyr	Leu
[1870]				35					40					45		
[1871]	Gly	Tyr	Ile	Ser	Tyr	Thr	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys

[1872]	50	55	60
[1873]	Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Tyr Leu		
[1874]	65	70	75
[1875]	Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala		
[1876]	85	90	95
[1877]	Arg Arg Gly Gly Trp Leu Leu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr		
[1878]	100	105	110
[1879]	Thr Leu Thr Val Ser Ser		
[1880]	115		
[1881]	<210> 70		
[1882]	<211> 113		
[1883]	<212> PRT		
[1884]	<213> 人工序列		
[1885]	<220>		
[1886]	<223> 合成序列		
[1887]	<400> 70		
[1888]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly		
[1889]	1	5	10
[1890]	Glu Lys Val Ser Met Gly Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser		
[1891]	20	25	30
[1892]	Ser Asn Gln Lys Asn Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln		
[1893]	35	40	45
[1894]	Ser Pro Lys Leu Leu Ile Asp Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val		
[1895]	50	55	60
[1896]	Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr		
[1897]	65	70	75
[1898]	Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln		
[1899]	85	90	95
[1900]	Tyr Tyr Gly Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu		
[1901]	100	105	110
[1902]	Lys		
[1903]	<210> 71		
[1904]	<211> 118		
[1905]	<212> PRT		
[1906]	<213> 人工序列		
[1907]	<220>		
[1908]	<223> 合成序列		
[1909]	<400> 71		
[1910]	Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Gly Ala		

[1911]	1	5	10	15
[1912]	Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr			
[1913]	20	25	30	
[1914]	Asp Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile			
[1915]	35	40	45	
[1916]	Gly Trp Ile Phe Pro Arg Asp Asn Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe			
[1917]	50	55	60	
[1918]	Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr			
[1919]	65	70	75	80
[1920]	Met Glu Leu His Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys			
[1921]	85	90	95	
[1922]	Thr Lys Glu Asn Trp Val Gly Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr			
[1923]	100	105	110	
[1924]	Thr Leu Thr Leu Ser Ser			
[1925]	115			
[1926]	<210> 72			
[1927]	<211> 106			
[1928]	<212> PRT			
[1929]	<213> 人工序列			
[1930]	<220>			
[1931]	<223> 合成序列			
[1932]	<400> 72			
[1933]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly			
[1934]	1	5	10	15
[1935]	Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Arg Tyr Met			
[1936]	20	25	30	
[1937]	His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Ser			
[1938]	35	40	45	
[1939]	Asp Thr Ser Lys Leu Thr Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser			
[1940]	50	55	60	
[1941]	Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ala Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu			
[1942]	65	70	75	80
[1943]	Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Trp Thr			
[1944]	85	90	95	
[1945]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
[1946]	100	105		
[1947]	<210> 73			
[1948]	<211> 114			
[1949]	<212> PRT			

[1950]	<213>	人工序列
[1951]	<220>	
[1952]	<223>	合成序列
[1953]	<400>	73
[1954]	Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Asp Leu Val Thr Pro Gly Ala	
[1955]	1 5 10 15	
[1956]	Ser Val Arg Ile Ser Cys Gln Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Pro Asp Tyr	
[1957]	20 25 30	
[1958]	Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile	
[1959]	35 40 45	
[1960]	Gly Asp Ile Asp Pro Asn Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe	
[1961]	50 55 60	
[1962]	Lys Gly Lys Ala Ile Leu Thr Val Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr	
[1963]	65 70 75 80	
[1964]	Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys	
[1965]	85 90 95	
[1966]	Ala Arg Gly Ala Leu Thr Asp Trp Gly Gln Gly Thr Ser Leu Thr Val	
[1967]	100 105 110	
[1968]	Ser Ser	
[1969]	<210>	74
[1970]	<211>	106
[1971]	<212>	PRT
[1972]	<213>	人工序列
[1973]	<220>	
[1974]	<223>	合成序列
[1975]	<400>	74
[1976]	Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly	
[1977]	1 5 10 15	
[1978]	Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile	
[1979]	20 25 30	
[1980]	Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr	
[1981]	35 40 45	
[1982]	Ala Thr Phe Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser	
[1983]	50 55 60	
[1984]	Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Thr Glu	
[1985]	65 70 75 80	
[1986]	Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Asn Asn Pro Leu Thr	
[1987]	85 90 95	
[1988]	Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys	

[1989]		100		105	
[1990]	<210>	75			
[1991]	<211>	115			
[1992]	<212>	PRT			
[1993]	<213>	人工序列			
[1994]	<220>				
[1995]	<223>	合成序列			
[1996]	<400>	75			
[1997]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala				
[1998]	1	5	10	15	
[1999]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr				
[2000]		20	25	30	
[2001]	Val Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile				
[2002]		35	40	45	
[2003]	Gly Tyr Val Asn Pro Phe Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe				
[2004]		50	55	60	
[2005]	Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr				
[2006]	65	70	75	80	
[2007]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys				
[2008]		85	90	95	
[2009]	Ala Arg Gln Ala Trp Gly Tyr Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr				
[2010]		100	105	110	
[2011]	Val Ser Ser				
[2012]		115			
[2013]	<210>	76			
[2014]	<211>	115			
[2015]	<212>	PRT			
[2016]	<213>	人工序列			
[2017]	<220>				
[2018]	<223>	合成序列			
[2019]	<400>	76			
[2020]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala				
[2021]	1	5	10	15	
[2022]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr				
[2023]		20	25	30	
[2024]	Val Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile				
[2025]		35	40	45	
[2026]	Gly Tyr Val Asn Pro Phe Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe				
[2027]		50	55	60	

[2028]	Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[2029]	65 70 75 80
[2030]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2031]	85 90 95
[2032]	Ala Arg Gln Ala Trp Gly Tyr Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
[2033]	100 105 110
[2034]	Val Ser Ser
[2035]	115
[2036]	<210> 77
[2037]	<211> 115
[2038]	<212> PRT
[2039]	<213> 人工序列
[2040]	<220>
[2041]	<223> 合成序列
[2042]	<400> 77
[2043]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[2044]	1 5 10 15
[2045]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[2046]	20 25 30
[2047]	Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
[2048]	35 40 45
[2049]	Gly Tyr Val Asn Pro Phe Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe
[2050]	50 55 60
[2051]	Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[2052]	65 70 75 80
[2053]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2054]	85 90 95
[2055]	Ala Arg Gln Ala Trp Gly Tyr Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
[2056]	100 105 110
[2057]	Val Ser Ser
[2058]	115
[2059]	<210> 78
[2060]	<211> 115
[2061]	<212> PRT
[2062]	<213> 人工序列
[2063]	<220>
[2064]	<223> 合成序列
[2065]	<400> 78
[2066]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

[2067]	1	5	10	15
[2068]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr			
[2069]	20	25	30	
[2070]	Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile			
[2071]	35	40	45	
[2072]	Gly Tyr Val Asn Pro Phe Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe			
[2073]	50	55	60	
[2074]	Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr			
[2075]	65	70	75	80
[2076]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[2077]	85	90	95	
[2078]	Ala Arg Gln Ala Trp Gly Tyr Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr			
[2079]	100	105	110	
[2080]	Val Ser Ser			
[2081]	115			
[2082]	<210> 79			
[2083]	<211> 115			
[2084]	<212> PRT			
[2085]	<213> 人工序列			
[2086]	<220>			
[2087]	<223> 合成序列			
[2088]	<400> 79			
[2089]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala			
[2090]	1	5	10	15
[2091]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr			
[2092]	20	25	30	
[2093]	Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile			
[2094]	35	40	45	
[2095]	Gly Tyr Val Asn Pro Phe Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe			
[2096]	50	55	60	
[2097]	Lys Gly Arg Ala Thr Ile Thr Ser Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr			
[2098]	65	70	75	80
[2099]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[2100]	85	90	95	
[2101]	Ala Arg Gln Ala Trp Gly Tyr Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr			
[2102]	100	105	110	
[2103]	Val Ser Ser			
[2104]	115			
[2105]	<210> 80			

[2106]	<211>	111
[2107]	<212>	PRT
[2108]	<213>	人工序列
[2109]	<220>	
[2110]	<223>	合成序列
[2111]	<400>	80
[2112]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Leu Ser Pro Gly	
[2113]	1 5 10 15	
[2114]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Glu Ser Val Glu Tyr Tyr	
[2115]	20 25 30	
[2116]	Gly Thr Ser Leu Val Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro	
[2117]	35 40 45	
[2118]	Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Val Asp Ser Gly Val Pro Ser	
[2119]	50 55 60	
[2120]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn	
[2121]	65 70 75 80	
[2122]	Ser Leu Glu Glu Glu Asp Ala Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg	
[2123]	85 90 95	
[2124]	Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys	
[2125]	100 105 110	
[2126]	<210>	81
[2127]	<211>	111
[2128]	<212>	PRT
[2129]	<213>	人工序列
[2130]	<220>	
[2131]	<223>	合成序列
[2132]	<400>	81
[2133]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[2134]	1 5 10 15	
[2135]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Glu Ser Val Glu Tyr Tyr	
[2136]	20 25 30	
[2137]	Gly Thr Ser Leu Val Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro	
[2138]	35 40 45	
[2139]	Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Val Asp Ser Gly Val Pro Ser	
[2140]	50 55 60	
[2141]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn	
[2142]	65 70 75 80	
[2143]	Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg	
[2144]	85 90 95	

[2145]	Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[2146]	100 105 110
[2147]	<210> 82
[2148]	<211> 111
[2149]	<212> PRT
[2150]	<213> 人工序列
[2151]	<220>
[2152]	<223> 合成序列
[2153]	<400> 82
[2154]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[2155]	1 5 10 15
[2156]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
[2157]	20 25 30
[2158]	Gly Thr Ser Leu Val Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
[2159]	35 40 45
[2160]	Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Val Asp Ser Gly Val Pro Ser
[2161]	50 55 60
[2162]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
[2163]	65 70 75 80
[2164]	Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg
[2165]	85 90 95
[2166]	Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[2167]	100 105 110
[2168]	<210> 83
[2169]	<211> 111
[2170]	<212> PRT
[2171]	<213> 人工序列
[2172]	<220>
[2173]	<223> 合成序列
[2174]	<400> 83
[2175]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[2176]	1 5 10 15
[2177]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
[2178]	20 25 30
[2179]	Gly Thr Ser Leu Val Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
[2180]	35 40 45
[2181]	Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Val Asp Ser Gly Val Pro Ser
[2182]	50 55 60
[2183]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn

[2184]	65	70	75	80
[2185]	Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg			
[2186]		85	90	95
[2187]	Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
[2188]		100	105	110
[2189]	<210>	84		
[2190]	<211>	120		
[2191]	<212>	PRT		
[2192]	<213>	人工序列		
[2193]	<220>			
[2194]	<223>	合成序列		
[2195]	<400>	84		
[2196]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly			
[2197]	1	5	10	15
[2198]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr			
[2199]		20	25	30
[2200]	Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[2201]		35	40	45
[2202]	Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Asp Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val			
[2203]	50	55	60	
[2204]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe			
[2205]	65	70	75	80
[2206]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[2207]		85	90	95
[2208]	Ala Arg Asp Leu Val Thr Ser Met Val Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln			
[2209]		100	105	110
[2210]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
[2211]		115	120	
[2212]	<210>	85		
[2213]	<211>	108		
[2214]	<212>	PRT		
[2215]	<213>	人工序列		
[2216]	<220>			
[2217]	<223>	合成序列		
[2218]	<400>	85		
[2219]	Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln			
[2220]	1	5	10	15
[2221]	Ala Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Ala Leu Pro Gln Lys Tyr Val			
[2222]		20	25	30

[2223]	Phe Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
[2224]	35 40 45
[2225]	Glu Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
[2226]	50 55 60
[2227]	Ser Ser Gly Thr Met Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Val Glu
[2228]	65 70 75 80
[2229]	Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Tyr Ser Thr Asp Arg Ser Gly Asn His
[2230]	85 90 95
[2231]	Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu
[2232]	100 105
[2233]	<210> 86
[2234]	<211> 120
[2235]	<212> PRT
[2236]	<213> 人工序列
[2237]	<220>
[2238]	<223> 合成序列
[2239]	<400> 86
[2240]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2241]	1 5 10 15
[2242]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[2243]	20 25 30
[2244]	Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2245]	35 40 45
[2246]	Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Gly Glu Gln Tyr Tyr Val Asp Ser Val
[2247]	50 55 60
[2248]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
[2249]	65 70 75 80
[2250]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2251]	85 90 95
[2252]	Ala Arg Asp Trp Asn Tyr Gly Tyr Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln
[2253]	100 105 110
[2254]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[2255]	115 120
[2256]	<210> 87
[2257]	<211> 108
[2258]	<212> PRT
[2259]	<213> 人工序列
[2260]	<220>
[2261]	<223> 合成序列

121

[2301]	<211>	108
[2302]	<212>	PRT
[2303]	<213>	人工序列
[2304]	<220>	
[2305]	<223>	合成序列
[2306]	<400>	89
[2307]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[2308]	1	5 10 15
[2309]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser	
[2310]	20	25 30
[2311]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu	
[2312]	35	40 45
[2313]	Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser	
[2314]	50	55 60
[2315]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu	
[2316]	65	70 75 80
[2317]	Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro	
[2318]	85	90 95
[2319]	Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Glu Val Glu Ile Lys	
[2320]	100	105
[2321]	<210>	90
[2322]	<211>	121
[2323]	<212>	PRT
[2324]	<213>	人工序列
[2325]	<220>	
[2326]	<223>	合成序列
[2327]	<400>	90
[2328]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[2329]	1	5 10 15
[2330]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr	
[2331]	20	25 30
[2332]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[2333]	35	40 45
[2334]	Ser Ala Ile Arg Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val	
[2335]	50	55 60
[2336]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[2337]	65	70 75 80
[2338]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[2339]	85	90 95

[2340]	Ala Lys Asp Leu His Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Leu Asp Tyr Trp Gly
[2341]	100 105 110
[2342]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[2343]	115 120
[2344]	<210> 91
[2345]	<211> 107
[2346]	<212> PRT
[2347]	<213> 人工序列
[2348]	<220>
[2349]	<223> 合成序列
[2350]	<400> 91
[2351]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
[2352]	1 5 10 15
[2353]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Ser Trp
[2354]	20 25 30
[2355]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[2356]	35 40 45
[2357]	Tyr Ala Ile Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[2358]	50 55 60
[2359]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[2360]	65 70 75 80
[2361]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu
[2362]	85 90 95
[2363]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[2364]	100 105
[2365]	<210> 92
[2366]	<211> 119
[2367]	<212> PRT
[2368]	<213> 人工序列
[2369]	<220>
[2370]	<223> 合成序列
[2371]	<400> 92
[2372]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2373]	1 5 10 15
[2374]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[2375]	20 25 30
[2376]	Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2377]	35 40 45
[2378]	Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Gly Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val

[2379]	50	55	60
[2380]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe		
[2381]	65	70	75
[2382]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		80
[2383]	85	90	95
[2384]	Ala Arg Val Gln Leu Tyr Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly		
[2385]	100	105	110
[2386]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[2387]	115		
[2388]	<210> 93		
[2389]	<211> 107		
[2390]	<212> PRT		
[2391]	<213> 人工序列		
[2392]	<220>		
[2393]	<223> 合成序列		
[2394]	<400> 93		
[2395]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly		
[2396]	1	5	10
[2397]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp		15
[2398]	20	25	30
[2399]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile		
[2400]	35	40	45
[2401]	Tyr Ala Ala Ser Gly Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
[2402]	50	55	60
[2403]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
[2404]	65	70	75
[2405]	Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His Ser Leu Pro Pro		80
[2406]	85	90	95
[2407]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
[2408]	100	105	
[2409]	<210> 94		
[2410]	<211> 121		
[2411]	<212> PRT		
[2412]	<213> 人工序列		
[2413]	<220>		
[2414]	<223> 合成序列		
[2415]	<400> 94		
[2416]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Gly		
[2417]	1	5	10
			15

[2418]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Ser	Tyr
[2419]				20					25					30		
[2420]	Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[2421]			35					40					45			
[2422]	Ser	Thr	Ile	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ala	Asp	Ser	Val
[2423]		50					55					60				
[2424]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Phe
[2425]	65					70					75				80	
[2426]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Val	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Ser	Cys
[2427]				85						90				95		
[2428]	Ala	Lys	Val	Leu	Val	Gly	Phe	Asn	Asn	Gly	Cys	Trp	Asp	Tyr	Trp	Gly
[2429]			100					105						110		
[2430]	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
[2431]			115					120								
[2432]	<210>	95														
[2433]	<211>	108														
[2434]	<212>	PRT														
[2435]	<213>	人工序列														
[2436]	<220>															
[2437]	<223>	合成序列														
[2438]	<400>	95														
[2439]	Ser	Tyr	Val	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Val	Ala	Pro	Gly	Gln
[2440]	1			5					10					15		
[2441]	Thr	Ala	Arg	Ile	Thr	Cys	Gly	Gly	Asn	Asn	Ile	Gly	Ser	Lys	Ser	Val
[2442]			20						25				30			
[2443]	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Val	Leu	Val	Val	Tyr
[2444]			35					40					45			
[2445]	Asp	Asp	Ser	Asp	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Glu	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
[2446]		50					55				60					
[2447]	Asn	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Gly
[2448]	65					70					75				80	
[2449]	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Val	Trp	Asp	Ser	Ser	Asn	Asp	His
[2450]				85						90				95		
[2451]	Val	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu				
[2452]			100					105								
[2453]	<210>	96														
[2454]	<211>	120														
[2455]	<212>	PRT														
[2456]	<213>	人工序列														

[2457]	<220>
[2458]	<223> 合成序列
[2459]	<400> 96
[2460]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
[2461]	1 5 10 15
[2462]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
[2463]	20 25 30
[2464]	Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2465]	35 40 45
[2466]	Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Asp Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[2467]	50 55 60
[2468]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
[2469]	65 70 75 80
[2470]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2471]	85 90 95
[2472]	Ala Arg Asp Leu Val Thr Ser Met Val Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[2473]	100 105 110
[2474]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[2475]	115 120
[2476]	<210> 97
[2477]	<211> 108
[2478]	<212> PRT
[2479]	<213> 人工序列
[2480]	<220>
[2481]	<223> 合成序列
[2482]	<400> 97
[2483]	Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
[2484]	1 5 10 15
[2485]	Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Ala Leu Pro Gln Lys Tyr Val
[2486]	20 25 30
[2487]	Phe Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
[2488]	35 40 45
[2489]	Glu Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
[2490]	50 55 60
[2491]	Ser Ser Gly Thr Met Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Val Glu
[2492]	65 70 75 80
[2493]	Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Tyr Ser Thr Asp Arg Ser Gly Asn His
[2494]	85 90 95
[2495]	Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

[2496]		100		105
[2497]	<210>	98		
[2498]	<211>	121		
[2499]	<212>	PRT		
[2500]	<213>	人工序列		
[2501]	<220>			
[2502]	<223>	合成序列		
[2503]	<400>	98		
[2504]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
[2505]	1	5	10	15
[2506]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr			
[2507]		20	25	30
[2508]	Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[2509]		35	40	45
[2510]	Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val			
[2511]	50	55	60	
[2512]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr			
[2513]	65	70	75	80
[2514]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[2515]		85	90	95
[2516]	Ala Arg Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly			
[2517]		100	105	110
[2518]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
[2519]		115	120	
[2520]	<210>	99		
[2521]	<211>	108		
[2522]	<212>	PRT		
[2523]	<213>	人工序列		
[2524]	<220>			
[2525]	<223>	合成序列		
[2526]	<400>	99		
[2527]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
[2528]	1	5	10	15
[2529]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser			
[2530]		20	25	30
[2531]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu			
[2532]		35	40	45
[2533]	Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser			
[2534]	50	55	60	

[2535]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
[2536]	65 70 75 80
[2537]	Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro
[2538]	85 90 95
[2539]	Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[2540]	100 105
[2541]	<210> 100
[2542]	<211> 120
[2543]	<212> PRT
[2544]	<213> 人工序列
[2545]	<220>
[2546]	<223> 合成序列
[2547]	<400> 100
[2548]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[2549]	1 5 10 15
[2550]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[2551]	20 25 30
[2552]	Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[2553]	35 40 45
[2554]	Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
[2555]	50 55 60
[2556]	Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
[2557]	65 70 75 80
[2558]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2559]	85 90 95
[2560]	Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[2561]	100 105 110
[2562]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[2563]	115 120
[2564]	<210> 101
[2565]	<211> 120
[2566]	<212> PRT
[2567]	<213> 人工序列
[2568]	<220>
[2569]	<223> 合成序列
[2570]	<400> 101
[2571]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[2572]	1 5 10 15
[2573]	Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

[2574]	20							25							30													
[2575]	Trp	Met	Tyr	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Thr	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met												
[2576]	35							40							45													
[2577]	Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Asn	Ser	Gly	Ser	Thr	Lys	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe												
[2578]	50							55							60													
[2579]	Lys	Asn	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr												
[2580]	65							70							75							80						
[2581]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys												
[2582]	85							90							95													
[2583]	Ala	Arg	Asp	Tyr	Arg	Lys	Gly	Leu	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln												
[2584]	100							105							110													
[2585]	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser																				
[2586]	115							120																				
[2587]	<210>	102																										
[2588]	<211>	120																										
[2589]	<212>	PRT																										
[2590]	<213>	人工序列																										
[2591]	<220>																											
[2592]	<223>	合成序列																										
[2593]	<400>	102																										
[2594]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu												
[2595]	1			5			10			15																		
[2596]	Ser	Leu	Arg	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr												
[2597]	20							25							30													
[2598]	Trp	Met	Tyr	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met												
[2599]	35							40							45													
[2600]	Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Asn	Ser	Gly	Ser	Thr	Lys	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe												
[2601]	50							55							60													
[2602]	Lys	Asn	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser												
[2603]	65							70							75							80						
[2604]	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys												
[2605]	85							90							95													
[2606]	Ala	Arg	Asp	Tyr	Arg	Lys	Gly	Leu	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln												
[2607]	100							105							110													
[2608]	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser																				
[2609]	115							120																				
[2610]	<210>	103																										
[2611]	<211>	120																										
[2612]	<212>	PRT																										

[2613]	<213>	人工序列
[2614]	<220>	
[2615]	<223>	合成序列
[2616]	<400>	103
[2617]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[2618]	1 5 10 15	
[2619]	Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	
[2620]	20 25 30	
[2621]	Trp Met Tyr Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu	
[2622]	35 40 45	
[2623]	Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe	
[2624]	50 55 60	
[2625]	Lys Asn Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val	
[2626]	65 70 75 80	
[2627]	Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys	
[2628]	85 90 95	
[2629]	Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln	
[2630]	100 105 110	
[2631]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser	
[2632]	115 120	
[2633]	<210>	104
[2634]	<211>	120
[2635]	<212>	PRT
[2636]	<213>	人工序列
[2637]	<220>	
[2638]	<223>	合成序列
[2639]	<400>	104
[2640]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu	
[2641]	1 5 10 15	
[2642]	Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	
[2643]	20 25 30	
[2644]	Trp Met Tyr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile	
[2645]	35 40 45	
[2646]	Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe	
[2647]	50 55 60	
[2648]	Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr	
[2649]	65 70 75 80	
[2650]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[2651]	85 90 95	

[2652]	Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[2653]	100 105 110
[2654]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[2655]	115 120
[2656]	<210> 105
[2657]	<211> 120
[2658]	<212> PRT
[2659]	<213> 人工序列
[2660]	<220>
[2661]	<223> 合成序列
[2662]	<400> 105
[2663]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[2664]	1 5 10 15
[2665]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[2666]	20 25 30
[2667]	Trp Met Tyr Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu
[2668]	35 40 45
[2669]	Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
[2670]	50 55 60
[2671]	Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
[2672]	65 70 75 80
[2673]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2674]	85 90 95
[2675]	Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[2676]	100 105 110
[2677]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[2678]	115 120
[2679]	<210> 106
[2680]	<211> 120
[2681]	<212> PRT
[2682]	<213> 人工序列
[2683]	<220>
[2684]	<223> 合成序列
[2685]	<400> 106
[2686]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
[2687]	1 5 10 15
[2688]	Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[2689]	20 25 30
[2690]	Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile

[2691]	35	40	45
[2692]	Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe		
[2693]	50	55	60
[2694]	Lys Asn Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val		
[2695]	65	70	75
[2696]	Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys		
[2697]	85	90	95
[2698]	Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln		
[2699]	100	105	110
[2700]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser		
[2701]	115	120	
[2702]	<210> 107		
[2703]	<211> 120		
[2704]	<212> PRT		
[2705]	<213> 人工序列		
[2706]	<220>		
[2707]	<223> 合成序列		
[2708]	<400> 107		
[2709]	Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln		
[2710]	1	5	10
[2711]	Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr		
[2712]	20	25	30
[2713]	Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[2714]	35	40	45
[2715]	Ser Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe		
[2716]	50	55	60
[2717]	Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
[2718]	65	70	75
[2719]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[2720]	85	90	95
[2721]	Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln		
[2722]	100	105	110
[2723]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser		
[2724]	115	120	
[2725]	<210> 108		
[2726]	<211> 120		
[2727]	<212> PRT		
[2728]	<213> 人工序列		
[2729]	<220>		

[2730]	<223>	合成序列
[2731]	<400>	108
[2732]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[2733]	1	5 10 15
[2734]	Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	
[2735]	20	25 30
[2736]	Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile	
[2737]	35	40 45
[2738]	Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe	
[2739]	50	55 60
[2740]	Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[2741]	65	70 75 80
[2742]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[2743]	85	90 95
[2744]	Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln	
[2745]	100	105 110
[2746]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser	
[2747]	115	120
[2748]	<210>	109
[2749]	<211>	107
[2750]	<212>	PRT
[2751]	<213>	人工序列
[2752]	<220>	
[2753]	<223>	合成序列
[2754]	<400>	109
[2755]	Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly	
[2756]	1	5 10 15
[2757]	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala	
[2758]	20	25 30
[2759]	Val Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile	
[2760]	35	40 45
[2761]	Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly	
[2762]	50	55 60
[2763]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser	
[2764]	65	70 75 80
[2765]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu	
[2766]	85	90 95
[2767]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[2768]	100	105

[2769]	<210>	110
[2770]	<211>	107
[2771]	<212>	PRT
[2772]	<213>	人工序列
[2773]	<220>	
[2774]	<223>	合成序列
[2775]	<400>	110
[2776]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[2777]	1 5 10 15	
[2778]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala	
[2779]	20 25 30	
[2780]	Val Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile	
[2781]	35 40 45	
[2782]	Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[2783]	50 55 60	
[2784]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[2785]	65 70 75 80	
[2786]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu	
[2787]	85 90 95	
[2788]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[2789]	100 105	
[2790]	<210>	111
[2791]	<211>	107
[2792]	<212>	PRT
[2793]	<213>	人工序列
[2794]	<220>	
[2795]	<223>	合成序列
[2796]	<400>	111
[2797]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys	
[2798]	1 5 10 15	
[2799]	Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala	
[2800]	20 25 30	
[2801]	Val Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile	
[2802]	35 40 45	
[2803]	Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly	
[2804]	50 55 60	
[2805]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala	
[2806]	65 70 75 80	
[2807]	Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu	

[2808]		85		90		95
[2809]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys					
[2810]		100		105		
[2811]	<210>	112				
[2812]	<211>	107				
[2813]	<212>	PRT				
[2814]	<213>	人工序列				
[2815]	<220>					
[2816]	<223>	合成序列				
[2817]	<400>	112				
[2818]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys					
[2819]	1	5		10		15
[2820]	Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala					
[2821]		20		25		30
[2822]	Val Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile					
[2823]		35		40		45
[2824]	Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly					
[2825]	50		55		60	
[2826]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro					
[2827]	65		70		75	80
[2828]	Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu					
[2829]		85		90		95
[2830]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys					
[2831]		100		105		
[2832]	<210>	113				
[2833]	<211>	107				
[2834]	<212>	PRT				
[2835]	<213>	人工序列				
[2836]	<220>					
[2837]	<223>	合成序列				
[2838]	<400>	113				
[2839]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly					
[2840]	1	5		10		15
[2841]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala					
[2842]		20		25		30
[2843]	Val Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile					
[2844]		35		40		45
[2845]	Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly					
[2846]	50		55		60	

[2847]	Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Ile Glu Ser
[2848]	65 70 75 80
[2849]	Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
[2850]	85 90 95
[2851]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[2852]	100 105
[2853]	<210> 114
[2854]	<211> 107
[2855]	<212> PRT
[2856]	<213> 人工序列
[2857]	<220>
[2858]	<223> 合成序列
[2859]	<400> 114
[2860]	Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
[2861]	1 5 10 15
[2862]	Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
[2863]	20 25 30
[2864]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[2865]	35 40 45
[2866]	Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[2867]	50 55 60
[2868]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[2869]	65 70 75 80
[2870]	Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
[2871]	85 90 95
[2872]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[2873]	100 105
[2874]	<210> 115
[2875]	<211> 107
[2876]	<212> PRT
[2877]	<213> 人工序列
[2878]	<220>
[2879]	<223> 合成序列
[2880]	<400> 115
[2881]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[2882]	1 5 10 15
[2883]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
[2884]	20 25 30
[2885]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

[2886]	35	40	45
[2887]	Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
[2888]	50	55	60
[2889]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
[2890]	65	70	75
[2891]	Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu		
[2892]	85	90	95
[2893]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
[2894]	100	105	
[2895]	<210> 116		
[2896]	<211> 107		
[2897]	<212> PRT		
[2898]	<213> 人工序列		
[2899]	<220>		
[2900]	<223> 合成序列		
[2901]	<400> 116		
[2902]	Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
[2903]	1	5	10
[2904]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala		
[2905]	20	25	30
[2906]	Val Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile		
[2907]	35	40	45
[2908]	Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
[2909]	50	55	60
[2910]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala		
[2911]	65	70	75
[2912]	Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu		
[2913]	85	90	95
[2914]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
[2915]	100	105	
[2916]	<210> 117		
[2917]	<211> 107		
[2918]	<212> PRT		
[2919]	<213> 人工序列		
[2920]	<220>		
[2921]	<223> 合成序列		
[2922]	<400> 117		
[2923]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys		
[2924]	1	5	10

[2925]	Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
[2926]	20 25 30
[2927]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[2928]	35 40 45
[2929]	Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[2930]	50 55 60
[2931]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[2932]	65 70 75 80
[2933]	Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
[2934]	85 90 95
[2935]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[2936]	100 105
[2937]	<210> 118
[2938]	<211> 116
[2939]	<212> PRT
[2940]	<213> 人工序列
[2941]	<220>
[2942]	<223> 合成序列
[2943]	<400> 118
[2944]	Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
[2945]	1 5 10 15
[2946]	Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Arg Ser Tyr
[2947]	20 25 30
[2948]	Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
[2949]	35 40 45
[2950]	Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
[2951]	50 55 60
[2952]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ile Leu Tyr Leu
[2953]	65 70 75 80
[2954]	Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Asp Cys Ala
[2955]	85 90 95
[2956]	Arg Gly Tyr Asp Ser Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[2957]	100 105 110
[2958]	Thr Val Ser Glu
[2959]	115
[2960]	<210> 119
[2961]	<211> 116
[2962]	<212> PRT
[2963]	<213> 人工序列

[2964]	<220>	
[2965]	<223>	合成序列
[2966]	<400>	119
[2967]	Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly	
[2968]	1	5 10 15
[2969]	Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr	
[2970]	20	25 30
[2971]	Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val	
[2972]	35	40 45
[2973]	Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys	
[2974]	50	55 60
[2975]	Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ile Leu Tyr Leu	
[2976]	65	70 75 80
[2977]	Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala	
[2978]	85	90 95
[2979]	Lys Gly Tyr Asp Ser Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val	
[2980]	100	105 110
[2981]	Ile Val Ser Ala	
[2982]	115	
[2983]	<210>	120
[2984]	<211>	116
[2985]	<212>	PRT
[2986]	<213>	人工序列
[2987]	<220>	
[2988]	<223>	合成序列
[2989]	<400>	120
[2990]	Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln	
[2991]	1	5 10 15
[2992]	Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr	
[2993]	20	25 30
[2994]	Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu	
[2995]	35	40 45
[2996]	Gly Val Ile Trp Arg Gly Val Thr Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met	
[2997]	50	55 60
[2998]	Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe	
[2999]	65	70 75 80
[3000]	Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala	
[3001]	85	90 95
[3002]	Arg Leu Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val	

[3003]		100		105		110
[3004]	Thr Val Ser Ser					
[3005]		115				
[3006]	<210>	121				
[3007]	<211>	116				
[3008]	<212>	PRT				
[3009]	<213>	人工序列				
[3010]	<220>					
[3011]	<223>	合成序列				
[3012]	<400>	121				
[3013]	Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln					
[3014]	1	5		10		15
[3015]	Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr					
[3016]		20		25		30
[3017]	Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu					
[3018]		35		40		45
[3019]	Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Val Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile					
[3020]		50		55		60
[3021]	Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe					
[3022]	65	70		75		80
[3023]	Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala					
[3024]		85		90		95
[3025]	Arg Leu Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val					
[3026]		100		105		110
[3027]	Thr Val Ser Ser					
[3028]		115				
[3029]	<210>	122				
[3030]	<211>	119				
[3031]	<212>	PRT				
[3032]	<213>	人工序列				
[3033]	<220>					
[3034]	<223>	合成序列				
[3035]	<400>	122				
[3036]	Glu Val Lys Leu Phe Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly					
[3037]	1	5		10		15
[3038]	Ser Leu Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Thr Tyr					
[3039]		20		25		30
[3040]	Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile					
[3041]		35		40		45

[3042]	Gly Gln Ile Asn Pro Asp Ser Thr Thr Ile Asn Tyr Ala Pro Ser Leu
[3043]	50 55 60
[3044]	Lys Asp Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Phe
[3045]	65 70 75 80
[3046]	Leu Gln Met Ser Lys Val Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
[3047]	85 90 95
[3048]	Ala Lys Pro Gly Asp Tyr Gly Tyr Asp Phe Asp Cys Trp Gly Gln Gly
[3049]	100 105 110
[3050]	Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
[3051]	115
[3052]	<210> 123
[3053]	<211> 119
[3054]	<212> PRT
[3055]	<213> 人工序列
[3056]	<220>
[3057]	<223> 合成序列
[3058]	<400> 123
[3059]	Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
[3060]	1 5 10 15
[3061]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asp Ser Ile Thr Ser Gly
[3062]	20 25 30
[3063]	Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Met
[3064]	35 40 45
[3065]	Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
[3066]	50 55 60
[3067]	Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Tyr Leu
[3068]	65 70 75 80
[3069]	Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
[3070]	85 90 95
[3071]	Arg Ser Leu Leu Trp Phe Ser Thr Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
[3072]	100 105 110
[3073]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
[3074]	115
[3075]	<210> 124
[3076]	<211> 116
[3077]	<212> PRT
[3078]	<213> 人工序列
[3079]	<220>
[3080]	<223> 合成序列

[3081]	<400>	124
[3082]	Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln	
[3083]	1	5 10 15
[3084]	Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr	
[3085]		20 25 30
[3086]	Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu	
[3087]		35 40 45
[3088]	Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Lys	
[3089]		50 55 60
[3090]	Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe	
[3091]	65	70 75 80
[3092]	Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys Ala	
[3093]		85 90 95
[3094]	Arg Leu Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val	
[3095]		100 105 110
[3096]	Thr Val Ser Ser	
[3097]		115
[3098]	<210>	125
[3099]	<211>	116
[3100]	<212>	PRT
[3101]	<213>	人工序列
[3102]	<220>	
[3103]	<223>	合成序列
[3104]	<220>	
[3105]	<221>	分支的
[3106]	<222>	(9) .. (15)
[3107]	<223>	SNTSESEFK (SNTSESEF) FRVTQLAPKAQIKE
[3108]	<400>	125
[3109]	Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly	
[3110]	1	5 10 15
[3111]	Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr	
[3112]		20 25 30
[3113]	Gly Met Ser Trp Ala Arg Gln Ile Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val	
[3114]		35 40 45
[3115]	Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Leu Gly Ser Val Gln	
[3116]		50 55 60
[3117]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ile Leu Tyr Leu	
[3118]	65	70 75 80
[3119]	Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala	

[3120]		85		90		95
[3121]	Arg Gly Tyr Asp Ala Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val					
[3122]		100		105		110
[3123]	Ser Val Ser Glu					
[3124]		115				
[3125]	<210>	126				
[3126]	<211>	117				
[3127]	<212>	PRT				
[3128]	<213>	人工序列				
[3129]	<220>					
[3130]	<223>	合成序列				
[3131]	<400>	126				
[3132]	Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln					
[3133]	1	5		10		15
[3134]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asp Ser Ile Thr Ser Gly					
[3135]		20		25		30
[3136]	Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Met					
[3137]		35		40		45
[3138]	Gly Tyr Ile Ser Tyr Thr Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys					
[3139]		50		55		60
[3140]	Ser Arg Ile Ser Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Ser Gln Tyr Tyr Leu					
[3141]	65	70		75		80
[3142]	Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala					
[3143]		85		90		95
[3144]	Arg Gln Arg Asp Trp Leu Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu					
[3145]		100		105		110
[3146]	Val Thr Val Ser Ala					
[3147]		115				
[3148]	<210>	127				
[3149]	<211>	116				
[3150]	<212>	PRT				
[3151]	<213>	人工序列				
[3152]	<220>					
[3153]	<223>	合成序列				
[3154]	<400>	127				
[3155]	Glu Glu Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly					
[3156]	1	5		10		15
[3157]	Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr					
[3158]		20		25		30

[3159]	Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
[3160]	35 40 45
[3161]	Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
[3162]	50 55 60
[3163]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ile Leu Tyr Leu
[3164]	65 70 75 80
[3165]	Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
[3166]	85 90 95
[3167]	Arg Gly Tyr Asp Ala Gly Phe Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[3168]	100 105 110
[3169]	Thr Ala Ser Ala
[3170]	115
[3171]	<210> 128
[3172]	<211> 116
[3173]	<212> PRT
[3174]	<213> 人工序列
[3175]	<220>
[3176]	<223> 合成序列
[3177]	<400> 128
[3178]	Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
[3179]	1 5 10 15
[3180]	Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr
[3181]	20 25 30
[3182]	Gly Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
[3183]	35 40 45
[3184]	Gly Val Ile Trp Arg Gly Val Thr Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met
[3185]	50 55 60
[3186]	Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
[3187]	65 70 75 80
[3188]	Thr Met Asn Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
[3189]	85 90 95
[3190]	Arg Leu Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[3191]	100 105 110
[3192]	Thr Val Ser Ser
[3193]	115
[3194]	<210> 129
[3195]	<211> 116
[3196]	<212> PRT
[3197]	<213> 人工序列

[3198]	<220>	
[3199]	<223>	合成序列
[3200]	<400>	129
[3201]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly	
[3202]	1	5 10 15
[3203]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Arg Ser Tyr	
[3204]	20	25 30
[3205]	Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[3206]	35	40 45
[3207]	Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys	
[3208]	50	55 60
[3209]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu	
[3210]	65	70 75 80
[3211]	Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Asp Cys Ala	
[3212]	85	90 95
[3213]	Arg Gly Tyr Asp Ser Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val	
[3214]	100	105 110
[3215]	Thr Val Ser Ser	
[3216]	115	
[3217]	<210>	130
[3218]	<211>	112
[3219]	<212>	PRT
[3220]	<213>	人工序列
[3221]	<220>	
[3222]	<223>	合成序列
[3223]	<400>	130
[3224]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly	
[3225]	1	5 10 15
[3226]	Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser	
[3227]	20	25 30
[3228]	Ser Ser Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro	
[3229]	35	40 45
[3230]	Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala	
[3231]	50	55 60
[3232]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His	
[3233]	65	70 75 80
[3234]	Pro Val Glu Glu Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp	
[3235]	85	90 95
[3236]	Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg	

[3237]		100		105		110
[3238]	<210>	131				
[3239]	<211>	111				
[3240]	<212>	PRT				
[3241]	<213>	人工序列				
[3242]	<220>					
[3243]	<223>	合成序列				
[3244]	<400>	131				
[3245]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly					
[3246]	1	5		10		15
[3247]	Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser					
[3248]		20		25		30
[3249]	Ser Ser Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro					
[3250]		35		40		45
[3251]	Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala					
[3252]		50		55		60
[3253]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His					
[3254]	65		70		75	80
[3255]	Pro Val Glu Glu Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp					
[3256]		85		90		95
[3257]	Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys					
[3258]		100		105		110
[3259]	<210>	132				
[3260]	<211>	107				
[3261]	<212>	PRT				
[3262]	<213>	人工序列				
[3263]	<220>					
[3264]	<223>	合成序列				
[3265]	<400>	132				
[3266]	Ser Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly					
[3267]	1	5		10		15
[3268]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp					
[3269]		20		25		30
[3270]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile					
[3271]		35		40		45
[3272]	Tyr Tyr Ala Ala Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly					
[3273]		50		55		60
[3274]	Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ile Val Gln Ala					
[3275]	65		70		75	80

[3276]	Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Thr Ser Pro Tyr
[3277]	85 90 95
[3278]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[3279]	100 105
[3280]	<210> 133
[3281]	<211> 107
[3282]	<212> PRT
[3283]	<213> 人工序列
[3284]	<220>
[3285]	<223> 合成序列
[3286]	<400> 133
[3287]	Ser Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly
[3288]	1 5 10 15
[3289]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp
[3290]	20 25 30
[3291]	Val Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
[3292]	35 40 45
[3293]	Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
[3294]	50 55 60
[3295]	Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala
[3296]	65 70 75 80
[3297]	Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Thr Ser Pro Tyr
[3298]	85 90 95
[3299]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[3300]	100 105
[3301]	<210> 134
[3302]	<211> 112
[3303]	<212> PRT
[3304]	<213> 人工序列
[3305]	<220>
[3306]	<223> 合成序列
[3307]	<400> 134
[3308]	Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Tyr Leu Pro Val Ser Leu Gly
[3309]	1 5 10 15
[3310]	Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ile Ile Val His Ser
[3311]	20 25 30
[3312]	Asn Ala Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
[3313]	35 40 45
[3314]	Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

[3315]	50	55	60
[3316]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile		
[3317]	65	70	75
[3318]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly		
[3319]	85	90	95
[3320]	Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
[3321]	100	105	110
[3322]	<210> 135		
[3323]	<211> 108		
[3324]	<212> PRT		
[3325]	<213> 人工序列		
[3326]	<220>		
[3327]	<223> 合成序列		
[3328]	<400> 135		
[3329]	Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly		
[3330]	1	5	10
[3331]	Glu Lys Val Thr Leu Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser		
[3332]	20	25	30
[3333]	Tyr Leu Tyr Trp Asn Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Val Trp		
[3334]	35	40	45
[3335]	Ile Tyr Asn Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser		
[3336]	50	55	60
[3337]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu		
[3338]	65	70	75
[3339]	Ala Glu Asp Ala Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Trp Arg Ser Tyr Pro		
[3340]	85	90	95
[3341]	Pro Thr Leu Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys		
[3342]	100	105	
[3343]	<210> 136		
[3344]	<211> 106		
[3345]	<212> PRT		
[3346]	<213> 人工序列		
[3347]	<220>		
[3348]	<223> 合成序列		
[3349]	<400> 136		
[3350]	Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly		
[3351]	1	5	10
[3352]	Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Asn Ser Ser Val Ser Tyr Met		
[3353]	20	25	30

[3354]	His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
[3355]	35 40 45
[3356]	Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
[3357]	50 55 60
[3358]	Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Gly Ala Glu
[3359]	65 70 75 80
[3360]	Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Trp Thr
[3361]	85 90 95
[3362]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[3363]	100 105
[3364]	<210> 137
[3365]	<211> 111
[3366]	<212> PRT
[3367]	<213> 人工序列
[3368]	<220>
[3369]	<223> 合成序列
[3370]	<400> 137
[3371]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[3372]	1 5 10 15
[3373]	Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser
[3374]	20 25 30
[3375]	Ser Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
[3376]	35 40 45
[3377]	Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
[3378]	50 55 60
[3379]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
[3380]	65 70 75 80
[3381]	Pro Val Glu Glu Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Ser Trp
[3382]	85 90 95
[3383]	Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[3384]	100 105 110
[3385]	<210> 138
[3386]	<211> 113
[3387]	<212> PRT
[3388]	<213> 人工序列
[3389]	<220>
[3390]	<223> 合成序列
[3391]	<400> 138
[3392]	Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

[3393]	1	5	10	15
[3394]	Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser			
[3395]	20	25	30	
[3396]	Ser Asn Gln Lys Asn Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln			
[3397]	35	40	45	
[3398]	Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val			
[3399]	50	55	60	
[3400]	Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Ser Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr			
[3401]	65	70	75	80
[3402]	Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln			
[3403]	85	90	95	
[3404]	Tyr Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu			
[3405]	100	105	110	
[3406]	Lys			
[3407]	<210>	139		
[3408]	<211>	111		
[3409]	<212>	PRT		
[3410]	<213>	人工序列		
[3411]	<220>			
[3412]	<223>	合成序列		
[3413]	<400>	139		
[3414]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly			
[3415]	1	5	10	15
[3416]	Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser			
[3417]	20	25	30	
[3418]	Ser Tyr Ser Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro			
[3419]	35	40	45	
[3420]	Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala			
[3421]	50	55	60	
[3422]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His			
[3423]	65	70	75	80
[3424]	Pro Val Glu Glu Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp			
[3425]	85	90	95	
[3426]	Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
[3427]	100	105	110	
[3428]	<210>	140		
[3429]	<211>	107		
[3430]	<212>	PRT		
[3431]	<213>	人工序列		

[3432]	<220>	
[3433]	<223>	合成序列
[3434]	<400>	140
[3435]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[3436]	1 5 10 15	
[3437]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp	
[3438]	20 25 30	
[3439]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[3440]	35 40 45	
[3441]	Tyr Tyr Ala Ala Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly	
[3442]	50 55 60	
[3443]	Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[3444]	65 70 75 80	
[3445]	Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Thr Ser Pro Tyr	
[3446]	85 90 95	
[3447]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys	
[3448]	100 105	
[3449]	<210>	141
[3450]	<211>	111
[3451]	<212>	PRT
[3452]	<213>	人工序列
[3453]	<220>	
[3454]	<223>	合成序列
[3455]	<400>	141
[3456]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Pro Gly	
[3457]	1 5 10 15	
[3458]	Gln Arg Ala Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser	
[3459]	20 25 30	
[3460]	Ser Ser Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro	
[3461]	35 40 45	
[3462]	Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala	
[3463]	50 55 60	
[3464]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn	
[3465]	65 70 75 80	
[3466]	Pro Val Glu Ala Asn Asp Thr Ala Asn Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp	
[3467]	85 90 95	
[3468]	Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys	
[3469]	100 105 110	
[3470]	<210>	142

[3471]	<211>	117
[3472]	<212>	PRT
[3473]	<213>	人工序列
[3474]	<220>	
[3475]	<223>	合成序列
[3476]	<400>	142
[3477]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu	
[3478]	1 5 10 15	
[3479]	Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr	
[3480]	20 25 30	
[3481]	Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
[3482]	35 40 45	
[3483]	Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe	
[3484]	50 55 60	
[3485]	Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr	
[3486]	65 70 75 80	
[3487]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[3488]	85 90 95	
[3489]	Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr	
[3490]	100 105 110	
[3491]	Val Thr Val Ser Ser	
[3492]	115	
[3493]	<210>	143
[3494]	<211>	117
[3495]	<212>	PRT
[3496]	<213>	人工序列
[3497]	<220>	
[3498]	<223>	合成序列
[3499]	<400>	143
[3500]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu	
[3501]	1 5 10 15	
[3502]	Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr	
[3503]	20 25 30	
[3504]	Trp Met His Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu	
[3505]	35 40 45	
[3506]	Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe	
[3507]	50 55 60	
[3508]	Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[3509]	65 70 75 80	

[3510]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[3511]					85					90					95	
[3512]	Thr	Arg	Trp	Thr	Thr	Gly	Thr	Gly	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr
[3513]					100				105					110		
[3514]	Val	Thr	Val	Ser	Ser											
[3515]					115											
[3516]	<210>	144														
[3517]	<211>	117														
[3518]	<212>	PRT														
[3519]	<213>	人工序列														
[3520]	<220>															
[3521]	<223>	合成序列														
[3522]	<400>	144														
[3523]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
[3524]	1				5					10					15	
[3525]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Thr	Tyr
[3526]					20				25					30		
[3527]	Trp	Met	His	Trp	Ile	Arg	Gln	Ser	Pro	Ser	Arg	Gly	Leu	Glu	Trp	Leu
[3528]					35				40				45			
[3529]	Gly	Asn	Ile	Tyr	Pro	Gly	Thr	Gly	Gly	Ser	Asn	Phe	Asp	Glu	Lys	Phe
[3530]		50					55					60				
[3531]	Lys	Asn	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
[3532]	65					70					75				80	
[3533]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[3534]					85					90					95	
[3535]	Thr	Arg	Trp	Thr	Thr	Gly	Thr	Gly	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr
[3536]					100				105					110		
[3537]	Val	Thr	Val	Ser	Ser											
[3538]					115											
[3539]	<210>	145														
[3540]	<211>	117														
[3541]	<212>	PRT														
[3542]	<213>	人工序列														
[3543]	<220>															
[3544]	<223>	合成序列														
[3545]	<400>	145														
[3546]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu
[3547]	1				5					10					15	
[3548]	Ser	Leu	Arg	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Thr	Tyr

[illegible]

[3588]	<220>
[3589]	<223> 合成序列
[3590]	<400> 147
[3591]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[3592]	1 5 10 15
[3593]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
[3594]	20 25 30
[3595]	Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[3596]	35 40 45
[3597]	Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile
[3598]	50 55 60
[3599]	Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[3600]	65 70 75 80
[3601]	Ile Asn Asn Ile Glu Ser Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys Gln Asn
[3602]	85 90 95
[3603]	Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
[3604]	100 105 110
[3605]	Lys
[3606]	<210> 148
[3607]	<211> 113
[3608]	<212> PRT
[3609]	<213> 人工序列
[3610]	<220>
[3611]	<223> 合成序列
[3612]	<400> 148
[3613]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[3614]	1 5 10 15
[3615]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
[3616]	20 25 30
[3617]	Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
[3618]	35 40 45
[3619]	Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
[3620]	50 55 60
[3621]	Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
[3622]	65 70 75 80
[3623]	Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
[3624]	85 90 95
[3625]	Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
[3626]	100 105 110

[3627]	Lys
[3628]	<210> 149
[3629]	<211> 113
[3630]	<212> PRT
[3631]	<213> 人工序列
[3632]	<220>
[3633]	<223> 合成序列
[3634]	<400> 149
[3635]	Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
[3636]	1 5 10 15
[3637]	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
[3638]	20 25 30
[3639]	Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[3640]	35 40 45
[3641]	Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
[3642]	50 55 60
[3643]	Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
[3644]	65 70 75 80
[3645]	Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
[3646]	85 90 95
[3647]	Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
[3648]	100 105 110
[3649]	Lys
[3650]	<210> 150
[3651]	<211> 113
[3652]	<212> PRT
[3653]	<213> 人工序列
[3654]	<220>
[3655]	<223> 合成序列
[3656]	<400> 150
[3657]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[3658]	1 5 10 15
[3659]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
[3660]	20 25 30
[3661]	Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
[3662]	35 40 45
[3663]	Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
[3664]	50 55 60
[3665]	Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr

[3666]	65	70	75	80
[3667]	Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn			
[3668]		85	90	95
[3669]	Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile			
[3670]		100	105	110
[3671]	Lys			
[3672]	<210>	151		
[3673]	<211>	113		
[3674]	<212>	PRT		
[3675]	<213>	人工序列		
[3676]	<220>			
[3677]	<223>	合成序列		
[3678]	<400>	151		
[3679]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys			
[3680]	1	5	10	15
[3681]	Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser			
[3682]		20	25	30
[3683]	Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln			
[3684]		35	40	45
[3685]	Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val			
[3686]	50	55	60	
[3687]	Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr			
[3688]	65	70	75	80
[3689]	Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn			
[3690]		85	90	95
[3691]	Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile			
[3692]		100	105	110
[3693]	Lys			
[3694]	<210>	152		
[3695]	<211>	113		
[3696]	<212>	PRT		
[3697]	<213>	人工序列		
[3698]	<220>			
[3699]	<223>	合成序列		
[3700]	<400>	152		
[3701]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
[3702]	1	5	10	15
[3703]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser			
[3704]		20	25	30

[3705]	Gly	Asn	Gln	Lys	Asn	Phe	Leu	Thr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln
[3706]			35					40					45			
[3707]	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val
[3708]			50					55					60			
[3709]	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Phe	Thr
[3710]	65					70					75					80
[3711]	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Ala	Glu	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Asn
[3712]					85					90					95	
[3713]	Asp	Tyr	Ser	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile
[3714]				100					105					110		
[3715]	Lys															
[3716]	<210>	153														
[3717]	<211>	113														
[3718]	<212>	PRT														
[3719]	<213>	人工序列														
[3720]	<220>															
[3721]	<223>	合成序列														
[3722]	<400>	153														
[3723]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
[3724]	1				5					10					15	
[3725]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Asp	Ser
[3726]				20					25					30		
[3727]	Gly	Asn	Gln	Lys	Asn	Phe	Leu	Thr	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln
[3728]			35					40					45			
[3729]	Ser	Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val
[3730]		50					55					60				
[3731]	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Phe	Thr
[3732]	65					70					75					80
[3733]	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Ala	Glu	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Asn
[3734]					85					90					95	
[3735]	Asp	Tyr	Ser	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile
[3736]				100					105					110		
[3737]	Lys															
[3738]	<210>	154														
[3739]	<211>	113														
[3740]	<212>	PRT														
[3741]	<213>	人工序列														
[3742]	<220>															
[3743]	<223>	合成序列														

[3744]	<400>	154
[3745]	Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly	
[3746]	1	5 10 15
[3747]	Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser	
[3748]		20 25 30
[3749]	Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys	
[3750]		35 40 45
[3751]	Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val	
[3752]		50 55 60
[3753]	Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr	
[3754]	65	70 75 80
[3755]	Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn	
[3756]		85 90 95
[3757]	Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile	
[3758]		100 105 110
[3759]	Lys	
[3760]	<210>	155
[3761]	<211>	118
[3762]	<212>	PRT
[3763]	<213>	人工序列
[3764]	<220>	
[3765]	<223>	合成序列
[3766]	<400>	155
[3767]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[3768]	1	5 10 15
[3769]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser	
[3770]		20 25 30
[3771]	Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[3772]		35 40 45
[3773]	Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val	
[3774]		50 55 60
[3775]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr	
[3776]	65	70 75 80
[3777]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[3778]		85 90 95
[3779]	Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr	
[3780]		100 105 110
[3781]	Leu Val Thr Val Ser Ala	
[3782]		115

[3822]	85																90				95			
[3823]	Ala	Ala	Ser	Gln	Ala	Pro	Ile	Thr	Ile	Ala	Thr	Met	Met	Lys	Pro	Phe								
[3824]	100								105				110											
[3825]	Tyr	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Gln	Val	Thr	Val	Ser	Ser										
[3826]	115								120				125											
[3827]	<210>	158																						
[3828]	<211>	123																						
[3829]	<212>	PRT																						
[3830]	<213>	人工序列																						
[3831]	<220>																							
[3832]	<223>	合成序列																						
[3833]	<400>	158																						
[3834]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly								
[3835]	1	5				10				15														
[3836]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Leu	Asp	Tyr	Tyr								
[3837]	20				25				30															
[3838]	Ala	Lys	Cys	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Glu	Arg	Glu	Trp	Val								
[3839]	35				40				45															
[3840]	Ser	Cys	Ile	Ser	Ser	Ser	Asp	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val								
[3841]	50				55				60															
[3842]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Val	Tyr								
[3843]	65				70				75				80											
[3844]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys								
[3845]	85				90				95															
[3846]	Ala	Ala	Arg	His	Gly	Gly	Pro	Leu	Thr	Val	Glu	Tyr	Phe	Phe	Asp	Tyr								
[3847]	100				105				110															
[3848]	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Gln	Val	Thr	Val	Ser	Ser													
[3849]	115				120																			
[3850]	<210>	159																						
[3851]	<211>	124																						
[3852]	<212>	PRT																						
[3853]	<213>	人工序列																						
[3854]	<220>																							
[3855]	<223>	合成序列																						
[3856]	<400>	159																						
[3857]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly								
[3858]	1	5				10				15														
[3859]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asp	Tyr	Tyr								
[3860]	20				25				30															

[3861]	Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Arg Glu Gly Val
[3862]	35 40 45
[3863]	Ser Cys Ile Ser Gly Gly Asp Asn Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[3864]	50 55 60
[3865]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
[3866]	65 70 75 80
[3867]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3868]	85 90 95
[3869]	Ala Thr Gly Gly Trp Lys Tyr Cys Ser Gly Tyr Asp Pro Glu Tyr Ile
[3870]	100 105 110
[3871]	Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[3872]	115 120
[3873]	<210> 160
[3874]	<211> 115
[3875]	<212> PRT
[3876]	<213> 人工序列
[3877]	<220>
[3878]	<223> 合成序列
[3879]	<400> 160
[3880]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[3881]	1 5 10 15
[3882]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Gln Tyr
[3883]	20 25 30
[3884]	Asp Val Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
[3885]	35 40 45
[3886]	Ala Phe Ser Ser Ser Gly Gly Arg Thr Ile Tyr Pro Asp Ser Val Lys
[3887]	50 55 60
[3888]	Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Thr Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[3889]	65 70 75 80
[3890]	Gln Met Thr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys
[3891]	85 90 95
[3892]	Ile Asp Trp Tyr Leu Asn Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
[3893]	100 105 110
[3894]	Val Ser Ser
[3895]	115
[3896]	<210> 161
[3897]	<211> 114
[3898]	<212> PRT
[3899]	<213> 人工序列

[3900]	<220>	
[3901]	<223>	合成序列
[3902]	<400>	161
[3903]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly	
[3904]	1	5 10 15
[3905]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Asp Ala Ser Asn Ser	
[3906]	20	25 30
[3907]	Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Trp Val	
[3908]	35	40 45
[3909]	Ala Arg Ile Thr Gly Gly Gly Leu Ile Ala Tyr Thr Asp Ser Val Lys	
[3910]	50	55 60
[3911]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Val Tyr Leu	
[3912]	65	70 75 80
[3913]	Gln Met Asn Ser Leu Glu Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn	
[3914]	85	90 95
[3915]	Thr Ile Asn Ser Arg Asp Gly Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val	
[3916]	100	105 110
[3917]	Ser Ser	
[3918]	<210>	162
[3919]	<211>	111
[3920]	<212>	PRT
[3921]	<213>	人工序列
[3922]	<220>	
[3923]	<223>	合成序列
[3924]	<400>	162
[3925]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly	
[3926]	1	5 10 15
[3927]	Ser Leu Thr Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asp Ser	
[3928]	20	25 30
[3929]	Ile Val Ser Trp Tyr Arg Arg Ala Arg Gly Lys Gln Arg Glu Trp Val	
[3930]	35	40 45
[3931]	Ala Gly Ile Ser Asn Gly Gly Thr Thr Lys Tyr Ala Glu Ser Val Leu	
[3932]	50	55 60
[3933]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Asn Val Tyr Leu	
[3934]	65	70 75 80
[3935]	Gln Met Asn Gly Leu Asn Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys Lys	
[3936]	85	90 95
[3937]	Val Arg Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser	
[3938]	100	105 110

[3939]	<210>	163																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
--------	-------	-----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

[3978]	50	55	60
[3979]	Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn		
[3980]	65	70	75
[3981]	Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val		
[3982]	85	90	95
[3983]	Tyr Tyr Cys Phe Glu His Gln Val Ala Gly Leu Thr Trp Gly Gln Gly		
[3984]	100	105	110
[3985]	Thr Gln Val Thr Val Ser Ser		
[3986]	115		
[3987]	<210> 165		
[3988]	<211> 118		
[3989]	<212> PRT		
[3990]	<213> 人工序列		
[3991]	<220>		
[3992]	<223> 合成序列		
[3993]	<220>		
[3994]	<221> misc_feature		
[3995]	<222> (27) .. (27)		
[3996]	<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸		
[3997]	<220>		
[3998]	<221> misc_feature		
[3999]	<222> (32) .. (32)		
[4000]	<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸		
[4001]	<220>		
[4002]	<221> misc_feature		
[4003]	<222> (75) .. (75)		
[4004]	<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸		
[4005]	<400> 165		
[4006]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly		
[4007]	1	5	10
[4008]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Xaa Ala Leu Lys Ile Xaa		
[4009]	20	25	30
[4010]	Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val		
[4011]	35	40	45
[4012]	Ala Ala Ile Thr Ser Gly Gly Arg Thr Asn Tyr Ser Asp Ser Val Lys		
[4013]	50	55	60
[4014]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gly Asp Asn Ala Xaa Asn Thr Val Tyr Leu		
[4015]	65	70	75
[4016]	Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Arg		

[4017]	85																90				95			
[4018]	Glu	Trp	Asn	Ser	Gly	Tyr	Pro	Pro	Val	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr								
[4019]	100								105				110											
[4020]	Gln	Val	Thr	Val	Ser	Ser																		
[4021]	115																							
[4022]	<210>	166																						
[4023]	<211>	120																						
[4024]	<212>	PRT																						
[4025]	<213>	人工序列																						
[4026]	<220>																							
[4027]	<223>	合成序列																						
[4028]	<400>	166																						
[4029]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Ala	Gly	Gly								
[4030]	1	5				10				15														
[4031]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Arg	Thr	Phe	Ser	Ser	Gly								
[4032]	20				25				30															
[4033]	Thr	Met	Gly	Trp	Phe	Arg	Arg	Ala	Pro	Gly	Lys	Glu	Arg	Glu	Phe	Val								
[4034]	35				40				45															
[4035]	Ala	Ser	Ile	Pro	Trp	Ser	Gly	Gly	Arg	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val								
[4036]	50				55				60															
[4037]	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Gln	Asn	Thr	Val	Phe								
[4038]	65				70				75				80											
[4039]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys								
[4040]	85				90				95															
[4041]	Ala	Phe	Lys	Glu	Arg	Ser	Thr	Gly	Trp	Asp	Phe	Ala	Ser	Trp	Gly	Gln								
[4042]	100				105				110															
[4043]	Gly	Ile	Gln	Val	Thr	Val	Ser	Ser																
[4044]	115				120																			
[4045]	<210>	167																						
[4046]	<211>	127																						
[4047]	<212>	PRT																						
[4048]	<213>	人工序列																						
[4049]	<220>																							
[4050]	<223>	合成序列																						
[4051]	<400>	167																						
[4052]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Thr	Gly	Gly								
[4053]	1	5				10				15														
[4054]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Leu	Asp	Tyr	Tyr								
[4055]	20				25				30															

[4056]	Gly Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
[4057]	35 40 45
[4058]	Ser Phe Ile Ser Gly Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
[4059]	50 55 60
[4060]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Lys Ala Lys Asn Thr Val Tyr
[4061]	65 70 75 80
[4062]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4063]	85 90 95
[4064]	Ala Ala Asp Pro Trp Gly Pro Pro Ser Ile Ala Thr Met Thr Ser Tyr
[4065]	100 105 110
[4066]	Glu Tyr Lys His Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[4067]	115 120 125
[4068]	<210> 168
[4069]	<211> 113
[4070]	<212> PRT
[4071]	<213> 人工序列
[4072]	<220>
[4073]	<223> 合成序列
[4074]	<400> 168
[4075]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[4076]	1 5 10 15
[4077]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
[4078]	20 25 30
[4079]	Thr Met Ile Trp Leu Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Phe Glu Trp Val
[4080]	35 40 45
[4081]	Ser Thr Ile Asp Lys Asp Gly Asn Thr Asn Tyr Val Asp Ser Val Lys
[4082]	50 55 60
[4083]	Gly Arg Phe Ala Val Ser Arg Asp Asn Thr Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
[4084]	65 70 75 80
[4085]	Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Thr
[4086]	85 90 95
[4087]	Lys His Gly Ser Ser Ala Arg Gly Gln Gly Thr Arg Val Thr Val Ser
[4088]	100 105 110
[4089]	Ser
[4090]	<210> 169
[4091]	<211> 114
[4092]	<212> PRT
[4093]	<213> 人工序列
[4094]	<220>

[4095]	<223>	合成序列
[4096]	<400>	169
[4097]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Glu Pro Gly Gly	
[4098]	1	5 10 15
[4099]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
[4100]		20 25 30
[4101]	Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[4102]		35 40 45
[4103]	Ser Thr Ile Asn Ser Gly Gly Gly Ile Thr Tyr Arg Gly Ser Val Lys	
[4104]	50	55 60
[4105]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu	
[4106]	65	70 75 80
[4107]	Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Glu	
[4108]		85 90 95
[4109]	Asn Gly Gly Ser Ser Tyr Arg Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val	
[4110]		100 105 110
[4111]	Ser Ser	
[4112]	<210>	170
[4113]	<211>	114
[4114]	<212>	PRT
[4115]	<213>	人工序列
[4116]	<220>	
[4117]	<223>	合成序列
[4118]	<400>	170
[4119]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala	
[4120]	1	5 10 15
[4121]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr	
[4122]		20 25 30
[4123]	Thr Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile	
[4124]		35 40 45
[4125]	Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe	
[4126]	50	55 60
[4127]	Lys Asp Arg Thr Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr	
[4128]	65	70 75 80
[4129]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys	
[4130]		85 90 95
[4131]	Ala Arg Pro Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val	
[4132]		100 105 110
[4133]	Ser Ser	

[4134]	<210>	171
[4135]	<211>	114
[4136]	<212>	PRT
[4137]	<213>	人工序列
[4138]	<220>	
[4139]	<223>	合成序列
[4140]	<400>	171
[4141]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[4142]	1 5 10 15	
[4143]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr	
[4144]	20 25 30	
[4145]	Thr Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile	
[4146]	35 40 45	
[4147]	Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe	
[4148]	50 55 60	
[4149]	Lys Asp Arg Thr Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr	
[4150]	65 70 75 80	
[4151]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[4152]	85 90 95	
[4153]	Ala Arg Pro Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val	
[4154]	100 105 110	
[4155]	Ser Ser	
[4156]	<210>	172
[4157]	<211>	114
[4158]	<212>	PRT
[4159]	<213>	人工序列
[4160]	<220>	
[4161]	<223>	合成序列
[4162]	<400>	172
[4163]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[4164]	1 5 10 15	
[4165]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr	
[4166]	20 25 30	
[4167]	Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile	
[4168]	35 40 45	
[4169]	Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe	
[4170]	50 55 60	
[4171]	Lys Asp Arg Thr Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr	
[4172]	65 70 75 80	

[4173]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4174]	85 90 95
[4175]	Ala Arg Pro Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
[4176]	100 105 110
[4177]	Ser Ser
[4178]	<210> 173
[4179]	<211> 114
[4180]	<212> PRT
[4181]	<213> 人工序列
[4182]	<220>
[4183]	<223> 合成序列
[4184]	<400> 173
[4185]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[4186]	1 5 10 15
[4187]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
[4188]	20 25 30
[4189]	Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[4190]	35 40 45
[4191]	Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
[4192]	50 55 60
[4193]	Lys Asp Arg Thr Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[4194]	65 70 75 80
[4195]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4196]	85 90 95
[4197]	Ala Arg Pro Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
[4198]	100 105 110
[4199]	Ser Ser
[4200]	<210> 174
[4201]	<211> 114
[4202]	<212> PRT
[4203]	<213> 人工序列
[4204]	<220>
[4205]	<223> 合成序列
[4206]	<400> 174
[4207]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[4208]	1 5 10 15
[4209]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
[4210]	20 25 30
[4211]	Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

[4212]	35	40	45
[4213]	Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe		
[4214]	50	55	60
[4215]	Lys Asp Arg Thr Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
[4216]	65	70	75
[4217]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[4218]	85	90	95
[4219]	Ala Arg Pro Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val		
[4220]	100	105	110
[4221]	Ser Ser		
[4222]	<210> 175		
[4223]	<211> 113		
[4224]	<212> PRT		
[4225]	<213> 人工序列		
[4226]	<220>		
[4227]	<223> 合成序列		
[4228]	<400> 175		
[4229]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Thr Val Thr Pro Gly		
[4230]	1	5	10
[4231]	Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser		
[4232]	20	25	30
[4233]	Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln		
[4234]	35	40	45
[4235]	Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val		
[4236]	50	55	60
[4237]	Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr		
[4238]	65	70	75
[4239]	Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn		
[4240]	85	90	95
[4241]	Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile		
[4242]	100	105	110
[4243]	Lys		
[4244]	<210> 176		
[4245]	<211> 113		
[4246]	<212> PRT		
[4247]	<213> 人工序列		
[4248]	<220>		
[4249]	<223> 合成序列		
[4250]	<400> 176		

[4251]	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Ser	Leu	Ser	Val	Thr	Pro	Gly
[4252]	1				5					10					15	
[4253]	Glu	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Asn	Ser
[4254]				20					25					30		
[4255]	Gly	Asn	Gln	Lys	Asn	Tyr	Leu	Thr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln
[4256]				35				40					45			
[4257]	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val
[4258]				50				55				60				
[4259]	Pro	Asp	Arg	Phe	Thr	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr
[4260]	65					70					75				80	
[4261]	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Asn
[4262]					85					90					95	
[4263]	Asp	Tyr	Ser	Tyr	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile
[4264]				100					105					110		
[4265]	Lys															
[4266]	<210>	177														
[4267]	<211>	113														
[4268]	<212>	PRT														
[4269]	<213>	人工序列														
[4270]	<220>															
[4271]	<223>	合成序列														
[4272]	<400>	177														
[4273]	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Phe	Leu	Ser	Val	Thr	Pro	Gly
[4274]	1				5					10					15	
[4275]	Glu	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Asn	Ser
[4276]				20					25					30		
[4277]	Gly	Asn	Gln	Lys	Asn	Tyr	Leu	Thr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln
[4278]				35				40					45			
[4279]	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val
[4280]				50				55				60				
[4281]	Pro	Asp	Arg	Phe	Thr	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr
[4282]	65					70					75				80	
[4283]	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Asn
[4284]					85					90					95	
[4285]	Asp	Tyr	Ser	Tyr	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile
[4286]				100					105					110		
[4287]	Lys															
[4288]	<210>	178														
[4289]	<211>	113														

[4290]	<212>	PRT
[4291]	<213>	人工序列
[4292]	<220>	
[4293]	<223>	合成序列
[4294]	<400>	178
[4295]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly	
[4296]	1 5 10 15	
[4297]	Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser	
[4298]	20 25 30	
[4299]	Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln	
[4300]	35 40 45	
[4301]	Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val	
[4302]	50 55 60	
[4303]	Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr	
[4304]	65 70 75 80	
[4305]	Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn	
[4306]	85 90 95	
[4307]	Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile	
[4308]	100 105 110	
[4309]	Lys	
[4310]	<210>	179
[4311]	<211>	165
[4312]	<212>	PRT
[4313]	<213>	人工序列
[4314]	<220>	
[4315]	<223>	合成序列
[4316]	<400>	179
[4317]	Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met	
[4318]	1 5 10 15	
[4319]	Leu Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp	
[4320]	20 25 30	
[4321]	Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln	
[4322]	35 40 45	
[4323]	Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe	
[4324]	50 55 60	
[4325]	Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu	
[4326]	65 70 75 80	
[4327]	Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu	
[4328]	85 90 95	

[4329]	Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys
[4330]	100 105 110
[4331]	Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu
[4332]	115 120 125
[4333]	Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg
[4334]	130 135 140
[4335]	Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser
[4336]	145 150 155 160
[4337]	Leu Arg Ser Lys Glu
[4338]	165
[4339]	<210> 180
[4340]	<211> 165
[4341]	<212> PRT
[4342]	<213> 人工序列
[4343]	<220>
[4344]	<223> 合成序列
[4345]	<400> 180
[4346]	Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met
[4347]	1 5 10 15
[4348]	Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
[4349]	20 25 30
[4350]	Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln
[4351]	35 40 45
[4352]	Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe
[4353]	50 55 60
[4354]	Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu
[4355]	65 70 75 80
[4356]	Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu
[4357]	85 90 95
[4358]	Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys
[4359]	100 105 110
[4360]	Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu
[4361]	115 120 125
[4362]	Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg
[4363]	130 135 140
[4364]	Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser
[4365]	145 150 155 160
[4366]	Leu Arg Ser Lys Glu
[4367]	165

[4368]	<210>	181	
[4369]	<211>	157	
[4370]	<212>	PRT	
[4371]	<213>	人工序列	
[4372]	<220>		
[4373]	<223>	合成序列	
[4374]	<400>	181	
[4375]	Val Arg Ser Ser Ser Arg Thr Pro Ser Asp Lys Pro Val Ala His Val		
[4376]	1	5	10 15
[4377]	Val Ala Asn Pro Gln Ala Glu Gly Gln Leu Gln Trp Leu Asn Arg Arg		
[4378]		20	25 30
[4379]	Ala Asn Ala Leu Leu Ala Asn Gly Val Glu Leu Arg Asp Asn Gln Leu		
[4380]		35	40 45
[4381]	Val Val Pro Ser Glu Gly Leu Tyr Leu Ile Tyr Ser Gln Val Leu Phe		
[4382]		50	55 60
[4383]	Lys Gly Gln Gly Cys Pro Ser Thr His Val Leu Leu Thr His Thr Ile		
[4384]	65	70	75 80
[4385]	Ser Arg Ile Ala Val Ser Tyr Gln Thr Lys Val Asn Leu Leu Ser Ala		
[4386]		85	90 95
[4387]	Ile Lys Ser Pro Cys Gln Arg Glu Thr Pro Glu Gly Ala Glu Ala Lys		
[4388]		100	105 110
[4389]	Pro Trp Tyr Glu Pro Ile Tyr Leu Gly Gly Val Phe Gln Leu Glu Lys		
[4390]		115	120 125
[4391]	Gly Asp Arg Leu Ser Ala Glu Ile Asn Arg Pro Asp Tyr Leu Asp Phe		
[4392]		130	135 140
[4393]	Ala Glu Ser Gly Gln Val Tyr Phe Gly Ile Ile Ala Leu		
[4394]	145	150	155
[4395]	<210>	182	
[4396]	<211>	171	
[4397]	<212>	PRT	
[4398]	<213>	人工序列	
[4399]	<220>		
[4400]	<223>	合成序列	
[4401]	<400>	182	
[4402]	Leu Pro Gly Val Gly Leu Thr Pro Ser Ala Ala Gln Thr Ala Arg Gln		
[4403]	1	5	10 15
[4404]	His Pro Lys Met His Leu Ala His Ser Asn Leu Lys Pro Ala Ala His		
[4405]		20	25 30
[4406]	Leu Ile Gly Asp Pro Ser Lys Gln Asn Ser Leu Leu Trp Arg Ala Asn		

[4407]	35	40	45
[4408]	Thr Asp Arg Ala Phe Leu Gln Asp Gly Phe Ser Leu Ser Asn Asn Ser		
[4409]	50	55	60
[4410]	Leu Leu Val Pro Thr Ser Gly Ile Tyr Phe Val Tyr Ser Gln Val Val		
[4411]	65	70	75
[4412]	Phe Ser Gly Lys Ala Tyr Ser Pro Lys Ala Thr Ser Ser Pro Leu Tyr		
[4413]	85	90	95
[4414]	Leu Ala His Glu Val Gln Leu Phe Ser Ser Gln Tyr Pro Phe His Val		
[4415]	100	105	110
[4416]	Pro Leu Leu Ser Ser Gln Lys Met Val Tyr Pro Gly Leu Gln Glu Pro		
[4417]	115	120	125
[4418]	Trp Leu His Ser Met Tyr His Gly Ala Ala Phe Gln Leu Thr Gln Gly		
[4419]	130	135	140
[4420]	Asp Gln Leu Ser Thr His Thr Asp Gly Ile Pro His Leu Val Leu Ser		
[4421]	145	150	155
[4422]	Pro Ser Thr Val Phe Phe Gly Ala Phe Ala Leu		
[4423]	165	170	
[4424]	<210> 183		
[4425]	<211> 153		
[4426]	<212> PRT		
[4427]	<213> 人工序列		
[4428]	<220>		
[4429]	<223> 合成序列		
[4430]	<400> 183		
[4431]	Ala Pro Val Arg Ser Leu Asn Cys Thr Leu Arg Asp Ser Gln Gln Lys		
[4432]	1	5	10
[4433]	Ser Leu Val Met Ser Gly Pro Tyr Glu Leu Lys Ala Leu His Leu Gln		
[4434]	20	25	30
[4435]	Gly Gln Asp Met Glu Gln Gln Val Val Phe Ser Met Ser Phe Val Gln		
[4436]	35	40	45
[4437]	Gly Glu Glu Ser Asn Asp Lys Ile Pro Val Ala Leu Gly Leu Lys Glu		
[4438]	50	55	60
[4439]	Lys Asn Leu Tyr Leu Ser Cys Val Leu Lys Asp Asp Lys Pro Thr Leu		
[4440]	65	70	75
[4441]	Gln Leu Glu Ser Val Asp Pro Lys Asn Tyr Pro Lys Lys Lys Met Glu		
[4442]	85	90	95
[4443]	Lys Arg Phe Val Phe Asn Lys Ile Glu Ile Asn Asn Lys Leu Glu Phe		
[4444]	100	105	110
[4445]	Glu Ser Ala Gln Phe Pro Asn Trp Tyr Ile Ser Thr Ser Gln Ala Glu		

[4446]	115	120	125
[4447]	Asn Met Pro Val Phe Leu Gly Gly Thr Lys Gly Gly Gln Asp Ile Thr		
[4448]	130	135	140
[4449]	Asp Phe Thr Met Gln Phe Val Ser Ser		
[4450]	145	150	
[4451]	<210> 184		
[4452]	<211> 133		
[4453]	<212> PRT		
[4454]	<213> 人工序列		
[4455]	<220>		
[4456]	<223> 合成序列		
[4457]	<400> 184		
[4458]	Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His		
[4459]	1 5 10 15		
[4460]	Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys		
[4461]	20 25 30		
[4462]	Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys		
[4463]	35 40 45		
[4464]	Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys		
[4465]	50 55 60		
[4466]	Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu		
[4467]	65 70 75 80		
[4468]	Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu		
[4469]	85 90 95		
[4470]	Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala		
[4471]	100 105 110		
[4472]	Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile		
[4473]	115 120 125		
[4474]	Ile Ser Thr Leu Thr		
[4475]	130		
[4476]	<210> 185		
[4477]	<211> 129		
[4478]	<212> PRT		
[4479]	<213> 人工序列		
[4480]	<220>		
[4481]	<223> 合成序列		
[4482]	<400> 185		
[4483]	His Lys Cys Asp Ile Thr Leu Gln Glu Ile Ile Lys Thr Leu Asn Ser		
[4484]	1 5 10 15		

[4485]	Leu Thr Glu Gln Lys Thr Leu Cys Thr Glu Leu Thr Val Thr Asp Ile
[4486]	20 25 30
[4487]	Phe Ala Ala Ser Lys Asn Thr Thr Glu Lys Glu Thr Phe Cys Arg Ala
[4488]	35 40 45
[4489]	Ala Thr Val Leu Arg Gln Phe Tyr Ser His His Glu Lys Asp Thr Arg
[4490]	50 55 60
[4491]	Cys Leu Gly Ala Thr Ala Gln Gln Phe His Arg His Lys Gln Leu Ile
[4492]	65 70 75 80
[4493]	Arg Phe Leu Lys Arg Leu Asp Arg Asn Leu Trp Gly Leu Ala Gly Leu
[4494]	85 90 95
[4495]	Asn Ser Cys Pro Val Lys Glu Ala Asn Gln Ser Thr Leu Glu Asn Phe
[4496]	100 105 110
[4497]	Leu Glu Arg Leu Lys Thr Ile Met Arg Glu Lys Tyr Ser Lys Cys Ser
[4498]	115 120 125
[4499]	Ser
[4500]	<210> 186
[4501]	<211> 185
[4502]	<212> PRT
[4503]	<213> 人工序列
[4504]	<220>
[4505]	<223> 合成序列
[4506]	<400> 186
[4507]	Ala Pro Val Pro Pro Gly Glu Asp Ser Lys Asp Val Ala Ala Pro His
[4508]	1 5 10 15
[4509]	Arg Gln Pro Leu Thr Ser Ser Glu Arg Ile Asp Lys Gln Ile Arg Tyr
[4510]	20 25 30
[4511]	Ile Leu Asp Gly Ile Ser Ala Leu Arg Lys Glu Thr Cys Asn Lys Ser
[4512]	35 40 45
[4513]	Asn Met Cys Glu Ser Ser Lys Glu Ala Leu Ala Glu Asn Asn Leu Asn
[4514]	50 55 60
[4515]	Leu Pro Lys Met Ala Glu Lys Asp Gly Cys Phe Gln Ser Gly Phe Asn
[4516]	65 70 75 80
[4517]	Glu Glu Thr Cys Leu Val Lys Ile Ile Thr Gly Leu Leu Glu Phe Glu
[4518]	85 90 95
[4519]	Val Tyr Leu Glu Tyr Leu Gln Asn Arg Phe Glu Ser Ser Glu Glu Gln
[4520]	100 105 110
[4521]	Ala Arg Ala Val Gln Met Ser Thr Lys Val Leu Ile Gln Phe Leu Gln
[4522]	115 120 125
[4523]	Lys Lys Ala Lys Asn Leu Asp Ala Ile Thr Thr Pro Asp Pro Thr Thr

[4524]	130	135	140
[4525]	Asn Ala Ser Leu Thr Thr Lys Leu Gln Ala Gln Asn Gln Trp Leu Gln		
[4526]	145	150	155
[4527]	Asp Met Thr Thr His Leu Ile Leu Arg Ser Phe Lys Glu Phe Leu Gln		
[4528]	165	170	175
[4529]	Ser Ser Leu Arg Ala Leu Arg Gln Met		
[4530]	180	185	
[4531]	<210> 187		
[4532]	<211> 114		
[4533]	<212> PRT		
[4534]	<213> 人工序列		
[4535]	<220>		
[4536]	<223> 合成序列		
[4537]	<400> 187		
[4538]	Ser Pro Gly Pro Val Pro Pro Ser Thr Ala Leu Arg Glu Leu Ile Glu		
[4539]	1	5	10
[4540]	Glu Leu Val Asn Ile Thr Gln Asn Gln Lys Ala Pro Leu Cys Asn Gly		
[4541]	20	25	30
[4542]	Ser Met Val Trp Ser Ile Asn Leu Thr Ala Gly Met Tyr Cys Ala Ala		
[4543]	35	40	45
[4544]	Leu Glu Ser Leu Ile Asn Val Ser Gly Cys Ser Ala Ile Glu Lys Thr		
[4545]	50	55	60
[4546]	Gln Arg Met Leu Ser Gly Phe Cys Pro His Lys Val Ser Ala Gly Gln		
[4547]	65	70	75
[4548]	Phe Ser Ser Leu His Val Arg Asp Thr Lys Ile Glu Val Ala Gln Phe		
[4549]	85	90	95
[4550]	Val Lys Asp Leu Leu Leu His Leu Lys Lys Leu Phe Arg Glu Gly Arg		
[4551]	100	105	110
[4552]	Phe Asn		
[4553]	<210> 188		
[4554]	<211> 194		
[4555]	<212> PRT		
[4556]	<213> 人工序列		
[4557]	<220>		
[4558]	<223> 合成序列		
[4559]	<400> 188		
[4560]	Met Ala Ala Glu Pro Val Glu Asp Asn Cys Ile Asn Phe Val Ala Met		
[4561]	1	5	10
[4562]	Lys Phe Ile Asp Asn Thr Leu Tyr Phe Ile Ala Glu Asp Asp Glu Asn		

[4563]	20							25							30													
[4564]	Leu	Glu	Ser	Asp	Tyr	Phe	Gly	Lys	Leu	Glu	Ser	Lys	Leu	Ser	Val	Ile												
[4565]	35							40							45													
[4566]	Arg	Asn	Leu	Asn	Asp	Gln	Val	Leu	Phe	Ile	Asp	Gln	Gly	Asn	Arg	Pro												
[4567]	50							55							60													
[4568]	Leu	Phe	Glu	Asp	Met	Thr	Asp	Ser	Asp	Cys	Arg	Asp	Asn	Ala	Pro	Arg												
[4569]	65							70							75							80						
[4570]	Thr	Ile	Phe	Ile	Ile	Ser	Met	Tyr	Lys	Asp	Ser	Gln	Pro	Arg	Gly	Met												
[4571]	85							90							95													
[4572]	Ala	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Lys	Cys	Glu	Lys	Ile	Ser	Thr	Leu	Ser	Cys												
[4573]	100							105							110													
[4574]	Glu	Asn	Lys	Ile	Ile	Ser	Phe	Lys	Glu	Met	Asn	Pro	Pro	Asp	Asn	Ile												
[4575]	115							120							125													
[4576]	Lys	Asp	Thr	Lys	Ser	Asp	Ile	Ile	Phe	Phe	Gln	Arg	Ser	Val	Pro	Gly												
[4577]	130							135							140													
[4578]	His	Asp	Asn	Lys	Met	Gln	Phe	Glu	Ser	Ser	Ser	Tyr	Glu	Gly	Tyr	Phe												
[4579]	145							150							155							160						
[4580]	Leu	Ala	Cys	Glu	Lys	Glu	Arg	Asp	Leu	Phe	Lys	Leu	Ile	Leu	Lys	Lys												
[4581]	165							170							175													
[4582]	Glu	Asp	Glu	Leu	Gly	Asp	Arg	Ser	Ile	Met	Phe	Thr	Val	Gln	Asn	Glu												
[4583]	180							185							190													
[4584]	Asp Leu																											
[4585]	<210>	189																										
[4586]	<211>	270																										
[4587]	<212>	PRT																										
[4588]	<213>	人工序列																										
[4589]	<220>																											
[4590]	<223>	合成序列																										
[4591]	<400>	189																										
[4592]	Met	Lys	Pro	Lys	Met	Lys	Tyr	Ser	Thr	Asn	Lys	Ile	Ser	Thr	Ala	Lys												
[4593]	1			5			10			15																		
[4594]	Trp	Lys	Asn	Thr	Ala	Ser	Lys	Ala	Leu	Cys	Phe	Lys	Leu	Gly	Lys	Ser												
[4595]	20							25							30													
[4596]	Gln	Gln	Lys	Ala	Lys	Glu	Val	Cys	Pro	Met	Tyr	Phe	Met	Lys	Leu	Arg												
[4597]	35							40							45													
[4598]	Ser	Gly	Leu	Met	Ile	Lys	Lys	Glu	Ala	Cys	Tyr	Phe	Arg	Arg	Glu	Thr												
[4599]	50							55							60													
[4600]	Thr	Lys	Arg	Pro	Ser	Leu	Lys	Thr	Gly	Arg	Lys	His	Lys	Arg	His	Leu												
[4601]	65			70			75			80																		

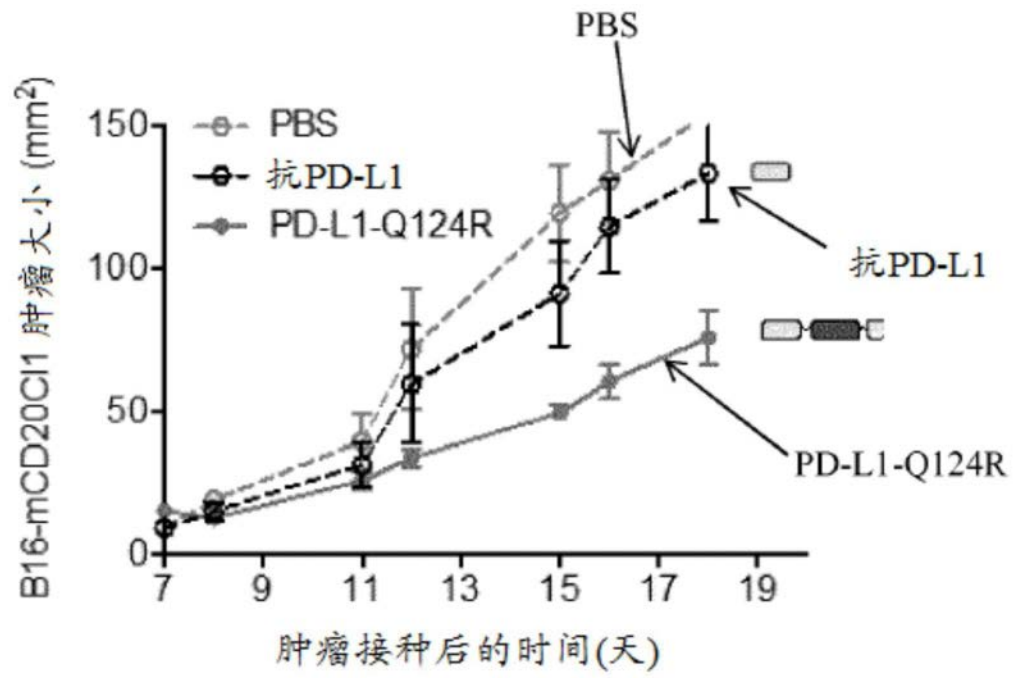
[4602]	Val	Leu	Ala	Ala	Cys	Gln	Gln	Gln	Ser	Thr	Val	Glu	Cys	Phe	Ala	Phe
[4603]					85				90					95		
[4604]	Gly	Ile	Ser	Gly	Val	Gln	Lys	Tyr	Thr	Arg	Ala	Leu	His	Asp	Ser	Ser
[4605]				100				105				110				
[4606]	Ile	Thr	Gly	Ile	Ser	Pro	Ile	Thr	Glu	Tyr	Leu	Ala	Ser	Leu	Ser	Thr
[4607]			115				120				125					
[4608]	Tyr	Asn	Asp	Gln	Ser	Ile	Thr	Phe	Ala	Leu	Glu	Asp	Glu	Ser	Tyr	Glu
[4609]		130				135				140						
[4610]	Ile	Tyr	Val	Glu	Asp	Leu	Lys	Lys	Asp	Glu	Lys	Lys	Asp	Lys	Val	Leu
[4611]	145				150				155						160	
[4612]	Leu	Ser	Tyr	Tyr	Glu	Ser	Gln	His	Pro	Ser	Asn	Glu	Ser	Gly	Asp	Gly
[4613]				165				170				175				
[4614]	Val	Asp	Gly	Lys	Met	Leu	Met	Val	Thr	Leu	Ser	Pro	Thr	Lys	Asp	Phe
[4615]			180				185				190					
[4616]	Trp	Leu	His	Ala	Asn	Asn	Lys	Glu	His	Ser	Val	Glu	Leu	His	Lys	Cys
[4617]		195				200				205						
[4618]	Glu	Lys	Pro	Leu	Pro	Asp	Gln	Ala	Phe	Phe	Val	Leu	His	Asn	Met	His
[4619]		210				215				220						
[4620]	Ser	Asn	Cys	Val	Ser	Phe	Glu	Cys	Lys	Thr	Asp	Pro	Gly	Val	Phe	Ile
[4621]	225				230				235						240	
[4622]	Gly	Val	Lys	Asp	Asn	His	Leu	Ala	Leu	Ile	Lys	Val	Asp	Ser	Ser	Glu
[4623]				245				250				255				
[4624]	Asn	Leu	Cys	Thr	Glu	Asn	Ile	Leu	Phe	Lys	Leu	Ser	Glu	Thr		
[4625]			260				265				270					
[4626]	<210>	190														
[4627]	<211>	16														
[4628]	<212>	PRT														
[4629]	<213>	人工序列														
[4630]	<220>															
[4631]	<223>	合成序列														
[4632]	<400>	190														
[4633]	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
[4634]	1			5				10				15				
[4635]	<210>	191														
[4636]	<211>	5														
[4637]	<212>	PRT														
[4638]	<213>	人工序列														
[4639]	<220>															
[4640]	<223>	合成序列														

[4641]	<400>	191
[4642]	Gly Gly Gly Gly Ser	
[4643]	1	5
[4644]	<210>	192
[4645]	<211>	20
[4646]	<212>	PRT
[4647]	<213>	人工序列
[4648]	<220>	
[4649]	<223>	合成序列
[4650]	<220>	
[4651]	<221>	重复序列
[4652]	<222>	(1) .. (5)
[4653]	<223>	(GGGGS) n (n=1-4)
[4654]	<400>	192
[4655]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly	
[4656]	1	5 10 15
[4657]	Gly Gly Gly Ser	
[4658]		20
[4659]	<210>	193
[4660]	<211>	24
[4661]	<212>	PRT
[4662]	<213>	人工序列
[4663]	<220>	
[4664]	<223>	合成序列
[4665]	<400>	193
[4666]	Gly Leu Tyr Gly Leu Tyr Gly Leu Tyr Gly Leu Tyr Gly Leu Tyr Gly	
[4667]	1	5 10 15
[4668]	Leu Tyr Gly Leu Tyr Gly Leu Tyr	
[4669]		20
[4670]	<210>	194
[4671]	<211>	18
[4672]	<212>	PRT
[4673]	<213>	人工序列
[4674]	<220>	
[4675]	<223>	合成序列
[4676]	<400>	194
[4677]	Gly Leu Tyr Gly Leu Tyr Gly Leu Tyr Gly Leu Tyr Gly Leu Tyr Gly	
[4678]	1	5 10 15
[4679]	Leu Tyr	

[4680]	<210>	195		
[4681]	<211>	15		
[4682]	<212>	PRT		
[4683]	<213>	人工序列		
[4684]	<220>			
[4685]	<223>	合成序列		
[4686]	<220>			
[4687]	<221>	重复序列		
[4688]	<222>	(1) .. (5)		
[4689]	<223>	(EAAAK) n (n=1-3)		
[4690]	<400>	195		
[4691]		Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys		
[4692]	1	5	10	15
[4693]	<210>	196		
[4694]	<211>	28		
[4695]	<212>	PRT		
[4696]	<213>	人工序列		
[4697]	<220>			
[4698]	<223>	合成序列		
[4699]	<220>			
[4700]	<221>	重复序列		
[4701]	<222>	(2) .. (6)		
[4702]	<223>	A (EAAAK) nA (n = 2-5)		
[4703]	<400>	196		
[4704]		Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys		
[4705]	1	5	10	15
[4706]		Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Asn Ala		
[4707]		20	25	
[4708]	<210>	197		
[4709]	<211>	12		
[4710]	<212>	PRT		
[4711]	<213>	人工序列		
[4712]	<220>			
[4713]	<223>	合成序列		
[4714]	<400>	197		
[4715]		Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala		
[4716]	1	5	10	
[4717]	<210>	198		
[4718]	<211>	46		

[4719]	<212>	PRT																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
--------	-------	-----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

[4758]	<210>	202
[4759]	<211>	12
[4760]	<212>	PRT
[4761]	<213>	人工序列
[4762]	<220>	
[4763]	<223>	合成序列
[4764]	<400>	202
[4765]	Gly Ser Ala Gly Ser Ala Ala Gly Ser Gly Glu Phe	
[4766]	1	5 10



1个实验，6只小鼠

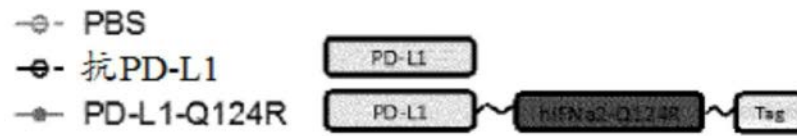
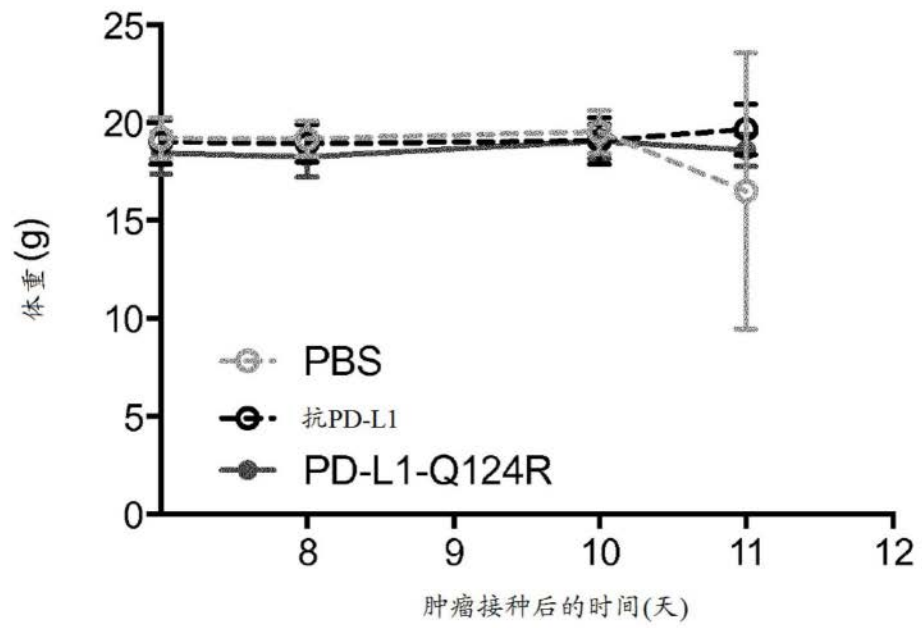


图1

A.



B.

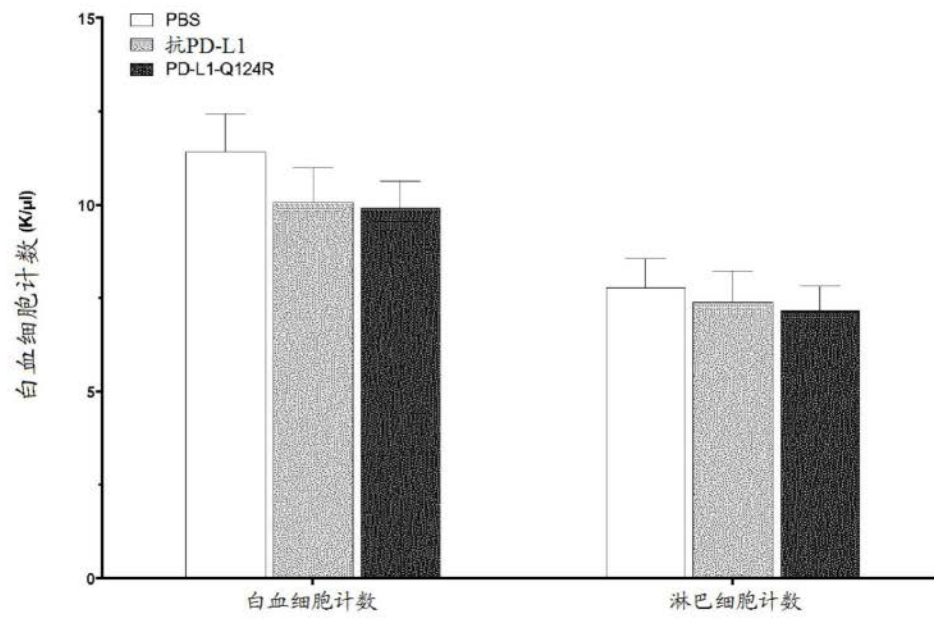
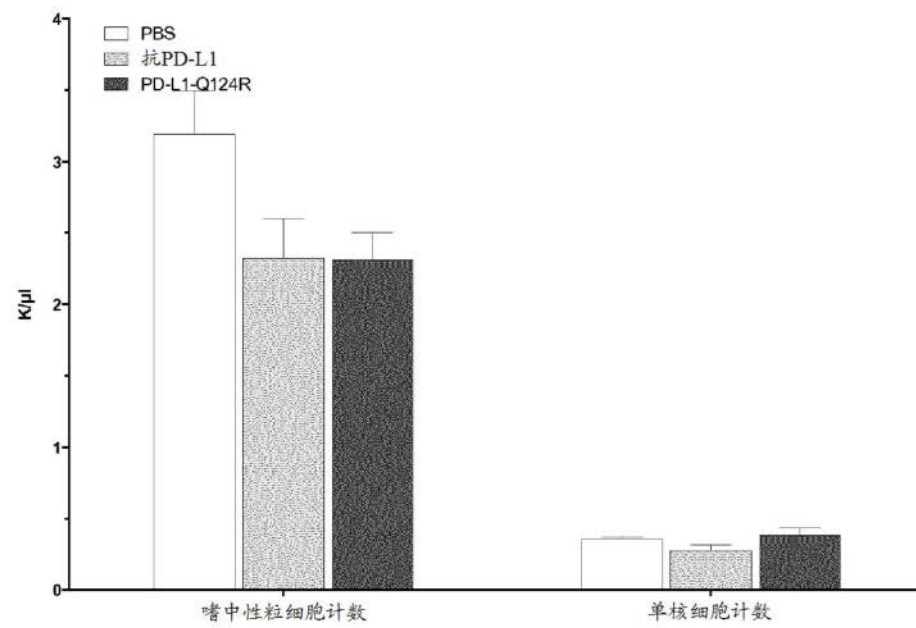


图2

C.



D.

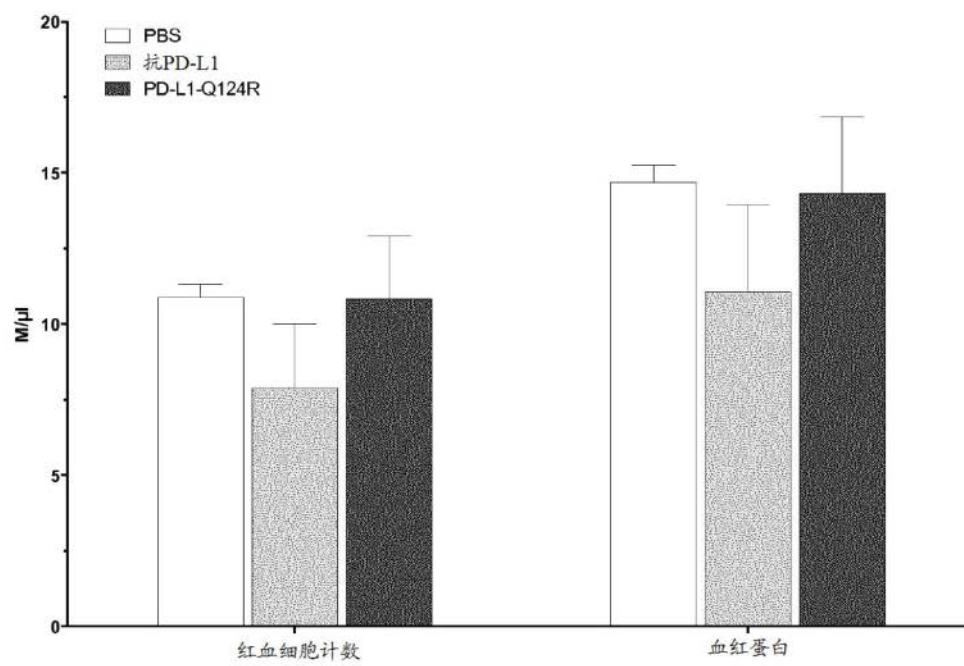
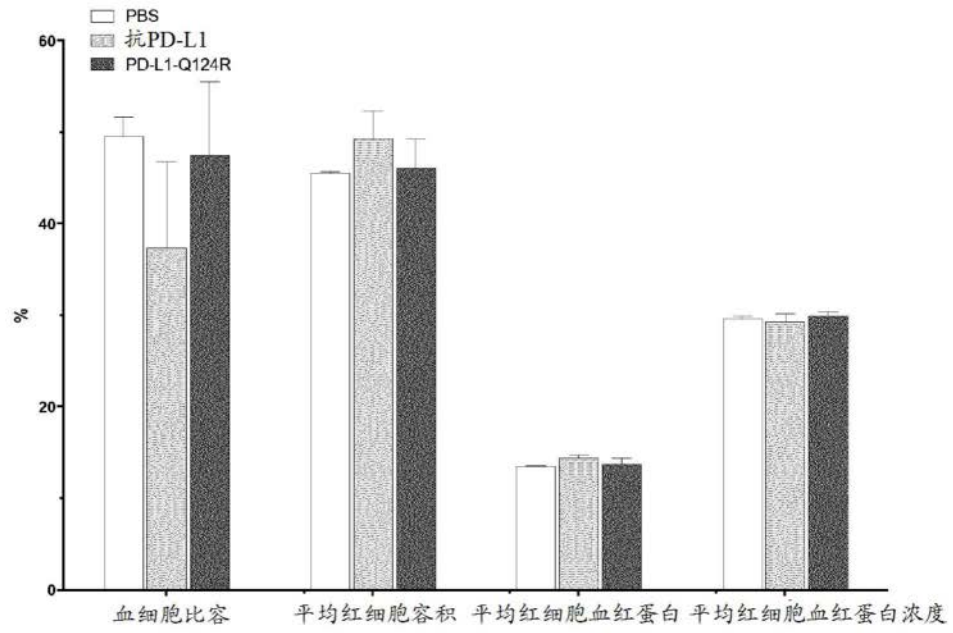


图2(续)

E.



F.

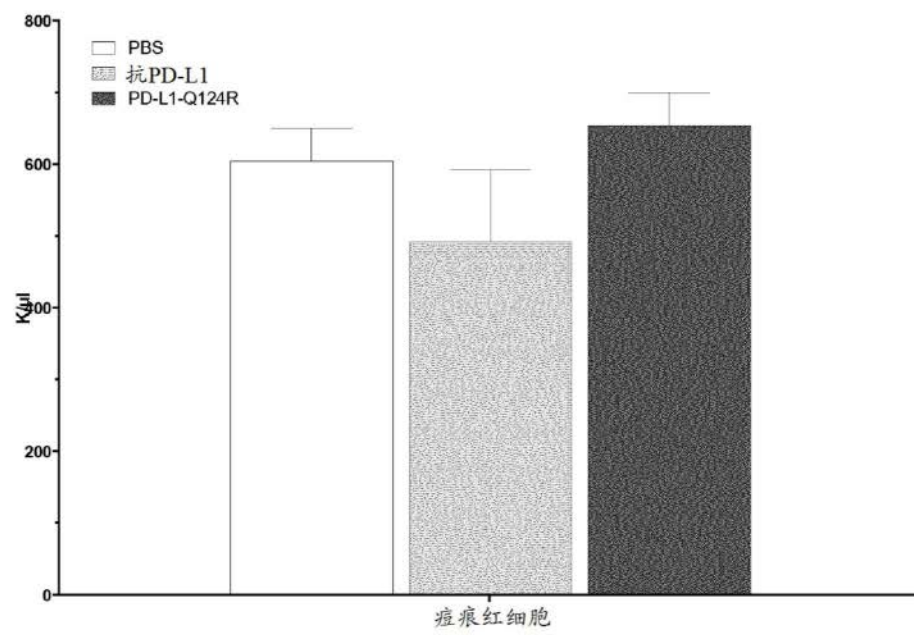


图2(续)

G.

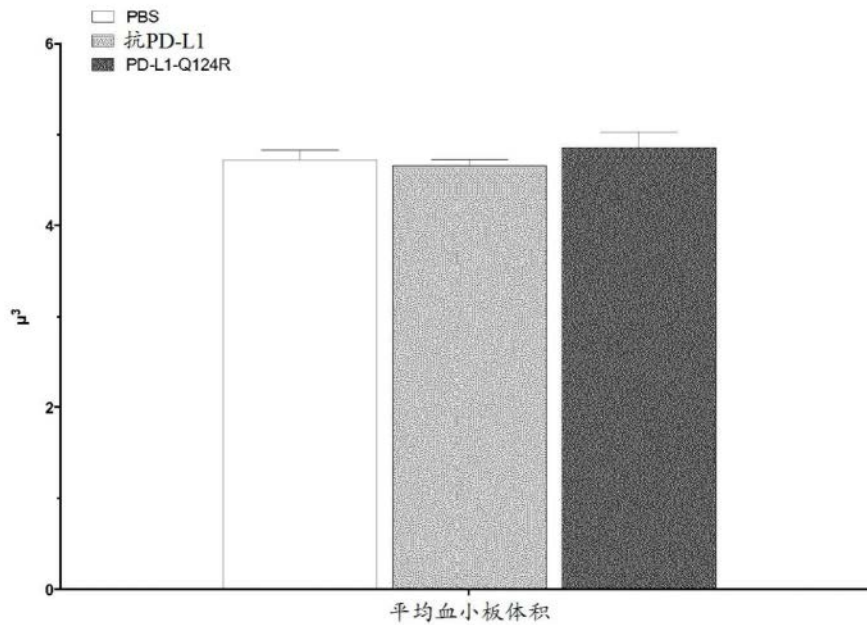


图2(续)

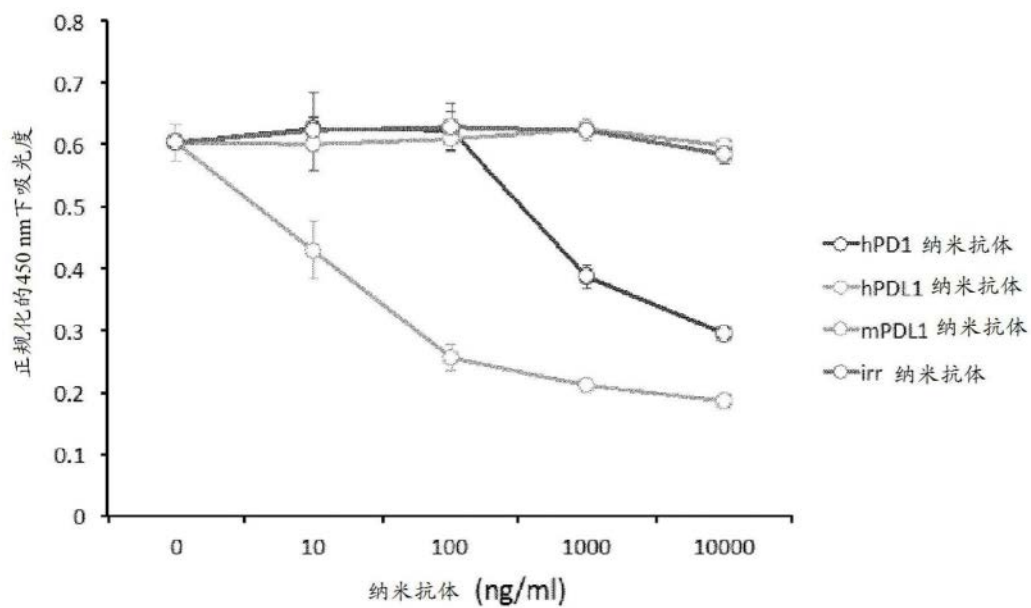


图3

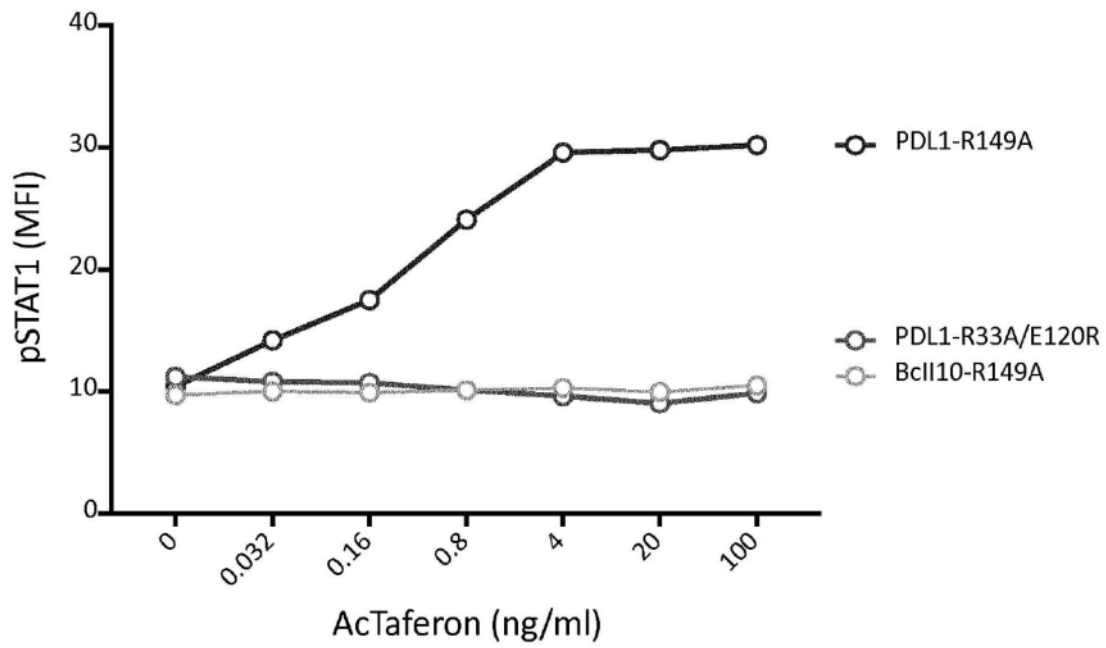


图4

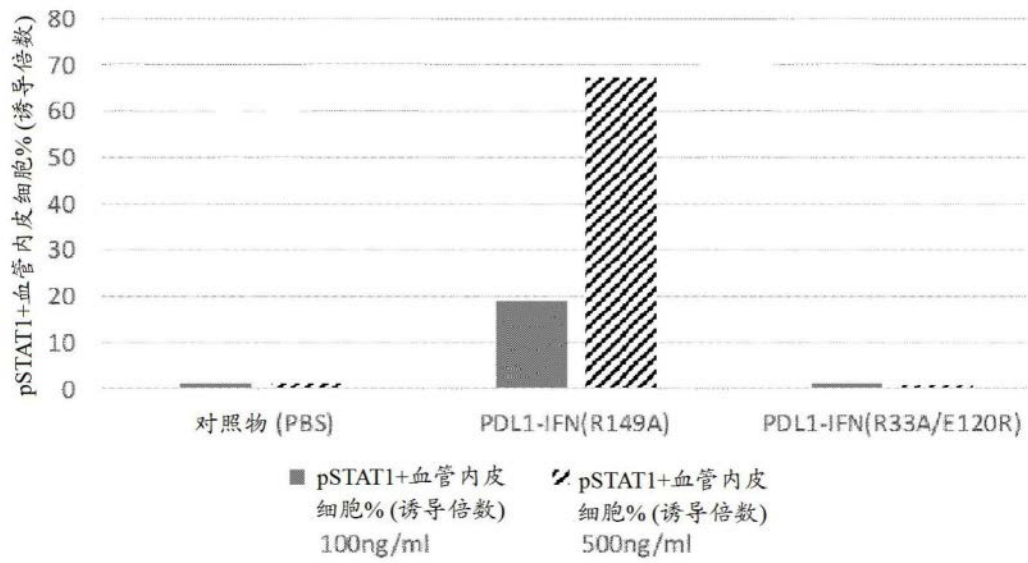


图5