



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 117279624 A

(43) 申请公布日 2023. 12. 22

(21) 申请号 202280028860.9

(22) 申请日 2022.02.17

(30) 优先权数据

2102258.7 2021.02.17 GB

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.10.16

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/016864 2022.02.17

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/178175 EN 2022.08.25

(71) 申请人 艾瑞克有限公司

地址 英国萨弗伦沃尔登

(72) 发明人 A·阿玛努拉 J·杰泽克

D·杰林 J·克雷明 J·平托

B·洛博 B·海耶斯

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

专利代理师 黄登高 林毅斌

(51) Int.Cl.

A61K 9/08 (2006.01)

权利要求书4页 说明书46页
序列表66页

(54) 发明名称

用于提高工程化二聚体蛋白稳定性的水溶液组合物

(57) 摘要

本申请涉及工程化二聚体蛋白的水溶液组合物,其包含在低缓冲剂浓度和低离子强度下的单体并含有中性氨基酸,所述单体包含至少一个与人免疫球蛋白Fc多肽或衍生自免疫球蛋白Fc多肽的多肽可操作连接的人丝氨酸蛋白酶抑制剂多肽。水溶液组合物提高了水溶液组合物中Fc结构域的稳定性,且特别地提高了工程化二聚体蛋白的稳定性。

1. 一种pH在6.0至8.0范围内的水溶液组合物,其包含
 - 工程化二聚体蛋白,其中所述二聚体蛋白的每个单体包含至少一个与人免疫球蛋白Fc多肽或衍生自免疫球蛋白Fc多肽的多肽可操作连接的人丝氨酸蛋白酶抑制剂多肽;
 - 任选的一种或多种缓冲剂,其为具有至少一个pKa在4.0至10.0范围内的可离子化基团的物质,且所述pKa在所述组合物pH的2个pH单位内;
 - 中性氨基酸;以及
 - 不带电荷的张力调节剂;其中所述缓冲剂在所述组合物中以0-10mM的总浓度存在;并且其中不包括所述工程化二聚体蛋白的贡献,所述组合物的总离子强度小于30mM。
2. 根据权利要求1所述的水溶液组合物,其中所述人丝氨酸蛋白酶抑制剂多肽是人 α -1抗胰蛋白酶(AAT)多肽或衍生自人AAT多肽。
3. 根据权利要求1或权利要求2所述的水溶液组合物,其中所述二聚体蛋白的每个单体包含一个人丝氨酸蛋白酶抑制剂多肽。
4. 根据权利要求2或3所述的水溶液组合物,其中所述人丝氨酸蛋白酶抑制剂多肽具有SEQ ID NO:1或2的序列。
5. 根据权利要求1至4中任一项所述的水溶液组合物,其中所述人免疫球蛋白Fc多肽或衍生自免疫球蛋白Fc多肽的多肽为修饰的人IgG4 Fc多肽。
6. 根据权利要求5所述的水溶液组合物,其中所述人免疫球蛋白Fc多肽或衍生自免疫球蛋白Fc多肽的多肽是修饰的人IgG4 Fc多肽,并且具有SEQ ID NO:28-43中任一个的序列。
7. 根据权利要求1至6中任一项所述的水溶液组合物,其中所述二聚体蛋白的每个单体具有SEQ ID No:56的序列。
8. 根据权利要求1至7中任一项所述的水溶液组合物,其中所述蛋白以1-400mg/ml,例如10-200mg/ml,例如20-100mg/ml,例如30-60mg/ml,例如约35mg/ml或约50mg/ml的浓度存在。
9. 根据权利要求1至8中任一项所述的水溶液组合物,其中缓冲剂以0.1-10mM,诸如0.5-10mM,诸如1-10mM,诸如1-8mM,诸如1-6mM,诸如2-6mM,诸如2-5mM,例如3-5mM的总浓度存在。
10. 根据权利要求1至8中任一项所述的水溶液组合物,其基本上不含缓冲剂。
11. 根据权利要求1至9中任一项所述的水溶液组合物,其中所述缓冲剂包含pKa在所述组合物pH的1个单位内的可离子化基团。
12. 根据权利要求1至9和11中任一项所述的水溶液组合物,其中所述一种或多种缓冲剂选自柠檬酸盐、组氨酸、马来酸盐、亚硫酸盐、阿斯巴甜、天冬氨酸盐、谷氨酸盐、酒石酸盐、腺嘌呤、琥珀酸盐、抗坏血酸盐、苯甲酸盐、苯乙酸盐、没食子酸盐、胞嘧啶、对氨基苯甲酸、山梨酸盐、乙酸盐、丙酸盐、海藻酸盐、尿酸盐、2-(N-吗啉代)乙磺酸、碳酸氢盐、双(2-羟基乙基)亚氨基三(羟基甲基)甲烷、N-(2-乙酰氨基)-2-亚氨基二乙酸、2-[(2-氨基-2-氧代乙基)氨基]乙磺酸、哌嗪、N,N'-双(2-乙磺酸)、磷酸盐、N,N'-双(2-羟基乙基)-2-氨基乙磺酸、3-[N,N'-双(2-羟基乙基)氨基]-2-羟基丙磺酸、三乙醇胺、哌嗪-N,N'-双(2-羟基丙磺酸)、三(羟基甲基)氨基甲烷(TRIS)、N-三(羟基甲基)甘氨酸和N-三(羟基甲基)甲基-3-氨

基丙磺酸,及其盐,及其组合。

13. 根据权利要求12所述的水溶液组合物,其中所述缓冲剂选自柠檬酸盐、组氨酸、马来酸盐、酒石酸盐、苯甲酸盐、乙酸盐、碳酸氢盐、磷酸盐和三(羟基甲基)氨基甲烷(TRIS),例如选自磷酸盐和TRIS。

14. 根据权利要求1至13中任一项所述的水溶液组合物,其中所述不带电荷的张力调节剂选自多元醇、糖(例如单糖和二糖)以及糖醇。

15. 根据权利要求14所述的水溶液组合物,其中所述不带电荷的张力调节剂选自甘油、1,2-丙二醇、甘露醇、山梨醇、葡萄糖、蔗糖、海藻糖、PEG300和PEG400,且特别地选自甘油、甘露醇、蔗糖和海藻糖。

16. 根据权利要求14或权利要求15所述的水溶液组合物,其包含二糖作为不带电荷的张力调节剂。

17. 根据权利要求16所述的水溶液组合物,其包含蔗糖和/或海藻糖作为不带电荷的张力调节剂,特别是海藻糖。

18. 根据权利要求1至17中任一项所述的水溶液组合物,其中所述不带电荷的张力调节剂或超过一种张力调节剂的组合的总浓度为50-1000mM,诸如200-600mM、200-500mM,或者其中所述不带电荷的张力调节剂或超过一种张力调节剂的组合的总浓度为50-500mM,诸如100-400mM、150-350mM、200-300mM或约250mM。

19. 根据权利要求1至17中任一项所述的水溶液组合物,其中所述组合物的渗透压为200-500mOsm/L,例如约300mOsm/L或者其中所述组合物的渗透压为300-500mOsm/L,例如约400-460mOsm/L。

20. 根据权利要求1至19中任一项所述的水溶液组合物,其包含选自以下的中性氨基酸:甘氨酸、甲硫氨酸、脯氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、丝氨酸、苏氨酸、天冬酰胺和谷氨酰胺。

21. 根据权利要求20所述的水溶液组合物,其中所述中性氨基酸选自甘氨酸、甲硫氨酸和脯氨酸。

22. 根据权利要求20所述的水溶液组合物,其包含脯氨酸作为中性氨基酸。

23. 根据权利要求20所述的水溶液组合物,其包含甘氨酸作为中性氨基酸。

24. 根据权利要求20所述的水溶液组合物,其包含脯氨酸和甲硫氨酸作为中性氨基酸。

25. 根据权利要求20所述的水溶液组合物,其包含甘氨酸和甲硫氨酸作为中性氨基酸。

26. 根据权利要求1至25中任一项所述的水溶液组合物,其中所述组合物中一种或多种中性氨基酸的总浓度为20-600mM,诸如20至500mM,诸如20至400mM,诸如20至300mM,例如50至300mM。

27. 根据权利要求1至25中任一项所述的水溶液组合物,其中所述组合物中一种或多种中性氨基酸的总浓度为50至200mM、100至200mM或100至150mM。

28. 根据权利要求1至27中任一项所述的水溶液组合物,其中不包括所述工程化二聚体蛋白的贡献,所述组合物的总离子强度小于20mM。

29. 根据权利要求28所述的水溶液组合物,其中不包括所述工程化二聚体蛋白的贡献,所述组合物的总离子强度小于10mM。

30. 根据权利要求1至29中任一项所述的水溶液组合物,其中所述pH为6.8至7.8,例如

7.0至7.8、7.1至7.6、7.1至7.5、7.2至7.5、7.1至7.4、7.2至7.3;或者为约7.2或约7.3。

31.根据权利要求1至30中任一项所述的水溶液组合物,其包含非离子表面活性剂。

32.根据权利要求31所述的水溶液组合物,其中所述非离子表面活性剂选自烷基糖苷、聚山梨醇酯、聚乙二醇的烷基醚、聚乙二醇和聚丙二醇的嵌段共聚物(泊洛沙姆)以及聚乙二醇的烷基苯基醚。

33.根据权利要求32所述的水溶液组合物,其中所述非离子表面活性剂为聚山梨醇酯,诸如聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80。

34.根据权利要求32所述的水溶液组合物,其中所述非离子表面活性剂为聚乙二醇和聚丙二醇的嵌段共聚物(泊洛沙姆),诸如泊洛沙姆188。

35.根据权利要求31至34中任一项所述的水溶液组合物,其中所述非离子表面活性剂以10-2000 $\mu\text{g}/\text{ml}$,诸如50-1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$,例如100-500 $\mu\text{g}/\text{ml}$,例如约200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的浓度存在,或者其中所述非离子表面活性剂以250-1500 $\mu\text{g}/\text{ml}$,例如750-1250 $\mu\text{g}/\text{ml}$,例如约1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的浓度存在。

36.根据权利要求1至35中任一项所述的水溶液组合物,其包含防腐剂,诸如酚类防腐剂或苄基防腐剂。

37.根据权利要求36所述的水溶液组合物,其中所述酚类防腐剂或苄基防腐剂选自苯酚、间甲酚、氯甲酚、苄醇、对羟基苯甲酸丙酯和对羟基苯甲酸甲酯。

38.根据权利要求36或权利要求37所述的水溶液组合物,其中所述防腐剂以10-100mM,诸如20-80mM,例如25-50mM的浓度存在。

39.根据权利要求1至38中任一项所述的水溶液组合物,其为用于治疗的组合物。

40.根据权利要求1至38中任一项所述的水溶液组合物,其为药物组合物。

41.一种在有需要的受试者中治疗或减轻与异常丝氨酸蛋白酶表达或活性相关的疾病或病症的症状的方法,所述方法包括施用根据权利要求1至40中任一项所述的水溶液组合物。

42.一种在有需要的受试者中治疗或减轻炎症或炎性疾病或病症的症状,同时降低感染风险的方法,所述方法包括向所述受试者施用根据权利要求1至40中任一项所述的水溶液组合物。

43.一种在有需要的受试者中降低感染风险的方法,所述方法包括向所述受试者施用根据权利要求1至40中任一项所述的水溶液组合物。

44.一种在有需要的受试者中治疗或减轻AAT缺乏症状的方法,所述方法包括向所述受试者施用根据权利要求1至40中任一项所述的水溶液组合物,其中所述人丝氨酸蛋白酶抑制剂多肽是人 α -1抗胰蛋白酶(AAT)多肽或衍生自人AAT多肽。

45.根据权利要求1至40中任一项所述的水溶液组合物,其用于在有需要的受试者中治疗或减轻与异常丝氨酸蛋白酶表达或活性相关的疾病或病症的症状的方法。

46.根据权利要求1至40中任一项所述的水溶液组合物,其用于在有需要的受试者中治疗或减轻炎症或炎性疾病或病症的症状,同时降低感染风险的方法。

47.根据权利要求1至40中任一项所述的水溶液组合物,其用于在有需要的受试者中降低感染风险的方法。

48.根据权利要求1至40中任一项所述的水溶液组合物,其用于在有需要的受试者中治

疗或减轻AAT缺乏症状的方法,其中所述人丝氨酸蛋白酶抑制剂多肽是人 α -1抗胰蛋白酶(AAT)多肽或衍生自人AAT多肽。

49. 根据权利要求1至40中任一项所述的水溶液组合物用于制备药物的用途,所述药物用于在有需要的受试者中治疗或减轻与异常丝氨酸蛋白酶表达或活性相关的疾病或病症的症状。

50. 根据权利要求1至40中任一项所述的水溶液组合物用于制备药物的用途,所述药物用于在有需要的受试者中治疗或减轻炎症或炎性疾病或病症的症状,同时降低感染风险。

51. 根据权利要求1至40中任一项所述的水溶液组合物用于制备药物的用途,所述药物用于在有需要的受试者中降低感染风险。

52. 根据权利要求1至40中任一项所述的水溶液组合物用于制备药物的用途,所述药物用于在有需要的受试者中治疗或减轻AAT缺乏症状,其中所述人丝氨酸蛋白酶抑制剂多肽是人 α -1抗胰蛋白酶(AAT)多肽或衍生自人AAT多肽。

53. 根据权利要求42、46和50中任一项所述的方法、用于使用的水溶液组合物或用途,其中所述炎性疾病或病症选自以下: α -1抗胰蛋白酶(AAT)缺乏、肺气肿、慢性阻塞性肺病(COPD)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、过敏性哮喘、囊性纤维化、肺癌、缺血再灌注损伤、心脏移植后的缺血/再灌注损伤、心肌梗死、类风湿性关节炎、化脓性关节炎、银屑病性关节炎、强直性脊柱炎、克罗恩病、银屑病、I型和/或II型糖尿病、肺炎、败血症、移植物抗宿主病(GVHD)、伤口愈合、系统性红斑狼疮和多发性硬化症。

54. 根据权利要求42、43、46、47、50和51中任一项所述的方法、用于使用的水溶液组合物或用途,其中所述感染选自细菌感染、真菌感染和病毒感染。

55. 根据权利要求41至54中任一项所述的方法、用于使用的水溶液组合物或用途,其中所述受试者是人。

用于提高工程化二聚体蛋白稳定性的水溶液组合物

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于2021年2月17日在英国提交的专利申请号2102258.7的权益,其全部内容特此通过引用合入。

[0003] 序列表通过引用并入

[0004] 名为INHI-702_001W0 Sequence_Listing.txt的文本文件的内容于2022年2月16日创建,且大小为148千字节,其通过引用全部并入本文。

[0005] 联合研究协议下的共同所有权

[0006] 本申请中公开的主题由联合研究协议的一方或多方开发或由其代表开发,且本要求保护的发明由其制作,该联合研究协议在本要求保护的发明的有效申请日当天或之前是有效的。联合研究协议各方如下:Arecor Limited和Inhibrx, Inc。

技术领域

[0007] 本发明涉及工程化二聚体蛋白的水溶液组合物,其包含在低缓冲剂浓度和低离子强度下的Fc结构域并含有中性氨基酸。

背景技术

[0008] 包含Fc结构域的工程化蛋白广泛用于治疗。Fc结构域是抗体的C末端区域,其与称为Fc受体的细胞表面受体和补体系统的一些蛋白相互作用,并从而激活免疫系统。在IgG、IgA和IgD抗体同种型中,Fc结构域由两个相同的蛋白链片段构成,每个片段来源于抗体重链的第二和第三恒定结构域。在IgM和IgE抗体同种型中,Fc结构域由两个相同的蛋白链片段构成,每个片段来源于抗体重链的第二、第三和第四恒定结构域。Fc结构域的分子量通常可以在25-40kDa的范围内,并且在存在糖基化的情况下可以更大。由抗体Fc结构域结合介导的免疫系统的激活产生了范围广泛的生理效应,包括肥大细胞、嗜碱性粒细胞和嗜酸性粒细胞的细胞裂解和脱颗粒。

[0009] 已经开发了范围广泛的工程化抗体蛋白,包括双特异性和三特异性抗体。还开发了许多工程化蛋白,其中从抗体分子的Fab部分(赋予抗原结合特异性的部分)分离的Fc可用于不同于其生理目的的目的,特别是用于延长工程化蛋白的体内半衰期的目的。

[0010] W02013/003641A2和W02016/069574A1 (INHIBRX) 公开了包括丝氨酸蛋白酶抑制剂多肽或衍生自丝氨酸蛋白酶抑制剂的氨基酸序列的工程化二聚体蛋白。

[0011] 当配制成水溶液时,蛋白在储存时可能容易降解,并从而丧失生物活性。降解可以是物理性质的,包括聚集、沉淀或形成凝胶。降解也可以是化学性质的,包括水解裂解、脱酰胺、形成环状酰亚胺、天冬氨酸/谷氨酸异构化或氧化。

[0012] 降解过程的速率随着温度的升高而增加,并且蛋白治疗性分子通常在较低的温度下更稳定。然而,开发在预期保质期(通常为24个月)的持续期间(即使在冷藏条件下)以液体形式稳定的治疗性蛋白产品通常是具有挑战性的。此外,为了确保对患者的便利性,通常需要开发在升高的温度(诸如高达25℃或高达30℃)下在一段特定时间或其整个保质期稳

定的产品。

[0013] 控制蛋白治疗剂稳定性的最关键参数之一是pH。因此,pH优化是制剂开发的关键步骤。许多治疗性蛋白是在4.0-8.5之间的选定pH下配制的。确保pH保持在选定值,并使pH波动最小化被认为是重要的。因此,已经了解,在制剂中需要一定程度的缓冲能力。由于多肽主链的氨基酸侧链中存在可离子化基团,因此较大的蛋白分子通常具有一定的自缓冲能力。

[0014] 本发明提供了在水溶液组合物中提高包含Fc结构域的工程化蛋白的稳定性的组合物,并且特别是提高其中二聚体蛋白的每个单体包含至少一个与人免疫球蛋白Fc多肽或衍生自免疫球蛋白Fc多肽的多肽可操作连接的人丝氨酸蛋白酶抑制剂多肽的工程化二聚体蛋白(“本发明的工程化二聚体蛋白”)的稳定性。

发明内容

[0015] 本公开提供了pH在6.0至8.0范围内的水溶液组合物,其包含:工程化二聚体蛋白,其中二聚体蛋白的每个单体包含至少一个与人免疫球蛋白Fc多肽或衍生自免疫球蛋白Fc多肽的多肽可操作连接的人丝氨酸蛋白酶抑制剂多肽;任选的一种或多种缓冲剂,其为具有至少一个pKa在4.0至10.0范围内的可离子化基团的物质,且所述pKa在组合物pH的2个pH单位内;中性氨基酸;以及不带电荷的张力调节剂;其中缓冲剂在组合物中以0-10mM的总浓度存在;并且其中不包括工程化二聚体蛋白的贡献,组合物的总离子强度小于30mM。

[0016] 在本文中公开的水溶液组合物的一些实施方案中,人丝氨酸蛋白酶抑制剂多肽是人 α -1抗胰蛋白酶(AAT)多肽或衍生自人AAT多肽。在本文中公开的水溶液组合物的一些实施方案中,二聚体蛋白的每个单体包含一种人丝氨酸蛋白酶抑制剂多肽。在本文中公开的水溶液组合物的一些实施方案中,人丝氨酸蛋白酶抑制剂多肽具有SEQ ID NO:1或2的序列。在本文中公开的水溶液组合物的一些实施方案中,人免疫球蛋白Fc多肽或衍生自免疫球蛋白Fc多肽的多肽是修饰的人IgG4 Fc多肽。在本文中公开的水溶液组合物的一些实施方案中,人免疫球蛋白Fc多肽或衍生自免疫球蛋白Fc多肽的多肽是修饰的人IgG4Fc多肽,并且具有SEQ ID NO:28-43中任一个的序列。在本文中公开的水溶液组合物的一些实施方案中,二聚体蛋白的每个单体具有SEQ ID No:56的序列。

[0017] 在本文中公开的水溶液组合物的一些实施方案中,蛋白以1-400mg/ml,例如10-200mg/ml,例如20-100mg/ml,例如30-60mg/ml,例如约35mg/ml或约50mg/ml的浓度存在。

[0018] 在本文中公开的水溶液组合物的一些实施方案中,缓冲剂以0.1-10mM,诸如0.5-10mM,诸如1-10mM,诸如1-8mM,诸如1-6mM,诸如2-6mM,诸如2-5mM,例如3-5mM的总浓度存在。在一些实施方案中,本文中公开的水溶液组合物基本上不含缓冲剂。

[0019] 在本文中公开的水溶液组合物的一些实施方案中,缓冲剂包含pKa在组合物pH的1个单位内的可离子化基团。

[0020] 在本文中公开的水溶液组合物的一些实施方案中,一种或多种缓冲剂选自柠檬酸盐、组氨酸、马来酸盐、亚硫酸盐、阿斯巴甜、天冬氨酸盐、谷氨酸盐、酒石酸盐、腺嘌呤、琥珀酸盐、抗坏血酸盐、苯甲酸盐、苯乙酸盐、没食子酸盐、胞嘧啶、对氨基苯甲酸、山梨酸盐、乙酸盐、丙酸盐、海藻酸盐、尿酸盐、2-(N-吗啉代)乙磺酸、碳酸氢盐、双(2-羟基乙基)亚氨基三(羟基甲基)甲烷、N-(2-乙酰氨基)-2-亚氨基二乙酸、2-[(2-氨基-2-氧代乙基)氨基]乙

磺酸、哌嗪、N,N'-双(2-乙磺酸)、磷酸盐、N,N-双(2-羟基乙基)-2-氨基乙磺酸、3-[N,N-双(-2-羟基乙基)氨基]-2-羟基丙磺酸、三乙醇胺、哌嗪-N,N'-双(2-羟基丙磺酸)、三(羟基甲基)氨基甲烷(TRIS)、N-三(羟基甲基)甘氨酸和N-三(羟基甲基)甲基-3-氨基丙磺酸,及其盐,及其组合。在本文中公开的水溶液组合物的一些实施方案中,缓冲剂选自柠檬酸盐、组氨酸、马来酸盐、酒石酸盐、苯甲酸盐、乙酸盐、碳酸氢盐、磷酸盐和三(羟基甲基)氨基甲烷(TRIS),例如选自磷酸盐和TRIS。

[0021] 在本文中公开的水溶液组合物的一些实施方案中,不带电荷的张力调节剂选自多元醇、糖(例如单糖和二糖)以及糖醇。在本文中公开的水溶液组合物的一些实施方案中,不带电荷的张力调节剂选自甘油、1,2-丙二醇、甘露醇、山梨醇、葡萄糖、蔗糖、海藻糖、PEG300和PEG400,且特别地选自甘油、甘露醇、蔗糖和海藻糖。在一些实施方案中,本文中公开的水溶液组合物包含二糖作为不带电荷的张力调节剂。在一些实施方案中,本文中公开的水溶液组合物包含蔗糖和/或海藻糖作为不带电荷的张力调节剂,特别是海藻糖。

[0022] 在本文中公开的水溶液组合物的一些实施方案中,不带电荷的张力调节剂或超过一种张力调节剂的组合的总浓度为50-1000mM,诸如200-600mM、200-500mM,或者其中不带电荷的张力调节剂或超过一种张力调节剂的组合的总浓度为50-500mM,诸如100-400mM、150-350mM、200-300mM或约250mM。

[0023] 在本文中公开的水溶液组合物的一些实施方案中,组合物的渗透压为200-500mOsm/L,例如约300mOsm/L或者其中组合物的渗透压是300-500mOsm/L,例如约400-460mOsm/L。

[0024] 在一些实施方案中,本文中公开的水溶液组合物包含选自以下的中性氨基酸:甘氨酸、甲硫氨酸、脯氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、丝氨酸、苏氨酸、天冬酰胺和谷氨酰胺。在一些实施方案中,中性氨基酸选自甘氨酸、甲硫氨酸和脯氨酸。在一些实施方案中,本文中公开的水溶液组合物包含脯氨酸作为中性氨基酸。在一些实施方案中,本文中公开的水溶液组合物包含甘氨酸作为中性氨基酸。在一些实施方案中,本文中公开的水溶液组合物包含脯氨酸和甲硫氨酸作为中性氨基酸。在一些实施方案中,本文中公开的水溶液组合物包含甘氨酸和甲硫氨酸作为中性氨基酸。

[0025] 在本文中公开的水溶液组合物的一些实施方案中,组合物中的一种或多种中性氨基酸的总浓度为20-600mM,诸如20至500mM,诸如20至400mM,诸如20至300mM,例如50至300mM。在本文中公开的水溶液组合物的一些实施方案中,组合物中的一种或多种中性氨基酸的总浓度为50至200mM、100至200mM或100至150mM。

[0026] 在本文中公开的水溶液组合物的一些实施方案中,不包括工程化二聚体蛋白的贡献,组合物的总离子强度小于20mM。在本文中公开的水溶液组合物的一些实施方案中,不包括工程化二聚体蛋白的贡献,组合物的总离子强度小于10mM。

[0027] 在本文中公开的水溶液组合物的一些实施方案中,pH为6.8至7.8,例如7.0至7.8、7.1至7.6、7.1至7.5、7.2至7.5、7.1至7.4、7.2至7.3;或者为约7.2或约7.3。

[0028] 在一些实施方案中,本文中公开的水溶液组合物包含非离子表面活性剂。在一些实施方案中,非离子表面活性剂选自烷基糖苷、聚山梨醇酯、聚乙二醇的烷基醚、聚乙二醇和聚丙二醇的嵌段共聚物(泊洛沙姆)以及聚乙二醇的烷基苯基醚。在一些实施方案中,非离子表面活性剂为聚山梨醇酯,诸如聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80。在一些实施方案中,非

离子表面活性剂为聚乙二醇和聚丙二醇的嵌段共聚物(泊洛沙姆),诸如泊洛沙姆188。

[0029] 在本文中公开的水溶液组合物的一些实施方案中,非离子表面活性剂以10-2000 μ g/ml,诸如50-1000 μ g/ml,例如100-500 μ g/ml,例如约200 μ g/ml的浓度存在,或者其中非离子表面活性剂以250-1500 μ g/ml,例如750-1250 μ g/ml,例如约1000 μ g/ml的浓度存在。在一些实施方案中,本文中公开的水溶液组合物包含防腐剂,诸如酚类防腐剂或苄基防腐剂。在一些实施方案中,酚类防腐剂或苄基防腐剂选自苯酚、间甲酚、氯甲酚、苄醇、对羟基苯甲酸丙酯和对羟基苯甲酸甲酯。

[0030] 在本文中公开的水溶液组合物的一些实施方案中,防腐剂以10-100mM,诸如20-80mM,例如25-50mM的浓度存在。

[0031] 在一些实施方案中,本文中公开的水溶液组合物为用于治疗的组合物。

[0032] 在一些实施方案中,本文中公开的水溶液组合物为药物组合物。

[0033] 本公开还提供了一种在有需要的受试者中治疗或减轻与异常丝氨酸蛋白酶表达或活性相关的疾病或病症的症状的方法,该方法包括施用本文中公开的水溶液组合物。

[0034] 本公开还提供了一种在有需要的受试者中治疗或减轻炎症或炎性疾病或病症的症状,同时降低感染风险的方法,该方法包括向所述受试者施用本文中公开的水溶液组合物。

[0035] 本公开还提供了一种在有需要的受试者中降低感染风险的方法,该方法包括向所述受试者施用本文中公开的水溶液组合物。

[0036] 本公开还提供了一种在有需要的受试者中治疗或减轻AAT缺乏症状的方法,该方法包括向所述受试者施用本公开的水溶液组合物,其中人丝氨酸蛋白酶抑制剂多肽是人 α -1抗胰蛋白酶(AAT)多肽或衍生自人AAT多肽。

[0037] 本文中还提供了本公开的水溶液组合物,其用于在有需要的受试者中治疗或减轻与异常丝氨酸蛋白酶表达或活性相关的疾病或病症的症状的方法。

[0038] 本文中还提供了本公开的水溶液组合物,其用于在有需要的受试者中治疗或减轻炎症或炎性疾病或病症的症状,同时降低感染风险的方法。

[0039] 本文中还提供了本公开的水溶液组合物,其用于在有需要的受试者中降低感染风险的方法。

[0040] 本文中还提供了本公开的水溶液组合物,其用于在有需要的受试者中治疗或减轻AAT缺乏症状的方法,其中人丝氨酸蛋白酶抑制剂多肽是人 α -1抗胰蛋白酶(AAT)多肽或衍生自人AAT多肽。

[0041] 本公开还提供了本公开的水溶液组合物用于制备药物的用途,所述药物用于在有需要的受试者中治疗或减轻与异常丝氨酸蛋白酶表达或活性相关的疾病或病症的症状。

[0042] 本公开还提供了本公开的水溶液组合物用于制备药物的用途,所述药物用于在有需要的受试者中治疗或减轻炎症或炎性疾病或病症的症状,同时降低感染风险。

[0043] 本公开还提供了本公开的水溶液组合物用于制备药物的用途,所述药物用于在有需要的受试者中降低感染风险。

[0044] 本公开还提供了本公开的水溶液组合物用于制备药物的用途,所述药物用于在有需要的受试者中治疗或减轻AAT缺乏症状,其中所述人丝氨酸蛋白酶抑制剂多肽是人 α -1抗胰蛋白酶(AAT)多肽或衍生自人AAT多肽。

[0045] 在根据任一个本公开的方法的用于使用的本公开的水溶液组合物或用途的一些实施方案中,炎性疾病或病症选自以下: α -1抗胰蛋白酶(AAT)缺乏、 α -1抗胰蛋白酶(AAT)缺乏、肺气肿、慢性阻塞性肺病(COPD)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、过敏性哮喘、囊性纤维化、肺癌、缺血再灌注损伤、心脏移植后的缺血/再灌注损伤、心肌梗死、类风湿性关节炎、化脓性关节炎、银屑病性关节炎、强直性脊柱炎、克罗恩病、银屑病、I型和/或II型糖尿病、肺炎、败血症、移植抗宿主病(GVHD)、伤口愈合、系统性红斑狼疮和多发性硬化症。

[0046] 在根据任一个本公开的方法的用于使用的本公开的水溶液组合物或用途的一些实施方案中,感染选自细菌感染、真菌感染和病毒感染。

[0047] 在根据任一个本公开的方法的用于使用的本公开的水溶液组合物或用途的一些实施方案中,受试者是人。

[0048] 除非另行定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同。尽管在本发明的实践中可以使用与本文所述的方法和材料类似或等同的方法和材料,但下文描述了合适的方法和材料。本文中提及的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献通过引用的方式全部明确并入。在冲突的情况下,将以本说明书(包括定义)为准。此外,本文中描述的材料、方法和实例仅为说明性的,而非旨在限制。

[0049] 本发明的其他特征和优点将从以下详细描述和权利要求中显而易见并由其涵盖。

具体实施方式

[0050] 本文中描述了本发明的工程化二聚体蛋白的稳定水溶液组合物,其不具有缓冲剂或具有低浓度的缓冲剂和低离子强度。

[0051] 应注意,本文中所有提及的“pH”均指在25℃下评估的组合物的pH。所有提及的“pKa”均指在25℃下评估的可离子化基团的pKa(参见CRC Handbook of Chemistry and Physics,第79版,1998,D.R.Lide)。如果需要,可以使用合适的计算器来估算多肽中存在的氨基酸侧链的pKa值。

[0052] 本发明人认为缓冲剂对本发明的工程化二聚体蛋白有不利影响。因此,应尽可能限制缓冲剂在组合物中的浓度。

[0053] 缓冲剂(在存在的情况下)在组合物的pH下将具有缓冲能力。缓冲剂通常包含pKa在组合物pH的1个pH单位内的可离子化基团,然而,具有pKa比组合物pH大或小1个pH单位的可离子化基团的部分,如果以足够的量存在,则也可提供一些缓冲作用。在一个实施方案中,缓冲剂包含pKa在组合物pH的1个pH单位内的可离子化基团。在另一个实施方案中,缓冲剂包含pKa在组合物pH的1.5个pH单位内(诸如在组合物pH的1至1.5个pH单位之间)的可离子化基团。在另一个实施方案中,缓冲剂包含pKa在组合物pH的2个pH单位内(诸如在组合物pH的1.5至2个pH单位之间)的可离子化基团。

[0054] 在一个实施方案中,组合物基本上不含缓冲剂。如本文所用,“基本上不含”意指水溶液组合物含有小于0.1mM的缓冲剂,例如不含有任何缓冲剂。更优选地,存在少量缓冲剂以避免或限制不期望的pH波动。在一个实施方案中,组合物含有单一缓冲剂。在一个实施方案中,组合物含有两种缓冲剂。适当地,存在一种或多种缓冲剂。

[0055] 组合物中缓冲剂的总浓度为0-10mM。在一个实施方案中,组合物中缓冲剂的总浓度为9.5mM或更低,诸如9mM或更低,诸如8mM或更低,诸如7mM或更低,诸如6mM或更低,诸如

5.5mM或更低,诸如5mM或更低,诸如4.5mM或更低,诸如4mM或更低,诸如3mM或更低,诸如2mM或更低,诸如1mM或更低,诸如0.5mM或更低,诸如0.4mM或更低,诸如0.3mM或更低,诸如0.2mM或更低。在一个实施方案中,缓冲剂的总浓度为0.1mM或更高,诸如0.2mM或更高,诸如0.3mM或更高,诸如0.4mM或更高,诸如0.5mM或更高,诸如1mM或更高。适当地,缓冲剂的总浓度为0.1-10mM,诸如0.5-10mM,诸如1-10mM,诸如1-8mM,诸如1-6mM,诸如2-6mM,诸如2-5mM,例如3-5mM。

[0056] 当考虑溶液中缓冲剂的浓度时,应不包括本发明的工程化二聚体蛋白本身的任何缓冲能力。

[0057] 如果加入酸,则水溶液的pH值降低,而如果加入碱,则水溶液的pH值提高。在给定的温度和大气压下,加入酸时pH降低的幅度或加入碱时pH增加的幅度取决于(1)加入的酸或碱的量,(2)水溶液的起始pH(即在加入酸或碱之前)和(3)缓冲剂的存在。因此,(1)从给定的pH开始,加入更大量的酸或碱将导致更大幅度的pH变化,(2)在中性pH(即pH 7.0)下加入给定量的酸或碱将导致最大的pH变化,并且随着起始pH远离pH 7.0,pH变化的幅度将减小,并且(3)在存在缓冲剂的情况下,从给定pH开始的pH变化的幅度将小于不存在缓冲液的情况下的pH变化幅度。因此,如果向溶液中加入酸或碱,则缓冲剂具有减少pH变化的能力。

[0058] 适当地,当加入强酸或强碱导致溶液中的酸或碱增加0.1mM时,与不含缓冲剂的相同溶液相比,如果一种物质能够将溶液的pH变化幅度降低到75%,优选50%,最优选25%,则认为该物质是缓冲剂。

[0059] 相反,适当地,当加入强酸或强碱导致溶液中的酸或碱增加0.1mM时,与不含该物质的相同溶液相比,如果一种物质不能将溶液的pH变化幅度降低到75%,优选50%,最优选25%,则不认为该物质是缓冲剂。

[0060] 在一个实施方案中,缓冲剂是氨基酸。在另一个实施方案中,缓冲剂不是氨基酸。在一个实施方案中,组合物不含氨基酸赖氨酸、精氨酸、组氨酸、谷氨酸和天冬氨酸。在一个实施方案中,组合物不含半胱氨酸。

[0061] 在存在的情况下,合适的缓冲剂包括但不限于:柠檬酸盐、组氨酸、马来酸盐、亚硫酸盐、阿斯巴甜、天冬氨酸盐、谷氨酸盐、酒石酸盐、腺嘌呤、琥珀酸盐、抗坏血酸盐、苯甲酸盐、苯乙酸盐、没食子酸盐、胞嘧啶、对氨基苯甲酸、山梨酸盐、乙酸盐、丙酸盐、海藻酸盐、尿酸盐、2-(N-吗啉代)乙磺酸、碳酸氢盐、双(2-羟基乙基)亚氨基三(羟基甲基)甲烷、N-(2-乙酰氨基)-2-亚氨基二乙酸、2-[(2-氨基-2-氧代乙基)氨基]乙磺酸、哌嗪、N,N'-双(2-乙磺酸)、磷酸盐、N,N-双(2-羟基乙基)-2-氨基乙磺酸、3-[N,N-双(-2-羟基乙基)氨基]-2-羟基丙磺酸、三乙醇胺、哌嗪-N,N'-双(2-羟基丙磺酸)、三(羟基甲基)氨基甲烷(TRIS)、N-三(羟基甲基)甘氨酸和N-三(羟基甲基)甲基-3-氨基丙磺酸,及其盐,及其组合。

[0062] 在一个实施方案中,缓冲剂选自柠檬酸盐、组氨酸、马来酸盐、酒石酸盐、苯甲酸盐、乙酸盐、碳酸氢盐、磷酸盐和TRIS,例如选自组氨酸、马来酸盐、酒石酸盐、苯甲酸盐、乙酸盐、碳酸氢盐、磷酸盐和TRIS,例如选自组氨酸、乙酸盐、磷酸盐和TRIS。

[0063] 在一个实施方案中,缓冲剂是磷酸盐(例如磷酸钠)或TRIS。在一个实施方案中,缓冲剂是磷酸盐(例如磷酸钠)。适当地,缓冲剂是TRIS。

[0064] 在一个实施方案中,组合物不包含磷酸钠。

[0065] 本发明组合物的主要溶剂是水,诸如注射用水。组合物的其他组分(例如多元醇)

可有助于工程化二聚体蛋白的溶液化。

[0066] 组合物包含不带电荷的张力调节剂,诸如多元醇、糖(例如单糖或二糖)或糖醇。在一个实施方案中,组合物包含选自以下的张力调节剂:甘油、1,2-丙二醇、甘露醇、山梨醇、葡萄糖、蔗糖、海藻糖、PEG300和PEG400,例如选自甘油、1,2-丙二醇、甘露醇、山梨醇、蔗糖、海藻糖、PEG300和PEG400。考虑了不带电荷的张力调节剂的混合物,诸如海藻糖和蔗糖,或海藻糖和甘露醇。在一个实施方案中,不带电荷的张力调节剂选自甘油、甘露醇、蔗糖和海藻糖。适当地,不带电荷的张力调节剂是二糖。因此,在另一个实施方案中,不带电荷的张力调节剂是蔗糖和/或海藻糖,并且特别是海藻糖。当包括时,组合物中通常使用总浓度为50-1000mM,例如200-600mM,诸如约200-500mM的不带电荷的张力调节剂(或超过一种张力调节剂的组合)。在一个实施方案中,不带电荷的张力调节剂(或超过一种张力调节剂的组合)的总浓度为50-500mM,诸如100-400mM、150-350mM、200-300mM或约250mM。另一个目的浓度为约150mM。

[0067] 在一个实施方案中,当海藻糖是不带电荷的张力调节剂时,无论其是单独的还是与一种或多种其他不带电荷的张力调节剂组合,组合物中海藻糖的浓度为50-180mM,例如50-150mM。

[0068] 组合物适当地具有生理上可接受的渗透压,并因此适合于胃肠外给药。因此,组合物的渗透压适当地为200-500mOsm/L,例如约300mOsm/L。例如,组合物与人血浆等渗。在另一个实施方案中,组合物的渗透压为300-500mOsm/L,例如约400-460mOsm/L。组合物也可以是低渗或高渗的,例如打算在施用前稀释的那些。

[0069] 组合物包含中性氨基酸。如本文所用,中性氨基酸是其侧链不含可离子化基团的氨基酸,所述可离子化基团在组合物的pH下显著离子化(例如超过20%,特别是超过50%的侧链具有负电荷或正电荷)。示例中性氨基酸是甘氨酸、甲硫氨酸、脯氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、丝氨酸、苏氨酸、天冬酰胺和谷氨酰胺,并且特别是其L异构体。

[0070] 在一个实施方案中,组合物包含选自甘氨酸、甲硫氨酸和脯氨酸的中性氨基酸。在一个实施方案中,组合物包含脯氨酸作为中性氨基酸。在一个实施方案中,组合物包含甘氨酸作为中性氨基酸。考虑了中性氨基酸的混合物。在一个实施方案中,组合物包含脯氨酸和甲硫氨酸作为中性氨基酸。在一个实施方案中,组合物包含甘氨酸和甲硫氨酸作为中性氨基酸。从实施例中的可以看出,发现中性氨基酸的存在增强了组合物的稳定性。

[0071] 在一个实施方案中,中性氨基酸(例如脯氨酸或甘氨酸)的浓度为20至600mM,诸如20至500mM,诸如20至400mM,诸如20至300mM或50至300mM。在一个实施方案中,中性氨基酸(例如脯氨酸或甘氨酸)的浓度为50至200mM、100至200mM或100至150mM。

[0072] 在一个实施方案中,当存在于组合物中时,甲硫氨酸作为中性氨基酸以2至10mM,例如约2mM的浓度存在。

[0073] 在一个实施方案中,组合物中所有中性氨基酸(例如脯氨酸或甘氨酸和甲硫氨酸)的浓度(即总浓度)为20至600mM,诸如20至500mM,诸如20至400mM,诸如20至300mM或50至300mM。在一个实施方案中,组合物中所有中性氨基酸(例如脯氨酸或甘氨酸和甲硫氨酸)的浓度为50至200mM、100至200mM或100至150mM。

[0074] 组合物可包含非离子表面活性剂。非离子表面活性剂例如可以选自聚山梨醇酯、

烷基糖苷、聚乙二醇的烷基醚、聚乙二醇和聚丙二醇的嵌段共聚物以及聚乙二醇的烷基苯基醚。

[0075] 一类特别合适的非离子表面活性剂是聚山梨醇酯(乙氧基化山梨聚糖的脂肪酸酯),诸如聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80。聚山梨醇酯20是由月桂酸和聚氧乙烯(20)山梨聚糖形成的单酯,其中数字20指示分子中氧乙烯基团的数量。聚山梨醇酯80是由油酸和聚氧乙烯(20)山梨聚糖形成的单酯,其中数字20指示分子中氧乙烯基团的数量。已知聚山梨醇酯20有一系列商标名称,特别包括Tween 20,以及Alkest TW 20。已知聚山梨醇酯80有一系列商标名称,特别包括Tween 80,以及Alkest TW 80。其他合适的聚山梨醇酯包括聚山梨醇酯40和聚山梨醇酯60。

[0076] 另一类合适的非离子表面活性剂是烷基糖苷,尤其是十二烷基麦芽糖苷。其他烷基糖苷包括十二烷基葡萄糖苷、辛基葡萄糖苷、辛基麦芽糖苷、癸基葡萄糖苷、癸基麦芽糖苷、十三烷基葡萄糖苷、十三基麦芽糖苷、十四烷基葡萄糖苷、十四烷基麦芽糖苷、十六烷基葡萄糖苷、十六烷基麦芽糖苷、蔗糖单辛酸酯、蔗糖单癸酸酯、蔗糖单十二烷酸酯、蔗糖单十三烷酸酯、蔗糖单十四烷酸酯和蔗糖单十六烷酸酯。

[0077] 另一类合适的非离子表面活性剂是聚乙二醇的烷基醚,特别是已知商标名称为Brij的那些,诸如选自聚乙二醇(2)十六烷基醚(Brij 52)、聚乙二醇(2)油醚(Brij 93)和聚乙二醇(2)十二烷基醚(Brij L4)。其他合适的Brij表面活性剂包括聚乙二醇(4)月桂醚(Brij 30)、聚乙二醇(10)月桂醚(Brij 35)、聚乙二醇(20)十六烷基醚(Brij 58)和聚乙二醇(10)硬脂醚(Brij 78)。

[0078] 另一类合适的非离子表面活性剂是聚乙二醇和聚丙二醇的嵌段共聚物,也称为泊洛沙姆,特别是泊洛沙姆188、泊洛沙姆407、泊洛沙姆171和泊洛沙姆185。泊洛沙姆的商标名称也叫Pluronic或Koliphors。例如,泊洛沙姆188作为Pluronic F-68出售。

[0079] 另一类合适的非离子表面活性剂是聚乙二醇的烷基苯基醚,特别是4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯基-聚乙二醇,已知其商标名称也叫Triton X-100。

[0080] 在一个实施方案中,非离子表面活性剂是聚山梨醇酯或泊洛沙姆。在一个实施方案中,非离子表面活性剂是聚山梨醇酯,诸如聚山梨醇酯80或聚山梨醇酯20。在一个实施方案中,非离子表面活性剂是泊洛沙姆,诸如泊洛沙姆188。组合物中的非离子表面活性剂浓度将通常在10-2000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 范围内。例如,聚山梨醇酯表面活性剂的示例性浓度为50-1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$,例如100-500 $\mu\text{g}/\text{ml}$,例如约200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。例如,泊洛沙姆表面活性剂的示例性浓度为250-1500 $\mu\text{g}/\text{ml}$,例如750-1250 $\mu\text{g}/\text{ml}$,例如约1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。

[0081] 在一些实施方案中,泊洛沙姆表面活性剂浓度为0.025%-0.15%(按每体积组合物的重量计,w/v),例如0.075%至0.125%(按每体积组合物的重量计,w/v),例如约0.1%(按每体积组合物的重量计,w/v)。

[0082] 本发明的组合物可另外包含防腐剂,诸如酚类防腐剂或苄基防腐剂。防腐剂可适当选自苯酚、间甲酚、氯甲酚、苄醇、对羟基苯甲酸丙酯和对羟基苯甲酸甲酯,特别是苯酚、间甲酚和苄醇。防腐剂的浓度通常为10-100mM,例如20-80mM,诸如25-50mM。选择组合物中防腐剂的最佳浓度以确保组合物通过药典抗菌效力测试(Pharmacopoeia Antimicrobial Effectiveness Test)(USP<51>、第32卷)。

[0083] 本发明人认为,离子的存在对本发明的工程化二聚体蛋白的稳定性有不利影响。

因此,应尽可能限制组合物的离子强度。

[0084] 不包括本发明的工程化二聚体蛋白的贡献,组合物的总离子强度小于30mM,适当地小于25mM,适当地小于20mM,适当地小于15mM,适当地小于10mM,例如小于5mM。本文中术语“总离子强度”作为溶液中所有离子浓度的以下函数使用:

$$[0085] \quad I = \sum_{x=1}^n c_x z_x^2 / 2$$

[0086] 其中 c_x 为离子x的摩尔浓度(mol L^{-1}), z_x 为离子 c_x 的净电荷。总和包括溶液中存在的所有离子(n),不包括本发明的工程化二聚体蛋白的贡献。将理解的是,在本发明的组合物中,任选的中性氨基酸的净电荷为零,并因此不会对总离子强度产生影响。无论如何,不包括任何中性氨基酸的贡献。

[0087] 组合物的pH在6.0至8.0之间,诸如在6.8至7.8之间,例如在7.0至7.8之间,在7.1至7.6之间,在7.1至7.5之间,在7.2至7.5之间,在7.1至7.4之间,在7.2至7.3之间;或者约为7.2或约为7.3。

[0088] 在某些实施方案中,本发明的工程化二聚体蛋白基本上是纯的,即组合物包含单一蛋白,而不包含实质量的任何额外蛋白。在优选的实施方案中,本发明的工程化二聚体蛋白占组合物总蛋白含量的至少99%,优选至少99.5%,且更优选至少约99.9%。在优选的实施方案中,本发明的工程化二聚体蛋白的纯度足以用于药物组合物中。

[0089] 本发明的工程化二聚体蛋白以约1-400mg/ml,适当地10-200mg/ml,更适当地20-100mg/ml,例如30-60mg/ml,例如约35mg/ml或约50mg/ml的浓度适当地存在于组合物中。

[0090] 在一个实施方案中,本发明提供了一种pH在6.8至7.8范围内,例如7.0至7.8,例如7.1至7.6,例如7.1至7.5,例如约7.2或约7.3的水溶液组合物,其包含:工程化二聚体蛋白,其中二聚体蛋白的每个单体包含至少一个与人免疫球蛋白Fc多肽或衍生自免疫球蛋白Fc多肽的多肽可操作连接的人丝氨酸蛋白酶抑制剂多肽;选自磷酸盐(例如磷酸钠)或TRIS(例如TRIS)的缓冲剂;选自甘氨酸、甲硫氨酸和脯氨酸(例如甘氨酸和甲硫氨酸或脯氨酸和甲硫氨酸)的中性氨基酸;以及不带电荷的张力调节剂,例如二糖,例如海藻糖、蔗糖或海藻糖和蔗糖的混合物;选自聚山梨醇酯和泊洛沙姆(例如诸如泊洛沙姆188之类的泊洛沙姆)的非离子表面活性剂;其中缓冲剂以1-8mM,例如2-6mM的总浓度存在于组合物中;以及其中不包括工程化二聚体蛋白的贡献,组合物的总离子强度小于20mM,例如小于10mM,例如小于5mM。

[0091] 适当地,本发明的组合物在2-8℃下储存较长时间(诸如至少4周、8周、12周、12个月、18个月或24个月)后溶液保持澄清。

[0092] 适当地,本发明的组合物在25℃下储存较长时间(诸如至少4周、8周、12周、12个月、18个月或24个月)后溶液保持澄清。

[0093] 适当地,本发明的组合物在30℃下储存较长时间(诸如至少4周、8周、12周、12个月、18个月或24个月)后溶液保持澄清。

[0094] 适当地,本发明的组合物在40℃(即适合于加速稳定性试验的温度)下储存一段时间(诸如至少1天、3天、1周、2周或4周)后溶液保持澄清。

[0095] 适当地,与包含更高浓度的一种或多种相同缓冲剂的等效组合物相比,本发明的组合物在2-8℃下或在升高的温度下具有增强的储存稳定性。

[0096] 适当地,与具有更高的总离子强度的等效组合物相比,本发明的组合物在2-8℃下或在升高的温度下具有增强的储存稳定性。

[0097] 在一个实施方案中,在2-8℃下储存至少4周、8周、12周、12个月、18个月或24个月后,本发明的组合物包含不超过8%的高分子量物质,诸如不超过7%,诸如不超过6%,诸如不超过5%,诸如不超过2%,诸如不超过1%,诸如不超过0.5%,诸如不超过0.3%的高分子量物质(按组合物中本发明的工程化二聚体蛋白的总重量计,如通过体积排阻色谱法或类似的合适技术测量的)。

[0098] 在一个实施方案中,在25℃下储存至少4周、8周、12周、12个月、18个月或24个月后,本发明的组合物包含不超过18%的高分子量物质,诸如不超过17%,诸如不超过16%,诸如不超过15%,诸如不超过10%,诸如不超过8%,诸如不超过5%,诸如不超过4%,诸如不超过3%,诸如不超过1%的高分子量物质(按组合物中本发明的工程化二聚体蛋白的总重量计,如通过体积排阻色谱法或类似的合适技术测定的)。

[0099] 在一个实施方案中,在30℃下储存至少4周后,本发明的组合物包含不超过25%的高分子量物质,诸如不超过20%,诸如不超过18%,诸如不超过17%,诸如不超过16%,诸如不超过15%,诸如不超过10%,诸如不超过8%,诸如不超过5%、诸如不超过4%,诸如不超过3%,诸如不超过1%的高分子量物质(按组合物中本发明的工程化二聚体蛋白的总重量计,如通过体积排阻色谱法或类似的合适技术测定的)。

[0100] 在一个实施方案中,在40℃下储存至少1天、3天、1周、2周或4周后,本发明的组合物包含不超过30%的高分子量物质,诸如不超过25%,诸如不超过20%,诸如不超过18%,诸如不超过17%,诸如不超过16%,诸如不超过15%,诸如不超过10%,诸如不超过8%,诸如不超过6%,诸如不超过4%的高分子量物质(按组合物中本发明的工程化二聚体蛋白的总重量计,如通过体积排阻色谱法或类似的合适技术测定的)。

[0101] 本文中所述的高分子量物质是由蛋白聚集产生的表观分子量大于二聚体蛋白的物质。

[0102] 在一个实施方案中,本发明的组合物是用于治疗的组合物。在一个实施方案中,本发明的组合物是药物组合物。

[0103] 在一个实施方案中,提供了一种在有需要的受试者中抑制或下调异常丝氨酸蛋白酶表达或活性的方法,该方法包括向所述受试者施用本文中所述的水溶液组合物。在一些实施方案中,异常丝氨酸蛋白酶表达或活性与炎性疾病或病症或感染风险相关。在一些实施方案中,炎性疾病或病症选自以下: α -1抗胰蛋白酶(AAT)缺乏、肺气肿、慢性阻塞性肺病(COPD)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、过敏性哮喘、囊性纤维化、肺癌、缺血再灌注损伤、心脏移植后的缺血/再灌注损伤、心肌梗死、类风湿性关节炎、化脓性关节炎、银屑病性关节炎、强直性脊柱炎、克罗恩病、银屑病、I型和/或II型糖尿病、肺炎、败血症、移植物抗宿主病(GVHD)、伤口愈合、系统性红斑狼疮和多发性硬化症。

[0104] 在一个实施方案中,感染风险是选自以下的感染风险:细菌感染、真菌感染和病毒感染。

[0105] 在一个实施方案中,提供了一种在有需要的受试者中治疗或减轻与异常丝氨酸蛋白酶表达或活性相关的疾病或病症的症状的方法,该方法包括向所述受试者施用本文中所述的水溶液组合物。在另一个实施方案中,提供了一种在有需要的受试者中治疗或减轻炎

症或炎性疾病或病症的症状,同时降低感染风险的方法,该方法包括向所述受试者施用本文中所述的水溶液组合物。在另一个实施方案中,提供了一种在有需要的受试者中降低感染风险的方法,该方法包括向所述受试者施用本文中所述的水溶液组合物。

[0106] 在一个实施方案中,当人丝氨酸蛋白酶抑制剂多肽是人 α -1抗胰蛋白酶(AAT)多肽或衍生自人AAT多肽时,提供了一种在有需要的受试者中治疗或减轻AAT缺乏症状的方法,该方法包括向所述受试者施用本文中所述的水溶液组合物。

[0107] 在一个实施方案中,提供了一种如本文中所述的水溶液组合物,其用于在有需要的受试者中治疗或减轻与异常丝氨酸蛋白酶表达或活性相关的疾病或病症的症状。在另一个实施方案中,提供了一种如本文中所述的水溶液组合物,其用于在有需要的受试者中治疗或减轻炎症或炎性疾病或病症的症状,同时降低感染风险的方法。在另一个实施方案中,提供了一种如本文中所述的水溶液组合物,其用于在有需要的受试者中降低感染风险的方法。

[0108] 在一个实施方案中,当人丝氨酸蛋白酶抑制剂多肽是人 α -1抗胰蛋白酶(AAT)多肽或衍生自人AAT多肽时,提供了一种如本文中所述的水溶液组合物,其用于在有需要的受试者中治疗或减轻AAT缺乏症状的方法。

[0109] 在一个实施方案中,提供了本文中所述的水溶液组合物用于制造药物的用途,所述药物用于在有需要的受试者中治疗或减轻与异常丝氨酸蛋白酶表达或活性相关的疾病或病症的症状。在另一个实施方案中,提供了本文中所述的水溶液组合物用于制造药物的用途,所述药物用于在有需要的受试者中治疗或减轻炎症或炎性疾病或病症的症状,同时降低感染风险。在另一个实施方案中,提供了本文中所述的水溶液组合物用于制造药物的用途,所述药物用于在有需要的受试者中降低感染风险。

[0110] 在一个实施方案中,当人丝氨酸蛋白酶抑制剂多肽是人 α -1抗胰蛋白酶(AAT)多肽或衍生自人AAT多肽时,提供了本文中所述的水溶液组合物用于制造药物的用途,所述药物用于在有需要的受试者中治疗或减轻AAT缺乏症状。

[0111] 适当地,受试者是人。

[0112] 适当地,炎性疾病或病症选自以下: α -1抗胰蛋白酶(AAT)缺乏、肺气肿、慢性阻塞性肺病(COPD)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、过敏性哮喘、囊性纤维化、肺癌、缺血再灌注损伤、心脏移植后的缺血/再灌注损伤、心肌梗死、类风湿性关节炎、化脓性关节炎、银屑病性关节炎、强直性脊柱炎、克罗恩病、银屑病、I型和/或II型糖尿病、肺炎、败血症、移植抗宿主病(GVHD)、伤口愈合、系统性红斑狼疮和多发性硬化症。

[0113] 适当地,感染选自细菌感染、真菌感染和病毒感染。

[0114] 组合物(例如打算静脉内施用的那些)可制备成浓缩物,用于在施用前稀释。

[0115] 以上关于水溶液组合物描述的所有实施方案同等地适用于本发明的方法和用途。

[0116] 还提供了一种例如由塑料或玻璃制成容器,其含有一剂或多剂本文中所述的组合物。容器例如可以是小瓶、预充式注射器、预充式输液袋或设计成与注射装置一起使用的可更换件的药筒。

[0117] 本发明的组合物可适当地包装用于输注或注射,特别是静脉内输注、静脉内注射、皮下注射或肌内注射。

[0118] 本发明的组合物可适当地作为用于静脉输注的浓缩物包装在小瓶中。在使用之

前,将浓缩物从小瓶中取出并稀释到含有合适稀释剂(诸如盐水溶液、葡萄糖溶液或注射用水)的输液袋中。随后通过静脉内输注以指定的输注速率(例如8-16mL/min)施用稀释的组合物。

[0119] 本发明的一个方面是一种用于单次或多次使用的注射或输注装置,特别是适合于皮下或肌肉内注射或输注的装置,其包括含有一剂或多剂本发明组合物的容器以及注射针。在一个实施方案中,容器是含有多个剂量的可更换药筒。在一个实施方案中,注射装置是笔的形式。在一个实施方案中,注射装置是预充式注射器的形式。在一个实施方案中,注射或输注装置是泵的形式或者是另一种可穿戴注射或输注装置。

[0120] 如本文中所述,根据本发明的组合物预期具有良好的物理和化学稳定性。

[0121] 序列表描述

[0122] SEQ ID NO:1是全长的人AAT多肽序列。

[0123] SEQ ID NO:2是全长的人AAT多肽序列。

[0124] SEQ ID NO:3是AAT蛋白的反应位点环部分。

[0125] SEQ ID NO:4是AAT蛋白的反应位点环部分。

[0126] SEQ ID NO:5是AAT蛋白的反应位点环部分。

[0127] SEQ ID NO:6是人IgG1 Fc多肽序列。

[0128] SEQ ID NO:7是在N末端包括铰链区的人IgG1 Fc多肽序列。

[0129] SEQ ID NO:8是在残基M252、T256和M428处具有突变的修饰的IgG1 Fc多肽序列。

[0130] SEQ ID NO:9是在N末端包括铰链区,在残基M252、T256和M428处具有突变的修饰的IgG1 Fc多肽序列。

[0131] SEQ ID NO:10是修饰的IgG1 Fc多肽序列,其中残基G236缺失。

[0132] SEQ ID NO:11是在N末端包括铰链区的修饰的IgG1 Fc多肽序列,其中残基G236缺失。

[0133] SEQ ID NO:12是在残基L234和L235处具有突变的修饰的IgG1 Fc多肽序列。

[0134] SEQ ID NO:13是在N末端包括铰链区,在残基L234和L235处具有突变的修饰的IgG1 Fc多肽序列。

[0135] SEQ ID NO:14是在残基G236处具有缺失并在残基L234和L235处具有突变的修饰的IgG1 Fc多肽序列。

[0136] SEQ ID NO:15是在N末端包括铰链区,在残基G236处具有缺失并在残基L234和L235处具有突变的修饰的IgG1 Fc多肽序列。

[0137] SEQ ID NO:16是在残基G236处具有缺失并在残基L234、L235、M252、T256和M428处具有突变的修饰的IgG1 Fc多肽序列。

[0138] SEQ ID NO:17是在N末端包括铰链区,在残基G236处具有缺失并在残基L234、L235、M252、T256和M428处具有突变的修饰的IgG1 Fc多肽序列。

[0139] SEQ ID NO:18是人IgG2 Fc多肽序列。

[0140] SEQ ID NO:19是在残基G236处具有缺失并在残基M252、T256和M428处具有突变的修饰的IgG2 Fc多肽序列。

[0141] SEQ ID NO:20是人IgG3 Fc多肽序列。

[0142] SEQ ID NO:21是在残基M252、T256和M428处具有突变的修饰的IgG3 Fc多肽序列。

- [0143] SEQ ID NO:22是在残基G236处具有缺失的修饰的IgG3 Fc多肽序列。
- [0144] SEQ ID NO:23是在残基L234和L235处具有突变的修饰的IgG3 Fc多肽序列。
- [0145] SEQ ID NO:24是在残基G236处具有缺失并在残基L234和L235处具有突变的修饰的IgG3 Fc多肽序列。
- [0146] SEQ ID NO:25是在残基G236处具有缺失并在残基L234、L235、M252、T256和M428处具有突变的修饰的IgG3 Fc多肽序列。
- [0147] SEQ ID NO:26是人IgG4 Fc多肽序列。
- [0148] SEQ ID NO:27是在N末端包括铰链区的人IgG4 Fc多肽序列。
- [0149] SEQ ID NO:28是在残基M252、T256和M428处具有突变的修饰的IgG4 Fc多肽序列。
- [0150] SEQ ID NO:29是在N末端包括铰链区,在残基M252、T256和M428处具有突变的修饰的IgG4 Fc多肽序列。
- [0151] SEQ ID NO:30是在残基G236处具有缺失的修饰的IgG4 Fc多肽序列。
- [0152] SEQ ID NO:31是在N末端包括铰链区,在残基G236处具有缺失的修饰的IgG4 Fc多肽序列。
- [0153] SEQ ID NO:32是在残基L235处具有突变的修饰的IgG4 Fc多肽序列。
- [0154] SEQ ID NO:33是在N末端包括铰链区,在残基L235处具有突变的修饰的IgG4 Fc多肽序列。
- [0155] SEQ ID NO:34是在残基L234和L235处具有突变的修饰的IgG4 Fc多肽序列。
- [0156] SEQ ID NO:35是在N末端包括铰链区,在残基L234和L235处具有突变的修饰的IgG4 Fc多肽序列。
- [0157] SEQ ID NO:36是在残基S228处具有突变的修饰的IgG4 Fc多肽序列。
- [0158] SEQ ID NO:37是在N末端包括铰链区,在残基S228和L235处具有突变的修饰的IgG4 Fc多肽序列。
- [0159] SEQ ID NO:38是在N末端包括铰链区,在残基S228、L235和M252处具有突变的修饰的IgG4 Fc多肽序列。
- [0160] SEQ ID NO:39是在N末端包括铰链区,在残基S228、L235和M428处具有突变的修饰的IgG4 Fc多肽序列。
- [0161] SEQ ID NO:40是在N末端包括铰链区,在残基S228、L235、M252和M428处具有突变的修饰的IgG4 Fc多肽序列。
- [0162] SEQ ID NO:41是在残基L235、M252、T256和M428处具有突变的修饰的IgG4 Fc多肽序列。
- [0163] SEQ ID NO:42是在N末端包括铰链区,在残基L235、M252、T256和M428处具有突变的修饰的IgG4 Fc多肽序列。
- [0164] SEQ ID NO:43是在N末端包括铰链区,在残基S228、L235、M252、T256和M428处具有突变的修饰的IgG4 Fc多肽序列。
- [0165] SEQ ID NO:44是人IgM Fc多肽。
- [0166] SEQ ID NO:45是包含SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:6的AAT多肽-IgG-Fc多肽融合蛋白。
- [0167] SEQ ID NO:46是包含SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:18的AAT多肽-IgG-Fc多肽融合蛋白。

白。

[0168] SEQ ID NO:47是包含SEQ ID NO:48和SEQ ID NO:6的AAT多肽-IgG-Fc多肽融合蛋白。

[0169] SEQ ID NO:48是AAT多肽。

[0170] SEQ ID NO:49是包含SEQ ID NO:48和SEQ ID NO:18的AAT多肽-IgG-Fc多肽融合蛋白。

[0171] SEQ ID NO:50是包含SEQ ID NO:51和SEQ ID NO:18的AAT多肽-IgG-Fc多肽融合蛋白。

[0172] SEQ ID NO:51是AAT多肽。

[0173] SEQ ID NO:52是包含SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:6的AAT多肽-IgG-Fc多肽融合蛋白。

[0174] SEQ ID NO:53是包含SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:17的AAT多肽-IgG-Fc多肽融合蛋白。

[0175] SEQ ID NO:54是包含SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:43的AAT多肽-IgG-Fc多肽融合蛋白。

[0176] SEQ ID NO:55是包含SEQ ID NO:51和SEQ ID NO:7的AAT多肽-IgG-Fc多肽融合蛋白。

[0177] SEQ ID NO:56是包含SEQ ID NO:48和SEQ ID NO:40的AAT多肽-IgG4-Fc多肽融合蛋白。

[0178] 本发明的工程化二聚体蛋白的每个单体包含至少一个(例如一个或两个)与人免疫球蛋白Fc多肽或衍生自免疫球蛋白Fc多肽的多肽可操作连接的人丝氨酸蛋白酶抑制剂多肽。

[0179] 本文中所用的“可操作连接”意指作为连续多肽链的一部分(即作为融合蛋白)连接。此类工程化蛋白能够通过重组工程技术制备。本文中所用的“可操作连接”还意指至少一个与免疫球蛋白Fc多肽融合的人丝氨酸蛋白酶抑制剂多肽在抑制丝氨酸蛋白酶活性方面是功能性的。

[0180] 在一个实施方案中,人丝氨酸蛋白酶抑制剂多肽是人 α -1抗胰蛋白酶(AAT)多肽或衍生自人AAT多肽。

[0181] 在一个实施方案中,二聚体蛋白的每个单体包含一个人丝氨酸蛋白酶抑制剂多肽。

[0182] 在一个实施方案中,工程化二聚体蛋白的每个单体包含至少一个(例如一个)选自以下的多肽:人 α -1抗胰蛋白酶(AAT)多肽和衍生自人AAT多肽的多肽,其中所述至少一个多肽与人免疫球蛋白Fc多肽或衍生自免疫球蛋白Fc多肽的多肽的N末端可操作地连接。

[0183] 例如,作为人 α -1抗胰蛋白酶(AAT)多肽或衍生自人AAT多肽的多肽具有SEQ ID NO:1或2的序列。

[0184] 例如,作为人 α -1抗胰蛋白酶(AAT)或衍生自人AAT多肽的多肽具有SEQ ID NO:1的序列。例如,作为人 α -1抗胰蛋白酶(AAT)或衍生自人AAT多肽的多肽具有与SEQ ID NO:1的氨基酸序列有至少50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。

[0185] 在一些实施方案中,全长人AAT多肽序列具有以下氨基酸序列:

```

1  EDPQGDAQK TDTSHHDQDH PTFNKITPNL AEFAFSLYRQ LAHQSNSTNI FFSPVSIATA
61  FAMLSTGKA DTHDEILEGL NFNLTETPEA QIHGFGQELL RTLNQPDSQL QLTTGNGLFL
121 SEGLKLVDKF LEDVKKLYHS EAFTVNFGDT EEAKKQINDY VEKGTQGKIV DLVKELDRDT
181 VFALVNYIFF KGWERPFEV KDTEEDDFHV DQVTTVKVPM MKRLGMFNIQ HCKKLSSWVL
241 LMKYLGDATA IFFLPDEGKL QHLENELTHD IITKFLENED RRSASLHLPK LSITGTIDLK
301 SVLGQLGITK VFSNGADLSG VTEEAPLKLS KAVHKAVLTI DEKGTEAAGA MFLEAIPMSI
361 PPEVKFNKPF VFLMIEQNTK SPLFMGKVVN PTQK (SEQ ID NO: 1)

```

[0187] 例如,作为人 α -1抗胰蛋白酶(AAT)或衍生自人AAT多肽的多肽具有SEQ ID NO:2的序列。例如,作为人 α -1抗胰蛋白酶(AAT)或衍生自人AAT多肽的多肽具有与SEQ ID NO:2的氨基酸序列有至少50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。

[0188] 在一些实施方案中,全长人AAT多肽序列具有以下氨基酸序列:

```

1  EDPQGDAQK TDTSHHDQDH PTFNKITPNL AEFAFSLYRQ LAHQSNSTNI FFSPVSIATA
61  FAMLSTGKA DTHDEILEGL NFNLTETPEA QIHGFGQELL RTLNQPDSQL QLTTGNGLFL
121 SEGLKLVDKF LEDVKKLYHS EAFTVNFGDT EEAKKQINDY VEKGTQGKIV DLVKELDRDT
181 VFALVNYIFF KGWERPFEV KDTEEDDFHV DQVTTVKVPM MKRLGMFNIQ HCKKLSSWVL
241 LMKYLGDATA IFFLPDEGKL QHLENELTHD IITKFLENED RRSASLHLPK LSITGTIDLK
301 SVLGQLGITK VFSNGADLSG VTEEAPLKLS KAVHKAVLTI DEKGTEAAGA EFLEAIPISI
361 PPEVKFNKPF VFLMIEQNTK SPLFMGKVVN PTQK (SEQ ID NO: 2)

```

[0190] 例如,作为人 α -1抗胰蛋白酶(AAT)或衍生自人AAT多肽序列的多肽具有以下GenBank检索号中所示的序列:AAB59495.1、CAJ15161.1、P01009.3、AAB59375.1、AAA51546.1、CAA25838.1、NP_001002235.1、CAA34982.1、NP_001002236.1、NP_000286.3、NP_001121179.1、NP_001121178.1、NP_001121177.1、NP_001121176.16、NP_001121175.1、NP_001121174.1、NP_001121172.1和/或AAA51547.1。

[0191] 例如,作为人 α -1抗胰蛋白酶(AAT)多肽的多肽包含根据SEQ ID NO:3、4和5的序列中任一个的反应性环序列。

[0192] 在一些实施方案中,AAT蛋白的反应位点环部分至少包括氨基酸序列:GTEAAGAMFLEAIPMSIPPEVKFNK(SEQ ID NO:3)。在一些实施方案中,AAT蛋白的反应位点环部分至少包括氨基酸序列:GTEAAGEFLEAIPMSIPPEVKFNK(SEQ ID NO:4)。在一些实施方案中,AAT蛋白的反应位点环部分至少包括氨基酸序列:GTEAAGALFLEAIPMSIPPEVKFNK(SEQ ID NO:5)。

[0193] 在一个实施方案中,多肽包含人免疫球蛋白Fc多肽或衍生自免疫球蛋白Fc多肽的多肽,所述免疫球蛋白Fc多肽为人IgG1 Fc多肽。在一些实施方案中,人IgG1 Fc多肽序列具有以下氨基酸序列:

1 APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK
61 PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT
[0194] 121 LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSKL
181 TVDKSRWQQG NVFSCSV MHE ALHNHYTQKS LSLSPGK (SEQ ID NO: 6)

[0195] 在一些实施方案中,多肽包括与多肽的Fc多肽的N末端连接的铰链区,其中Fc多肽包括具有以下氨基酸序列的人IgG1 Fc多肽序列:

1 DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD
61 GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK
[0196] 121 GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS
181 DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSV MHE ALHNHYTQKS LSLSPGK (SEQ ID NO: 7)

[0197] 在本发明的多肽包括Fc多肽的一些实施方案中,多肽的Fc多肽包括与SEQ ID NO: 6或7的氨基酸序列有至少50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的人IgG1 Fc多肽序列。

[0198] 在一些实施方案中,本发明的多肽包括修饰的IgG1 Fc多肽,融合蛋白的修饰的IgG1 Fc多肽包括残基M252、T256和M428(其对应于以上所示SEQ ID NO:6的残基22、26和198或SEQ ID NO:7的残基32、36和208)处的突变,并且具有以下氨基酸序列,其中突变的氨基酸残基用方框表示:

1 APELLGGPSV FLFPPKPKDT L[□]ISR[□]PEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK
61 PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT
[0199] 121 LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSKL
181 TVDKSRWQQG NVFSCSV[□]MHE ALHNHYTQKS LSLSPGK (SEQ ID NO: 8)

[0200] 在一些实施方案中,本发明的多肽包括与修饰的IgG1 Fc多肽的N末端连接的铰链区,融合蛋白的修饰的IgG1 Fc多肽包括残基M252、T256和M428(其对应于以上所示SEQ ID NO:6的残基22、26和198或SEQ ID NO:7的残基32、36和208)处的突变,并且融合蛋白至少包括以下氨基酸序列,其中突变的氨基酸残基用方框表示:

1 DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT L[□]ISR[□]PEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD
61 GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK
[0201] 121 GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS
181 DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSV[□]MHE ALHNHYTQKS LSLSPGK (SEQ ID NO: 9)

[0202] 在一些实施方案中,本发明的多肽包括修饰的IgG1 Fc多肽,融合蛋白的修饰的IgG1 Fc多肽包括其中残基G236(其对应于以上所示SEQ ID NO:6的残基6或SEQ ID NO:7的残基16)缺失的修饰的人IgG1 Fc多肽序列,并且具有以下氨基酸序列:

1 APELLGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP
61 REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNAKALPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL
[0203] 121 PPSRDELTKN QVSLTCLVKG FYPDSIAVEW ESNGQPENNY KTTTPVLDSG GSFFLYSKLT
181 VDKSRWQQGN VFSCSVMEHA LHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO: 10)

[0204] 在一些实施方案中,本发明的多肽包括与修饰的IgG1 Fc多肽的N末端连接的铰链区,融合蛋白的修饰的IgG1 Fc多肽包括其中残基G236(其对应于以上所示SEQ ID NO:6的残基6或SEQ ID NO:7的残基16)缺失的修饰的人IgG1 Fc多肽序列,并且融合蛋白至少包括以下氨基酸序列:

1 DKTHTCPPCP APELLGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG
61 VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNAKALPAP IEKTISKAKG
[0205] 121 QPREPQVYTL PPSRDELTKN QVSLTCLVKG FYPDSIAVEW ESNGQPENNY KTTTPVLDSG
181 GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMEHA LHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO: 11)

[0206] 在一些实施方案中,本发明的多肽包括修饰的IgG1 Fc多肽,其中融合蛋白的修饰的IgG1 Fc多肽包括残基L234和L235(其对应于以上所示SEQ ID NO:6的残基4和5或SEQ ID NO:7的残基14和15)处的突变,并且具有以下氨基酸序列,其中突变的氨基酸残基用方框表示:

1 APEVAGGPSV FLFPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK
61 PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT
[0207] 121 LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPDSIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSKL
181 TVDKSRWQQG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSPGK (SEQ ID NO: 12)

[0208] 在一些实施方案中,本发明的多肽包括与修饰的IgG1 Fc多肽的N末端连接的铰链区,多肽的修饰的IgG1 Fc多肽包括残基L234和L235(其对应于以上所示SEQ ID NO:6的残基4和5或SEQ ID NO:7的残基14和15)处的突变,并且融合蛋白至少包括以下氨基酸序列,其中突变的氨基酸残基用方框表示:

1 DKTHTCPPCP APEVAGGPSV FLFPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD
61 GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK
[0209] 121 GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPDSIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS
181 DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSPGK (SEQ ID NO: 13)

[0210] 在一些实施方案中,本发明的多肽包括修饰的IgG1 Fc多肽,融合蛋白的修饰的IgG1 Fc多肽包括残基G236处的缺失和残基L234和L235处的突变,并且融合蛋白至少包括以下氨基酸序列,其中突变的氨基酸残基用方框表示:

1 APE[VAG]GPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP
 61 REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNAKALPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL
 [0211] 121 PPSRDELTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPVLDSD GSFFLYSKLT
 181 VDKSRWQQGN VFSCSVMEHA LHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO: 14)

[0212] 在一些实施方案中,本发明的多肽包括与修饰的IgG1 Fc多肽的N末端连接的铰链区,融合蛋白的修饰的IgG1 Fc多肽包括残基G236处的缺失和残基L234和L235处的突变,并且具有以下氨基酸序列,其中突变的氨基酸残基用方框表示:

1 DKTHTCPPCP APE[VAG]GPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG
 61 VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNAKALPAP IEKTISKAKG
 [0213] 121 QPREPQVYTL PPSRDELTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPVLDSD
 181 GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMEHA LHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO: 15)

[0214] 在一些实施方案中,本发明的多肽包括修饰的IgG1 Fc多肽,融合蛋白的修饰的IgG1 Fc多肽包括残基G236处的缺失和残基L234、L235、M252、T256和M428处的突变,并且融合蛋白至少包括以下氨基酸序列,其中突变的氨基酸残基用方框表示:

1 APE[VAG]GPSVF LFPPKPKDTL [I]ISR[Q]PEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP
 61 REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNAKALPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL
 [0215] 121 PPSRDELTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPVLDSD GSFFLYSKLT
 181 VDKSRWQQGN VFSCSV[Q]HEA LHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO: 16)

[0216] 在一些实施方案中,本发明的多肽包括与修饰的IgG1 Fc多肽的N末端连接的铰链区,融合蛋白的修饰的IgG1 Fc多肽包括残基G236处的缺失和残基L234、L235、M252、T256和M428处的突变,并且具有以下氨基酸序列,其中突变的氨基酸残基用方框表示:

1 DKTHTCPPCP APE[VAG]GPSVF LFPPKPKDTL [I]ISR[Q]PEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG
 61 VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNAKALPAP IEKTISKAKG
 [0217] 121 QPREPQVYTL PPSRDELTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPVLDSD
 181 GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSV[Q]HEA LHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO: 17)

[0218] 在一些实施方案中,本发明的多肽包括修饰的IgG1 Fc多肽,融合蛋白的修饰的IgG1 Fc多肽包括与SEQ ID NO:8、9、10、11、12、13、14、15、16或17的氨基酸序列有至少50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的修饰的人IgG1 Fc多肽序列。

[0219] 在一些实施方案中,本发明的多肽包括Fc多肽,融合蛋白的Fc多肽包括具有以下氨基酸序列的人IgG2 Fc多肽序列:

1 APPVAGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP
61 REEQFNSTFR VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC KVSNGKLPAP IEKTISKTKG QPREPQVYTL
[0220] 121 PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPMLDSD GSFFLYSKLT
181 VDKSRWQQGN VFSCSVMEHA LHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO: 18)

[0221] 在本发明的融合蛋白包括Fc多肽的一些实施方案中,融合蛋白的Fc多肽包括与SEQ ID NO:18的氨基酸序列有至少50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的人IgG2 Fc多肽序列。

[0222] 在一些实施方案中,本发明的多肽包括修饰的IgG2 Fc多肽,融合蛋白的修饰的IgG2 Fc多肽包括残基G236处的缺失和残基M252、T256和M428处的突变,并且具有以下氨基酸序列,其中突变的氨基酸残基用方框表示:

1 APPVAGPSVF LFPPKPKDTL [H]ISR[Q]PEVTC VVVDVSHEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP
61 REEQFNSTFR VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC KVSNGKLPAP IEKTISKTKG QPREPQVYTL
[0223] 121 PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPMLDSD GSFFLYSKLT
181 VDKSRWQQGN VFSCSV[Q]HEA LHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO: 19)

[0224] 在一些实施方案中,本发明的多肽包括Fc多肽,融合蛋白的Fc多肽包括具有以下氨基酸序列的人IgG3 Fc多肽序列:

1 APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFKWYVD GVEVHNAKTK
61 PREEQYNSTF RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT
[0225] 121 LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESSGQPENN YNTTPMLDS DGSFFLYSKL
181 TVDKSRWQQG NIFSCSVME ALHNRFTQKS LSLSPGK (SEQ ID NO: 20)

[0226] 在一些实施方案中,本发明的多肽包括Fc多肽,融合蛋白的Fc多肽包括与SEQ ID NO:20的氨基酸序列有至少50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的人IgG3 Fc多肽序列。

[0227] 在一些实施方案中,本发明的多肽包括修饰的IgG3 Fc多肽,融合蛋白的修饰的IgG3 Fc多肽包括残基M252、T256和M428处的突变,并且具有以下氨基酸序列,其中突变的氨基酸残基用方框表示:

1 APELLGGPSV FLFPPKPKDT L[H]ISR[Q]PEVT CVVVDVSHED PEVQFKWYVD GVEVHNAKTK
61 PREEQYNSTF RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT
[0228] 121 LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESSGQPENN YNTTPMLDS DGSFFLYSKL
181 TVDKSRWQQG NIFSCSV[Q]HE ALHNRFTQKS LSLSPGK (SEQ ID NO: 21)

[0229] 在一些实施方案中,本发明的多肽包括修饰的IgG3 Fc多肽,融合蛋白的修饰的IgG3 Fc多肽包括其中残基G236(其对应于以上所示SEQ ID NO:20的残基6)缺失的修饰的人IgG3 Fc多肽序列,并且具有以下氨基酸序列:

1 APELLGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVQFKWYVDG VEVHNAKTKP
61 REEQYNSTFR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVS NKALPAP IEKTISKTKG QPREPQVYTL
[0230] 121 PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYP SDIAVEW ESSGQPENNY NTTPPMLDSD GSFFLYSKLT
181 VDKSRWQQGN IFSCSV MHEA LHN RFTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO: 22)

[0231] 在一些实施方案中,本发明的多肽包括修饰的IgG3 Fc多肽,融合蛋白的修饰的IgG3 Fc多肽包括残基L234和L235(其对应于以上所示SEQ ID NO:20的残基4和5)处的突变,并且具有以下氨基酸序列,其中突变的氨基酸残基用方框表示:

1 APE[VAG]GPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFKWYVD GVEVHNAKTK
61 PREEQYNSTF RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT
[0232] 121 LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYP SDIAVE WESSGQPENN YNTTPPMLDS DGSFFLYSKL
181 TVDKSRWQQG NIFSCSV MHE ALHN RFTQKS LSLSPGK (SEQ ID NO: 23)

[0233] 在本发明的融合蛋白包括修饰的IgG3 Fc多肽的一些实施方案中,融合蛋白的修饰的IgG3 Fc多肽包括残基G236处的缺失和残基L234和L235处的突变,并且具有以下氨基酸序列:

1 APE[VAG]GPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVQFKWYVDG VEVHNAKTKP
61 REEQYNSTFR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVS NKALPAP IEKTISKTKG QPREPQVYTL
[0234] 121 PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYP SDIAVEW ESSGQPENNY NTTPPMLDSD GSFFLYSKLT
181 VDKSRWQQGN IFSCSV MHEA LHN RFTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO: 24)

[0235] 在一些实施方案中,本发明的多肽包括修饰的IgG3 Fc多肽,融合蛋白的修饰的IgG3 Fc多肽包括残基G236处的缺失和残基L234、L235、M252、T256和M428处的突变,并且具有以下氨基酸序列:

1 APE[VAG]GPSVF LFPPKPKDTL [T]ISR[D]PEVTC VVVDVSHEDP EVQFKWYVDG VEVHNAKTKP
61 REEQYNSTFR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVS NKALPAP IEKTISKTKG QPREPQVYTL
[0236] 121 PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYP SDIAVEW ESSGQPENNY NTTPPMLDSD GSFFLYSKLT
181 VDKSRWQQGN IFSCSV [L]HEA LHN RFTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO: 25)

[0237] 在一些实施方案中,本发明的多肽包括修饰的IgG3 Fc多肽,融合蛋白的修饰的IgG3 Fc多肽包括与SEQ ID NO:21、22、23、24或25的氨基酸序列有至少50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的修饰的人IgG3 Fc多肽序列。

[0238] 在一些实施方案中,本发明的多肽包括Fc多肽,融合蛋白的Fc多肽包括具有以下氨基酸序列的人IgG4 Fc多肽序列:

1 APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK
 61 PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT
 [0239] 121 LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPVLDL DGSFFLYSRL
 181 TVDKSRWQEG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSLGK (SEQ ID NO: 26)

[0240] 在一些实施方案中,本发明的多肽包括Fc多肽,融合蛋白的Fc多肽包括与融合蛋白的Fc多肽的N末端连接的铰链区,其中Fc多肽包括具有以下氨基酸序列的人IgG4 Fc多肽序列:

1 ESKYGPPCPS CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY
 61 VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK
 [0241] 121 AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTPPVVL
 181 DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFCSCVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK (SEQ ID NO: 27)

[0242] 在一些实施方案中,当本发明的融合蛋白包括Fc多肽时,融合蛋白的Fc多肽包括与SEQ ID NO:26或27的氨基酸序列有至少50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的人IgG4 Fc多肽序列。

[0243] 在本发明的融合蛋白包括修饰的IgG4 Fc多肽的一些实施方案中,融合蛋白的修饰的IgG4 Fc多肽包括残基M252、T256和M428(其对应于以上所示SEQ ID NO:26的残基22、26和19或SEQ ID NO:27的残基34、38和210)处的突变,并且具有以下氨基酸序列,其中突变的氨基酸残基用方框表示:

1 APEFLGGPSV FLFPPKPKDT L[□]ISR[□]PEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK
 61 PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT
 [0244] 121 LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPVLDL DGSFFLYSRL
 181 TVDKSRWQEG NVFSCSV[□]HE ALHNHYTQKS LSLSLGK (SEQ ID NO: 28)

[0245] 在一些实施方案中,本发明的多肽包括与修饰的IgG4 Fc多肽的N末端连接的铰链区,融合蛋白的修饰的IgG4 Fc多肽包括残基M252、T256和M428(其对应于以上所示SEQ ID NO:26的残基22、26和197或SEQ ID NO:27的残基34、38和210)处的突变,并且融合蛋白至少包括以下氨基酸序列,其中突变的氨基酸残基用方框表示:

1 ESKYGPPCPS CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTL[□]ISR[□]PE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY
 61 VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK
 [0246] 121 AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTPPVVL
 181 DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFCSCSV[□] HEALHNHYTQ KSLSLSLGK (SEQ ID NO: 29)

[0247] 在一些实施方案中,本发明的多肽包括修饰的IgG4 Fc多肽,融合蛋白的修饰的IgG4 Fc多肽包括其中残基G236(其对应于以上所示SEQ ID NO:26的残基6或SEQ ID NO:27的残基19)缺失的修饰的人IgG4 Fc多肽序列,并且具有以下氨基酸序列:

1 APEFLGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSQEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP
61 REEQFNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNGKLPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL
[0248] 121 PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPVLDSD GSFFLYSRLT
181 VDKSRWQEGN VFSCSVMEHA LHNHYTQKSL SLSLKG (SEQ ID NO: 30)

[0249] 在一些实施方案中,本发明的多肽包括与修饰的IgG4 Fc多肽的N末端连接的铰链区,融合蛋白的修饰的IgG4 Fc多肽包括其中残基G236(其对应于以上所示SEQ ID NO:26的残基6或SEQ ID NO:27的残基19)缺失的修饰的人IgG4 Fc多肽序列,并且融合蛋白至少包括以下氨基酸序列:

1 ESKYGPPCPS CPAPEFLGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV
61 DGVEVHNAKT KPREEQFNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIKTISKA
[0250] 121 KGQPREPQVY TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD
181 SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLKG (SEQ ID NO: 31)

[0251] 在一些实施方案中,本发明的多肽包括修饰的IgG4 Fc多肽,融合蛋白的修饰的IgG4 Fc多肽包括残基L235(其对应于以上所示SEQ ID NO:26的残基5或SEQ ID NO:27的残基17)处的突变,并且具有以下氨基酸序列,其中突变的氨基酸残基用方框表示:

1 APEF□GGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK
61 PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT
[0252] 121 LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLD S DGSFFLYSRL
181 TVDKSRWQEG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LLSLSLKG (SEQ ID NO: 32)

[0253] 在一些实施方案中,本发明的多肽包括与修饰的IgG4 Fc多肽的N末端连接的铰链区,融合蛋白的修饰的IgG4 Fc多肽包括残基L235(其对应于以上所示SEQ ID NO:26的残基5或SEQ ID NO:27的残基17)处的突变,并且融合蛋白至少包括以下氨基酸序列,其中突变的氨基酸残基用方框表示:

1 ESKYGPPCPS CPAPEF□GGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY
61 VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK
[0254] 121 AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL
181 DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLLSLSLKG (SEQ ID NO: 33)

[0255] 在一些实施方案中,本发明的多肽包括修饰的IgG4 Fc多肽,融合蛋白的修饰的IgG4 Fc多肽包括残基L234和L235(其对应于以上所示SEQ ID NO:26的残基4和5或SEQ ID NO:27的残基16和17)处的突变,并且具有以下氨基酸序列,其中突变的氨基酸残基用方框表示:

1 APEVAGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNARTK
61 PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT
[0256] 121 LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPVLD SGSFFLYSRL
181 TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK (SEQ ID NO: 34)

[0257] 在一些实施方案中,本发明的多肽包括与修饰的IgG4 Fc多肽的N末端连接的铰链区,融合蛋白的修饰的IgG4 Fc多肽包括残基L234和L235(其对应于以上所示SEQ ID NO:26的残基4和5或SEQ ID NO:27的残基16和17)处的突变,并且融合蛋白至少包括以下氨基酸序列,其中突变的氨基酸残基用方框表示:

1 ESKYGPPCPSP CPAPEVAGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY
61 VDGVEVHNARTK PREEQFNSTY TYRVVSVLTV LHDWLNKE YCKVSNKGL PSSIEKTISK
[0258] 121 AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTPPVLD
181 DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK (SEQ ID NO: 35)

[0259] 在一些实施方案中,本发明的多肽包括修饰的IgG4 Fc多肽,融合蛋白的修饰的IgG4 Fc多肽包括残基S228(其对应于以上所示SEQ ID NO:27的残基10)处的突变,并且具有以下氨基酸序列,其中突变的氨基酸残基用方框表示:

1 ESKYGPPCPSE CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY
61 VDGVEVHNARTK PREEQFNSTY TYRVVSVLTV LHDWLNKE YCKVSNKGL PSSIEKTISK
[0260] 121 AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTPPVLD
181 DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK (SEQ ID NO: 36)

[0261] 在一些实施方案中,本发明的多肽包括与修饰的IgG4 Fc多肽的N末端连接的铰链区,融合蛋白的修饰的IgG4 Fc多肽包括残基S228和L235(其对应于以上所示SEQ ID NO:27的残基10和17)处的突变,并且融合蛋白至少包括以下氨基酸序列,其中突变的氨基酸残基用方框表示:

1 ESKYGPPCPSE CPAPEFEGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY
61 VDGVEVHNARTK PREEQFNSTY TYRVVSVLTV LHDWLNKE YCKVSNKGL PSSIEKTISK
[0262] 121 AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTPPVLD
181 DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK (SEQ ID NO: 37)

[0263] 在一些实施方案中,本发明的多肽包括与修饰的IgG4 Fc多肽的N末端连接的铰链区,融合蛋白的修饰的IgG4 Fc多肽包括残基S228、L235和M252(其对应于以上所示SEQ ID NO:27的残基10、17和34)处的突变,并且融合蛋白至少包括以下氨基酸序列,其中突变的氨基酸残基用方框表示:

1 ESKYGPPCP[E] CPAPEF[E]GGP SVFLFPPKPK DTI[Y]ISRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY
61 VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK
[0264] 121 AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL
181 DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSV[Q] HEALHNHYTQ KSLSLSLGK (SEQ ID NO: 38)

[0265] 在一些实施方案中,本发明的多肽包括与修饰的IgG4 Fc多肽的N末端连接的铰链区,融合蛋白的修饰的IgG4 Fc多肽包括残基S228、L235和M428(其对应于以上所示SEQ ID NO:27的残基10、17和34)处的突变,融合蛋白至少包括以下氨基酸序列,其中突变的氨基酸残基用方框表示:

1 ESKYGPPCP[E] CPAPEF[E]GGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY
61 VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK
[0266] 121 AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL
181 DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSV[Q] HEALHNHYTQ KSLSLSLGK (SEQ ID NO: 39)

[0267] 在一些实施方案中,本发明的多肽包括与修饰的IgG4 Fc多肽的N末端连接的铰链区,融合蛋白的修饰的IgG4 Fc多肽包括残基S228、L235、M252和M428(其对应于以上所示SEQ ID NO:27的残基10、17、34和210)处的突变,融合蛋白至少包括以下氨基酸序列,其中突变的氨基酸残基用方框表示:

1 ESKYGPPCP[E] CPAPEF[E]GGP SVFLFPPKPK DTI[Y]ISRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY
61 VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK
[0268] 121 AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL
181 DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSV[Q] HEALHNHYTQ KSLSLSLGK (SEQ ID NO: 40)

[0269] 在一些实施方案中,本发明的多肽包括修饰的IgG4 Fc多肽,融合蛋白的修饰的IgG4 Fc多肽包括残基L235、M252、T256和M428(其对应于以上所示SEQ ID NO:26的残基5、22、26和197或SEQ ID NO:27的残基17、34、38和210)处的突变,并且具有以下氨基酸序列,其中突变的氨基酸残基用方框表示:

1 APEF[E]GGPSV FLFPPKPKDT L[I]ISR[Q]PEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK
61 PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT
[0270] 121 LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLD S DGSFFLYSRL
181 TVDKSRWQEG NVFSCSV[I]HE ALHNHYTQKS LSLSLGK (SEQ ID NO: 41)

[0271] 在一些实施方案中,本发明的多肽包括与修饰的IgG4 Fc多肽的N末端连接的铰链区,融合蛋白的修饰的IgG4 Fc多肽包括残基L235、M252、T256和M428(其对应于以上所示SEQ ID NO:26的残基5、22、26和197或SEQ ID NO:27的残基17、34、38和210)处的突变,并且融合蛋白至少包括以下氨基酸序列,其中突变的氨基酸残基用方框表示:

1 ESKYGPPCPS CPAPEFEGGP SVFLFPPKPK DTIISRPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY
 61 VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK
 [0272] 121 AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVV
 181 DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSV HEALHNHYTQ KSLSLSLGK (SEQ ID NO: 42)

[0273] 在一些实施方案中,本发明的多肽包括与修饰的IgG4 Fc多肽的N末端连接的铰链区,融合蛋白的修饰的IgG4 Fc多肽包括残基S228、L235、M252、T256和M428(其对应于以上所示SEQ ID NO:27的残基10、17、34、38和210)处的突变,并且融合蛋白至少包括以下氨基酸序列,其中突变的氨基酸残基用方框表示:

1 ESKYGPPCP CPAPPEEGGP SVFLFPPKPK DTIISRPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY
 61 VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK
 [0274] 121 AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVV
 181 DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSV HEALHNHYTQ KSLSLSLGK (SEQ ID NO: 43)

[0275] 在本发明的融合蛋白包括修饰的IgG4 Fc多肽的一些实施方案中,融合蛋白的修饰的IgG4 Fc多肽包括与SEQ ID NO:28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42或43的氨基酸序列有至少50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的修饰的人IgG4 Fc多肽序列。

[0276] 例如,人免疫球蛋白Fc多肽或衍生自免疫球蛋白Fc多肽的多肽是具有SEQ ID NO:28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42或43的序列的修饰的人IgG4 Fc多肽。

[0277] 在一些实施方案中,本发明的多肽包括衍生自修饰的人IgG4 Fc多肽的Fc多肽,其中修饰的人IgG4 Fc多肽包含位置S228、L235、M252、T256和M428处的突变。

[0278] 在一些实施方案中,本发明的多肽包括修饰的人IgG4 Fc多肽,其中修饰的人IgG4 Fc多肽包含SEQ ID NO:27、36或37的氨基酸序列,其中修饰的人IgG4 Fc多肽包含位置M252 (SEQ ID NO:27的残基34)处和/或位置M428 (SEQ ID NO:27的残基210)处的突变。

[0279] 在一个实施方案中,修饰的人IgG4 Fc多肽进一步包含位置T256 (SEQ ID NO:27的残基38)处的突变。

[0280] 在一些实施方案中,本发明的多肽包括Fc多肽,融合蛋白的Fc多肽包括具有以下氨基酸序列的人IgM Fc多肽序列:

1 IAELPPKVSF FVPPRDGFFG NPRKSKLICQ ATGFSPRQIQ VSWLREGKQV GSGVTTDQVQ
 61 AEAKESGPTT YKVTSTLTIK ESDWLQSMF TCRVDHRGLT FQQNASSMCV PDQDTAIRVF
 [0281] 121 AIPPSFASIF LTKSTKLTLCL VTDLTTYDSV TISWTRQNGE AVKTHTNISE SHPNATFSAV
 181 GEASICEDDW NSGERFTCTV THTDLPSPLK QTISRPKG (SEQ ID NO: 44)

[0282] 在一个实施方案中,人免疫球蛋白Fc多肽或衍生自免疫球蛋白Fc多肽的多肽是修饰的人IgG4 Fc多肽。

[0283] 在一个实施方案中,二聚体蛋白的每个单体具有SEQ ID No:45的序列。如下所示,融合蛋白的AAT多肽部分以下划线表示 (SEQ ID NO:1),并且融合蛋白的IgG-Fc多肽部分以斜体表示 (SEQ ID NO:6)。

EDPQGDAAQKTDTSSHHDQDHPTFNKITPNLAEFAFSLYRQLAHQSNSTNIFFSPVSIATAFA
MLSLGTKADTHDEILEGLNFNLTIEPAQIHEGFQELLRTLNQPDSQLQLTTGNGLFLSEGL
KLVDKFLEDVKKLYHSEAFTVNFGDTEEAKKQINDYVEKGTQGKIVDLVKELDRDTVFALVN
YIFFKGKWERPFEVKDTEEEDFHVDQVTTVKVPMMKRLGMFNIQHCKKLSSWVLLMKYLGNA
TAIFFLPDEGKLQHLENELTHDIITKFLENEDRRSASLHLPKLSITGTYDLKSVLGQLGITK
[0284] VFSNGADLSGVTEEAPLKLSKAVHKAVLTIDEKGTEAAGAMFLEAIPMSIPPEVKFNKPFVF
LMIEQNTKSPLFMGKVVNPTQKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR
TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:45)

[0285] 在一个实施方案中,二聚体蛋白的每个单体具有SEQ ID No:46的序列。如下所示,融合蛋白的AAT多肽部分以下划线表示 (SEQ ID NO:1),并且融合蛋白的IgG-Fc多肽部分以斜体表示 (SEQ ID NO:18)。

EDPQGDAAQKTDTSSHHDQDHPTFNKITPNLAEFAFSLYRQLAHQSNSTNIFFSPVSIATAFA
MLSLGTKADTHDEILEGLNFNLTIEPAQIHEGFQELLRTLNQPDSQLQLTTGNGLFLSEGL
KLVDKFLEDVKKLYHSEAFTVNFGDTEEAKKQINDYVEKGTQGKIVDLVKELDRDTVFALVN
YIFFKGKWERPFEVKDTEEEDFHVDQVTTVKVPMMKRLGMFNIQHCKKLSSWVLLMKYLGNA
TAIFFLPDEGKLQHLENELTHDIITKFLENEDRRSASLHLPKLSITGTYDLKSVLGQLGITK
[0286] VFSNGADLSGVTEEAPLKLSKAVHKAVLTIDEKGTEAAGAMFLEAIPMSIPPEVKFNKPFVF
LMIEQNTKSPLFMGKVVNPTQKERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKC
KVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 46)

[0287] 在一个实施方案中,二聚体蛋白的每个单体具有SEQ ID No:47的序列。如下所示,融合蛋白的AAT多肽部分以下划线表示 (SEQ ID NO:48),融合蛋白的IgG-Fc多肽部分以斜体表示 (SEQ ID NO:6),并且Met351Glu突变用方框表示,以及Met358Leu突变用灰色阴影表示。

[0288]

EDPQGDAAQKTDTSSHHDQDHPTFNKITPNLAEFAFSLYRQLAHQSNSTNIFFSPVSIATAFA
MLSLGTKADTHDEILEGLNFNLTIEPAQIHEGFQELLRTLNQPDSQLQLTTGNGLFLSEGL
KLVDKFLEDVKKLYHSEAFTVNFGDTEEAKKQINDYVEKGTQGKIVDLVKELDRDTVFALVN
YIFFKGKWERPFEVKDTEEEDFHVDQVTTVKVPMMKRLGMFNIQHCKKLSSWVLLMKYLGNA
TAIFFLPDEGKLQHLENELTHDIITKFLENEDRRSASLHLPKLSITGTYDLKSVLGQLGITK
VFSNGADLSGVTEEAPLKLSKAVHKAVLTIDEKGTEAAGAEFLEAIPLSIPPEVKFNKPFVF
LMIEQNTKSPLFMGKVVNPTQKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR
TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 47)

[0289] 在一个实施方案中,二聚体蛋白的每个单体具有SEQ ID No:49的序列。如下所示,融合蛋白的AAT多肽部分以下划线表示(SEQ ID NO:48),融合蛋白的IgG-Fc多肽部分以斜体表示(SEQ ID NO:18),Met351Glu突变用方框表示,并且Met358Leu突变用灰色阴影表示。

[0290]

EDPQGDAAQKTDTSSHHDQDHPTFNKITPNLAEFAFSLYRQLAHQSNSTNIFFSPVSIATAFA
MLSLGTKADTHDEILEGLNFNLTIEPAQIHEGFQELLRTLNQPDSQLQLTTGNGLFLSEGL
KLVDKFLEDVKKLYHSEAFTVNFGDTEEAKKQINDYVEKGTQGKIVDLVKELDRDTVFALVN
YIFFKGKWERPFEVKDTEEEDFHVDQVTTVKVPMMKRLGMFNIQHCKKLSSWVLLMKYLGNA
TAIFFLPDEGKLQHLENELTHDIITKFLENEDRRSASLHLPKLSITGTYDLKSVLGQLGITK
VFSNGADLSGVTEEAPLKLSKAVHKAVLTIDEKGTEAAGAEFLEAIPLSIPPEVKFNKPFVF
LMIEQNTKSPLFMGKVVNPTQKERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKC
KVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
GK (SEQ ID NO: 49)

[0291] 在一个实施方案中,二聚体蛋白的每个单体具有SEQ ID No:50的序列。如下所示,融合蛋白的AAT多肽部分以下划线表示(SEQ ID NO:51),融合蛋白的IgG-Fc多肽部分以斜体表示(SEQ ID NO:18),Met351Leu突变用黑色阴影表示,并且Met358Leu突变用灰色阴影表示。

[0292]

EDPQGDAAQKTDTSSHHDQDHPTFNKITPNLAEFAFSLYRQLAHQSNSTNIFFSPVSIATAFA
MLSLGTKADTHDEILEGLNFNLTIEPEAQIHEGFQELLRTLNQPDSQLQLTTGNGLFLSEGL
KLVDKFLEDVKKLYHSEAFTVNFGDTEEAKKQINDYVEKGTQGKIVDLVKELDRDTVFALVN
YIFFKGKWERPFEVKDTEEEDFHVDQVTTVKVPMMKRLGMFNIQHCKKLSSWVLLMKYLGNA
TAIFFLPDEGKLQHLENELTHDIITKFLENEDRRSASLHLPKLSITGTYDLKSVLGQLGITK
VFSNGADLSGVTEEAPLKLSKAVHKAVLTIDEKGTEAAGAIFLEAIPLSIPPEVKFNKPFVF
LMIEQNTKSPLFMGKVVNPTQKERKCCVECPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKC
KVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
GK·(SEQ·ID·NO:50)。

[0293] 在一个实施方案中,二聚体蛋白的每个单体具有SEQ ID No:52的序列。如下所示,融合蛋白的AAT多肽部分以下划线表示(SEQ ID NO:1),融合蛋白的IgG-Fc多肽部分以斜体表示(SEQ ID NO:6)。

[0294]

EDPQGDAAQKTDTSSHHDQDHPTFNKITPNLAEFAFSLYRQLAHQSNSTNIFFSPVSIATAFA
MLSLGTKADTHDEILEGLNFNLTIEPEAQIHEGFQELLRTLNQPDSQLQLTTGNGLFLSEGL
KLVDKFLEDVKKLYHSEAFTVNFGDTEEAKKQINDYVEKGTQGKIVDLVKELDRDTVFALVN
YIFFKGKWERPFEVKDTEEEDFHVDQVTTVKVPMMKRLGMFNIQHCKKLSSWVLLMKYLGNA
TAIFFLPDEGKLQHLENELTHDIITKFLENEDRRSASLHLPKLSITGTYDLKSVLGQLGITK
VFSNGADLSGVTEEAPLKLSKAVHKAVLTIDEKGTEAAGAMFLEAIPMSIPPEVKFNKPFVF
LMIEQNTKSPLFMGKVVNPTQKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR
TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGKASTGSEDPQGDAAQKTDTSSHHDQDHPTFNKITPNLAEFAFSLYRQLAHQSNSTNIFF
FSPVSIATAFAMLSLGTKADTHDEILEGLNFNLTIEPEAQIHEGFQELLRTLNQPDSQLQLT
TGNGLFLSEGLKLVDKFLEDVKKLYHSEAFTVNFGDTEEAKKQINDYVEKGTQGKIVDLVKE
LDRDTVFALVNYIFFKGKWERPFEVKDTEEEDFHVDQVTTVKVPMMKRLGMFNIQHCKKLSS
WVLLMKYLGNATAIFFLPDEGKLQHLENELTHDIITKFLENEDRRSASLHLPKLSITGTYDL
KSVLGQLGITKVFSNGADLSGVTEEAPLKLSKAVHKAVLTIDEKGTEAAGAMFLEAIPMSIP
PEVKFNKPFVFLMIEQNTKSPLFMGKVVNPTQK (SEQ ID NO:52)

[0295] 在一个实施方案中,二聚体蛋白的每个单体具有SEQ ID No:53的序列。如下所示,具有以方框指示的Met351Glu和Met358Leu突变的融合蛋白的AAT多肽部分以下划线表示(SEQ ID No:2)。具有以方框指示的缺失的Gly236,以及突变Met252Ile、Thr256Asp和Met428Leu突变的融合蛋白的IgG1-Fc多肽部分以斜体表示(SEQ ID NO:17)。

[0296]

EDPQGDAAQKTDTSSHHDQDHPTFNKITPNLAEFAFSLYRQLAHQSNSTNIFFSPVSIATAFA
MLSLGTKADTHDEILEGLNFNLTEIPEAQIHEGFQELLRTLNQPDSQLQLTTGNGLFLSEGL
KLVDKFLEDVKKLYHSEAFTVNFGDTEEAKKQINDYVEKGTQGKIVDLVKELDRDTVFALVN
YIFFKGKWERPFEVKDTEEEDFHVDQVTTVKVPMMKRLGMFNIQHCKKLSSWVLLMKYLGNA
TAIFFLPDEGKLQHLENELTHDIITKFLENEDRRSASLHLPKLSITGTYDLKSVLGQLGITK
VFSNGADLSGVTEEAPLKLSKAVHKAVLTIDEKGTEAAGAEFLEAIPLSIPPEVKFNKPFVF
LMIEQNTKSPLFMGKVVNPTQKGGGGDKTHTCPPCAPEVAGPSVFLFPPKPKDTLIISRLP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
*ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV*LHEALHNHYTQKSLSL
SPGK (SEQ ID NO: 53)

[0297] 在一个实施方案中,二聚体蛋白的每个单体具有SEQ ID No:54的序列。如下所示,具有以方框指示的Met351Glu和Met358Leu突变的融合蛋白的AAT多肽部分以下划线表示(SEQ ID No:2)。具有以方框指示的Ser228Pro、Leu235Glu、Met252Ile、Thr256Asp和Met428Leu突变的融合蛋白的IgG1-Fc多肽部分以斜体表示(SEQ ID NO:43)。

[0298]

EDPQGDAAQKTDTSSHHDQDHPTFNKITPNLAEFAFSLYRQLAHQSNSTNIFFSPVSIATAFA
MLSLGTKADTHDEILEGLNFNLTEIPEAQIHEGFQELLRTLNQPDSQLQLTTGNGLFLSEGL
KLVDKFLEDVKKLYHSEAFTVNFGDTEEAKKQINDYVEKGTQGKIVDLVKELDRDTVFALVN
YIFFKGKWERPFEVKDTEEEDFHVDQVTTVKVPMMKRLGMFNIQHCKKLSSWVLLMKYLGNA
TAIFFLPDEGKLQHLENELTHDIITKFLENEDRRSASLHLPKLSITGTYDLKSVLGQLGITK
VFSNGADLSGVTEEAPLKLSKAVHKAVLTIDEKGTEAAGAEFLEAIPLSIPPEVKFNKPFVF
LMIEQNTKSPLFMGKVVNPTQKESKYGPPCFECPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLIISRLPE
VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
*SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV*LHEALHNHYTQKSLSLS
LGK (SEQ ID NO: 54)

[0299] 在一个实施方案中,二聚体蛋白的每个单体具有SEQ ID No:55的序列。如下所示,具有其中Met351Leu突变用黑色阴影表示,而Met358Leu突变用灰色阴影表示的SEQ ID NO:51的AAT反应性环序列的融合蛋白的AAT多肽部分以下划线表示,并且融合蛋白的IgG1-Fc多肽部分以斜体表示(SEQ ID NO:7)。

[0300]

EDPQGDAQAQKTDTSHTDQDHPTFNKITPNLAFAFSLYRQLAHQSNSTNIFFSPVSIATAFAMLSLGT
 KADTHDEILEGLNFNLTETPEAQIHEGFQELLRTLNQPDSQLQLTTGNGLFLSEGLKLVDKFLEDVKK
 LYHSEAFVTNFGDTEEAQKQINDYVEKGTQGGKIVDLVKELDRDVTVALVNYIFFKGKWERPFVEVKDTE
 EEDFHVDQVTTVKVPMKRLGMFNIQHCKKLSSWVLLMKYLGNAIAIFFLPDEGKLQHLENELTHDII
 TKFLENEDRRSASLHLPKLSITGTIDLKSVLGQLGITKVSNGADLSGVTEEAAPLKLKSAVHKAVLTI
 DEKGTEAAGA[FLEAIP]SIPPEVKFNKPFVFLMIEQNTKSPLFMGKVVNPTQKEPKSCDKTHTCPPC
 PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
 STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL
 TCLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALH
 NHYTQKSLSLSPGK·(SEQ·ID·NO:·55)·

[0301] 在一个实施方案中,二聚体蛋白的每个单体具有SEQ ID No:56的序列。如下所示,其中Met351Leu突变用黑色阴影表示,而Met358Leu突变用色阴影表示的融合蛋白的AAT多肽部分以下划线表示(SEQ ID No:48),并且具有以方框指示的突变S228P、L235E、M252Y和M428L以及以粗体指示的GS接头的融合蛋白的IgG4-Fc多肽部分以斜体表示(SEQ ID NO:40)。

[0302]

EDPQGDAQAQKTDTSHTDQDHPTFNKITPNLAFAFSLYRQLAHQSNSTNIFFSPVSIATAFAMLSLGT
 KADTHDEILEGLNFNLTETPEAQIHEGFQELLRTLNQPDSQLQLTTGNGLFLSEGLKLVDKFLEDVKKLYHSEAFVTNFGDTEEAQK
 QINDYVEKGTQGGKIVDLVKELDRDVTVALVNYIFFKGKWERPFVEVKDTEEEDFHVDQVTTVKVPMKRLGMFNIQ
 HCKKLSSWVLLMKYLGNAIAIFFLPDEGKLQHLENELTHDIIITKFLENEDRRSASLHLPKLSITGTIDLKSVLGQLGITK
 VFSNGADLSGVTEEAAPLKLKSAVHKAVLTIDEKGTEAAGA[FLEAIP]SIPPEVKFNKPFVFLMIEQNTKSPLFMGKV
 VNPTQKGSSESKYGPPCP[CPAPEF]GGPSVFLFPPKPKDTL[YISRTPEVTCVVVDVSEQDEPVQFNWYVDGVEVH
 NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN
 QVSLTCLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV[HEALHNHYT
 QKSLSLSLGK·(SEQ·ID·NO:·56)·

[0303] 在本公开的二聚体蛋白的单体的一些实施方案中,单体的IgG多肽部分可以在没有GS接头的情况下与AAT多肽部分连接。在一些实施方案中,本公开的二聚体蛋白的单体的IgG多肽部分可以通过共价键与AAT多肽部分连接。

[0304] 二聚体蛋白的单体可以通过二硫桥相互连接。特别地,一对人免疫球蛋白Fc多肽或衍生自免疫球蛋白Fc多肽的多肽如此连接以形成功能性Fc结构域。

[0305] 其他实施方案

[0306] 虽然已经结合本发明的详细描述对本发明进行了描述,但上述描述旨在说明而不是限制本发明的范围,本发明的范围由所附权利要求的范围限定。其他方面、优点和修改都在所附权利要求的范围内。

[0307] 实施例

[0308] 一般方法

[0309] 评估工程化二聚体蛋白稳定性的方法

[0310] a) 目测评估

[0311] 使用2.9.20.欧洲药典专论 (Particulate Contamination:Visible Particles)适当地检测可见颗粒。所需的设备由包含以下的观察站组成:

- [0312] • 一块尺寸合适的哑光黑色面板,垂直放置
- [0313] • 一块尺寸合适的防眩光白色面板,垂直放置在黑色面板旁边
- [0314] • 一个可调节的灯座,配有合适的阴影白色光源和合适的光漫射器(含有每个长度为525mm的两个13W荧光管的观察照明器是合适的)。观察点处的照明强度保持在2000勒克斯至3750勒克斯之间。

[0315] 将任何粘附的标签从容器中取下,并对外部进行清洗和干燥。轻轻旋转或倒置容器,确保不会引入气泡,并在白色面板前观察约5s。在黑色面板前重复该程序。记录任何颗粒的存在。

[0316] 目测评分排名如下:

[0317] 目测评分1:不含可见颗粒的澄清溶液

[0318] 目测评分2:轻微颗粒形成(最多约20个极小颗粒)

[0319] 目测评分3:更显著的沉淀(>20个颗粒,包括较大的颗粒)

[0320] 当目测评分3的样品中的颗粒在正常光线下的随意目测评估中可清楚地检测到时,目测评分1和2的样品在相同评估中通常表现为澄清溶液。目测评分1和2的样品被认为“合格”;目测评分3的样品被认为“不合格”。

[0321] (b) 体积排阻色谱法 (SEC)

[0322] 方法1

[0323] 使用300×7.8mm TSK Gel G3000 SWXL(或等效物)体积排阻柱测量高分子量物质的量。流动相为250mM氯化钾和200mM磷酸钾缓冲液pH 6.2,流速为0.5ml/min,注射体积为4 μl(相当于200微克蛋白),并在280nm处检测。运行时间为30min。结果表示为%高分子物质(HMWS),即色谱图上对应于聚集蛋白的所有峰面积的总和相对于所有蛋白相关峰的总和。

[0324] 方法2

[0325] 使用300×7.8mm TSK Gel G3000 SWXL(或等效物)体积排阻柱测量高分子量物质的量。流动相为250mM氯化钾和200mM磷酸钾缓冲液pH 6.2,流速为0.5ml/min,注射体积为10 μl(相当于500微克蛋白),并在280nm处检测。运行时间为30min。结果表示为%高分子物质(HMWS),即色谱图上对应于聚集蛋白的所有峰面积的总和相对于所有蛋白相关峰的总和。

[0326] 对于这两种方法,%HMWS的增加意指在给定时间点观察到的%HMWS与时间零点(即在储存温度下孵育之前即刻)的%HMWS值相比的变化。

[0327] (c) 亚可见颗粒评估 (SVP)

[0328] 使用HIAC 9703+液体颗粒计数器评估液体样品中每个容器的亚可见颗粒数量。空白试验和颗粒计数集用于系统适用性。在测量之前,将样品在75托下脱气10分钟,并在未稀释的情况下进行测试。结果报告为每次5mL的三次测量的平均值。

[0329] 实施例1-示例制剂

[0330] 可制备以下示例制剂:

[0331] 实施例A

[0332] 本发明的工程化二聚体蛋白50mg/ml

[0333] **TRIS** **3 mM**

- | | | |
|--------|---------------------|-----------|
| | 海藻糖 | 300 mM |
| | 脯氨酸 | 100 mM |
| [0334] | 聚山梨醇酯 20 | 0.1 mg/ml |
| | 注射用水 | 适量 |
| [0335] | 使用盐酸或氢氧化钠将pH调节至7.3 | |
| [0336] | 离子强度 | 2.6mM |
| [0337] | 实施例B: | |
| [0338] | 本发明的工程化二聚体蛋白50mg/ml | |
| | TRIS | 3 mM |
| | 海藻糖 | 300 mM |
| [0339] | 甲硫氨酸 | 2 mM |
| | 聚山梨醇酯 20 | 0.1 mg/ml |
| | 注射用水 | 适量 |
| [0340] | 使用盐酸或氢氧化钠将pH调节至7.3 | |
| [0341] | 离子强度 | 2.6mM |
| [0342] | 实施例C: | |
| [0343] | 本发明的工程化二聚体蛋白50mg/ml | |
| | TRIS | 3 mM |
| | 海藻糖 | 300 mM |
| | 脯氨酸 | 100 mM |
| [0344] | 甲硫氨酸 | 2 mM |
| | 聚山梨醇酯 20 | 0.1 mg/ml |
| | 注射用水 | 适量 |
| [0345] | 使用盐酸或氢氧化钠将pH调节至7.3 | |
| [0346] | 离子强度 | 2.6mM |
| [0347] | 实施例D: | |
| [0348] | 本发明的工程化二聚体蛋白50mg/ml | |
| | TRIS | 5 mM |
| [0349] | 海藻糖 | 300 mM |
| | 脯氨酸 | 100 mM |
| [0350] | 聚山梨醇酯 20 | 0.1 mg/ml |
| | 注射用水 | 适量 |
| [0351] | 使用盐酸或氢氧化钠将pH调节至7.3 | |

- [0352] 离子强度 4.3mM
- [0353] 实施例E:
- [0354] 本发明的工程化二聚体蛋白50mg/ml
- TRIS 3 mM
- 海藻糖 300 mM
- [0355] 脯氨酸 100 mM
- 泊洛沙姆 188 1 mg/ml
- 注射用水 适量
- [0356] 使用盐酸或氢氧化钠将pH调节至7.3
- [0357] 离子强度 2.6mM
- [0358] 实施例F:
- [0359] 本发明的工程化二聚体蛋白50mg/ml
- TRIS 5 mM
- 海藻糖 300 mM
- [0360] 脯氨酸 100 mM
- 泊洛沙姆 188 1 mg/ml
- 注射用水 适量
- [0361] 使用盐酸或氢氧化钠将pH调节至7.3
- [0362] 离子强度 4.3mM
- [0363] 实施例G:
- [0364] 本发明的工程化二聚体蛋白50mg/ml
- TRIS 5 mM
- 海藻糖 150 mM
- [0365] 蔗糖 100 mM
- 脯氨酸 100 mM
- 聚山梨醇酯 20 0.1 mg/ml
- [0366] 注射用水 适量
- [0367] 使用盐酸或氢氧化钠将pH调节至7.3
- [0368] 离子强度 4.3mM
- [0369] 实施例H:
- [0370] 本发明的工程化二聚体蛋白50mg/ml

	TRIS	5 mM
	海藻糖	150 mM
	蔗糖	100 mM
[0371]	脯氨酸	100 mM
	甲硫氨酸	2 mM
	泊洛沙姆 188	1 mg/ml
	注射用水	适量
[0372]	使用盐酸或氢氧化钠将pH调节至7.3	
[0373]	离子强度	4.3mM
[0374]	实施例I:	
[0375]	本发明的工程化二聚体蛋白50mg/ml	
	TRIS	5 mM
	海藻糖	150 mM
	蔗糖	100 mM
[0376]	甘氨酸	100 mM
	甲硫氨酸	2 mM
	泊洛沙姆 188	1 mg/ml
	注射用水	适量
[0377]	使用盐酸或氢氧化钠将pH调节至7.3	
[0378]	离子强度	4.3mM
[0379]	实施例J:	
[0380]	本发明的工程化二聚体蛋白50mg/ml	
[0381]	TRIS	5 mM
	海藻糖	150 mM
	蔗糖	100 mM
[0382]	甘氨酸	100 mM
	泊洛沙姆 188	1 mg/ml
	注射用水	适量
[0383]	使用盐酸或氢氧化钠将pH调节至7.3	
[0384]	离子强度	4.3mM
[0385]	实施例K:	
[0386]	本发明的工程化二聚体蛋白50mg/ml	

- | | | |
|--------|----------|-----------|
| | 磷酸钠 | 5 mM |
| | 海藻糖 | 150 mM |
| | 蔗糖 | 100 mM |
| [0387] | 脯氨酸 | 100 mM |
| | 甲硫氨酸 | 2 mM |
| | 聚山梨醇酯 20 | 0.1 mg/ml |
| | 注射用水 | 适量 |
- [0388] 使用盐酸或氢氧化钠将pH调节至7.3
- [0389] 离子强度 11.1mM
- [0390] 实施例L:
- [0391] 本发明的工程化二聚体蛋白50mg/ml
- | | | |
|--------|----------|---------|
| | 磷酸钠 | 5 mM |
| | 海藻糖 | 150 mM |
| | 蔗糖 | 100 mM |
| [0392] | 脯氨酸 | 100 mM |
| | 甲硫氨酸 | 2 mM |
| | 泊洛沙姆 188 | 1 mg/ml |
| | 注射用水 | 适量 |
- [0393] 使用盐酸或氢氧化钠将pH调节至7.3
- [0394] 离子强度 11.1mM
- [0395] 在40℃下孵育2、4和8周后,可以使用目测评估和SEC (参见一般方法) 测定制剂的稳定性。
- [0396] 在25℃下孵育2、4、8、12和26周后,可以使用目测评估和SEC (参见一般方法) 测定制剂的稳定性。
- [0397] 在2-8℃下孵育2、4、8、12和26周后,可以使用目测评估和SEC (参见一般方法) 测定制剂的稳定性。
- [0398] 在以下实施例中,使用了具有SEQ ID NO:56作为单体序列的工程化二聚体蛋白(“蛋白-1”)。
- [0399] 实施例2-离子强度对蛋白-1储存稳定性的影响
- [0400] 通过将带电荷的张力调节剂(氯化钠,150mM)与不带电荷的张力调节剂(甘油,300mM)进行比较,研究了离子强度对蛋白-1 (50mg/ml) 稳定性的影响。
- [0401] 所有制剂均含有聚山梨醇酯20 (0.1mg/mL) 和作为缓冲剂的TRIS (2mM) 或磷酸钠 (2mM)。将含有TRIS的制剂调节至pH 8.0,并将含有磷酸钠的制剂调节至pH 7.0。表1汇总了所测试的制剂。
- [0402] 表1:所测试的蛋白-1制剂。所有制剂均含有蛋白-1 (50mg/ml) 和聚山梨醇酯20

(0.1mg/ml)。

[0403]

制剂	TRIS (mM)	磷酸钠 (mM)	氯化钠 (mM)	甘油 (mM)	pH	离子强度 * (mM)
1-01	-	2	150	-	7.0	153.8
1-02	2	-	150	-	8.0	151.1
1-03	-	2	-	300	7.0	3.8
1-04	2	-	-	300	8.0	1.1

[0404] *上文定义的总离子强度“*I*”

[0405] 所有制剂均在25℃下储存7周。如一般方法中所述,蛋白-1的稳定性通过使用SEC (方法1) 监测高分子量物质形成的速率以及通过目测评估来评估。

[0406] 制剂1-01至1-04中HMWS形成的速率显示于表2中,其中可以看出,在含有不带电荷的张力调节剂甘油的低离子强度制剂中HMWS形成的速率最低(将制剂1-01与1-03进行比较,并将制剂1-02与1-04进行比较)。与使用TRIS缓冲液的pH 8.0等效制剂相比,使用磷酸钠缓冲液的pH 7.0制剂中观察到HMWS形成的速率更高(将制剂1-01与1-02进行比较,并将制剂1-03与1-04进行比较)。

[0407] 表2:通过SEC (方法1) 评估的制剂1-01至1-04中蛋白-1 (50mg/ml) 在25℃下7周的稳定性。

[0408]

制剂	%HMWS的增加
1-01	3.77
1-02	3.65
1-03	1.70
1-04	1.56

[0409] 实施例3-对于蛋白-1储存稳定性的最佳pH

[0410] 研究了pH对蛋白-1 (50mg/ml) 稳定性的影响。所有制剂均含有聚山梨醇酯20 (0.1mg/ml)、作为缓冲液的TRIS (1mM) 和作为不带电荷的张力调节剂的海藻糖 (300mM)、海藻糖 (150mM) 和甘露醇 (250mM) 的混合物。一些制剂含有甲硫氨酸 (2mM)。表3汇总了所测试的制剂。

[0411] 表3:所测试的蛋白-1制剂。所有制剂均含有蛋白-1 (50mg/ml)

	制剂	TRIS (mM)	甲硫 氨酸 (mM)	海藻 糖 (mM)	甘露 醇 (mM)	聚山梨醇 酯 20 (mg/mL)	pH	离子强度 * (mM)
[0412]	2-01	1	-	300	-	0.1	7.0	0.9
	2-02	1	-	300	-	0.1	7.5	0.8
	2-03	1	2	150	250	0.1	7.0	0.9
	2-04	1	2	150	250	0.1	7.2	0.9
[0413]	2-05	1	2	150	250	0.1	7.5	0.8
	2-06	1	2	150	250	0.1	7.8	0.7

[0414] *上文定义的总离子强度“I”

[0415] 制剂在25℃下储存26周,或在2-8℃下储存26周。如一般方法中所述,蛋白-1的稳定性通过使用SEC(方法1)监测高分子量物质形成的速率以及通过目测评估来评估。

[0416] 制剂2-01至2-06中HMWS形成的速率显示于表4中,其中可以看出,与在25℃和2-8℃下pH 7.0的制剂相比,在25℃下pH 7.5的制剂中HMWS形成的速率更低(将其中海藻糖作为不带电荷的张力调节剂的制剂2-01和2-02进行比较)。将制剂2-03与2-06(其中海藻糖和甘露醇的混合物作为不带电荷的张力调节剂)进行比较,可以看出,尽管与pH 7.0相比,在pH 7.5下HMWS形成的速率还是更低(对于25℃和2-8℃二者),但在pH 7.2下观察到最低的HMWS形成速率。

[0417] 总之,pH 7.2-7.5似乎特别适合于预防HMWS形成。

[0418] 表4:通过SEC(方法1)评估的制剂2-01至2-06中蛋白-1(50mg/ml)在25℃和2-8℃下26周的稳定性。

	制剂	% HMWS 的增加	
		25℃	2-8℃
[0419]	2-01	3.14	1.03
	2-02	2.59	0.71
	2-03	3.04	0.90
	2-04	2.35	0.51
	2-05	2.42	0.56
	2-06	2.86	0.71

[0420] 实施例4-缓冲剂浓度对蛋白-1储存稳定性的影响

[0421] 研究了缓冲剂浓度对蛋白-1(50mg/ml)稳定性的影响。所有制剂均含有聚山梨醇酯20(0.1mg/ml)。表5汇总了所测试的制剂。

[0422] 表5:所测试的蛋白-1制剂。所有制剂均含有蛋白-1 (50mg/ml) 和聚山梨醇酯20 (0.1mg/ml)

[0423]	制剂	TRIS (mM)	磷酸 钠 (mM)	甲硫 氨酸 (mM)	甘油 (mM)	海藻 糖 (mM)	甘露 醇 (mM)	pH	离子 强度* (mM)
	3-01	50	-	-	-	-	-	8.0	27.8
	3-02	2	-	-	-	-	-	8.0	1.1
	3-03	-	2	-	300	-	-	7.0	3.8
	3-04	50	2	-	300	-	-	7.0	50.1
	3-05	1	-	2	-	150	250	7.5	0.8
	3-06	2	-	2	-	150	250	7.5	1.6
	3-07	5	-	2	-	150	250	7.5	4

[0424] *上文定义的总离子强度“I”

[0425] 制剂在25℃下储存7周和储存27周,或在2-8℃下储存27周。如一般方法中所述,蛋白-1的稳定性通过使用SEC(方法1)监测高分子量物质形成的速率以及通过目测评估来评估。

[0426] 制剂3-01至3-07中HMWS形成的速率显示于表6中,其中可以看出,在25℃下7周后,与含有50mM TRIS缓冲剂的相应制剂相比,含有2mM TRIS缓冲剂的制剂中HMWS形成的速率更低(将pH 8下的制剂3-01和3-02进行比较)。在pH 7.0时观察到相同的趋势:与含有50mM TRIS缓冲剂的相应制剂相比,不含TRIS缓冲剂的制剂中HMWS的速率更低(将pH 7.0下的制剂3-04和3-03进行比较,这两种制剂都含有甘油作为不带电荷的张力调节剂)。在25℃和2-8℃下27周后均观察到相同的趋势,其中将TRIS缓冲液的浓度从5mM降低到2mM,并然后降低到1mM,导致HMWS的形成速率降低(将pH7.5下的制剂3-05和3-07进行比较,这两种制剂都含有海藻糖和甘露醇的混合物作为不带电荷的张力调节剂)。

[0427] 总之,当使用TRIS作为pH范围7.0-7.5的缓冲剂时,浓度应低于50mM,并适当地尽可能低,以减少HMWS的形成。

[0428] 表6:通过SEC(方法1)评估的制剂3-01至3-07中蛋白-1 (50mg/ml) 在25℃和2-8℃下的稳定性。

制剂	% HMWS 的增加		
	7 周	27 周	
	25°C	25°C	2-8°C
[0429]	3-01	4.14	
	3-02	3.32	
	3-03	1.70	
	3-04	2.84	
	3-05		
	3-06		
	3-07		

[0430] 实施例5-不带电荷的张力调节剂对蛋白-1储存稳定性的影响

[0431] 研究了不同的不带电荷的张力调节剂对蛋白-1 (50mg/ml) 稳定性的影响。所有制剂均含有聚山梨醇酯20 (0.1mg/ml)。表7汇总了所测试的制剂。

[0432] 表7: 所测试的蛋白-1制剂。所有制剂均含有蛋白-1 (50mg/ml) 和聚山梨醇酯20 (0.1mg/ml)。

	制剂	TRIS (mM)	甘油 (mM)	海藻糖 (mM)	蔗糖 (mM)	pH	离子强度 * (mM)
[0433]	4-01	2	300	-	-	7.0	1.9
	4-02	2	-	300	-	7.0	1.9
	4-03	2	-	-	300	7.0	1.9
[0434]	4-04	1	-	300	-	7.5	0.8
	4-05	1	-	200	-	7.5	0.8
	4-06	1	-	-	300	7.5	0.8
	4-07	1	-	-	200	7.5	0.8

[0435] *上文定义的总离子强度“I”

[0436] 制剂在25°C下储存12周,在25°C下储存26周,在2-8°C下储存16周或在2-8°C下储存26周。如一般方法中所述,蛋白-1的稳定性通过使用SEC (方法1) 监测高分子量物质形成的速率以及通过目测评估来评估。

[0437] 制剂4-01至4-07中HMWS形成的速率显示于表8中,其中可以看出,在25°C下12周后

和在2-8℃下16周后,对使用甘油、海藻糖和蔗糖作为不带电荷的张力调节剂进行比较,含有海藻糖的制剂中HMWS形成的速率最低(将具有2mM TRIS缓冲剂的pH 7下的制剂4-01至4-03进行比较)。26周的较长储存期也观察到了同样的情况,与使用海藻糖和蔗糖作为不带电荷的张力调节剂进行比较,在含有海藻糖的制剂中HMWS的速率较低(将具有1mM TRIS缓冲剂的pH 7.5下的制剂4-04至4-07进行比较)。在所测试的两种海藻糖浓度(200mM和300mM)中,在300mM的较高浓度下观察到较低的HMWS形成速率(将制剂4-04和4-05进行比较)。然而,在一些情况下,特别是如果组合物的剂量体积较高,海藻糖的浓度可因药理学可接受的限度而受到限制,例如限于约150mM。在此类情况下,海藻糖与另一种不带电荷的张力调节剂(例如蔗糖)的混合物可为最佳。

[0438] 总之,使用海藻糖作为不带电荷的张力调节剂提供了所测试的浓度和张力调节剂的最佳稳定性概况。

[0439] 表8:通过SEC(方法1)评估的制剂4-01至4-07中蛋白-1(50mg/ml)在25℃和2-8℃下的稳定性。

制剂	% HMWS 的增加			
	25℃ (12 周)	25℃ (26 周)	2-8℃ (16 周)	2-8℃ (26 周)
4-01	2.90		3.19	
4-02	1.43		0.50	
4-03	1.65		0.85	
4-04		2.59		0.71
4-05		3.77		2.19
4-06		3.21		1.37
4-07		4.27		2.93

[0441] 实施例6-中性氨基酸对蛋白-1储存稳定性的影响

[0442] 研究了不同中性氨基酸对蛋白-1(50mg/ml)稳定性的影响。所有制剂均含有聚山梨醇酯20(0.1mg/ml)、TRIS缓冲剂(2mM)和作为不带电荷的张力调节剂的甘油(300mM)。表9汇总了所测试的制剂。

[0443] 表9:所测试的蛋白-1制剂。所有制剂均含有蛋白-1(50mg/ml)和聚山梨醇酯20(0.1mg/ml)。

[0444]

制剂	TRIS (mM)	甘油 (mM)	甘氨酸 (mM)	脯氨酸 (mM)	pH	离子强度 * (mM)
5-01	2	300	100	-	7.0	1.9
5-02	2	300	300	-	7.0	1.9
5-03	2	300	-	100	7.0	1.9
5-04	2	300	-	300	7.0	1.9
5-05	2	300	-	500	7.0	1.9
5-06	2	300	-	-	7.0	1.9

[0445] *上文定义的总离子强度“I”

[0446] 制剂在25℃下储存16周。如一般方法中所述,蛋白-1的稳定性通过使用SEC(方法1)监测高分子量物质形成的速率以及通过目测评估来评估。

[0447] 制剂5-01至5-06中HMWS形成的速率显示于表10中,其中可以看出,在25℃下16周后,加入甘氨酸(300mM)和脯氨酸(所有测试浓度)导致较低的HMWS形成速率(将制剂5-01至5-05与对照制剂5-06进行比较)。在给定浓度的中性氨基酸下,直接将甘氨酸和脯氨酸进行比较,在含有脯氨酸的制剂中HMWS形成的速率较低(将制剂5-01与制剂5-03进行比较,并将制剂5-02与制剂5-04进行比较)。在所测试的三种脯氨酸浓度(100mM、200mM和500mM)中,在500mM的最高浓度下观察到最低的HMWS形成速率(将制剂5-05和5-05进行比较)。然而,在实践中,由于渗透压限制,商业治疗制剂中使用的脯氨酸浓度理想地会更低(例如约100-150mM)。

[0448] 总之,加入中性氨基酸(例如脯氨酸或甘氨酸,特别是脯氨酸)产生更稳定的制剂。

[0449] 表10:通过SEC(方法1)评估的制剂5-01至5-06中蛋白-1(50mg/ml)在25℃下16周的稳定性。

[0450]

制剂	%HMWS的增加
5-01	3.96
5-02	3.18
5-03	3.57
5-04	2.88
5-05	2.40
5-06	3.82

[0451] 实施例7-与另一种中性氨基酸组合的甲硫氨酸对蛋白-1储存稳定性的影响

[0452] 研究了与中性氨基酸甘氨酸或脯氨酸组合的甲硫氨酸对蛋白-1(50mg/ml)稳定性的影响。所有制剂均含有聚山梨醇酯20(0.1mg/ml)、TRIS缓冲剂(2mM或1mM)和作为不带电荷的张力调节剂的甘油(300mM)或海藻糖(300mM)。表11汇总了所测试的制剂。

[0453] 表11:所测试的蛋白-1制剂。所有制剂均含有蛋白-1(50mg/ml)和聚山梨醇酯20(0.1mg/ml)。

	制剂	TRIS (mM)	甲硫 氨酸 (mM)	甘油 (mM)	甘氨酸 (mM)	脯氨酸 (mM)	海藻 糖 (mM)	pH	离子 强度* (mM)
[0454]	6-01	2	-	300	300	-	-	7.0	1.9
	6-02	2	10	300	300	-	-	7.0	1.9
	6-03	1	-	-	-	200	300	7.5	0.8
	6-04	1	2	-	-	200	300	7.5	0.8

[0455] *上文定义的总离子强度“I”

[0456] 制剂在25℃下储存16周,在25℃下储存26周,或在2-8℃下储存26周。如一般方法中所述,蛋白-1的稳定性通过使用SEC(方法1)监测高分子量物质形成的速率以及通过目测评估来评估。

[0457] 制剂6-01至6-04中HMWS形成的速率显示于表12中,其中可以看出,在25℃下16周后,向含有甘氨酸的制剂中加入甲硫氨酸导致较低的HMWS形成速率(将制剂6-01和6-02进行比较)。在25℃下26周后或在2-8℃下26周后,向含有脯氨酸的制剂中加入甲硫氨酸也导致较低的HMWS形成速率(将制剂6-03和6-04进行比较)。

[0458] 表12:通过SEC(方法1)评估的制剂6-01至6-04中蛋白-1(50mg/ml)在25℃下的稳定性。

	制剂	% HMWS 的增加		
		25℃ (16 周)	25℃ (26 周)	2-8℃ (26 周)
[0459]	6-01	3.18		
	6-02	2.62		
[0460]	6-03		2.15	0.15
	6-04		1.87	0.07

[0461] 实施例8-具有泊洛沙姆表面活性剂的蛋白-1制剂的储存稳定性测试

[0462] 研究了泊洛沙姆表面活性剂对蛋白-1(50mg/ml)稳定性的影响。本实施例中使用的蛋白-1的批次与实施例2-7中使用的批次不同。表13汇总了所测试的制剂。

[0463] 表13:所测试的蛋白-1制剂。该制剂含有蛋白-1(50mg/ml)。

[0464]

制剂	TRIS (mM)	甲硫 氨酸 (mM)	海藻 糖 (mM)	蔗糖 (mM)	脯氨 酸 (mM)	泊洛沙 姆 188 (mg/ml)	pH	离子 强度* (mM)
7-01	2	2	150	100	100	1.0	7.5	1.6

[0465] *上文定义的总离子强度“I”

[0466] 制剂在25℃下和2-8℃下储存6个月、9个月、12个月和24个月。如一般方法中所述，蛋白-1的稳定性通过使用SEC(方法1)监测高分子量物质形成的速率以及通过目测评估来评估。

[0467] 如从表14A和14B中可见的，制剂在储存条件下具有低HMWS形成速率。

[0468] 如表15A和15B所示，在25℃下和2-8℃下储存后，所测试的制剂通过了目测测试。

[0469] 表14A:通过SEC(方法1)评估的制剂7-01中蛋白-1(50mg/ml)在2-8℃下的稳定性。

[0470]

制剂	2-8℃下%HMWS 的增加				
	6 个月	9 个月	12 个月	18 个月	24 个月

[0471]

7-01	1.08	1.71	2.51	4.03	5.61
------	------	------	------	------	------

[0472] 表14B:通过SEC(方法1)评估的制剂7-01中蛋白-1(50mg/ml)在25℃下的稳定性。

[0473]

制剂	25℃下%HMWS 的增加				
	6 个月	9 个月	12 个月	18 个月	24 个月
7-01	3.36	5.06	7.19	11.10	15.49

[0474] 表15A:使用目测评估评估的制剂7-01中蛋白-1(50mg/ml)在2-8℃下的稳定性。

[0475]

制剂	2-8℃下的目测评分				
	6 个月	9 个月	12 个月	18 个月	24 个月
7-01	1	1	1	1	1

[0476] 表15B:使用目测评估评估的制剂7-01中蛋白-1(50mg/ml)在25℃下的稳定性。

[0477]

制剂	25℃下的目测评分				
	6 个月	9 个月	12 个月	18 个月	24 个月
7-01	1	1	1	1	1

[0478] 实施例9-蛋白-1制剂的亚可见颗粒尺寸限度评估

[0479] 表16A中列出的蛋白-1制剂的稳定性通过目测评估以及通过在25℃下储存6个月

后测定亚可见颗粒 (SVP) 的数量来评估,这两种方法均如一般方法中所述。

[0480] 表16A:所测试的蛋白-1 (50mg/ml) 制剂。

[0481]	制剂	TRIS (mM)	甲硫氨 酸 (mM)	海藻 糖 (mM)	蔗糖 (mM)	脯氨 酸 (mM)	泊洛沙 姆 188 (mg/ml)	pH	离子 强度* (mM)
	9-01	5	2	150	100	100	1.0	7.3	4.3

[0482] *上文定义的总离子强度“I”

[0483] 在25℃下储存6个月后,制剂9-01几乎不含可见颗粒。亚可见颗粒的数量显示于表16B中。

[0484] 表16B:制剂9-01在25℃下储存6个月后的亚可见颗粒数量。

[0485]	制剂	每个容器的亚可见颗粒数量	
		≥ 10 μm	≥ 25 μm
	9-01	67	0

[0486] 如通过光阻法 (诸如一般方法中的HIAC方法) 测定的,USP<788>“Particulate matter in injections”11 (与Ph.Eur.2.9.19一致) 要求小于100mL的制剂含有每个容器不超过6000个≥10μm的颗粒,且每个容器不超过600个≥25μm的颗粒。因此,以下长期储存制剂9-01远低于亚可见颗粒的必要上限,指示其具有优异的储存稳定性。

[0487] 实施例10-评估制剂成分浓度对蛋白-1稳定性的影响的实验设计 (DOE) 研究

[0488] 如一般方法中所述,不同浓度的蛋白、缓冲剂和泊洛沙姆表面活性剂对蛋白-1稳定性的影响通过使用SEC (方法2) 监测制剂中高分子量物质的形成速率来评估。在5℃下12个月后,各种制剂中HMWS形成的速率显示于表17中。

[0489] 表17:通过SEC (方法2) 评估的蛋白-1在5℃下12个月的稳定性。

[0490]	制剂	蛋白-1 (mg/mL)	Tris (mM)	pH	泊洛沙姆 188 (%)	% HMWS 在第 12 个月的增加
	RF08	58	10	7.7	0.03	3.3
	RF01	58	10	7.7	0.17	3.3
	RF15	58	2	7.7	0.03	2.6
	RF16	58	2	7.7	0.17	2.4
	RF02	42	10	7.7	0.03	2.4
	RF11	42	10	7.7	0.17	2.4
	RF09	42	2	7.7	0.03	1.7
	RF05	42	2	7.7	0.17	1.7

[0491] 所有测试的制剂都表现出良好的储存稳定性。将制剂RF08与RF02、RF01与RF11、RF15与RF09以及RF16与RF05进行比较,可以看出,降低蛋白浓度导致稳定性的轻微改善。将制剂RF08和RF01与RF15和RF16进行比较,并将制剂RF02和RF11与RF09和RF05进行比较,可

以看出,较低的缓冲剂 (TRIS) 浓度导致稳定性的轻微改善,尽管10mM的较高缓冲剂 (TRIS) 浓度仍然为制剂提供良好的稳定性。最后,泊洛沙姆浓度从0.03%提高到0.17%对储存稳定性的影响极小。

[0492] 比较例11-缓冲剂浓度、张力调节剂的电荷和中性氨基酸对免疫球蛋白G1 (IgG1) 在30℃下的储存稳定性的影响

[0493] 研究了缓冲剂浓度和张力调节剂的电荷对IgG1 (100mg/ml) 稳定性的影响。测试了柠檬酸盐缓冲剂。氯化钠 (150mM) 用作带电荷的张力调节剂,且甘油 (300mM) 用作不带电荷的张力调节剂。还研究了在1mM缓冲剂和甘油 (300mM) 的存在下,脯氨酸和甘氨酸 (50mM) 对IgG1稳定性的影响。所有测试的制剂都含有聚山梨醇酯80 (0.2mg/ml), 并调节至pH 6.0。表18汇总了所测试的制剂。所有制剂均在30℃下进行强制降解 (stress) 持续8周。IgG1的稳定性通过使用SEC (方法1) 监测高分子量物质形成的速率来跟踪。

[0494] 表18: 所测试的IgG1制剂。所有制剂均含有IgG1 (100mg/ml) 和聚山梨醇酯80 (0.2mg/ml), 并调节至pH 6.0。

制剂	柠檬酸 (mM)	氯化钠 (mM)	甘油 (mM)	脯氨酸 (mM)	甘氨酸 (mM)	离子强度 * (mM)
8-01	1	150	-	-	-	153.8
8-02	5	150	-	-	-	168.7
8-03	20	150	-	-	-	224.8
8-04	1	-	300	-	-	3.8
8-05	5	-	300	-	-	18.7
8-06	20	-	300	-	-	74.8
8-07	1	-	300	50	-	3.8
8-08	1	-	300	-	50	3.8

[0495] *上文定义的总离子强度“I”

[0497] 在30℃下储存后,所有测试的制剂都通过了目测测试。在30℃下储存后制剂8-01至8-08中HMWS形成的速率显示于表19中。在氯化钠存在以及甘油存在下, HMWS形成的速率随着缓冲剂浓度的增加而降低 (将制剂8-01至8-03进行比较, 并将制剂8-04至8-06进行比较)。当柠檬酸浓度较低 (1或5mM) 时, 存在较高的制剂离子强度下稳定性更高的轻微趋势 (将制剂8-01与制剂8-04进行比较, 并将制剂8-02与制剂8-05进行比较)。当柠檬酸浓度较高 (20mM) 时这一顺序发生逆转 (将制剂8-03与制剂8-06进行比较), 尽管在这种情况下, 两种制剂的离子强度都大于70mM。中性氨基酸 (脯氨酸或甘氨酸) 的存在导致HMWS形成速率的非常轻微的增加 (将制剂8-04与制剂8-07和8-08进行比较)。

[0498] 表19: 通过SEC (方法1) 评估的制剂8-01至8-08中IgG1 (100mg/ml) 在30℃下的稳定性。

[0499]	制剂	在 30°C 下孵育 8 周后% HMWS 的增加
	8-01	6.28
[0500]	制剂	在 30°C 下孵育 8 周后% HMWS 的增加
	8-02	5.15
	8-03	4.41
	8-04	6.58
	8-05	5.48
	8-06	4.27
	8-07	6.67
	8-08	6.68

[0501] 实施例总结

[0502] 实施例2-10的数据显示,如本文中所定义的本发明的工程化二聚体蛋白(诸如蛋白-1)的组合物,当与中性氨基酸以低离子强度配制时是稳定的。通过使用低缓冲剂浓度(或通过不使用任何缓冲剂)以及通过使用不带电荷的张力调节剂代替带电荷的张力调节剂来适当地保持组合物的离子强度较低。

[0503] 当将这些数据与比较例11进行比较时,可以看出该行为与所测试的4-链抗体(IgG1型)所表现出的行为大不相同。后者被发现在更高的缓冲剂浓度下更稳定,以及在一些情况下,在更高离子强度下更稳定,并且还被发现在中性氨基酸存在下是不稳定的。

[0504] 本发明结合了组合物特征,导致了本发明的工程化二聚体蛋白(诸如蛋白-1)的稳定性,在不受理论限制的情况下,这些特征被认为是与筛选非天然疏水性补丁(hydrophobic patch)协同起作用,以及使非天然暴露的不稳定位点处的质子交换速率最小化。

[0505] 在整个说明书和随后的权利要求书中,除非上下文另有要求,否则词语“包含(comprise)”以及变体诸如“包含(comprises)”和“包含(comprising)”将被理解为意指包括所述整数、步骤、整数组或步骤组,但不排除任何其他整数、步骤、整数组或步骤组。

[0506] 在整个本发明的说明书中提及的所有专利、专利申请书和参考文献均通过引用全部并入本文。

[0507] 本发明包括优选的和更优选的组,以及合适的和更合适的组,以及上述组的实施方案的所有组合。

序列表

<110> 艾瑞克有限公司
 <120> 用于提高工程化二聚体蛋白稳定性的水溶液组合物
 <130> INHI-702/001W0 322124-2290
 <150> GB 2102258.7
 <151> 2021-02-17
 <160> 56
 <170> PatentIn版本3.5
 <210> 1
 <211> 394
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 1
 Glu Asp Pro Gln Gly Asp Ala Ala Gln Lys Thr Asp Thr Ser His His
 1 5 10 15
 Asp Gln Asp His Pro Thr Phe Asn Lys Ile Thr Pro Asn Leu Ala Glu
 20 25 30
 Phe Ala Phe Ser Leu Tyr Arg Gln Leu Ala His Gln Ser Asn Ser Thr
 35 40 45
 Asn Ile Phe Phe Ser Pro Val Ser Ile Ala Thr Ala Phe Ala Met Leu
 50 55 60
 Ser Leu Gly Thr Lys Ala Asp Thr His Asp Glu Ile Leu Glu Gly Leu
 65 70 75 80
 Asn Phe Asn Leu Thr Glu Ile Pro Glu Ala Gln Ile His Glu Gly Phe
 85 90 95
 Gln Glu Leu Leu Arg Thr Leu Asn Gln Pro Asp Ser Gln Leu Gln Leu
 100 105 110
 Thr Thr Gly Asn Gly Leu Phe Leu Ser Glu Gly Leu Lys Leu Val Asp
 115 120 125
 Lys Phe Leu Glu Asp Val Lys Lys Leu Tyr His Ser Glu Ala Phe Thr
 130 135 140
 Val Asn Phe Gly Asp Thr Glu Glu Ala Lys Lys Gln Ile Asn Asp Tyr
 145 150 155 160
 Val Glu Lys Gly Thr Gln Gly Lys Ile Val Asp Leu Val Lys Glu Leu
 165 170 175
 Asp Arg Asp Thr Val Phe Ala Leu Val Asn Tyr Ile Phe Phe Lys Gly
 180 185 190
 Lys Trp Glu Arg Pro Phe Glu Val Lys Asp Thr Glu Glu Glu Asp Phe

195	200	205
His Val Asp Gln Val Thr Thr	Val Lys Val Pro Met Met	Lys Arg Leu
210	215	220
Gly Met Phe Asn Ile Gln His	Cys Lys Lys Leu Ser Ser	Trp Val Leu
225	230	235
240	245	250
Leu Met Lys Tyr Leu Gly Asn Ala Thr	Ala Ile Phe Phe Leu Pro Asp	
255	260	265
Glu Gly Lys Leu Gln His Leu Glu Asn	Glu Leu Thr His Asp Ile Ile	
270	275	280
Thr Lys Phe Leu Glu Asn Glu Asp Arg	Arg Ser Ala Ser Leu His Leu	
285	290	295
Pro Lys Leu Ser Ile Thr Gly Thr Tyr	Asp Leu Lys Ser Val Leu Gly	
300	305	310
Gln Leu Gly Ile Thr Lys Val Phe Ser	Asn Gly Ala Asp Leu Ser Gly	
315	320	325
Val Thr Glu Glu Ala Pro Leu Lys Leu	Ser Lys Ala Val His Lys Ala	
330	335	340
Val Leu Thr Ile Asp Glu Lys Gly Thr	Glu Ala Ala Gly Ala Met Phe	
345	350	355
Leu Glu Ala Ile Pro Met Ser Ile Pro	Pro Glu Val Lys Phe Asn Lys	
360	365	370
Pro Phe Val Phe Leu Met Ile Glu Gln	Asn Thr Lys Ser Pro Leu Phe	
375	380	385
Met Gly Lys Val Val Asn Pro Thr Gln	Lys	
390		
<210>	2	
<211>	394	
<212>	PRT	
<213>	智人	
<400>	2	
Glu Asp Pro Gln Gly Asp Ala Ala Gln	Lys Thr Asp Thr Ser His His	
1	5	10
15	20	25
Asp Gln Asp His Pro Thr Phe Asn Lys	Ile Thr Pro Asn Leu Ala Glu	
30	35	40
Phe Ala Phe Ser Leu Tyr Arg Gln Leu	Ala His Gln Ser Asn Ser Thr	
45	50	55
Asn Ile Phe Phe Ser Pro Val Ser Ile	Ala Thr Ala Phe Ala Met Leu	
60		
Ser Leu Gly Thr Lys Ala Asp Thr His	Asp Glu Ile Leu Glu Gly Leu	

65	70	75	80
Asn Phe Asn Leu Thr Glu Ile Pro Glu Ala Gln Ile His Glu Gly Phe			
	85	90	95
Gln Glu Leu Leu Arg Thr Leu Asn Gln Pro Asp Ser Gln Leu Gln Leu			
	100	105	110
Thr Thr Gly Asn Gly Leu Phe Leu Ser Glu Gly Leu Lys Leu Val Asp			
	115	120	125
Lys Phe Leu Glu Asp Val Lys Lys Leu Tyr His Ser Glu Ala Phe Thr			
	130	135	140
Val Asn Phe Gly Asp Thr Glu Glu Ala Lys Lys Gln Ile Asn Asp Tyr			
145	150	155	160
Val Glu Lys Gly Thr Gln Gly Lys Ile Val Asp Leu Val Lys Glu Leu			
	165	170	175
Asp Arg Asp Thr Val Phe Ala Leu Val Asn Tyr Ile Phe Phe Lys Gly			
	180	185	190
Lys Trp Glu Arg Pro Phe Glu Val Lys Asp Thr Glu Glu Glu Asp Phe			
	195	200	205
His Val Asp Gln Val Thr Thr Val Lys Val Pro Met Met Lys Arg Leu			
	210	215	220
Gly Met Phe Asn Ile Gln His Cys Lys Lys Leu Ser Ser Trp Val Leu			
225	230	235	240
Leu Met Lys Tyr Leu Gly Asn Ala Thr Ala Ile Phe Phe Leu Pro Asp			
	245	250	255
Glu Gly Lys Leu Gln His Leu Glu Asn Glu Leu Thr His Asp Ile Ile			
	260	265	270
Thr Lys Phe Leu Glu Asn Glu Asp Arg Arg Ser Ala Ser Leu His Leu			
	275	280	285
Pro Lys Leu Ser Ile Thr Gly Thr Tyr Asp Leu Lys Ser Val Leu Gly			
	290	295	300
Gln Leu Gly Ile Thr Lys Val Phe Ser Asn Gly Ala Asp Leu Ser Gly			
305	310	315	320
Val Thr Glu Glu Ala Pro Leu Lys Leu Ser Lys Ala Val His Lys Ala			
	325	330	335
Val Leu Thr Ile Asp Glu Lys Gly Thr Glu Ala Ala Gly Ala Glu Phe			
	340	345	350
Leu Glu Ala Ile Pro Leu Ser Ile Pro Pro Glu Val Lys Phe Asn Lys			
	355	360	365
Pro Phe Val Phe Leu Met Ile Glu Gln Asn Thr Lys Ser Pro Leu Phe			
	370	375	380

Met Gly Lys Val Val Asn Pro Thr Gln Lys

385

390

<210> 3

<211> 25

<212> PRT

<213> 智人

<400> 3

Gly Thr Glu Ala Ala Gly Ala Met Phe Leu Glu Ala Ile Pro Met Ser

1

5

10

15

Ile Pro Pro Glu Val Lys Phe Asn Lys

20

25

<210> 4

<211> 25

<212> PRT

<213> 智人

<400> 4

Gly Thr Glu Ala Ala Gly Ala Glu Phe Leu Glu Ala Ile Pro Leu Ser

1

5

10

15

Ile Pro Pro Glu Val Lys Phe Asn Lys

20

25

<210> 5

<211> 25

<212> PRT

<213> 智人

<400> 5

Gly Thr Glu Ala Ala Gly Ala Leu Phe Leu Glu Ala Ile Pro Leu Ser

1

5

10

15

Ile Pro Pro Glu Val Lys Phe Asn Lys

20

25

<210> 6

<211> 217

<212> PRT

<213> 智人

<400> 6

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1

5

10

15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20

25

30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35	40	45
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu		
50	55	60
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His		
65	70	75
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys		
85	90	95
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln		
100	105	110
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu		
115	120	125
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro		
130	135	140
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn		
145	150	155
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu		
165	170	175
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val		
180	185	190
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln		
195	200	205
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
210	215	
<210> 7		
<211> 227		
<212> PRT		
<213> 智人		
<400> 7		
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly		
1	5	10
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		
20	25	30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		
35	40	45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		
50	55	60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr		
65	70	75
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		

	85		90		95
Lys Glu Tyr	Lys Cys Lys Val Ser Asn	Lys Ala Leu Pro	Ala Pro Ile		
	100		105		110
Glu Lys Thr	Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln	Pro Arg Glu Pro	Gln Val		
	115		120		125
Tyr Thr Leu	Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu	Thr Lys Asn Gln	Val Ser		
	130		135		140
Leu Thr Cys	Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro	Ser Asp Ile Ala	Val Glu		
145		150		155	160
Trp Glu Ser	Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn	Tyr Lys Thr Thr	Pro Pro		
	165		170		175
Val Leu Asp	Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu	Tyr Ser Lys Leu	Thr Val		
	180		185		190
Asp Lys Ser	Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val	Phe Ser Cys Ser	Val Met		
	195		200		205
His Glu Ala	Leu His Asn His Tyr Thr Gln	Lys Ser Leu Ser	Leu Ser		
	210		215		220
Pro Gly Lys					
225					
<210>	8				
<211>	217				
<212>	PRT				
<213>	人工序列				
<220>					
<223>	修饰的IgG1 Fc多肽				
<400>	8				
Ala Pro Glu	Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val	Phe Leu Phe	Pro Pro Lys		
1		5		10	15
Pro Lys Asp	Thr Leu Ile Ile Ser Arg Asp	Pro Glu Val	Thr Cys Val		
	20		25		30
Val Val Asp	Val Ser His Glu Asp Pro Glu	Val Lys Phe Asn	Trp Tyr		
	35		40		45
Val Asp Gly	Val Glu Val His Asn Ala Lys	Thr Lys Pro Arg	Glu Glu		
	50		55		60
Gln Tyr Asn	Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser	Val Leu Thr	Val Leu His		
65		70		75	80
Gln Asp Trp	Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys	Cys Lys Val	Ser Asn Lys		
	85		90		95
Ala Leu Pro	Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile	Ser Lys Ala	Lys Gly Gln		

100	105	110
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr	Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu	
115	120	125
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro		
130	135	140
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn		
145	150	155
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu		
165	170	175
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val		
180	185	190
Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln		
195	200	205
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
210	215	
<210> 9		
<211> 227		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 修饰的IgG1 Fc多肽		
<400> 9		
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly		
1	5	10
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Ile		
20	25	30
Ile Ser Arg Asp Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		
35	40	45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		
50	55	60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr		
65	70	75
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
85	90	95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile		
100	105	110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		
115	120	125
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser		

130	135	140
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
145	150	155
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
165	170	175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		
180	185	190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu		
195	200	205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		
210	215	220
Pro Gly Lys		
225		
<210> 10		
<211> 216		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 修饰的IgG1 Fc多肽		
<400> 10		
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro		
1	5	10
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val		
20	25	30
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val		
35	40	45
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln		
50	55	60
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln		
65	70	75
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala		
85	90	95
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro		
100	105	110
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr		
115	120	125
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser		
130	135	140
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr		

145	150	155	160
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr			
	165	170	175
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe			
	180	185	190
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys			
	195	200	205
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
210	215		
<210> 11			
<211> 226			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 修饰的IgG1 Fc多肽			
<400> 11			
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly			
1	5	10	15
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile			
	20	25	30
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu			
	35	40	45
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His			
	50	55	60
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg			
65	70	75	80
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys			
	85	90	95
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu			
	100	105	110
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr			
	115	120	125
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu			
	130	135	140
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp			
145	150	155	160
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val			
	165	170	175
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp			

				180				185				190				
Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	
				195				200				205				
Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	
				210				215				220				
Gly	Lys															
225																
<210>	12															
<211>	217															
<212>	PRT															
<213>	人工序列															
<220>																
<223>	修饰的IgG1 Fc多肽															
<400>	12															
Ala	Pro	Glu	Val	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	
1				5					10				15			
Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	
			20					25				30				
Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	
			35					40				45				
Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	
			50					55				60				
Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	
65					70					75					80	
Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	
				85					90				95			
Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	
				100					105				110			
Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	
				115					120				125			
Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	
			130					135				140				
Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	
145					150					155					160	
Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	
				165					170				175			
Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	
				180					185				190			
Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Glu	

195	200	205
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
210	215	
<210> 13		
<211> 227		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 修饰的IgG1 Fc多肽		
<400> 13		
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Val Ala Gly		
1 5 10 15		
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		
20 25 30		
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		
35 40 45		
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		
50 55 60		
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr		
65 70 75 80		
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
85 90 95		
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile		
100 105 110		
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		
115 120 125		
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser		
130 135 140		
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
145 150 155 160		
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
165 170 175		
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		
180 185 190		
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		
195 200 205		
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		
210 215 220		
Pro Gly Lys		

225

<210> 14

<211> 216

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 修饰的IgG1 Fc多肽

<400> 14

Ala	Pro	Glu	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro
1				5					10					15	
Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val
			20					25					30		
Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val
			35				40					45			
Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln
			50			55					60				
Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln
65				70					75					80	
Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala
			85					90					95		
Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro
			100					105					110		
Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr
			115				120					125			
Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser
			130			135					140				
Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr
145				150					155					160	
Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr
			165					170						175	
Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe
			180					185					190		
Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys
			195				200					205			
Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys								
			210				215								

<210> 15

<211> 226

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 修饰的IgG1 Fc多肽

<400> 15

```

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Val Ala Gly
1           5           10           15
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
          20           25           30
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
          35           40           45
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
          50           55           60
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
65           70           75           80
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
          85           90           95
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
          100          105          110
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
          115          120          125
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
          130          135          140
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
145          150          155          160
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
          165          170          175
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
          180          185          190
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
          195          200          205
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
          210          215          220

```

Gly Lys

225

<210> 16

<211> 216

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 修饰的IgG1 Fc多肽

<400> 16

Ala	Pro	Glu	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro
1				5					10					15	
Lys	Asp	Thr	Leu	Ile	Ile	Ser	Arg	Asp	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val
			20					25					30		
Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val
			35				40					45			
Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln
	50					55					60				
Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln
65				70						75				80	
Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala
			85						90				95		
Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro
			100					105					110		
Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr
			115				120					125			
Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser
	130					135					140				
Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr
145				150						155				160	
Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr
				165						170				175	
Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe
			180					185					190		
Ser	Cys	Ser	Val	Leu	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys
		195					200					205			
Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys								
	210					215									

<210> 17

<211> 226

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 修饰的IgG1 Fc多肽

<400> 17

Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Val	Ala	Gly
1				5					10					15	

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Ile Ile		
20	25	30
Ser Arg Asp Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu		
35	40	45
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His		
50	55	60
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg		
65	70	75
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys		
85	90	95
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu		
100	105	110
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr		
115	120	125
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu		
130	135	140
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp		
145	150	155
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val		
165	170	175
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp		
180	185	190
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His		
195	200	205
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro		
210	215	220
Gly Lys		
225		
<210> 18		
<211> 216		
<212> PRT		
<213> 智人		
<400> 18		
Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro		
1	5	10
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val		
20	25	30
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val		
35	40	45

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln			
50	55	60	
Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln			
65	70	75	80
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly			
	85	90	95
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro			
	100	105	110
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr			
	115	120	125
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser			
	130	135	140
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr			
145	150	155	160
Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr			
	165	170	175
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe			
	180	185	190
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys			
	195	200	205
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
210	215		
<210>	19		
<211>	216		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	修饰的IgG2 Fc多肽		
<400>	19		
Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro			
1	5	10	15
Lys Asp Thr Leu Ile Ile Ser Arg Asp Pro Glu Val Thr Cys Val Val			
	20	25	30
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val			
	35	40	45
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln			
50	55	60	
Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln			
65	70	75	80

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly		
85	90	95
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro		
100	105	110
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr		
115	120	125
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser		
130	135	140
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr		
145	150	155
Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr		
165	170	175
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe		
180	185	190
Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys		
195	200	205
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
210	215	
<210>	20	
<211>	217	
<212>	PRT	
<213>	智人	
<400>	20	
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys		
1	5	10
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val		
20	25	30
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr		
35	40	45
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu		
50	55	60
Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His		
65	70	75
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys		
85	90	95
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln		
100	105	110
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met		
115	120	125

Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro
130						135					140				
Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Ser	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn
145					150					155					160
Tyr	Asn	Thr	Thr	Pro	Pro	Met	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu
				165					170					175	
Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Ile
			180					185					190		
Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	Arg	Phe	Thr	Gln
	195						200				205				
Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys							
210						215									
<210>	21														
<211>	217														
<212>	PRT														
<213>	人工序列														
<220>															
<223>	修饰的IgG3 Fc多肽														
<400>	21														
Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys
1			5					10					15		
Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Ile	Ile	Ser	Arg	Asp	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val
		20					25				30				
Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Lys	Trp	Tyr
	35					40					45				
Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu
	50					55				60					
Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His
65				70				75						80	
Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys
			85					90					95		
Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Gln
		100						105					110		
Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met
	115						120				125				
Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro
	130					135					140				
Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Ser	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn
145					150					155					160

Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 165 170 175
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile
 180 185 190
 Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln
 195 200 205
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 210 215
 <210> 22
 <211> 216
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 修饰的IgG3 Fc多肽
 <400> 22
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 1 5 10 15
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 20 25 30
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val
 35 40 45
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 50 55 60
 Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 65 70 75 80
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 85 90 95
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro
 100 105 110
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
 115 120 125
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 130 135 140
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 145 150 155 160
 Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 165 170 175
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe
 180 185 190

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys
 195 200 205
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 210 215
 <210> 23
 <211> 217
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 修饰的IgG3 Fc多肽
 <400> 23
 Ala Pro Glu Val Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 1 5 10 15
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 20 25 30
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr
 35 40 45
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 50 55 60
 Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 65 70 75 80
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 85 90 95
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
 100 105 110
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 115 120 125
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 130 135 140
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 145 150 155 160
 Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 165 170 175
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile
 180 185 190
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln
 195 200 205
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 210 215

<210> 24

<211> 216

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 修饰的IgG3 Fc多肽

<400> 24

Ala Pro Glu Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

1 5 10 15

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

20 25 30

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val

35 40 45

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

50 55 60

Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

65 70 75 80

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

85 90 95

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro

100 105 110

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr

115 120 125

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

130 135 140

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

145 150 155 160

Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

165 170 175

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe

180 185 190

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys

195 200 205

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210 215

<210> 25

<211> 216

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 修饰的IgG3 Fc多肽

<400> 25

Ala Pro Glu Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 1 5 10 15
 Lys Asp Thr Leu Ile Ile Ser Arg Asp Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 20 25 30
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val
 35 40 45
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 50 55 60
 Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 65 70 75 80
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 85 90 95
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro
 100 105 110
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
 115 120 125
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 130 135 140
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 145 150 155 160
 Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 165 170 175
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe
 180 185 190
 Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys
 195 200 205
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 210 215

<210> 26

<211> 217

<212> PRT

<213> 智人

<400> 26

Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 1 5 10 15
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

$\langle 210 \rangle$	27
$\langle 211 \rangle$	229
$\langle 212 \rangle$	PRT
$\langle 213 \rangle$	智人
$\langle 400 \rangle$	27

65	70	75	80
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu			
	85	90	95
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser			
	100	105	110
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro			
	115	120	125
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln			
	130	135	140
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala			
145	150	155	160
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr			
	165	170	175
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu			
	180	185	190
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser			
	195	200	205
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser			
	210	215	220
Leu Ser Leu Gly Lys			
225			
<210> 28			
<211> 217			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 修饰的IgG4 Fc多肽			
<400> 28			
Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys			
1	5	10	15
Pro Lys Asp Thr Leu Ile Ile Ser Arg Asp Pro Glu Val Thr Cys Val			
	20	25	30
Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr			
	35	40	45
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu			
	50	55	60
Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His			
65	70	75	80
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys			

	85		90		95
Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln					
	100		105		110
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met					
	115		120		125
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro					
	130		135		140
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn					
145		150		155	160
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu					
	165		170		175
Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val					
	180		185		190
Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln					
	195		200		205
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys					
	210		215		
<210> 29					
<211> 229					
<212> PRT					
<213> 人工序列					
<220>					
<223> 修饰的IgG4 Fc多肽					
<400> 29					
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe					
1	5		10		15
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr					
	20		25		30
Leu Ile Ile Ser Arg Asp Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val					
	35		40		45
Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val					
	50		55		60
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser					
65		70		75	80
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu					
	85		90		95
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser					
	100		105		110
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro					

115	120	125
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln		
130	135	140
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala		
145	150	155
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr		
165	170	175
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu		
180	185	190
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser		
195	200	205
Val Leu His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser		
210	215	220
Leu Ser Leu Gly Lys		
225		
<210> 30		
<211> 216		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 修饰的IgG4 Fc多肽		
<400> 30		
Ala Pro Glu Phe Leu Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro		
1 5 10 15		
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val		
20 25 30		
Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val		
35 40 45		
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln		
50 55 60		
Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln		
65 70 75 80		
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly		
85 90 95		
Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro		
100 105 110		
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr		
115 120 125		
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser		

130	135	140
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr		
145	150	155
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr		
165	170	175
Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe		
180	185	190
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys		
195	200	205
Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys		
210	215	
<210> 31		
<211> 228		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 修饰的IgG4 Fc多肽		
<400> 31		
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe		
1	5	10
Leu Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu		
20	25	30
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser		
35	40	45
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu		
50	55	60
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr		
65	70	75
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn		
85	90	95
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser		
100	105	110
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln		
115	120	125
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val		
130	135	140
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val		
145	150	155
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro		

	165		170		175
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr					
	180		185		190
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val					
	195		200		205
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu					
	210		215		220
Ser Leu Gly Lys					
225					
<210>	32				
<211>	217				
<212>	PRT				
<213>	人工序列				
<220>					
<223>	修饰的IgG4 Fc多肽				
<400>	32				
Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys					
1	5		10		15
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val					
	20		25		30
Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr					
	35		40		45
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu					
	50		55		60
Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His					
65	70		75		80
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys					
	85		90		95
Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln					
	100		105		110
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met					
	115		120		125
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro					
	130		135		140
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn					
145	150		155		160
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu					
	165		170		175
Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val					

	180		185		190
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln					
	195		200		205
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys					
	210		215		
<210>	33				
<211>	229				
<212>	PRT				
<213>	人工序列				
<220>					
<223>	修饰的IgG4 Fc多肽				
<400>	33				
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe					
1	5		10		15
Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr					
	20		25		30
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val					
	35		40		45
Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val					
	50		55		60
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser					
65	70		75		80
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu					
	85		90		95
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser					
	100		105		110
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro					
	115		120		125
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln					
	130		135		140
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala					
145	150		155		160
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr					
	165		170		175
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu					
	180		185		190
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser					
	195		200		205
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser					

210	215	220
Leu Ser Leu Gly Lys		
225		
<210> 34		
<211> 217		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 修饰的IgG4 Fc多肽		
<400> 34		
Ala Pro Glu Val Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys		
1 5 10 15		
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val		
20 25 30		
Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr		
35 40 45		
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu		
50 55 60		
Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His		
65 70 75 80		
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys		
85 90 95		
Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln		
100 105 110		
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met		
115 120 125		
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro		
130 135 140		
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn		
145 150 155 160		
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu		
165 170 175		
Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val		
180 185 190		
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln		
195 200 205		
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys		
210 215		
<210> 35		

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 修饰的IgG4 Fc多肽

<400> 36

Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe
1				5				10						15	
Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr
			20					25					30		
Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val
			35				40						45		
Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val
		50					55				60				
Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser
65					70					75					80
Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu
			85						90					95	
Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser
			100					105					110		
Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro
			115					120					125		
Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln
			130					135				140			
Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala
145					150					155					160
Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr
			165						170				175		
Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu
			180					185					190		
Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser
			195					200					205		
Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser
			210				215					220			
Leu	Ser	Leu	Gly	Lys											

225

<210> 37

<211> 229

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<400> 38

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
1 5 10 15

Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 20 25 30
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 35 40 45
 Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 50 55 60
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
 65 70 75 80
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 85 90 95
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
 100 105 110
 Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 115 120 125
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 130 135 140
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 145 150 155 160
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 165 170 175
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
 180 185 190
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 195 200 205
 Val Leu His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys

225

<210> 40

<211> 229

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 修饰的IgG4 Fc多肽

<400> 40

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
 1 5 10 15

Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 20 25 30

Leu Tyr Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 35 40 45
 Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 50 55 60
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
 65 70 75 80
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 85 90 95
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
 100 105 110
 Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 115 120 125
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 130 135 140
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 145 150 155 160
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 165 170 175
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
 180 185 190
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 195 200 205
 Val Leu His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys

225

<210> 41

<211> 217

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 修饰的IgG4 Fc多肽

<400> 41

Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 1 5 10 15
 Pro Lys Asp Thr Leu Ile Ile Ser Arg Asp Pro Glu Val Thr Cys Val
 20 25 30
 Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu			
50	55	60	
Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His			
65	70	75	80
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys			
85	90	95	
Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln			
100	105	110	
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met			
115	120	125	
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro			
130	135	140	
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn			
145	150	155	160
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu			
165	170	175	
Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val			
180	185	190	
Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln			
195	200	205	
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys			
210	215		

<210> 42

<211> 229

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 修饰的IgG4 Fc多肽

<400> 42

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe			
1	5	10	15
Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr			
20	25	30	
Leu Ile Ile Ser Arg Asp Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val			
35	40	45	
Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val			
50	55	60	
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser			
65	70	75	80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 85 90 95
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
 100 105 110
 Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 115 120 125
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 130 135 140
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 145 150 155 160
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 165 170 175
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
 180 185 190
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 195 200 205
 Val Leu His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys

225

<210> 43

<211> 229

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 修饰的IgG4 Fc多肽

<400> 43

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
 1 5 10 15
 Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 20 25 30
 Leu Ile Ile Ser Arg Asp Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 35 40 45
 Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 50 55 60
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
 65 70 75 80
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser		
100	105	110
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro		
115	120	125
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln		
130	135	140
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala		
145	150	155
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr		
165	170	175
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu		
180	185	190
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser		
195	200	205
Val Leu His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser		
210	215	220
Leu Ser Leu Gly Lys		
225		
<210>	44	
<211>	218	
<212>	PRT	
<213>	智人	
<400>	44	
Ile Ala Glu Leu Pro Pro Lys Val Ser Val Phe Val Pro Pro Arg Asp		
1	5	10
Gly Phe Phe Gly Asn Pro Arg Lys Ser Lys Leu Ile Cys Gln Ala Thr		
20	25	30
Gly Phe Ser Pro Arg Gln Ile Gln Val Ser Trp Leu Arg Glu Gly Lys		
35	40	45
Gln Val Gly Ser Gly Val Thr Thr Asp Gln Val Gln Ala Glu Ala Lys		
50	55	60
Glu Ser Gly Pro Thr Thr Tyr Lys Val Thr Ser Thr Leu Thr Ile Lys		
65	70	75
Glu Ser Asp Trp Leu Gly Gln Ser Met Phe Thr Cys Arg Val Asp His		
85	90	95
Arg Gly Leu Thr Phe Gln Gln Asn Ala Ser Ser Met Cys Val Pro Asp		
100	105	110
Gln Asp Thr Ala Ile Arg Val Phe Ala Ile Pro Pro Ser Phe Ala Ser		
115	120	125

Ile Phe Leu Thr Lys Ser Thr Lys Leu Thr Cys Leu Val Thr Asp Leu			
130	135	140	
Thr Thr Tyr Asp Ser Val Thr Ile Ser Trp Thr Arg Gln Asn Gly Glu			
145	150	155	160
Ala Val Lys Thr His Thr Asn Ile Ser Glu Ser His Pro Asn Ala Thr			
	165	170	175
Phe Ser Ala Val Gly Glu Ala Ser Ile Cys Glu Asp Asp Trp Asn Ser			
	180	185	190
Gly Glu Arg Phe Thr Cys Thr Val Thr His Thr Asp Leu Pro Ser Pro			
	195	200	205
Leu Lys Gln Thr Ile Ser Arg Pro Lys Gly			
210	215		
<210>	45		
<211>	626		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	AAT和IgG-Fc多肽融合体		
<400>	45		
Glu Asp Pro Gln Gly Asp Ala Ala Gln Lys Thr Asp Thr Ser His His			
1	5	10	15
Asp Gln Asp His Pro Thr Phe Asn Lys Ile Thr Pro Asn Leu Ala Glu			
	20	25	30
Phe Ala Phe Ser Leu Tyr Arg Gln Leu Ala His Gln Ser Asn Ser Thr			
	35	40	45
Asn Ile Phe Phe Ser Pro Val Ser Ile Ala Thr Ala Phe Ala Met Leu			
	50	55	60
Ser Leu Gly Thr Lys Ala Asp Thr His Asp Glu Ile Leu Glu Gly Leu			
65	70	75	80
Asn Phe Asn Leu Thr Glu Ile Pro Glu Ala Gln Ile His Glu Gly Phe			
	85	90	95
Gln Glu Leu Leu Arg Thr Leu Asn Gln Pro Asp Ser Gln Leu Gln Leu			
	100	105	110
Thr Thr Gly Asn Gly Leu Phe Leu Ser Glu Gly Leu Lys Leu Val Asp			
	115	120	125
Lys Phe Leu Glu Asp Val Lys Lys Leu Tyr His Ser Glu Ala Phe Thr			
	130	135	140
Val Asn Phe Gly Asp Thr Glu Glu Ala Lys Lys Gln Ile Asn Asp Tyr			
145	150	155	160

Val	Glu	Lys	Gly	Thr	Gln	Gly	Lys	Ile	Val	Asp	Leu	Val	Lys	Glu	Leu	
						165				170					175	
Asp	Arg	Asp	Thr	Val	Phe	Ala	Leu	Val	Asn	Tyr	Ile	Phe	Phe	Lys	Gly	
						180				185					190	
Lys	Trp	Glu	Arg	Pro	Phe	Glu	Val	Lys	Asp	Thr	Glu	Glu	Glu	Asp	Phe	
						195				200					205	
His	Val	Asp	Gln	Val	Thr	Thr	Val	Lys	Val	Pro	Met	Met	Lys	Arg	Leu	
						210				215					220	
Gly	Met	Phe	Asn	Ile	Gln	His	Cys	Lys	Lys	Leu	Ser	Ser	Trp	Val	Leu	
225						230				235					240	
Leu	Met	Lys	Tyr	Leu	Gly	Asn	Ala	Thr	Ala	Ile	Phe	Phe	Leu	Pro	Asp	
						245				250					255	
Glu	Gly	Lys	Leu	Gln	His	Leu	Glu	Asn	Glu	Leu	Thr	His	Asp	Ile	Ile	
						260				265					270	
Thr	Lys	Phe	Leu	Glu	Asn	Glu	Asp	Arg	Arg	Ser	Ala	Ser	Leu	His	Leu	
						275				280					285	
Pro	Lys	Leu	Ser	Ile	Thr	Gly	Thr	Tyr	Asp	Leu	Lys	Ser	Val	Leu	Gly	
						290				295					300	
Gln	Leu	Gly	Ile	Thr	Lys	Val	Phe	Ser	Asn	Gly	Ala	Asp	Leu	Ser	Gly	
305						310				315					320	
Val	Thr	Glu	Glu	Ala	Pro	Leu	Lys	Leu	Ser	Lys	Ala	Val	His	Lys	Ala	
						325				330					335	
Val	Leu	Thr	Ile	Asp	Glu	Lys	Gly	Thr	Glu	Ala	Ala	Gly	Ala	Met	Phe	
						340				345					350	
Leu	Glu	Ala	Ile	Pro	Met	Ser	Ile	Pro	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Lys	
						355				360					365	
Pro	Phe	Val	Phe	Leu	Met	Ile	Glu	Gln	Asn	Thr	Lys	Ser	Pro	Leu	Phe	
						370				375					380	
Met	Gly	Lys	Val	Val	Asn	Pro	Thr	Gln	Lys	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	
385						390				395					400	
Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	
						405				410					415	
Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	
						420				425					430	
Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	
						435				440					445	
Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	
						450				455					460	
Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	

465	470	475	480
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys			
	485	490	495
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu			
	500	505	510
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr			
	515	520	525
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu			
	530	535	540
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp			
545	550	555	560
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val			
	565	570	575
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp			
	580	585	590
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His			
	595	600	605
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro			
	610	615	620
Gly Lys			
625			
<210>	46		
<211>	622		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	AAT和IgG-Fc多肽融合体		
<400>	46		
Glu Asp Pro Gln Gly Asp Ala Ala Gln Lys Thr Asp Thr Ser His His			
1	5	10	15
Asp Gln Asp His Pro Thr Phe Asn Lys Ile Thr Pro Asn Leu Ala Glu			
	20	25	30
Phe Ala Phe Ser Leu Tyr Arg Gln Leu Ala His Gln Ser Asn Ser Thr			
	35	40	45
Asn Ile Phe Phe Ser Pro Val Ser Ile Ala Thr Ala Phe Ala Met Leu			
	50	55	60
Ser Leu Gly Thr Lys Ala Asp Thr His Asp Glu Ile Leu Glu Gly Leu			
65	70	75	80
Asn Phe Asn Leu Thr Glu Ile Pro Glu Ala Gln Ile His Glu Gly Phe			

				85					90					95			
Gln	Glu	Leu	Leu	Arg	Thr	Leu	Asn	Gln	Pro	Asp	Ser	Gln	Leu	Gln	Leu		
				100					105					110			
Thr	Thr	Gly	Asn	Gly	Leu	Phe	Leu	Ser	Glu	Gly	Leu	Lys	Leu	Val	Asp		
				115					120					125			
Lys	Phe	Leu	Glu	Asp	Val	Lys	Lys	Leu	Tyr	His	Ser	Glu	Ala	Phe	Thr		
				130					135					140			
Val	Asn	Phe	Gly	Asp	Thr	Glu	Glu	Ala	Lys	Lys	Gln	Ile	Asn	Asp	Tyr		
145									150					155			160
Val	Glu	Lys	Gly	Thr	Gln	Gly	Lys	Ile	Val	Asp	Leu	Val	Lys	Glu	Leu		
				165					170					175			
Asp	Arg	Asp	Thr	Val	Phe	Ala	Leu	Val	Asn	Tyr	Ile	Phe	Phe	Lys	Gly		
				180					185					190			
Lys	Trp	Glu	Arg	Pro	Phe	Glu	Val	Lys	Asp	Thr	Glu	Glu	Glu	Asp	Phe		
				195					200					205			
His	Val	Asp	Gln	Val	Thr	Thr	Val	Lys	Val	Pro	Met	Met	Lys	Arg	Leu		
				210					215					220			
Gly	Met	Phe	Asn	Ile	Gln	His	Cys	Lys	Lys	Leu	Ser	Ser	Trp	Val	Leu		
225									230					235			240
Leu	Met	Lys	Tyr	Leu	Gly	Asn	Ala	Thr	Ala	Ile	Phe	Phe	Leu	Pro	Asp		
				245					250					255			
Glu	Gly	Lys	Leu	Gln	His	Leu	Glu	Asn	Glu	Leu	Thr	His	Asp	Ile	Ile		
				260					265					270			
Thr	Lys	Phe	Leu	Glu	Asn	Glu	Asp	Arg	Arg	Ser	Ala	Ser	Leu	His	Leu		
				275					280					285			
Pro	Lys	Leu	Ser	Ile	Thr	Gly	Thr	Tyr	Asp	Leu	Lys	Ser	Val	Leu	Gly		
				290					295					300			
Gln	Leu	Gly	Ile	Thr	Lys	Val	Phe	Ser	Asn	Gly	Ala	Asp	Leu	Ser	Gly		
305									310					315			320
Val	Thr	Glu	Glu	Ala	Pro	Leu	Lys	Leu	Ser	Lys	Ala	Val	His	Lys	Ala		
				325					330					335			
Val	Leu	Thr	Ile	Asp	Glu	Lys	Gly	Thr	Glu	Ala	Ala	Gly	Ala	Met	Phe		
				340					345					350			
Leu	Glu	Ala	Ile	Pro	Met	Ser	Ile	Pro	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Lys		
				355					360					365			
Pro	Phe	Val	Phe	Leu	Met	Ile	Glu	Gln	Asn	Thr	Lys	Ser	Pro	Leu	Phe		
				370					375					380			
Met	Gly	Lys	Val	Val	Asn	Pro	Thr	Gln	Lys	Glu	Arg	Lys	Cys	Cys	Val		
385									390					395			400

Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe																			
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro																			
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val																			
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr																			
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val																			
465																			480
Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys																			
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser																			
Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro																			
Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val																			
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly																			
545																			560
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp																			
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp																			
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His																			
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys																			
<210> 47																			
<211> 626																			
<212> PRT																			
<213> 人工序列																			
<220>																			
<223> AAT和IgG-Fc融合多肽																			
<400> 47																			
Glu Asp Pro Gln Gly Asp Ala Ala Gln Lys Thr Asp Thr Ser His His																			
1																			15
Asp Gln Asp His Pro Thr Phe Asn Lys Ile Thr Pro Asn Leu Ala Glu																			
20																			30

Phe	Ala	Phe	Ser	Leu	Tyr	Arg	Gln	Leu	Ala	His	Gln	Ser	Asn	Ser	Thr
35				40				45							
Asn	Ile	Phe	Phe	Ser	Pro	Val	Ser	Ile	Ala	Thr	Ala	Phe	Ala	Met	Leu
50				55				60							
Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Ala	Asp	Thr	His	Asp	Glu	Ile	Leu	Glu	Gly	Leu
65				70				75				80			
Asn	Phe	Asn	Leu	Thr	Glu	Ile	Pro	Glu	Ala	Gln	Ile	His	Glu	Gly	Phe
				85				90				95			
Gln	Glu	Leu	Leu	Arg	Thr	Leu	Asn	Gln	Pro	Asp	Ser	Gln	Leu	Gln	Leu
100				105				110							
Thr	Thr	Gly	Asn	Gly	Leu	Phe	Leu	Ser	Glu	Gly	Leu	Lys	Leu	Val	Asp
115				120				125							
Lys	Phe	Leu	Glu	Asp	Val	Lys	Lys	Leu	Tyr	His	Ser	Glu	Ala	Phe	Thr
130				135				140							
Val	Asn	Phe	Gly	Asp	Thr	Glu	Glu	Ala	Lys	Lys	Gln	Ile	Asn	Asp	Tyr
145				150				155				160			
Val	Glu	Lys	Gly	Thr	Gln	Gly	Lys	Ile	Val	Asp	Leu	Val	Lys	Glu	Leu
				165				170				175			
Asp	Arg	Asp	Thr	Val	Phe	Ala	Leu	Val	Asn	Tyr	Ile	Phe	Phe	Lys	Gly
180				185				190							
Lys	Trp	Glu	Arg	Pro	Phe	Glu	Val	Lys	Asp	Thr	Glu	Glu	Glu	Asp	Phe
195				200				205							
His	Val	Asp	Gln	Val	Thr	Thr	Val	Lys	Val	Pro	Met	Met	Lys	Arg	Leu
210				215				220							
Gly	Met	Phe	Asn	Ile	Gln	His	Cys	Lys	Lys	Leu	Ser	Ser	Trp	Val	Leu
225				230				235				240			
Leu	Met	Lys	Tyr	Leu	Gly	Asn	Ala	Thr	Ala	Ile	Phe	Phe	Leu	Pro	Asp
				245				250				255			
Glu	Gly	Lys	Leu	Gln	His	Leu	Glu	Asn	Glu	Leu	Thr	His	Asp	Ile	Ile
260				265				270							
Thr	Lys	Phe	Leu	Glu	Asn	Glu	Asp	Arg	Arg	Ser	Ala	Ser	Leu	His	Leu
275				280				285							
Pro	Lys	Leu	Ser	Ile	Thr	Gly	Thr	Tyr	Asp	Leu	Lys	Ser	Val	Leu	Gly
290				295				300							
Gln	Leu	Gly	Ile	Thr	Lys	Val	Phe	Ser	Asn	Gly	Ala	Asp	Leu	Ser	Gly
305				310				315				320			
Val	Thr	Glu	Glu	Ala	Pro	Leu	Lys	Leu	Ser	Lys	Ala	Val	His	Lys	Ala
				325				330				335			
Val	Leu	Thr	Ile	Asp	Glu	Lys	Gly	Thr	Glu	Ala	Ala	Gly	Ala	Glu	Phe

340	345	350
Leu Glu Ala Ile Pro Leu Ser Ile Pro Pro Glu Val Lys Phe Asn Lys		
355	360	365
Pro Phe Val Phe Leu Met Ile Glu Gln Asn Thr Lys Ser Pro Leu Phe		
370	375	380
Met Gly Lys Val Val Asn Pro Thr Gln Lys Glu Pro Lys Ser Cys Asp		
385	390	395
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly		
405	410	415
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile		
420	425	430
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu		
435	440	445
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His		
450	455	460
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg		
465	470	475
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys		
485	490	495
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu		
500	505	510
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr		
515	520	525
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu		
530	535	540
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp		
545	550	555
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val		
565	570	575
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp		
580	585	590
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His		
595	600	605
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro		
610	615	620
Gly Lys		
625		
<210> 48		
<211> 394		

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> AAT多肽

<400> 48

Glu	Asp	Pro	Gln	Gly	Asp	Ala	Ala	Gln	Lys	Thr	Asp	Thr	Ser	His	His
1				5					10					15	
Asp	Gln	Asp	His	Pro	Thr	Phe	Asn	Lys	Ile	Thr	Pro	Asn	Leu	Ala	Glu
			20					25					30		
Phe	Ala	Phe	Ser	Leu	Tyr	Arg	Gln	Leu	Ala	His	Gln	Ser	Asn	Ser	Thr
			35				40					45			
Asn	Ile	Phe	Phe	Ser	Pro	Val	Ser	Ile	Ala	Thr	Ala	Phe	Ala	Met	Leu
	50					55				60					
Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Ala	Asp	Thr	His	Asp	Glu	Ile	Leu	Glu	Gly	Leu
65					70				75					80	
Asn	Phe	Asn	Leu	Thr	Glu	Ile	Pro	Glu	Ala	Gln	Ile	His	Glu	Gly	Phe
			85					90					95		
Gln	Glu	Leu	Leu	Arg	Thr	Leu	Asn	Gln	Pro	Asp	Ser	Gln	Leu	Gln	Leu
			100					105					110		
Thr	Thr	Gly	Asn	Gly	Leu	Phe	Leu	Ser	Glu	Gly	Leu	Lys	Leu	Val	Asp
			115					120					125		
Lys	Phe	Leu	Glu	Asp	Val	Lys	Lys	Leu	Tyr	His	Ser	Glu	Ala	Phe	Thr
			130				135					140			
Val	Asn	Phe	Gly	Asp	Thr	Glu	Glu	Ala	Lys	Lys	Gln	Ile	Asn	Asp	Tyr
145					150					155				160	
Val	Glu	Lys	Gly	Thr	Gln	Gly	Lys	Ile	Val	Asp	Leu	Val	Lys	Glu	Leu
			165					170					175		
Asp	Arg	Asp	Thr	Val	Phe	Ala	Leu	Val	Asn	Tyr	Ile	Phe	Phe	Lys	Gly
			180					185					190		
Lys	Trp	Glu	Arg	Pro	Phe	Glu	Val	Lys	Asp	Thr	Glu	Glu	Glu	Asp	Phe
			195				200						205		
His	Val	Asp	Gln	Val	Thr	Thr	Val	Lys	Val	Pro	Met	Met	Lys	Arg	Leu
			210				215					220			
Gly	Met	Phe	Asn	Ile	Gln	His	Cys	Lys	Lys	Leu	Ser	Ser	Trp	Val	Leu
225					230					235				240	
Leu	Met	Lys	Tyr	Leu	Gly	Asn	Ala	Thr	Ala	Ile	Phe	Phe	Leu	Pro	Asp
			245					250					255		
Glu	Gly	Lys	Leu	Gln	His	Leu	Glu	Asn	Glu	Leu	Thr	His	Asp	Ile	Ile
			260					265					270		

Thr	Lys	Phe	Leu	Glu	Asn	Glu	Asp	Arg	Arg	Ser	Ala	Ser	Leu	His	Leu
275							280					285			
Pro	Lys	Leu	Ser	Ile	Thr	Gly	Thr	Tyr	Asp	Leu	Lys	Ser	Val	Leu	Gly
290						295					300				
Gln	Leu	Gly	Ile	Thr	Lys	Val	Phe	Ser	Asn	Gly	Ala	Asp	Leu	Ser	Gly
305					310					315				320	
Val	Thr	Glu	Glu	Ala	Pro	Leu	Lys	Leu	Ser	Lys	Ala	Val	His	Lys	Ala
				325					330				335		
Val	Leu	Thr	Ile	Asp	Glu	Lys	Gly	Thr	Glu	Ala	Ala	Gly	Ala	Glu	Phe
			340					345					350		
Leu	Glu	Ala	Ile	Pro	Leu	Ser	Ile	Pro	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Lys
	355					360						365			
Pro	Phe	Val	Phe	Leu	Met	Ile	Glu	Gln	Asn	Thr	Lys	Ser	Pro	Leu	Phe
370					375						380				
Met	Gly	Lys	Val	Val	Asn	Pro	Thr	Gln	Lys						
385					390										
<210>	49														
<211>	622														
<212>	PRT														
<213>	人工序列														
<220>															
<223>	AAT和IgG-Fc融合多肽														
<400>	49														
Glu	Asp	Pro	Gln	Gly	Asp	Ala	Ala	Gln	Lys	Thr	Asp	Thr	Ser	His	His
1			5					10					15		
Asp	Gln	Asp	His	Pro	Thr	Phe	Asn	Lys	Ile	Thr	Pro	Asn	Leu	Ala	Glu
	20						25					30			
Phe	Ala	Phe	Ser	Leu	Tyr	Arg	Gln	Leu	Ala	His	Gln	Ser	Asn	Ser	Thr
	35					40				45					
Asn	Ile	Phe	Phe	Ser	Pro	Val	Ser	Ile	Ala	Thr	Ala	Phe	Ala	Met	Leu
50					55					60					
Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Ala	Asp	Thr	His	Asp	Glu	Ile	Leu	Glu	Gly	Leu
65				70					75					80	
Asn	Phe	Asn	Leu	Thr	Glu	Ile	Pro	Glu	Ala	Gln	Ile	His	Glu	Gly	Phe
			85					90				95			
Gln	Glu	Leu	Leu	Arg	Thr	Leu	Asn	Gln	Pro	Asp	Ser	Gln	Leu	Gln	Leu
	100							105				110			
Thr	Thr	Gly	Asn	Gly	Leu	Phe	Leu	Ser	Glu	Gly	Leu	Lys	Leu	Val	Asp
	115						120					125			

Lys Phe Leu Glu Asp Val Lys Lys Leu Tyr His Ser Glu Ala Phe Thr			
130	135	140	
Val Asn Phe Gly Asp Thr Glu Glu Ala Lys Lys Gln Ile Asn Asp Tyr			
145	150	155	160
Val Glu Lys Gly Thr Gln Gly Lys Ile Val Asp Leu Val Lys Glu Leu			
	165	170	175
Asp Arg Asp Thr Val Phe Ala Leu Val Asn Tyr Ile Phe Phe Lys Gly			
	180	185	190
Lys Trp Glu Arg Pro Phe Glu Val Lys Asp Thr Glu Glu Glu Asp Phe			
	195	200	205
His Val Asp Gln Val Thr Thr Val Lys Val Pro Met Met Lys Arg Leu			
	210	215	220
Gly Met Phe Asn Ile Gln His Cys Lys Lys Leu Ser Ser Trp Val Leu			
225	230	235	240
Leu Met Lys Tyr Leu Gly Asn Ala Thr Ala Ile Phe Phe Leu Pro Asp			
	245	250	255
Glu Gly Lys Leu Gln His Leu Glu Asn Glu Leu Thr His Asp Ile Ile			
	260	265	270
Thr Lys Phe Leu Glu Asn Glu Asp Arg Arg Ser Ala Ser Leu His Leu			
	275	280	285
Pro Lys Leu Ser Ile Thr Gly Thr Tyr Asp Leu Lys Ser Val Leu Gly			
	290	295	300
Gln Leu Gly Ile Thr Lys Val Phe Ser Asn Gly Ala Asp Leu Ser Gly			
305	310	315	320
Val Thr Glu Glu Ala Pro Leu Lys Leu Ser Lys Ala Val His Lys Ala			
	325	330	335
Val Leu Thr Ile Asp Glu Lys Gly Thr Glu Ala Ala Gly Ala Glu Phe			
	340	345	350
Leu Glu Ala Ile Pro Leu Ser Ile Pro Pro Glu Val Lys Phe Asn Lys			
	355	360	365
Pro Phe Val Phe Leu Met Ile Glu Gln Asn Thr Lys Ser Pro Leu Phe			
	370	375	380
Met Gly Lys Val Val Asn Pro Thr Gln Lys Glu Arg Lys Cys Cys Val			
385	390	395	400
Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe			
	405	410	415
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro			
	420	425	430
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val			

435	440	445
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
450	455	460
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val		
465	470	475
Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		480
485	490	495
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser		
500	505	510
Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro		
515	520	525
Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val		
530	535	540
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly		
545	550	555
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp		
565	570	575
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp		
580	585	590
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His		
595	600	605
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
610	615	620
<210> 50		
<211> 622		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> AAT和IgG-Fc融合多肽		
<400> 50		
Glu Asp Pro Gln Gly Asp Ala Ala Gln Lys Thr Asp Thr Ser His His		
1 5 10 15		
Asp Gln Asp His Pro Thr Phe Asn Lys Ile Thr Pro Asn Leu Ala Glu		
20 25 30		
Phe Ala Phe Ser Leu Tyr Arg Gln Leu Ala His Gln Ser Asn Ser Thr		
35 40 45		
Asn Ile Phe Phe Ser Pro Val Ser Ile Ala Thr Ala Phe Ala Met Leu		
50 55 60		
Ser Leu Gly Thr Lys Ala Asp Thr His Asp Glu Ile Leu Glu Gly Leu		

65	70	75	80
Asn Phe Asn Leu Thr Glu Ile Pro Glu Ala Gln Ile His Glu Gly Phe			
	85	90	95
Gln Glu Leu Leu Arg Thr Leu Asn Gln Pro Asp Ser Gln Leu Gln Leu			
	100	105	110
Thr Thr Gly Asn Gly Leu Phe Leu Ser Glu Gly Leu Lys Leu Val Asp			
	115	120	125
Lys Phe Leu Glu Asp Val Lys Lys Leu Tyr His Ser Glu Ala Phe Thr			
	130	135	140
Val Asn Phe Gly Asp Thr Glu Glu Ala Lys Lys Gln Ile Asn Asp Tyr			
145	150	155	160
Val Glu Lys Gly Thr Gln Gly Lys Ile Val Asp Leu Val Lys Glu Leu			
	165	170	175
Asp Arg Asp Thr Val Phe Ala Leu Val Asn Tyr Ile Phe Phe Lys Gly			
	180	185	190
Lys Trp Glu Arg Pro Phe Glu Val Lys Asp Thr Glu Glu Glu Asp Phe			
	195	200	205
His Val Asp Gln Val Thr Thr Val Lys Val Pro Met Met Lys Arg Leu			
	210	215	220
Gly Met Phe Asn Ile Gln His Cys Lys Lys Leu Ser Ser Trp Val Leu			
225	230	235	240
Leu Met Lys Tyr Leu Gly Asn Ala Thr Ala Ile Phe Phe Leu Pro Asp			
	245	250	255
Glu Gly Lys Leu Gln His Leu Glu Asn Glu Leu Thr His Asp Ile Ile			
	260	265	270
Thr Lys Phe Leu Glu Asn Glu Asp Arg Arg Ser Ala Ser Leu His Leu			
	275	280	285
Pro Lys Leu Ser Ile Thr Gly Thr Tyr Asp Leu Lys Ser Val Leu Gly			
	290	295	300
Gln Leu Gly Ile Thr Lys Val Phe Ser Asn Gly Ala Asp Leu Ser Gly			
305	310	315	320
Val Thr Glu Glu Ala Pro Leu Lys Leu Ser Lys Ala Val His Lys Ala			
	325	330	335
Val Leu Thr Ile Asp Glu Lys Gly Thr Glu Ala Ala Gly Ala Leu Phe			
	340	345	350
Leu Glu Ala Ile Pro Leu Ser Ile Pro Pro Glu Val Lys Phe Asn Lys			
	355	360	365
Pro Phe Val Phe Leu Met Ile Glu Gln Asn Thr Lys Ser Pro Leu Phe			
	370	375	380

Met Gly Lys Val Val Asn Pro Thr Gln Lys Glu Arg Lys Cys Cys Val																	
385						390						395					400
Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe																	
						405						410					415
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro																	
						420						425					430
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val																	
						435						440					445
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr																	
						450						455					460
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val																	
465						470						475					480
Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys																	
						485						490					495
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser																	
						500						505					510
Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro																	
						515						520					525
Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val																	
						530						535					540
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly																	
545						550						555					560
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp																	
						565						570					575
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp																	
						580						585					590
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His																	
						595						600					605
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys																	
						610						615					620
<210>	51																
<211>	394																
<212>	PRT																
<213>	人工序列																
<220>																	
<223>	AAT多肽																
<400>	51																
Glu Asp Pro Gln Gly Asp Ala Ala Gln Lys Thr Asp Thr Ser His His																	
1						5						10					15

Asp	Gln	Asp	His	Pro	Thr	Phe	Asn	Lys	Ile	Thr	Pro	Asn	Leu	Ala	Glu
20				25				30							
Phe	Ala	Phe	Ser	Leu	Tyr	Arg	Gln	Leu	Ala	His	Gln	Ser	Asn	Ser	Thr
35				40				45							
Asn	Ile	Phe	Phe	Ser	Pro	Val	Ser	Ile	Ala	Thr	Ala	Phe	Ala	Met	Leu
50				55				60							
Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Ala	Asp	Thr	His	Asp	Glu	Ile	Leu	Glu	Gly	Leu
65				70				75				80			
Asn	Phe	Asn	Leu	Thr	Glu	Ile	Pro	Glu	Ala	Gln	Ile	His	Glu	Gly	Phe
85				90				95							
Gln	Glu	Leu	Leu	Arg	Thr	Leu	Asn	Gln	Pro	Asp	Ser	Gln	Leu	Gln	Leu
100				105				110							
Thr	Thr	Gly	Asn	Gly	Leu	Phe	Leu	Ser	Glu	Gly	Leu	Lys	Leu	Val	Asp
115				120				125							
Lys	Phe	Leu	Glu	Asp	Val	Lys	Lys	Leu	Tyr	His	Ser	Glu	Ala	Phe	Thr
130				135				140							
Val	Asn	Phe	Gly	Asp	Thr	Glu	Glu	Ala	Lys	Lys	Gln	Ile	Asn	Asp	Tyr
145				150				155				160			
Val	Glu	Lys	Gly	Thr	Gln	Gly	Lys	Ile	Val	Asp	Leu	Val	Lys	Glu	Leu
165				170				175							
Asp	Arg	Asp	Thr	Val	Phe	Ala	Leu	Val	Asn	Tyr	Ile	Phe	Phe	Lys	Gly
180				185				190							
Lys	Trp	Glu	Arg	Pro	Phe	Glu	Val	Lys	Asp	Thr	Glu	Glu	Glu	Asp	Phe
195				200				205							
His	Val	Asp	Gln	Val	Thr	Thr	Val	Lys	Val	Pro	Met	Met	Lys	Arg	Leu
210				215				220							
Gly	Met	Phe	Asn	Ile	Gln	His	Cys	Lys	Lys	Leu	Ser	Ser	Trp	Val	Leu
225				230				235				240			
Leu	Met	Lys	Tyr	Leu	Gly	Asn	Ala	Thr	Ala	Ile	Phe	Phe	Leu	Pro	Asp
245				250				255							
Glu	Gly	Lys	Leu	Gln	His	Leu	Glu	Asn	Glu	Leu	Thr	His	Asp	Ile	Ile
260				265				270							
Thr	Lys	Phe	Leu	Glu	Asn	Glu	Asp	Arg	Arg	Ser	Ala	Ser	Leu	His	Leu
275				280				285							
Pro	Lys	Leu	Ser	Ile	Thr	Gly	Thr	Tyr	Asp	Leu	Lys	Ser	Val	Leu	Gly
290				295				300							
Gln	Leu	Gly	Ile	Thr	Lys	Val	Phe	Ser	Asn	Gly	Ala	Asp	Leu	Ser	Gly
305				310				315				320			
Val	Thr	Glu	Glu	Ala	Pro	Leu	Lys	Leu	Ser	Lys	Ala	Val	His	Lys	Ala

				325					330					335		
Val	Leu	Thr	Ile	Asp	Glu	Lys	Gly	Thr	Glu	Ala	Ala	Gly	Ala	Leu	Phe	
			340					345					350			
Leu	Glu	Ala	Ile	Pro	Leu	Ser	Ile	Pro	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Lys	
		355					360					365				
Pro	Phe	Val	Phe	Leu	Met	Ile	Glu	Gln	Asn	Thr	Lys	Ser	Pro	Leu	Phe	
	370					375					380					
Met	Gly	Lys	Val	Val	Asn	Pro	Thr	Gln	Lys							
385					390											
<210>	52															
<211>	1025															
<212>	PRT															
<213>	人工序列															
<220>																
<223>	AAT和IgG-Fc融合多肽															
<400>	52															
Glu	Asp	Pro	Gln	Gly	Asp	Ala	Ala	Gln	Lys	Thr	Asp	Thr	Ser	His	His	
1			5					10					15			
Asp	Gln	Asp	His	Pro	Thr	Phe	Asn	Lys	Ile	Thr	Pro	Asn	Leu	Ala	Glu	
			20					25					30			
Phe	Ala	Phe	Ser	Leu	Tyr	Arg	Gln	Leu	Ala	His	Gln	Ser	Asn	Ser	Thr	
		35					40					45				
Asn	Ile	Phe	Phe	Ser	Pro	Val	Ser	Ile	Ala	Thr	Ala	Phe	Ala	Met	Leu	
	50					55					60					
Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Ala	Asp	Thr	His	Asp	Glu	Ile	Leu	Glu	Gly	Leu	
65				70						75				80		
Asn	Phe	Asn	Leu	Thr	Glu	Ile	Pro	Glu	Ala	Gln	Ile	His	Glu	Gly	Phe	
				85						90				95		
Gln	Glu	Leu	Leu	Arg	Thr	Leu	Asn	Gln	Pro	Asp	Ser	Gln	Leu	Gln	Leu	
			100					105					110			
Thr	Thr	Gly	Asn	Gly	Leu	Phe	Leu	Ser	Glu	Gly	Leu	Lys	Leu	Val	Asp	
		115					120					125				
Lys	Phe	Leu	Glu	Asp	Val	Lys	Lys	Leu	Tyr	His	Ser	Glu	Ala	Phe	Thr	
	130					135					140					
Val	Asn	Phe	Gly	Asp	Thr	Glu	Glu	Ala	Lys	Lys	Gln	Ile	Asn	Asp	Tyr	
145					150					155					160	
Val	Glu	Lys	Gly	Thr	Gln	Gly	Lys	Ile	Val	Asp	Leu	Val	Lys	Glu	Leu	
				165					170					175		
Asp	Arg	Asp	Thr	Val	Phe	Ala	Leu	Val	Asn	Tyr	Ile	Phe	Phe	Lys	Gly	

			180				185				190				
Lys	Trp	Glu	Arg	Pro	Phe	Glu	Val	Lys	Asp	Thr	Glu	Glu	Glu	Asp	Phe
			195				200				205				
His	Val	Asp	Gln	Val	Thr	Thr	Val	Lys	Val	Pro	Met	Met	Lys	Arg	Leu
			210				215				220				
Gly	Met	Phe	Asn	Ile	Gln	His	Cys	Lys	Lys	Leu	Ser	Ser	Trp	Val	Leu
225			230				235				240				
Leu	Met	Lys	Tyr	Leu	Gly	Asn	Ala	Thr	Ala	Ile	Phe	Phe	Leu	Pro	Asp
			245				250				255				
Glu	Gly	Lys	Leu	Gln	His	Leu	Glu	Asn	Glu	Leu	Thr	His	Asp	Ile	Ile
			260				265				270				
Thr	Lys	Phe	Leu	Glu	Asn	Glu	Asp	Arg	Arg	Ser	Ala	Ser	Leu	His	Leu
			275				280				285				
Pro	Lys	Leu	Ser	Ile	Thr	Gly	Thr	Tyr	Asp	Leu	Lys	Ser	Val	Leu	Gly
290			295				300								
Gln	Leu	Gly	Ile	Thr	Lys	Val	Phe	Ser	Asn	Gly	Ala	Asp	Leu	Ser	Gly
305			310				315				320				
Val	Thr	Glu	Glu	Ala	Pro	Leu	Lys	Leu	Ser	Lys	Ala	Val	His	Lys	Ala
			325				330				335				
Val	Leu	Thr	Ile	Asp	Glu	Lys	Gly	Thr	Glu	Ala	Ala	Gly	Ala	Met	Phe
			340				345				350				
Leu	Glu	Ala	Ile	Pro	Met	Ser	Ile	Pro	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Lys
355			360				365								
Pro	Phe	Val	Phe	Leu	Met	Ile	Glu	Gln	Asn	Thr	Lys	Ser	Pro	Leu	Phe
370			375				380								
Met	Gly	Lys	Val	Val	Asn	Pro	Thr	Gln	Lys	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp
385			390				395				400				
Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly
			405				410				415				
Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile
			420				425				430				
Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu
			435				440				445				
Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His
450			455				460								
Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg
465			470				475				480				
Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys
			485				490				495				

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu		
500	505	510
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr		
515	520	525
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu		
530	535	540
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp		
545	550	555
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val		
565	570	575
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp		
580	585	590
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His		
595	600	605
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro		
610	615	620
Gly Lys Ala Ser Thr Gly Ser Glu Asp Pro Gln Gly Asp Ala Ala Gln		
625	630	635
Lys Thr Asp Thr Ser His His Asp Gln Asp His Pro Thr Phe Asn Lys		
645	650	655
Ile Thr Pro Asn Leu Ala Glu Phe Ala Phe Ser Leu Tyr Arg Gln Leu		
660	665	670
Ala His Gln Ser Asn Ser Thr Asn Ile Phe Phe Ser Pro Val Ser Ile		
675	680	685
Ala Thr Ala Phe Ala Met Leu Ser Leu Gly Thr Lys Ala Asp Thr His		
690	695	700
Asp Glu Ile Leu Glu Gly Leu Asn Phe Asn Leu Thr Glu Ile Pro Glu		
705	710	715
Ala Gln Ile His Glu Gly Phe Gln Glu Leu Leu Arg Thr Leu Asn Gln		
725	730	735
Pro Asp Ser Gln Leu Gln Leu Thr Thr Gly Asn Gly Leu Phe Leu Ser		
740	745	750
Glu Gly Leu Lys Leu Val Asp Lys Phe Leu Glu Asp Val Lys Lys Leu		
755	760	765
Tyr His Ser Glu Ala Phe Thr Val Asn Phe Gly Asp Thr Glu Glu Ala		
770	775	780
Lys Lys Gln Ile Asn Asp Tyr Val Glu Lys Gly Thr Gln Gly Lys Ile		
785	790	795
Val Asp Leu Val Lys Glu Leu Asp Arg Asp Thr Val Phe Ala Leu Val		

	805	810	815
Asn Tyr Ile Phe Phe Lys Gly Lys Trp Glu Arg Pro Phe Glu Val Lys			
	820	825	830
Asp Thr Glu Glu Glu Asp Phe His Val Asp Gln Val Thr Thr Val Lys			
	835	840	845
Val Pro Met Met Lys Arg Leu Gly Met Phe Asn Ile Gln His Cys Lys			
	850	855	860
Lys Leu Ser Ser Trp Val Leu Leu Met Lys Tyr Leu Gly Asn Ala Thr			
865	870	875	880
Ala Ile Phe Phe Leu Pro Asp Glu Gly Lys Leu Gln His Leu Glu Asn			
	885	890	895
Glu Leu Thr His Asp Ile Ile Thr Lys Phe Leu Glu Asn Glu Asp Arg			
	900	905	910
Arg Ser Ala Ser Leu His Leu Pro Lys Leu Ser Ile Thr Gly Thr Tyr			
	915	920	925
Asp Leu Lys Ser Val Leu Gly Gln Leu Gly Ile Thr Lys Val Phe Ser			
	930	935	940
Asn Gly Ala Asp Leu Ser Gly Val Thr Glu Glu Ala Pro Leu Lys Leu			
945	950	955	960
Ser Lys Ala Val His Lys Ala Val Leu Thr Ile Asp Glu Lys Gly Thr			
	965	970	975
Glu Ala Ala Gly Ala Met Phe Leu Glu Ala Ile Pro Met Ser Ile Pro			
	980	985	990
Pro Glu Val Lys Phe Asn Lys Pro Phe Val Phe Leu Met Ile Glu Gln			
	995	1000	1005
Asn Thr Lys Ser Pro Leu Phe Met Gly Lys Val Val Asn Pro Thr			
	1010	1015	1020
Gln Lys			
	1025		
<210>	53		
<211>	624		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	AAT和IgG-Fc融合多肽		
<400>	53		
Glu Asp Pro Gln Gly Asp Ala Ala Gln Lys Thr Asp Thr Ser His His			
1	5	10	15
Asp Gln Asp His Pro Thr Phe Asn Lys Ile Thr Pro Asn Leu Ala Glu			

	20		25		30										
Phe	Ala	Phe	Ser	Leu	Tyr	Arg	Gln	Leu	Ala	His	Gln	Ser	Asn	Ser	Thr
	35						40					45			
Asn	Ile	Phe	Phe	Ser	Pro	Val	Ser	Ile	Ala	Thr	Ala	Phe	Ala	Met	Leu
	50						55					60			
Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Ala	Asp	Thr	His	Asp	Glu	Ile	Leu	Glu	Gly	Leu
65						70				75					80
Asn	Phe	Asn	Leu	Thr	Glu	Ile	Pro	Glu	Ala	Gln	Ile	His	Glu	Gly	Phe
				85					90					95	
Gln	Glu	Leu	Leu	Arg	Thr	Leu	Asn	Gln	Pro	Asp	Ser	Gln	Leu	Gln	Leu
				100					105					110	
Thr	Thr	Gly	Asn	Gly	Leu	Phe	Leu	Ser	Glu	Gly	Leu	Lys	Leu	Val	Asp
				115					120					125	
Lys	Phe	Leu	Glu	Asp	Val	Lys	Lys	Leu	Tyr	His	Ser	Glu	Ala	Phe	Thr
				130					135					140	
Val	Asn	Phe	Gly	Asp	Thr	Glu	Glu	Ala	Lys	Lys	Gln	Ile	Asn	Asp	Tyr
145						150					155				160
Val	Glu	Lys	Gly	Thr	Gln	Gly	Lys	Ile	Val	Asp	Leu	Val	Lys	Glu	Leu
				165							170				175
Asp	Arg	Asp	Thr	Val	Phe	Ala	Leu	Val	Asn	Tyr	Ile	Phe	Phe	Lys	Gly
				180							185				190
Lys	Trp	Glu	Arg	Pro	Phe	Glu	Val	Lys	Asp	Thr	Glu	Glu	Glu	Asp	Phe
				195					200					205	
His	Val	Asp	Gln	Val	Thr	Thr	Val	Lys	Val	Pro	Met	Met	Lys	Arg	Leu
				210					215					220	
Gly	Met	Phe	Asn	Ile	Gln	His	Cys	Lys	Lys	Leu	Ser	Ser	Trp	Val	Leu
225						230					235				240
Leu	Met	Lys	Tyr	Leu	Gly	Asn	Ala	Thr	Ala	Ile	Phe	Phe	Leu	Pro	Asp
				245							250				255
Glu	Gly	Lys	Leu	Gln	His	Leu	Glu	Asn	Glu	Leu	Thr	His	Asp	Ile	Ile
				260							265				270
Thr	Lys	Phe	Leu	Glu	Asn	Glu	Asp	Arg	Arg	Ser	Ala	Ser	Leu	His	Leu
				275							280				285
Pro	Lys	Leu	Ser	Ile	Thr	Gly	Thr	Tyr	Asp	Leu	Lys	Ser	Val	Leu	Gly
				290					295					300	
Gln	Leu	Gly	Ile	Thr	Lys	Val	Phe	Ser	Asn	Gly	Ala	Asp	Leu	Ser	Gly
305						310					315				320
Val	Thr	Glu	Glu	Ala	Pro	Leu	Lys	Leu	Ser	Lys	Ala	Val	His	Lys	Ala
				325							330				335

Val Leu Thr Ile Asp Glu Lys Gly Thr Glu Ala Ala Gly Ala Glu Phe		
340	345	350
Leu Glu Ala Ile Pro Leu Ser Ile Pro Pro Glu Val Lys Phe Asn Lys		
355	360	365
Pro Phe Val Phe Leu Met Ile Glu Gln Asn Thr Lys Ser Pro Leu Phe		
370	375	380
Met Gly Lys Val Val Asn Pro Thr Gln Lys Gly Gly Gly Gly Asp Lys		
385	390	395
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Val Ala Gly Pro Ser		
405	410	415
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Ile Ile Ser Arg		
420	425	430
Asp Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro		
435	440	445
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala		
450	455	460
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val		
465	470	475
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr		
485	490	495
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr		
500	505	510
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu		
515	520	525
Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys		
530	535	540
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser		
545	550	555
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp		
565	570	575
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser		
580	585	590
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala		
595	600	605
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
610	615	620
<210>	54	
<211>	623	
<212>	PRT	

<213> 人工序列

<220>

<223> AAT和IgG-Fc融合多肽

<400> 54

Glu	Asp	Pro	Gln	Gly	Asp	Ala	Ala	Gln	Lys	Thr	Asp	Thr	Ser	His	His
1				5					10					15	
Asp	Gln	Asp	His	Pro	Thr	Phe	Asn	Lys	Ile	Thr	Pro	Asn	Leu	Ala	Glu
			20					25					30		
Phe	Ala	Phe	Ser	Leu	Tyr	Arg	Gln	Leu	Ala	His	Gln	Ser	Asn	Ser	Thr
			35				40					45			
Asn	Ile	Phe	Phe	Ser	Pro	Val	Ser	Ile	Ala	Thr	Ala	Phe	Ala	Met	Leu
			50				55				60				
Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Ala	Asp	Thr	His	Asp	Glu	Ile	Leu	Glu	Gly	Leu
65					70					75					80
Asn	Phe	Asn	Leu	Thr	Glu	Ile	Pro	Glu	Ala	Gln	Ile	His	Glu	Gly	Phe
				85					90					95	
Gln	Glu	Leu	Leu	Arg	Thr	Leu	Asn	Gln	Pro	Asp	Ser	Gln	Leu	Gln	Leu
				100					105					110	
Thr	Thr	Gly	Asn	Gly	Leu	Phe	Leu	Ser	Glu	Gly	Leu	Lys	Leu	Val	Asp
			115						120					125	
Lys	Phe	Leu	Glu	Asp	Val	Lys	Lys	Leu	Tyr	His	Ser	Glu	Ala	Phe	Thr
			130						135					140	
Val	Asn	Phe	Gly	Asp	Thr	Glu	Glu	Ala	Lys	Lys	Gln	Ile	Asn	Asp	Tyr
145					150					155					160
Val	Glu	Lys	Gly	Thr	Gln	Gly	Lys	Ile	Val	Asp	Leu	Val	Lys	Glu	Leu
				165					170					175	
Asp	Arg	Asp	Thr	Val	Phe	Ala	Leu	Val	Asn	Tyr	Ile	Phe	Phe	Lys	Gly
			180						185					190	
Lys	Trp	Glu	Arg	Pro	Phe	Glu	Val	Lys	Asp	Thr	Glu	Glu	Glu	Asp	Phe
			195						200					205	
His	Val	Asp	Gln	Val	Thr	Thr	Val	Lys	Val	Pro	Met	Met	Lys	Arg	Leu
			210						215					220	
Gly	Met	Phe	Asn	Ile	Gln	His	Cys	Lys	Lys	Leu	Ser	Ser	Trp	Val	Leu
225					230					235					240
Leu	Met	Lys	Tyr	Leu	Gly	Asn	Ala	Thr	Ala	Ile	Phe	Phe	Leu	Pro	Asp
				245					250					255	
Glu	Gly	Lys	Leu	Gln	His	Leu	Glu	Asn	Glu	Leu	Thr	His	Asp	Ile	Ile
			260						265					270	
Thr	Lys	Phe	Leu	Glu	Asn	Glu	Asp	Arg	Arg	Ser	Ala	Ser	Leu	His	Leu

275	280	285
Pro Lys Leu Ser Ile Thr Gly	Thr Tyr Asp Leu Lys Ser Val Leu Gly	
290	295	300
Gln Leu Gly Ile Thr Lys Val Phe Ser Asn Gly	Ala Asp Leu Ser Gly	
305	310	315
Val Thr Glu Glu Ala Pro Leu Lys Leu Ser Lys	Ala Val His Lys Ala	
325	330	335
Val Leu Thr Ile Asp Glu Lys Gly Thr Glu Ala	Ala Gly Ala Glu Phe	
340	345	350
Leu Glu Ala Ile Pro Leu Ser Ile Pro Pro Glu	Val Lys Phe Asn Lys	
355	360	365
Pro Phe Val Phe Leu Met Ile Glu Gln Asn Thr	Lys Ser Pro Leu Phe	
370	375	380
Met Gly Lys Val Val Asn Pro Thr Gln Lys Glu	Ser Lys Tyr Gly Pro	
385	390	395
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu	Gly Gly Pro Ser Val	
405	410	415
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu	Ile Ile Ser Arg Asp	
420	425	430
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser	Gln Glu Asp Pro Glu	
435	440	445
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu	Val His Asn Ala Lys	
450	455	460
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr	Tyr Arg Val Val Ser	
465	470	475
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn	Gly Lys Glu Tyr Lys	
485	490	495
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser	Ile Glu Lys Thr Ile	
500	505	510
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln	Val Tyr Thr Leu Pro	
515	520	525
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val	Ser Leu Thr Cys Leu	
530	535	540
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val	Glu Trp Glu Ser Asn	
545	550	555
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro	Pro Val Leu Asp Ser	
565	570	575
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr	Val Asp Lys Ser Arg	
580	585	590

Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Leu	His	Glu	Ala	Leu
595				600				605							
His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys	
610				615				620							
<210> 55															
<211> 626															
<212> PRT															
<213> 人工序列															
<220>															
<223> AAT和IgG-Fc融合多肽															
<400> 55															
Glu	Asp	Pro	Gln	Gly	Asp	Ala	Ala	Gln	Lys	Thr	Asp	Thr	Ser	His	His
1		5		10		15									
Asp	Gln	Asp	His	Pro	Thr	Phe	Asn	Lys	Ile	Thr	Pro	Asn	Leu	Ala	Glu
20				25				30							
Phe	Ala	Phe	Ser	Leu	Tyr	Arg	Gln	Leu	Ala	His	Gln	Ser	Asn	Ser	Thr
35				40				45							
Asn	Ile	Phe	Phe	Ser	Pro	Val	Ser	Ile	Ala	Thr	Ala	Phe	Ala	Met	Leu
50		55		60											
Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Ala	Asp	Thr	His	Asp	Glu	Ile	Leu	Glu	Gly	Leu
65		70		75		80									
Asn	Phe	Asn	Leu	Thr	Glu	Ile	Pro	Glu	Ala	Gln	Ile	His	Glu	Gly	Phe
85				90				95							
Gln	Glu	Leu	Leu	Arg	Thr	Leu	Asn	Gln	Pro	Asp	Ser	Gln	Leu	Gln	Leu
100				105				110							
Thr	Thr	Gly	Asn	Gly	Leu	Phe	Leu	Ser	Glu	Gly	Leu	Lys	Leu	Val	Asp
115				120				125							
Lys	Phe	Leu	Glu	Asp	Val	Lys	Lys	Leu	Tyr	His	Ser	Glu	Ala	Phe	Thr
130				135				140							
Val	Asn	Phe	Gly	Asp	Thr	Glu	Glu	Ala	Lys	Lys	Gln	Ile	Asn	Asp	Tyr
145		150		155		160									
Val	Glu	Lys	Gly	Thr	Gln	Gly	Lys	Ile	Val	Asp	Leu	Val	Lys	Glu	Leu
165				170				175							
Asp	Arg	Asp	Thr	Val	Phe	Ala	Leu	Val	Asn	Tyr	Ile	Phe	Phe	Lys	Gly
180				185				190							
Lys	Trp	Glu	Arg	Pro	Phe	Glu	Val	Lys	Asp	Thr	Glu	Glu	Glu	Asp	Phe
195				200				205							
His	Val	Asp	Gln	Val	Thr	Thr	Val	Lys	Val	Pro	Met	Met	Lys	Arg	Leu
210		215		220											

Gly Met Phe Asn Ile Gln His Cys Lys Lys Leu Ser Ser Trp Val Leu			
225	230	235	240
Leu Met Lys Tyr Leu Gly Asn Ala Thr Ala Ile Phe Phe Leu Pro Asp			
245	250	255	
Glu Gly Lys Leu Gln His Leu Glu Asn Glu Leu Thr His Asp Ile Ile			
260	265	270	
Thr Lys Phe Leu Glu Asn Glu Asp Arg Arg Ser Ala Ser Leu His Leu			
275	280	285	
Pro Lys Leu Ser Ile Thr Gly Thr Tyr Asp Leu Lys Ser Val Leu Gly			
290	295	300	
Gln Leu Gly Ile Thr Lys Val Phe Ser Asn Gly Ala Asp Leu Ser Gly			
305	310	315	320
Val Thr Glu Glu Ala Pro Leu Lys Leu Ser Lys Ala Val His Lys Ala			
325	330	335	
Val Leu Thr Ile Asp Glu Lys Gly Thr Glu Ala Ala Gly Ala Leu Phe			
340	345	350	
Leu Glu Ala Ile Pro Leu Ser Ile Pro Pro Glu Val Lys Phe Asn Lys			
355	360	365	
Pro Phe Val Phe Leu Met Ile Glu Gln Asn Thr Lys Ser Pro Leu Phe			
370	375	380	
Met Gly Lys Val Val Asn Pro Thr Gln Lys Glu Pro Lys Ser Cys Asp			
385	390	395	400
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly			
405	410	415	
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile			
420	425	430	
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu			
435	440	445	
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His			
450	455	460	
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg			
465	470	475	480
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys			
485	490	495	
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu			
500	505	510	
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr			
515	520	525	
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu			

530	535	540
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp		
545	550	555
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val		
565	570	575
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp		
580	585	590
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His		
595	600	605
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro		
610	615	620
Gly Lys		
625		
<210> 56		
<211> 625		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> AAT和IgG-Fc融合多肽		
<400> 56		
Glu Asp Pro Gln Gly Asp Ala Ala Gln Lys Thr Asp Thr Ser His His		
1	5	10
Asp Gln Asp His Pro Thr Phe Asn Lys Ile Thr Pro Asn Leu Ala Glu		
20	25	30
Phe Ala Phe Ser Leu Tyr Arg Gln Leu Ala His Gln Ser Asn Ser Thr		
35	40	45
Asn Ile Phe Phe Ser Pro Val Ser Ile Ala Thr Ala Phe Ala Met Leu		
50	55	60
Ser Leu Gly Thr Lys Ala Asp Thr His Asp Glu Ile Leu Glu Gly Leu		
65	70	75
Asn Phe Asn Leu Thr Glu Ile Pro Glu Ala Gln Ile His Glu Gly Phe		
85	90	95
Gln Glu Leu Leu Arg Thr Leu Asn Gln Pro Asp Ser Gln Leu Gln Leu		
100	105	110
Thr Thr Gly Asn Gly Leu Phe Leu Ser Glu Gly Leu Lys Leu Val Asp		
115	120	125
Lys Phe Leu Glu Asp Val Lys Lys Leu Tyr His Ser Glu Ala Phe Thr		
130	135	140
Val Asn Phe Gly Asp Thr Glu Glu Ala Lys Lys Gln Ile Asn Asp Tyr		

145	150	155	160
Val Glu Lys Gly Thr Gln Gly Lys Ile Val Asp Leu Val Lys Glu Leu			
	165	170	175
Asp Arg Asp Thr Val Phe Ala Leu Val Asn Tyr Ile Phe Phe Lys Gly			
	180	185	190
Lys Trp Glu Arg Pro Phe Glu Val Lys Asp Thr Glu Glu Glu Asp Phe			
	195	200	205
His Val Asp Gln Val Thr Thr Val Lys Val Pro Met Met Lys Arg Leu			
	210	215	220
Gly Met Phe Asn Ile Gln His Cys Lys Lys Leu Ser Ser Trp Val Leu			
225	230	235	240
Leu Met Lys Tyr Leu Gly Asn Ala Thr Ala Ile Phe Phe Leu Pro Asp			
	245	250	255
Glu Gly Lys Leu Gln His Leu Glu Asn Glu Leu Thr His Asp Ile Ile			
	260	265	270
Thr Lys Phe Leu Glu Asn Glu Asp Arg Arg Ser Ala Ser Leu His Leu			
	275	280	285
Pro Lys Leu Ser Ile Thr Gly Thr Tyr Asp Leu Lys Ser Val Leu Gly			
	290	295	300
Gln Leu Gly Ile Thr Lys Val Phe Ser Asn Gly Ala Asp Leu Ser Gly			
305	310	315	320
Val Thr Glu Glu Ala Pro Leu Lys Leu Ser Lys Ala Val His Lys Ala			
	325	330	335
Val Leu Thr Ile Asp Glu Lys Gly Thr Glu Ala Ala Gly Ala Glu Phe			
	340	345	350
Leu Glu Ala Ile Pro Leu Ser Ile Pro Pro Glu Val Lys Phe Asn Lys			
	355	360	365
Pro Phe Val Phe Leu Met Ile Glu Gln Asn Thr Lys Ser Pro Leu Phe			
	370	375	380
Met Gly Lys Val Val Asn Pro Thr Gln Lys Gly Ser Glu Ser Lys Tyr			
385	390	395	400
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro			
	405	410	415
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Ser			
	420	425	430
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp			
	435	440	445
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn			
450	455	460	

Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val
465					470					475					480
Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu
				485					490					495	
Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys
			500					505					510		
Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr
		515					520					525			
Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr
	530					535				540					
Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu
545					550					555					560
Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu
				565					570					575	
Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys
			580					585					590		
Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Leu	His	Glu
		595					600					605			
Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly
	610						615					620			
Lys															
625															