



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113767115 B

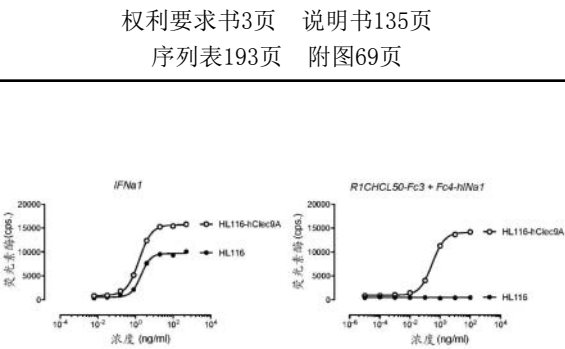
(45) 授权公告日 2025. 05. 02

(21) 申请号 202080031856.9
(22) 申请日 2020.03.27
(65) 同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 113767115 A
(43) 申请公布日 2021.12.07
(30) 优先权数据
 62/825,569 2019.03.28 US
 62/906,431 2019.09.26 US
(85) PCT国际申请进入国家阶段日
 2021.10.27
(86) PCT国际申请的申请数据
 PCT/US2020/025411 2020.03.27
(87) PCT国际申请的公布数据
 W02020/198654 EN 2020.10.01
(73) 专利权人 奥里尼斯生物科学股份有限公司
 地址 美国马萨诸塞州
 专利权人 奥里尼斯生物科学私人有限公司
(72) 发明人 N·克雷 E·德普拉 L·扎比奥
 J·塔威尼尔
(74) 专利代理机构 北京市铸成律师事务所
 11313
 专利代理师 王珺 段丹辉

(51) Int.Cl.
 C07K 19/00 (2006.01)
 C12N 15/62 (2006.01)
 A61K 39/00 (2006.01)
 A61P 35/00 (2006.01)
 A61P 35/02 (2006.01)
 A61P 31/00 (2006.01)
 A61P 37/02 (2006.01)
 A61P 9/00 (2006.01)
 A61P 17/02 (2006.01)
 A61P 9/10 (2006.01)
 A61P 25/00 (2006.01)
 A61P 3/00 (2006.01)
(56) 对比文件
 US 2014248238 A1,2014.09.04
 Franciane Paul.Ciblage de l'activité
 de l'interféron alpha : de la preuve de
 concept à l'activité biologique.URL:
 [https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-](https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01511353/document)
 01511353/document.2017,第78 页,第122 页,
 表1,图25、36、37、40、60.
 审查员 崔力方

(54) 发明名称
 治疗性干扰素 α 1 蛋白

(57) 摘要
 本发明部分地涉及包含干扰素 α 1或其变体的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物以及它们作为治疗剂的用途。



1. 一种嵌合蛋白, 所述嵌合蛋白包含:
 - (a) 变体干扰素 $\alpha 1$ (IFN $\alpha 1$), 其氨基酸序列在SEQ ID NO:1的基础上仅存在C86S; C86Y; C86S和A146G; C86S和M149V; C86Y和A146G; 或C86Y和M149V的突变, 和
 - (b) 一个或多个靶向部分, 所述靶向部分包含特异性地结合至目标抗原或受体的识别结构域;其中所述IFN $\alpha 1$ 和所述一个或多个靶向部分任选地与一个或多个接头连接。
2. 如权利要求1所述的嵌合蛋白, 其中所述IFN $\alpha 1$ 是聚乙二醇化的, 一个或多个靶向部分是聚乙二醇化的, 或者接头是聚乙二醇化的。
3. 如权利要求1所述的嵌合蛋白, 其中变体IFN $\alpha 1$ 的一个或多个突变赋予对干扰素- α/β 受体 (IFNAR) 的降低的亲和力。
4. 如权利要求3所述的嵌合蛋白, 其中所述IFN $\alpha 1$ 对IFNAR1表现出降低的亲和力。
5. 如权利要求3所述的嵌合蛋白, 其中所述IFN $\alpha 1$ 对IFNAR2表现出降低的亲和力。
6. 如权利要求3所述的嵌合蛋白, 其中一个或多个突变赋予降低的亲和力, 所述降低的亲和力能够通过连接至一个或多个靶向部分或在包含于基于Fc的嵌合蛋白复合物中后而恢复。
7. 如权利要求1所述的嵌合蛋白, 其中所述靶向部分针对肿瘤细胞。
8. 如权利要求1所述的嵌合蛋白, 其中所述靶向部分包含识别和/或结合肿瘤细胞、内皮细胞、上皮细胞、间充质细胞、肿瘤基质或基质细胞、ECM和/或免疫细胞、器官细胞和/或组织细胞上的抗原或受体的识别结构域。
9. 如权利要求8所述的嵌合蛋白, 其中所述免疫细胞选自T细胞、B细胞、树突状细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、肥大细胞、单核细胞、红细胞、骨髓细胞、骨髓来源的阻抑细胞、NKT细胞和NK细胞, 或它们的衍生物。
10. 如权利要求1所述的嵌合蛋白, 其中所述靶向部分包含识别结构域, 所述识别结构域是全长抗体或其片段、单结构域抗体、只有重链的重组抗体 (VHH)、单链抗体 (scFv)、Humabody、只有重链的鲨鱼抗体 (VNAR)、微量蛋白、darpin、抗运载蛋白、adnectin、Fv、Fab、Fab' 或F(ab')₂。
11. 如权利要求1所述的嵌合蛋白, 其中所述识别结构域: i) 是天然配体, 任选地包含F1t3L或其截短, 任选地是F1t3L的细胞外结构域, 任选地是单链F1t3L; ii) 识别CD20; iii) 识别PD-1或PD-L1; 或iv) 识别Clec9A。
12. 如权利要求1所述的嵌合蛋白, 其中所述识别结构域是单结构域抗体 (V_{HH}), 任选地是V_{HH}或人源化V_{HH}。
13. 如权利要求1所述的嵌合蛋白, 其中所述识别结构域在功能上调节目标抗原或受体。
14. 如权利要求1所述的嵌合蛋白, 其中所述识别结构域结合目标抗原或受体但不在功能上调节目标抗原或受体。
15. 如权利要求1所述的嵌合蛋白, 所述嵌合蛋白包含两个或更多个靶向部分。
16. 一种重组核酸组合物, 所述重组核酸组合物编码权利要求1-15中任一项所述的嵌合蛋白。
17. 一种宿主细胞, 所述宿主细胞包含权利要求16所述的重组核酸组合物。

18. 一种基于Fc的嵌合蛋白复合物,所述基于Fc的嵌合蛋白复合物包含:

(a) 变体干扰素 $\alpha 1$ (IFN $\alpha 1$),其氨基酸序列在SEQ ID NO:1的基础上仅存在C86S;C86Y;C86S和A146G;C86S和M149V;C86Y和A146G;或C86Y和M149V的突变,和

(b) 一个或多个靶向部分,所述靶向部分包含特异性地结合至目标抗原或受体的识别结构域;和

(c) Fc结构域。

19. 如权利要求18所述的基于Fc的嵌合蛋白复合物,其中所述IFN $\alpha 1$ 是聚乙二醇化的,所述一个或多个靶向部分是聚乙二醇化的,和/或所述Fc结构域是聚乙二醇化的。

20. 如权利要求18所述的基于Fc的嵌合蛋白复合物,其中变体IFN $\alpha 1$ 的一个或多个突变赋予对干扰素- α/β 受体 (IFNAR) 的降低的亲和力。

21. 如权利要求20所述的基于Fc的嵌合蛋白复合物,其中所述IFN $\alpha 1$ 对IFNAR1表现出降低的亲和力。

22. 如权利要求20所述的基于Fc的嵌合蛋白复合物,其中所述IFN $\alpha 1$ 对IFNAR2表现出降低的亲和力。

23. 如权利要求18所述的基于Fc的嵌合蛋白复合物,其中一个或多个突变赋予降低的亲和力,所述降低的亲和力能够通过连接至一个或多个靶向部分或在包含于所述基于Fc的嵌合蛋白复合物中后而恢复。

24. 如权利要求18所述的基于Fc的嵌合蛋白复合物,其中所述靶向部分针对肿瘤细胞。

25. 如权利要求18所述的基于Fc的嵌合蛋白复合物,其中所述靶向部分针对免疫细胞。

26. 如权利要求25所述的基于Fc的嵌合蛋白复合物,其中所述免疫细胞选自T细胞、B细胞、树突状细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、肥大细胞、单核细胞、红细胞、骨髓细胞、骨髓来源的阻抑细胞、NKT细胞和NK细胞,或它们的衍生物。

27. 如权利要求18所述的基于Fc的嵌合蛋白复合物,其中所述靶向部分包含识别结构域,所述识别结构域是单结构域抗体、只有重链的重组抗体 (VHH)、单链抗体 (scFv)、只有重链的鲨鱼抗体 (VNAR)、微量蛋白、darpin、抗运载蛋白、adnectin、Fv、Fab、Fab'或F(ab')₂。

28. 如权利要求18所述的基于Fc的嵌合蛋白复合物,其中所述识别结构域:i) 是天然配体,任选地包含Flt3L或其截短,任选地是Flt3L的细胞外结构域;ii) 识别CD20;iii) 识别PD-1或PD-L1;或iv) 识别Clec9A。

29. 如权利要求18所述的基于Fc的嵌合蛋白复合物,其中所述识别结构域是单结构域抗体 (V_{HH}),任选地是V_{HH}或人源化V_{HH}。

30. 如权利要求18所述的基于Fc的嵌合蛋白复合物,其中所述识别结构域在功能上调节目标抗原或受体。

31. 如权利要求18所述的基于Fc的嵌合蛋白复合物,其中所述识别结构域结合目标抗原或受体但不在功能上调节目标抗原或受体。

32. 如权利要求18所述的基于Fc的嵌合蛋白复合物,所述基于Fc的嵌合蛋白复合物包含两个或更多个靶向部分。

33. 一种重组核酸组合物,所述重组核酸组合物编码权利要求18-32中任一项所述的一种或多种基于Fc的嵌合蛋白复合物或其组成多肽。

34. 一种宿主细胞,所述宿主细胞包含权利要求33所述的重组核酸组合物。

35. 如权利要求18所述的基于Fc的嵌合蛋白复合物,其中所述Fc结构域来自IgG、IgA、IgD、IgM或IgE。

36. 如权利要求35所述的基于Fc的嵌合蛋白复合物,其中所述IgG选自IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。

37. 如权利要求18所述的基于Fc的嵌合蛋白复合物,其中所述Fc结构域来自人IgG、IgA、IgD、IgM或IgE。

38. 如权利要求37所述的基于Fc的嵌合蛋白复合物,其中所述人IgG选自人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。

39. 如权利要求18所述的基于Fc的嵌合蛋白复合物,其中所述Fc链配对通过离子配对和/或旋钮入孔洞配对来促进。

40. 如权利要求18所述的基于Fc的嵌合蛋白复合物,其中所述基于Fc的嵌合蛋白复合物是异源二聚体,并且具有如关于任何靶向部分和信号传导剂相对于彼此,或任何靶向部分相对于彼此,或任何信号传导剂相对于彼此的反式取向/构型。

41. 如权利要求18所述的基于Fc的嵌合蛋白复合物,其中所述基于Fc的嵌合蛋白复合物是异源二聚体,并且具有如关于任何靶向部分和信号传导剂相对于彼此,或任何靶向部分相对于彼此,或任何信号传导剂相对于彼此的顺式取向。

42. 如权利要求18所述的基于Fc的嵌合蛋白复合物,其中所述Fc结构域在人IgG1中具有选自由根据EU编号的L234A、L235A和K322Q组成的组的取代。

43. 如权利要求18所述的基于Fc的嵌合蛋白复合物,其中所述Fc结构域是人IgG1,并且含有选自由根据EU编号的L234、L235、K322、D265、P329和P331组成的组的一个或多个突变。

44. 如权利要求18所述的基于Fc的嵌合蛋白复合物,其中所述基于Fc的嵌合蛋白复合物由多肽组成,所述多肽由SEQ ID NO:290、291、293-303中的任一者的氨基酸序列组成。

45. 如权利要求44所述的基于Fc的嵌合蛋白复合物,其中所述基于Fc的嵌合蛋白复合物由SEQ ID NO:290的第一氨基酸序列和SEQ ID NO:291的第二氨基酸序列组成。

46. 如权利要求44所述的基于Fc的嵌合蛋白复合物,其中所述基于Fc的嵌合蛋白复合物由SEQ ID NO:293的第一氨基酸序列和SEQ ID NO:294、295、296、297、298或299中的任一者的第二氨基酸序列组成。

47. 如权利要求44所述的基于Fc的嵌合蛋白复合物,其中所述基于Fc的嵌合蛋白复合物由SEQ ID NO:300、301、302、303、303中的任一者的第一氨基酸序列和SEQ ID NO:294的第二氨基酸序列组成。

治疗性干扰素 α 1蛋白

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2019年9月26日提交的美国临时专利申请号62/906,431和2019年3月28日提交的美国临时专利申请号62/825,569的权益和优先权,所述申请的内容特此以引用方式整体并入。

技术领域

[0003] 本发明部分地涉及包含干扰素 α 1 (IFN α 1) 或其变体的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物(包括基于Fc的嵌合蛋白复合物)以及它们作为治疗剂的用途。

[0004] 序列表

[0005] 与本文一起以电子方式提交的文本文件的内容以引用方式整体并入本文。序列表的计算机可读格式副本(文件名:ORN-057PC_Sequence_Listing_ST25,记录日期:2020年3月26日;文件大小:385,024字节)。

背景技术

[0006] I型干扰素 (IFN) 形成在免疫应答和其他生物过程中起主要作用的多功能细胞因子家族。人I型IFN包括13种不同的非等位 α 亚型、一种 β 亚型和一种 ω 亚型。I型干扰素似乎都结合由IFNAR1和IFNAR2亚单位组成的共同受体,I型干扰素- α/β 受体 (IFNAR), 尽管程度不同。在结合I型IFN后, IFNAR激活JAK-STAT信号传导途径以引发多种生物效应。IFN亚型的不同活性已有所报道,因此,在临床上不同地用于治疗各种疾病和病症,包括例如病毒性肝炎 (IFN- α 2)、多发性硬化和癌症疗法 (例如IFN- β 或IFN α 2)。IFN-IFNAR配体-受体复合物的组装启动了若干信号转导途径的激活,这些途径根据细胞类型、与IFNAR接合的IFN亚型以及受体激活相关信号的类型 (幅度、持续时间等) 改变细胞分化和/或功能。虽然I型干扰素共享接合IFNAR的特性,但它们可以在不同程度上发挥这种作用,因此也可以具有非冗余功能。这些至少部分地与它们在接合IFNAR后所引发的信号反应的类型和质量的差异有关。这与各种I型IFN反应,诸如免疫刺激效应、抗增殖效应、抗病毒效应和其他生物效应有关。IFN α 2是最有效的IFNAR结合配体和IFNAR信号传导激活剂之一。已经报道了在产生用于潜在治疗用途的甚至更有效的IFNAR结合剂方面的各种努力。

[0007] 与其他I型IFN相比,干扰素 α 1 (IFN α 1) 是I型干扰素家族的成员,其特征在于对IFNAR2受体的亲和力显著降低 (与IFN- α 2相比,对IFNAR2的结合亲和力低20倍;Jaks等人 J.Mol.Biol.2007;366:525-534)。它被认为是I型IFN家族中最弱的、天然存在的结合IFNAR的人I型IFN配体和IFNAR信号传导激活剂 (Moll等人, Cytokine 2011;53:52-59)。这些特征,以及其他因素,导致长期以来人们对IFN α 1作为潜在治疗剂缺乏普遍兴趣和追求。I型干扰素在临床实践中的功效受到无效给药的限制,因为存在显著的全身毒性和副作用,包括流感样综合征、抑郁、肝毒性、自身免疫性疾病、甲状腺功能障碍和体重减轻。因此,将IFN活性仅定位并定向于理应用IFN治疗的细胞群 (例如受感染的器官或肿瘤块) 或被IFN激活的细胞群 (例如免疫细胞亚群) 可能是非常值得的。

[0008] 因此,仍然需要具有改进的药代动力学和治疗特性以及最小程度的毒性特征的安全有效的基于IFN α 1的治疗剂。

发明内容

[0009] 因此,在一些方面,本发明涉及包含野生型IFN α 1或其变体作为信号传导剂的嵌合蛋白和嵌合蛋白复合物,包括基于Fc的嵌合蛋白复合物。如本文所使用,术语变体包括IFN α 1突变体。在一个实施方案中,所述IFN α 1包含氨基酸序列SEQ ID NO:1或其变体。

[0010] 本公开部分地涉及以下发现:与野生型IFN α 1相比,包含野生型IFN α 1及其变体的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物表现出显著降低的IFNAR激活信号传导活性。然而,当经由靶向部分定向至靶细胞时,该降低的IFNAR激活信号传导活性可以在所述靶细胞处诱导和/或恢复。令人惊讶的是,通过包含IFN α 1或其变体的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物的靶向而实现的在靶细胞处诱导的IFN α 1活性可能与在所述靶细胞处野生型IFN α 1的活性相似或者更高。此外,同样令人惊讶的是,包含IFN α 1或其变体的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物的靶向IFN α 1活性可能与野生型IFN α 2的活性相似或甚至更高,野生型IFN α 2是最有效的天然I型IFN之一(例如,效力比野生型IFN α 1强约10-100倍,例如,取决于细胞类型)。重要的是,本文所描述的包含IFN α 1的IFN α 1嵌合蛋白和嵌合蛋白复合物对靶细胞相对于对非靶细胞表现出显著的且令人惊讶的选择性,并且显著超过例如用一种或多种靶向野生型IFN α 2嵌合蛋白实现的选择性。概括地说,使用本文所描述的IFN α 1组合物及其变体可以实现高效和高度细胞靶标选择性IFNAR信号传导激活的独特组合。因此,在各个实施方案中,本发明涉及具有高治疗指数以及优异药物特性的靶标选择性IFNAR激活剂,其用于治疗各种疾病,包括癌症、感染性疾病和自身免疫性疾病。

[0011] 在一些实施方案中,将野生型IFN α 1并入嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物,诸如例如通过基因融合或连接(例如形成复合物),降低了IFN α 1的生物活性(有时称为“融合致减弱”)。举例来说,与野生型IFN α 1干扰素相比,并入嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物的野生型IFN α 1可能对治疗受体具有降低的亲力和/或活性。在一个实施方案中,所述治疗受体是由IFNAR1和IFNAR2亚单位组成的干扰素- α/β 受体(IFNAR)。在一些实施方案中,野生型IFN α 1对治疗受体(例如IFNAR)的亲力和/或活性的损失可以通过将包含IFN α 1的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物经由靶向部分定向或靶向至靶细胞来诱导和恢复。在一些实施方案中,靶细胞处IFN α 1介导的IFNAR激活的诱导和恢复可以达到与用野生型(非嵌合)IFN α 1实现的IFNAR激活相似或更高的水平。在一些实施方案中,IFN α 1是包含一个或多个突变的变体,所述一个或多个突变减少不希望的二硫键配对以改善嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物的产物均质性和药物特性,同时维持或避免在嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物的情形下经修饰的IFN α 1与野生型IFN α 1相比IFNAR激活的显著损失,包括维持或避免当经由靶向部分定向或靶向至靶细胞时经修饰的IFN α 1的IFNAR激活的恢复和诱导的显著损失。

[0012] 在一些实施方案中,所述IFN α 1是经修饰的,即,是变体并且在IFN α 1中包含一个或多个突变。在一些实施方案中,所述一个或多个突变降低IFN α 1的生物活性(有时称为“突变致减弱”)。举例来说,所述一个或多个突变可以降低IFN α 1干扰素对治疗受体的亲力和/或活性。在一个实施方案中,所述治疗受体是由IFNAR1和IFNAR2亚单位组成的干扰素- α/β 受体(IFNAR)。在一个实施方案中,所述经修饰的IFN α 1包含一个或多个降低其对IFNAR1的

亲和力和/或活性的突变。在另一个实施方案中,所述经修饰的IFN α 1包含一个或多个降低其对IFNAR2的亲和力和/或活性的突变。在一个实施方案中,所述经修饰的IFN α 1包含一个或多个降低其对IFNAR1的亲和力和/或活性的突变,并且包含一个或多个降低其对IFNAR2的亲和力和/或活性的突变。在一些实施方案中,所述经修饰的IFN α 1对治疗受体(例如IFNAR1、IFNAR2和/或IFNAR)的亲和力和/或活性的损失(“突变致减弱”)可以通过将包含经修饰的IFN α 1的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物经由靶向部分定向或靶向至靶细胞来诱导和恢复。在一些实施方案中,包含一个或多个降低其对IFNAR1、IFNAR2和/或IFNAR的亲和力和/或活性的突变的经修饰的IFN α 1变体(“突变致减弱”)还包含一个或多个突变,所述一个或多个突变减少不希望的二硫键配对以改善嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物的产物均质性和药物特性,同时维持或避免当经由靶向部分定向/靶向至靶细胞时经修饰的IFN α 1的IFNAR激活的诱导和/或恢复的显著损失(“突变致减弱”)。

[0013] 在一些实施方案中,所述嵌合蛋白和嵌合蛋白复合物(包括基于Fc的嵌合蛋白复合物)包含一个或多个另外的信号传导剂,例如但不限于可以经过修饰的干扰素、白介素和肿瘤坏死因子。在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白和嵌合蛋白复合物(包括基于Fc的嵌合蛋白复合物)与非靶向和/或未经修饰的IFN α 1或未经修饰的野生型IFN- α (诸如IFN- α 2a或IFN- α 2b)相比提供提高的安全性和/或治疗活性和/或药代动力学特征(例如,增加的血清半衰期)。

[0014] 在各个实施方案中,所述嵌合蛋白和嵌合蛋白复合物(包括基于Fc的嵌合蛋白复合物)包含一个或多个靶向部分,所述一个或多个靶向部分具有特异性地结合至目标靶标(例如抗原、受体)的识别结构域(例如抗原识别结构域,包括但不限于各种抗体形式,包括单结构域抗体)。在各个实施方案中,所述靶向部分具有特异性地结合至目标靶标(例如抗原、受体)的识别结构域,所述靶标包括可见于一种或多种免疫细胞上的靶标,所述免疫细胞可以包括但不限于T细胞、细胞毒性T淋巴细胞、T辅助细胞、T调控细胞(Treg)、自然杀伤(NK)细胞、自然杀伤T(NKT)细胞、抗肿瘤和肿瘤巨噬细胞(例如M1和M2巨噬细胞)、B细胞、B调控(Breg)细胞、中性粒细胞、单核细胞、骨髓来源的细胞和树突状细胞。在各个实施方案中,所述靶向部分具有特异性地结合至目标靶标(例如抗原、受体)的识别结构域,所述靶标包括可见于一种或多种肿瘤细胞、内皮细胞、上皮细胞、间充质细胞、特定器官和/或组织特有的和/或独特的基质细胞或其他细胞类型,包括与疾病特别相关的细胞上的靶标。在一些实施方案中,所述识别结构域特异性地结合至目标靶标(例如抗原、受体)并且有效地募集一种或多种免疫细胞。在一些实施方案中,所述目标靶标(例如抗原、受体)可见于一种或多种肿瘤细胞上。在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白、嵌合蛋白复合物(包括基于Fc的嵌合蛋白复合物)可以将免疫细胞,例如可以杀死和/或阻抑肿瘤细胞或者调节其他免疫细胞的免疫细胞募集至作用位点(作为非限制性实例,诸如肿瘤微环境)。在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白、嵌合蛋白复合物(包括基于Fc的嵌合蛋白复合物)可以在作用位点调节免疫细胞,或者将免疫细胞募集至与自身免疫性疾病、炎性疾病、感染、代谢性疾病和/或心血管病疾病相关的作用位点(作为非限制性实例,诸如疾病微环境)。在一些实施方案中,所述识别结构域特异性地结合至目标靶标(例如抗原、受体),所述靶标是非细胞结构的一部分。

[0015] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白和嵌合蛋白复合物(包括基于Fc的嵌合蛋白复合物)可用于治疗各种疾病或病症,诸如癌症、感染、免疫病症、自身免疫性疾病、心血

管疾病、创伤愈合、缺血相关疾病、神经退行性疾病、代谢性疾病以及许多其他疾病和病症，并且本发明涵盖各种治疗方法。

附图说明

[0016] 图1A-图1F、图2A-图2H、图3A-图3H、图4A-图4D、图5A-图5F、图6A-图6J、图7A-图7D、图8A-图8F、图9A-图9J、图10A-图10F、图11A-图11L、图12A-图12L、图13A-图13F、图14A-图14L、图15A-图15L、图16A-图16J、图17A-图17J、图18A-图18F和图19A-图19F示出了本发明的基于Fc的嵌合蛋白复合物的各个非限制性说明性示意图。在多个实施方案中，每个示意图是本发明的组合物。在图中适用的地方，“TM”是指如本文所描述的“靶向部分”，“SA”是指如本文所描述的“信号传导剂”，是如本文所描述的任选的“接头”，两个长平行矩形是如本文所描述的人Fc结构域，例如来自IgG1、来自IgG2或来自IgG4，且任选地具有同样如本文所描述的效应子敲除和/或稳定化突变，并且所述两个长平行矩形(其中一个具有突出部，另一个具有低凹部)是如本文所描述的人Fc结构域，例如来自IgG1、来自IgG2或来自IgG4，具有如本文所描述的旋钮入孔洞和/或离子对(又名带电对、离子键或带电残基对)突变，并且任选地具有同样如本文所描述的效应子敲除和/或稳定化突变。

[0017] 图1A-图1F示出了说明性同源二聚体2链复合物。这些图示出了同源二聚体2链复合物的说明性构型。

[0018] 图2A-图2H示出了说明性同源二聚体2链复合物，其具有两个靶向部分(TM)(如本文所描述的，在一些实施方案中可以存在更多的靶向部分)。在多个实施方案中，TM1和TM2的位置是可互换的。在多个实施方案中，框中所示的构建体(即图2G和图2H)在TM1与TM2之间或在TM1与Fc之间具有信号传导剂(SA)。

[0019] 图3A-图3H示出了说明性同源二聚体2链复合物，其具有两个信号传导剂(如本文所描述的，在一些实施方案中可以存在更多的信号传导剂)。在多个实施方案中，SA1和SA2的位置是可互换的。在多个实施方案中，框中所示的构建体(即图3G和图3H)在SA1与SA2之间具有TM，或者在N端或C端处具有TM。

[0020] 图4A-图4D示出了说明性异源二聚体2链复合物，其具有分裂TM链和SA链，即TM在Fc的旋钮链上，而SA在Fc的孔洞链上。

[0021] 图5A-图5F示出了说明性异源二聚体2链复合物，其具有分裂TM链和SA链，即两个TM都在Fc的旋钮链上，而SA在Fc的孔洞链上，具有两个靶向部分(如本文所描述的，在一些实施方案中可以存在更多的靶向部分)。在多个实施方案中，TM1和TM2的位置是可互换的。在一些实施方案中，TM1和TM2可以是相同的。

[0022] 图6A-图6J示出了说明性异源二聚体2链复合物，其具有分裂TM链和SA链，即TM在Fc的旋钮链上，而SA在Fc的孔洞链上，具有两个信号传导剂(如本文所描述的，在一些实施方案中可以存在更多的信号传导剂)。在这些取向和/或构型中，一个SA在旋钮链上，一个SA在孔洞链上。在多个实施方案中，SA1和SA2的位置是可互换的。

[0023] 图7A-图7D示出了说明性异源二聚体2链复合物，其具有分裂TM链和SA链，即SA在Fc的旋钮链上，而TM在Fc的孔洞链上。

[0024] 图8A-图8F示出了说明性异源二聚体2链复合物，其具有分裂TM链和SA链，即SA在

Fc的旋钮链上,而两个TM都在Fc的孔洞链上,具有两个靶向部分(如本文所描述的,在一些实施方案中可以存在更多的靶向部分)。在多个实施方案中,TM1和TM2的位置是可互换的。在一些实施方案中,TM1和TM2可以是相同的。

[0025] 图9A-图9J示出了说明性异源二聚体2链复合物,其具有分裂TM链和SA链,即SA在Fc的旋钮链上,而TM在Fc的孔洞链上,具有两个信号传导剂(如本文所描述的,在一些实施方案中可以存在更多的信号传导剂)。在这些取向和/或构型中,一个SA在旋钮链上,一个SA在孔洞链上。在多个实施方案中,SA1和SA2的位置是可互换的。

[0026] 图10A-图10F示出了说明性异源二聚体2链复合物,其中TM和SA在同一链上,即SA和TM均在Fc的旋钮链上。

[0027] 图11A-图11L示出了说明性异源二聚体2链复合物,其中TM和SA在同一链上,即SA和TM均在Fc的旋钮链上,具有两个靶向部分(如本文所描述的,在一些实施方案中可以存在更多的靶向部分)。在多个实施方案中,TM1和TM2的位置是可互换的。在一些实施方案中,TM1和TM2可以是相同的。

[0028] 图12A-图12L示出了说明性异源二聚体2链复合物,其中TM和SA在同一链上,即SA和TM均在Fc的旋钮链上,具有两个信号传导剂(如本文所描述的,在一些实施方案中可以存在更多的信号传导剂)。在多个实施方案中,SA1和SA2的位置是可互换的。

[0029] 图13A-图13F示出了说明性异源二聚体2链复合物,其中TM和SA在同一链上,即SA和TM均在Fc的孔洞链上。

[0030] 图14A-图14L示出了说明性异源二聚体2链复合物,其中TM和SA在同一链上,即SA和TM均在Fc的孔洞链上,具有两个靶向部分(如本文所描述的,在一些实施方案中存在更多的靶向部分)。在多个实施方案中,TM1和TM2的位置是可互换的。在多个实施方案中,TM1和TM2可以是相同的。

[0031] 图15A-图15L示出了说明性异源二聚体2链复合物,其中TM和SA在同一链上,即SA和TM均在Fc的孔洞链上,具有两个信号传导剂(如本文所描述的,在一些实施方案中可以存在更多的信号传导剂)。在多个实施方案中,SA1和SA2的位置是可互换的。

[0032] 图16A-图16J示出了说明性异源二聚体2链复合物,其具有两个靶向部分(TM)(如本文所描述的,在一些实施方案中可以存在更多的靶向部分),并且其中SA在旋钮Fc上并且TM在每个链上。在多个实施方案中,TM1和TM2可以是相同的。

[0033] 图17A-图17J示出了说明性异源二聚体2链复合物,其具有两个靶向部分(TM)(如本文所描述的,在一些实施方案中可以存在更多的靶向部分),并且其中SA在孔洞Fc上并且TM在每个链上。在多个实施方案中,TM1和TM2可以是相同的。

[0034] 图18A-图18F示出了说明性异源二聚体2链复合物,其具有两个信号传导剂(如本文所描述的,在一些实施方案中可以存在更多的信号传导剂)并且具有分裂SA链和TM链:SA在旋钮上并且TM在孔洞Fc上。

[0035] 图19A-图19F示出了说明性异源二聚体2链复合物,其具有两个信号传导剂(如本文所描述的,在一些实施方案中可以存在更多的信号传导剂)并且具有分裂SA链和TM链:TM在旋钮上并且SA在孔洞Fc上。

[0036] 图20示出了IFN α 1和Clec9A VHH Fc ActaFeron (AFN)对HL116和HL116-hClec9A细胞的生物活性。用连续稀释的Fc AFN将亲本HL116或衍生的HL116-hClec9A细胞刺激6小时。

绘制三次测量的平均荧光素酶值($\pm$ STDEV)。

[0037] 图21A-图21D示出了靶向后外周血单核细胞(PBMC)中的IFN α 1(在本文中也表示为IFN α 1)和IFN- α 2(在本文中也表示为IFN α 2)信号传导。对来自健康供体血沉棕黄层的PBMC进行CD20染色,随后用连续稀释的以下各物刺激15分钟:IFN α 2(即没有靶向部分)、CD20VHH-IFN α 2(针对CD20的VHH靶向部分和野生型IFN α 2的嵌合体)、IFN α 1(即没有靶向部分),或CD20 VHH-IFN α 1(针对CD20的VHH靶向部分和野生型IFN α 1的嵌合体)。在FACS中定量STAT1磷酸化并针对CD20阳性和CD20阴性PBMC进行绘制。IFN- α 2的数据示于图21A中,CD20 VHH-IFN α 2的数据示于图21B中,IFN α 1的数据示于图21C中并且CD20 VHH-IFN α 1的数据示于图21D中。

[0038] 图22A-图22D示出了靶向后HL116和HL116-hCD20细胞中的IFN α 1和IFN- α 2信号传导。将亲本HL116或衍生的HL116-huCD20细胞用连续稀释的以下各物刺激6小时:IFN α 2(即没有靶向部分)、CD20 VHH-IFN α 2(针对CD20的VHH靶向部分和野生型IFN α 2的嵌合体)、IFN α 1(即没有靶向部分),或CD20 VHH-IFN α 1。绘制三次测量的平均荧光素酶值($\pm$ STDEV)。IFN- α 2的数据示于图22A中,CD20VHH-IFN α 2的数据示于图22B中,IFN α 1的数据示于图22C中并且CD20 VHH-IFN α 1的数据示于图22D中。

[0039] 图23示出了用缓冲液或F1t3L-IFN α 1治疗后的人源化小鼠中的肿瘤生长曲线。绘制了每个时间点时间的5或6只动物的平均值(mm^3)($\pm$ SEM)。

[0040] 图24A-图24G示出了IFN α 1AFN对HL116报告基因的生物活性。用连续稀释的野生型IFN α 2或IFN α 1 AFN将HL116或HL116-Clec9A细胞刺激6小时。绘制了平均荧光素酶活性($\pm$ STDEV)。

[0041] 图25A-图25E示出了基于IFN α 2或IFN α 1的AFN在Clec9A $^-$ /CD141 $^-$ 和Clec9A $^+$ /CD141 $^+$ PBMC中的pSTAT1活性。

[0042] 图26A-图26B示出了靶向PD-L1的IFN α 1(图26A)和IFN α 2(图26B)AFN对HL116报告基因的生物活性。用连续稀释的野生型IFN α 2或IFN α 1AFN将HL116细胞刺激6小时。绘制了平均荧光素酶活性($\pm$ STDEV)。

具体实施方式

[0043] 本发明部分地基于以下发现:包含IFN α 1的靶向嵌合蛋白和嵌合蛋白复合物,诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物,表现出明显优于非融合、野生型IFN α 1的活性和/或靶标选择性,并表现出有益的治疗和药物特性和减少的副作用。举例来说,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有高度靶向选择性,能够条件性和/或调控性调节IFNAR1/2受体信号传导,并且具有高活性和/或长效活性和/或长效作用,同时表现出最小的脱靶效应且引起最小的副作用。

[0044] 本发明还提供了包含所述嵌合蛋白、嵌合蛋白复合物(包括基于Fc的嵌合蛋白复合物)的药物组合物和/或编码所述嵌合蛋白和嵌合蛋白复合物(包括基于Fc的嵌合蛋白复合物)的核酸。本发明还包括包含编码所述嵌合蛋白和嵌合蛋白复合物(包括基于Fc的嵌合蛋白复合物)的所述核酸的宿主细胞。本发明还包括如本文所描述的嵌合蛋白、嵌合蛋白复合物(包括基于Fc的嵌合蛋白复合物)、编码嵌合蛋白和嵌合蛋白复合物(包括基于Fc的嵌合蛋白复合物)的核酸、药物组合物和/或宿主细胞用于治疗各种疾病的用途。

[0045] 干扰素- α 1或其变体

[0046] 在一方面,本发明提供了一种包含工程化干扰素的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物,诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物。在一方面,本发明提供了一种包含野生型IFN α 1的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物,诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物。在各个实施方案中,所述野生型IFN α 1包含以下氨基酸序列:

[0047] CDLPETHSLDNRRTLMLLAQMSRISPSSCLMDRHDFGFPQEEFDGNQFQKAPAIISVLHELIQQIFNLFTTKDSSAAWDEDLLDKFCTELYQQLNDLEACVMQEERVGETPLMNADSI LAVKKYFRITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSLSLSTNLQERLRRKE (SEQ ID NO:1)。

[0048] 在各个实施方案中,本发明提供了一种包含与一个或多个靶向部分融合的野生型IFN α 1的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物,诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物。在一些实施方案中,将野生型IFN α 1并入嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物,诸如例如通过基因融合或连接,降低了IFN α 1的生物活性(“融合IFN α 1致减弱”)。举例来说,与野生型IFN- α 1干扰素相比,并入嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物的野生型IFN α 1可能对治疗受体具有降低的亲和力和/或活性。在一个实施方案中,所述治疗受体是由IFNAR1和IFNAR2亚单位组成的干扰素- α/β 受体(IFNAR)。在一些实施方案中,野生型IFN α 1对治疗受体(例如IFNAR)的亲和力和/或活性的损失可以通过将包含IFN α 1的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物经由靶向部分定向或靶向至靶细胞来诱导和恢复。在一些实施方案中,靶细胞处IFN α 1介导的IFNAR激活的诱导和恢复可以达到与用野生型(非嵌合)IFN α 1实现的IFNAR激活相似或更高的水平。在一些实施方案中,IFN α 1是包含一个或多个突变的变体,所述一个或多个突变减少不希望的二硫键配对以改善嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物的产物均质性和药物特性,同时维持或避免在嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物的情形下经修饰的IFN α 1与野生型IFN α 1相比IFNAR激活的显著损失,包括维持或避免当经由靶向部分定向或靶向至靶细胞时经修饰的IFN α 1的IFNAR激活的恢复和诱导的显著损失。在一些实施方案中,IFN α 1是包含一个或多个减少不希望的二硫键配对的突变,其中所述一个或多个突变例如位于SEQ ID NO:1的氨基酸位置C1、C29、C86、C99或C139。在一些实施方案中,位置C86处的突变可以是例如C86S或C86A或C86Y。IFN α 1的这些C86突变体被称为基于还原半胱氨酸的聚集突变体。在一些实施方案中,相对于SEQ ID NO:1,IFN α 1变体包括位置C1、C86和C99处的突变。在多个实施方案中,C1、C86和C99中的任一者被删除或取代。

[0049] 在一些实施方案中,IFN- α 1是经修饰的,即,是变体并且在IFN α 1中包含一个或多个突变。在一些实施方案中,所述一个或多个突变降低IFN- α 1的生物活性(“突变致减弱”)。举例来说,所述一个或多个突变可以降低IFN- α 1干扰素对治疗受体的亲和力和/或活性。在一个实施方案中,所述治疗受体是由IFNAR1和IFNAR2亚单位组成的干扰素- α/β 受体(IFNAR)。在一个实施方案中,所述经修饰的IFN- α 1包含一个或多个降低其对IFNAR1的亲和力和/或活性的突变。在另一个实施方案中,所述经修饰的IFN- α 1包含一个或多个降低其对IFNAR2的亲和力和/或活性的突变。在一个实施方案中,所述经修饰的IFN- α 1包含一个或多个降低其对IFNAR1的亲和力和/或活性的突变,并且包含一个或多个降低其对IFNAR2的亲和力和/或活性的突变。在一些实施方案中,所述经修饰的IFN α 1对治疗受体(例如IFNAR1、IFNAR2和/或IFNAR)的亲和力和/或活性的损失(“突变致减弱”)可以通过将包含所述经修饰的IFN α 1的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物经由靶向部分定向或靶向至靶细胞来诱导和恢复,在一些实施方案中,包含一个或多个降低其对IFNAR1、IFNAR2和/或IFNAR的亲和力和/

或活性的突变的经修饰的IFN α 1变体(“突变致减弱”)还包含一个或多个突变,所述一个或多个突变减少不希望的二硫键配对以改善嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物的产物均质性和药物特性,同时维持或避免当经由靶向部分定向或靶向至靶细胞时经修饰的IFN α 1的IFNAR激活的诱导和/或恢复的显著损失(“突变致减弱”)。在一些实施方案中,IFN α 1是包含一个或多个突变的变体,所述一个或多个突变减少不希望的二硫键配对以改善嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物的产物均质性和药物特性,同时维持或避免在嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物的情形下经修饰的IFN α 1与野生型IFN α 1相比IFNAR激活的显著损失,包括维持或避免当经由靶向部分定向或靶向至靶细胞时经修饰的IFN α 1的IFNAR激活的恢复和诱导的显著损失。在一些实施方案中,IFN α 1是包含一个或多个减少不希望的二硫键配对的突变,其中所述一个或多个突变例如位于SEQ ID NO:1的氨基酸位置C1、C29、C86、C99或C139。在一些实施方案中,位置C86处的突变可以是例如C86S或C86A或C86Y。IFN α 1的这些C86突变体被称为基于还原半胱氨酸的聚集突变体。在一些实施方案中,相对于SEQ ID NO:1,IFN α 1变体包括位置C1、C86和C99处的突变。

[0050] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物包含IFN α 1的经修饰型式,即IFN α 1变体(包括IFN α 1突变体)作为信号传导剂。在各个实施方案中,所述IFN α 1变体涵盖所述干扰素的突变体、功能性衍生物、类似物、前体、同种型、剪接变体或片段。

[0051] 另外的IFN α 1变体序列在本领域中是已知的。在各个实施方案中,所述经修饰的IFN α 1包含与IFN α 1干扰素变体的任何已知氨基酸序列具有至少约60%、或至少约61%、或至少约62%、或至少约63%、或至少约64%、或至少约65%、或至少约66%、或至少约67%、或至少约68%、或至少约69%、或至少约70%、或至少约71%、或至少约72%、或至少约73%、或至少约74%、或至少约75%、或至少约76%、或至少约77%、或至少约78%、或至少约79%、或至少约80%、或至少约81%、或至少约82%、或至少约83%、或至少约84%、或至少约85%、或至少约86%、或至少约87%、或至少约88%、或至少约89%、或至少约90%、或至少约91%、或至少约92%、或至少约93%、或至少约94%、或至少约95%、或至少约96%、或至少约97%、或至少约98%、或至少约99%序列同一性(例如约60%、或约61%、或约62%、或约63%、或约64%、或约65%、或约66%、或约67%、或约68%、或约69%、或约70%、或约71%、或约72%、或约73%、或约74%、或约75%、或约76%、或约77%、或约78%、或约79%、或约80%、或约81%、或约82%、或约83%、或约84%、或约85%、或约86%、或约87%、或约88%、或约89%、或约90%、或约91%、或约92%、或约93%、或约94%、或约95%、或约96%、或约97%、或约98%、或约99%序列同一性)的氨基酸序列。

[0052] 在一些实施方案中,所述IFN α 1变体包含与本文所公开的任何IFN α 1或IFN α 1变体例如SEQ ID NO:1具有至少约60%、或至少约61%、或至少约62%、或至少约63%、或至少约64%、或至少约65%、或至少约66%、或至少约67%、或至少约68%、或至少约69%、或至少约70%、或至少约71%、或至少约72%、或至少约73%、或至少约74%、或至少约75%、或至少约76%、或至少约77%、或至少约78%、或至少约79%、或至少约80%、或至少约81%、或至少约82%、或至少约83%、或至少约84%、或至少约85%、或至少约86%、或至少约87%、或至少约88%、或至少约89%、或至少约90%、或至少约91%、或至少约92%、或至少约93%、或至少约94%、或至少约95%、或至少约96%、或至少约97%、或至少约98%、或至少

约99%同一性(例如约60%、或约61%、或约62%、或约63%、或约64%、或约65%、或约66%、或约67%、或约68%、或约69%、或约70%、或约71%、或约72%、或约73%、或约74%、或约75%、或约76%、或约77%、或约78%、或约79%、或约80%、或约81%、或约82%、或约83%、或约84%、或约85%、或约86%、或约87%、或约88%、或约89%、或约90%、或约91%、或约92%、或约93%、或约94%、或约95%、或约96%、或约97%、或约98%、或约99%序列同一性)的氨基酸序列。

[0053] 在各个实施方案中,所述IFN α 1变体包含具有一个或多个氨基酸突变的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述一个或多个氨基酸突变可以独立地选自取代、插入、缺失和截短。

[0054] 在一些实施方案中,所述氨基酸突变是氨基酸取代,并且可以包括保守和/或非保守取代。

[0055] 可以例如基于在所涉及的氨基酸残基的极性、电荷、大小、溶解性、疏水性、亲水性和/或两亲特性方面的相似性进行“保守取代”。20种天然存在的氨基酸可以分组至以下六个标准氨基酸组中:(1)疏水性:Met、Ala、Val、Leu、Ile;(2)中性亲水性:Cys、Ser、Thr、Asn、Gln;(3)酸性:Asp、Glu;(4)碱性:His、Lys、Arg;(5)影响链取向的残基:Gly、Pro;以及(6)芳香族:Trp、Tyr、Phe。

[0056] 如本文所使用,“保守取代”定义为以上所示的六个标准氨基酸组中的同一组内所列出的一个氨基酸交换为另一个氨基酸。举例来说,Asp交换为Glu使得经如此修饰的多肽中保留一个负电荷。另外,基于甘氨酸和脯氨酸能够破坏 α 螺旋,它们可以彼此取代。

[0057] 如本文所使用,“非保守取代”定义为以上所示的六个标准氨基酸组(1)至(6)中的不同组中所列出的一个氨基酸交换为另一个氨基酸。

[0058] 在各个实施方案中,所述取代还可以包括非经典氨基酸(总体上例如硒代半胱氨酸、吡咯赖氨酸、N-甲酰基甲硫氨酸 β -丙氨酸、GABA和 δ -氨基乙酰丙酸、4-氨基苯甲酸(PABA)、普通氨基酸的D-异构体、2,4-二氨基丁酸、 α -氨基异丁酸、4-氨基丁酸、Abu、2-氨基丁酸、 γ -Abu、 ϵ -Ahx、6-氨基己酸、Aib、2-氨基异丁酸、3-氨基丙酸、鸟氨酸、正亮氨酸、正缬氨酸、羟基脯氨酸、肌氨酸、瓜氨酸、高瓜氨酸、磺基丙氨酸、叔丁基甘氨酸、叔丁基丙氨酸、苯基甘氨酸、环己基丙氨酸、 β -丙氨酸、氟代氨基酸、设计师氨基酸诸如 β 甲基氨基酸、 $\text{C}\alpha$ -甲基氨基酸、 $\text{N}\alpha$ -甲基氨基酸和氨基酸类似物)。

[0059] 在各个实施方案中,所述IFN α 1经过修饰以具有一个或多个突变。在一些实施方案中,所述突变允许所述IFN α 1变体相对于所述IFN α 1(例如,具有氨基酸序列SEQ ID NO:1的IFN α 1)的未突变(例如野生型)形式具有一种或多种减弱的活性,诸如降低的结合亲和力、降低的内源活性和降低的特异性生物活性中的一者或多者。举例来说,相对于所述IFN α 1的未突变(例如野生型)形式,所述一种或多种减弱的活性,诸如降低的结合亲和力、降低的内源活性和降低的特异性生物活性可以处在治疗受体诸如IFNAR处。结果,在各个实施方案中,所述突变允许所述IFN α 1变体相对于所述IFN α 1的未突变(例如野生型)形式具有降低的全身毒性、减少的副作用和减少的脱靶效应。

[0060] 在各个实施方案中,所述IFN α 1经过修饰以具有降低其对治疗受体诸如IFNAR的结合亲和力或活性的突变。在一些实施方案中,所述IFN α 1提供的活性是在所述治疗受体处的激动作用(例如,激活治疗部位的细胞效应)。例如,所述IFN α 1可以激活治疗受体。在此类实

施方案中,所述突变使得所述IFN α 1变体在所述治疗受体处的激活活性被降低。

[0061] 在一些实施方案中,所述经修饰的IFN α 1对治疗受体的降低的亲合力或活性可通过连接至靶向部分或在如本文所公开的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物例如基于Fc的复合物中包含靶向部分后而诱导或恢复。在一些实施方案中,IFN α 1的活性凭借与另一蛋白融合,包括在一些情况下通过如本文所描述的靶向部分融合而降低或减弱。在其他实施方案中,IFN α 1的活性通过修饰IFN α 1,例如通过引入如本文所描述的突变而降低或减弱。在一些实施方案中,活性的减弱可以通过将IFN α 1连接至靶向部分或通过所连接靶向部分发挥作用而恢复。在多个实施方案中,靶向部分——凭借其连接或其活性——诱导IFN α 1的活性。

[0062] 在其他实施方案中,对治疗性受体的降低的亲合力或活性基本上不能通过连接至靶向部分或在包含于如本文所公开的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物例如基于Fc的复合物中后而诱导或恢复。在各个实施方案中,本发明的治疗性嵌合蛋白、嵌合蛋白复合物或基于Fc的嵌合蛋白复合物降低脱靶效应,因为具有一个或多个突变的野生型IFN α 1或IFN α 1变体与野生型IFN α 1(非融合)相比表现出对治疗受体的弱的结合亲合力或活性。在各个实施方案中,观察到副作用相对于例如IFN α 1野生型形式或其他I型干扰素存在这种减少。在各个实施方案中,IFN α 1构建体和/或IFN α 1变体对治疗活性位点的途径基本上无活性,并且其效应基本上针对特异性靶向的细胞类型,从而大大减少了不希望的交叉反应性和副作用。

[0063] 在各个实施方案中,所述IFN α 1变体具有一个或多个突变,所述一个或多个突变致使所述IFN α 1变体对一种或多种治疗受体具有减弱或降低的亲合力,例如,结合(例如K_D)和/或激活(可以测量为例如K_A和/或EC₅₀)。在各个实施方案中,治疗受体处降低的亲合力允许减弱来自治疗受体的活性和/或信号传导。

[0064] 在各个实施方案中,所述IFN α 1变体具有一个或多个突变,所述一个或多个突变降低了所述IFN α 1变体对IFNAR的IFNAR1亚单位的结合或亲合力。在一个实施方案中,所述IFN α 1变体对IFNAR1具有降低的亲合力和/或活性。在一些实施方案中,所述IFN α 1变体具有一个或多个突变,所述一个或多个突变降低了所述IFN α 1变体对IFNAR的IFNAR2亚单位的结合或亲合力。在一些实施方案中,所述IFN α 1变体具有一个或多个突变,所述一个或多个突变降低了所述IFN α 1变体对IFNAR1和IFNAR2亚单位的结合或亲合力。

[0065] 在一些实施方案中,所述IFN α 1变体具有一个或多个降低其对IFNAR1的结合或亲和力的突变和一个或多个基本上降低或消除其对IFNAR2的结合或亲和力的突变。在一些实施方案中,具有这种IFN α 1变体的嵌合蛋白和嵌合蛋白复合物诸如或基于Fc的嵌合蛋白复合物可以提供靶向选择性IFNAR1活性(例如,IFNAR1活性可通过经由靶向部分靶向或在包含于本文所公开的基于Fc的嵌合蛋白复合物中后而诱导或恢复)。

[0066] 在一些实施方案中,所述IFN α 1变体具有一个或多个降低其对IFNAR2的结合或亲和力的突变和一个或多个基本上降低或消除其对IFNAR1的结合或亲和力的突变。在一些实施方案中,具有这种IFN α 1变体的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物可以提供靶向选择性IFNAR2活性(例如,IFNAR2活性可通过经由靶向部分靶向或在包含于本文所公开的基于Fc的嵌合蛋白复合物中后而诱导或恢复)。

[0067] 在一些实施方案中,所述IFN α 1变体具有一个或多个降低其对IFNAR1的结合或亲和力的突变和一个或多个基本上降低其对IFNAR2的结合或亲和力的突变。在一些实施方案中,具有这种IFN α 1变体的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物可以

提供靶向选择性IFNAR1和/或IFNAR2活性(例如,IFNAR1和/或IFNAR2活性可通过经由靶向部分靶向或在包含于本文所公开的基于Fc的嵌合蛋白复合物中后而诱导或恢复)。

[0068] 在各个实施方案中,所述IFN α 1变体相对于野生型IFN α 1对治疗受体(例如IFNAR或其亚单位IFNAR1和/或IFNAR2中的任一者)具有约1%、或约3%、约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%,或约10%-20%、约20%-40%、约50%、约40%-60%、约60%-80%、约80%-100%的亲合力和/或生物活性。在一些实施方案中,相对于所述野生型IFN α 1,所述结合亲和力至少低约2倍、低约3倍、低约4倍、低约5倍、低约6倍、低约7倍、低约8倍、低约9倍、低至少约10倍、低至少约15倍、低至少约20倍、低至少约25倍、低至少约30倍、低至少约35倍、低至少约40倍、低至少约45倍、低至少约50倍、低至少约100倍、低至少约150倍,或低约10-50倍、低约50-100倍、低约100-150倍、低约150-200倍或低超过200倍。

[0069] 在一些实施方案中,所述IFN α 1变体包含一个或多个突变,所述一个或多个突变致使所述IFN α 1变体对受体具有降低的亲合力。在一些实施方案中,所述IFN α 1变体对受体的结合亲和力低于靶向部分对其受体的结合亲和力。在一些实施方案中,这种结合亲和力差异存在于相同细胞上的IFN α 1变体/受体与靶向部分/受体之间。在一些实施方案中,这种结合亲和力差异允许所述IFN α 1变体具有局部化中靶效应并且使构成在野生型IFN α 1情况下观察到的副作用的基础的脱靶效应最小化。在一些实施方案中,这种结合亲和力低至少约2倍、或至少约5倍、或至少约10倍、或至少约15倍、或低至少约25倍、或至少约50倍、或至少约100倍、或至少约150倍。

[0070] 可以使用本领域中已知的方法来测量受体结合活性。举例来说,可以通过对结合数据进行斯卡查德图分析和计算机拟合(例如Scatchard, 1949)或通过如Brecht等人(1993)所描述在流经条件下进行反射干涉光谱法来评定亲和力和/或结合活性,所有文献的全部内容特此以引用方式并入。

[0071] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白复合物包括(a)干扰素 α 1 (IFN α 1)或其变体,和(b)一个或多个靶向部分,所述靶向部分包含特异性地结合至目标抗原或受体的识别结构域;其中所述IFN α 1或其变体,以及所述一个或多个靶向部分与引起复合的结构域(例如复合结构域)连接。在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白复合物还包括一种或多种彼此(例如复合结构域)例如使用静电相互作用、氢键合和/或疏水效应而相互作用的蛋白质或肽。在一些实施方案中,所述嵌合蛋白复合物是同聚体(例如,其包括如本文所描述的两个或更多个嵌合蛋白,所述嵌合蛋白包含例如干扰素 α 1 (IFN α 1)或其变体以及与一个或多个接头连接的一个或多个靶向部分)。在一些实施方案中,所述嵌合蛋白复合物是异聚体(例如,其包括一个嵌合蛋白,所述嵌合蛋白包含干扰素 α 1 (IFN α 1)或其变体以及与一个或多个接头和另一蛋白连接的一个或多个靶向部分)。多种蛋白质相互作用结构域(例如复合结构域)已被用于生成蛋白复合物,并可用于制备本发明的嵌合蛋白复合物的目的。在一些实施方案中,所述嵌合蛋白复合物可以通过使用亮氨酸拉链、Jun和Fos蛋白家族、螺旋-转角-螺旋自二聚化肽、胶原蛋白及p53的三聚体或四聚体亚结构域来制备(参见,例如,如美国专利号8507222中所描述的制备蛋白复合物的方法,所述专利以引用方式整体并入本文)。其他制备异聚复合物的方法包括例如Chang等人(PNAS 1984;91:11408-11412)所描述的基于电荷的异源二聚体,或如Deng等人(Chemistry&Biology 2008;15:908-919)所描述的异源

二聚化亮氨酸拉链,或如Chen等人(Nature 2019;565:106-111)所描述的定制的异源二聚体。在各个实施方案中,这些嵌合蛋白复合物不是基于Fc的。在一些实施方案中,可以使用各种蛋白质相互作用结构域来代替本文所描述的Fc结构域(在基于Fc的嵌合蛋白质复合物的情形下)以形成蛋白复合物。

[0072] 在各个实施方案中,所述嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物包含野生型信号传导剂,所述野生型信号传导剂相对于未融合至Fc的信号传导剂或不在复合物(例如但不限于异源二聚体复合物)范围内的信号传导剂具有提高的靶标选择性和安全性。在各个实施方案中,所述嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物包含野生型信号传导剂,所述野生型信号传导剂相对于未融合至Fc的信号传导剂或不在复合物(例如但不限于异源二聚体复合物)范围内的信号传导剂具有提高的靶标选择活性。在各个实施方案中,所述嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物允许条件性活性。

[0073] 在各个实施方案中,所述嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物包含野生型信号传导剂,所述野生型信号传导剂相对于未融合至Fc的信号传导剂或不在复合物(例如但不限于异源二聚体复合物)范围内的信号传导剂具有提高的安全性,诸如降低的全身毒性、降低的副作用和降低的脱靶效应。在各个实施方案中,提高的安全性意指与未融合至Fc的信号传导剂或不在复合物(例如但不限于异源二聚体复合物)范围内的信号传导剂相比本发明的嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白提供了较低的毒性(例如全身毒性和/或组织/器官相关毒性);和/或减轻或基本上消除的副作用;和/或增加的耐受性、减轻或基本上消除的不良事件;和/或减少或基本上消除的脱靶效应;和/或增加的治疗窗。

[0074] 在一些实施方案中,所述受体处降低的亲合力或活性可通过与如本文所描述的一个或多个靶向部分连接或在包含于本文所公开的嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物中后而诱导或恢复。

[0075] 在各个实施方案中,所述嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物包含野生型信号传导剂,所述野生型信号传导剂对其受体中的一者或多者具有降低、基本上降低或消除的亲合力,例如结合(例如 K_D)和/或激活(例如,当所述经修饰的信号传导剂是其受体的激动剂时,可测量为例如 K_A 和/或 EC_{50})和/或抑制(例如,当所述经修饰的信号传导剂是其受体的拮抗剂时,可测量为例如 K_I 和/或 IC_{50})。在各个实施方案中,信号传导剂受体处降低的亲合力允许减弱活性。在此类实施方案中,与未融合至Fc的信号传导剂或不在复合物(例如但不限于异源二聚体复合物)范围内的信号传导剂相比,所述经修饰的信号传导剂对受体具有约1%、约3%、约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%,或约10%-20%、约20%-40%、约50%、约40%-60%、约60%-80%、约80%-100%的亲合力。在一些实施方案中,与未融合至Fc的信号传导剂或不在复合物(例如但不限于异源二聚体复合物)范围内的信号传导剂相比,所述结合亲合力至少低约2倍、低约3倍、低约4倍、低约5倍、低约6倍、低约7倍、低约8倍、低约9倍、低至少约10倍、低至少约15倍、低至少约20倍、低至少约25倍、低至少约30倍、低至少约35倍、低至少约40倍、低至少约45倍、低至少约50倍、低至少约100倍、低至少约150倍,或低约10-50倍、低约50-100倍、低约100-150倍、低约150-200倍或低超过200倍。

[0076] 在各个实施方案中,所述嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物包含野生

型信号传导剂,诸如与未融合至Fc的信号传导剂或不在复合物(例如但不限于异源二聚体复合物)范围内的信号传导剂相比,所述野生型信号传导剂使所述信号传导剂的内源活性降至约75%、或约70%、或约60%、或约50%、或约40%、或约30%、或约25%、或约20%、或约10%、或约5%、或约3%、或约1%。

[0077] 在各个实施方案中,治疗受体处减弱的活性、治疗受体处减弱的亲和力可通过连接至靶向部分或在包含于本文所公开的对治疗活性位点处的抗原具有高亲和力的嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物(例如本文所描述的抗体或抗体形式)中后而诱导或恢复。所述靶向通过将IFN α 1或其变体连接至靶向部分或在包含于如本文所公开的嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物中后实现。在一个实施方案中,所述IFN α 1或其变体经其氨基端连接至靶向部分。在另一个实施方案中,所述IFN α 1或其变体经其羧基端连接至靶向部分。以此方式,在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物在治疗受体处提供定位的、中靶的且受控的治疗作用。

[0078] 在一些实施方案中,相对于SEQ ID NO:1,所述IFN α 1干扰素经过修饰以在位置L15、A19、R23、S25、L30、D32、R33、H34、Q40、D115、L118、K121、R126、E133、K134、K135、R145、A146、M149、R150、S153、L154和N157处的一个或多个氨基酸处具有突变。所述突变可任选地是疏水性突变,并且可以例如选自丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸。在一些实施方案中,相对于SEQ ID NO:1,所述IFN α 1干扰素经过修饰以具有一个或多个选自以下的突变:L15A、A19W、R23A、S25A、L30A、L30V、D32A、R33K、R33A、R33Q、H34A、Q40A、D115R、L118A、K121A、K121E、R126A、R126E、E133A、K134A、K135A、R145A、R145D、R145E、R145G、R145H、R145I、R145K、R145L、R145N、R145Q、R145S、R145T、R145V、R145Y、A146D、A146E、A146G、A146H、A146I、A146K、A146L、A146M、A146N、A146Q、A146R、A146S、A146T、A146V、A146Y、M149A、M149V、R150A、S153A、L154A和N157A。在一些实施方案中,相对于SEQ ID NO:1,所述IFN α 1突变体包含一个或多个选自以下的突变:L30A/H58Y/E59N/Q62S、R33A/H58Y/E59N/Q62S、M149A/H58Y/E59N/Q62S、L154A/H58Y/E59N/Q62S、R145A/H58Y/E59N/Q62S、D115A/R121A、L118A/R121A、L118A/R121A/K122A、R121A/K122A和R121E/K122E。

[0079] 在一个实施方案中,相对于SEQ ID NO:1,所述IFN α 1干扰素或其变体经过修饰以在氨基酸位置C1、C29、C86、C99或C139处具有一个或多个突变。就这一点而言,Beilharz等人Journal of interferon research 6.6(1986):677-685(特此以引用方式整体并入)描述了可用于引入本发明的经修饰的IFN α 1中的各种IFN α 1突变。位置C86处的突变可以是例如C86S或C86A或C86Y。IFN α 1的这些C86突变体被称为基于还原半胱氨酸的聚集突变体。在一些实施方案中,相对于SEQ ID NO:1,IFN α 1变体包括位置C1、C86和C99处的突变。

[0080] 包含干扰素或其变体的治疗剂

[0081] 靶向部分细胞募集

[0082] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物另外包含一个或多个靶向部分,所述一个或多个靶向部分具有特异性地结合至目标靶标(例如抗原、受体)的识别结构域。在一些实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物可包含两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或更多个靶向部分。在说明性实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物包含两个或更多个靶向部分。在此类实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌

合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物可以靶向两种不同的细胞(例如,以形成突触)或相同的细胞(例如,以得到更浓的信号传导剂效果)的靶向部分。在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物包含IFN α 1或其变体、Flt3L靶向部分和一个识别PD-1或PD-L1的靶向部分。在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物包含IFN α 1或其变体、Flt3L靶向部分和两个识别PD-1或PD-L1的靶向部分。

[0083] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物包含IFN α 2或其变体、Flt3L靶向部分和一个识别PD-1或PD-L1的靶向部分。在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物包含IFN α 2或其变体、Flt3L靶向部分和两个识别PD-1或PD-L1的靶向部分。

[0084] 在各个实施方案中,所述目标靶标(例如抗原、受体)可见于一个或多个免疫细胞上,所述免疫细胞可以包括但不限于T细胞、细胞毒性T淋巴细胞、T辅助细胞、自然杀伤(NK)细胞、自然杀伤T(NKT)细胞、抗肿瘤或肿瘤相关巨噬细胞(例如M1或M2巨噬细胞)、B细胞、Breg细胞、树突状细胞或它们的子集。在一些实施方案中,所述识别结构域特异性地结合至目标靶标(例如抗原、受体)并且有效地直接或间接地募集一种或多种免疫细胞。在一些实施方案中,所述目标靶标(例如抗原、受体)可见于一种或多种肿瘤细胞上。在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物可以直接或间接地募集免疫细胞,例如,在一些实施方案中,募集至治疗部位(例如,具有一个或多个疾病细胞或者为了治疗效果而加以调节的细胞的位置)。在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物可以直接或间接地将免疫细胞,例如可以杀死和/或阻抑肿瘤细胞的免疫细胞募集至作用位点(作为非限制性实例,诸如肿瘤微环境)。

[0085] 在各个实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物存在具有特异性地结合至作为非细胞结构的一部分的靶标(例如抗原、受体)的识别结构域的靶向部分。在一些实施方案中,所述抗原或受体不是完整细胞或细胞结构的组成组分。在一些实施方案中,所述抗原或受体是细胞外抗原或受体。在一些实施方案中,所述靶标是非蛋白质非细胞标记物,包括但不限于核酸,包括DNA或RNA,诸如例如从坏死的肿瘤细胞或细胞外沉积物诸如胆固醇释放的DNA。

[0086] 在一些实施方案中,目标靶标(例如抗原、受体)是基质或细胞外基质(ECM)的非细胞组分的一部分或与所述非细胞组分相关的标记物。如本文所使用,基质是指组织或器官的连接和支撑构架。基质可以包括细胞诸如成纤维细胞/成肌纤维细胞、神经胶质、上皮、脂肪、免疫、血管、平滑肌和免疫细胞以及细胞外基质(ECM)和细胞外分子的汇集。在各个实施方案中,目标靶标(例如抗原、受体)是基质诸如细胞外基质和细胞外分子的非细胞组分的一部分。如本文所使用,ECM是指所有组织和器官内存在的非细胞组分。ECM是由生物化学上独特的组分,包括但不限于蛋白质、糖蛋白、蛋白聚糖和多糖的大集合构成。ECM的这些组分通常由相邻的细胞产生并且经由胞吐作用分泌至ECM中。一旦分泌后,ECM组分便往往聚集而形成复杂的巨分子网状结构。在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白嵌合蛋白包含识别位于ECM的任何组分上的靶标(例如抗原或受体或非蛋白质分子)的靶向部分。ECM的说明性组分包括但不限于蛋白聚糖、非蛋白聚糖多糖、纤维和其他ECM蛋白质或ECM非蛋白质,例如多糖和/或脂质,或ECM相关分子(例如蛋白质或

非蛋白质,例如多糖、核酸和/或脂质)。

[0087] 在一些实施方案中,所述靶向部分识别ECM蛋白聚糖上的靶标(例如抗原、受体)。蛋白聚糖是糖基化的蛋白质。碱性蛋白聚糖单元包括具有一个或多个共价连接的糖胺聚糖(GAG)链的核心蛋白质。蛋白聚糖具有净负电荷,由此吸引带正电的钠离子(Na^+),后者经由渗透作用吸引水分子,从而保持ECM和驻留细胞含水。蛋白聚糖还可能有助于捕获和存储ECM内的生长因子。本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物可以靶向的说明性蛋白聚糖包括但不限于硫酸乙酰肝素、硫酸软骨素和硫酸角质素。在一个实施方案中,所述靶向部分识别非蛋白聚糖多糖诸如透明质酸上的靶标(例如抗原、受体)。

[0088] 在一些实施方案中,所述靶向部分识别ECM纤维上的靶标(例如抗原、受体)。ECM纤维包括胶原蛋白纤维和弹性蛋白纤维。在一些实施方案中,所述靶向部分识别胶原蛋白或胶原蛋白纤维上的一个或多个表位。胶原蛋白是ECM中最丰富的蛋白质。胶原蛋白呈纤维状蛋白形式存在于ECM中并且提供结构支撑以驻留细胞。在一个或多个实施方案中,所述靶向部分识别并且结合至ECM内存在的各种类型的胶原蛋白,包括但不限于纤维状胶原蛋白(I型、II型、III型、V型、XI型)、间杂有三螺旋的原纤维相关的胶原蛋白(facit collagen)(IX型、XII型、XIV型)、短链胶原蛋白(VIII型、X型)、基底膜胶原蛋白(IV型)和/或VI型、VII型或XIII型胶原蛋白。弹性蛋白纤维给组织提供弹性,允许它们在需要时拉伸然后回到它们的原始状态。在一些实施方案中,所述靶向部分识别弹性蛋白或弹性蛋白纤维上的一个或多个表位。

[0089] 在一些实施方案中,所述靶向部分识别一种或多种ECM蛋白质,包括但不限于肌腱蛋白、纤连蛋白、纤维蛋白、层粘连蛋白(laminin)或巢蛋白(nidogen)/内联蛋白(entactin)。

[0090] 在一个实施方案中,所述靶向部分识别并结合至肌腱蛋白。肌腱蛋白(TN)家族的糖蛋白包括至少四个成员,即肌腱蛋白C、肌腱蛋白R、肌腱蛋白X和肌腱蛋白W。肌腱蛋白的一级结构包括若干个普通基序,所述基序按顺序处于同一连续序列中:氨基端七价重复序列、表皮生长因子(EGF)样重复序列、纤连蛋白III型结构域重复序列和羧基端纤维蛋白原样球形结构域。每一个蛋白质成员与EGF样重复序列和纤连蛋白III型重复序列的数目和特性的典型变异相关。同种型变体还特别相对于肌腱蛋白C存在。已知肌腱蛋白C的超过27种剪接变体和/或同种型。在特定实施方案中,所述靶向部分识别并结合至肌腱蛋白CA1。类似地,肌腱蛋白R还具有不同的剪接变体和同种型。肌腱蛋白R通常呈二聚体或三聚体形式存在。肌腱蛋白X是肌腱蛋白家族中最大的成员,并且已知呈三聚体形式存在。肌腱蛋白W呈三聚体形式存在。在一些实施方案中,所述靶向部分识别肌腱蛋白上的一个或多个表位。在一些实施方案中,所述靶向部分识别肌腱蛋白的单体和/或二聚体和/或三聚体和/或六聚体形式。

[0091] 在一个实施方案中,所述靶向部分识别并结合至纤连蛋白。纤连蛋白是连接细胞与ECM中的胶原蛋白纤维,从而允许细胞移动通过ECM的糖蛋白。在结合至整合素后,纤连蛋白展开从而形成功能二聚体。在一些实施方案中,所述靶向部分识别纤连蛋白的单体和/或二聚体形式。在一些实施方案中,所述靶向部分识别纤连蛋白上的一个或多个表位。在说明性实施方案中,所述靶向部分识别纤连蛋白细胞外结构域A(EDA)或纤连蛋白细胞外结构域B(EDB)。EDA水平升高与各种疾病和病症相关,所述疾病和病症包括牛皮癣、类风湿性关节炎

炎、糖尿病和癌症。在一些实施方案中,所述靶向部分识别含有EDA同种型的纤连蛋白,并且可以用于使所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物靶向病变细胞,包括癌细胞。在一些实施方案中,所述靶向部分识别含有EDB同种型的纤连蛋白。在各个实施方案中,此类靶向部分可以用于使所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物靶向肿瘤细胞,包括肿瘤新生血管。

[0092] 在一个实施方案中,所述靶向部分识别并结合至纤维蛋白。纤维蛋白是ECM的基质网状结构中经常发现的另一种蛋白质物质。纤维蛋白是由于纤维蛋白原上引起纤维蛋白聚合的蛋白酶凝血酶的作用而形成。在一些实施方案中,所述靶向部分识别纤维蛋白上的一个或多个表位。在一些实施方案中,所述靶向部分识别纤维蛋白的单体以及聚合形式。

[0093] 在一个实施方案中,所述靶向部分识别并结合至层粘连蛋白。层粘连蛋白是基底层的主要组分,所述基底层是细胞和器官的蛋白质网状结构的基础。层粘连蛋白是含有 α 链、 β 链和 γ 链的异源三聚体蛋白。在一些实施方案中,所述靶向部分识别层粘连蛋白上的一个或多个表位。在一些实施方案中,所述靶向部分识别层粘连蛋白的单体、二聚体以及三聚体形式。

[0094] 在一个实施方案中,所述靶向部分识别并结合至巢蛋白或内联蛋白。巢蛋白/内联蛋白是高度保守的硫酸化糖蛋白家族。它们组成了基底膜的主要结构组分,并且功能是连接基底膜中的层粘连蛋白与胶原蛋白IV网状结构。这个家族的成员包括巢蛋白-1和巢蛋白-2。在各个实施方案中,所述靶向部分识别巢蛋白-1和/或巢蛋白-2上的表位。

[0095] 在各个实施方案中,所述靶向部分包含识别本文所描述的靶标中的任一者上存在的表位的抗原识别结构域。在一个实施方案中,所述抗原识别结构域识别所述蛋白质上存在的一个或多个线性表位。如本文所使用,线性表位是指所述蛋白质上存在的任何连续氨基酸序列。在另一个实施方案中,所述抗原识别结构域识别所述蛋白质上存在的一个或多个构象表位。如本文所使用,构象表位是指形成具有能够被抗原识别结构域识别的特征和/或形状和/或三级结构的三维表面的一个或多个氨基酸区段(可能是不连续的)。

[0096] 在各个实施方案中,所述靶向部分可以结合至本文所描述的靶标中的任一者的全长和/或成熟形式和/或同种型和/或剪接变体和/或片段和/或任何其他天然存在的或合成的类似物、变体或突变体。在各个实施方案中,所述靶向部分可以结合至本文所描述的蛋白质的任何形式,包括单体、二聚体、三聚体、四聚体、异源二聚体、多聚体和缔合形式。在各个实施方案中,所述靶向部分可以结合至本文所描述的蛋白质的任何翻译修饰后的形式,诸如糖基化和/或磷酸化形式。

[0097] 在各个实施方案中,所述靶向部分包含识别细胞外分子诸如DNA的抗原识别结构域。在一些实施方案中,所述靶向部分包含识别DNA的抗原识别结构域。在一个实施方案中,所述DNA从坏死或凋亡的肿瘤细胞或其他病变细胞脱落至细胞外间隙中。

[0098] 在各个实施方案中,所述靶向部分包含识别一个或多个与动脉粥样硬化斑块相关的非细胞结构的抗原识别结构域。已知两种类型的动脉粥样硬化斑块。纤维脂质(纤维脂肪)斑块的特征是载满脂质的细胞积聚在动脉内膜下面。内皮下面有覆盖所述斑块的动脉粥样化核心的纤维帽。所述核心包括具有升高的组织胆固醇和胆固醇酯含量的载满脂质的细胞(巨噬细胞和平滑肌细胞)、纤维蛋白、蛋白聚糖、胶原蛋白、弹性蛋白和细胞碎屑。在晚期斑块中,所述斑块的中心核心通常含有细胞外胆固醇沉积物(从死细胞释放),所述细胞

外胆固醇沉积物形成具有中空针样裂缝的胆固醇晶体的区域。在所述斑块外围是较年轻的泡沫状细胞和毛细管。纤维性斑块还局部化在内膜下、在动脉壁内,从而引起壁变厚和膨胀,并且有时引起内腔的多斑局部化变窄与一定程度的肌肉层萎缩。纤维性斑块含有胶原蛋白纤维(嗜酸性),使钙(嗜苏木精性)和载满脂质的细胞沉淀。在一些实施方案中,所述靶向部分识别并结合至这些斑块的一种或多种非细胞组分,诸如纤维蛋白、蛋白聚糖、胶原蛋白、弹性蛋白、细胞碎屑和钙或其他无机沉积物或沉淀物。在一些实施方案中,所述细胞碎屑是从死细胞释放的核酸,例如DNA或RNA。

[0099] 在各个实施方案中,所述靶向部分包含识别与神经退行性疾病相关的脑斑块中发现的一个或多个非细胞结构的抗原识别结构域。在一些实施方案中,所述靶向部分识别并结合至位于阿尔茨海默氏病患者脑中发现的淀粉样斑块中的一个或多个非细胞结构。举例来说,所述靶向部分可以识别并且结合至作为淀粉样斑块的主要组分的肽淀粉样 β 。在一些实施方案中,所述靶向部分识别并结合至位于亨廷顿氏病患者中发现的脑斑块中的一个或多个非细胞结构。在各个实施方案中,所述靶向部分识别并结合至与其他神经退行性或肌肉骨骼疾病诸如路易体痴呆和包涵体肌炎相关的斑块中发现的一个或多个非细胞结构。

[0100] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物可以具有两个或更多个结合至非细胞结构的靶向部分。在一些实施方案中,存在两个靶向部分,一个靶向部分靶向细胞,而另一个靶向部分靶向非细胞结构。在各个实施方案中,所述靶向部分可以直接或间接地募集细胞,诸如疾病细胞和/或效应细胞。在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物能够或可用于涉及改变有利于肿瘤的免疫攻击的免疫细胞平衡的方法中。举例来说,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物可以改变临床重要部位处的免疫细胞比率,从而有利于可以杀死和/或阻抑肿瘤的细胞(例如T细胞、细胞毒性T淋巴细胞、T辅助细胞、自然杀伤(NK)细胞、自然杀伤T(NKT)细胞、抗肿瘤巨噬细胞(例如M1巨噬细胞)、B细胞、树突状细胞或它们的子集),并且对抗保护肿瘤的细胞(例如骨髓来源的阻抑细胞(MDSC)、调控T细胞(Treg)、肿瘤相关嗜中性粒细胞(TAN)、M2巨噬细胞、肿瘤相关巨噬细胞(TAM)或它们的子集)。在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物能够增加效应T细胞与调控T细胞的比率。

[0101] 举例来说,在一些实施方案中,所述识别结构域特异性地结合至与T细胞相关的靶标(例如抗原、受体)。在一些实施方案中,所述识别结构域直接或间接地募集T细胞。在一个实施方案中,所述识别结构域特异性地结合至效应T细胞。在一些实施方案中,所述识别结构域直接或间接地募集效应T细胞,例如,在一些实施方案中,募集至治疗部位(例如,具有一个或多个疾病细胞或者为了治疗效果而加以调节的细胞的位置)。说明性效应T细胞包括细胞毒性T细胞(例如 $\alpha\beta$ TCR、 $CD3^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD45RO^+$); $CD4^+$ 效应T细胞(例如 $\alpha\beta$ TCR、 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CCR7^+$ 、 $CD62L$ 高、 $IL-7R/CD127^+$); $CD8^+$ 效应T细胞(例如 $\alpha\beta$ TCR、 $CD3^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CCR7^+$ 、 $CD62L$ 高、 $IL-7R/CD127^+$); 效应记忆T细胞(例如 $CD62L$ 低、 $CD44^+$ 、TCR、 $CD3^+$ 、 $IL-7R/CD127^+$ 、 $IL-15R^+$ 、 $CCR7$ 低); 中枢记忆T细胞(例如 $CCR7^+$ 、 $CD62L^+$ 、 $CD27^+$; 或 $CCR7$ 高、 $CD44^+$ 、 $CD62L$ 高、TCR、 $CD3^+$ 、 $IL-7R/CD127^+$ 、 $IL-15R^+$); $CD62L^+$ 效应T细胞; $CD8^+$ 效应记忆T细胞(TEM), 包括早期效应记忆T细胞($CD27^+CD62L^-$)和晚期效应记忆T细胞($CD27^-CD62L^-$)(分别是TemE和TemL); $CD127^+$ $CD25$ (低/-)效应T细胞; $CD127^-$ $CD25^-$ 效应T细胞; $CD8^+$ 干细胞记忆效应细胞(TSCM)(例如 $CD44$

(低) CD62L (高) CD122 (高) sca⁽⁺⁾); TH1效应T细胞 (例如CXCR3⁺、CXCR6⁺和CCR5⁺; 或 $\alpha\beta$ TCR、CD3⁺、CD4⁺、IL-12R⁺、IFN γ R⁺、CXCR3⁺)、TH2效应T细胞 (例如CCR3⁺、CCR4⁺和CCR8⁺; 或 $\alpha\beta$ TCR、CD3⁺、CD4⁺、IL-4R⁺、IL-33R⁺、CCR4⁺、IL-17RB⁺、CRTH2⁺)、TH9效应T细胞 (例如 $\alpha\beta$ TCR、CD3⁺、CD4⁺)、TH17效应T细胞 (例如 $\alpha\beta$ TCR、CD3⁺、CD4⁺、IL-23R⁺、CCR6⁺、IL-1R⁺)、CD4⁺CD45RO⁺CCR7⁺效应T细胞、ICOS⁺效应T细胞; CD4⁺CD45RO⁺CCR7⁽⁻⁾效应T细胞; 以及分泌IL-2、IL-4和/或IFN- γ 的效应T细胞。

[0102] 说明性目标T细胞抗原包括例如 (并且在适当时包括细胞外结构域): CD8、CD3、SLAMF4、IL-2R α 、4-1BB/TNFRSF9、IL-2 R β 、ALCAM、B7-1、IL-4R、B7-H3、BLAME/SLAMFS、CEACAM1、IL-6R、CCR3、IL-7R α 、CCR4、CXCR1/IL-S RA、CCR5、CCR6、IL-10R α 、CCR 7、IL-1 0R β 、CCRS、IL-12R β 1、CCR9、IL-12R β 2、CD2、IL-13R α 1、IL-13、CD3、CD4、ILT2/CDS5j、ILT3/CDS5k、ILT4/CDS5d、ILT5/CDS5a、鲁特格林 (lutegrin) α 4/CD49d、CDS、整合素 α E/CD103、CD6、整合素 α M/CD 11b、CDS、整合素 α X/CD11c、整合素 β 2/CD1S、KIR/CD15S、CD27/TNFRSF7、KIR2DL1、CD2S、KIR2DL3、CD30/TNFRSFS、KIR2DL4/CD15Sd、CD31/PECAM-1、KIR2DS4、CD40配体/TNFSF5、LAG-3、CD43、LAIR1、CD45、LAIR2、CDS3、白三烯B4-R1、CDS4/SLAMF5、NCAM-L1、CD94、NKG2A、CD97、NKG2C、CD229/SLAMF3、NKG2D、CD2F-10/SLAMF9、NT-4、CD69、NTB-A/SLAMF6、普通 γ 链/IL-2R γ 、骨调素、CRACC/SLAMF7、PD-1、CRTAM、PSGL-1、CTLA-4、RANK/TNFRSF11A、CX3CR1、CX3CL1、L-选择素、CXCR3、SIRP β 1、CXCR4、SLAM、CXCR6、TCCR/WSX-1、DNAM-1、促胸腺生成素、EMMPRIN/CD147、TIM-1、EphB6、TIM-2、Fas/TNFRSF6、TIM-3、Fas配体/TNFSF6、TIM-4、Fc γ RIII/CD16、TIM-6、TNFR1/TNFRSF1A、粒溶素、TNF RIII/TNFRSF1B、TRAIL R1/TNFRSF10A、ICAM-1/CD54、TRAIL R2/TNFRSF10B、ICAM-2/CD102、TRAILR3/TNFRSF10C、IFN- γ R1、TRAILR4/TNFRSF10D、IFN- γ R2、TSLP、IL-1R1和TSLP R。在各个实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的靶向部分结合这些说明性T细胞抗原中的一者或多者。

[0103] 作为非限制性实例,在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有针对T细胞上表达的检查点标记物,例如PD-1、CD28、CTLA4、ICOS、BTLA、KIR、LAG3、CD137、OX40、CD27、CD40L、TIM3和A2aR中的一者或多者的靶向部分。

[0104] 举例来说,在一些实施方案中,所述识别结构域特异性地结合至与B细胞相关的靶标 (例如抗原、受体)。在一些实施方案中,所述识别结构域直接或间接地募集B细胞,例如,在一些实施方案中,募集至治疗部位 (例如,具有一个或多个疾病细胞或者为了治疗效果而加以调节的细胞的位置)。说明性目标B细胞抗原包括例如CD10、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD24、CD37、CD38、CD39、CD40、CD70、CD72、CD73、CD74、CDw75、CDw76、CD77、CD78、CD79a/b、CD80、CD81、CD82、CD83、CD84、CD85、CD86、CD89、CD98、CD126、CD127、CDw130、CD138、CDw150、CS1和B细胞成熟抗原 (BCMA)。在各个实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的靶向部分结合这些说明性B细胞抗原中的一者或多者。

[0105] 作为另一个实例,在一些实施方案中,所述识别结构域特异性地结合至与自然杀伤细胞相关的靶标 (例如抗原、受体)。在一些实施方案中,所述识别结构域直接或间接地募集自然杀伤细胞,例如,在一些实施方案中,募集至治疗部位 (例如,具有一个或多个疾病细

胞或者为了治疗效果而加以调节的细胞的位置)。说明性目标自然杀伤细胞抗原包括例如 TIGIT、2B4/SLAMF4、KIR2DS4、CD155/PVR、KIR3DL1、CD94、LMIR1/CD300A、CD69、LMIR2/CD300c、CRACC/SLAMF7、LMIR3/CD300LF、DNAM-1、LMIR5/CD300LB、Fc- ϵ R1I、LMIR6/CD300LE、Fc- γ R1/CD64、MICA、Fc- γ R1IIB/CD32b、MICB、Fc- γ R1IC/CD32c、MULT-1、Fc- γ R1IA/CD32a、结合素-2/CD112、Fc- γ R1III/CD16、NKG2A、FcRH1/IRTA5、NKG2C、FcRH2/IRTA4、NKG2D、FcRH4/IRTA1、NKp30、FcRH5/IRTA2、NKp44、Fc受体样蛋白3/CD16-2、NKp46/NCR1、NKp80/KLRF1、NTB-A/SLAMF6、Rae-1、Rae-1 α 、Rae-1 β 、Rae-1 δ 、H60、Rae-1 ϵ 、ILT2/CD85j、Rae-1 γ 、ILT3/CD85k、TREM-1、ILT4/CD85d、TREM-2、ILT5/CD85a、TREM-3、KIR/CD158、TREML1/TLT-1、KIR2DL1、ULBP-1、KIR2DL3、ULBP-2、KIR2DL4/CD158d和ULBP-3。在各个实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的靶向部分结合这些说明性NK细胞抗原中的一者或多者。

[0106] 而且,在一些实施方案中,所述识别结构域特异性地结合至与巨噬细胞/单核细胞相关的靶标(例如抗原、受体)。在一些实施方案中,所述识别结构域直接或间接地募集巨噬细胞/单核细胞,例如,在一些实施方案中,募集至治疗部位(例如,具有一个或多个疾病细胞或者为了治疗效果而加以调节的细胞的位置)。说明性目标巨噬细胞/单核细胞抗原包括例如 SIRP1a、B7-1/CD80、ILT4/CD85d、B7-H1、ILT5/CD85a、普通 β 链、整合素 α 4/CD49d、BLAME/SLAMF8、整合素 α X/CD11c、CCL6/C10、整合素 β 2/CD18、CD155/PVR、整合素 β 3/CD61、CD31/PECAM-1、胶乳素、CD36/SR-B3、白三烯B4 R1、CD40/TNFRSF5、LIMPIIIISR-B2、CD43、LMIR1/CD300A、CD45、LMIR2/CD300c、CD68、LMIR3/CD300LF、CD84/SLAMF5、LMIR5/CD300LB、CD97、LMIR6/CD300LE、CD163、LRP-1、CD2F-10/SLAMF9、MARCO、CRACC/SLAMF7、MD-1、ECF-L、MD-2、EMMPRIN/CD147、MGL2、内皮素/CD105、骨激活素/GPNMB、Fc- γ RI/CD64、骨调素、Fc- γ R1IIB/CD32b、PD-L2、Fc- γ R1IC/CD32c、Siglec-3/CD33、Fc- γ R1IA/CD32a、SIGNR1/CD209、Fc- γ R1III/CD16、SLAM、GM-CSF R α 、TCCR/WSX-1、ICAM-2/CD102、TLR3、IFN- γ R1、TLR4、IFN- γ R2、TREM-1、IL-1 R1I、TREM-2、ILT2/CD85j、TREM-3、ILT3/CD85k、TREML1/TLT-1、2B4/SLAMF 4、IL-10R α 、ALCAM、IL-10R β 、氨基肽酶N/ANPEP、ILT2/CD85j、普通 β 链、ILT3/CD85k、C1q R1/CD93、ILT4/CD85d、CCR1、ILT5/CD85a、CCR2、整合素 α 4/CD49d、CCR5、整合素 α M/CD11b、CCR8、整合素 α X/CD11c、CD155/PVR、整合素 β 2/CD18、CD14、整合素 β 3/CD61、CD36/SR-B3、LAIR1、CD43、LAIR2、CD45、白三烯B4-R1、CD68、LIMPIIIISR-B2、CD84/SLAMF5、LMIR1/CD300A、CD97、LMIR2/CD300c、LMIR3/CD300LF、凝血因子III/组织因子、LMIR5/CD300LB、CX3CR1、CX3CL1、LMIR6/CD300LE、CXCR4、LRP-1、CXCR6、M-CSF R、DEP-1/CD148、MD-1、DNAM-1、MD-2、EMMPRIN/CD147、MMR、内皮素/CD105、NCAM-L1、Fc- γ RI/CD64、PSGL-1、Fc- γ R1IIICD16、RP105、G-CSF R、L-选择素、GM-CSF R α 、Siglec-3/CD33、HVEM/TNFRSF14、SLAM、ICAM-1/CD54、TCCR/WSX-1、ICAM-2/CD102、TREM-1、IL-6R、TREM-2、CXCR1/IL-8RA、TREM-3和TREML1/TLT-1。在各个实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的靶向部分结合这些说明性巨噬细胞/单核细胞抗原中的一者或多者。

[0107] 而且,在一些实施方案中,所述识别结构域特异性地结合至与树突状细胞相关的靶标(例如抗原、受体)。在一些实施方案中,所述识别结构域直接或间接地募集树突状细胞,例如,在一些实施方案中,募集至治疗部位(例如,具有一个或多个疾病细胞或者为了治疗效果而加以调节的细胞的位置)。说明性目标树突状细胞抗原包括例如CLEC9A、XCR1、

RANK、CD36/SRB3、LOX-1/SR-E1、CD68、MARCO、CD163、SR-A1/MSR、CD5L、SREC-1、CL-P1/COLEC12、SREC-II、LIMPIIIISRB2、RP105、TLR4、TLR1、TLR5、TLR2、TLR6、TLR3、TLR9、4-IBB配体/TNFSF9、IL-12/IL-23p40、4-氨基-1,8-萘二甲酰胺、ILT2/CD85j、CCL21/6Ckine、ILT3/CD85k、8-氧代-dG、ILT4/CD85d、8D6A、ILT5/CD85a、A2B5、鲁特格林 α 4/CD49d、Aag、整合素 β 2/CD18、AMICA、朗格汉斯蛋白 (Langerin)、B7-2/CD86、白三烯B4 R1、B7-H3、LMIR1/CD300A、BLAME/SLAMF8、LMIR2/CD300c、Clq R1/CD93、LMIR3/CD300LF、CCR6、LMIR5/CD300LB CCR7、LMIR6/CD300LE、CD40/TNFRSF5、MAG/Siglec-4-a、CD43、MCAM、CD45、MD-1、CD68、MD-2、CD83、MDL-1/CLEC5A、CD84/SLAMF5、MMR、CD97、NCAML1、CD2F-10/SLAMF9、骨激活素GPNMB、Chern23、PD-L2、CLEC-1、RP105、CLEC-2、CLEC-8、Siglec-2/CD22、CRACC/SLAMF7、Siglec-3/CD33、DC-SIGN、Siglec-5、DC-SIGNR/CD299、Siglec-6、DCAR、Siglec-7、DCIR/CLEC4A、Siglec-9、DEC-205、Siglec-10、Dectin-1/CLEC7A、Siglec-F、Dectin-2/CLEC6A、SIGNR1/CD209、DEP-1/CD148、SIGNR4、DLEC/CLEC4C、SLAM、EMMPRIN/CD147、TCCR/WSX-1、Fc- γ R1/CD64、TLR3、Fc- γ RIIB/CD32b、TREM-1、Fc- γ RIIC/CD32c、TREM-2、Fc- γ RIIA/CD32a、TREM-3、Fc- γ RIII/CD16、TREML1/TLT-1、ICAM-2/CD102和辣椒素R1。在各个实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的靶向部分结合这些说明性DC抗原中的一者或多者。

[0108] 在一些实施方案中,所述识别结构域特异性地结合至选自但不限于巨核细胞、血小板、红细胞、肥大细胞、嗜碱性粒细胞、嗜中性粒细胞、骨髓细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞或它们的子集的免疫细胞上的靶标(例如抗原、受体)。在一些实施方案中,所述识别结构域直接或间接地募集巨核细胞、血小板、红细胞、肥大细胞、嗜碱性粒细胞、嗜中性粒细胞、骨髓细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞或它们的子集,例如,在一些实施方案中,募集至治疗部位(例如,具有一个或多个疾病细胞或者为了治疗效果而加以调节的细胞的位置)。在一些实施方案中,所述免疫细胞选自T细胞、B细胞、树突状细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、肥大细胞、单核细胞、红细胞、骨髓细胞、骨髓来源的阻抑细胞、NKT细胞和NK细胞,或它们的衍生物。

[0109] 在一些实施方案中,所述识别结构域特异性地结合至与巨核细胞和/或血小板相关的靶标(例如抗原、受体)。说明性目标巨核细胞和/或血小板抗原包括例如GP IIb/IIIa、GPIb、vWF、PF4和TSP。在各个实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的靶向部分结合这些说明性巨核细胞和/或血小板抗原中的一者或多者。

[0110] 在一些实施方案中,所述识别结构域特异性地结合至与红细胞相关的靶标(例如抗原、受体)。说明性目标红细胞抗原包括例如CD34、CD36、CD38、CD41a(血小板糖蛋白IIb/IIIa)、CD41b(GPIIb)、CD71(转铁蛋白受体)、CD105、血型糖蛋白A、血型糖蛋白C、c-kit、HLA-DR、H2(MHC-II)和恒河猴抗原。在各个实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的靶向部分结合这些说明性红细胞抗原中的一者或多者。

[0111] 在一些实施方案中,所述识别结构域特异性地结合至与肥大细胞相关的靶标(例如抗原、受体)。说明性目标肥大细胞抗原包括例如SCFR/CD117、Fc ϵ RI、CD2、CD25、CD35、CD88、CD203c、C5R1、CMA1、FCER1A、FCER2、TPSAB1。在各个实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的靶向部分结合这些肥大细胞抗原中的一者或多者。

[0112] 在一些实施方案中,所述识别结构域特异性地结合至与嗜碱性粒细胞相关的靶标

(例如抗原、受体)。说明性目标嗜碱性粒细胞抗原包括例如Fc_εRI、CD203c、CD123、CD13、CD107a、CD107b和CD164。在各个实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的靶向部分结合这些嗜碱性粒细胞抗原中的一者或多者。

[0113] 在一些实施方案中,所述识别结构域特异性地结合至与嗜中性粒细胞相关的靶标(例如抗原、受体)。说明性目标嗜中性粒细胞抗原包括例如7D5、CD10/CALLA、CD13、CD16(FcRIII)、CD18蛋白(LFA-1、CR3和p150、95)、CD45、CD67和CD177。在各个实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的靶向部分结合这些嗜中性粒细胞抗原中的一者或多者。

[0114] 在一些实施方案中,所述识别结构域特异性地结合至与嗜酸性粒细胞相关的靶标(例如抗原、受体)。说明性目标嗜酸性粒细胞抗原包括例如CD35、CD44和CD69。在各个实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的靶向部分结合这些嗜酸性粒细胞抗原中的一者或多者。

[0115] 在各个实施方案中,所述识别结构域可以结合至本领域技术人员已知的任何适当靶标、抗原、受体或细胞表面标记物。在一些实施方案中,所述抗原或细胞表面标记物是组织特异性标记物。说明性组织特异性标记物包括但不限于内皮细胞表面标记物,诸如ACE、CD14、CD34、CDH5、ENG、ICAM2、MCAM、NOS3、PECAM1、PROCR、SELE、SELP、TEK、THBD、VCAM1、VWF;平滑肌细胞表面标记物,诸如ACTA2、MYH10、MYH11、MYH9、MYOCD;成纤维细胞(基质)细胞表面标记物,诸如ALCAM、CD34、COL1A1、COL1A2、COL3A1、FAP、PH-4;上皮细胞表面标记物,诸如CD1D、K6IRS2、KRT10、KRT13、KRT17、KRT18、KRT19、KRT4、KRT5、KRT8、MUC1、TACSTD1;新生血管标记物,诸如CD13、TFNA、 α -v β -3($\alpha_v\beta_3$)、E-选择素;和脂肪细胞表面标记物,诸如ADIPOQ、FABP4和RETN。在各个实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的靶向部分结合这些抗原中的一者或多者。在各个实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的靶向部分结合具有这些抗原的细胞中的一者或多者。

[0116] 在一些实施方案中,所述识别结构域特异性地结合至与肿瘤细胞相关的靶标(例如抗原、受体)。在一些实施方案中,所述识别结构域直接或间接地募集肿瘤细胞。举例来说,在一些实施方案中,将肿瘤细胞直接或间接地募集至可以杀死和/或阻抑肿瘤细胞的一个或多个效应细胞(例如本文所描述的免疫细胞)。

[0117] 肿瘤细胞或癌细胞是指细胞或组织的不受控制的生长和/或细胞存活时间的异常增加和/或对干扰身体器官和系统的正常功能的细胞凋亡的抑制。举例来说,肿瘤细胞包括良性和恶性肿瘤、息肉、增生以及休眠肿瘤或微转移。说明性肿瘤细胞包括但不限于以下的细胞:基底细胞癌、胆道癌;膀胱癌;骨癌;脑和中枢神经系统癌症;乳腺癌;腹膜癌;宫颈癌;绒毛膜癌;结肠和直肠癌;结缔组织癌;消化系统癌症;子宫内膜癌;食道癌;眼癌;头颈癌;胃癌(包括胃肠癌);成胶质细胞瘤;肝癌;肝细胞瘤;上皮内赘瘤;肾脏癌或肾癌;喉癌;白血病;肺癌;肺癌(例如小细胞肺癌、非小细胞肺癌、肺腺癌和肺鳞状细胞癌);黑素瘤;骨髓瘤;成神经细胞瘤;口腔癌(唇、舌、口和咽);卵巢癌;胰腺癌;前列腺癌;成视网膜细胞瘤;横纹肌肉瘤;直肠癌;呼吸系统癌症;唾液腺癌;肉瘤;皮肤癌;鳞状细胞癌;胃癌;睾丸癌;甲状腺癌;子宫或子宫内膜癌;泌尿系统癌症;外阴癌;淋巴瘤,包括霍奇金氏淋巴瘤和非霍奇金氏淋巴瘤,以及B细胞淋巴瘤(包括低级/滤泡性非霍奇金氏淋巴瘤(NHL);小淋巴细胞性(SL)

NHL; 中级/滤泡性NHL; 中级弥漫性NHL; 高级成免疫细胞性NHL; 高级成淋巴细胞性NHL; 高级小非核裂细胞NHL; 巨大肿块性NHL (bulky disease NHL); 套细胞淋巴瘤; AIDS相关淋巴瘤; 和瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症 (Waldenstrom's Macroglobulinemia); 慢性淋巴细胞性白血病 (CLL); 急性成淋巴细胞性白血病 (ALL); 毛细胞性白血病; 慢性成髓细胞性白血病; 以及其他癌瘤和肉瘤; 和移植后淋巴组织增生性病症 (PTLD), 以及与斑痣性错构瘤相关的异常血管增生、水肿 (例如, 与脑肿瘤相关的水肿) 和梅格斯氏综合征 (Meigs' syndrome)。

[0118] 肿瘤细胞或癌细胞还包括但不限于癌瘤, 例如各种亚型, 包括例如腺癌、基底细胞癌、鳞状细胞癌和移行细胞癌)、肉瘤 (包括例如骨和软组织)、白血病 (包括例如急性骨髓性、急性成淋巴细胞性、慢性骨髓性、慢性淋巴细胞性和毛细胞)、淋巴瘤和骨髓瘤 (包括例如霍奇金氏和非霍奇金氏淋巴瘤、轻链、非分泌性、MGUS和浆细胞瘤) 和中枢神经系统癌症 (包括例如脑 (例如神经胶质瘤 (例如星形细胞瘤、寡枝神经胶质瘤和室管膜瘤)、脑膜瘤、垂体腺瘤和神经瘤和脊髓肿瘤 (例如脑膜瘤和纤维神经瘤)。

[0119] 说明性肿瘤抗原包括但不限于MART-1/Melan-A、gp100、二肽基肽酶IV (DPPIV)、腺苷脱氨酶结合蛋白 (ADA bp)、亲环蛋白b、结肠直肠相关抗原 (CRC) -0017-1A/GA733、癌胚抗原 (CEA) 及其免疫原性表位CAP-1和CAP-2、etv6、aml1、前列腺特异性抗原 (PSA) 及其免疫原性表位PSA-1、PSA-2和PSA-3、前列腺特异性膜抗原 (PSMA)、T细胞受体/CD3- ζ 链、MAGE家族肿瘤抗原 (例如MAGE-A1、MAGE-A2、MAGE-A3、MAGE-A4、MAGE-A5、MAGE-A6、MAGE-A7、MAGE-A8、MAGE-A9、MAGE-A10、MAGE-A11、MAGE-A12、MAGE-Xp2 (MAGE-B2)、MAGE-Xp3 (MAGE-B3)、MAGE-Xp4 (MAGE-B4)、MAGE-C1、MAGE-C2、MAGE-C3、MAGE-C4、MAGE-C5)、GAGE家族肿瘤抗原 (例如GAGE-1、GAGE-2、GAGE-3、GAGE-4、GAGE-5、GAGE-6、GAGE-7、GAGE-8、GAGE-9)、BAGE、RAGE、LAGE-1、NAG、GnT-V、MUM-1、CDK4、酪氨酸酶、p53、MUC家族、HER2/neu、p21ras、RCAS1、 α -胎儿球蛋白、E-钙粘蛋白、 α -连锁蛋白、 β -连锁蛋白和 γ -连锁蛋白、p120ctn、gp100 Pmel117、PRAME、NY-ESO-1、cdc27、腺瘤性结肠息肉病蛋白 (APC)、胞衬蛋白、连接蛋白37、Ig独特型、p15、gp75、GM2和GD2神经节苷脂、病毒产物诸如人乳头状瘤病毒蛋白、Smad家族肿瘤抗原、lmp-1、NA、EBV编码的核抗原 (EBNA) -1、脑糖原磷酸化酶、SSX-1、SSX-2 (HOM-MEL-40)、SSX-1、SSX-4、SSX-5、SCP-1CT-7、c-erbB-2、CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD37、CD47、CS1、CD38、ASGPR、CD56、CD70、CD74、CD138、AGS16、MUC1、GPNMB、Ep-CAM、PD-L1、PD-L2、PMSA和BCMA (TNFRSF17)。在各个实施方案中, 所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的靶向部分结合这些肿瘤抗原中的一者或多者。在一个实施方案中, 所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物结合至HER2。在另一个实施方案中, 所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物结合至PD-L2。

[0120] 在一些实施方案中, 本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有 (i) 一个或多个针对选自T细胞、B细胞、树突状细胞、巨噬细胞、NK细胞或它们的子集的免疫细胞的靶向部分, 和 (ii) 一个或多个针对肿瘤细胞的靶向部分, 连同本文所描述的任何信号传导剂 (例如IFN α 1或其变体)。在一个实施方案中, 所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有 (i) 针对T细胞 (包括但不限于效应T细胞) 的靶向部分, 和 (ii) 针对肿瘤细胞的靶向部分, 连同本文所描述的任何信号传导剂。在一个实施方案中, 本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有 (i) 针对B细胞的靶向部分, 和 (ii) 针对肿瘤细胞的靶向部分, 连同本文所描述的任何信号传导剂。在一

个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有(i)针对树突状细胞的靶向部分,和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分,连同本文所描述的任何信号传导剂。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有(i)针对巨噬细胞的靶向部分,和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分,连同本文所描述的任何信号传导剂。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有(i)针对NK细胞的靶向部分,和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分,连同本文所描述的任何信号传导剂。

[0121] 作为非限制性实例,在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有(i)例如通过靶向以下各项介导的针对T细胞的靶向部分:CD8、SLAMF4、IL-2R α 、4-1BB/TNFRSF9、IL-2R β 、ALCAM、B7-1、IL-4R、B7-H3、BLAME/SLAMFS、CEACAM1、IL-6R、CCR3、IL-7R α 、CCR4、CXCR1/IL-S RA、CCR5、CCR6、IL-10R α 、CCR 7、IL-1 0R β 、CCRS、IL-12R β 1、CCR9、IL-12R β 2、CD2、IL-13R α 1、IL-13、CD3、CD4、ILT2/CDS5j、ILT3/CDS5k、ILT4/CDS5d、ILT5/CDS5a、鲁特格林(lutegrin) α 4/CD49d、CDS、整合素 α E/CD103、CD6、整合素 α M/CD 11b、CDS、整合素 α X/CD11c、整合素 β 2/CD1S、KIR/CD15S、CD27/TNFRSF7、KIR2DL1、CD2S、KIR2DL3、CD30/TNFRSFS、KIR2DL4/CD15Sd、CD31/PECAM-1、KIR2DS4、CD40配体/TNFSF5、LAG-3、CD43、LAIR1、CD45、LAIR2、CDS3、白三烯B4-R1、CDS4/SLAMF5、NCAM-L1、CD94、NKG2A、CD97、NKG2C、CD229/SLAMF3、NKG2D、CD2F-10/SLAMF9、NT-4、CD69、NTB-A/SLAMF6、普通 γ 链/IL-2R γ 、骨调素、CRACC/SLAMF7、PD-1、CRTAM、PSGL-1、CTLA-4、RANK/TNFRSF11A、CX3CR1、CX3CL1、L-选择素、CXCR3、SIRP β 1、CXCR4、SLAM、CXCR6、TCCR/WSX-1、DNAM-1、促胸腺生成素、EMMPRIN/CD147、TIM-1、EphB6、TIM-2、Fas/TNFRSF6、TIM-3、Fas配体/TNFSF6、TIM-4、Fc γ RIII/CD16、TIM-6、TNFR1/TNFRSF1A、粒溶素、TNFRIII/TNFRSF1B、TRAIL R1/TNFRSF10A、ICAM-1/CD54、TRAILR2/TNFRSF10B、ICAM-2/CD102、TRAILR3/TNFRSF10C、IFN- γ R1、TRAILR4/TNFRSF10D、IFN- γ R2、TSLP、IL-1R1或TSLP R;和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分,连同本文所描述的任何信号传导剂(例如IFN α 1或其变体)。

[0122] 作为非限制性实例,在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有(i)在T细胞上表达的检查点标记物,例如PD-1、CD28、CTLA4、ICOS、BTLA、KIR、LAG3、CD137、OX40、CD27、CD40L、TIM3和A2aR中的一者或多者;和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分,连同本文所描述的任何信号传导剂。

[0123] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有一个或多个针对PD-1的靶向部分。在一些实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有一个或多个选择性地结合PD-1多肽的靶向部分。在一些实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物包含一个或多个选择性地结合PD-1多肽的抗体、抗体衍生物或形式、肽或多肽或融合蛋白。

[0124] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含抗PD-1抗体喷罗珠单抗(pembrolizumab)(又名MK-3475、KEYTRUDA)或其片段。喷罗珠单抗和其他人源化抗PD-1抗体公开于Hamid等人(2013)New England Journal of Medicine 369(2):134-44、US 8,354,509和WO 2009/114335,所述文献的全部公开内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,用于本文所提供的方法中的喷罗珠单抗或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列(SEQ ID NO:7)的重链和/或含有氨基酸序列(SEQ ID NO:8)的轻链。

[0125] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含抗PD-1抗体纳武单抗(nivolumab)(又名BMS-936558、MDX-1106、ONO-4538、OPDIVO)或其片段。纳武单抗(克隆5C4)和其他特异性地结合至PD-1的人单克隆抗体公开于US 8,008,449和WO 2006/121168中,所述文献的全部公开内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,纳武单抗或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列(SEQ ID NO:9)的重链和/或含有氨基酸序列(SEQ ID NO:10)的轻链。

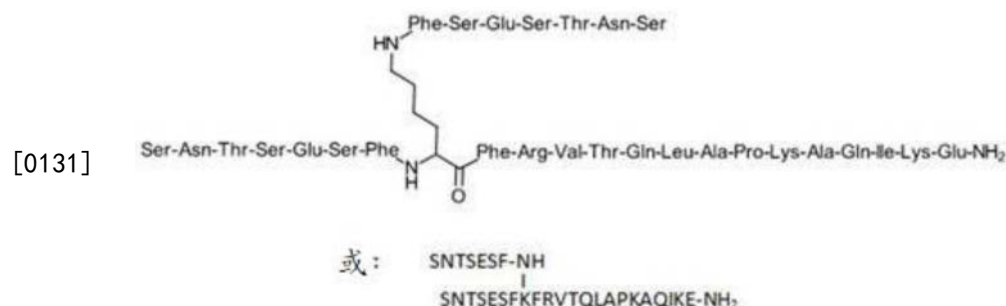
[0126] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含抗PD-1抗体皮地利珠单抗(pidilizumab)(又名CT-011、hBAT或hBAT-1)或其片段。皮地利珠单抗和其他人源化抗PD-1单克隆抗体公开于US 2008/0025980和WO 2009/101611中,所述文献的全部公开内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,用于本文所提供的方法中的抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含轻链可变区,所述轻链可变区包含选自US 2008/0025980的SEQ ID NO:15-18的氨基酸序列:US 2008/0025980的SEQ ID No:15(SEQ ID NO:11);US 2008/0025980的SEQ ID No:16(SEQ ID NO:12);US 2008/0025980的SEQ ID No:17(SEQ ID NO:13);和US 2008/0025980的SEQ ID No:18(SEQ ID NO:14);和/或重链,所述重链包含选自US 2008/0025980的SEQ ID NO:20-24的氨基酸序列:US 2008/0025980的SEQ ID No:20(SEQ ID NO:15);US 2008/0025980的SEQ ID No:21(SEQ ID NO:16);US 2008/0025980的SEQ ID No:22(SEQ ID NO:17);US 2008/0025980的SEQ ID No:23(SEQ ID NO:18);和US 2008/0025980的SEQ ID No:24(SEQ ID NO:19)。

[0127] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含含有US 2008/0025980的SEQ ID NO:18(SEQ ID NO:14)的轻链和含有US 2008/0025980的SEQ ID NO:22(SEQ ID NO:17)的重链。

[0128] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含AMP-514(又名MEDI-0680)。

[0129] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含WO2010/027827和WO 2011/066342中所公开的pd-12-Fc融合蛋白AMP-224,所述文献的全部公开内容特此以引用方式并入。在这种实施方案中,所述靶向部分可以包括包含WO2010/027827的SEQ ID NO:4(SEQ ID NO:20)的靶向结构域和/或包含WO2010/027827的SEQ ID NO:83(SEQ ID NO:21)的B7-DC融合蛋白。

[0130] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含肽AUNP 12或US 2011/0318373或8,907,053中所公开的任何其他肽。举例来说,所述靶向部分可以包含具有以下序列的AUNP 12(即,US 2011/0318373的化合物8或SEQ ID NO:49):



[0132] SEQ ID NO:22)。

[0133] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2014/0044738中所公开的抗PD-1抗体1E3或其片段,所述文献的全部公开内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,用于本文所提供的方法中的1E3或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列(SEQ ID NO:23)的重链可变区和/或含有氨基酸序列SEQ ID NO:24的轻链可变区。

[0134] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2014/0044738中所公开的抗PD-1抗体1E8或其片段,所述文献的全部公开内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,用于本文所提供的方法中的1E8或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列(SEQ ID NO:25)的重链可变区和/或含有氨基酸序列SEQ ID NO:26的轻链可变区。

[0135] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2014/0044738中所公开的抗PD-1抗体1H3或其片段,所述文献的全部公开内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,用于本文所提供的方法中的1H3或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列(SEQ ID NO:27)的重链可变区和/或含有氨基酸序列(SEQ ID NO:28)的轻链可变区。

[0136] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如例如US 8,907,065和WO 2008/071447中所公开的针对PD-1的VHH,所述文献的全部公开内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,所述针对PD-1的VHH包含US 8,907,065的SEQ ID NO:347-351(US 8,907,065的SEQ ID No:347(SEQ ID NO:29);US 8,907,065的SEQ ID No:348(SEQ ID NO:30);US 8,907,065的SEQ ID No:349(SEQ ID NO:31);US 8,907,065的SEQ ID No:350(SEQ ID NO:32);和US 8,907,065的SEQ ID No:351(SEQ ID NO:33))。

[0137] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US2011/0271358和WO2010/036959中所公开的抗PD-1抗体或其片段中的任一者,所述文献的全部内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,用于本文所提供的方法中的抗体或其抗原结合片段包含重链,所述重链包含选自US2011/0271358的SEQ ID NO:25-29的氨基酸序列(US2011/0271358的SEQ ID No:25(SEQ ID NO:34);US2011/0271358的SEQ ID No:26(SEQ ID NO:35);US2011/0271358的SEQ ID No:27(SEQ ID NO:36);US2011/0271358的SEQ ID No:28(SEQ ID NO:37);和US2011/0271358的SEQ ID No:29(SEQ ID NO:38));和/或轻链,所述轻链包含选自US2011/0271358的SEQ ID NO:30-33的氨基酸序列(US2011/0271358的SEQ ID No:30(SEQ ID NO:39);US2011/0271358的SEQ ID No:31(SEQ ID NO:40);US2011/0271358的SEQ ID No:32(SEQ ID NO:41);和US2011/0271358的SEQ ID No:33(SEQ ID NO:42))。

[0138] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物包含一个或多个选自TSR-042(Tesaro, Inc.)、REGN2810(Regeneron Pharmaceuticals, Inc.)、PDR001(Novartis Pharmaceuticals)和BGB-A317(BeiGene Ltd.)的针对PD-1的抗体或其抗体片段。

[0139] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有一个或多个针对PD-L1的靶向部分。在一些实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有一个或多个选择性地结合PD-L1多肽的靶向部分。在一些实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物包含一个或多个选择性地结合PD-L1多肽的抗体、抗体衍生物或形式、肽或多肽或融合蛋白。

[0140] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含抗PD-L1抗体MEDI4736(又名度伐鲁单抗(durvalumab))或其片段。MEDI4736对PD-L1具有选择性,并且阻断PD-L1与PD-1和CD80受体的结合。用于本文所提供的方法中的MEDI4736及其抗原结合片段包含重链和轻链或重链可变区和轻链可变区。MEDI4736的序列公开于WO/2016/06272中,所述文献的全部内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,用于本文所提供的方法中的MEDI4736或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列(SEQ ID NO:43)的重链和/或含有氨基酸序列(SEQ ID NO:44)的

轻链。

[0141] 在说明性实施方案中,用于本文所提供的方法中的MEDI4736或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列即W0/2016/06272的SEQ ID NO:4(SEQ ID NO:45)的重链可变区和/或含有氨基酸序列即W0/2016/06272的SEQ ID NO:3(SEQ ID NO:46)的轻链可变区。

[0142] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含抗PD-L1抗体阿特朱单抗(atezolizumab)(又名MPDL3280A, RG7446)或其片段。在说明性实施方案中,用于本文所提供的方法中的阿特朱单抗或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列(SEQ ID NO:47)的重链和/或含有氨基酸序列(SEQ ID NO:48)的轻链。

[0143] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含抗PD-L1抗体阿维鲁单抗(avelumab)(又名MSB0010718C)或其片段。在说明性实施方案中,用于本文所提供的方法中的阿维鲁单抗或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列(SEQ ID NO:49)的重链和/或含有氨基酸序列(SEQ ID NO:50)的轻链。

[0144] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2013/0309250和W02007/005874中所公开的抗PD-L1抗体BMS-936559(又名12A4, MDX-1105)或其片段,所述文献的全部公开内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,用于本文所提供的方法中的BMS-936559或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列(SEQ ID NO:51)的重链可变区和/或含有氨基酸序列(SEQ ID NO:52)的轻链可变区。

[0145] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2013/0309250和W02007/005874中所公开的抗PD-L1抗体3G10或其片段,所述文献的全部公开内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,用于本文所提供的方法中的3G10或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列(SEQ ID NO:53)的重链可变区和/或含有氨基酸序列(SEQ ID NO:54)的轻链可变区。

[0146] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2013/0309250和W02007/005874中所公开的抗PD-L1抗体10A5或其片段,所述文献的全部公开内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,用于本文所提供的方法中的10A5或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列(SEQ ID NO:55)的重链可变区和/或含有氨基酸序列(SEQ ID NO:56)的轻链可变区。

[0147] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2013/0309250和W02007/005874中所公开的抗PD-L1抗体5F8或其片段,所述文献的全部公开内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,用于本文所提供的方法中的5F8或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列(SEQ ID NO:57)的重链可变区和/或含有氨基酸序列(SEQ ID NO:58)的轻链可变区。

[0148] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2013/0309250和W02007/005874中所公开的抗PD-L1抗体10H10或其片段,所述文献的全部公开内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,用于本文所提供的方法中的10H10或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列(SEQ ID NO:59)的重链可变区和/或含有氨基酸序列(SEQ ID NO:60)的轻链可变区。

[0149] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2013/0309250和W02007/005874中所公开的抗PD-L1抗体1B12或其片段,所述文献的全部公开内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,用于本文所提供的方法中的1B12或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列(SEQ ID NO:61)的重链可变区和/或含有氨基酸序列(SEQ ID NO:62)的轻链可变区。

[0150] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2013/0309250和W02007/005874中所公开的抗PD-L1抗体7H1或其片段,所述文献的全部公开内容特此以引用方式并入。在说明

性实施方案中,用于本文所提供的方法中的7H1或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列 (SEQ ID NO:63)的重链可变区和/或含有氨基酸序列 (SEQ ID NO:64)的轻链可变区。

[0151] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2013/0309250和W02007/005874中所公开的抗PD-L1抗体11E6或其片段,所述文献的全部公开内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,用于本文所提供的方法中的11E6或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列 (SEQ ID NO:65)的重链可变区和/或含有氨基酸序列 (SEQ ID NO:66)的轻链可变区。

[0152] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2013/0309250和W02007/005874中所公开的抗PD-L1抗体12B7或其片段,所述文献的全部公开内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,用于本文所提供的方法中的12B7或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列 (SEQ ID NO:67)的重链可变区和/或含有氨基酸序列 (SEQ ID NO:68)的轻链可变区。

[0153] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2013/0309250和W02007/005874中所公开的抗PD-L1抗体13G4或其片段,所述文献的全部公开内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,用于本文所提供的方法中的13G4或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列 (SEQ ID NO:69)的重链可变区和/或含有氨基酸序列 (SEQ ID NO:70)的轻链可变区。

[0154] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2014/0044738中所公开的抗PD-L1抗体1E12或其片段,所述文献的全部公开内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,用于本文所提供的方法中的1E12或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列 (SEQ ID NO:71)的重链可变区和/或含有氨基酸序列 (SEQ ID NO:72)的轻链可变区。

[0155] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2014/0044738中所公开的抗PD-L1抗体1F4或其片段,所述文献的全部公开内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,用于本文所提供的方法中的1F4或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列 (SEQ ID NO:73)的重链可变区和/或含有氨基酸序列 (SEQ ID NO:74)的轻链可变区。

[0156] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2014/0044738中所公开的抗PD-L1抗体2G11或其片段,所述文献的全部公开内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,用于本文所提供的方法中的2G11或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列 (SEQ ID NO:75)的重链可变区和/或含有氨基酸序列 (SEQ ID NO:76)的轻链可变区。

[0157] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2014/0044738中所公开的抗PD-L1抗体3B6或其片段,所述文献的全部公开内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,用于本文所提供的方法中的3B6或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列 (SEQ ID NO:77)的重链可变区和/或含有氨基酸序列 (SEQ ID NO:78)的轻链可变区。

[0158] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US 2014/0044738和W02012/145493中所公开的抗PD-L1抗体3D10或其片段,所述文献的全部公开内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,用于本文所提供的方法中的3D10或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列 (SEQ ID NO:79)的重链可变区和/或含有氨基酸序列 (SEQ ID NO:80)的轻链可变区。

[0159] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US2011/0271358和W02010/036959中所公开的抗PD-L1抗体中的任一者,所述文献的全部内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,用于本文所提供的方法中的抗体或其抗原结合片段包含重链,所述重链包含选自US2011/0271358的SEQ ID No:34-38的氨基酸序列 (US2011/0271358的SEQ ID No:34 (SEQ ID NO:81);US2011/0271358的SEQ ID No:35 (SEQ ID NO:82);US2011/0271358的SEQ ID

No:36 (SEQ ID NO:83);US2011/0271358的SEQ ID No:37 (SEQ ID NO:84);和US2011/0271358的SEQ ID No:38 (SEQ ID NO:85));和/或轻链,所述轻链包含选自 (US2011/0271358的SEQ ID No:39-42的氨基酸序列:US2011/0271358的SEQ ID No:39 (SEQ ID NO:86);US2011/0271358的SEQ ID No:40 (SEQ ID NO:87);US2011/0271358的SEQ ID No:41 (SEQ ID NO:88);和US2011/0271358的SEQ ID No:42 (SEQ ID NO:89))。

[0160] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如W0 2011/066389、US8,779,108和US2014/0356353中所公开的抗PD-L1抗体2.7A4或其片段,所述文献的全部公开内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,用于本文所提供的方法中的2.7A4或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列即W0 2011/066389的SEQ ID No:2 (SEQ ID NO:90)的重链可变区和/或含有氨基酸序列即W0 2011/066389的SEQ ID No:7 (SEQ ID NO:91)的轻链可变区。

[0161] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如W0 2011/066389、US8,779,108和US2014/0356353中所公开的抗PD-L1抗体2.9D10或其片段,所述文献的全部公开内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,用于本文所提供的方法中的2.9D10或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列即W0 2011/066389的SEQ ID No:12 (SEQ ID NO:92)的重链可变区和/或含有氨基酸序列即W0 2011/066389的SEQ ID No:17 (SEQ ID NO:93)的轻链可变区。

[0162] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如W0 2011/066389、US8,779,108和US2014/0356353中所公开的抗PD-L1抗体2.14H9或其片段,所述文献的全部公开内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,用于本文所提供的方法中的2.14H9或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列即W0 2011/066389的SEQ ID No:22 (SEQ ID NO:94)的重链可变区和/或含有氨基酸序列即W0 2011/066389的SEQ ID No:27 (SEQ ID NO:95)的轻链可变区。

[0163] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如W0 2011/066389、US8,779,108和US2014/0356353中所公开的抗PD-L1抗体2.20A8或其片段,所述文献的全部公开内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,用于本文所提供的方法中的2.20A8或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列即W0 2011/066389的SEQ ID No:32 (SEQ ID NO:96)的重链可变区和/或含有氨基酸序列即W0 2011/066389的SEQ ID No:37 (SEQ ID NO:97)的轻链可变区。

[0164] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如W0 2011/066389、US8,779,108和US2014/0356353中所公开的抗PD-L1抗体3.15G8或其片段,所述文献的全部公开内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,用于本文所提供的方法中的3.15G8或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列即W0 2011/066389的SEQ ID No:42 (SEQ ID NO:98)的重链可变区和/或含有氨基酸序列即W0 2011/066389的SEQ ID No:47 (SEQ ID NO:99)的轻链可变区。

[0165] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如W0 2011/066389、US8,779,108和US2014/0356353中所公开的抗PD-L1抗体3.18G1或其片段,所述文献的全部公开内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,用于本文所提供的方法中的3.18G1或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列即W0 2011/066389的SEQ ID No:52 (SEQ ID NO:100)的重链可变区和/或含有氨基酸序列即W0 2011/066389的SEQ ID No:57 (SEQ ID NO:101)的轻链可变区。

区。

[0166] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如W0 2011/066389、US8,779,108和US2014/0356353以及US2014/0356353中所公开的抗PD-L1抗体2.7A40PT或其片段,所述文献的全部公开内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,用于本文所提供的方法中的2.7A40PT或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列即W02011/066389的SEQ ID No:62(SEQ ID NO:102)的重链可变区和/或含有氨基酸序列即W0 2011/066389的SEQ ID No:67(SEQ ID NO:103)的轻链可变区。

[0167] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如W0 2011/066389、US8,779,108和US2014/0356353中所公开的抗PD-L1抗体2.14H90PT或其片段,所述文献的全部公开内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,用于本文所提供的方法中的2.14H90PT或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列即W0 2011/066389的SEQ ID No:72(SEQ ID NO:104)的重链可变区和/或含有氨基酸序列即W0 2011/066389的SEQ ID No:77(SEQ ID NO:105)的轻链可变区。

[0168] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含W02016/061142中所公开的抗PD-L1抗体中的任一者,所述文献的全部内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,用于本文所提供的方法中的抗体或其抗原结合片段包含重链,所述重链包含选自W02016/061142的SEQ ID No:18、30、38、46、50、54、62、70和78的氨基酸序列(W02016/061142的SEQ ID No:18(SEQ ID NO:106);W02016/061142的SEQ ID No:30(SEQ ID NO:107);W02016/061142的SEQ ID No:38(SEQ ID NO:108);W02016/061142的SEQ ID No:46(SEQ ID NO:109);W02016/061142的SEQ ID No:50(SEQ ID NO:110);W02016/061142的SEQ ID No:54(SEQ ID NO:111);W02016/061142的SEQ ID No:62(SEQ ID NO:112);W02016/061142的SEQ ID No:70(SEQ ID NO:113);和W02016/061142的SEQ ID No:78(SEQ ID NO:114));和/或轻链,所述轻链包含选自W02016/061142的SEQ ID No:22、26、34、42、58、66、74、82和86的氨基酸序列(W02016/061142的SEQ ID No:22(SEQ ID NO:115);W02016/061142的SEQ ID No:26(SEQ ID NO:116);W02016/061142的SEQ ID No:34(SEQ ID NO:117);W02016/061142的SEQ ID No:42(SEQ ID NO:118);W02016/061142的SEQ ID No:58(SEQ ID NO:119);W02016/061142的SEQ ID No:66(SEQ ID NO:120);W02016/061142的SEQ ID No:74(SEQ ID NO:121);W02016/061142的SEQ ID No:82(SEQ ID NO:122);和W02016/061142的SEQ ID No:86(SEQ ID NO:123))。

[0169] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含W02016/022630中所公开的抗PD-L1抗体中的任一者,所述文献的全部内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,用于本文所提供的方法中的抗体或其抗原结合片段包含重链,所述重链包含选自W02016/022630的SEQ ID No:2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42和46的氨基酸序列(W02016/022630的SEQ ID No:2(SEQ ID NO:124);W02016/022630的SEQ ID No:6(SEQ ID NO:125);W02016/022630的SEQ ID No:10(SEQ ID NO:126);W02016/022630的SEQ ID No:14(SEQ ID NO:127);W02016/022630的SEQ ID No:18(SEQ ID NO:128);W02016/022630的SEQ ID No:22(SEQ ID NO:129);W02016/022630的SEQ ID No:26(SEQ ID NO:130);W02016/022630的SEQ ID No:30(SEQ ID NO:131);W02016/022630的SEQ ID No:34(SEQ ID NO:132);W02016/022630的SEQ ID No:38(SEQ ID NO:133);W02016/022630的SEQ ID No:42(SEQ ID NO:134);和

W02016/022630的SEQ ID No:46(SEQ ID NO:135));和/或轻链,所述轻链包含选自W02016/022630的SEQ ID No:4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44和48的氨基酸序列(W02016/022630的SEQ ID No:4(SEQ ID NO:136);W02016/022630的SEQ ID No:8(SEQ ID NO:137);W02016/022630的SEQ ID No:12(SEQ ID NO:138);W02016/022630的SEQ ID No:16(SEQ ID NO:139);W02016/022630的SEQ ID No:20(SEQ ID NO:140);W02016/022630的SEQ ID No:24(SEQ ID NO:141);W02016/022630的SEQ ID No:28(SEQ ID NO:142);W02016/022630的SEQ ID No:32(SEQ ID NO:143);W02016/022630的SEQ ID No:36(SEQ ID NO:144);W02016/022630的SEQ ID No:40(SEQ ID NO:145);W02016/022630的SEQ ID No:44(SEQ ID NO:146);和W02016/022630的SEQ ID No:48(SEQ ID NO:147))。

[0170] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含W02015/112900中所公开的抗PD-L1抗体中的任一者,所述文献的全部内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,用于本文所提供的方法中的抗体或其抗原结合片段包含重链,所述重链包含选自W0 2015/112900的SEQ ID No:38、50、82和86的氨基酸序列(W0 2015/112900的SEQ ID No:38(SEQ ID NO:148);W0 2015/112900的SEQ ID No:50(SEQ ID NO:149);W0 2015/112900的SEQ ID No:82(SEQ ID NO:150);和W0 2015/112900的SEQ ID No:86(SEQ ID NO:151));和/或轻链,所述轻链包含选自W0 2015/112900的SEQ ID No:42、46、54、58、62、66、70、74和78的氨基酸序列(W0 2015/112900的SEQ ID No:42(SEQ ID NO:152);W0 2015/112900的SEQ ID No:46(SEQ ID NO:153);W0 2015/112900的SEQ ID No:54(SEQ ID NO:154);W0 2015/112900的SEQ ID No:58(SEQ ID NO:155);W0 2015/112900的SEQ ID No:62(SEQ ID NO:156);W0 2015/112900的SEQ ID No:66(SEQ ID NO:157);W0 2015/112900的SEQ ID No:70(SEQ ID NO:158);W0 2015/112900的SEQ ID No:74(SEQ ID NO:159);和W0 2015/112900的SEQ ID No:78(SEQ ID NO:160))。

[0171] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含W0 2010/077634和US 8,217,149中所公开的抗PD-L1抗体中的任一者,所述文献的全部公开内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,用于本文所提供的方法中的抗PD-L1抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列即W0 2010/077634的SEQ ID No:20(SEQ ID NO:161)的重链区和/或含有氨基酸序列即W0 2010/077634的SEQ ID No:21(SEQ ID NO:162)的轻链可变区。

[0172] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含可获自如US 20120039906中所公开的可在CNCM寄存编号CNCM I-4122、CNCM I-4080和CNCM I-4081下获取的杂交瘤的抗PD-L1抗体中的任一者,所述文献的全部公开内容特此以引用方式并入。

[0173] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如例如US 8,907,065和W0 2008/071447中所公开的针对PD-L1的VHH,所述文献的全部公开内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,所述针对PD-L1的VHH包含US 8,907,065的SEQ ID No:394-399(US 8,907,065的SEQ ID No:394(SEQ ID NO:163);US 8,907,065的SEQ ID No:395(SEQ ID NO:164);US 8,907,065的SEQ ID No:396(SEQ ID NO:165);US 8,907,065的SEQ ID No:397(SEQ ID NO:166);US 8,907,065的SEQ ID No:398(SEQ ID NO:167);和US 8,907,065的SEQ ID No:399(SEQ ID NO:168))。

[0174] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有一个或多个针对PD-L2的靶向部分。在一些实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋

白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有一个或多个选择性地结合PD-L2多肽的靶向部分。在一些实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物包含一个或多个选择性地结合PD-L2多肽的抗体、抗体衍生物或形式、肽或多肽或融合蛋白。

[0175] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如例如US 8,907,065和WO 2008/071447中所公开的针对PD-L2的VHH,所述文献的全部内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,所述针对PD-L2的VHH包含US 8,907,065的SEQ ID No:449-455 (US 8,907,065的SEQ ID No:449 (SEQ ID NO:169);US 8,907,065的SEQ ID No:450 (SEQ ID NO:170);US 8,907,065的SEQ ID No:451 (SEQ ID NO:171);US 8,907,065的SEQ ID No:452 (SEQ ID NO:172);US 8,907,065的SEQ ID No:453 (SEQ ID NO:173);US 8,907,065的SEQ ID No:454 (SEQ ID NO:174);和US 8,907,065的SEQ ID No:455 (SEQ ID NO:175))。

[0176] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含如US2011/0271358和WO2010/036959中所公开的抗PD-L2抗体中的任一者,所述文献的全部内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,用于本文所提供的方法中的抗体或其抗原结合片段包含重链,所述重链包含选自US2011/0271358的SEQ ID No:43-47的氨基酸序列 (US2011/0271358的SEQ ID No:43 (SEQ ID NO:176);US2011/0271358的SEQ ID No:44 (SEQ ID NO:177);US2011/0271358的SEQ ID No:45 (SEQ ID NO:178);US2011/0271358的SEQ ID No:46 (SEQ ID NO:179);和US2011/0271358的SEQ ID No:47 (SEQ ID NO:180));和/或轻链,所述轻链包含选自US2011/0271358的SEQ ID No:48-51的氨基酸序列 (US2011/0271358的SEQ ID No:48 (SEQ ID NO:181);US2011/0271358的SEQ ID No:49 (SEQ ID NO:182);US2011/0271358的SEQ ID No:50 (SEQ ID NO:183);和US2011/0271358的SEQ ID No:51 (SEQ ID NO:184))。

[0177] 在各个实施方案中,本发明的靶向部分可以包含与本文公开的序列中的任一者具有至少约60%、至少约61%、至少约62%、至少约63%、至少约64%、至少约65%、至少约66%、至少约67%、至少约68%、至少约69%、至少约70%、至少约71%、至少约72%、至少约73%、至少约74%、至少约75%、至少约76%、至少约77%、至少约78%、至少约79%、至少约80%、至少约81%、至少约82%、至少约83%、至少约84%、至少约85%、至少约86%、至少约87%、至少约88%、至少约89%、至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%、或100%同一性(例如,与本文公开的序列中的任一者具有约60%、或约61%、或约62%、或约63%、或约64%、或约65%、或约66%、或约67%、或约68%、或约69%、或约70%、或约71%、或约72%、或约73%、或约74%、或约75%、或约76%、或约77%、或约78%、或约79%、或约80%、或约81%、或约82%、或约83%、或约84%、或约85%、或约86%、或约87%、或约88%、或约89%、或约90%、或约91%、或约92%、或约93%、或约94%、或约95%、或约96%、或约97%、或约98%、或约99%或约100%序列同一性)的靶向PD-1、PD-L1和/或PD-L2的序列。

[0178] 在各个实施方案中,本发明的靶向部分可以包含如本文所公开的靶向PD-1、PD-L1和/或PD-L2的重链、轻链、重链可变区、轻链可变区、互补性决定区(CDR)和框架区序列的任何组合。

[0179] 选择性地结合或靶向PD-1、PD-L1和/或PD-L2的其他抗体、抗体衍生物或形式、肽或多肽或者融合蛋白公开于以下文献中:WO 2011/066389、US 2008/0025980、US 2013/0034559、US 8,779,108、US 2014/0356353、US 8,609,089、US 2010/028330、US 2012/

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

[0180] 在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有(i)例如通过靶向CD8介导的针对T细胞的靶向部分;和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分,连同本文所描述的任何信号传导剂(例如IFN α 1或其变体)。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有针对T细胞上的CD8的靶向部分和针对肿瘤细胞上的PD-L1或PD-L2的第二靶向部分。

[0181] 在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有(i)例如通过靶向CD4介导的针对T细胞的靶向部分;和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分,连同本文所描述的任何信号传导剂(例如IFN α 1或其变体)。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有针对T细胞上的CD4的靶向部分和针对肿瘤细胞上的PD-L1或PD-L2的第二靶向部分。

[0182] 在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有(i)例如通过靶向CD3、CXCR3、CCR4、CCR9、CD70、CD103或一种或多种免疫检查点标记物介导的针对T细胞的靶向部分;和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分,连同本文所描述的任何信号传导剂(例如IFN α 1干扰素或其变体)。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有针对T细胞上的CD3的靶向部分和针对肿瘤细胞上的PD-L1或PD-L2的第二靶向部分。

[0183] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有一个或多个针对在T细胞上表达的CD3的靶向部分。在一些实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有一个或多个选择性地结合CD3多肽的靶向部分。在一些实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物包含一个或多个选择性地结合CD3多肽的抗体、抗体衍生物或形式、肽或多肽或融合蛋白。

[0184] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含抗CD3抗体莫罗单抗(muromonab)-CD3(又名Orthoclone OKT3)或其片段。莫罗单抗-CD3公开于美国专利号4,361,549和Wilde等人(1996)51:865-894中,所述文献的全部公开内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,用于本文所提供的方法中的莫罗单抗-CD3或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列(SEQ ID NO:185)的重链和/或含有氨基酸序列(SEQ ID NO:186)的轻链。

[0185] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含抗CD3抗体奥昔珠单抗(otelixizumab)或其片段。奥昔珠单抗公开于美国专利号20160000916和Chatenoud等人(2012)9:372-381中,所述文献的全部公开内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,用于本文所提供的方法中的奥昔珠单抗或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:187的重链和/或含有氨基酸序列SEQ ID NO:188的轻链。

[0186] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含抗CD3抗体替利珠单抗(teplizumab)(又名

AKA MGA031和hOKT3 γ 1 (Ala-Ala))或其片段。替利珠单抗公开于Chatenoud等人(2012)9:372-381中,所述文献的全部公开内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,用于本文所提供的方法中的替利珠单抗或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:189的重链和/或含有氨基酸序列SEQ ID NO:190的轻链。

[0187] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含抗CD3抗体维西珠单抗(visilizumab)(又名**Nuvion®**;HuM291)或其片段。维西珠单抗公开于U.S.5,834,597和W02004052397以及Cole等人,Transplantation(1999)68:563-571中,所述文献的全部公开内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,用于本文所提供的方法中的维西珠单抗或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:191的重链可变区和/或含有氨基酸序列SEQ ID NO:192的轻链可变区。

[0188] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含抗CD3抗体佛拉鲁单抗(foralumab)(又名NI-0401)或其片段。在各个实施方案中,所述靶向部分包含US20140193399、US 7,728,114、US20100183554和US 8,551,478中公开的抗CD3抗体中的任一者,所述文献的全部公开内容特此以引用方式并入。

[0189] 在说明性实施方案中,用于本文所提供的方法中的抗CD3抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列即US 7,728,114的SEQ ID No:2和6(US 7,728,114的SEQ ID No:2(SEQ ID NO:193)和US 7,728,114的SEQ ID No:6(SEQ ID NO:194))的重链可变区和/或含有氨基酸序列即US 7,728,114的SEQ ID NO 4和8(US 7,728,114的SEQ ID NO 4(SEQ ID NO:195)和US 7,728,114的SEQ ID NO 8(SEQ ID NO:196))的轻链可变区。

[0190] 在一些实施方案中,所述靶向部分包含含有氨基酸序列即US 7,728,114的SEQ ID NO:2的重链可变区和含有氨基酸序列即US 7,728,114的SEQ ID NO:4的轻链可变区。在一个实施方案中,所述靶向部分包含US2016/0168247中所公开的抗CD3抗体中的任一者,所述文献的全部内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,用于本文所提供的方法中的抗体或其抗原结合片段包含重链,所述重链包含选自US2016/0168247的SEQ ID No:6-9的氨基酸序列(US2016/0168247的SEQ ID No:6(SEQ ID NO:197);US2016/0168247的SEQ ID No:7(SEQ ID NO:198);US2016/0168247的SEQ ID No:8(SEQ ID NO:199);和US2016/0168247的SEQ ID No:9(SEQ ID NO:200));和/或轻链,所述轻链包含选自US2016/0168247的SEQ ID No:10-12的氨基酸序列(US2016/0168247的SEQ ID No:10(SEQ ID NO:201);US2016/0168247的SEQ ID No:11(SEQ ID NO:202);和US2016/0168247的SEQ ID No:12(SEQ ID NO:203))。

[0191] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含US2015/0175699中所公开的抗CD3抗体中的任一者,所述文献的全部内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,用于本文所提供的方法中的抗体或其抗原结合片段包含含有选自US2015/0175699的SEQ ID No:9(SEQ ID NO:204)的氨基酸序列的重链;和/或含有选自US2015/0175699的SEQ ID No:10(SEQ ID NO:205)的氨基酸序列的轻链。

[0192] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含US 8,784,821中所公开的抗CD3抗体中的任一者,所述文献的全部内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,用于本文所提供的方法中的抗体或其抗原结合片段包含重链,所述重链包含选自US 8,784,821的SEQ ID No:2、18、34、50、66、82、98和114的氨基酸序列(US 8,784,821的SEQ ID No:2(SEQ ID NO:

206);US 8,784,821的SEQ ID No:18(SEQ ID NO:207);US 8,784,821的SEQ ID No:34(SEQ ID NO:208);US 8,784,821的SEQ ID No:50(SEQ ID NO:209);US 8,784,821的SEQ ID No:66(SEQ ID NO:210);US 8,784,821的SEQ ID No:82(SEQ ID NO:211);US 8,784,821的SEQ ID No:98(SEQ ID NO:212);和US 8,784,821的SEQ ID No:114(SEQ ID NO:213));和/或轻链,所述轻链包含选自US 8,784,821的SEQ ID No:10、26、42、58、74、90、106和122的氨基酸序列(US 8,784,821的SEQ ID No:10(SEQ ID NO:214);US 8,784,821的SEQ ID No:26(SEQ ID NO:215);US 8,784,821的SEQ ID No:42(SEQ ID NO:216);US 8,784,821的SEQ ID No:58(SEQ ID NO:217);US 8,784,821的SEQ ID No:74(SEQ ID NO:218);US 8,784,821的SEQ ID No:90(SEQ ID NO:219);US 8,784,821的SEQ ID No:106(SEQ ID NO:220);和US 8,784,821的SEQ ID No:122(SEQ ID NO:221))。

[0193] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含US20150118252中所公开的抗CD3结合构建体中的任一者,所述文献的全部内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,用于本文所提供的方法中的抗体或其抗原结合片段包含含有选自US20150118252的SEQ ID No:6和86(US20150118252的SEQ ID No:6(SEQ ID NO:222)和US20150118252的SEQ ID No:86(SEQ ID NO:223))的氨基酸序列的重链;和/或含有选自US2015/0175699的SEQ ID No:3(US20150118252的SEQ ID No:3(SEQ ID NO:224))的氨基酸序列的轻链。

[0194] 在一个实施方案中,所述靶向部分包含US2016/0039934中所公开的抗CD3结合蛋白中的任一者,所述文献的全部内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,用于本文所提供的方法中的抗体或其抗原结合片段包含重链,所述重链包含选自US2016/0039934的SEQ ID No:6-9的氨基酸序列(US2016/0039934的SEQ ID No:6(SEQ ID NO:225);US2016/0039934的SEQ ID No:7(SEQ ID NO:226);US2016/0039934的SEQ ID No:8(SEQ ID NO:227);和US2016/0039934的SEQ ID No:9(SEQ ID NO:228));和/或轻链,所述轻链包含选自US2016/0039934的SEQ ID No:1-4的氨基酸序列(US2016/0039934的SEQ ID No:1(SEQ ID NO:229);US2016/0039934的SEQ ID No:2(SEQ ID NO:230);US2016/0039934的SEQ ID No:3(SEQ ID NO:231);和US2016/0039934的SEQ ID No:4(SEQ ID NO:232))。

[0195] 在各个实施方案中,本发明的靶向部分可以包含与本文所公开的序列中的任一者具有至少约60%、至少约61%、至少约62%、至少约63%、至少约64%、至少约65%、至少约66%、至少约67%、至少约68%、至少约69%、至少约70%、至少约71%、至少约72%、至少约73%、至少约74%、至少约75%、至少约76%、至少约77%、至少约78%、至少约79%、至少约80%、至少约81%、至少约82%、至少约83%、至少约84%、至少约85%、至少约86%、至少约87%、至少约88%、至少约89%、至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%、或100%同一性(例如,与本文所公开的序列中的任一者具有约60%、或约61%、或约62%、或约63%、或约64%、或约65%、或约66%、或约67%、或约68%、或约69%、或约70%、或约71%、或约72%、或约73%、或约74%、或约75%、或约76%、或约77%、或约78%、或约79%、或约80%、或约81%、或约82%、或约83%、或约84%、或约85%、或约86%、或约87%、或约88%、或约89%、或约90%、或约91%、或约92%、或约93%、或约94%、或约95%、或约96%、或约97%、或约98%、或约99%或约100%序列同一性)的靶向CD3的序列。

[0196] 在各个实施方案中,本发明的靶向部分可以包含如本文所公开的靶向CD3的重链、

轻链、重链可变区、轻链可变区、互补性决定区 (CDR) 和框架区序列的任何组合。在各个实施方案中,本发明的靶向部分可以包含CD3特异性抗体的任何重链、轻链、重链可变区、轻链可变区、互补性决定区 (CDR) 和构架区序列,所述CD3特异性抗体包括但不限于X35-3、VIT3、BMA030 (BW264/56)、CLB-T3/3、CRIS7、YTH12.5、F1 11-409、CLB-T3.4.2、TR-66、WT32、SPv-T3b、11D8、XIII-141、XIII-46、XIII-87、12F6、T3/RW2-8C8、T3/RW2-4B6、OKT3D、M-T301、SMC2、WT31和F101.01。这些CD3特异性抗体在本领域中是众所周知的,并且尤其描述于Tunnacliffe (1989), Int. Immunol. 1, 546-550中,所述文献的全部公开内容特此以引用方式并入。

[0197] 选择性地结合或靶向CD3的其他抗体、抗体衍生物或形式、肽或多肽或融合蛋白公开于美国专利公布号2016/0000916、美国专利号4,361,549、5,834,597、6,491,916、6,406,696、6,143,297、6,750,325和国际公布号W0 2004/052397中,所述文献的全部公开内容特此以引用方式并入。

[0198] 在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有 (i) 例如通过靶向PD-1介导的针对T细胞的靶向部分;和 (ii) 针对肿瘤细胞的靶向部分,连同本文所描述的任何信号传导剂 (例如IFN α 1或其变体)。

[0199] 作为非限制性实例,在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有 (i) 例如通过靶向以下各项介导的针对B细胞的靶向部分: CD10、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD24、CD37、CD38、CD39、CD40、CD70、CD72、CD73、CD74、CDw75、CDw76、CD77、CD78、CD79a/b、CD80、CD81、CD82、CD83、CD84、CD85、CD86、CD89、CD98、CD126、CD127、CDw130、CD138或CDw150;和 (ii) 针对肿瘤细胞的靶向部分,连同本文所描述的任何信号传导剂 (例如IFN α 1或其变体)。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有针对CD20的靶向部分。

[0200] 在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有 (i) 例如通过靶向CD19、CD20或CD70介导的针对B细胞的靶向部分;和 (ii) 针对肿瘤细胞的靶向部分,连同本文所描述的任何信号传导剂 (例如IFN α 1或其变体)。

[0201] 在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有 (i) 例如通过靶向CD20介导的针对B细胞的靶向部分;和 (ii) 针对肿瘤细胞的靶向部分,连同本文所描述的任何信号传导剂 (例如IFN α 1或其变体)。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有针对B细胞上的CD20的靶向部分和针对肿瘤细胞上的PD-L1或PD-L2的第二靶向部分。作为实例,在一些实施方案中,所述CD20靶向部分是具有以下序列的重组的只有重链的抗体 (VHH):

[0202] QVQLQESGGGLAQAGGSLRLSCAASGRFTSMGWFRQAPGKEREFVAAITYSGGSPYYASSVRGRFTISRDNAKNTVYLMNSLKPEDTAVYYCAANPTYGSDWNAENWGQTQVTVSS (SEQ ID NO:288)。

[0203] 作为非限制性实例,在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有 (i) 例如通过靶向以下各项介导的针对NK细胞的靶向部分: 2B4/SLAMF4、KIR2DS4、CD155/PVR、KIR3DL1、CD94、LMIR1/CD300A、CD69、LMIR2/CD300c、CRACC/SLAMF7、LMIR3/CD300LF、DNAM-1、LMIR5/CD300LB、Fc- ϵ R1I、LMIR6/CD300LE、Fc- γ R1/CD64、MICA、Fc- γ R1IB/CD32b、MICB、Fc- γ R1IC/CD32c、MULT-1、Fc- γ R1IA/CD32a、结合素-2/CD112、Fc- γ R1II/CD16、NKG2A、FcRH1/IRTA5、NKG2C、FcRH2/IRTA4、NKG2D、FcRH4/

IRTA1、NKp30、FcRH5/IRTA2、NKp44、Fc受体样蛋白3/CD16-2、NKp46/NCR1、NKp80/KLRF1、NTB-A/SLAMF6、Rae-1、Rae-1 α 、Rae-1 β 、Rae-1 δ 、H60、Rae-1 ϵ 、ILT2/CD85j、Rae-1 γ 、ILT3/CD85k、TREM-1、ILT4/CD85d、TREM-2、ILT5/CD85a、TREM-3、KIR/CD158、TREML1/TLT-1、KIR2DL1、ULBP-1、KIR2DL3、ULBP-2、KIR2DL4/CD158d或ULBP-3；和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分，连同本文所描述的任何信号传导剂(例如IFN α 1或其变体)。

[0204] 在一个实施方案中，本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有(i)例如通过靶向Kir1 α 、DNAM-1或CD64介导的针对NK细胞的靶向部分；和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分，连同本文所描述的任何信号传导剂(例如IFN α 1或其变体)。

[0205] 在一个实施方案中，本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有(i)例如通过靶向KIR1介导的针对NK细胞的靶向部分；和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分，连同本文所描述的任何信号传导剂(例如IFN α 1或其变体)。在一个实施方案中，本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有针对NK细胞上的KIR1的靶向部分和针对肿瘤细胞上的PD-L1或PD-L2的第二靶向部分。

[0206] 在一个实施方案中，本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有(i)例如通过靶向TIGIT或KIR1介导的针对NK细胞的靶向部分；和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分，连同本文所描述的任何信号传导剂(例如IFN α 1或其变体)。在一个实施方案中，本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有针对NK细胞上的TIGIT的靶向部分和针对肿瘤细胞上的PD-L1或PD-L2的第二靶向部分。

[0207] 作为非限制性实例，在各个实施方案中，本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有(i)例如通过靶向以下各项介导的针对树突状细胞的靶向部分：CLEC-9A、XCR1、RANK、CD36/SRB3、LOX-1/SR-E1、CD68、MARCO、CD163、SR-A1/MSR、CD5L、SREC-1、CL-P1/COLEC12、SREC-II、LIMPIIISRB2、RP105、TLR4、TLR1、TLR5、TLR2、TLR6、TLR3、TLR9、4-1BB配体/TNFSF9、IL-12/IL-23p40、4-氨基-1,8-萘二甲酰胺、ILT2/CD85j、CCL21/6Ckine、ILT3/CD85k、8-氧代-dG、ILT4/CD85d、8D6A、ILT5/CD85a、A2B5、鲁特格林 α 4/CD49d、Aag、整合素 β 2/CD18、AMICA、朗格汉斯蛋白(Langerin)、B7-2/CD86、白三烯B4 R1、B7-H3、LMIR1/CD300A、BLAME/SLAMF8、LMIR2/CD300c、Clq R1/CD93、LMIR3/CD300LF、CCR6、LMIR5/CD300LB CCR7、LMIR6/CD300LE、CD40/TNFRSF5、MAG/Siglec-4-a、CD43、MCAM、CD45、MD-1、CD68、MD-2、CD83、MDL-1/CLEC5A、CD84/SLAMF5、MMR、CD97、NCAML1、CD2F-10/SLAMF9、骨激活素GPNMB、Chern 23、PD-L2、CLEC-1、RP105、CLEC-2、Siglec-2/CD22、CRACC/SLAMF7、Siglec-3/CD33、DC-SIGN、Siglec-5、DC-SIGNR/CD299、Siglec-6、DCAR、Siglec-7、DCIR/CLEC4A、Siglec-9、DEC-205、Siglec-10、Dectin-1/CLEC7A、Siglec-F、Dectin-2/CLEC6A、SIGNR1/CD209、DEP-1/CD148、SIGNR4、DLEC、SLAM、EMMPRIN/CD147、TCCR/WSX-1、Fc- γ R1/CD64、TLR3、Fc- γ RIIB/CD32b、TREM-1、Fc- γ RIIC/CD32c、TREM-2、Fc- γ RIIA/CD32a、TREM-3、Fc- γ RIIB/CD16、TREML1/TLT-1、ICAM-2/CD102或辣椒素R1；和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分，连同本文所描述的任何信号传导剂(例如IFN α 1或其变体)。

[0208] 在一个实施方案中，本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有(i)例如通过靶向CLEC-9A、DC-SIGN、CD64、CLEC4A或DEC205介导的针对树突状细胞的靶向部分；和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分，连同本文所描述的任何信号传导剂(例如IFN α 1或其变体)。在一个实施方案中，本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc

的嵌合蛋白复合物具有针对树突状细胞上的CLEC9A的靶向部分和针对肿瘤细胞上的PD-L1或PD-L2的第二靶向部分。

[0209] 在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有(i)例如通过靶向CLEC9A介导的针对树突状细胞的靶向部分;和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分,连同本文所描述的任何信号传导剂(例如IFN α 1或其变体)。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有针对树突状细胞上的CLEC9A的靶向部分和针对肿瘤细胞上的PD-L1或PD-L2的第二靶向部分。

[0210] 在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有(i)例如通过靶向XCR1介导的针对树突状细胞的靶向部分;和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分,连同本文所描述的任何信号传导剂(例如IFN α 1或其变体)。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有针对树突状细胞上的XCR1的靶向部分和针对肿瘤细胞上的PD-L1或PD-L2的第二靶向部分。

[0211] 在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有(i)例如通过靶向RANK介导的针对树突状细胞的靶向部分;和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分,连同本文所描述的任何信号传导剂(例如IFN α 1或其变体)。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有针对树突状细胞上的RANK的靶向部分和针对肿瘤细胞上的PD-L1或PD-L2的第二靶向部分。

[0212] 作为非限制性实例,在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有(i)例如通过靶向以下各项介导的针对单核细胞/巨噬细胞的靶向部分: SIRP1a、B7-1/CD80、ILT4/CD85d、B7-H1、ILT5/CD85a、普通 β 链、整合素 α 4/CD49d、BLAME/SLAMF8、整合素 α X/CD11c、CCL6/C10、整合素 β 2/CD18、CD155/PVR、整合素 β 3/CD61、CD31/PECAM-1、胶乳素、CD36/SR-B3、白三烯B4 R1、CD40/TNFRSF5、LIMPIIIISR-B2、CD43、LMIR1/CD300A、CD45、LMIR2/CD300c、CD68、LMIR3/CD300LF、CD84/SLAMF5、LMIR5/CD300LB、CD97、LMIR6/CD300LE、CD163、LRP-1、CD2F-10/SLAMF9、MARCO、CRACC/SLAMF7、MD-1、ECF-L、MD-2、EMMPRIN/CD147、MGL2、内皮素/CD105、骨激活素/GPNMB、Fc- γ RI/CD64、骨调素、Fc- γ RIIB/CD32b、PD-L2、Fc- γ RIIC/CD32c、Siglec-3/CD33、Fc- γ RIIA/CD32a、SIGNR1/CD209、Fc- γ RIII/CD16、SLAM、GM-CSF R α 、TCCR/WSX-1、ICAM-2/CD102、TLR3、IFN- γ R1、TLR4、IFN- γ R2、TREM-1、IL-1 RII、TREM-2、ILT2/CD85j、TREM-3、ILT3/CD85k、TREML1/TLT-1、2B4/SLAMF 4、IL-10R α 、ALCAM、IL-10R β 、氨基肽酶N/ANPEP、ILT2/CD85j、普通 β 链、ILT3/CD85k、C1q R1/CD93、ILT4/CD85d、CCR1、ILT5/CD85a、CCR2、CD206、整合素 α 4/CD49d、CCR5、整合素 α M/CD11 b、CCR8、整合素 α X/CD11c、CD155/PVR、整合素 β 2/CD18、CD14、整合素 β 3/CD61、CD36/SR-B3、LAIR1、CD43、LAIR2、CD45、白三烯B4-R1、CD68、LIMPIIIISR-B2、CD84/SLAMF5、LMIR1/CD300A、CD97、LMIR2/CD300c、CD163、LMIR3/CD300LF、凝血因子III/组织因子、LMIR5/CD300LB、CX3CR1、CX3CL1、LMIR6/CD300LE、CXCR4、LRP-1、CXCR6、M-CSF R、DEP-1/CD148、MD-1、DNAM-1、MD-2、EMMPRIN/CD147、MMR、内皮素/CD105、NCAM-L1、Fc- γ RI/CD64、PSGL-1、Fc- γ RIIIICD16、RP105、G-CSF R、L-选择素、GM-CSF R α 、Siglec-3/CD33、HVEM/TNFRSF14、SLAM、ICAM-1/CD54、TCCR/WSX-1、ICAM-2/CD102、TREM-1、IL-6R、TREM-2、CXCR1/IL-8RA、TREM-3或TREML1/TLT-1;和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分,连同本文所描述的任何信号传导剂(例如IFN α 1或其变体)。

[0213] 在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有(i)例如通过靶向B7-H1、CD31/PECAM-1、CD163、CCR2或巨噬细胞甘露糖受体CD206介导的针对单核细胞/巨噬细胞的靶向部分;和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分,连同本文所描述的任何信号传导剂(例如IFN α 1或其变体)。

[0214] 在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有(i)例如通过靶向SIRP1a介导的针对单核细胞/巨噬细胞的靶向部分;和(ii)针对肿瘤细胞的靶向部分,连同本文所描述的任何信号传导剂(例如IFN α 1或其变体)。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有针对巨噬细胞上的SIRP1a的靶向部分和针对肿瘤细胞上的PD-L1或PD-L2的第二靶向部分。

[0215] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有一个或多个针对检查点标记物的靶向部分,所述检查点标记物是例如PD-1/PD-L1或PD-L2、CD28/CD80或CD86、CTLA4/CD80或CD86、ICOS/ICOSL或B7RP1、BTLA/HVEM、KIR、LAG3、CD137/CD137L、OX40/OX40L、CD27、CD40L、TIM3/Ga19、CD47、CD70和A2aR中的一者或多者。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有(i)针对T细胞上的检查点标记物例如PD-1的靶向部分,和(ii)针对肿瘤细胞例如PD-L1或PD-L2的靶向部分,连同本文所描述的任何信号传导剂(例如IFN α 1或其变体)。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有针对T细胞上的PD-1的靶向部分和针对肿瘤细胞上的PD-L1的第二靶向部分。在另一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有针对T细胞上的PD-1的靶向部分和针对肿瘤细胞上的PD-L2的第二靶向部分。

[0216] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物包含两个或更多个针对相同或不同免疫细胞的靶向部分。在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有(i)一个或多个针对选自T细胞、B细胞、树突状细胞、巨噬细胞、NK细胞或它们的子集的免疫细胞的靶向部分,和(ii)一个或多个针对选自T细胞、B细胞、树突状细胞、巨噬细胞、NK细胞或它们的子集的相同或另一免疫细胞的靶向部分,连同本文所描述的任何信号传导剂(例如IFN α 1或其变体)。

[0217] 在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物包含一个或多个针对T细胞的靶向部分和一个或多个针对相同或另一T细胞的靶向部分。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物包含一个或多个针对T细胞的靶向部分和一个或多个针对B细胞的靶向部分。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物包含一个或多个针对T细胞的靶向部分和一个或多个针对树突状细胞的靶向部分。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物包含一个或多个针对T细胞的靶向部分和一个或多个针对巨噬细胞的靶向部分。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物包含一个或多个针对T细胞的靶向部分和一个或多个针对NK细胞的靶向部分。举例来说,在说明性实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物可以包括针对CD8的靶向部分和针对Clec9A的靶向部分。在另一个说明性实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物可以包括针对CD8的靶向部分和针对CD3的靶向部分。在另一个说明

NK细胞的靶向部分和一个或多个针对巨噬细胞的靶向部分。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物包含一个或多个针对NK细胞的靶向部分和一个或多个针对树突状细胞的靶向部分。

[0222] 在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物包含针对肿瘤细胞的靶向部分和针对相同或不同肿瘤细胞的第二靶向部分。在此类实施方案中,所述靶向部分可以结合至本文所描述的任何肿瘤抗原。

[0223] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物包含一个或多个具有结合至目标靶标(例如抗原、受体)的识别结构域的靶向部分,所述目标靶标包括见于选自以下的一种或多种细胞上的靶标:脂肪细胞(例如白色脂肪细胞、褐色脂肪细胞)、肝脂细胞、肝细胞、肾细胞(例如肾壁细胞、肾唾液腺、肾乳腺等)、导管细胞(精囊、前列腺等的导管细胞)、肠刷状缘细胞(带有微绒毛)、外分泌腺纹状导管细胞、胆囊上皮细胞、输出小管无纤毛细胞、附睾主细胞、附睾基底细胞、内皮细胞、成釉细胞上皮细胞(牙釉质分泌)、耳前庭系统的半月扁平上皮细胞(蛋白聚糖分泌)、Corti牙间上皮细胞的器官(分泌覆盖毛细管的覆膜)、松散的结缔组织成纤维细胞、角膜成纤维细胞(角膜细胞)、腱成纤维细胞、骨髓网状组织成纤维细胞、非上皮成纤维细胞、周皮细胞、椎间盘的髓核细胞、成牙骨质细胞/牙骨质细胞(cementoblast/cementocyte)(牙根骨样细胞分泌)、成牙本质细胞/牙本质细胞(odontoblast/odontocyte)(牙本质分泌)、透明软骨细胞、纤维软骨细胞、弹性软骨细胞、成骨细胞/骨细胞(osteoblast/osteocyte)、骨祖细胞(成骨细胞的干细胞)、眼玻璃体的透明细胞、耳的淋巴周围空间的星状细胞、肝星状细胞(Ito细胞)、胰腺星状细胞、骨骼肌细胞、卫星细胞、心肌细胞、平滑肌细胞、虹膜的肌上皮细胞、外分泌腺的肌上皮细胞、外分泌的分泌上皮细胞(例如唾液腺细胞、乳腺细胞、泪腺细胞、汗腺细胞、皮脂腺细胞、前列腺细胞、胃腺细胞、胰腺腺泡细胞、肺泡细胞)、激素分泌细胞(例如垂体细胞、神经分泌细胞、肠和呼吸道细胞、甲状腺细胞、甲状旁腺细胞、肾上腺细胞、睾丸间质细胞、胰岛细胞)、角化上皮细胞、湿分层屏障上皮细胞、神经元细胞(例如感觉转导细胞、自主神经元细胞、感觉器官和外周神经支持细胞以及中枢神经系统神经元和神经胶质细胞诸如中间神经元、主细胞、星形胶质细胞、少突胶质细胞和室管膜细胞)。

[0224] 靶向部分形式

[0225] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的靶向部分是能够特异性结合的基于蛋白质的剂,诸如抗体或其衍生物。在一个实施方案中,所述靶向部分包含抗体。在各个实施方案中,抗体是包括两条重链和两条轻链的全长多聚体蛋白。每条重链包括一个可变区(例如 V_H)和至少三个恒定区(例如 CH_1 、 CH_2 和 CH_3),并且每条轻链包括一个可变区(V_L)和一个恒定区(C_L)。可变区决定了抗体的特异性。每个可变区包括由四个相对保守的框架区(FR)侧接的三个高变区,也称为互补性决定区(CDR)。所述三个CDR(称为CDR1、CDR2和CDR3)有助于抗体结合特异性。在一些实施方案中,所述抗体是嵌合抗体。在一些实施方案中,所述抗体是人源化抗体。

[0226] 在一些实施方案中,所述靶向部分包含抗体衍生物或抗体形式。在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的靶向部分是单结构域抗体、只有重链的重组抗体(VHH)、单链抗体(scFv)、只有重链的鲨鱼抗体(VNAR)、微量蛋白(半胱氨酸结蛋白、打结素(knottin))、DARPin;四连接素(Tetranectin);Affibody;反

式体 (Transbody) ; 抗运载蛋白; AdNectin; Affilin; 微型体 (Microbody) ; 肽适体; 奥特瑞斯 (alterase) ; 塑性抗体; 费洛体 (phylomer) ; 斯塔都体 (stradobody) ; 巨型体 (maxibody) ; 伊维体 (evibody) ; 菲诺体 (fynomer) 、狢狢重复蛋白、库尼茨型结构域 (Kunitz domain) 、高亲合性多聚体 (avimer) 、阿特里体 (atrimmer) 、普罗体 (probody) 、免疫体 (immunobody) 、曲奥单抗 (triomab) 、特洛伊体 (troybody) ; 佩普体 (pepbody) ; 疫苗体 (vaccibody) 、单特异性体 (UniBody) ; affimer、双特异性体 (DuoBody) 、Fv、Fab、Fab'、F(ab')₂、肽模拟分子或合成分子, 如以下美国专利号或专利公布号中所描述: US 7,417,130、US 2004/132094、US 5,831,012、US 2004/023334、US 7,250,297、US 6,818,418、US 2004/209243、US 7,838,629、US 7,186,524、US 6,004,746、US 5,475,096、US 2004/146938、US 2004/157209、US 6,994,982、US 6,794,144、US 2010/239633、US 7,803,907、US 2010/119446和/或US 7,166,697, 所述专利的内容特此以引用方式整体并入。还参见 Storz MAb. 2011年5月-6月; 3(3): 310-317。

[0227] 在一个实施方案中, 所述靶向部分包含单结构域抗体, 诸如来自例如产生 VHH 抗体的生物体 (诸如骆驼、鲨鱼) 的 VHH, 或者设计的 VHH。VHH 是抗体来源的治疗性蛋白质, 它们含有天然存在的重链抗体的独特结构和功能性质。VHH 技术是基于来自骆驼的缺乏轻链的完全功能抗体。这些重链抗体含有单个可变结构域 (VHH) 和两个恒定结构域 (CH2 和 CH3)。VHH 可以 NANOBODY 或 NANOBODYIES 的商标购得。

[0228] 在一个实施方案中, 所述靶向部分包含 VHH。在一些实施方案中, 所述 VHH 是人源化 VHH 或骆驼化 VHH。

[0229] 在一些实施方案中, 所述 VHH 包含完全人 VH 结构域, 例如 HUMABODY (Crescendo Biologics, Cambridge, UK)。在一些实施方案中, 完全人 VH 结构域 (例如 HUMABODY) 是单价、二价或三价的。在一些实施方案中, 所述完全人 VH 结构域 (例如 HUMABODY) 是单特异性或多特异性的, 诸如单特异性、双特异性或三特异性的。说明性完全人 VH 结构域 (例如 HUMABODYIES) 描述于例如 WO 2016/113555 和 WO 2016/113557 中, 所述文献的全部内容以引用方式并入。

[0230] 在各个实施方案中, 本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于 Fc 的嵌合蛋白复合物的靶向部分是能够特异性地结合至细胞受体, 诸如细胞受体的天然配体的基于蛋白质的剂。在各个实施方案中, 所述细胞受体见于一个或多个免疫细胞上, 所述免疫细胞可以包括但不限于 T 细胞、细胞毒性 T 淋巴细胞、T 辅助细胞、自然杀伤 (NK) 细胞、自然杀伤 T (NKT) 细胞、抗肿瘤巨噬细胞 (例如 M1 巨噬细胞)、B 细胞、树突状细胞或它们的子集。在一些实施方案中, 所述细胞受体见于巨核细胞、血小板、红细胞、肥大细胞、嗜碱性粒细胞、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞或它们的子集上。

[0231] 在一些实施方案中, 所述靶向部分是天然配体, 诸如趋化因子。可以包括在本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于 Fc 的嵌合蛋白复合物中的说明性趋化因子包括但不限于 CCL1、CCL2、CCL4、CCL5、CCL6、CCL7、CCL8、CCL9、CCL10、CCL11、CCL12、CCL13、CCL14、CCL15、CCL16、CCL17、CCL18、CCL19、CCL20、CCL21、CCL22、CCL23、CCL24、CCL25、CCL26、CCL27、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL4、CXCL5、CXCL6、CXCL7、CXCL8、CXCL9、CXCL10、CXCL11、CXCL12、CXCL13、CXCL14、CXCL15、CXCL16、CXCL17、XCL1、XCL2、CX3CL1、HCC-4 和 LDGF-PBP。在说明性实施方案中, 所述靶向部分可以是 XCL1, 它是识别并结合至树突状细胞受体 XCR1 的趋化因

子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL1,它是识别并结合至CCR8的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL2,它是识别并结合至CCR2或CCR9的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL3,它是识别并结合至CCR1、CCR5或CCR9的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL4,它是识别并结合至CCR1或CCR5或CCR9的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL5,它是识别并结合至CCR1或CCR3或CCR4或CCR5的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL6,它是识别并结合至CCR1的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL7,它是识别并结合至CCR2或CCR9的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL8,它是识别并结合至CCR1或CCR2或CCR2B或CCR5或CCR9的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL9,它是识别并结合至CCR1的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL10,它是识别并结合至CCR1的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL11,它是识别并结合至CCR2或CCR3或CCR5或CCR9的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL13,它是识别并结合至CCR2或CCR3或CCR5或CCR9的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL14,它是识别并结合至CCR1或CCR9的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL15,它是识别并结合至CCR1或CCR3的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL16,它是识别并结合至CCR1、CCR2、CCR5或CCR8的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL17,它是识别并结合至CCR4的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL19,它是识别并结合至CCR7的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL20,它是识别并结合至CCR6的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL21,它是识别并结合至CCR7的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL22,它是识别并结合至CCR4的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL23,它是识别并结合至CCR1的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL24,它是识别并结合至CCR3的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL25,它是识别并结合至CCR9的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL26,它是识别并结合至CCR3的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL27,它是识别并结合至CCR10的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CCL28,它是识别并结合至CCR3或CCR10的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CXCL1,它是识别并结合至CXCR1或CXCR2的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CXCL2,它是识别并结合至CXCR2的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CXCL3,它是识别并结合至CXCR2的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CXCL4,它是识别并结合至CXCR3B的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CXCL5,它是识别并结合至CXCR2的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CXCL6,它是识别并结合至CXCR1或CXCR2的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CXCL8,它是识别并结合至CXCR1或CXCR2的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CXCL9,它是识别并结合至CXCR3的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CXCL10,它是识别并结合至CXCR3的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CXCL11,它是识别并结合至CXCR3或CXCR7的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CXCL12,它是

识别并结合至CXCR4或CXCR7的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CXCL13,它是识别并结合至CXCR5的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CXCL16,它是识别并结合至CXCR6的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是LDGF-PBP,它是识别并结合至CXCR2的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是XCL2,它是识别并结合至XCR1的趋化因子。在另一个说明性实施方案中,所述靶向部分是CX3CL1,它是识别并结合至CX3CR1的趋化因子。

[0232] 在一些实施方案中,所述靶向部分是天然配体,诸如FMS样酪氨酸激酶3配体(F1t3L)或其截短区域(例如,其能够结合F1t3)。在一些实施方案中,所述靶向部分是F1t3L的细胞外结构域。在一些实施方案中,所述靶向部分包含F1t3L结构域,其中所述F1t3L结构域是单链二聚体,任选地其中一个F1t3L结构域经由一个或多个接头连接至另一F1t3L结构域,其中所述接头是柔性接头。在一些实施方案中,本发明的靶向部分包含:F1t3L结构域,其中所述F1t3L结构域是单链二聚体;和Fc结构域,所述Fc结构域任选地具有一个或多个突变,所述一个或多个突变减少或消除所述Fc结构域的一种或多种效应功能,促进所述Fc结构域中的Fc链配对,和/或使所述Fc结构域中的铰链区稳定化。在一些实施方案中,所述靶向部分识别CD20。在一些实施方案中,所述靶向部分识别PD-L1。在一些实施方案中,所述靶向部分识别C1ec9A。

[0233] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物包含各种组合的靶向部分。在一个说明性实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物可以包含两个靶向部分,其中两个靶向部分均是抗体或其衍生物。在另一个说明性实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物可以包含两个靶向部分,其中两个靶向部分均是细胞受体的天然配体。在另一个说明性实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物可以包含两个靶向部分,其中一个靶向部分是抗体或其衍生物,并且另一靶向部分是细胞受体的天然配体。

[0234] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的识别结构域在功能上调节(以非限制性方式,部分或完全中和)目标靶标(例如抗原、受体),例如基本上抑制、降低或中和所述抗原具有的生物效应。举例来说,各个识别结构域可以针对一种或多种主动阻抑或有能力阻抑例如患有肿瘤的患者免疫系统的肿瘤抗原。举例来说,在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物在功能上调节免疫抑制信号(例如检查点抑制剂),例如,TIM-3、BTLA、PD-1、CTLA-4、B7-H4、GITR、半乳凝素-9、HVEM、PD-L1、PD-L2、B7-H3、CD244、CD160、TIGIT、SIRP α 、ICOS、CD172a和TMIGD2中的一者或多者。举例来说,在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物经工程化以破坏、阻断、减少和/或抑制免疫抑制信号的传递,作为非限制性实例,PD-1与PD-L1或PD-L2的结合和/或CTLA-4与AP2M1、CD80、CD86、SHP-2和PPP2R5A中的一者或多者的结合。

[0235] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的识别结构域结合但不在功能性上调节目目标靶标(例如抗原、受体),例如所述识别结构域是或类似于结合抗体。举例来说,在各个实施方案中,所述识别结构域仅仅靶向抗原或受体,但基本上不抑制、降低或在功能性上调节目目标靶标具有的生物效应。举例来

说,上述一些较小的抗体形式(例如,与例如完整抗体相比)具有靶向难于接近的表位的能力并提供较大范围的特异性结合位点。在各个实施方案中,所述识别结构域结合在物理上与对抗原或受体的生物活性重要的抗原位点(例如,抗原的活性位点)隔开的表位。

[0236] 此类非中和结合可用于本发明的各个实施方案中,包括使用本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物直接或间接地经由效应抗原诸如本文所描述的任何效应抗原将活性免疫细胞募集至所需位点的方法。举例来说,在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物可以用在减少或消除肿瘤的方法中经由CD8将细胞毒性T细胞直接或间接地募集至肿瘤细胞(例如,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物可以包含抗CD8识别结构域和针对肿瘤抗原的识别结构域)。在此类实施方案中,期望直接或间接地募集表达CD8的细胞毒性T细胞但不在功能上调节所述CD8的活性。正相反,在这些实施方案中,CD8信号传导是肿瘤减小或消除作用的重要部分。作为另一个实例,在减少或消除肿瘤的各种方法中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物用于经由CLEC9A直接或间接地募集树突状细胞(DC)(例如,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物可以包含抗CLEC9A识别结构域和针对肿瘤抗原的识别结构域)。在此类实施方案中,期望直接或间接地募集表达CLEC9A的DC但不在功能上调节所述CLEC9A的活性。正相反,在这些实施方案中,CLEC9A信号传导是肿瘤减小或消除作用的重要部分。

[0237] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的识别结构域结合至例如树突状细胞上的XCR1。举例来说,在一些实施方案中,所述识别结构域包含XCL1的全部或部分或非中和抗XCR1剂。

[0238] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的识别结构域结合至免疫调节抗原(例如免疫刺激或免疫抑制抗原)。在各个实施方案中,所述免疫调节抗原是以下各项中的一者或多者:4-1BB、OX-40、HVEM、GITR、CD27、CD28、CD30、CD40、ICOS配体;OX-40配体、LIGHT(CD258)、GITR配体、CD70、B7-1、B7-2、CD30配体、CD40配体、ICOS、ICOS配体、CD137配体和TL1A。在各个实施方案中,此类免疫刺激抗原在肿瘤细胞上表达。在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的识别结构域结合此类免疫刺激抗原但不在功能上调节此类免疫刺激抗原,因此允许募集表达这些抗原的细胞而不降低或丧失其潜在肿瘤减少或消除能力。

[0239] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的识别结构域可以处于包含两个具有中和活性的识别结构域,或者包含两个具有非中和(例如结合)活性的识别结构域,或者包含一个具有中和活性的识别结构域和一个具有非中和(例如结合)活性的识别结构域的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的范围内。

[0240] Fc结构域

[0241] 片段可结晶结构域(Fc结构域)是抗体中的与位于免疫系统所涉细胞(例如B淋巴细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞、巨噬细胞、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和肥大细胞)的细胞表面上的Fc受体相互作用的尾部区域。在IgG、IgA和IgD抗体同种型中,Fc结构域由两个相同的蛋白质片段组成,这些蛋白质片段来源于抗体两条重链的第二和第三恒定结构域。在IgM和IgE抗体同种型中,Fc结构域在每条多肽链中包含三个重链恒定结

构域(CH结构域2-4)。

[0242] 在一些实施方案中,本发明技术的基于Fc的嵌合蛋白复合物包含Fc结构域。在一些实施方案中,所述Fc结构域选自IgG、IgA、IgD、IgM或IgE。在一些实施方案中,所述Fc结构域选自IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。

[0243] 在一些实施方案中,所述Fc结构域选自人IgG、IgA、IgD、IgM或IgE。在一些实施方案中,所述Fc结构域选自人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。

[0244] 在一些实施方案中,所述基于Fc的嵌合蛋白复合物的Fc结构域包含IgG的CH2和CH3区。在一些实施方案中,所述IgG是人IgG。在一些实施方案中,所述人IgG选自IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。

[0245] 在一些实施方案中,所述Fc结构域包含一个或多个突变。在一些实施方案中,所述Fc结构域的一个或多个突变减少或消除了Fc结构域的效应功能。在一些实施方案中,所述突变的Fc结构域对靶受体具有降低的亲和力或结合。作为实例,在一些实施方案中,所述Fc结构域的突变减少或消除了Fc结构域与Fc γ R的结合。在一些实施方案中,Fc γ R选自Fc γ RI;Fc γ RIIa、131R/R;Fc γ RIIa、131H/H、Fc γ RIIb;和Fc γ RIII。在一些实施方案中,所述Fc结构域的突变减少或消除了与补体蛋白(诸如例如C1q)的结合。在一些实施方案中,所述Fc结构域的突变减少或消除了与Fc γ R和补体蛋白(诸如例如C1q)两者的结合。

[0246] 在一些实施方案中,所述Fc结构域包含LALA突变以减少或消除Fc结构域的效应功能。作为实例,在一些实施方案中,LALA突变包括人IgG(例如IgG1)中的L234A和L235A取代(其中编号是基于根据EU公约(PNAS, Edelman等人,1969;63(1)78-85)对人IgG1的CH2残基的常用编号)。

[0247] 在一些实施方案中,所述人IgG的Fc结构域在46处包含突变以减少或消除Fc结构域的效应功能。作为实例,在一些实施方案中,所述突变选自L234A、L234F、L235A、L235E、L235Q、K322A、K322Q、D265A、P329G、P329A、P331G和P331S。

[0248] 在一些实施方案中,所述Fc结构域包含FALA突变以减少或消除Fc结构域的效应功能。作为实例,在一些实施方案中,所述FALA突变包括人IgG4中的F234A和L235A取代。

[0249] 在一些实施方案中,人IgG4的Fc结构域在F234、L235、K322、D265和P329中的一者或多者处包含突变,以减少或消除Fc结构域的效应功能。作为实例,在一些实施方案中,所述突变选自F234A、L235A、L235E、L235Q、K322A、K322Q、D265A、P329G和P329A。

[0250] 在一些实施方案中,所述Fc结构域的一个或多个突变使Fc结构域中的铰链区稳定化。作为实例,在一些实施方案中,所述Fc结构域在人IgG的S228处包含突变以使铰链区稳定化。在一些实施方案中,所述突变是S228P。

[0251] 在一些实施方案中,所述Fc结构域的一个或多个突变促进Fc结构域中的链配对。在一些实施方案中,通过离子配对(亦称带电对、离子键或带电残基对)促进链配对。

[0252] 在一些实施方案中,所述Fc结构域在IgG的以下氨基酸残基中的一者或多者处包含突变以促进离子配对:D356、E357、L368、K370、K392、D399和K409。

[0253] 作为实例,在一些实施方案中,人IgG Fc结构域包含表1中的突变组合之一以促进离子配对。

[0254]

表 1	
一条 Fc 链上的一个或多个取代	另一 Fc 链上的一个或多个替代
D356K D399K	K392D K409D
E357R L368R	K370D K409D
E357R L368K	K370D K409D
E357R D399K	K370D K409D
E357R	K370D
L368R D399K	K392D K409D
L368K D399K	K392D K409D
L368R D399K	K409D
L368K D399K	K409D
L368R	K409D
L368K	K409D
K370D K409D	E357R D399K
K370D K409D	E357R L368R

[0255]

表 1	
一条 Fc 链上的一个或多个取代	另一 Fc 链上的一个或多个替代
K370D K409D	E357R L368K
K370D K409D	E357R D399K
K370D K409D	E357R L368R
K370D K409D	E357R L368K
K370D	E357R
K370D	E357R
K392D K409D	D356K D399K
K392D K409D	L368R D399K
K392D K409D	L368K D399K
K392D K409D	D399K
D399K	K392D K409D
D399K	K409D
K409D	L368R
K409D	L368K
K409D	L368R D399K
K409D	L368K D399K
K409D	L368R
K409D	L368K
K409D	L368R D399K
K409D	L368K D399K
K409D	D399K

[0256] 在一些实施方案中,链配对经由旋钮入孔洞突变促成。在一些实施方案中,所述Fc结构域包含一个或多个突变,以实现Fc结构域中的旋钮入孔洞相互作用。在一些实施方案中,将第一Fc链工程化以表达“旋钮”,并且将第二Fc链工程化以表达互补的“孔洞”。作为实例,在一些实施方案中,人IgG Fc结构域包含表2的突变,以实现旋钮入孔洞相互作用。

表 2	
一条 Fc 链上的一个或多个取代	另一 Fc 链上的一个或多个替代
T366Y	Y407T
T366Y/F405A	T394W/Y407T
T366W	Y407A
T366W	Y407V
T366Y	Y407A
T366Y	Y407V
T366Y	Y407T

[0257]

[0258] 在一些实施方案中,本发明技术的基于Fc的嵌合蛋白复合物中的Fc结构域包含以上公开的突变的任何组合。作为实例,在一些实施方案中,所述Fc结构域包含促进离子配对和/或旋钮入孔洞相互作用的突变。作为实例,在一些实施方案中,所述Fc结构域包含具有以下一种或多种特性的突变:促进离子配对,诱导旋钮入孔洞相互作用,减少或消除Fc结构域的效应功能,以及引起Fc稳定化(例如,在铰链处)。

[0259] 作为实例,在一些实施方案中,人IgG Fc结构域包含表3中公开的突变,所述突变促进Fc结构域中的离子配对和/或促进旋钮入孔洞相互作用。

[0260]

表 3	
一条 Fe 链上的一个或多个取代	另一 Fe 链上的一个或多个替代
T366W K370D	E357R Y407A
T366W K370D	E357R Y407V
T366W K409D	L368R Y407A
T366W K409D	L368R Y407V
T366W K409D	L368K Y407A
T366W K409D	L368K Y407V
T366W K409D	L368R D399K Y407A
T366W K409D	L368R D399K Y407V
T366W K409D	L368K D399K Y407A
T366W K409D	L368K D399K Y407V
T366W K409D	D399K Y407A
T366W K409D	D399K Y407V
T366W K392D K409D	D399K Y407A
T366W K392D K409D	D399K Y407V
T366W K392D K409D	D356K D399K Y407A
T366W K392D K409D	D356K D399K Y407V
T366W K370D K409D	E357R D399K Y407A
T366W K370D K409D	E357R D399K Y407V
T366W K370D K409D	E357R L368R Y407A
T366W K370D K409D	E357R L368R Y407V
T366W K370D K409D	E357R L368K Y407A
T366W K370D K409D	E357R L368K Y407V
T366W K392D K409D	L368R D399K Y407A
T366W K392D K409D	L368R D399K Y407V
T366W K392D K409D	L368K D399K Y407A
T366W K392D K409D	L368K D399K Y407V
E357R T366W	K370D Y407A
E357R T366W	K370D Y407V
T366W L368R	Y407A K409D
T366W L368R	Y407V K409D
T366W L368K	Y407A K409D

[0261]

T366W L368K	Y407V K409D
T366W L368R D399K	Y407A K409D
T366W L368R D399K	Y407V K409D
T366W L368K D399K	Y407A K409D
T366W L368K D399K	Y407V K409D
T366W D399K	Y407A K409D
T366W D399K	Y407V K409D
I366W D399K	K392D Y407A K409D
T366W D399K	K392D Y407V K409D
T366W D356K D399K	K392D Y407A K409D
T366W D356K D399K	K392D Y407V K409D
E357R T366W D399K	K370D Y407A K409D
E357R T366W D399K	K370D Y407V K409D
E357R T366W L368R	K370D Y407A K409D
E357R T366W L368R	K370D Y407V K409D
E357R T366W L368K	K370D Y407A K409D
E357R T366W L368K	K370D Y407V K409D
T366W L368R D399K	K392D Y407A K409D
T366W L368R D399K	K392D Y407V K409D
T366W L368K D399K	K392D Y407A K409D

[0262] 作为实例,在一些实施方案中,人IgG Fc结构域包含表4中公开的突变,所述突变促进Fc结构域中的离子配对,促进旋钮入孔洞相互作用或它们的组合。在多个实施方案中,表4的“链1”和“链2”可以互换(例如,链1可以具有Y407T,并且链2可以具有T366Y)。

[0263]

表 4			
链 1 突变	链 2 突变	参考文献	IgG
T366Y	Y407T	Ridgway 等人, 1996 Protein Engineering, Design and Selection, 第 9 卷, 第 7 期, 1996 年 7 月 1 日, 第 617-62 页	IgG ₁
T366Y/F405A	T394W/Y407T	Ridgway 等人, 1996 Protein Engineering, Design and Selection, 第 9 卷, 第 7 期, 1996 年 7 月 1 日, 第 617-62 页	IgG ₁
T366W	Y407A	Atwell 等人, 1997 JMB 第 270 卷, 第 1 期, 1997 年 7 月 4 日, 第 26-35 页	IgG ₁
T366W	T366S/L368V/Y407A	Atwell 等人, 1997 JMB 第 270 卷, 第 1 期, 1997 年 7 月 4 日, 第 26-35 页	IgG ₁
T366W	L368A/Y407A	Atwell 等人, 1997 JMB 第 270 卷, 第 1 期, 1997 年 7 月 4 日, 第 26-35 页	IgG ₁

[0264]

		页	
T366W	T366S/L368A/Y407A	Atwell 等人, 1997 JMB 第 270 卷, 第 1 期, 1997 年 7 月 4 日, 第 26-35 页	IgG ₁
T366W	T366S/L368G/Y407V	Atwell 等人, 1997 JMB 第 270 卷, 第 1 期, 1997 年 7 月 4 日, 第 26-35 页	IgG ₁
T366W/ D399C	T366S/L368A/K392C /Y407V	Merchant 等人, 1998 Nature Biotechnology, 第 16 卷, 第 677-681 页 (1998)	IgG ₁
T366W/ K392C	T366S/L368A/D399C /Y407V	Merchant 等人, 1998 Nature Biotechnology, 第 16 卷, 第 677-681 页 (1998)	IgG ₁
S354C/T 366W	Y349C/T366S/L368A /Y407V	Merchant 等人, 1998 Nature Biotechnology, 第 16 卷, 第 677-681 页 (1998)	IgG ₁
Y349C/T 366W	S354C/T366S/L368A/ Y407V	Merchant 等人, 1998 Nature Biotechnology, 第 16 卷, 第 677-681 页 (1998)	IgG ₁
E356C/T 366W	Y349C/T366S/L368A /Y407V	Merchant 等人, 1998 Nature Biotechnology, 第 16 卷, 第 677-681 页 (1998)	IgG ₁
Y349C/T 366W	E356C/T366S/L368A/ Y407V	Merchant 等人, 1998 Nature Biotechnology, 第 16 卷, 第 677-681 页 (1998)	IgG ₁
E357C/T 366W	Y349C/T366S/L368A /Y407V	Merchant 等人, 1998 Nature Biotechnology, 第 16 卷, 第 677-681 页 (1998)	IgG ₁
Y349C/T 366W	E357C/T366S/L368A/ Y407V	Merchant 等人, 1998 Nature Biotechnology, 第 16 卷, 第 677-681 页 (1998)	IgG ₁
D339R	K409E	Gunasekaran 等人, 2010 The Journal of Biological Chemistry 285, 19637-19646.	IgG ₁
D339K	K409E	Gunasekaran 等人, 2010 The Journal of Biological Chemistry 285, 19637-19646.	IgG ₁
D339R	K409D	Gunasekaran 等人, 2010 The Journal of Biological Chemistry 285, 19637-19646.	IgG ₁
D339K	K409D	Gunasekaran 等人, 2010 The Journal of Biological Chemistry 285, 19637-19646.	IgG ₁
D339K	K360D/K409E	Gunasekaran 等人, 2010 The Journal of Biological Chemistry	IgG ₁

[0265]

		285, 19637-19646.	
D339K	K392D/K409E	Gunasekaran 等人, 2010 The Journal of Biological Chemistry 285, 19637-19646.	IgG ₁
D339K/E356K	K392D/K409E	Gunasekaran 等人, 2010 The Journal of Biological Chemistry 285, 19637-19646.	IgG ₁
D339K/E357K	K392D/K409E	Gunasekaran 等人, 2010 The Journal of Biological Chemistry 285, 19637-19646.	IgG ₁
D339K/E356K	K409E/K439D	Gunasekaran 等人, 2010 The Journal of Biological Chemistry 285, 19637-19646.	IgG ₁
D339K/E357K	K370D/K409E	Gunasekaran 等人, 2010 The Journal of Biological Chemistry 285, 19637-19646.	IgG ₁
D339K/E356K/E357K	K370D/K392D/K409E	Gunasekaran 等人, 2010 The Journal of Biological Chemistry 285, 19637-19646.	IgG ₁
S364H/F405A	Y349T/T394F	Moore 等人, 2011 mAbs, 3:6, 546-557	IgG ₁
S364H/T394F	Y349T/F405A	Moore 等人, 2011 mAbs, 3:6, 546-557	IgG ₁
D221R/P228R/K409R	D221E/P228E/L368E	Strop 等人, 2012 JMB, 第 420 卷, 第 3 期, 2012 年 7 月 13 日, 第 204-219 页	IgG ₁
C223R/E225R/P228R/K409R	C223E/P228E/L368E	Strop 等人, 2012 JMB, 第 420 卷, 第 3 期, 2012 年 7 月 13 日, 第 204-219 页	IgG ₂
F405L	K409R	Labrijn 等人, 2013 PNAS, 2013 年 3 月 26 日. 110 (13) 5145-5150	IgG ₁
F405A/Y407V	T394W	Von Kreudenstein 等人, 2013 mAbs 2013 年第 5 卷-第 5 期, 第 644-654 页	IgG ₁
F405A/Y407V	T366I/T394W	Von Kreudenstein 等人, 2013 mAbs 2013 年第 5 卷-第 5 期, 第 644-654 页	IgG ₁
F405A/Y407V	T366L/T394W	Von Kreudenstein 等人, 2013 mAbs 2013 年第 5 卷-第 5 期, 第 644-654 页	IgG ₁
F405A/Y407V	T366L/K392M/T394W	Von Kreudenstein 等人, 2013 mAbs 2013 年第 5 卷-第 5 期, 第 644-654 页	IgG ₁
L351Y/F405A/Y4	T366L/K392M/T394W	Von Kreudenstein 等人, 2013 mAbs 2013 年第 5 卷-第 5 期, 第	IgG ₁

[0266]

07V		644-654 页	
T350V/L 351Y/F4 05A/Y40 7V	T350V/T366L/K392 M/T394W	Von Kreudenstein 等人, 2013 mAbs 2013 年第 5 卷-第 5 期, 第 644-654 页	IgG 1
T350V/L 351Y/F4 05A/Y40 7V	T350V/T366L/K392L /T394W	Von Kreudenstein 等人, 2013 mAbs 2013 年第 5 卷-第 5 期, 第 644-654 页	IgG 1
K409W	D339V/F405T	Choi 等人, 2013 PNAS, 2013 年 1 月 2 日.110 (1) 270-275	IgG 1
K360E	Q347R	Choi 等人, 2013 PNAS, 2013 年 1 月 2 日.110 (1) 270-275	IgG 1
K360E/K 409W	D339V/Q347R/F405T	Choi 等人, 2013 PNAS, 2013 年 1 月 2 日.110 (1) 270-275	IgG 1
Y349C/K 360E/K4 09W	D339V/Q347R/S354C /F405T	Choi 等人, 2013 PNAS, 2013 年 1 月 2 日.110 (1) 270-275	IgG 1
K392A/ K409D	E356K/D399K	Leaver-Fey 等人, 2016 Structure, 第 24 卷, 第 4 期, 2016 年 4 月 5 日, 第 641-651 页	IgG 1
T366W	T366S/L358A/Y407A	Leaver-Fey 等人, 2016 Structure, 第 24 卷, 第 4 期, 2016 年 4 月 5 日, 第 641-651 页	IgG 1
D339M/ Y407A	T336V/K409V	Leaver-Fey 等人, 2016 Structure, 第 24 卷, 第 4 期, 2016 年 4 月 5 日, 第 641-651 页	IgG 1
D339M/ K360D/ Y407A	T336V/E345R/Q347R /K409V	Leaver-Fey 等人, 2016 Structure, 第 24 卷, 第 4 期, 2016 年 4 月 5 日, 第 641-651 页	IgG 1
Y349S/T 366V/K3 70Y/K40 9V	E357D/S364Q/Y407A	Leaver-Fey 等人, 2016 Structure, 第 24 卷, 第 4 期, 2016 年 4 月 5 日, 第 641-651 页	IgG 1
Y349S/T 366M/K3 70Y/K40 9V	E356G/E357D/S364Q /Y407A	Leaver-Fey 等人, 2016 Structure, 第 24 卷, 第 4 期, 2016 年 4 月 5 日, 第 641-651 页	IgG 1
Y349S/T 366M/K3 70Y/K40 9V	E357D/S364R/Y407A	Leaver-Fey 等人, 2016 Structure, 第 24 卷, 第 4 期, 2016 年 4 月 5 日, 第 641-651 页	IgG 1
以及 US20150284475A1 的表 1-表 3 中所描述的任何组合			

[0267] 作为实例, 在一些实施方案中, 人 IgG Fc 结构域包含表 5 中公开的突变, 所述突变减少或消除了 Fc 结构域中的 Fc γ R 和/或补体结合。在多个实施方案中, 两条链中都有表 5 的突变。

表 5

链 1 突变	参考文献	IgG
L234A/L235A	Alegre 等人, 1994 Transplantation 57:1537-1543	IgG 1
F234A/L235A	Alegre 等人, 1994 Transplantation 57:1537-1543	IgG 4
L235E	Morgan 等人, 1995 Immunology.1995 年 10 月; 86(2): 319-324.	IgG 1
L235E	Morgan 等人, 1995 Immunology.1995 年 10 月; 86(2): 319-324.	IgG 4
L235A	Morgan 等人, 1995 Immunology.1995 年 10 月; 86(2): 319-324.	IgG 1
G237A	Morgan 等人, 1995 Immunology.1995 年 10 月; 86(2): 319-324.	IgG 1
N297H	Tao 和 Morrison, J. Immunol.1989; 143:2595-2601	IgG 1
N297Q	Tao 和 Morrison, J. Immunol.1989; 143:2595-2601	IgG 1
N297K	Tao 和 Morrison, J. Immunol.1989; 143:2595-2601	IgG 3
N297Q	Tao 和 Morrison, J. Immunol.1989; 143:2595-2601	IgG 3
D265A	Idusogie 等人, 2000 J Immunol 2000 年 4 月 15 日, 164 (8) 4178-4184	IgG 1
D270A, V, K	Idusogie 等人, 2000 J Immunol 2000 年 4 月 15 日, 164 (8) 4178-4184	IgG 1
K322A, L, M, D, E	Idusogie 等人, 2000 J Immunol 2000 年 4 月 15 日, 164 (8) 4178-4184	IgG 1
P329A, X	Idusogie 等人, 2000 J Immunol 2000 年 4 月 15	IgG 1

[0268]

[0269]

	日, 164 (8) 4178-4184	
P331A, S, G, X	Idusogie 等人, 2000 J Immunol 2000 年 4 月 15 日, 164 (8) 4178-4184	IgG 1
D265A	Idusogie 等人, 2000 J Immunol 2000 年 4 月 15 日, 164 (8) 4178-4184	IgG 1
L234A	Hezareh 等人, 2001 J. Virol.2001 年 12 月, 第 75 卷第 24 期 12161-12168	IgG 1
L234A/L235A	Hezareh 等人, 2001 J. Virol.2001 年 12 月, 第 75 卷第 24 期 12161-12168	IgG 1
L234F/L235E/P331S	Oganesyan 等人, 2008 Acta Cryst.(2008).D64, 700-704	IgG 1
H268Q/V309L/A330S/P331S	An 等人, 2009 mAbs 2009 年第 1 卷-第 6 期, 第 572-579 页	IgG 1
G236R/L328R	Moore 等人, 2011 mAbs 2011 年第 3 卷-第 6 期, 第 546-557 页	IgG 1
N297G	Couch 等人, 2013 Sci.Transl.Med., 5 (2013) 183ra57, 1-12	IgG 1
N297G/D265A	Couch 等人, 2013 Sci.Transl.Med., 5 (2013) 183ra57, 1-12	IgG 1
V234A/G237A/P328S/H268A/V309L/A330S/P331S	Vafa 等人, 2014 Methods 第 65 卷, 第 1 期, 2014 年 1 月 1 日, 第 114-126 页	IgG 2
L234A/L235A/P329G	Lo 等人, 2016 The Journal of Biological Chemistry 292, 3900-3908	IgG 1
N297D	Schlothauer 等人, 2016 Protein Engineering, Design and Selection,	IgG 1

[0270]

	第 29 卷, 第 10 期, 2016 年 10 月 1 日, 第 457-466 页	
<u>S228P/L235E</u>	Schlothauer 等人, 2016 Protein Engineering, Design and Selection, 第 29 卷, 第 10 期, 2016 年 10 月 1 日, 第 457-466 页	IgG 4
<u>S228P/L235E/P329G</u>	Schlothauer 等人, 2016 Protein Engineering, Design and Selection, 第 29 卷, 第 10 期, 2016 年 10 月 1 日, 第 457-466 页	IgG 4
L234F/L235A/K322Q	Borrok 等人, 2017 J Pharm Sci 2017 年 4 月, 第 106 卷, 第 4 期, 第 1008-1017 页	IgG 1
L234F/L235Q/P331G	Borrok 等人, 2017 J Pharm Sci 2017 年 4 月, 第 106 卷, 第 4 期, 第 1008-1017 页	IgG 1
L234F/L235Q/K322Q	Borrok 等人, 2017 J Pharm Sci 2017 年 4 月, 第 106 卷, 第 4 期, 第 1008-1017 页	IgG 1
L234A/L235A/G237A/P328S/H268A/A330S/P331S	Tam 等人, 2017 Open Access Antibodies 2017, 6(3), 12; doi:10.3390/antib6030012	IgG 1
<u>S228P/F234A/L235A</u>	Tam 等人, 2017 Open Access Antibodies 2017, 6(3), 12; doi:10.3390/antib6030012	IgG 4
<u>S228P/F234A/L235A/G237A/P238S</u>	Tam 等人, 2017 Open Access Antibodies 2017, 6(3), 12; doi:10.3390/antib6030012	IgG 4
<u>S228P/F234A/L235A/G236V/G237A/P238S</u>	Tam 等人, 2017 Open Access Antibodies 2017, 6(3), 12; doi:10.3390/antib6030012	IgG 4

[0271]

	2	

[0272] 在一些实施方案中,本发明技术的基于Fc的嵌合蛋白复合物中的Fc结构域是同源二聚体,即,所述嵌合蛋白复合物中的Fc区包含两个相同的蛋白质片段。

[0273] 在一些实施方案中,本发明技术的基于Fc的嵌合蛋白复合物中的Fc结构域是异源二聚体,即,所述Fc结构域包含两个不同的蛋白质片段。

[0274] 在一些实施方案中,使用本文所描述的离子配对和/或旋钮入孔洞突变来工程化异源二聚体Fc结构域。在一些实施方案中,异源二聚体的基于Fc的嵌合蛋白复合物具有反式取向/构型。在反式取向/构型中,在多个实施方案中,靶向部分和信号传导剂(例如IFN α 1)未见于本发明的基于Fc的嵌合蛋白复合物的同一多肽链上。

[0275] 在一些实施方案中,所述Fc结构域包括野生型人IgG1的核心铰链区或从其开始,所述核心铰链区包含序列Cys-Pro-Pro-Cys。在一些实施方案中,所述Fc结构域还包括上铰链或其部分(例如,DKTHTCPPC;参见WO 2009053368)、EPKSCDKTHTCPPC或EPKSSDKTHTCPPC;参见Lo等人,Protein Engineering第11卷第6期第495-500页,1998)。

[0276] 基于Fc的嵌合蛋白复合物

[0277] 本发明技术的基于Fc的嵌合蛋白复合物包含至少一个本文所公开的Fc结构域、至少一个本文所公开的信号传导剂例如IFN α 1 (SA) (例如IFN α 1) 和至少一个本文所公开的靶向部分(TM)。

[0278] 应当理解,本发明的基于Fc的嵌合蛋白复合物可以涵盖两种融合蛋白的复合物,每一融合蛋白包含Fc结构域。

[0279] 在一些实施方案中,所述基于Fc的嵌合蛋白复合物是异源二聚体的。在一些实施方案中,所述异源二聚体的基于Fc的嵌合蛋白复合物具有反式取向/构型。在一些实施方案中,所述异源二聚体的基于Fc的嵌合蛋白复合物具有顺式取向/构型。

[0280] 在一些实施方案中,使用本文所描述的离子配对和/或旋钮入孔洞突变来工程化异源二聚体Fc结构域。在一些实施方案中,异源二聚体的基于Fc的嵌合蛋白复合物具有反式取向。

[0281] 在反式取向中,在多个实施方案中,靶向部分和信号传导剂未见于本发明的基于Fc的嵌合蛋白复合物的同一多肽链上。在顺式取向中,在多个实施方案中,靶向部分和信号传导剂见于所述基于Fc的嵌合蛋白复合物的独立多肽链上。在顺式取向中,在多个实施方案中,靶向部分和信号传导剂见于所述基于Fc的嵌合蛋白复合物的同一多肽链上。

[0282] 在一些实施方案中,在本文所描述的异源二聚体蛋白复合物中存在超过一个靶向部分时,一个靶向部分可以处于反式取向(相对于信号传导剂),而另一靶向部分可以处于顺式取向(相对于信号传导剂)。在一些实施方案中,信号传导剂和靶标部分在Fc结构域的相同末端/侧(N末端或C末端)上。在一些实施方案中,信号传导剂和靶向部分在Fc结构域的不同侧/末端(N端和C端)上。

[0283] 在一些实施方案中,在本文所描述的异源二聚体蛋白复合物中存在超过一个靶向部分时,所述靶向部分可见于异源二聚体蛋白复合物中的同一Fc链上或两条不同的Fc链上(在后一种情况下,所述靶向部分由于在不同的Fc链上,所以相对于彼此是反式的)。在一些实施方案中,在同一Fc链上存在超过一个靶向部分时,所述靶向部分可以在Fc链的同一或不同侧/末端(N端或/和C端)上。

[0284] 在一些实施方案中,在本文所描述的异源二聚体蛋白复合物中存在超过一个信号

传导剂时,所述信号传导剂可见于异源二聚体蛋白复合物中的同一Fc链上或两条不同的Fc链上(在后一种情况下,所述信号传导剂由于在不同的Fc链上,所以相对于彼此是反式的)。在一些实施方案中,在同一Fc链上存在超过一个信号传导剂时,所述信号传导剂可以在Fc链的同一或不同侧/末端(N端或/和C端)上。

[0285] 在一些实施方案中,在本文所描述的异源二聚体蛋白复合物中存在超过一个信号传导剂时,一个信号传导剂可以处于反式取向(如相对于靶向部分),而另一信号传导剂可以处于顺式取向(如相对于靶向部分)。

[0286] 在一些实施方案中,所述异源二聚体的基于Fc的嵌合蛋白复合物在单个多肽上不包含信号传导剂(例如IFN α 1)和靶向部分。

[0287] 在一些实施方案中,所述基于Fc的嵌合蛋白相对于缺乏Fc的嵌合蛋白或不是异源二聚体复合物的嵌合蛋白具有改善的体内半衰期。在一些实施方案中,所述基于Fc的嵌合蛋白相对于缺乏Fc的嵌合蛋白或不是异源二聚体复合物的嵌合蛋白具有改善的溶解性、稳定性和其他药理特性。

[0288] 异源二聚体的基于Fc的嵌合蛋白复合物由两种不同的多肽组成。在本文所描述的实施方案中,靶向结构域与信号传导剂(例如IFN α 1)位于不同的多肽上,因此,蛋白质仅含有一个靶向结构域拷贝,并且也只能制备一个信号传导剂(例如IFN α 1)拷贝(这提供了一种构型,其中对所期望特性的潜在干扰可以得到控制)。此外,在多个实施方案中,仅一个靶向结构域(例如VHH)可以避免细胞表面上抗原的交联(在一些情况下这可能引发不良作用)。此外,在多个实施方案中,一个信号传导剂(例如IFN α 1)可以减轻分子“拥挤”和对依赖于靶向结构域的亲合力介导的效应功能恢复的潜在干扰。此外,在多个实施方案中,异源二聚体的基于Fc的嵌合蛋白复合物可以具有两个靶向部分,并且这些靶向部分可以被置于两个不同的多肽上。举例来说,在多个实施方案中,可以掩盖两个靶向部分(例如VHH)的C端,以避免潜在的自身抗体或预先存在的抗体(例如VHH自身抗体或预先存在的抗体)。此外,在多个实施方案中,例如在不同多肽上具有靶向结构域而非信号传导剂(例如IFN α 1)(例如野生型信号传导剂,例如IFN α 1)的异源二聚体的基于Fc的嵌合蛋白复合物,可能有利于两种细胞类型(例如肿瘤细胞和免疫细胞)的“交联”。此外,在多个实施方案中,异源二聚体的基于Fc的嵌合蛋白复合物可以具有两个信号传导剂,每个信号传导剂位于不同的多肽上以允许更复杂的效应应答。

[0289] 此外,在多个实施方案中,例如在不同多肽上具有靶向结构域而非信号传导剂(例如IFN α 1)的异源二聚体的基于Fc的嵌合蛋白复合物,以实践的方式提供了靶向部分和信号传导剂(例如IFN α 1)的组合多样性。例如,在多个实施方案中,具有本文所描述的任何靶向部分的多肽可以与具有本文所描述的任何信号传导剂的多肽“现成”组合,以允许在单个基于Fc的嵌合蛋白复合物中快速产生靶向部分和信号传导剂的各种组合。

[0290] 在一些实施方案中,所述基于Fc的嵌合蛋白复合物包含一个或多个接头。在一些实施方案中,所述基于Fc的嵌合蛋白复合物包含连接Fc结构域、一个或多个信号传导剂(例如IFN α 1)和一个或多个靶向部分的接头。在一些实施方案中,所述基于Fc的嵌合蛋白复合物包含连接各信号传导剂(例如IFN α 1)和靶向部分(或者在存在超过一个靶向部分时将信号传导剂(例如IFN α 1)连接至所述靶向部分之一)的接头。在一些实施方案中,所述基于Fc的嵌合蛋白复合物包含将各信号传导剂(例如IFN α 1)连接至Fc结构域的接头。在一些实施

方案中,所述基于Fc的嵌合蛋白复合物包含将各靶向部分连接至Fc结构域的接头。在一些实施方案中,所述基于Fc的嵌合蛋白复合物包含将靶向部分连接至另一靶向部分的接头。在一些实施方案中,所述基于Fc的嵌合蛋白复合物包含将信号传导剂(例如IFN α 1)连接至另一信号传导剂的接头。

[0291] 在一些实施方案中,所述基于Fc的嵌合蛋白复合物包含两个或更多个靶向部分。在此类实施方案中,所述靶向部分可以是相同的靶向部分或者它们可以是不同的靶向部分。

[0292] 在一些实施方案中,所述基于Fc的嵌合蛋白复合物包含两个或更多个信号传导剂。在此类实施方案中,所述信号传导剂可以是相同的靶向部分或者它们可以是不同的靶向部分。

[0293] 作为实例,在一些实施方案中,所述基于Fc的嵌合蛋白复合物包含Fc结构域、至少两个信号传导剂(SA)和至少两个靶向部分(TM),其中所述Fc结构域、信号传导剂和靶向部分选自本文所公开的Fc结构域、信号传导剂和靶向部分中的任一者。在一些实施方案中,所述Fc结构域是同源二聚体的。

[0294] 在各个实施方案中,所述基于Fc的嵌合蛋白复合物采取图1A-图1F的示意图中的任一者的形式。

[0295] 在各个实施方案中,所述基于Fc的嵌合蛋白复合物采取图2A-图2H的示意图中的任一者的形式。

[0296] 在各个实施方案中,所述基于Fc的嵌合蛋白复合物采取图3A-图3H的示意图中的任一者的形式。

[0297] 在各个实施方案中,所述基于Fc的嵌合蛋白复合物采取图4A-图4D的示意图中的任一者的形式。

[0298] 在各个实施方案中,所述基于Fc的嵌合蛋白复合物采取图5A-图5F的示意图中的任一者的形式。

[0299] 在各个实施方案中,所述基于Fc的嵌合蛋白复合物采取图6A-图6J的示意图中的任一者的形式。

[0300] 在各个实施方案中,所述基于Fc的嵌合蛋白复合物采取图7A-图7D的示意图中的任一者的形式。

[0301] 在各个实施方案中,所述基于Fc的嵌合蛋白复合物采取图8A-图8F的示意图中的任一者的形式。

[0302] 在各个实施方案中,所述基于Fc的嵌合蛋白复合物采取图9A-图9J的示意图中的任一者的形式。

[0303] 在各个实施方案中,所述基于Fc的嵌合蛋白复合物采取图10A-图10F的示意图中的任一者的形式。

[0304] 在各个实施方案中,所述基于Fc的嵌合蛋白复合物采取图11A-图11L的示意图中的任一者的形式。

[0305] 在各个实施方案中,所述基于Fc的嵌合蛋白复合物采取图12A-图12L的示意图中的任一者的形式。

[0306] 在各个实施方案中,所述基于Fc的嵌合蛋白复合物采取图13A-图13F的示意图中

的任一者的形式。

[0307] 在各个实施方案中,所述基于Fc的嵌合蛋白复合物采取图14A-图14L的示意图中的任一者的形式。

[0308] 在各个实施方案中,所述基于Fc的嵌合蛋白复合物采取图15A-图15L的示意图中的任一者的形式。

[0309] 在各个实施方案中,所述基于Fc的嵌合蛋白复合物采取图16A-图16J的示意图中的任一者的形式。

[0310] 在各个实施方案中,所述基于Fc的嵌合蛋白复合物采取图17A-图17J的示意图中的任一者的形式。

[0311] 在各个实施方案中,所述基于Fc的嵌合蛋白复合物采取图18A-图18F的示意图中的任一者的形式。

[0312] 在各个实施方案中,所述基于Fc的嵌合蛋白复合物采取图19A-图19F的示意图中的任一者的形式。

[0313] 在各个实施方案中,所述基于Fc的嵌合蛋白复合物采取图20A-图20E的示意图中的任一者的形式。

[0314] 在一些实施方案中,所述信号传导剂连接至所述靶向部分并且所述靶向部分连接至Fc结构域的相同末端(参见图1A-图1F)。在一些实施方案中,所述Fc结构域是同源二聚体的。

[0315] 在一些实施方案中,所述信号传导剂和所述靶向部分连接至Fc结构域,其中靶向部分和信号传导剂连接在相同末端上(参见图1A-图1F)。在一些实施方案中,所述Fc结构域是同源二聚体的。

[0316] 在一些实施方案中,所述靶向部分连接至信号传导剂并且所述信号传导剂连接至Fc结构域的相同末端(参见图1A-图1F)。在一些实施方案中,所述Fc结构域是同源二聚体的。

[0317] 在一些实施方案中,同源二聚体的基于Fc的嵌合蛋白复合物具有两个或更多个靶向部分。在一些实施方案中,存在四个靶向部分和两个信号传导剂,所述靶向部分连接至Fc结构域,并且所述信号传导剂连接至靶向部分的相同末端(参见图2A-图2H)。在一些实施方案中,所述Fc结构域是同源二聚体的。在一些实施方案中,在存在四个靶向部分和两个信号传导剂的情况下,两个靶向部分连接至Fc结构域,并且两个靶向部分连接至信号传导剂,所述信号传导剂连接至Fc结构域的相同末端(参见图2A-图2H)。在一些实施方案中,所述Fc结构域是同源二聚体的。在一些实施方案中,在存在四个靶向部分和两个信号传导剂的情况下,两个靶向部分彼此连接,并且每对中的一个靶向部分连接至Fc结构域的相同末端,并且信号传导剂连接至Fc结构域的相同末端(参见图2A-图2H)。在一些实施方案中,所述Fc结构域是同源二聚体的。在一些实施方案中,在存在四个靶向部分和两个信号传导剂的情况下,两个靶向部分彼此连接,其中每对中的一个靶向部分连接至信号传导剂(例如IFN α 1),而该对中的另一个靶向部分连接至Fc结构域,其中连接至Fc结构域的靶向部分连接在相同末端上(参见图2A-图2H)。在一些实施方案中,所述Fc结构域是同源二聚体的。

[0318] 在一些实施方案中,同源二聚体的基于Fc的嵌合蛋白复合物具有两个或更多个信号传导剂。在一些实施方案中,在存在四个信号传导剂和两个靶向部分的情况下,两个信号

传导剂彼此连接,并且该对中的一个信号传导剂连接至Fc结构域的相同末端,并且所述靶向部分连接至Fc结构域的相同末端(参见图3A-图3H)。在一些实施方案中,所述Fc结构域是同源二聚体的。在一些实施方案中,在存在四个信号传导剂和两个靶向部分的情况下,两个信号传导剂连接至Fc结构域的相同末端,并且所述信号传导剂中的两个各自连接至靶向部分,其中所述靶向部分连接至Fc结构域的相同末端(参见图3A-图3H)。在一些实施方案中,所述Fc结构域是同源二聚体的。在一些实施方案中,在存在四个信号传导剂和两个靶向部分的情况下,两个信号传导剂彼此连接,并且该对中的一个信号传导剂连接至靶向部分,并且所述靶向部分连接至Fc结构域的相同末端(参见图3A-图3H)。在一些实施方案中,所述Fc结构域是同源二聚体的。

[0319] 作为实例,在一些实施方案中,所述基于Fc的嵌合蛋白复合物包含Fc结构域,其中所述Fc结构域包含一个或多个离子配对突变和/或一个或多个旋钮入孔洞突变;至少一个信号传导剂(例如IFN α 1);以及至少一个靶向部分,其中所述离子配对基序和/或旋钮入孔洞基序、信号传导剂(例如IFN α 1)和靶向基团选自本文所公开的离子配对基团和/或旋钮入孔洞基序、信号传导剂和靶向部分中的任一者。在一些实施方案中,所述Fc结构域是异源二聚体的。在一些实施方案中,所述Fc结构域包含减少或消除其效应功能的突变。

[0320] 在一些实施方案中,所述信号传导剂(例如IFN α 1)连接至所述靶向部分,所述靶向部分连接至所述Fc结构域(参见图10A-图10F和图13A-图13F)。在一些实施方案中,所述靶向部分连接至所述信号传导剂(例如IFN α 1),所述信号传导剂连接至所述Fc结构域(参见图10A-图10F和图13A-图13F)。在一些实施方案中,所述Fc结构域是异源二聚体的。在一些实施方案中,所述Fc结构域包含减少或消除其效应功能的突变。

[0321] 在一些实施方案中,所述信号传导剂(例如IFN α 1)和所述靶向部分连接至所述Fc结构域(参见图4A-图4D、图7A-图7D、图10A-图10F和图13A-图13F)。在一些实施方案中,所述靶向部分和所述信号传导剂(例如IFN α 1)连接至不同Fc链的相同末端(参见图4A-图4D和图7A-图7D)。在一些实施方案中,所述靶向部分和所述信号传导剂(例如IFN α 1)连接至不同Fc链的不同末端(参见图4A-图4D和图7A-图7D)。在一些实施方案中,所述靶向部分和所述信号传导剂(例如IFN α 1)连接至相同的Fc链(参见图10A-图10F和图13A-图13F)。在一些实施方案中,所述Fc结构域是异源二聚体的。在一些实施方案中,所述Fc结构域包含减少或消除其效应功能的突变。

[0322] 在一些实施方案中,在存在一个信号传导剂(例如IFN α 1)和两个靶向部分的情况下,所述信号传导剂(例如IFN α 1)连接至Fc结构域,并且两个靶向部分可以:1)彼此连接,其中一个靶向部分连接至Fc结构域;或者2)各自连接至Fc结构域(参见图5A-图5F、图8A-图8F、图11A-图11L、图14A-图14L、图16A-图16J和图17A-图17J)。在一些实施方案中,靶向部分连接在一个Fc链上,而信号传导剂(例如IFN α 1)在另一Fc链上(参见图5A-图5F和图8A-图8F)。在一些实施方案中,成对的靶向部分和信号传导剂(例如IFN α 1)连接至相同的Fc链(参见图11A-图11L和图14A-图14L)。在一些实施方案中,一个靶向部分连接至Fc结构域,另一个靶向部分连接至信号传导剂(例如IFN α 1),并且成对的靶向部分连接至Fc结构域(参见图11A-图11L、图14A-图14L、图16A-图16J和图17A-图17J)。在一些实施方案中,不成对的靶向部分和成对的靶向部分连接至相同的Fc链(参见图11A-图11L和图14A-图14L)。在一些实施方案中,不成对的靶向部分和成对的靶向部分连接至不同的Fc链(参见图16A-图16J和图

17A-图17J)。在一些实施方案中,不成对的靶向部分和成对的靶向部分连接在相同的末端上(参见图16A-图16J和图17A-图17J)。在一些实施方案中,所述Fc结构域是异源二聚体的。在一些实施方案中,所述Fc结构域包含减少或消除其效应功能的突变。

[0323] 在一些实施方案中,在存在一个信号传导剂(例如IFN α 1)和两个靶向部分的情况下,靶向部分连接至信号传导剂(例如IFN α 1),所述信号传导剂连接至Fc结构域,并且不成对的靶向部分连接至Fc结构域(参见图11A-图11L、图14A-图14L、图16A-图16J和图17A-图17J)。在一些实施方案中,成对的信号传导剂(例如IFN α 1)和不成对的靶向部分连接至相同的Fc链(参见图11A-图11L和图14A-图14L)。在一些实施方案中,成对的信号传导剂(例如IFN α 1)和不成对的靶向部分连接至不同的Fc链(参见图16A-图16J和图17A-图17J)。在一些实施方案中,成对的信号传导剂(例如IFN α 1)和不成对的靶向部分连接在相同的末端上(参见图16A-图16J和图17A-图17J)。在一些实施方案中,所述Fc结构域是异源二聚体的。在一些实施方案中,所述Fc结构域包含减少或消除其效应功能的突变。

[0324] 在一些实施方案中,在存在一个信号传导剂(例如IFN α 1)和两个靶向部分的情况下,靶向部分连接在一起,并且信号传导剂(例如IFN α 1)连接至所述成对的靶向部分中的一个,其中未连接至信号传导剂(例如IFN α 1)的靶向部分连接至Fc结构域(参见图11A-图11L和图14A-图14L)。在一些实施方案中,所述Fc结构域是异源二聚体的。在一些实施方案中,所述Fc结构域包含减少或消除其效应功能的突变。

[0325] 在一些实施方案中,在存在一个信号传导剂(例如IFN α 1)和两个靶向部分的情况下,靶向部分连接在一起,并且信号传导剂(例如IFN α 1)连接至所述成对的靶向部分中的一个,其中信号传导剂(例如IFN α 1)连接至Fc结构域(参见图11A-图11L和图14A-图14L)。在一些实施方案中,所述Fc结构域是异源二聚体的。在一些实施方案中,所述Fc结构域包含减少或消除其效应功能的突变。

[0326] 在一些实施方案中,在存在一个信号传导剂(例如IFN α 1)和两个靶向部分的情况下,靶向部分均连接至信号传导剂(例如IFN α 1),其中靶向部分中的一个连接至Fc结构域(参见图11A-图11L和图14A-图14L)。在一些实施方案中,所述Fc结构域是异源二聚体的。在一些实施方案中,所述Fc结构域包含减少或消除其效应功能的突变。

[0327] 在一些实施方案中,在存在一个信号传导剂(例如IFN α 1)和两个靶向部分的情况下,靶向部分和信号传导剂(例如IFN α 1)连接至Fc结构域(参见图16A-图16J和图17A-图17J)。在一些实施方案中,靶向部分连接在末端上(参见图16A-图16J和图17A-图17J)。在一些实施方案中,所述Fc结构域是异源二聚体的。在一些实施方案中,所述Fc结构域包含减少或消除其效应功能的突变。

[0328] 在一些实施方案中,在存在两个信号传导剂和一个靶向部分的情况下,信号传导剂连接至Fc结构域的相同末端,并且靶向部分连接至Fc结构域(参见图6A-图6J和图9A-图9J)。在一些实施方案中,信号传导剂连接至同一Fc链上的Fc结构域,而靶向部分连接在另一Fc链上(参见图18A-图18F和图19A-图19F)。在一些实施方案中,所述Fc结构域是异源二聚体的。在一些实施方案中,所述Fc结构域包含减少或消除其效应功能的突变。

[0329] 在一些实施方案中,在存在两个信号传导剂和一个靶向部分的情况下,信号传导剂(例如IFN α 1)连接至靶向部分,所述靶向部分连接至Fc结构域,另一信号传导剂(例如IFN α 1)连接至Fc结构域(参见图6A-图6J、图9A-图9J、图12A-图12L和图15A-图15L)。在一些实

实施方案中,靶向部分和不成对的信号传导剂(例如IFN α 1)连接至不同的Fc链(参见图6A-图6J和图9A-图9J)。在一些实施方案中,靶向部分和不成对的信号传导剂(例如IFN α 1)连接至不同Fc链的相同末端(参见图6A-图6J和图9A-图9J)。在一些实施方案中,靶向部分和不成对的信号传导剂(例如IFN α 1)连接至不同Fc链的不同末端(参见图6A-图6J和图9A-图9J)。在一些实施方案中,靶向部分和不成对的信号传导剂(例如IFN α 1)连接至相同的Fc链(参见图12A-图12L和图15A-图15L)。在一些实施方案中,所述Fc结构域是异源二聚体的。在一些实施方案中,所述Fc结构域包含减少或消除其效应功能的突变。

[0330] 在一些实施方案中,在存在两个信号传导剂和一个靶向部分的情况下,靶向部分连接至信号传导剂(例如IFN α 1),所述信号传导剂连接至Fc结构域,并且另一个信号传导剂(例如IFN α 1)连接至Fc结构域(参见图6A-图6J和图9A-图9J)。在一些实施方案中,成对的信号传导剂(例如IFN α 1)和不成对的信号传导剂(例如IFN α 1)连接至不同的Fc链(参见图6A-图6J和图9A-图9J)。在一些实施方案中,成对的信号传导剂(例如IFN α 1)和不成对的信号传导剂(例如IFN α 1)连接至不同Fc链的相同末端(参见图6A-图6J和图9A-图9J)。在一些实施方案中,成对的信号传导剂(例如IFN α 1)和不成对的信号传导剂(例如IFN α 1)连接至不同Fc链的不同末端(参见图6A-图6J和图9A-图9J)。在一些实施方案中,所述Fc结构域是异源二聚体的。在一些实施方案中,所述Fc结构域包含减少或消除其效应功能的突变。

[0331] 在一些实施方案中,在存在两个信号传导剂和一个靶向部分的情况下,信号传导剂连接在一起,并且靶向部分连接至成对的信号传导剂中的一个,其中靶向部分连接至Fc结构域(参见图12A-图12L和图15A-图15L)。在一些实施方案中,所述Fc结构域是异源二聚体的。在一些实施方案中,所述Fc结构域包含减少或消除其效应功能的突变。

[0332] 在一些实施方案中,在存在两个信号传导剂和一个靶向部分的情况下,信号传导剂连接在一起,并且所述信号传导剂中的一个连接至Fc结构域,并且靶向部分连接至Fc结构域(参见图12A-图12L、图15A-图15L、图18A-图18F和图19A-图19F)。在一些实施方案中,成对的信号传导剂和靶向部分连接至相同的Fc链(参见图12A-图12L和图15A-图15L)。在一些实施方案中,成对的信号传导剂和靶向部分连接至不同的Fc链(参见图18A-图18F和图19A-图19F)。在一些实施方案中,成对的信号传导剂和靶向部分连接至不同Fc链的相同末端(参见图18A-图18F和图19A-图19F)。在一些实施方案中,所述Fc结构域是异源二聚体的。在一些实施方案中,所述Fc结构域包含减少或消除其效应功能的突变。

[0333] 在一些实施方案中,在存在两个信号传导剂和一个靶向部分的情况下,信号传导剂均连接至靶向部分,其中所述信号传导剂中的一个连接至Fc结构域(参见图12A-图12L和图15A-图15L)。在一些实施方案中,所述Fc结构域是异源二聚体的。在一些实施方案中,所述Fc结构域包含减少或消除其效应功能的突变。

[0334] 在一些实施方案中,在存在两个信号传导剂和一个靶向部分的情况下,信号传导剂连接在一起,并且所述信号传导剂中的一个连接至靶向部分,并且另一个信号传导剂(例如IFN α 1)连接至Fc结构域(参见图12A-图12L和图15A-图15L)。

[0335] 在一些实施方案中,在存在两个信号传导剂和一个靶向部分的情况下,每个信号传导剂(例如IFN α 1)连接至Fc结构域,并且靶向部分连接至所述信号传导剂中的一个(参见图12A-图12L和图15A-图15L)。在一些实施方案中,信号传导剂连接至相同的Fc链(参见图12A-图12L和图15A-图15L)。

[0336] 在一些实施方案中,靶向部分或信号传导剂(例如IFN α 1)连接至包含C_H2和C_H3结构域中的一者或两者和任选地铰链区的Fc结构域。举例来说,编码作为单个核苷酸序列连接至Fc结构域的靶向部分、信号传导剂(例如IFN α 1)或它们的组合的载体可用于制备此类多肽。

[0337] 在一些实施方案中,所述基于Fc的嵌合蛋白复合物包含具有与SEQ ID NO:290、291和293-303中的任一者具有至少95%、或至少98%、或至少99%同一性的氨基酸序列的多肽。在多个实施方案中,所述基于Fc的嵌合蛋白复合物包含具有选自SEQ ID NO:290、291、293-303的氨基酸序列且相对于所述氨基酸序列具有少于10个突变的多肽。在多个实施方案中,所述基于Fc的嵌合蛋白复合物包含具有选自SEQ ID NO:290、291、293-303的氨基酸序列且相对于所述氨基酸序列具有少于5个突变的多肽。在一些实施方案中,所述基于Fc的嵌合蛋白复合物包含具有选自SEQ ID NO:290、291、293-303的氨基酸序列的多肽。

[0338] 在一些实施方案中,所述基于Fc的嵌合蛋白复合物包含与SEQ ID NO:290具有至少95%、或至少98%、或至少99%同一性的第一氨基酸序列和与SEQ ID NO:291具有至少95%、或至少98%、或至少99%同一性的第二氨基酸序列。在一些实施方案中,所述基于Fc的嵌合蛋白复合物包含与SEQ ID NO:293具有至少95%、或至少98%、或至少99%同一性的第一氨基酸序列和与SEQ ID NO:294、295、296、297、298或299中的任一者具有至少95%、或至少98%、或至少99%同一性的第二氨基酸序列。在多个实施方案中,所述基于Fc的嵌合蛋白复合物包含与SEQ ID NO:300、301、302、303中的任一者具有至少95%、或至少98%、或至少99%同一性的第一氨基酸序列和与SEQ ID NO:294具有至少95%、或至少98%、或至少99%同一性的第二氨基酸序列。

[0339] 另外的信号传导剂

[0340] 在一方面,本发明提供了嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物除本文所描述的IFN α 1或其变体之外,还包含一个或多个信号传导剂(例如免疫调节剂)。在说明性实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物除本文所描述的IFN α 1或变体之外,还可包含两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或更多个信号传导剂。在各个实施方案中,所述另外的信号传导剂经过修饰以便对其受体中的一者或多者具有降低的亲和力或活性,从而允许减弱活性(包括激动或拮抗)和/或预防所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的非特异性信号传导或不理想螯合。

[0341] 在各个实施方案中,所述另外的信号传导剂在其野生型形式下具有拮抗性,并且携带一个或多个减弱其拮抗活性的突变。在各个实施方案中,所述另外的信号传导剂由于一个或多个突变而具有拮抗性,例如激动性信号传导剂被转化成拮抗性信号传导剂,并且任选地,这种经过转化的信号传导剂还携带一个或多个减弱其拮抗活性的突变(例如,如WO 2015/007520中所描述,所述文献的全部内容特此以引用方式并入)。

[0342] 在各个实施方案中,所述另外的信号传导剂选自细胞因子、生长因子和激素的经修饰型式。此类细胞因子、生长因子和激素的说明性实例包括但不限于淋巴因子、单核因子、传统多肽激素(诸如人生长激素、N-甲硫氨酰人生长激素和牛生长激素);甲状旁腺激素;甲状腺素;胰岛素;胰岛素原;松弛素;松弛素原;糖蛋白激素诸如促卵泡激素(FSH)、促甲状腺激素(TSH)和促黄体生成激素(LH);肝脏生长因子;成纤维细胞生长因子;催乳激素;

胎盘催乳激素;肿瘤坏死因子- α 和肿瘤坏死因子- β ;苗勒氏管抑制物;小鼠促性腺激素相关肽;抑制素;激活素;血管内皮生长因子;整合素;促血小板生成素(TPO);神经生长因子如NGF- α ;血小板生长因子;转化生长因子(TGF)诸如TGF- α 和TGF- β ;胰岛素样生长因子-I和胰岛素样生长因子-II;骨诱导因子;干扰素诸如例如干扰素- α 、干扰素- β 和干扰素- γ (以及I型干扰素、II型干扰素和III型干扰素)、集落刺激因子(CSF)诸如巨噬细胞-CSF(M-CSF);粒细胞-巨噬细胞-CSF(GM-CSF);和粒细胞-CSF(G-CSF);白介素(IL),诸如例如IL-1 β 、IL-1 α 、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13和IL-18;肿瘤坏死因子诸如例如TNF- α 或TNF- β ;和其他多肽因子,包括例如LIF和kit配体(KL)。如本文所使用,细胞因子、生长因子和激素包括获自天然来源或者由重组的细菌、真核生物或哺乳动物细胞培养系统产生的蛋白质,以及天然序列细胞因子的生物活性等效物。

[0343] 在一些实施方案中,所述另外的信号传导剂是选自但不限于转化生长因子(TGF)诸如(TGF- α 和TGF- β)、表皮生长因子(EGF)、胰岛素样生长因子(诸如胰岛素样生长因子-I和胰岛素样生长因子-II)、成纤维细胞生长因子(FGF)、遗传调节蛋白(heregulin)、血小板衍生生长因子(PDGF)、血管内皮生长因子(VEGF)的生长因子的经修饰型式。

[0344] 在一个实施方案中,所述生长因子是成纤维细胞生长因子(FGF)的经修饰型式。说明性FGF包括但不限于FGF1、FGF2、FGF3、FGF4、FGF5、FGF6、FGF7、FGF8、FGF9、FGF10、FGF11、FGF12、FGF13、FGF14、鼠FGF15、FGF16、FGF17、FGF18、FGF19、FGF20、FGF21、FGF22和FGF23。

[0345] 在一个实施方案中,所述生长因子是血管内皮生长因子(VEGF)的经修饰型式。说明性VEGF包括但不限于VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D和PGF以及它们的同种型,包括VEGF-A的各种同种型,诸如VEGF₁₂₁、VEGF₁₂₁b、VEGF₁₄₅、VEGF₁₆₅、VEGF₁₆₅b、VEGF₁₈₉和VEGF₂₀₆。

[0346] 在一个实施方案中,所述生长因子是转化生长因子(TGF)的经修饰型式。说明性TGF包括但不限于TGF- α 和TGF- β 及其亚型,包括TGF- β 的各种亚型,包括TGF β 1、TGF β 2和TGF β 3。

[0347] 在一些实施方案中,所述另外的信号传导剂是选自但不限于以下的激素的经修饰型式:人绒毛膜促性腺激素、促性腺激素释放激素、雄激素、雌激素、促甲状腺激素、促卵泡激素、促黄体生成激素、催乳激素、生长激素、促肾上腺皮质激素、抗利尿激素、催产素、促甲状腺激素释放激素、生长激素释放激素、促肾上腺皮质激素释放激素、生长激素抑制素、多巴胺、褪黑激素、甲状腺素、降血钙素、甲状旁腺激素、糖皮质激素、盐皮质激素、肾上腺素、去甲肾上腺素、黄体酮、胰岛素、升糖素、支链淀粉、钙三醇、钙化醇、心房利钠肽、胃泌素、分泌素、胆囊收缩素、神经肽Y、饥饿素、PYY3-36、胰岛素样生长因子(IGF)、瘦素、促血小板生成素、红细胞生成素(EPO)和血管紧张素原。

[0348] 在一些实施方案中,所述另外的信号传导剂是免疫调节剂,例如白介素、干扰素和肿瘤坏死因子中的一者或多者。

[0349] 在一些实施方案中,所述另外的信号传导剂是白介素,包括例如IL-1 β ; IL-2; IL-3; IL-4; IL-5; IL-6; IL-7; IL-8; IL-9; IL-10; IL-11; IL-12; IL-13; IL-14; IL-15; IL-16; IL-17; IL-18; IL-19; IL-20; IL-21; IL-22; IL-23; IL-24; IL-25; IL-26; IL-27; IL-28; IL-29; IL-30; IL-31; IL-32; IL-33; IL-35; IL-36或者它们的片段、变体、类似物或家族成员。白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如T辅助细胞、B细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和T淋

巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制。可以使用本领域中已知的测定法来测定白介素活性：Matthews等人, *Lymphokines and Interferons: A Practical Approach*, Clemens等人编辑, IRL Press, Washington, D.C. 1987, 第221-225页；以及Orencole和Dinareello (1989) *Cytokine* 1, 14-20。

[0350] 在一些实施方案中, 所述信号传导剂是干扰素诸如I型干扰素、II型干扰素和III型干扰素的经修饰型式。说明性干扰素包括例如干扰素- α -1、干扰素- α -2、干扰素- α -4、干扰素- α -5、干扰素- α -6、干扰素- α -7、干扰素- α -8、干扰素- α -10、干扰素- α -13、干扰素- α -14、干扰素- α -16、干扰素- α -17和干扰素- α -21、干扰素- β 以及干扰素- γ 、干扰素 κ 、干扰素 ϵ 、干扰素 τ 和干扰素 ω 。

[0351] 在多个实施方案中, 所述另外的信号传导剂是I型干扰素。在多个实施方案中, 所述I型干扰素选自IFN- α 2、IFN α 1、IFN- β 、IFN- γ 、共有IFN、IFN- ϵ 、IFN- κ 、IFN- τ 、IFN- δ 和IFN- ν 。

[0352] 在一些实施方案中, 所述另外的信号传导剂是肿瘤坏死因子 (TNF) 或TNF家族中的蛋白质, 包括但不限于TNF- α 、TNF- β 、LT- β 、CD40L、CD27L、CD30L、FASL、4-1BBL、OX40L和TRAIL的经修饰型式。

[0353] 在各个实施方案中, 所述另外的信号传导剂是具有一个或多个突变的信号传导剂的经修饰 (例如突变) 形式。在各个实施方案中, 所述突变允许经修饰的信号传导剂相对于信号传导剂的未经修饰或未突变, 即野生型形式具有一种或多种减弱的活性, 诸如降低的结合亲和力、降低的内源活性和降低的特异性生物活性中的一者或多者 (例如, 比较同一种信号传导剂的野生型形式对比修饰 (例如突变) 形式)。在各个实施方案中, 所述突变允许所述经修饰的信号传导剂相对于未经修饰或未突变即未突变IFN α 1具有一种或多种减弱的活性, 诸如降低的结合亲和力、降低的内源活性和降低的特异性生物活性中的一者或多者。在一些实施方案中, 减弱或降低结合或亲和力的突变包括基本上降低或消除结合或活性的那些突变。在一些实施方案中, 减弱或降低结合或亲和力的突变不同于基本上降低或消除结合或活性的那些突变。结果, 在各个实施方案中, 所述突变允许信号传导剂相对于未突变, 即野生型信号传导剂更安全, 例如, 具有降低的全身毒性、减少的副作用和减少的脱靶效应 (例如, 比较同一种信号传导剂的野生型形式对比修饰 (例如突变) 形式)。在各个实施方案中, 所述突变允许信号传导剂相对于未突变的干扰素, 例如IFN α 1的未突变序列更安全, 例如, 具有降低的全身毒性、减少的副作用和减少的脱靶效应。

[0354] 在各个实施方案中, 所述另外的信号传导剂经过修饰以具有一个或多个降低其对其受体中的一者或多者的结合亲和力或活性的突变。在一些实施方案中, 所述信号传导剂经过修饰以具有一个或多个基本上降低或消除对所述受体的结合亲和力或活性的突变。在一些实施方案中, 所述野生型信号传导剂提供的活性是在所述受体处的激动作用 (例如, 激活治疗部位的细胞效应)。举例来说, 所述野生型信号传导剂可以激活其受体。在此类实施方案中, 所述突变使得经修饰的信号传导剂在所述受体处的激活活性被降低或消除。举例来说, 所述突变可以使得所述经修饰的信号传导剂向靶细胞递送减弱的激活信号, 或者可以消除所述激活信号。在一些实施方案中, 所述野生型信号传导剂提供的活性是在所述受体处的拮抗作用 (例如阻断或阻遏治疗部位的细胞效应)。举例来说, 所述野生型信号传导剂可以拮抗或抑制所述受体。在这些实施方案中, 所述突变使得所述经修饰的信号传导剂

在所述受体处的拮抗活性被降低或消除。举例来说,所述突变可以使得所述经修饰的信号传导剂向靶细胞递送减弱的抑制信号,或者可以消除所述抑制信号。在各个实施方案中,所述信号传导剂由于一个或多个突变而具有拮抗性,例如将激动性信号传导剂转化成拮抗性信号传导剂(例如,如WO 2015/007520中所描述,所述文献的全部内容特此以引用方式并入),并且任选地,这种经转化的信号传导剂还携带一个或多个降低其对其受体中的一者或多者的结合亲和力或活性,或者基本上降低或消除对其受体中的一者或多者的结合亲和力或活性的突变。

[0355] 在一些实施方案中,所述受体处降低的亲和力或活性可通过与一个或多个靶向部分连接或在包含于本文所公开的基于Fc的嵌合蛋白复合物中后而诱导或恢复。在其他实施方案中,所述受体处降低的亲和力或活性基本上不能通过一个或多个靶向部分的活性或在包含于本文所公开的基于Fc的嵌合蛋白复合物中后而诱导或恢复。

[0356] 在各个实施方案中,所述另外的信号传导剂对靶细胞具有活性,因为所述一个或多个靶向部分补偿了实质性激活所需的结合(例如但不限于和/或亲合力)的缺失/不足。在各个实施方案中,所述经修饰的信号传导剂对治疗活性位点的途径基本上无活性,并且其效应基本上针对特异性靶向的细胞类型,从而大大减少了不希望的副作用。

[0357] 在一些实施方案中,所述另外的信号传导剂可以包括一个或多个减弱或减少对一个受体(即,治疗受体)的结合或亲和力的突变以及一个或多个基本上降低或消除第二受体处的结合或活性的突变。在此类实施方案中,这些突变可以处在相同或不同的位置上(即,相同突变或多个突变)。在一些实施方案中,减少一个受体处的结合和/或活性的一个或多个突变与基本上降低或消除另一个受体处的结合和/或活性的一个或多个突变不同。在一些实施方案中,减少一个受体处的结合和/或活性的一个或多个突变与基本上降低或消除另一个受体处的结合和/或活性的一个或多个突变相同。在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有经修饰的信号传导剂,所述经修饰的信号传导剂兼具减弱治疗受体处的结合和/或活性且因此允许更受控制的中靶治疗效果(例如相对于野生型信号传导剂)的突变与基本上降低或消除另一个受体处的结合和/或活性且因此减少副作用(例如相对于野生型信号传导剂)的突变。

[0358] 在一些实施方案中,结合或活性的实质性降低或消除基本上不能通过靶向部分或在包含于本文所公开的基于Fc的嵌合蛋白复合物中后而诱导或恢复。在一些实施方案中,结合或活性的实质性降低或消除可通过靶向部分或在包含于本文所公开的基于Fc的嵌合蛋白复合物中后而诱导或恢复。在各个实施方案中,基本上降低或消除第二受体处的结合或活性还可以防止另一个受体介导的不利效应。可以选地或另外地,基本上降低或消除另一个受体处的结合或活性改善了治疗效果,因为治疗性嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的降低或消除的螯合远离治疗作用位点。举例来说,在一些实施方案中,这就回避了对高剂量的能补偿另一个受体处的损失的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的需要。这种降低剂量的能力还提供了较低的副作用可能性。

[0359] 在各个实施方案中,所述另外的经修饰的信号传导剂包含一个或多个突变,所述一个或多个突变致使所述信号传导剂对其受体中的一者或多者具有降低、基本上降低或消除的亲和力,例如结合(例如 K_D)和/或激活(例如,当所述经修饰的信号传导剂是其受体的激动剂时,可以测量为例如 K_A 和/或 EC_{50})和/或抑制(例如,当所述经修饰的信号传导剂是其

受体的拮抗剂时,可以测量为例如 K_I 和/或 IC_{50})。在各个实施方案中,信号传导剂受体处降低的亲和力允许减弱活性(包括激动或拮抗)。在此类实施方案中,相对于野生型信号传导剂,所述经修饰的信号传导剂对受体具有约1%、或约3%、约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%,或约10%-20%、约20%-40%、约50%、约40%-60%、约60%-80%、约80%-100%的亲和力。在一些实施方案中,相对于所述野生型信号传导剂(包括但不限于,相对于未突变的IFN α 1),所述结合亲和力至少低约2倍、低约3倍、低约4倍、低约5倍、低约6倍、低约7倍、低约8倍、低约9倍、低至少约10倍、低至少约15倍、低至少约20倍、低至少约25倍、低至少约30倍、低至少约35倍、低至少约40倍、低至少约45倍、低至少约50倍、低至少约100倍、低至少约150倍,或低约10-50倍、低约50-100倍、低约100-150倍、低约150-200倍或低超过200倍。

[0360] 在所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有降低一个受体处的结合且基本上降低或消除第二受体处的结合的突变的实施方案中,经修饰的信号传导剂对一个受体的结合亲和力的减弱或降低程度低于对另一个受体的亲和力的实质性降低或消除。在一些实施方案中,经修饰的信号传导剂对一个受体的结合亲和力的减弱或降低比对另一个受体的亲和力的实质性降低或消除低约1%、或约3%、约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%。在各个实施方案中,实质性降低或消除是指在结合亲和力和/或活性方面存在比减弱或降低更大程度的降低。

[0361] 在各个实施方案中,所述另外的经修饰的信号传导剂包含一个或多个突变,所述一个或多个突变使所述信号传导剂的内源活性例如相对于所述野生型信号传导剂(包括但不限于,相对于未突变的IFN α 1)降至约75%、或约70%、或约60%、或约50%、或约40%、或约30%、或约25%、或约20%、或约10%、或约5%、或约3%、或约1%。

[0362] 在各个实施方案中,所述另外的经修饰的信号传导剂包含一个或多个突变,所述一个或多个突变使所述信号传导剂对本文所描述的细胞因子、生长因子和激素中的任一者的受体具有降低的亲和力和/或活性。

[0363] 在一些实施方案中,所述另外的经修饰的信号传导剂包含一个或多个突变,所述一个或多个突变致使所述信号传导剂对其受体具有降低的亲和力,比所述一个或多个靶向部分对其一个或多个受体的结合亲和力更低。在一些实施方案中,这种结合亲和力差异存在于相同细胞上的信号传导剂/受体与靶向部分/受体之间。在一些实施方案中,这种结合亲和力差异允许所述信号传导剂(例如突变的信号传导剂)具有局部化中靶效应并且使构成在野生型信号传导剂情况下观察到的副作用的基础的脱靶效应最小化。在一些实施方案中,这种结合亲和力低至少约2倍、或至少约5倍、或至少约10倍、或至少约15倍、或低至少约25倍、或至少约50倍、或至少约100倍、或至少约150倍。

[0364] 可以使用本领域中已知的方法来测量受体结合活性。举例来说,可以通过对结合数据进行斯卡查德图分析和计算机拟合(例如Scatchard, 1949)或通过如Brecht等人(1993)所描述在流经条件下进行反射干涉光谱法来评定亲和力和/或结合活性,所有文献的全部内容特此以引用方式并入。

[0365] 本文所描述的野生型信号传导剂的氨基酸序列在本领域中是众所周知的。因此,

在各个实施方案中,所述另外的经修饰的信号传导剂包含与本文所描述的信号传导剂的已知野生型氨基酸序列具有至少约60%、或至少约61%、或至少约62%、或至少约63%、或至少约64%、或至少约65%、或至少约66%、或至少约67%、或至少约68%、或至少约69%、或至少约70%、或至少约71%、或至少约72%、或至少约73%、或至少约74%、或至少约75%、或至少约76%、或至少约77%、或至少约78%、或至少约79%、或至少约80%、或至少约81%、或至少约82%、或至少约83%、或至少约84%、或至少约85%、或至少约86%、或至少约87%、或至少约88%、或至少约89%、或至少约90%、或至少约91%、或至少约92%、或至少约93%、或至少约94%、或至少约95%、或至少约96%、或至少约97%、或至少约98%、或至少约99%序列同一性(例如约60%、或约61%、或约62%、或约63%、或约64%、或约65%、或约66%、或约67%、或约68%、或约69%、或约70%、或约71%、或约72%、或约73%、或约74%、或约75%、或约76%、或约77%、或约78%、或约79%、或约80%、或约81%、或约82%、或约83%、或约84%、或约85%、或约86%、或约87%、或约88%、或约89%、或约90%、或约91%、或约92%、或约93%、或约94%、或约95%、或约96%、或约97%、或约98%、或约99%序列同一性)的氨基酸序列。

[0366] 在各个实施方案中,所述另外的经修饰的信号传导剂包含与本文所公开的任何序列具有至少约60%、或至少约61%、或至少约62%、或至少约63%、或至少约64%、或至少约65%、或至少约66%、或至少约67%、或至少约68%、或至少约69%、或至少约70%、或至少约71%、或至少约72%、或至少约73%、或至少约74%、或至少约75%、或至少约76%、或至少约77%、或至少约78%、或至少约79%、或至少约80%、或至少约81%、或至少约82%、或至少约83%、或至少约84%、或至少约85%、或至少约86%、或至少约87%、或至少约88%、或至少约89%、或至少约90%、或至少约91%、或至少约92%、或至少约93%、或至少约94%、或至少约95%、或至少约96%、或至少约97%、或至少约98%、或至少约99%序列同一性(例如约60%、或约61%、或约62%、或约63%、或约64%、或约65%、或约66%、或约67%、或约68%、或约69%、或约70%、或约71%、或约72%、或约73%、或约74%、或约75%、或约76%、或约77%、或约78%、或约79%、或约80%、或约81%、或约82%、或约83%、或约84%、或约85%、或约86%、或约87%、或约88%、或约89%、或约90%、或约91%、或约92%、或约93%、或约94%、或约95%、或约96%、或约97%、或约98%、或约99%序列同一性)的氨基酸序列。

[0367] 在各个实施方案中,所述另外的经修饰的信号传导剂包含具有一个或多个氨基酸突变的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述一个或多个氨基酸突变可以独立地选自取代、插入、缺失和截短。

[0368] 在一些实施方案中,所述氨基酸突变是氨基酸取代,并且可以包括如本文所描述的保守和/或非保守取代。

[0369] 如本文所描述,所述另外的经修饰的信号传导剂携带影响一个或多个受体处的亲和力和/或活性的突变。在各个实施方案中,存在对治疗受体,例如通过其介导期望的治疗效果(激动或拮抗)的受体的降低的亲和力和/或活性。在各个实施方案中,所述经修饰的信号传导剂携带基本上降低或消除在受体,例如通过其不介导期望的治疗效果(例如,由于结合的混杂性的结果)的受体处的亲和力和/或活性的突变。如本文所描述的任何经修饰的信号传导剂的受体,例如细胞因子、生长因子和激素之一都是本领域中已知的。

[0370] 提供在受体处降低的亲合力和/或活性(例如激动性)的说明性突变发现于W0 2013/107791(例如,关于干扰素)、W0 2015/007542(例如,关于白介素)和W0 2015/007903(例如,关于TNF)中,各文献的全部内容特此以引用方式并入。提供在受体处降低的亲合力和/或活性(例如拮抗性)的说明性突变见于W0 2015/007520中,所述文献的全部内容特此以引用方式并入。

[0371] 在一些实施方案中,所述另外的经修饰的信号传导剂包含一个或多个突变,所述一个或多个突变致使所述信号传导剂对I型细胞因子受体、II型细胞因子受体、趋化因子受体、肿瘤坏死因子受体(TNFR)超家族中的受体中、TGF- β 受体、免疫球蛋白(Ig)超家族中的受体和/或酪氨酸激酶超家族中的受体具有降低的亲合力和/或活性。

[0372] 在各个实施方案中,所述另外的信号传导剂的受体是I型细胞因子受体。I型细胞因子受体在本领域中是已知的,并且包括但不限于IL2(β 亚单位)、IL3、IL4、IL5、IL6、IL7、IL9、IL11、IL12、GM-CSF、G-CSF、LIF、CNTF的受体,以及促血小板生成素(TPO)、催乳素和生长激素的受体。说明性I型细胞因子受体包括但不限于GM-CSF受体、G-CSF受体、LIF受体、CNTF受体、TPO受体和I型IL受体。

[0373] 在各个实施方案中,所述另外的信号传导剂的受体是II型细胞因子受体。II型细胞因子受体是由异源亚单位构成的多聚体受体,并且是主要用于干扰素的受体。此受体家族包括但不限于干扰素- α 、干扰素- β 和干扰素- γ 、IL10、IL22和组织因子的受体。说明性II型细胞因子受体包括但不限于IFN- α 受体(例如IFNAR1和IFNAR2)、IFN- β 受体、IFN- γ 受体(例如IFNGR1和IFNGR2)和II型IL受体。

[0374] 在各个实施方案中,所述另外的信号传导剂的受体是G蛋白偶联受体。趋化因子受体是具有七个跨膜结构并与G蛋白偶联以进行信号转导的G蛋白偶联受体。趋化因子受体包括但不限于CC趋化因子受体、CXC趋化因子受体、CX3C趋化因子受体和XC趋化因子受体(XCR1)。说明性趋化因子受体包括但不限于CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR3B、CXCR4、CXCR5、CSCR6、CXCR7、XCR1和CX3CR1。

[0375] 在各个实施方案中,所述另外的信号传导剂的受体是TNFR家族成员。肿瘤坏死因子受体(TNFR)家族成员共享由围绕CXXCXC核心基序的三个二硫键形成的富半胱氨酸结构域(CRD),从而形成细长分子。说明性肿瘤坏死因子受体家族成员包括:CD1 20a(TNFRSF1A)、CD 120b(TNFRSF1B)、淋巴毒素 β 受体(LTBR、TNFRSF3)、CD 134(TNFRSF4)、CD40(TNFRSF5)、FAS(FAS、TNFRSF6)、TNFRSF6B(TNFRSF6B)、CD27(CD27、TNFRSF7)、CD30(TNFRSF8)、CD137(TNFRSF9)、TNFRSF10A(TNFRSF10A)、TNFRSF10B、(TNFRSF10B)、TNFRSF10C(TNFRSF10C)、TNFRSF10D(TNFRSF10D)、RANK(TNFRSFI 1A)、骨保护素(TNFRSF1 IB)、TNFRSF12A(TNFRSF12A)、TNFRSF13B(TNFRSF13B)、TNFRSF13C(TNFRSF13C)、TNFRSF14(TNFRSF14)、神经生长因子受体(NGFR、TNFRSF16)、TNFRSF17(TNFRSF17)、TNFRSF18(TNFRSF18)、TNFRSF19(TNFRSF19)、TNFRSF21(TNFRSF21)和TNFRSF25(TNFRSF25)。

[0376] 在各个实施方案中,所述另外的信号传导剂的受体是TGF- β 受体。TGF- β 受体是单程丝氨酸/苏氨酸激酶受体。TGF- β 受体包括但不限于TGFBRI、TGFBRII和TGFBRIII。

[0377] 在各个实施方案中,所述另外的信号传导剂的受体是Ig超家族受体。免疫球蛋白(Ig)超家族中的受体与免疫球蛋白享有结构同源性。Ig超家族中的受体包括但不限于白介素-1受体、CSF-1R、PDGFR(例如PDGFRA和PDGFRB)和SCFR。

[0378] 在各个实施方案中,所述另外的信号传导剂的受体是酪氨酸激酶超家族受体。所述酪氨酸激酶超家族中的受体在本领域中是众所周知的。大约有58种已知的受体酪氨酸激酶(RTK),分为20个亚家族。所述酪氨酸激酶超家族中的受体包括但不限于FGF受体及其各种同种型,诸如FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4和FGFR5。

[0379] 在一个实施方案中,所述另外的经修饰的信号传导剂是干扰素 α 。在此类实施方案中,所述经修饰的IFN- α 剂对IFN- α/β 受体(IFNAR),即IFNAR1和/或IFNAR2链具有降低的亲力和/或活性。在一些实施方案中,所述经修饰的IFN- α 剂对IFN- α/β 受体(IFNAR),即IFNAR1和/或IFNAR2链具有基本上降低或消除的亲力和/或活性。

[0380] 干扰素 α 的突变形式对本领域技术人员是已知的。在说明性实施方案中,所述经修饰的信号传导剂是具有氨基酸序列SEQ ID NO:233的等位基因形式IFN- α 2a。

[0381] 在说明性实施方案中,所述经修饰的信号传导剂是具有氨基酸序列SEQ ID NO:234的等位基因形式IFN- α 2b(它在氨基酸位置23处与IFN- α 2a不同)。

[0382] 在一些实施方案中,所述IFN- α 2突变体(IFN- α 2a或IFN- α 2b)在144-154位的一个或多个氨基酸,诸如氨基酸位置148、149和/或153处发生突变。在一些实施方案中,所述IFN- α 2突变体包含选自L153A、R149A和M148A的一个或多个突变。此类突变体描述于例如W02013/107791和Piehler等人,(2000)J.Biol.Chem,275:40425-33中,所有文献的全部内容特此以引用方式并入。

[0383] 在一些实施方案中,所述IFN- α 2突变体对IFNAR1具有降低的亲力和/或活性。在一些实施方案中,所述IFN- α 2突变体包含选自如W02010/030671中所描述的F64A、N65A、T69A、L80A、Y85A和Y89A的一个或多个突变,所述文献的全部内容特此以引用方式并入。

[0384] 在一些实施方案中,所述IFN- α 2突变体包含选自如W02008/124086中所描述的K133A、R144A、R149A和L153A的一个或多个突变,所述文献的全部内容特此以引用方式并入。

[0385] 在一些实施方案中,所述IFN- α 2突变体包含选自如W02015/007520和W02010/030671中所描述的R120E和R120E/K121E的一个或多个突变,所述文献的全部内容特此以引用方式并入。在此类实施方案中,所述IFN- α 2突变体拮抗野生型IFN- α 2活性。在此类实施方案中,所述突变IFN- α 2对IFNAR1具有降低的亲力和/或活性,而保留对IFNAR2的亲力和/或活性。

[0386] 在一些实施方案中,所述人IFN- α 2突变体包含(1)选自R120E和R120E/K121E的一个或多个突变,不希望受理论束缚,所述突变能产生拮抗效应;和(2)选自K133A、R144A、R149A和L153A的一个或多个突变,不希望受理论束缚,所述突变允许减弱例如IFNAR2处的效应。在一个实施方案中,所述人IFN- α 2突变体包含R120E和L153A。

[0387] 在一些实施方案中,所述人IFN- α 2突变体包含一个或多个突变,所述一个或多个突变选自如W0 2013/059885中所公开的L15A、A19W、R22A、R23A、L26A、F27A、L30A、L30V、K31A、D32A、R33K、R33A、R33Q、H34A、D35A、Q40A、D114R、L117A、R120A、R125A、K134A、R144A、A145G、A145M、M148A、R149A、S152A、L153A和N156A,所述文献的全部公开内容特此以引用方式并入。在一些实施方案中,所述人IFN- α 2突变体包含如W0 2013/059885中所公开的突变H57Y、E58N、Q61S和/或L30A。在一些实施方案中,所述人IFN- α 2突变体包含如W0 2013/059885中所公开的突变H57Y、E58N、Q61S和/或R33A。在一些实施方案中,所述人IFN- α 2突变

体包含如WO 2013/059885中所公开的突变H57Y、E58N、Q61S和/或M148A。在一些实施方案中,所述人IFN- α 2突变体包含如WO 2013/059885中所公开的突变H57Y、E58N、Q61S和/或L153A。在一些实施方案中,所述人IFN- α 2突变体包含如WO 2013/059885中所公开的突变N65A、L80A、Y85A和/或Y89A。在一些实施方案中,所述人IFN- α 2突变体包含如WO 2013/059885中所公开的突变N65A、L80A、Y85A、Y89A和/或D114A。在一些实施方案中,所述人IFN- α 2突变体包含一个或多个选自R144X₁、A145X₂和R33A的突变,其中X₁选自A、S、T、Y、L和I,并且其中X₂选自G、H、Y、K和D。在一些实施方案中,相对于氨基酸序列SEQ ID NO:233或234,所述人IFN- α 2突变体包含一个或多个选自R33A、T106X₃、R120E、R144X₁ A145X₂、M148A、R149A和L153A的突变,其中X₁选自A、S、T、Y、L和I,其中X₂选自G、H、Y、K和D,并且其中X₃选自A和E。

[0388] 在一个实施方案中,所述另外的经修饰的信号传导剂是干扰素 β 。在此类实施方案中,所述经修饰的干扰素 β 剂还对IFN- α / β 受体(IFNAR),即IFNAR1和/或IFNAR2链具有降低的亲和力和/或活性。在一些实施方案中,所述经修饰的干扰素 β 剂对IFN- α / β 受体(IFNAR),即IFNAR1和/或IFNAR2链具有基本上降低或消除的亲和力和/或活性。

[0389] 在说明性实施方案中,所述经修饰的另外的信号传导剂是IFN- β 。在各个实施方案中,所述IFN- β 涵盖IFN- β 的功能性衍生物、类似物、前体、同种型、剪接变体或片段。在各个实施方案中,所述IFN- β 涵盖来源于任何物种的IFN- β 。在一个实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物包含小鼠IFN- β 的经修饰型式。在另一个实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物包含人IFN- β 的经修饰型式。人IFN- β 是包含166个氨基酸残基的分子量为约22kDa的多肽。人IFN- β 的氨基酸序列是SEQ ID NO:277。

[0390] 在一些实施方案中,所述人IFN- β 是呈人IFN- β 的糖基化形式的IFN- β -1a。在一些实施方案中,所述人IFN- β 是呈人IFN- β 的非糖基化形式的IFN- β -1b,它具有Met-1缺失和Cys-17至Ser突变。

[0391] 在各个实施方案中,所述经修饰的IFN- β 具有一个或多个突变,所述一个或多个突变降低了所述经修饰的IFN- β 对IFNAR的IFNAR1亚单位的结合或亲和力。在一个实施方案中,所述经修饰的IFN- β 在IFNAR1处具有降低的亲和力和/或活性。在各个实施方案中,所述经修饰的IFN- β 是人IFN- β ,并且在位置F67、R71、L88、Y92、I95、N96、K123和R124处具有一个或多个突变。在一些实施方案中,所述一个或多个突变是选自F67G、F67S、R71A、L88G、L88S、Y92G、Y92S、I95A、N96G、K123G和R124G的取代。在一个实施方案中,所述经修饰的IFN- β 包含F67G突变。在一个实施方案中,所述经修饰的IFN- β 包含K123G突变。在一个实施方案中,所述经修饰的IFN- β 包含F67G和R71A突变。在一个实施方案中,所述经修饰的IFN- β 包含L88G和Y92G突变。在一个实施方案中,所述经修饰的IFN- β 包含Y92G、I95A和N96G突变。在一个实施方案中,所述经修饰的IFN- β 包含K123G和R124G突变。在一个实施方案中,所述经修饰的IFN- β 包含F67G、L88G和Y92G突变。在一个实施方案中,所述经修饰的IFN- β 包含F67S、L88S和Y92S突变。

[0392] 在一些实施方案中,所述经修饰的IFN- β 具有一个或多个突变,所述一个或多个突变降低了所述经修饰的IFN- β 对IFNAR的IFNAR2亚单位的结合或亲和力。在一个实施方案中,所述经修饰的IFN- β 在IFNAR2处具有降低的亲和力和/或活性。在各个实施方案中,所述经修饰的IFN- β 是人IFN- β ,并且在位置W22、R27、L32、R35、V148、L151、R152和Y155处具有一

个或多个突变。在一些实施方案中,所述一个或多个突变是选自W22G、R27G、L32A、L32G、R35A、R35G、V148G、L151G、R152A、R152G和Y155G的取代。在一个实施方案中,所述经修饰的IFN- β 包含W22G突变。在一个实施方案中,所述经修饰的IFN- β 包含L32A突变。在一个实施方案中,所述经修饰的IFN- β 包含L32G突变。在一个实施方案中,所述经修饰的IFN- β 包含R35A突变。在一个实施方案中,所述经修饰的IFN- β 包含R35G突变。在一个实施方案中,所述经修饰的IFN- β 包含V148G突变。在一个实施方案中,所述经修饰的IFN- β 包含R152A突变。在一个实施方案中,所述经修饰的IFN- β 包含R152G突变。在一个实施方案中,所述经修饰的IFN- β 包含Y155G突变。在一个实施方案中,所述经修饰的IFN- β 包含W22G和R27G突变。在一个实施方案中,所述经修饰的IFN- β 包含L32A和R35A突变。在一个实施方案中,所述经修饰的IFN- β 包含L151G和R152A突变。在一个实施方案中,所述经修饰的IFN- β 包含V148G和R152A突变。

[0393] 在一些实施方案中,所述经修饰的IFN- β 具有以下突变中的一者或多者:R35A、R35T、E42K、M62I、G78S、A141Y、A142T、E149K和R152H。在一些实施方案中,所述经修饰的IFN- β 具有以下突变中的一者或多者:R35A、R35T、E42K、M62I、G78S、A141Y、A142T、E149K和R152H,结合C17S或C17A。

[0394] 在一些实施方案中,所述经修饰的IFN- β 具有以下突变中的一者或多者:R35A、R35T、E42K、M62I、G78S、A141Y、A142T、E149K和R152H,结合本文所描述的任何其他IFN- β 突变。

[0395] 人IFN- β 的晶体结构是已知的,并且描述于Karpusas等人,(1998)PNAS,94(22):11813-11818中。具体而言,已显示人IFN- β 的结构包括五个 α 螺旋(即A、B、C、D和E)和四个连接这些螺旋的环区(即AB、BC、CD和DE环)。在各个实施方案中,所述经修饰的IFN- β 在A、B、C、D、E螺旋和/或AB、BC、CD和DE环中具有一个或多个突变,所述一个或多个突变降低了所述经修饰的IFN- β 在治疗受体诸如IFNAR处的结合亲和力或活性。说明性突变描述于W02000/023114和US20150011732中,所述文献的全部内容特此以引用方式并入。在说明性实施方案中,所述经修饰的IFN- β 是在氨基酸位置15、16、18、19、22和/或23处包含丙氨酸取代的人IFN- β 。在说明性实施方案中,所述经修饰的IFN- β 是在氨基酸位置28-30、32和33处包含丙氨酸取代的人IFN- β 。在说明性实施方案中,所述经修饰的IFN- β 是在氨基酸位置36、37、39和42处包含丙氨酸取代的人IFN- β 。在说明性实施方案中,所述经修饰的IFN- β 是人IFN- β ,所述人IFN- β 在氨基酸位置64和67处包含丙氨酸取代并且在位置68处包含丝氨酸取代。在说明性实施方案中,所述经修饰的IFN- β 是在氨基酸位置71-73处包含丙氨酸取代的人IFN- β 。在说明性实施方案中,所述经修饰的IFN- β 是在氨基酸位置92、96、99和100处包含丙氨酸取代的人IFN- β 。在说明性实施方案中,所述经修饰的IFN- β 是在氨基酸位置128、130、131和134处包含丙氨酸取代的人IFN- β 。在说明性实施方案中,所述经修饰的IFN- β 是在氨基酸位置149、153、156和159处包含丙氨酸取代的人IFN- β 。在一些实施方案中,所述突变IFN β 包含SEQ ID NO:277和在W22处的突变,所述突变是选自甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、亮氨酸(L)、异亮氨酸(I)、甲硫氨酸(M)和缬氨酸(V)的脂族疏水性残基。

[0396] 在一些实施方案中,所述突变IFN β 包含SEQ ID NO:277和在R27处的突变,所述突变是选自甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、亮氨酸(L)、异亮氨酸(I)、甲硫氨酸(M)和缬氨酸(V)的脂族疏水性残基。

[0397] 在一些实施方案中,所述突变IFN β 包含SEQ ID NO:277和在W22处的突变,所述突

变是选自甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、亮氨酸(L)、异亮氨酸(I)、甲硫氨酸(M)和缬氨酸(V)的脂族疏水性残基;以及在R27处的突变,所述突变是选自甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、亮氨酸(L)、异亮氨酸(I)、甲硫氨酸(M)和缬氨酸(V)的脂族疏水性残基。

[0398] 在一些实施方案中,所述突变IFN β 包含SEQ ID NO:277和在L32处的突变,所述突变是选自甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、异亮氨酸(I)、甲硫氨酸(M)和缬氨酸(V)的脂族疏水性残基。

[0399] 在一些实施方案中,所述突变IFN β 包含SEQ ID NO:277和在R35处的突变,所述突变是选自甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、亮氨酸(L)、异亮氨酸(I)、甲硫氨酸(M)和缬氨酸(V)的脂族疏水性残基。

[0400] 在一些实施方案中,所述突变IFN β 包含SEQ ID NO:277和在L32处的突变,所述突变是选自甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、异亮氨酸(I)、甲硫氨酸(M)和缬氨酸(V)的脂族疏水性残基;以及在R35处的突变,所述突变是选自甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、亮氨酸(L)、异亮氨酸(I)、甲硫氨酸(M)和缬氨酸(V)的脂族疏水性残基。

[0401] 在一些实施方案中,所述突变IFN β 包含SEQ ID NO:277和在F67处的突变,所述突变是选自甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、亮氨酸(L)、异亮氨酸(I)、甲硫氨酸(M)和缬氨酸(V)的脂族疏水性残基。

[0402] 在一些实施方案中,所述突变IFN β 包含SEQ ID NO:277和在R71处的突变,所述突变是选自甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、亮氨酸(L)、异亮氨酸(I)、甲硫氨酸(M)和缬氨酸(V)的脂族疏水性残基。

[0403] 在一些实施方案中,所述突变IFN β 包含SEQ ID NO:277和在F67处的突变,所述突变是选自甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、亮氨酸(L)、异亮氨酸(I)、甲硫氨酸(M)和缬氨酸(V)的脂族疏水性残基;以及在R71处的突变,所述突变是选自甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、亮氨酸(L)、异亮氨酸(I)、甲硫氨酸(M)和缬氨酸(V)的脂族疏水性残基。

[0404] 在一些实施方案中,所述突变IFN β 包含SEQ ID NO:277和在L88处的突变,所述突变是选自甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、异亮氨酸(I)、甲硫氨酸(M)和缬氨酸(V)的脂族疏水性残基。

[0405] 在一些实施方案中,所述突变IFN β 包含SEQ ID NO:277和在Y92处的突变,所述突变是选自甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、亮氨酸(L)、异亮氨酸(I)、甲硫氨酸(M)和缬氨酸(V)的脂族疏水性残基。

[0406] 在一些实施方案中,所述突变IFN β 包含SEQ ID NO:277和在F67处的突变,所述突变是选自甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、亮氨酸(L)、异亮氨酸(I)、甲硫氨酸(M)和缬氨酸(V)的脂族疏水性残基;以及在L88处的突变,所述突变是选自甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、异亮氨酸(I)、甲硫氨酸(M)和缬氨酸(V)的脂族疏水性残基;以及在Y92处的突变,所述突变是选自甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、亮氨酸(L)、异亮氨酸(I)、甲硫氨酸(M)和缬氨酸(V)的脂族疏水性残基。

[0407] 在一些实施方案中,所述突变IFN β 包含SEQ ID NO:277和在L88处的突变,所述突变是选自甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、异亮氨酸(I)、甲硫氨酸(M)和缬氨酸(V)的脂族疏水性残基;以及在Y92处的突变,所述突变是选自甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、亮氨酸(L)、异亮氨酸(I)、甲硫氨酸(M)和缬氨酸(V)的脂族疏水性残基。

[0408] 在一些实施方案中,所述突变IFN β 包含SEQ ID NO:277和在I95处的突变,所述突

变是选自甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、亮氨酸(L)、甲硫氨酸(M)和缬氨酸(V)的脂族疏水性残基;以及在Y92处的突变,所述突变是选自甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、亮氨酸(L)、异亮氨酸(I)、甲硫氨酸(M)和缬氨酸(V)的脂族疏水性残基。

[0409] 在一些实施方案中,所述突变IFN β 包含SEQ ID NO:277和在N96处的突变,所述突变是选自甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、亮氨酸(L)、异亮氨酸(I)、甲硫氨酸(M)和缬氨酸(V)的脂族疏水性残基;以及在Y92处的突变,所述突变是选自甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、亮氨酸(L)、异亮氨酸(I)、甲硫氨酸(M)和缬氨酸(V)的脂族疏水性残基。

[0410] 在一些实施方案中,所述突变IFN β 包含SEQ ID NO:277和在Y92处的突变,所述突变是选自甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、亮氨酸(L)、异亮氨酸(I)、甲硫氨酸(M)和缬氨酸(V)的脂族疏水性残基;以及在I95处的突变,所述突变是选自甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、亮氨酸(L)、甲硫氨酸(M)和缬氨酸(V)的脂族疏水性残基;以及在N96处的突变,所述突变是选自甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、亮氨酸(L)、异亮氨酸(I)、甲硫氨酸(M)和缬氨酸(V)的脂族疏水性残基。

[0411] 在一些实施方案中,所述突变IFN β 包含SEQ ID NO:277和在K123处的突变,所述突变是选自甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、亮氨酸(L)、异亮氨酸(I)、甲硫氨酸(M)和缬氨酸(V)的脂族疏水性残基。

[0412] 在一些实施方案中,所述突变IFN β 包含SEQ ID NO:277和在R124处的突变,所述突变是选自甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、亮氨酸(L)、异亮氨酸(I)、甲硫氨酸(M)和缬氨酸(V)的脂族疏水性残基。

[0413] 在一些实施方案中,所述突变IFN β 包含SEQ ID NO:277和在K123处的突变,所述突变是选自甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、亮氨酸(L)、异亮氨酸(I)、甲硫氨酸(M)和缬氨酸(V)的脂族疏水性残基;以及在R124处的突变,所述突变是选自甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、亮氨酸(L)、异亮氨酸(I)、甲硫氨酸(M)和缬氨酸(V)的脂族疏水性残基。

[0414] 在一些实施方案中,所述突变IFN β 包含SEQ ID NO:277和在L151处的突变,所述突变是选自甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、异亮氨酸(I)、甲硫氨酸(M)和缬氨酸(V)的脂族疏水性残基。

[0415] 在一些实施方案中,所述突变IFN β 包含SEQ ID NO:277和在R152处的突变,所述突变是选自甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、亮氨酸(L)、异亮氨酸(I)、甲硫氨酸(M)和缬氨酸(V)的脂族疏水性残基。

[0416] 在一些实施方案中,所述突变IFN β 包含SEQ ID NO:277和在L151处的突变,所述突变是选自甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、异亮氨酸(I)、甲硫氨酸(M)和缬氨酸(V)的脂族疏水性残基;以及在R152处的突变,所述突变是选自甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、亮氨酸(L)、异亮氨酸(I)、甲硫氨酸(M)和缬氨酸(V)的脂族疏水性残基。

[0417] 在一些实施方案中,所述突变IFN β 包含SEQ ID NO:277和在V148处的突变,所述突变是选自甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、亮氨酸(L)、异亮氨酸(I)和甲硫氨酸(M)的脂族疏水性残基。

[0418] 在一些实施方案中,所述突变IFN β 包含SEQ ID NO:277和在V148处的突变,所述突变是选自甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、亮氨酸(L)、异亮氨酸(I)、甲硫氨酸(M)和缬氨酸(V)的脂族疏水性残基;以及在R152处的突变,所述突变是选自甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、亮氨酸(L)、异亮氨酸(I)、甲硫氨酸(M)和缬氨酸(V)的脂族疏水性残基。

[0419] 在一些实施方案中,所述突变IFN β 包含SEQ ID NO:277和在Y155处的突变,所述突变是选自甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、亮氨酸(L)、异亮氨酸(I)、甲硫氨酸(M)和缬氨酸(V)的脂族疏水性残基。

[0420] 在一些实施方案中,本发明涉及一种嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物包含:(a)经修饰的IFN- β 和此处所公开的经修饰的IL-2或IL-2变体,所述经修饰的IFN- β 具有氨基酸序列SEQ ID NO:277和在位置W22处的突变,其中所述突变是脂族疏水性残基;和(b)一个或多个靶向部分,所述一个或多个靶向部分包含特异性地结合至目标抗原或受体的识别结构域,所述经修饰的IFN- β 和所述一个或多个靶向部分任选地与一个或多个接头连接。在各个实施方案中,在位置W22处的突变是选自G、A、L、I、M和V的脂族疏水性残基。在各个实施方案中,在位置W22处的突变是G。

[0421] 其他说明性IFN β 突变体提供在PCT/EP2017/061544中,所述文献的全部公开内容以引用方式并入本文。

[0422] 在一些实施方案中,所述经修饰的另外的信号传导剂是干扰素 γ 。在此类实施方案中,所述经修饰的干扰素 γ 剂对干扰素 γ 受体(IFNGR),即IFNGR1和IFNGR2链具有降低的亲合力和/或活性。在一些实施方案中,所述经修饰的干扰素 γ 剂对干扰素 γ 受体(IFNGR),即IFNGR1和IFNGR2链具有基本上降低或消除的亲合力和/或活性。

[0423] 在一些实施方案中,所述经修饰的另外的信号传导剂是共有干扰素。通过扫描几种人非等位基因IFN- α 亚型的序列并且在每个相应位置分配最常观察到的氨基酸,可以生成共有干扰素。所述共有干扰素在166个氨基酸中有20个氨基酸与IFN- α 2b不同(88%同源性),并且与IFN- β 比较显示在30%以上的氨基酸位置具有同一性。在各个实施方案中,所述共有干扰素包含以下氨基酸序列SEQ ID NO:278。

[0424] 在一些实施方案中,所述共有干扰素包含氨基酸序列SEQ ID NO:279,该氨基酸序列与氨基酸序列SEQ ID NO:278相差一个氨基酸,即,SEQ ID NO:279缺少SEQ ID NO:278的起始甲硫氨酸残基。

[0425] 在各个实施方案中,所述共有干扰素包括所述共有干扰素的经修饰型式,即共有干扰素变体,作为信号传导剂。在各个实施方案中,所述共有干扰素涵盖所述共有干扰素的功能性衍生物、类似物、前体、同种型、剪接变体或片段。

[0426] 在一个实施方案中,所述共有干扰素变体选自美国专利号4,695,623、4,897,471、5,541,293和8,496,921中所公开的共有干扰素变体,所有这些文献的全部内容特此以引用方式并入。例如,所述共有干扰素变体可以包含如美国专利号4,695,623、4,897,471和5,541,293中所公开的IFN-CON₂或IFN-CON₃的氨基酸序列。在一个实施方案中,所述共有干扰素变体包含IFN-CON₂的氨基酸序列:SEQ ID NO:280。

[0427] 在一个实施方案中,所述共有干扰素变体包含IFN-CON₃的氨基酸序列:SEQ ID NO:281。

[0428] 在一个实施方案中,所述共有干扰素变体包含美国专利号8,496,921中所公开的任一变体的氨基酸序列。例如,所述共有变体可以包含氨基酸序列SEQ ID NO:282。

[0429] 在另一个实施方案中,所述共有干扰素变体可以包含氨基酸序列SEQ ID NO:283。

[0430] 在一些实施方案中,所述共有干扰素变体可以是PEG化的,即包含PEG部分。在一个

实施方案中,所述共有干扰素变体可以包含连接在SEQ ID NO:283的S156C位置处的PEG部分。

[0431] 在一些实施方案中,工程化干扰素是人IFN- α 2a的变体,在序列Glu-Glu-Phe-Gly-Asn-Gln(SEQ ID NO:284)的约41位插入Asp产生了Glu-Glu-Phe-Asp-Gly-Asn-Gln(SEQ ID NO:285) (这导致相对于IFN- α 2a序列,序列的重新编号)和以下突变:Arg23Lys、Leu26Pro、Glu53Gln、Thr54Ala、Pro56Ser、Asp86Glu、Ile104Thr、Gly106Glu、Thr110Glu、Lys117Asn、Arg125Lys和Lys136Thr。本文中描述共有干扰素的所有实施方案均等地应用于该工程化干扰素。

[0432] 在一些实施方案中,所述另外的经修饰的信号传导剂是血管内皮生长因子(VEGF)。VEGF是强有力的生长因子,它在生理性和病理性血管生成中起主要作用,调控血管通透性,并且可以充当表达VEGF受体的细胞上的生长因子。除其他功能外,另外的功能还包括刺激巨噬细胞谱系和内皮细胞中的细胞迁移。VEGF生长因子家族中存在若干成员,以及至少三个受体(VEGFR-1、VEGFR-2和VEGFR-3)。VEGF家族的成员可以结合并激活不止一种VEGFR类型。例如,VEGF-A结合VEGFR-1和VEGFR-2,而VEGF-C结合VEGFR-2和VEGFR-3。VEGFR-1和VEGFR-2激活能调控血管生成,而VEGFR-3激活与淋巴管生成相关联。主要的促血管生成信号是由VEGFR-2激活产生的。据报道,VEGFR-1激活可能与血管生成中的负作用相关联。还已经报道,VEGFR-1信号传导对于经由骨髓来源的VEGFR-1阳性细胞(有助于在骨中形成转移前龛)的体内肿瘤进展是重要的。已经开发了若干种基于VEGF-A指导的/中和的治疗性抗体的疗法,这些疗法主要用于依赖血管生成的各种人类肿瘤的治疗。但这些疗法并非没有副作用。考虑到这些疗法作为一般的非细胞/组织特异性VEGF/VEGFR相互作用抑制剂来起作用,这可能不足为奇。因此,将VEGF(例如,VEGF-A)/VEGFR-2抑制限制于特定的靶细胞(例如肿瘤血管内皮细胞)是合乎需要的。

[0433] 在一些实施方案中,所述VEGF是VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D或VEGF-E以及它们的同种型,包括VEGF-A的各种同种型,诸如VEGF₁₂₁、VEGF₁₂₁b、VEGF₁₄₅、VEGF₁₆₅、VEGF₁₆₅b、VEGF₁₈₉和VEGF₂₀₆。在一些实施方案中,所述经修饰的信号传导剂对VEGFR-1(F1t-1)和/或VEGFR-2(KDR/F1k-1)具有降低的亲合力和/或活性。在一些实施方案中,所述经修饰的信号传导剂对VEGFR-1(F1t-1)和/或VEGFR-2(KDR/F1k-1)具有基本上降低或消除的亲合力和/或活性。在一个实施方案中,所述经修饰的信号传导剂对VEGFR-2(KDR/F1k-1)具有降低的亲合力和/或活性,并且/或者对VEGFR-1(F1t-1)具有基本上降低或消除的亲合力和/或活性。这样的实施方案可用于例如伤口愈合方法或与缺血相关的疾病(不希望受理论束缚,这些疾病受VEGFR-2对内皮细胞功能和血管生成的影响介导)的治疗中。在各个实施方案中,避免了结合至与癌症和促炎活性相关的VEGFR-1(F1t-1)。在各个实施方案中,VEGFR-1(F1t-1)充当诱饵受体,因此大幅降低或消除了在该受体处的亲合力,从而避免了治疗剂的螯合。在一个实施方案中,所述经修饰的信号传导剂对VEGFR-1(F1t-1)具有基本上降低或消除的亲合力和/或活性,并且/或者对VEGFR-2(KDR/F1k-1)具有基本上降低或消除的亲合力和/或活性。在一些实施方案中,所述VEGF是VEGF-C或VEGF-D。在此类实施方案中,所述经修饰的信号传导剂对VEGFR-3具有降低的亲合力和/或活性。或者,所述经修饰的信号传导剂对VEGFR-3具有基本上降低或消除的亲合力和/或活性。

[0434] 促血管生成疗法在各种疾病(例如缺血性心脏病、出血等)中也很重要,并且包括

基于VEGF的疗法。VEGFR-2的激活具有促血管生成作用(作用于内皮细胞)。VEGFR-1的激活能刺激炎性细胞(包括例如巨噬细胞)迁移并导致炎症相关的高血管通透性。VEGFR-1的激活还可以促进骨髓相关的肿瘤形成。因此,在这种情况下,选择用于VEGFR-2激活的基于VEGF的治疗剂将是合乎需要的。另外,期望细胞特异性靶向例如内皮细胞。

[0435] 在一些实施方案中,所述另外的经修饰的信号传导剂对VEGFR-2具有降低的亲力和/或活性(例如拮抗性),并且/或者对VEGFR-1具有基本上降低或消除的亲力和/或活性。举例来说,当经由与肿瘤内皮细胞标记物(例如PSMA等)结合的靶向部分靶向肿瘤血管内皮细胞时,这种构建体会特异性地抑制此类标记物阳性细胞上的VEGFR-2激活,而不会激活在途中和靶细胞上的VEGFR-1(如果活性被消除),由此消除了对炎症反应的诱导。相较于VEGF-A中和疗法,这将为许多肿瘤类型提供更具选择性且更安全的抗血管生成疗法。

[0436] 在一些实施方案中,所述另外的经修饰的信号传导剂对VEGFR-2具有降低的亲力和/或活性(例如激动性),并且/或者对VEGFR-1具有基本上降低或消除的亲力和/或活性。在一些实施方案中,通过靶向血管内皮细胞,这样的构建体促进血管生成而不引起VEGFR-1相关的炎症反应诱导。因此,这样的构建体将具有靶向的促血管生成效应,并且基本上降低了由VEGFR-2以及VEGFR-1的全身性激活所引起的副作用的风险。

[0437] 在说明性实施方案中,所述经修饰的信号传导剂是VEGF₁₆₅(野生型),所述VEGF₁₆₅具有氨基酸序列SEQ ID NO:235。

[0438] 在另一个说明性实施方案中,所述另外的经修饰的信号传导剂是VEGF_{165b}(野生型),所述VEGF_{165b}具有氨基酸序列SEQ ID NO:236。

[0439] 在这些实施方案中,所述经修饰的信号传导剂在氨基酸I83处具有突变(例如,在I83处的取代突变,例如I83K、I83R或I83H)。不希望受理论束缚,据信此类突变可导致降低的受体结合亲和力。参见,例如,美国专利号9,078,860,所述专利的全部内容特此以引用方式并入。

[0440] 在一个实施方案中,所述另外的经修饰的信号传导剂是TNF- α 。TNF是一种多效性细胞因子,它有许多种不同的功能,包括调控细胞生长、分化、细胞凋亡、肿瘤发生、病毒复制、自身免疫性、免疫细胞功能和迁移、炎症以及败血性休克。它结合至靶细胞上的两种独特的膜受体:TNFR1(p55)和TNFR2(p75)。TNFR1表现出非常广泛的表达模式,而TNFR2优先表达在淋巴细胞、Treg、内皮细胞、某些神经元、小胶质细胞、心肌细胞和间质干细胞的某些群体上。响应于受体激活而激活非常独特的生物学途径,但也存在一定的重叠。通常,不希望受理论束缚,TNFR1信号传导与细胞凋亡(细胞死亡)的诱导相关,而TNFR2信号传导与细胞存活信号的激活(例如,NF κ B途径的激活)相关。TNF的施用具有全身性毒性,并且这主要是由于TNFR1配接。然而,应当注意,TNFR2的激活还与多种活性相关,同TNFR1一样,在开发基于TNF的治疗剂的情形下,对TNF靶向和活性的控制非常重要。

[0441] 在一些实施方案中,所述另外的经修饰的信号传导剂对TNFR1和/或TNFR2具有降低的亲力和/或活性。在一些实施方案中,所述经修饰的信号传导剂对TNFR1和/或TNFR2具有基本上降低或消除的亲力和/或活性。TNFR1表达于大部分组织中,并且参与细胞死亡信号传导,而相形之下,TNFR2参与细胞存活信号传导。因此,在针对癌症治疗方法的实施方案中,所述经修饰的信号传导剂对TNFR1具有降低的亲力和/或活性并且/或者对TNFR2具有基本上降低或消除的亲力和/或活性。在这些实施方案中,可以使所述嵌合蛋白或嵌

合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物靶向需要细胞凋亡的细胞,例如肿瘤细胞或肿瘤血管内皮细胞。在针对促进细胞存活的方法的实施方案中,举例来说,在用于治疗神经退行性病症的神经发生中,所述经修饰的信号传导剂对TNFR2具有降低的亲合力和/或活性并且/或者对TNFR1具有基本上降低或消除的亲合力和/或活性。换句话说,在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物包含允许有利于死亡或存活信号的经修饰的TNF- α 剂。

[0442] 在一些实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有经修饰的TNF,所述经修饰的TNF对TNFR1具有降低的亲合力和/或活性并且/或者对TNFR2具有基本上降低或消除的亲合力和/或活性。在一些实施方案中,与野生型TNF和/或仅携带促使对TNFR1具有降低的亲合力和/或活性的一个或多个突变的嵌合体相比,这种嵌合体是更有效的细胞凋亡诱导剂。在一些实施方案中,这种嵌合体可用于诱导肿瘤细胞死亡或肿瘤血管内皮细胞死亡(例如,用于治疗癌症)。此外,在一些实施方案中,举例来说,这些嵌合体避免或减少经由TNFR2激活T_{reg}细胞,因此进一步支持TNFR1介导的体内抗肿瘤活性。

[0443] 在一些实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有经修饰的TNF,所述经修饰的TNF对TNFR2具有降低的亲合力和/或活性并且/或者对TNFR1具有基本上降低或消除的亲合力和/或活性。在一些实施方案中,这种嵌合体在可能是各种疾病设定,包括但不限于刺激神经发生下的特定治疗目标的一些细胞类型中是更有效的细胞存活激活剂。另外,此类偏好TNFR2的嵌合体还可用于治疗自身免疫性疾病(例如克罗恩氏病、糖尿病、MS、结肠炎等和本文所描述的众多其他自身免疫性疾病)。在一些实施方案中,所述嵌合体靶向自身反应性T细胞。在一些实施方案中,所述嵌合体促进了T_{reg}细胞激活和对细胞毒性T细胞的间接阻抑。

[0444] 在一些实施方案中,所述嵌合体例如通过激活TNFR2和/或避免TNFR1而引起自身反应性T细胞的死亡(例如,对TNFR2具有降低的亲合力和/或活性并且/或者对TNFR1具有基本上降低或消除的亲合力和/或活性的经修饰的TNF)。不希望受理论束缚,这些自身反应性T细胞让其细胞凋亡/存活信号例如被NF κ B途径活性/信号传导变化改变。

[0445] 在一些实施方案中,基于TNFR2的嵌合体在诸多疾病中具有额外的治疗应用,所述疾病包括各种自身免疫性疾病、心脏病、脱髓鞘和神经退行性病症,以及感染性疾病等等。

[0446] 在一个实施方案中,所述野生型TNF- α 具有氨基酸序列SEQ ID NO:237。

[0447] 在此类实施方案中,所述经修饰的TNF- α 剂在一个或多个氨基酸位置29、31、32、84、85、86、87、88、89、145、146和147处具有突变,从而产生了具有降低的受体结合亲合力的经修饰的TNF- α 。参见,例如,美国专利号7,993,636,所述专利的全部内容特此以引用方式并入。

[0448] 在一些实施方案中,所述经修饰的人TNF- α 部分在如例如W0/2015/007903中所描述的一个或多个氨基酸位置R32、N34、Q67、H73、L75、T77、S86、Y87、V91、I97、T105、P106、A109、P113、Y115、E127、N137、D143和A145处具有突变,所述文献的全部内容特此以引用方式并入(编号根据人TNF序列,Genbank登记号BAG70306,版本BAG70306.1,G1:197692685)。在一些实施方案中,所述经修饰的人TNF- α 部分具有选自R32G、N34G、Q67G、H73G、L75G、L75A、L75S、T77A、S86G、Y87Q、Y87L、Y87A、Y87F、V91G、V91A、I97A、I97Q、I97S、T105G、P106G、

A109Y、P113G、Y115G、Y115A、E127G、N137G、D143N、A145G和A145T的取代突变。在一个实施方案中,所述人TNF- α 部分具有选自Y87Q、Y87L、Y87A和Y87F的突变。在另一个实施方案中,所述人TNF- α 部分具有选自I97A、I97Q和I97S的突变。在另一个实施方案中,所述人TNF- α 部分具有选自Y115A和Y115G的突变。

[0449] 在一些实施方案中,所述经修饰的TNF- α 剂具有选自如W02008/124086中所描述的N39Y、S147Y和Y87H的一个或多个突变,所述文献的全部内容特此以引用方式并入。

[0450] 在一个实施方案中,所述另外的经修饰的信号传导剂是TNF- β 。TNF- β 可以与LT- β (LT- α 1 β 2)形成同源三聚体或异源三聚体。在一些实施方案中,所述经修饰的信号传导剂对TNFR1和/或TNFR2和/或疱疹病毒进入介体 (HEVM) 和/或LT- β R具有基本上降低或消除的亲力和/或活性。

[0451] 在一个实施方案中,所述野生型TNF- β 具有氨基酸序列SEQ ID NO:238。

[0452] 在此类实施方案中,所述经修饰的TNF- β 剂可以在106-113位的一个或多个氨基酸处包含突变,从而产生对TNFR2具有降低的受体结合亲和力的经修饰的TNF- β 。在一个实施方案中,所述经修饰的信号传导剂在氨基酸位置106-113处具有一个或多个取代突变。在说明性实施方案中,所述取代突变选自Q107E、Q107D、S106E、S106D、Q107R、Q107N、Q107E/S106E、Q107E/S106D、Q107D/S106E和Q107D/S106D。在另一个实施方案中,所述经修饰的信号传导剂在位置106-113处具有约1至约3个氨基酸的插入。

[0453] 在一些实施方案中,所述另外的经修饰的剂是TNF家族成员 (例如TNF- α 、TNF- β) ,它可以是如W0 2015/007903中所描述的单链三聚体型式,所述文献的全部内容以引用的方式并入。

[0454] 在一些实施方案中,所述经修饰的剂是TNF家族成员 (例如TNF- α 、TNF- β) ,它在TNFR1处具有降低的亲力和/或活性,即拮抗活性 (例如天然拮抗活性或者由于一个或多个突变所致的拮抗活性,参见例如W0 2015/007520,所述文献的全部内容特此以引用方式并入)。在这些实施方案中,所述经修饰的剂是TNF家族成员 (例如TNF- α 、TNF- β) ,它还任选地对TNFR2具有基本上降低或消除的亲力和/或活性。在一些实施方案中,所述经修饰的剂是TNF家族成员 (例如TNF- α 、TNF- β) ,它在TNFR2处具有降低的亲力和/或活性,即拮抗活性 (例如天然拮抗活性或者由于一个或多个突变所致的拮抗活性,参见例如W0 2015/007520,所述文献的全部内容特此以引用方式并入)。在这些实施方案中,所述经修饰的剂是TNF家族成员 (例如TNF- α 、TNF- β) ,它还任选地对TNFR1具有基本上降低或消除的亲力和/或活性。此类实施方案的构建体可用于例如以细胞特异性方式阻遏TNF应答的方法中。在一些实施方案中,所述拮抗性TNF家族成员 (例如TNF- α 、TNF- β) 是如W0 2015/007903中所描述的单链三聚体型式。

[0455] 在一个实施方案中,所述另外的经修饰的信号传导剂是TRAIL。在一些实施方案中,所述经修饰的TRAIL剂对DR4 (TRAIL-RI) 和/或DR5 (TRAIL-RII) 和/或DcR1和/或DcR2具有降低的亲力和/或活性。在一些实施方案中,所述经修饰的TRAIL剂对DR4 (TRAIL-RI) 和/或DR5 (TRAIL-RII) 和/或DcR1和/或DcR2具有基本上降低或消除的亲力和/或活性。

[0456] 在一个实施方案中,所述野生型TRAIL具有氨基酸序列SEQ ID NO:239。

[0457] 在此类实施方案中,所述经修饰的TRAIL剂可以在氨基酸位置T127-R132、E144-R149、E155-H161、Y189-Y209、T214-1220、K224-A226、W231-E236-L239、E249-K251、T261-

H264和H270-E271处包含突变(编号根据人序列,Genbank登记号NP_003801,版本10NP_003801.1,G1:4507593;参见上文)。

[0458] 在一个实施方案中,所述另外的经修饰的信号传导剂是TGF α 。在此类实施方案中,所述经修饰的TGF α 剂对表皮生长因子受体(EGFR)具有降低的亲合力和/或活性。在一些实施方案中,所述经修饰的TGF α 剂对表皮生长因子受体(EGFR)具有基本上降低或消除的亲合力和/或活性。

[0459] 在一个实施方案中,所述另外的经修饰的信号传导剂是TGF β 。在此类实施方案中,所述经修饰的信号传导剂对TGFBR1和/或TGFBR2具有降低的亲合力和/或活性。在一些实施方案中,所述经修饰的信号传导剂对TGFBR1和/或TGFBR2具有基本上降低或消除的亲合力和/或活性。在一些实施方案中,所述经修饰的信号传导剂任选地对TGFBR3具有降低或基本上降低或消除的亲合力和/或活性,不希望受理论束缚,所述TGFBR3可以充当TGF- β 受体的配体的储库。在一些实施方案中,相对于TGFBR2,TGF β 可能更倾向于TGFBR1,或者相对于TGFBR1,TGF β 可能更倾向于TGFBR2。相似地,不希望受理论束缚,LAP可以充当TGF- β 受体的配体的储库。在一些实施方案中,所述经修饰的信号传导剂对TGFBR1和/或TGFBR2具有降低的亲合力和/或活性,并且/或者对潜在型相关肽(LAP)具有基本上降低或消除的亲合力和/或活性。在一些实施方案中,此类嵌合体可用于卡-恩二氏病(Camurati-Engelmann disease)或与不适当的TGF β 信号传导相关的其他疾病。

[0460] 在一些实施方案中,所述另外的经修饰的剂是TGF家族成员(例如TGF α 、TGF β),它在TGFBR1、TGFBR2、TGFBR3中的一者或多者处具有降低的亲合力和/或活性,即拮抗活性(例如天然拮抗活性或者由一个或多个突变所致的拮抗活性,参见例如WO 2015/007520,所述文献的全部内容特此以引用方式并入本文)。在这些实施方案中,所述经修饰的剂是TGF家族成员(例如TGF α 、TGF β),它还任选地在TGFBR1、TGFBR2、TGFBR3中的一者或多者处具有基本上降低或消除的亲合力和/或活性。

[0461] 在一些实施方案中,所述另外的经修饰的剂是TGF家族成员(例如TGF α 、TGF β),它在TGFBR1和/或TGFBR2处具有降低的亲合力和/或活性,即拮抗活性(例如天然拮抗活性或者由一个或多个突变所致的拮抗活性,参见例如WO 2015/007520,所述文献的全部内容特此以引用方式并入本文)。在这些实施方案中,所述经修饰的剂是TGF家族成员(例如TGF α 、TGF β),它还任选地在TGFBR3处具有基本上降低或消除的亲合力和/或活性。

[0462] 在一个实施方案中,所述另外的经修饰的信号传导剂是IL-1。在一个实施方案中,所述经修饰的信号传导剂是IL-1 α 或IL-1 β 。在一些实施方案中,所述经修饰的信号传导剂对IL-1R1和/或IL-1RAcP具有降低的亲合力和/或活性。在一些实施方案中,所述经修饰的信号传导剂对IL-1R1和/或IL-1RAcP具有基本上降低或消除的亲合力和/或活性。在一些实施方案中,所述经修饰的信号传导剂对IL-1R2具有降低的亲合力和/或活性。在一些实施方案中,所述经修饰的信号传导剂对IL-1R2具有基本上降低或消除的亲合力和/或活性。举例来说,在一些实施方案中,本发明的经修饰的IL-1剂避免IL-1R2处的相互作用,并且因此基本上降低其作为治疗剂的引诱剂和/或接收剂的功能。

[0463] 在一个实施方案中,所述野生型IL-1 β 具有氨基酸序列SEQ ID NO:240。

[0464] IL-1 β 是促炎性细胞因子和重要的免疫系统调控剂。它是CD4 T细胞应答的有效激活剂,能增加Th17细胞的比例以及产生IFN γ 和IL-4的细胞的扩增。IL-1 β 还是CD8+T细胞的

有效调控剂,从而增强抗原特异性CD8⁺T细胞扩增、分化、移行至外围和记忆。IL-1 β 受体包含IL-1R1和IL-1R2。结合至IL-1R1和经由IL-1R1进行信号传导构成了IL-1 β 借以介导许多种其生物学(和病理学)活性的机制。IL-1R2可以起诱饵受体的作用,从而降低IL-1 β 用于相互作用和经由IL-1R1进行信号传导的可用性。

[0465] 在一些实施方案中,所述经修饰的IL-1 β 对IL-1R1具有降低的亲合力和/或活性(例如激动活性)。在一些实施方案中,所述经修饰的IL-1 β 对IL-1R2具有基本上降低或消除的亲合力和/或活性。在此类实施方案中,存在可诱导的或可恢复的IL-1 β /IL-1R1信号传导,并且防止了IL-1R2处治疗性嵌合体的损失,并且因此减少了所需IL-1的剂量(例如,相对于野生型或仅携带针对IL-1R1的减毒突变的嵌合体)。此类构建体可用于例如治疗癌症,包括例如刺激免疫系统以建立抗癌应答的方法中。

[0466] 在一些实施方案中,所述经修饰的IL-1 β 对IL-1R1具有降低的亲合力和/或活性(例如拮抗活性,例如天然拮抗活性或者由于一个或多个突变所致的拮抗活性,参见例如WO 2015/007520,所述文献的全部内容特此以引用方式并入)。在一些实施方案中,所述经修饰的IL-1 β 对IL-1R2具有基本上降低或消除的亲合力和/或活性。在此类实施方案中,存在不可诱导的或不可恢复的IL-1 β /IL-1R1信号传导,并且防止了IL-1R2处治疗性嵌合体的损失,并且因此减少了所需IL-1 β 的剂量(例如,相对于野生型或仅携带针对IL-1R1的减毒突变的嵌合体)。此类构建体可用于例如治疗自身免疫性疾病,包括例如抑制免疫系统的方法中。

[0467] 在此类实施方案中,所述经修饰的信号传导剂具有氨基酸52-54缺失,这就产生了对I型IL-1R具有降低的结合亲合力并且具有降低的生物活性的经修饰的人IL-1 β 。参见例如WO 1994/000491,所述文献的全部内容特此以引用方式并入。在一些实施方案中,所述经修饰的人IL-1 β 具有选自A117G/P118G、R120X、L122A、T125G/L126G、R127G、Q130X、Q131G、K132A、S137G/Q138Y、L145G、H146X、L145A/L147A、Q148X、Q148G/Q150G、Q150G/D151A、M152G、F162A、F162A/Q164E、F166A、Q164E/E167K、N169G/D170G、I172A、V174A、K208E、K209X、K209A/K210A、K219X、E221X、E221S/N224A、N224S/K225S、E244K、N245Q的一个或多个取代突变(其中X可以是任何氨基酸变化,例如非保守变化),从而表现出降低的与IL-1R的结合,如例如WO2015/007542和WO/2015/007536中所描述,所述文献的全部内容特此以引用方式并入(编号基于人IL-1 β 序列,Genbank登记号NP_000567,版本NP-000567.1,GI:10835145)。在一些实施方案中,所述经修饰的人IL-1 β 可以具有选自R120A、R120G、Q130A、Q130W、H146A、H146G、H146E、H146N、H146R、Q148E、Q148G、Q148L、K209A、K209D、K219S、K219Q、E221S和E221K的一个或多个突变。在一个实施方案中,所述经修饰的人IL-1 β 包含突变Q131G和Q148G。在一个实施方案中,所述经修饰的人IL-1 β 包含突变Q148G和K208E。在一个实施方案中,所述经修饰的人IL-1 β 包含突变R120G和Q131G。在一个实施方案中,所述经修饰的人IL-1 β 包含突变R120G和H146G。在一个实施方案中,所述经修饰的人IL-1 β 包含突变R120G和K208E。在一个实施方案中,所述经修饰的人IL-1 β 包含突变R120G、F162A和Q164E。

[0468] 在一个实施方案中,所述另外的经修饰的信号传导剂是IL-2。在此类实施方案中,所述经修饰的信号传导剂对IL-2R α 和/或IL-2R β 和/或IL-2R γ 具有降低的亲合力和/或活性。在一些实施方案中,所述经修饰的信号传导剂对IL-2R β 和/或IL-2R γ 具有降低的亲合力和/或活性。在一些实施方案中,所述经修饰的信号传导剂对IL-2R α 具有基本上降低或消

除的亲合力和/或活性。此类实施方案可能有关于癌症的治疗,例如当所述经修饰的IL-2在IL-2R β 和/或IL-2R γ 处具有激动性时。举例来说,本发明的构建体可能有利于减弱具有IL2受体 β 和 γ 的CD8⁺T细胞的激活(这可以提供抗肿瘤效应),而不利具有IL2受体 α 、 β 和 γ 的T_{reg} (这可以提供免疫抑制、促肿瘤效应)。此外,在一些实施方案中,偏好IL-2R β 和/或IL-2R γ 超过IL-2R α 避免了诸多IL-2副作用,诸如肺水肿。而且,基于IL-2的嵌合体可用于治疗自身免疫性疾病,例如当所述经修饰的IL-2在IL-2R β 和/或IL-2R γ 处具有拮抗性(例如天然拮抗活性或者由于一个或多个突变所致的拮抗活性,参见例如WO 2015/007520,所述文献的全部内容特此以引用方式并入)时。举例来说,本发明的构建体可能有利于减弱对具有IL2受体 β 和 γ 的CD8⁺T细胞的抑制(并且因此阻遏免疫应答),而不利具有IL2受体 α 、 β 和 γ 的T_{reg}。或者,在一些实施方案中,携带IL-2的嵌合体有利于T_{reg}的激活,并且因此有利于免疫抑制,而不利CD8⁺T细胞的激活。举例来说,这些构建体可用于治疗疾病或将受益于免疫抑制的疾病,例如自身免疫性疾病。

[0469] 在一些实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物具有如本文所描述的针对CD8⁺T细胞的靶向部分以及对IL-2R β 和/或IL-2R γ 具有降低的亲合力和/或活性并且/或者对IL-2R α 具有基本上降低或消除的亲合力和/或活性的经修饰的IL-2剂。在一些实施方案中,这些构建体提供靶向性CD8⁺T细胞活性,并且一般对T_{reg}细胞无活性(或具有基本上降低的活性)。在一些实施方案中,此类构建体与野生型IL-2相比具有增强的免疫刺激效应(例如,不希望受理论束缚,通过不刺激Treg),同时消除或降低了与IL-2相关的全身毒性。

[0470] 在一个实施方案中,所述野生型IL-2具有氨基酸序列SEQ ID NO:241。

[0471] 在此类实施方案中,所述经修饰的IL-2剂在氨基酸L72(L72G、L72A、L72S、L72T、L72Q、L72E、L72N、L72D、L72R或L72K)、F42(F42A、F42G、F42S、F42T、F42Q、F42E、F42N、F42D、F42R或F42K)和Y45(Y45A、Y45G、Y45S、Y45T、Y45Q、Y45E、Y45N、Y45D、Y45R或Y45K)处具有一个或多个突变。不希望受理论束缚,认为与所述野生型IL-2相比,这些经修饰的IL-2剂对高亲和力IL-2受体具有降低的亲和力并且保留对中亲和力IL-2受体的亲和力。参见例如美国专利公布号2012/0244112,所述美国专利公布的全部内容特此以引用方式并入。

[0472] 在一个实施方案中,所述另外的经修饰的信号传导剂是IL-3。在一些实施方案中,所述经修饰的信号传导剂对IL-3受体具有降低的亲合力和/或活性,所述IL-3受体是与跟普通 β (β c或CD131) 亚单位配对的独特 α 链的异源二聚体。在一些实施方案中,所述经修饰的信号传导剂对IL-3受体具有基本上降低或消除的亲合力和/或活性,所述IL-3受体是与跟普通 β (β c或CD131) 亚单位配对的独特 α 链的异源二聚体。

[0473] 在一个实施方案中,所述另外的经修饰的信号传导剂是IL-4。在此类实施方案中,所述经修饰的信号传导剂对1型和/或2型IL-4受体具有降低的亲合力和/或活性。在此类实施方案中,所述经修饰的信号传导剂对1型和/或2型IL-4受体具有基本上降低或消除的亲合力和/或活性。1型IL-4受体由具有普通 γ 链的IL-4R α 亚单位构成并且特异性地结合IL-4。2型IL-4受体包括与被成为IL-13R α 1的不同亚单位结合的IL-4R α 亚单位。在一些实施方案中,所述经修饰的信号传导剂对2型IL-4受体具有基本上降低或消除的亲合力和/或活性。

[0474] 在一个实施方案中,所述野生型IL-4具有氨基酸序列SEQ ID NO:242。

[0475] 在此类实施方案中,所述经修饰的IL-4剂在氨基酸R121(R121A、R121D、R121E、R121F、R121H、R121I、R121K、R121N、R121P、R121T、R121W)、E122(E122F)、Y124(Y124A、Y124Q、Y124R、Y124S、Y124T)和S125(S125A)处具有一个或多个突变。不希望受理论束缚,认为这些经修饰的IL-4剂维持I型受体介导的活性,但是显著降低了其他受体介导的生物活性。参见例如美国专利号6,433,157,所述专利的全部内容特此以引用方式并入。

[0476] 在一个实施方案中,所述另外的经修饰的信号传导剂是IL-6。IL-6通过细胞表面I型细胞因子受体复合物进行信号传导,所述复合物包括配体结合IL-6R链(CD126)和信号转导组分gp130。IL-6还可以结合至IL-6R的可溶形式(sIL-6R),后者是IL-6R的细胞外部分。sIL-6R/IL-6复合物可能参与神经突长出和神经元存活,并且因此可能在通过髓鞘再生进行的神经再生中非常重要。因此,在一些实施方案中,所述经修饰的信号传导剂对IL-6R/gp130和/或sIL-6R具有降低的亲合力和/或活性。在一些实施方案中,所述经修饰的信号传导剂对IL-6R/gp130和/或sIL-6R具有基本上降低或消除的亲合力和/或活性。

[0477] 在一个实施方案中,所述野生型IL-6具有氨基酸序列SEQ ID NO:243。

[0478] 在此类实施方案中,所述经修饰的信号传导剂在氨基酸58、160、163、171或177处具有一个或多个突变。不希望受理论束缚,认为这些经修饰的IL-6剂表现出降低的对IL-6R α 的结合亲和力和降低的生物活性。参见例如WO 97/10338,所述文献的全部内容特此以引用方式并入。

[0479] 在一个实施方案中,所述另外的经修饰的信号传导剂是IL-10。在此类实施方案中,所述经修饰的信号传导剂对IL-10受体1和IL-10受体2具有降低的亲合力和/或活性。在一些实施方案中,所述经修饰的信号传导剂对IL-10受体1和IL-10受体2具有基本上降低或消除的亲合力和/或活性。

[0480] 在一个实施方案中,所述另外的经修饰的信号传导剂是IL-11。在这种实施方案中,所述经修饰的信号传导剂对IL-11R α 和/或IL-11R β 和/或gp130具有降低的亲合力和/或活性。在这种实施方案中,所述经修饰的信号传导剂对IL-11R α 和/或IL-11R β 和/或gp130具有基本上降低或消除的亲合力和/或活性。

[0481] 在一个实施方案中,所述另外的经修饰的信号传导剂是IL-12。在这种实施方案中,所述经修饰的信号传导剂对IL-12R β 1和/或IL-12R β 2具有降低的亲合力和/或活性。在这种实施方案中,所述经修饰的信号传导剂对IL-12R β 1和/或IL-12R β 2具有基本上降低或消除的亲合力和/或活性。

[0482] 在一个实施方案中,所述另外的经修饰的信号传导剂是IL-13。在这种实施方案中,所述经修饰的信号传导剂对IL-4受体(IL-4R α)和IL-13R α 1具有降低的亲合力和/或活性。在一些实施方案中,所述经修饰的信号传导剂对IL-4受体(IL-4R α)或IL-13R α 1具有基本上降低或消除的亲合力和/或活性。

[0483] 在一个实施方案中,所述野生型IL-13具有氨基酸序列SEQ ID NO:244。

[0484] 在此类实施方案中,所述经修饰的IL-13剂在氨基酸13、16、17、66、69、99、102、104、105、106、107、108、109、112、113和114处具有一个或多个突变。不希望受理论束缚,认为这些经修饰的IL-13剂表现出降低的生物活性。参见例如WO 2002/018422,所述文献的全部内容特此以引用方式并入。

[0485] 在一个实施方案中,所述信号传导剂是野生型或经修饰的IL-15。在多个实施方案

中,所述经修饰的IL-15对白细胞介素15受体具有降低的亲合力和/或活性。

[0486] 在一个实施方案中,所述野生型IL-15具有以下氨基酸序列:

[0487] NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISHESGDTDIHDTVENLIILANNILSSNGNITESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (SEQ ID NO:292)。

[0488] 在此类实施方案中,所述经修饰的IL-15剂相对于SEQ ID NO:292在氨基酸S7、D8、K10、K11、E46、L47、V49、I50、D61、N65、L66、I67、I68、L69、N72、Q108处具有一个或多个突变。

[0489] 在一个实施方案中,所述另外的经修饰的信号传导剂是IL-18。在一些实施方案中,所述经修饰的信号传导剂对IL-18 α 和/或IL-18 β 具有降低的亲合力和/或活性。在一些实施方案中,所述经修饰的信号传导剂对IL-18 α 和/或IL-18 β 具有基本上降低或消除的亲合力和/或活性。在一些实施方案中,所述经修饰的信号传导剂对II型IL-18 α ,即缺乏信号传导所需的TIR结构域的IL-18 α 同种型具有基本上降低或消除的亲合力和/或活性。

[0490] 在一个实施方案中,所述野生型IL-18具有氨基酸序列SEQ ID NO:245。

[0491] 在此类实施方案中,所述经修饰的IL-18剂可以在选自如W0/2015/007542中所描述的Y37-K44、R49-Q54、D59-R63、E67-C74、R80、M87-A97、N 127-K129、Q139-M149、K165-K171、R183和Q190-N191的氨基酸或氨基酸区域处包含一个或多个突变,所述文献的全部内容特此以引用方式并入(编号基于人IL-18序列,Genbank登记号AAV38697,版本AAV38697.1,G1:54696650)。

[0492] 在一个实施方案中,所述另外的经修饰的信号传导剂是IL-33。在这种实施方案中,所述经修饰的信号传导剂对ST-2受体和IL-1RAcP具有降低的亲合力和/或活性。在一些实施方案中,所述经修饰的信号传导剂对ST-2受体和IL-1RAcP具有基本上降低或消除的亲合力和/或活性。

[0493] 在一个实施方案中,所述野生型IL-33具有氨基酸序列SEQ ID NO:246。

[0494] 在此类实施方案中,所述经修饰的IL-33剂可以在选自如W0/2015/007542中所描述的I113-Y122、S127-E139、E144-D157、Y163-M183、E200、Q215、L220-C227和T260-E269的氨基酸或氨基酸区域处包含一个或多个突变,所述文献的全部内容特此以引用方式并入(编号基于人序列,Genbank登记号NP_254274,版本NP_254274.1,G1:15559209)。

[0495] 在一个实施方案中,所述经修饰的信号传导剂是表皮生长因子(EGF)。EGF是有效生长因子家族的成员。成员包括EGF、HB-EGF,以及其他成员,诸如TGF α 、双调蛋白、神经调节蛋白、上皮调节蛋白、 β 细胞蛋白。EGF家族受体包括EGFR (ErbB1)、ErbB2、ErbB3和ErbB4。这些受体可以充当同源二聚体和/或异源二聚体受体亚型。不同的EGF家族成员对各种受体亚型表现出不同的选择性。举例来说,EGF与ErbB1/ErbB1、ErbB1/ErbB2、ErbB4/ErbB2和其他一些异源二聚体亚型相关。HB-EGF具有相似的模式,但它也与ErbB4/4相关。积极或消极地调节EGF (EGF样) 生长因子信号传导具有相当大的治疗意义。举例来说,在EGFR信号构成主要的促进生长信号的各种癌症的治疗中,抑制EGFR信号是有意义的。或者,在例如促进伤口愈合(急性和慢性)、口腔粘膜炎(各种癌症疗法,包括但不限于放射疗法的主要副作用)中,刺激EGFR信号传导具有治疗意义。

[0496] 在一些实施方案中,所述另外的经修饰的信号传导剂对ErbB1、ErbB2、ErbB3和/或ErbB4具有降低的亲合力和/或活性。此类实施方案可用于例如治疗伤口的方法中。在一些实施方案中,所述经修饰的信号传导剂结合至一个或多个ErbB1、ErbB2、ErbB3和ErbB4并拮

抗这些受体的活性。在此类实施方案中,所述经修饰的信号传导剂对ErbB1、ErbB2、ErbB3和/或ErbB4具有降低的亲力和/或活性,这允许以减弱的方式拮抗这些受体的活性。此类实施方案可用于例如癌症的治疗中。在一个实施方案中,所述经修饰的信号传导剂对ErbB1具有降低的亲力和/或活性。ErbB1是激酶抑制剂的治疗靶标-这些激酶抑制剂大多数具有副作用,因为它们的选择性不高(例如,吉非替尼(gefitinib)、厄洛替尼(erlotinib)、阿法替尼(afatinib)、布加替尼(brigatinib)和艾克替尼(icotinib))。在一些实施方案中,与靶向EGF受体的其他药剂相比,减弱的拮抗性ErbB1信号传导更具中靶性并且具有更少的副作用。

[0497] 在一些实施方案中,所述另外的经修饰的信号传导剂对ErbB1具有降低的亲力和/或活性(例如拮抗性,例如天然拮抗活性或者由于一个或多个突变所致的拮抗活性,参见例如W0 2015/007520,所述文献的全部内容特此以引用方式并入)并且/或者对ErbB4或可能与其相互作用的其他亚型具有基本上降低或消除的亲力和/或活性。通过经由靶向部分进行特异性靶向,将实现对ErbB1/ErbB1受体激活的细胞选择性阻抑(拮抗作用,例如天然拮抗活性或者由于一个或多个突变所致的拮抗活性,参见例如W0 2015/007520,所述文献的全部内容特此以引用方式并入),而不牵涉可能与抑制相关副作用有关的其他受体亚型。因此,与在体内抑制所有细胞类型中的EGFR活性的EGFR激酶抑制剂相比,这种构建体将提供细胞选择性(例如,由于受体扩增、过度表达等原因而具有激活的EGFR信号传导的肿瘤细胞)抗EGFR(ErbB1)药物作用,且副作用减少。

[0498] 在一些实施方案中,所述另外的经修饰的信号传导剂对ErbB4和/或可能与其相互作用的其他亚型具有降低的亲力和/或活性(例如激动性)。通过经由靶向部分靶向特定靶细胞,实现了ErbB1信号传导的选择性激活(例如上皮细胞)。在一些实施方案中,这种构建体可用于治疗伤口(促进愈合)且副作用减少,尤其可用于治疗慢性疾患和治疗剂局部施用以外的应用(例如全身性伤口愈合)。

[0499] 在一个实施方案中,所述经修饰的信号传导剂是胰岛素或胰岛素类似物。在一些实施方案中,所述经修饰的胰岛素或胰岛素类似物对胰岛素受体和/或IGF1或IGF2受体具有降低的亲力和/或活性。在一些实施方案中,所述经修饰的胰岛素或胰岛素类似物对胰岛素受体和/或IGF1或IGF2受体具有基本上降低或消除的亲力和/或活性。胰岛素受体处减弱的应答允许控制糖尿病、肥胖症、代谢紊乱等,而直接远离IGF1或IGF2受体则避免了前癌的影响。

[0500] 在一个实施方案中,所述经修饰的信号传导剂是胰岛素样生长因子I或胰岛素样生长因子II(IGF-1或IGF-2)。在一个实施方案中,所述经修饰的信号传导剂是IGF-1。在这种实施方案中,所述经修饰的信号传导剂对胰岛素受体和/或IGF1受体具有降低的亲力和/或活性。在一个实施方案中,所述经修饰的信号传导剂可以结合至IGF1受体并且拮抗该受体的活性。在这种实施方案中,所述经修饰的信号传导剂对IGF1受体具有降低的亲力和/或活性,这允许以减弱的方式拮抗该受体的活性。在一些实施方案中,所述经修饰的信号传导剂对胰岛素受体和/或IGF1受体具有基本上降低或消除的亲力和/或活性。在一些实施方案中,所述经修饰的信号传导剂对IGF2受体具有降低的亲力和/或活性,这允许以减弱的方式拮抗该受体的活性。在一个实施方案中,所述经修饰的信号传导剂对胰岛素受体具有基本上降低或消除的亲力和/或活性,并且因此不干扰胰岛素信号传导。在各个实

施方案中,这适用于癌症治疗。在各个实施方案中,本发明的剂可以防止IR同种型A引起对癌症治疗的抗性。

[0501] 在一个实施方案中,所述经修饰的信号传导剂是EP0。在各个实施方案中,所述经修饰的EP0剂相对于本文所描述的基于野生型EP0或其他EP0的剂对EP0受体(EPOR)受体和/或肝配蛋白受体(EphR)具有降低的亲力和/或活性。在一些实施方案中,所述经修饰的EP0剂对EP0受体(EPOR)受体和/或Eph受体(EphR)具有基本上降低或消除的亲力和/或活性。说明性EP0受体包括但不限于EPOR同源二聚体或EPOR/CD131异源二聚体。还包括 β -共用受体(β cR)作为EP0受体。说明性Eph受体包括但不限于EPHA1、EPHA2、EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA6、EPHA7、EPHA8、EPHA9、EPHA10、EPHB1、EPHB2、EPHB3、EPHB4、EPHB5和EPHB6。在一些实施方案中,所述经修饰的EP0蛋白包含一个或多个突变,所述一个或多个突变致使所述EP0蛋白对包含一种或多种不同的EP0受体或Eph受体的受体(例如异源二聚体、异源三聚体等,包括但不限于:EPOR-EPHB4、EPOR- β cR-EPOR)具有降低的亲合力。还提供了欧洲专利公布号2492355的受体,包括但不限于NEPOR,所述文献的全部内容特此以引用方式并入。

[0502] 在一个实施方案中,所述人EP0具有氨基酸序列SEQ ID NO:247(前27个氨基酸是信号肽)。

[0503] 在一个实施方案中,所述人EP0蛋白是EP0的成熟形式(其中信号肽被切除),它是166个氨基酸残基的糖蛋白,具有序列SEQ ID NO:248。

[0504] 预计人EP0蛋白的结构包含四螺旋束,包括螺旋A、螺旋B、螺旋C和螺旋D。在各个实施方案中,所述经修饰的EP0蛋白包含位于EP0蛋白的对生物活性重要的四个区域,即氨基酸残基10-20、44-51、96-108和142-156中的一者或多者突变。在一些实施方案中,所述一个或多个突变位于残基11-15、44-51、100-108和147-151处。这些残基局限于螺旋A(Val11、Arg14和Tyr15)、螺旋C(Ser100、Arg103、Ser104和Leu108)、螺旋D(Asn147、Arg150、Gly151和Leu155)以及A/B连接环(残基42-51)。在一些实施方案中,所述经修饰的EP0蛋白在氨基酸41-52之间以及氨基酸147、150、151和155的残基处包含突变。不希望受理论束缚,据信这些残基的突变对受体结合与体外生物活性都具有实质性影响。在一些实施方案中,所述经修饰的EP0蛋白在残基11、14、15、100、103、104和108处包含突变。不希望受理论束缚,据信这些残基的突变对受体结合活性具有中度影响,并且对体外生物活性具有大得多的影响。说明性取代包括但不限于以下中的一者或多者:Val11Ser、Arg14Ala、Arg14Gln、Tyr15Ile、Pro42Asn、Thr44Ile、Lys45Asp、Val46Ala、Tyr51Phe、Ser100Glu、Ser100Thr、Arg103Ala、Ser104Ile、Ser104Ala、Leu108Lys、Asn147Lys、Arg150Ala、Gly151Ala和Leu155Ala。

[0505] 在一些实施方案中,所述经修饰的EP0蛋白包含影响生物活性而不影响结合的突变,例如Eliot等人Mapping of the Active Site of Recombinant Human Erythropoietin 1997年1月15日;Blood:89(2)中列出的那些突变,所述文献的全部内容特此以引用方式并入。

[0506] 在一些实施方案中,所述经修饰的EP0蛋白包含涉及EP0蛋白中参与受体接触的表面积残基的一个或多个突变。不希望受理论束缚,据信这些表面残基的突变不太可能影响蛋白质折叠,从而保留一定的生物活性。可以突变的说明性表面残基包括但不限于残基147和150。在说明性实施方案中,所述突变是取代,包括N147A、N147K、R150A和R150E中的一者或多者。

[0507] 在一些实施方案中,所述经修饰的EP0蛋白包含在残基N59、E62、L67和L70处的一个或多个突变以及影响二硫键形成的一个或多个突变。不希望受理论束缚,据信这些突变影响折叠和/或预计处在被包埋的位置上,并且因此间接地影响生物活性。

[0508] 在一个实施方案中,所述经修饰的EP0蛋白包含K20E取代,所述取代显著减少受体结合。参见例如Elliott等人,(1997) Blood, 89: 493-502,所述文献的全部内容特此以引用方式并入。

[0509] 可以并入本发明的嵌合EP0蛋白中的其他EP0突变公开于例如以下文献中: Elliott等人,(1997) Blood, 89: 493-502,所述文献的全部内容特此以引用方式并入;和 Taylor等人,(2010) PEDS, 23(4): 251-260,所述文献的全部内容特此以引用方式并入。

[0510] 在各个实施方案中,所述信号传导剂是毒素或有毒的酶。在一些实施方案中,所述毒素或有毒的酶来源于植物和细菌。说明性的毒素或有毒的酶包括但不限于白喉毒素、假单胞菌毒素、炭疽毒素、核糖体灭活蛋白(RIP) 诸如蓖麻毒素和肥皂草素、葫莲根毒素、相思子毒素、白树毒素和美洲商陆抗病毒蛋白。另外的毒素包括Mathew等人,(2009) Cancer Sci 100(8): 1359-65中所公开的那些,全部公开内容特此以引用方式并入。在此类实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物可以用于以细胞类型特异性方式诱导细胞死亡。在此类实施方案中,所述毒素可以经过修饰,例如突变以降低所述毒素的亲力和/或活性以便减弱效应,如针对本文的其他信号传导剂所描述。

[0511] 接头和官能团

[0512] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物任选地包含一个或多个接头。在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物包含连接靶向部分和信号传导剂(例如IFN α 1或其变体)的接头。在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物在信号传导剂(例如IFN α 1其变体)内包含接头。在一些实施方案中,所述接头可以用于连接如本文所描述的各个官能团、残基或部分与嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物。在一些实施方案中,所述接头是不影响或降低结合区和结合蛋白的稳定性、取向、结合、中和和/或清除率特征的单个氨基酸或多个氨基酸。在各个实施方案中,所述接头选自肽、蛋白质、糖或核酸。

[0513] 在一些实施方案中,提供了编码以单一核苷酸序列形式连接至本文所描述的任何接头的本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的载体,并且所述载体可以用于制备此类嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物。在多个实施方案中,基于Fc的嵌合蛋白复合物的取代基在载体中以核苷酸序列的形式表达。

[0514] 在一些实施方案中,所述接头的长度允许靶向部分和所述信号传导剂(例如IFN α 1或其变体)与其受体的有效结合。举例来说,在一些实施方案中,所述接头的长度允许所述靶向部分中的一个和所述信号传导剂与相同细胞上的受体的有效结合。

[0515] 在一些实施方案中,所述接头长度至少等于所述靶向部分中的一个和所述信号传导剂与相同细胞上的受体的结合位点之间的最小距离。在一些实施方案中,所述接头长度是所述靶向部分中的一个和所述信号传导剂与相同细胞上的受体的结合位点之间的最小距离的至少两倍、或三倍、或四倍、或五倍、或十倍、或二十倍、或25倍、或50倍、或一百倍、或更多倍。

[0516] 如本文所描述,所述接头的长度允许所述靶向部分中的一个和所述信号传导剂与相同细胞上的受体的有效结合,结合是依序的,例如靶向部分/受体结合先于信号传导剂/受体结合。

[0517] 在一些实施方案中,在单个嵌合体中有两个接头,每个柔性接头连接信号传导剂与靶向部分。在各个实施方案中,所述接头的长度允许形成具有疾病细胞和效应细胞的位点,而没有会阻止调节任一细胞的位阻。

[0518] 本发明设想多种接头序列的用途。在各个实施方案中,所述接头可以来源于天然存在的多结构域蛋白或者是如例如以下文献中所描述的经验接头:Chichili等人,(2013), Protein Sci.22(2):153-167;Chen等人,(2013), Adv Drug Deliv Rev.65(10):1357-1369,所述文献的全部内容特此以引用方式并入。在一些实施方案中,可以使用接头设计数据库和计算机程序,诸如以下文献中所描述的那些来设计所述接头:Chen等人,(2013), Adv Drug Deliv Rev.65(10):1357-1369和Crasto等人,(2000), Protein Eng.13(5):309-312,所述文献的全部内容特此以引用方式并入。在各个实施方案中,所述接头可以是功能性的。举例来说但不限于,所述接头可以发挥功能以改善本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的折叠和/或稳定性,改善表达,改善药物动力学,并且/或者改善生物活性。

[0519] 在一些实施方案中,所述接头是多肽。在一些实施方案中,所述接头少于约100个氨基酸长。举例来说,所述接头可以是少于约100、约95、约90、约85、约80、约75、约70、约65、约60、约55、约50、约45、约40、约35、约30、约25、约20、约19、约18、约17、约16、约15、约14、约13、约12、约11、约10、约9、约8、约7、约6、约5、约4、约3、或约2个氨基酸长。在一些实施方案中,所述接头是多肽。在一些实施方案中,所述接头超过约100个氨基酸长。举例来说,所述接头可以是超过约100、约95、约90、约85、约80、约75、约70、约65、约60、约55、约50、约45、约40、约35、约30、约25、约20、约19、约18、约17、约16、约15、约14、约13、约12、约11、约10、约9、约8、约7、约6、约5、约4、约3、或约2个氨基酸长。在一些实施方案中,所述接头是柔性的。在另一个实施方案中,所述接头是刚性的。

[0520] 在涉及具有两个或更多个靶向部分的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的一些实施方案中,一个接头将两个靶向部分彼此连接并且这种接头具有较短长度,而一个接头连接靶向部分和信号传导剂,这种接头比连接两个靶向部分的接头更长。举例来说,连接两个靶向部分的接头与连接靶向部分和信号传导剂的接头之间的氨基酸长度差异可以是约100、约95、约90、约85、约80、约75、约70、约65、约60、约55、约50、约45、约40、约35、约30、约25、约20、约19、约18、约17、约16、约15、约14、约13、约12、约11、约10、约9、约8、约7、约6、约5、约4、约3、或约2个氨基酸。

[0521] 在各个实施方案中,所述接头基本上由甘氨酸和丝氨酸残基构成(例如约30%、或约40%、或约50%、或约60%、或约70%、或约80%、或约90%、或约95%、或约97%甘氨酸和丝氨酸)。举例来说,在一些实施方案中,所述接头是 $(\text{Gly}_4\text{Ser})_n$,其中n是约1至约8,例如1、2、3、4、5、6、7或8(分别是SEQ ID NO:249-SEQ ID NO:256)。在一个实施方案中,所述接头序列是GGSGGSGGGSGGGGS(SEQ ID NO:257)。其他说明性接头包括但不限于具有序列LE、GGGGS(SEQ ID NO:249)、 $(\text{GGGGS})_n$ (n=1-4)(SEQ ID NO:249-SEQ ID NO:252)、 $(\text{Gly})_8$ (SEQ ID NO:258)、 $(\text{Gly})_6$ (SEQ ID NO:259)、 $(\text{EAAAK})_n$ (n=1-3)(SEQ ID NO:260-SEQ ID NO:

262)、A(EAAAK)_nA(n=2-5)(SEQ ID NO:263-SEQ ID NO:266)、AEAAAKEAAAKA(SEQ ID NO:263)、A(EAAAK)₄ALEA(EAAAK)₄A(SEQ ID NO:267)、PAPAP(SEQ ID NO:268)、KESGSVSSEQLAQFRSLD(SEQ ID NO:269)、EGKSSSGSGSESKST(SEQ ID NO:270)、GSAGSAAGSGEF(SEQ ID NO:271)和(XP)_n的柔性接头,其中X表示任何氨基酸,例如Ala、Lys或Glu。在各个实施方案中,所述接头是GGS。

[0522] 在一些实施方案中,所述接头是GGGSE (SEQ ID NO:272)、GSESG (SEQ ID NO:273)、GSEGS (SEQ ID NO:274)、GEGGS GEGSS GEGSS SEGGG SEGGG SEGGG SEGGG (SEQ ID NO:275) 和每4个氨基酸间隔随机放置G、S和E的接头中的一者或多者。

[0523] 在一些实施方案中,所述接头是抗体(例如IgG、IgA、IgD和IgE,包括子类(例如IgG1、IgG2、IgG3和IgG4,以及IgA1和IgA2))的铰链区。在各个实施方案中,所述接头是抗体(例如IgG、IgA、IgD和IgE,包括子类(例如IgG1、IgG2、IgG3和IgG4,以及IgA1和IgA2))的铰链区。IgG、IgA、IgD和IgE类抗体中发现的铰链区充当柔性间隔基,从而允许Fab部分在空间中自由移动。与恒定区相反,所述铰链结构域在结构上具有多样性,在序列和长度方面都因免疫球蛋白类别和子类而各异。举例来说,铰链区的长度和柔性因IgG子类而各异。IgG1的铰链区涵盖氨基酸216-231,而且因为它自由灵活,Fab片段可以关于其对称轴旋转并且在以两个重链间二硫桥中的第一个为中心的球体内移动。IgG2具有比IgG1短的铰链,具有12个氨基酸残基和四个二硫桥。IgG2的铰链区缺乏甘氨酸残基,相对较短,并且含有通过额外的重链间二硫桥加以稳定的刚性聚脯氨酸双螺旋。这些性质约束了IgG2分子的柔性。IgG3因其独特的延长铰链区(长达IgG1铰链的约四倍),含有62个氨基酸(包括21个脯氨酸和11个半胱氨酸),形成非柔性聚脯氨酸双螺旋而不同于其他子类。在IgG3中,Fab片段相对远离Fc片段,从而赋予所述分子以更大的柔性。IgG3中的细长铰链还负责其与其他子类相比具有较高分子量。IgG4的铰链区比IgG1的短,并且其柔性介于IgG1与IgG2的柔性之间。铰链区的柔性按降序报告为IgG3>IgG1>IgG4>IgG2。

[0524] 根据结晶学研究,免疫球蛋白铰链区可以在功能上进一步细分为三个区域:上铰链区、核心区和下铰链区。参见Shin等人,1992Immunological Reviews 130:87。上铰链区包括从C_{H1}的羧基端至铰链中约束运动的第一个残基,一般是形成介于两个重链之间的链间二硫键的第一个半胱氨酸残基的氨基酸。上铰链区的长度与抗体的区段柔性相关。核心铰链区含有重链间二硫桥,而下铰链区接合C_{H2}结构域的氨基端并且包括C_{H2}中的残基。同前。野生型人IgG1的核心铰链区含有序列Cys-Pro-Pro-Cys (SEQ ID NO:276),所述序列当通过二硫键形成发生二聚时产生环状八肽,认为所述环状八肽充当枢轴,因此赋予柔性。在各个实施方案中,本发明的接头包含任何抗体(例如IgG、IgA、IgD和IgE,包括子类(例如IgG1、IgG2、IgG3和IgG4,以及IgA1和IgA2))的上铰链区、核心区和下铰链区中的一者或两者或三者。铰链区还可以含有一个或多个糖基化位点,所述糖基化位点包括众多类型的结构独特的位点以供碳水化合物连接用。举例来说,IgA1含有铰链区的17个氨基酸区段内的五个糖基化位点,从而赋予铰链区多肽对肠蛋白酶的抗性,这被视为分泌免疫球蛋白的有利性质。在各个实施方案中,本发明的接头包含一个或多个糖基化位点。在各个实施方案中,所述接头是人IgG4抗体的铰链-CH2-CH3结构域。

[0525] 在一些实施方案中,所述接头是合成的接头,诸如PEG。

[0526] 在各个实施方案中,所述接头可以是功能性的。举例来说但不限于,所述接头可以

发挥功能以改善本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的折叠和/或稳定性,改善表达,改善药物动力学,并且/或者改善生物活性。在另一个实例中,所述接头可以发挥功能以使所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物靶向特定的细胞类型或位置。

[0527] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物可以包括一个或多个官能团、残基或部分。在各个实施方案中,所述一个或多个官能团、残基或部分连接或基因融合至本文所描述的信号传导剂或靶向部分中的任一者。在一些实施方案中,此类官能团、残基或部分赋予本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物以一种或多种所期望的性质或功能性。此类官能团和用于将它们引入至嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物中的技术的实例在本领域中是已知的,举例来说,参见Remington's Pharmaceutical Sciences,第16版,Mack Publishing Co.,Easton,Pa.(1980)。

[0528] 在各个实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物中的每一者可以通过与另一种剂缀合和/或融合以延长半衰期或以其他方式改善药效学和药物动力学特性。在一些实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物可以与PEG、XTEN(例如呈rPEG形式)、聚唾液酸(POLYXEN)、白蛋白(例如人血清白蛋白或HAS)、弹性蛋白样蛋白(ELP)、PAS、HAP、GLK、CTP、转铁蛋白等等中的一者或多者融合或缀合。在各个实施方案中,个别嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物中的每一者与BioDrugs(2015)29:215-239中所描述的剂中的一者或多者融合,所述文献的全部内容特此以引用方式并入。

[0529] 在一些实施方案中,所述官能团、残基或部分包含合适的药理学上可接受的聚合物,诸如聚(乙二醇)(PEG)或其衍生物(诸如甲氧基聚(乙二醇)或mPEG)。在一些实施方案中,所述PEG部分的连接增加嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的半衰期和/或降低其免疫原性。一般来说,可以使用聚乙二醇化的任何合适的形式,诸如本领域中用于抗体和抗体片段的聚乙二醇化(包括但不限于单结构域抗体,诸如VHH);参见例如Chapman,Nat.Biotechnol.,54,531-545(2002);Veronese和Harris,Adv.Drug Deliv.Rev.54,453-456(2003);Harris和Chess,Nat.Rev.Drug Discov.,2,(2003)和W004060965,所述文献的全部内容特此以引用方式并入。用于蛋白质的聚乙二醇化的各种试剂还可以得自市面,例如,得自美国的Nektar Therapeutics。在一些实施方案中,使用定点聚乙二醇化,具体而言,经由半胱氨酸残基(参见例如Yang等人,Protein Engineering,16,10,761-770(2003),所述文献的全部内容特此以引用方式并入)。在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物经过修饰以便适当地引入一个或多个供连接PEG用的半胱氨酸残基,或者包含一个或多个供连接PEG用的半胱氨酸残基的氨基酸序列可以使用本领域中已知的技术融合至所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的氨基和/或羧基端。

[0530] 在一些实施方案中,所述官能团、残基或部分包含N连接或O连接的糖基化。在一些实施方案中,引入所述N连接或O连接的糖基化作为共翻译和/或翻译后修饰的一部分。

[0531] 在一些实施方案中,所述官能团、残基或部分包含一个或多个可检测标记或其他信号产生基团或部分。合适的标记和适用于连接、使用 and 检测它们的技术在本领域中是已

知的,并且包括但不限于荧光标记(诸如荧光素、异硫氰酸酯、罗丹明、藻红素、藻青素、别藻蓝素、邻苯二甲醛以及荧光胺和荧光金属诸如Eu或其他镧系金属)、磷光标记、化学发光标记或生物发光标记(诸如鲁米那(luminal)、异鲁米诺(isoluminol)、热性吖啶酯(theromatic acridinium ester)、咪唑、吖啶盐、草酸酯、二氧杂环丁烷或GFP以及它们的类似物)、放射性同位素、金属、金属螯合物或金属阳离子或者特别适用于体内、体外或原位诊断和成像的其他金属或金属阳离子,以及发色团和酶(诸如苹果酸脱氢酶、葡萄球菌核酸酶、 δ -V-类固醇异构酶、酵母乙醇脱氢酶、 α -甘油磷酸脱氢酶、磷酸丙糖异构酶、生物素亲和素过氧化物酶、辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶、天冬酰胺酶、葡萄糖氧化酶、 β -半乳糖苷酶、核糖核酸酶、尿素酶、催化酶、葡萄糖-VI-磷酸脱氢酶、葡糖淀粉酶和乙酰化胆碱脂酶)。其他合适的标记包括可以使用NMR或ESR光谱加以检测的部分。本发明的此类标记的VHH和多肽可以例如用于体外、体内或原位测定(包括本身已知的免疫测定,诸如ELISA,RIA,EIA和其他“夹心测定”等)以及体内诊断和成像目的,取决于对具体标记的选择。

[0532] 在一些实施方案中,所述官能团、残基或部分包含连接或基因融合至所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的标签。在一些实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物可以包括单个标签或多个标签。举例来说,所述标签是不抑制或防止嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物与其靶标或其他目标抗原诸如肿瘤抗原的结合的肽、糖或DNA分子。在各个实施方案中,所述标签是至少约:三个至五个氨基酸长、五个至八个氨基酸长、八个至十二个氨基酸长、十二个至十五个氨基酸长或十五个至二十个氨基酸长。说明性标签描述于诸如美国专利公布号US2013/0058962。在一些实施方案中,所述标签是亲和力标签,诸如谷胱甘肽-S-转移酶(GST)和组氨酸(His)标签。在一个实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物包含His标签。

[0533] 在一些实施方案中,所述官能团、残基或部分包含螯合基团,例如,以螯合金属或金属阳离子之一。合适的螯合基团例如包括但不限于二乙烯三胺五乙酸(DTPA)或乙二胺四乙酸(EDTA)。

[0534] 在一些实施方案中,所述官能团、残基或部分包含作为特异性结合对,诸如生物素-(链霉)亲和素结合对的一个部分的官能团。这种官能团可以用来连接本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物与跟所述结合对的另一半结合(即,通过形成结合对)的另一个蛋白质、多肽或化学化合物。举例来说,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物可以缀合至生物素,并且连接至与亲和素或链霉亲和素缀合的另一个蛋白质、多肽、化合物或载体。举例来说,这种缀合的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物可以用作例如诊断系统中的报告基因,其中可检测信号产生剂缀合至亲和素或链霉亲和素。此类结合对还可以例如用于使所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物结合至载体,包括适用于药物目的的载体。一个非限制性实例是Cao和Suresh,Journal of Drug Targeting,8,4,257(2000)所描述的脂质体制剂。此类结合对还可以用于连接治疗活性剂与本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物。

[0535] 嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的制备

[0536] 本文描述了用于制备本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋

白复合物的方法。举例来说,可以使用本领域中已知的方法以化学方式合成编码本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的DNA序列(例如,编码信号传导剂(例如IFN α 1或其变体)和靶向部分和接头的DNA序列)。合成DNA序列可以连接至其他适当的核苷酸序列,包括例如表达控制序列,以产生编码所期望的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的基因表达构建体。因此,在各个实施方案中,本发明提供了包含编码本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的核苷酸序列的分离的核酸。

[0537] 编码本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的核酸可以并入(连接)至表达载体中,所述表达载体可以通过转染、转化或转导技术而引入宿主细胞中。举例来说,可以通过反转录病毒转导将编码本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的核酸引入至宿主细胞中。说明性宿主细胞是大肠杆菌细胞、中国仓鼠卵巢(CHO)细胞、人胚肾293(HEK 293)细胞、HeLa细胞、幼仓鼠肾(BHK)细胞、猴肾细胞(COS)、人肝细胞癌细胞(例如Hep G2)和骨髓瘤细胞。可以使转化的宿主细胞在允许宿主细胞表达编码本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的基因的条件下生长。因此,在各个实施方案中,本发明提供了包含编码本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的核酸的表达载体。在各个实施方案中,本发明额外提供了包含此类表达载体的宿主细胞。

[0538] 具体的表达和纯化条件将取决于所采用的表达系统而变化。举例来说,如果在大肠杆菌中表达基因,那么首先通过将工程化的基因置于合适的细菌启动子例如Trp或Tac和原核信号序列的下游而将它克隆至表达载体中。在另一个实例中,如果将要在真核宿主细胞,例如CHO细胞中表达工程化的基因,那么首先将它插入含有例如合适的真核启动子、分泌信号、增强子和各种内含子的表达载体中。可以使用转染、转化或转导技术将基因构建体引入至宿主细胞中。

[0539] 本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物可以通过使经编码所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的表达载体转染的宿主细胞在允许表达所述蛋白质的条件下生长来产生。在表达后,可以使用本领域中众所周知的技术,例如亲和力标签诸如谷胱甘肽-S-转移酶(GST)和组氨酸标签或通过色谱法来收集并且纯化所述蛋白质。

[0540] 因此,在各个实施方案中,本发明提供了一种编码本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的核酸。在各个实施方案中,本发明提供了一种包含编码本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的核酸的宿主细胞。

[0541] 在各个实施方案中,IFN α 1、其变体,或包含IFN α 1或其变体的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物可以在体内表达,例如在患者体内表达。举例来说,在各个实施方案中,IFN α 1、其变体或包含IFN α 1或其变体的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物可以编码IFN α 1或其变体或包含IFN α 1或其变体的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的核酸的形式施用。在各个实施方案中,所述核酸是DNA或RNA。在一些实施方案中,所述IFN α 1、其变体或包含IFN α 1或其变体的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物是由经修饰的mRNA,即包含一个或多个经

修饰的核苷酸的mRNA编码。在一些实施方案中,所述经修饰的mRNA包含一个或多个在美国专利号8,278,036中发现的修饰,所述专利的全部内容特此以引用方式并入。在一些实施方案中,所述经修饰的mRNA包含m5C、m5U、m6A、s2U、 Ψ 和2'-O-甲基-U中的一者或多者。在一些实施方案中,本发明涉及施用编码一种或多种本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的经修饰的mRNA。在一些实施方案中,本发明涉及包含所述经修饰的mRNA的基因治疗载体。在一些实施方案中,本发明涉及包括所述基因治疗载体的基因治疗方法。在各个实施方案中,所述核酸呈溶瘤病毒,例如腺病毒、呼肠孤病毒、麻疹、单纯疱疹、新城疫病毒或牛痘的形式。

[0542] 在各个实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物包含作为VHH的靶向部分。在各个实施方案中,所述VHH不局限于特定的生物学来源或特定的制备方法。举例来说,所述VHH一般可以通过以下方式获得:(1)通过分离天然存在的重链抗体的V_HH结构域;(2)通过表达编码天然存在的V_HH结构域的核苷酸序列;(3)通过天然存在的V_HH结构域的“人源化”或通过编码此类人源化V_HH结构域的核酸的表达;(4)通过来自任何动物物种,诸如来自哺乳动物物种,诸如来自人类的天然存在的VH结构域的“骆驼化”,或通过编码此类骆驼化VH结构域的核酸的表达;(5)通过如本领域中所描述的“结构域抗体”或“Dab”的“骆驼化”,或通过编码此类骆驼化VH结构域的核酸的表达;(6)通过使用合成或半合成技术来制备本领域中已知的蛋白质、多肽或其他氨基酸序列;(7)通过使用本领域中已知的核酸合成技术来制备编码VHH的核酸,随后表达如此获得的核酸;和/或(8)通过上述一项或多项的任何组合。

[0543] 在一个实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物包含对应于针对目标靶标的天然存在的重链抗体的V_HH结构域的VHH。在一些实施方案中,一般可以通过以下方式来产生或获得此类V_HH序列:通过用基于目标靶标(例如XCR1、Clec9a、CD8、SIRP1 α 、FAP等)的分子适当地使一种骆驼免疫(即,以便产生免疫应答和/或针对目标靶标的重链抗体);通过从所述骆驼获得合适的生物样品(诸如血液样品或任何B细胞样品);以及通过以所述样品为起始物,使用任何合适的已知技术来产生针对目标靶标的V_HH序列。在一些实施方案中,针对目标靶标的天然存在的V_HH结构域可以获自骆驼V_HH序列的天然文库,举例来说,通过使用本领域中已知的一种或多种筛选技术,使用目标靶标或其至少一个部分、片段、抗原决定子或表位对此类文库进行筛选。举例来说,此类文库和技术描述于WO 9937681、WO 0190190、WO 03025020和WO 03035694中,所述文献的全部内容特此以引用方式并入。在一些实施方案中,可以使用来源于天然V_HH文库的经过改善的合成或半合成文库,诸如通过诸如随机诱变和/或CDR改组的技术而获自天然V_HH文库的V_HH文库,如例如WO 0043507中所描述,所述文献的全部内容特此以引用方式并入。在一些实施方案中,用于获得针对目标靶标的V_HH序列的另一种技术包括适当地使能够表达重链抗体的转基因哺乳动物免疫(即,以便产生免疫应答和/或针对目标靶标的重链抗体),从所述转基因哺乳动物获得合适的生物样品(诸如血液样品,或任何B细胞样品),然后使用任何合适的已知技术,以所述样品为起始物来产生针对XCR1的V_HH序列。举例来说,出于这个目的,可以使用WO 02085945中和WO 04049794中所描述的表达重链抗体的小鼠以及其他方法和技术(所述文献的全部内容特此以引用方式并入)。

[0544] 在一个实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合

物包含已经“人源化”,即通过将天然存在的 V_H H序列的氨基酸序列中(且具体来说是框架序列中)的一个或多个氨基酸残基置换为来自人的常规4链抗体的VH结构域中对应位置上存在的一个或多个氨基酸残基的VHH。这可以使用本领域中已知的人源化技术来进行。在一些实施方案中,可能的人源化取代或人源化取代的组合可以通过本领域中已知的方法来确定,例如,通过在VHH的序列与天然存在的人VH结构域的序列之间进行比较。在一些实施方案中,对所述人源化取代进行选择,以使所得人源化VHH仍保留有利的功能性质。一般来说,作为人源化的结果,本发明的VHH相较于对应的天然存在的 V_H H结构域可以变得更“像人的”,同时仍保留有利性质,诸如降低的免疫原性。在各个实施方案中,本发明的人源化VHH可以用本领域中已知的任何合适的方式来获得,并且因此不严格限于已经使用包含天然存在的 V_H H结构域作为起始物质的多肽获得的多肽。

[0545] 在一个实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物包含已经“骆驼化”,即通过将来自常规4链抗体的天然存在的VH结构域的氨基酸序列中的一个或多个氨基酸残基置换为骆驼重链抗体的 V_H H结构域中对应位置上存在的一个或多个氨基酸残基的VHH。在一些实施方案中,此类“骆驼化”取代被插入在形成和/或存在于VH-VL界面上的氨基酸位置上和/或在所谓的骆驼科标志残基上(参见例如W09404678,所述文献的全部内容特此以引用方式并入)。在一些实施方案中,用作起始物质或起始点以供产生或设计骆驼化VHH用的VH序列是来自哺乳动物的VH序列,例如,人的VH序列,诸如VH3序列。在各个实施方案中,所述骆驼化VHH可以用本领域中已知的任何合适的方式获得(即,如以上第(1)-(8)点所指示),并且因此不严格限于已经使用包含天然存在的VH结构域作为起始物质的多肽而获得的多肽。

[0546] 在各个实施方案中,“人源化”与“骆驼化”可以通过以下方式进行:分别提供编码天然存在的 V_H H结构域或VH结构域的核苷酸序列,然后用本领域中已知的方式改变所述核苷酸序列中的一个或多个密码子,以这种方式使得新的核苷酸序列分别编码“人源化”或“骆驼化”VHH。然后可以用本领域中已知的方式表达这种核酸,以便提供本发明的所期望的VHH。或者,分别基于天然存在的 V_H H结构域或VH结构域的氨基酸序列,分别可以设计本发明的所期望的人源化或骆驼化VHH的氨基酸序列,然后使用本领域中已知的肽合成技术从头合成。而且,分别基于天然存在的 V_H H结构域或VH结构域的氨基酸序列或核苷酸序列,分别可以设计编码所期望的人源化或骆驼化VHH的核苷酸序列,然后使用本领域中已知的核酸合成技术从头合成,此后可以用本领域中已知的方式表达如此获得的核酸,以便提供本发明的所期望的VHH。以天然存在的VH序列或 V_H H序列为起始物获得本发明的VHH和/或编码所述VHH的核酸的其他合适的方法和技术在本领域中是已知的,并且可以例如包括以合适的方式组合一种或多种天然存在的VH序列的一个或多个部分(诸如一个或多个FR序列和/或CDR序列)、一种或多种天然存在的 V_H H序列的一个或多个部分(诸如一个或多个FR序列或CDR序列)和/或一个或多个合成或半合成序列,以便提供本发明的VHH或者编码所述VHH的核苷酸序列或核酸。

[0547] 药学上可接受的盐和赋形剂

[0548] 本文所描述的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物可以具有能与无机或有机酸反应的充分碱性的官能团,或能与无机或有机碱反应的羧基,以形成药学上可接受的盐。如本领域中众所周知,药学上可接受的酸加成盐是由药学上可接受的

酸形成。此类盐包括例如以下文献中列出的药学上可接受的盐:Journal of Pharmaceutical Science,66,2-19(1977)和The Handbook of Pharmaceutical Salts; Properties, Selection, and Use. P.H. Stahl和C.G. Wermuth(编辑), Verlag, Zurich (Switzerland) 2002, 所述文献特此以引用方式整体并入。

[0549] 作为非限制性实例, 药学上可接受的盐包括硫酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、丹宁酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、樟脑磺酸盐、双羟萘酸盐、苯基乙酸盐、三氟乙酸盐、丙烯酸盐、氯代苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、邻乙酰氧基苯甲酸盐、萘-2-苯甲酸盐、异丁酸盐、苯基丁酸盐、 α -羟基丁酸盐、丁炔-1,4-二甲酸盐、己炔-1,4-二甲酸盐、癸酸盐、辛酸盐、肉桂酸盐、乙醇酸盐、庚酸盐、马尿酸盐、苹果酸盐、羟基马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、烟酸盐、酞酸盐、对苯二酸盐、丙炔酸盐、丙酸盐、苯基丙酸盐、癸二酸盐、辛二酸盐、对溴代苯磺酸盐、氯代苯磺酸盐、乙基磺酸盐、2-羟乙基磺酸盐、甲基磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、萘-1,5-磺酸盐、二甲苯磺酸盐和酒石酸盐。

[0550] 术语“药学上可接受的盐”还指具有酸性官能团, 诸如羧酸官能团的本发明组合物与碱形成的盐。合适的碱包括但不限于碱金属诸如钠、钾和锂的氢氧化物; 碱土金属诸如钙和镁的氢氧化物; 其他金属诸如铝和锌的氢氧化物; 氨和有机胺, 诸如未经取代或经羟基取代的单烷基胺、二烷基胺或三烷基胺、二环己基胺; 三丁胺; 吡啶; N-甲基, N-乙基胺; 二乙基胺; 三乙基胺; 单(2-OH-低级烷基胺)、双(2-OH-低级烷基胺)或三(2-OH-低级烷基胺)(诸如单(2-羟基乙基)胺、双(2-羟基乙基)胺或三(2-羟基乙基)胺)、2-羟基-叔丁胺或三(羟基)甲胺、N,N-二-低级烷基-N-(羟基-低级烷基)-胺(诸如N,N-二甲基-N-(2-羟基乙基)胺)或三(2-羟基乙基)胺; N-甲基-D-葡萄糖胺; 和氨基酸, 诸如精氨酸、赖氨酸等等。

[0551] 在一些实施方案中, 本文所描述的组合物呈药学上可接受的盐的形式。

[0552] 药物组合物和制剂

[0553] 在各个实施方案中, 本发明有关于包含本文所描述的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物和药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。本文所描述的任何药物组合物都可以作为包含药学上可接受的载体或媒介物的组合物的组分施用至受试者。此类组合物可以任选地包含适量的药学上可接受的赋形剂, 以便提供用于适当施用的形式。

[0554] 在各个实施方案中, 药物赋形剂可以是液体, 诸如水和油, 包括石油、动物、植物或合成来源的那些液体, 诸如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等等。所述药物赋形剂可以是例如生理盐水、阿拉伯树胶、明胶、淀粉糊、滑石、角蛋白、胶体二氧化硅、脲等等。另外, 可以使用助剂、稳定剂、增稠剂、润滑剂和着色剂。在一个实施方案中, 当施用至受试者时, 所述药学上可接受的赋形剂是无菌的。当经静脉内施用本文所描述的任何剂时, 水是可行的赋形剂。还可以采用生理盐水溶液和葡萄糖水溶液和甘油溶液作为液体赋形剂, 具体来说, 用于可注射溶液。合适的药物赋形剂还包括淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、大米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙烯、乙二醇、水、乙醇

等等。本文所描述的任何剂在需要时还可以包含微量润湿剂或乳化剂或pH值缓冲剂。合适的药物赋形剂的其他实例描述于Remington's Pharmaceutical Sciences 1447-1676 (Alfonso R.Gennaro编辑,第19版1995)中,所述文献以引用方式并入本文。

[0555] 本发明包括所描述的药物组合物(和/或其他治疗剂)的各种制剂形式。本文所描述的任何发明药物组合物(和/或其他治疗剂)可以呈溶液、悬浮液、乳液、滴剂、片剂、丸剂、丹剂、胶囊剂、含有液体的胶囊剂、明胶胶囊、粉剂、持续释放制剂、栓剂、乳液、气雾剂、喷雾剂、悬浮液、冻干粉剂、冷冻悬浮液、干燥粉剂的形式或任何其他合用的形式。在一个实施方案中,所述组合物呈胶囊剂形式。在另一个实施方案中,所述组合物呈片剂形式。在另一个实施方案中,所述药物组合物被配制为呈软凝胶胶囊形式。在另一个实施方案中,所述药物组合物被配制为呈明胶胶囊形式。在另一个实施方案中,所述药物组合物被配制为液体。

[0556] 在必要时,本发明的药物组合物(和/或其他剂)还可以包括增溶剂。所述剂还可以与如本领域中已知的合适的媒介物或递送装置一起递送。本文概述的组合疗法可以在单个递送媒介物或递送装置中共同递送。

[0557] 本发明的包含本发明药物组合物(和/或其他剂)的制剂可能适宜呈单位剂型的形式存在,并且可以通过制药领域中众所周知的任何方法来制备。此类方法一般包括使所述治疗剂与构成一种或多种辅助成分的载体缔合的步骤。典型地,所述制剂是通过使所述治疗剂均匀地并且密切地与液体载体、细粉状固体载体或二者缔合,然后在必要时将产物成形为所期望的制剂的剂型(例如湿式或干式造粒、粉末掺合物等,随后使用本领域中已知的常规方法进行制片)来制备。

[0558] 在各个实施方案中,本文所描述的任何药物组合物(和/或其他剂)根据常规程序配制为适合于本文所描述的施用模式的组合物。

[0559] 施用途径包括例如:口服、皮内、肌肉内、腹膜内、静脉内、皮下、鼻内、硬膜外、舌下、鼻内、脑内、阴道内、经皮、直肠、通过吸入或局部。施用可以是局部的或全身的。在一些实施方案中,所述施用是通过口服实现。在另一个实施方案中,所述施用是通过肠胃外注射。施用模式可以留给医师判断,并且部分取决于医学病状的部位。在大部分情况下,施用使得本文所描述的任何剂释放至血流中。

[0560] 在一个实施方案中,本文所描述的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物根据常规程序配制为适合于口服施用的组合物。举例来说,用于口服递送的组合物可以呈片剂、糖锭、水性或油性悬浮液、颗粒剂、粉剂、乳液、胶囊剂、糖浆或酞剂形式。口服施用的组合物可以包含一种或多种剂,例如甜味剂,诸如果糖、阿斯巴特(aspartame)或糖精;调味剂,诸如薄荷油、冬青油或樱桃油;着色剂;和防腐剂,以提供药学上可口的制剂。此外,在呈片剂或丸剂形式时,所述组合物可以经过包衣以延迟胃肠道中的崩解和吸收,从而在较长时间段内提供持续作用。在本文所描述的渗透活性驱动的任何嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物周围的选择性渗透膜还适用于口服施用的组合物。在后面的这些平台中,来自于所述胶囊剂周围的环境的流体被驱动化合物吸入,所述驱动化合物膨胀从而通过孔口置换所述剂或剂组合物。与立即释放制剂的尖峰分布相反,这些递送平台可以提供本质上零阶的递送分布。时间延迟材料诸如单硬脂酸甘油酯或硬脂酸甘油酯也是可用的。口服组合物可以包括标准赋形剂,诸如甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素和碳酸镁。在一个实施方案中,所述赋形剂属于药物等级。悬浮液以及

活性化合物可以含有悬浮剂,诸如例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧化乙烯山梨糖醇和脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、皂土、琼脂、黄芪胶等以及它们的混合物。

[0561] 适用于肠胃外施用(例如静脉内、肌肉内、腹膜内、皮下和关节内注射和输注)的剂型包括例如溶液、悬浮液、分散液、乳液等等。它们还可以制造为呈无菌固体组合物(例如冻干组合物)形式,所述形式可以在即将使用前溶解或悬浮在无菌可注射介质中。它们可以含有例如本领域中已知的悬浮剂或分散剂。适用于肠胃外施用的制剂组分包括无菌稀释剂诸如注射用水、生理盐水溶液、固定油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶剂;抗菌剂诸如苯甲醇或对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂诸如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂诸如EDTA;缓冲液诸如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐;和张力调节剂诸如氯化钠或葡萄糖。

[0562] 对于静脉内施用而言,合适的载体包括生理盐水、抑菌水、克列莫佛(Cremophor) ELTM(BASF, Parsippany, NJ)或磷酸盐缓冲生理盐水(PBS)。所述载体在制造和存储条件下应当是稳定的,并且应当经过防腐以免受微生物影响。所述载体可以是含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇)以及它们的合适的混合物的溶剂或分散介质。

[0563] 本文所提供的组合物可以单独与其他合适的组分组合而制成气雾剂制剂(即,“喷雾”)以便经由吸入施用。气雾剂制剂可以放入加压可接受的推进剂诸如二氯二氟甲烷、丙烷、氮气等等中。

[0564] 本文所描述的任何发明药物组合物(和/或其他剂)可以通过控制释放或持续释放手段或通过本领域普通技术人员众所周知的递送装置施用。实例包括但不限于美国专利号3,845,770、3,916,899、3,536,809、3,598,123、4,008,719、5,674,533、5,059,595、5,591,767、5,120,548、5,073,543、5,639,476、5,354,556和5,733,556中所描述的那些,各美国专利以引用的方式整体并入本文。此类剂型可用于使用例如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、其他聚合物基质、凝胶、渗透膜、渗透系统、多层涂层、微粒、脂质体、微球体或它们的组合提供一种或多种活性成分的控制释放或持续释放,从而在变化的比例下提供所期望的释放分布。可以容易地选择本领域技术人员已知的合适的控制释放或持续释放制剂,包括本文所描述的那些,以便与本文所描述的剂的活性成分一起使用。本发明因此提供了适合口服施用的单个单位剂型,诸如但不限于适合于控制释放或持续释放的片剂、胶囊剂、囊形片和胶囊片。

[0565] 可以通过各种条件包括但不限于pH值变化、温度变化来刺激、通过适当的光的波长、酶的浓度或可用性、水的浓度或可用性或者其他生理条件或化合物来刺激活性成分的控制释放或持续释放。

[0566] 在另一个实施方案中,控制释放系统可以放在欲治疗的目标区域的附近,因此仅需要全身剂量的一部分(参见例如Goodson, Medical Applications of Controlled Release, 同上,第2卷,第115-138页(1984))。可以使用Langer, 1990, Science 249:1527-1533)的综述中讨论的其他控制释放系统。

[0567] 药物制剂优选地是无菌的。可以例如通过经无菌过滤膜过滤来实现灭菌。在组合物被冻干的情况下,可以在冻干和复水之前或之后进行过滤灭菌。

[0568] 施用和剂量

[0569] 应当了解,根据本发明施用的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的实际剂量将根据具体剂型和施用模式而变化。本领域技术人员可以考虑能调节嵌

合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的作用的许多因素(例如体重、性别、饮食、施用时间、施用途径、排泄速率、受试者的状况、药物组合、遗传倾向和反应敏感性)。可以连续地或者以最大耐受剂量内的一个或多个离散剂量进行施用。本领域技术人员可以使用常规剂量施用测试来确定给定条件组的最佳施用速率。

[0570] 在一些实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的合适剂量在约0.01 μ g/kg至约100mg/kg受试者体重、约0.01 μ g/kg至约10mg/kg受试者体重、或约0.01 μ g/kg至约1mg/kg受试者体重的范围内,例如约0.01 μ g/kg、约0.02 μ g/kg、约0.03 μ g/kg、约0.04 μ g/kg、约0.05 μ g/kg、约0.06 μ g/kg、约0.07 μ g/kg、约0.08 μ g/kg、约0.09 μ g/kg、约0.1mg/kg、约0.2mg/kg、约0.3mg/kg、约0.4mg/kg、约0.5mg/kg、约0.6mg/kg、约0.7mg/kg、约0.8mg/kg、约0.9mg/kg、约1mg/kg、约1.1mg/kg、约1.2mg/kg、约1.3mg/kg、约1.4mg/kg、约1.5mg/kg、约1.6mg/kg、约1.7mg/kg、约1.8mg/kg、1.9mg/kg、约2mg/kg、约3mg/kg、约4mg/kg、约5mg/kg、约6mg/kg、约7mg/kg、约8mg/kg、约9mg/kg、约10mg/kg体重、或约100mg/kg体重,包括所有值和介于这些值之间的范围。

[0571] 所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的个别剂量可以呈含有例如每个单位剂型约1 μ g至约100mg、约1 μ g至约90mg、约1 μ g至约80mg、约1 μ g至约70mg、约1 μ g至约60mg、约1 μ g至约50mg、约1 μ g至约40mg、约1 μ g至约30mg、约1 μ g至约20mg、约1 μ g至约10mg、约1 μ g至约5mg、约1 μ g至约3mg、约1 μ g至约1mg或每个单位剂型约1 μ g至约50 μ g的单位剂型(例如片剂、胶囊剂或液体制剂)的形式施用。举例来说,单位剂型可以是约1 μ g、约2 μ g、约3 μ g、约4 μ g、约5 μ g、约6 μ g、约7 μ g、约8 μ g、约9 μ g、约10 μ g、约11 μ g、约12 μ g、约13 μ g、约14 μ g、约15 μ g、约16 μ g、约17 μ g、约18 μ g、约19 μ g、约20 μ g、约21 μ g、约22 μ g、约23 μ g、约24 μ g、约25 μ g、约26 μ g、约27 μ g、约28 μ g、约29、约30 μ g、约35 μ g、约40 μ g、约45 μ g、约50 μ g、约60 μ g、约70 μ g、约80 μ g、约90 μ g、约0.1mg、约0.2mg、约0.3mg、约0.4mg、约0.5mg、约0.6mg、约0.7mg、约0.8mg、约0.9mg、约1mg、约2mg、约3mg、约4mg、约5mg、约6mg、约7mg、约8mg、约9mg、约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg或约100mg,包括所有值和介于这些值之间的范围。

[0572] 在一个实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物是以每天约1 μ g至约100mg、每天约1 μ g至约90mg、每天约1 μ g至约80mg、每天约1 μ g至约70mg、每天约1 μ g至约60mg、每天约1 μ g至约50mg、每天约1 μ g至约40mg、每天约1 μ g至约30mg、每天约1 μ g至约20mg、每天约01 μ g至约10mg、每天约1 μ g至约5mg、每天约1 μ g至约3mg或每天约1 μ g至约1mg的量施用。在各个实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物是以如下每日剂量施用:约1 μ g、约2 μ g、约3 μ g、约4 μ g、约5 μ g、约6 μ g、约7 μ g、约8 μ g、约9 μ g、约10 μ g、约11 μ g、约12 μ g、约13 μ g、约14 μ g、约15 μ g、约16 μ g、约17 μ g、约18 μ g、约19 μ g、约20 μ g、约21 μ g、约22 μ g、约23 μ g、约24 μ g、约25 μ g、约26 μ g、约27 μ g、约28 μ g、约29、约30 μ g、约35 μ g、约40 μ g、约45 μ g、约50 μ g、约60 μ g、约70 μ g、约80 μ g、约90 μ g、约0.1mg、约0.2mg、约0.3mg、约0.4mg、约0.5mg、约0.6mg、约0.7mg、约0.8mg、约0.9mg、约1mg、约2mg、约3mg、约4mg、约5mg、约6mg、约7mg、约8mg、约9mg、约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg或约100mg,包括所有值和介于这些值之间的范围。

[0573] 根据本发明的某些实施方案,包含所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的药物组合物可以施用例如每天超过一次(例如每天约两次、约三次、约四次、约五次、约六次、约七次、约八次、约九次或约十次)、约每天一次、约每隔一天一次、约每第三天一次、约一周一次、约每两周一次、约每个月一次、约每两个月一次、约每三个月一次、约每六个月一次或约每年一次。在一个实施方案中,包含嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的药物组合物每周施用约三次。

[0574] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物可长期施用。举例来说,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物可以如本文所描述施用至少约1周、至少约2周、至少约3周、至少约4周、至少约5周、至少约6周、至少约7周、至少约8周、至少约9周、至少约10周、至少约11周或至少约12周。举例来说,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物可以施用12周、24周、36周或48周。在一些实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物施用至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月或至少约12个月。在一些实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物可以施用至少约1年、至少约2年、至少约3年、至少约4年或至少约5年。

[0575] 组合疗法和其他治疗剂

[0576] 在各个实施方案中,将本发明的药物组合物与一种或多种另外的治疗剂联合共同施用。共同施用可以同时或依序进行。

[0577] 在一个实施方案中,将所述其他治疗剂和本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物同时施用至受试者。如本文所使用,术语“同时”意指所述其他治疗剂和所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的施用时间间隔不超过约60分钟,诸如不超过约30分钟、不超过约20分钟、不超过约10分钟、不超过约5分钟或不超过约1分钟。所述其他治疗剂和所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的施用可以通过同时施用单一制剂(例如包含所述其他治疗剂和所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的制剂)或独立的制剂(例如包括所述其他治疗剂的第一制剂和包括所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的第二制剂)来进行。

[0578] 共同施用不需要同时施用各治疗剂,只要其施用时程使得所述其他治疗剂和嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的药理学活性在时间上重叠,由此发挥组合治疗作用即可。举例来说,所述其他治疗剂和所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物可以依序施用。如本文所使用,术语“依序”意指所述其他治疗剂和所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的施用时间间隔超过约60分钟。举例来说,依序施用所述其他治疗剂与所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物之间的时间可以间隔超过约60分钟、超过约2小时、超过约5小时、超过约10小时、超过约1天、超过约2天、超过约3天、超过约1周、间隔超过约2周或间隔超过约一个月。最佳的施用时间将取决于代谢速率、排泄速率和/或所施用的其他治疗剂和嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的药物动力学活性。可以先施用所述其他治疗剂或所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物细胞。

[0579] 共同施用也不需要相同施用途向受试者施用所述治疗剂。实际上,各治疗剂可以通过任何适当的途径,例如经肠胃外或非肠胃外施用。

[0580] 在一些实施方案中,本文所描述的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物当与另一种治疗剂共同施用时协同起作用。在此类实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物和其他治疗剂的施用剂量可以低于当各剂用于单一疗法情形时所采用的剂量。

[0581] 在一些实施方案中,本发明有关于化学治疗剂作为其他治疗剂。举例来说但不限于,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物与化学治疗剂的这种组合可用于治疗癌症,如本文中其他部分所描述。化学治疗剂的实例包括但不限于烷化剂,诸如噻替派(thiotepa)和CYTOXAN环磷酰胺;烷基磺酸酯,诸如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)和哌泊舒凡(piposulfan);氮丙啶,诸如苯佐替派(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、美妥替派(meturedopa)和乌瑞替派(uredopa);乙烯亚胺和甲基蜜胺,包括六甲蜜胺(altretamine)、曲他胺(triethylenemelamine)、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酰胺和三羟甲基蜜胺(trimethylolomelamine);多聚乙酰(acetogenin)(例如布拉他辛(bullatacin)和布拉他辛酮(bullatacinone));喜树碱(camptothecin)(包括合成类似物拓扑替康(topotecan));苔藓抑素(bryostatin);海绵抑素(cally statin);CC-1065(包括其阿多来新(adozelesin)、卡折来新(carzelesin)和比折来新(bizelesin)合成类似物);念珠藻环肽(cryptophycin)(例如,念珠藻环肽1和念珠藻环肽8);海兔抑素(dolastatin);倍癌霉素(duocarmycin)(包括合成类似物,KW-2189和CB 1-TM1);伊斯罗宾(eleutherobin);水鬼蕉碱(pancratistatin);匍枝珊瑚醇(sarcodictyin);海绵抑素(spongistatin);氮芥,诸如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、萘氮芥(chlornaphazine)、胆磷酰胺(cholophosphamide)、雌莫司汀(estramustine)、异环磷酰胺(ifosfamide)、氮芥(mechlorethamine)、氮芥氧化物盐酸盐(mechlorethamine oxide hydrochloride)、美法仑(melphalan)、新恩比兴(novembichin)、苯芥胆甾醇(phenesterine)、泼尼莫司汀(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)、乌拉莫司汀(uracil mustard);亚硝基脲,诸如卡莫司汀(carmustine)、氯脲霉素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)和雷莫斯汀(ranimustine);抗生素,诸如烯二炔类抗生素(例如卡利奇霉素(calicheamicin),尤其是卡利奇霉素 γ 1和卡利奇霉素 ω 1(参见例如Agnew,Chem.Intl.Ed.Engl.,33:183-186(1994)));达内霉素(dynemicin),包括达内霉素A;双膦酸盐,诸如氯屈膦酸盐(clodronate);埃斯波霉素(esperamicin);以及新制癌菌素发色团(neocarzinostatin chromophore)和相关色素蛋白烯二炔类抗生素发色团、阿克拉霉素(aclacinomycin)、放线菌素(actinomycin)、安曲霉素(authramycin)、偶氮丝氨酸(azaserine)、博来霉素(bleomycin)、放线菌素C(cactinomycin)、卡拉比星(carabycin)、洋红霉素(caminomycin)、嗜癌素(carzinophilin)、色霉素(chromomycinis)、放线菌素D(dactinomycin)、柔红霉素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮基-5-氧代-L-正亮氨酸、ADRIAMYCIN多柔比星(doxorubicin)(包括吗啉代-多柔比星、氰基吗啉代-多柔比星、2-吡咯啉基-多柔比星和脱氧多柔比星)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、伊达比星(idarubicin)、麻西罗霉素(marcellomycin)、丝裂霉素类(mitomycins)诸如丝裂霉素C、霉芬酸(mycophenolic acid)、诺加霉素(nogalamycin)、橄

榄霉素 (olivomycin)、培洛霉素 (peplomycin)、泼非霉素 (potfiromycin)、嘌呤霉素 (puromycin)、奎那霉素 (quelamycin)、罗多比星 (rodorubicin)、链黑霉素 (streptonigrin)、链佐星 (streptozocin)、杀结核菌素 (tubercidin)、乌苯美司 (ubenimex)、净司他丁 (zinostatin)、佐柔比星 (zorubicin); 抗代谢物, 诸如甲氨蝶呤 (methotrexate) 和 5-氟尿嘧啶 (5-FU); 叶酸类似物, 诸如迪诺特宁 (denopterin)、甲氨蝶呤、蝶罗呤 (pteropterin)、曲美沙特 (trimetrexate); 嘌呤类似物, 诸如氟达拉滨 (fludarabine)、6-巯基嘌呤、噻咪嘌呤 (thiamiprine)、硫鸟嘌呤; 嘧啶类似物, 诸如环胞苷 (ancitabine)、阿扎胞苷 (azacitidine)、6-氮杂尿苷、卡莫氟 (carmofur)、阿糖胞苷 (cytarabine)、双脱氧尿苷 (dideoxyuridine)、脱氧氟尿苷 (doxifluridine)、依诺他滨 (enocitabine)、氟尿苷 (floxuridine); 雄激素, 诸如卡芦睾酮 (calusterone)、丙酸屈他雄酮 (dromostanolone propionate)、环硫雄醇 (epitiostanol)、美雄烷 (mepitiostane)、睾内酯 (testolactone); 抗肾上腺药, 诸如氨鲁米特 (minoglutethimide)、米托坦 (mitotane)、曲洛司坦 (trilostane); 叶酸补充剂, 诸如亚叶酸 (frolinic acid); 醋葡萄糖内酯 (aceglatone); 醛磷酰胺糖苷 (aldophosphamide glycoside); 氨基乙酰丙酸 (aminolevulinic acid); 恩尿嘧啶 (eniluracil); 安吡啶 (amsacrine); 贝斯布西 (bestrabucil); 比生群 (bisantrene); 依达曲沙 (edatraxate); 秋水仙胺 (demecolcine); 地吡醌 (diaziquone); 依洛尼塞 (elformithine); 依利醋铵 (elliptinium acetate); 埃博霉素 (epothilone); 依托格鲁 (etoglucid); 硝酸镓; 羟基脲; 蘑菇多糖 (lentinan); 氯尼达明 (lonidainine); 类美登素 (maytansinoid), 诸如美登素 (maytansine) 和安丝菌素 (ansamitocins); 米托胍脲 (mitoguazone); 米托蒽醌 (mitoxantrone); 莫哌达醇 (mopidanmol); 二胺硝吡啶 (nitraerine); 喷司他汀 (pentostatin); 蛋氨酸芥 (phenamet); 吡柔比星 (pirarubicin); 洛索蒽醌 (losoxantrone); 鬼臼酸 (podophyllinic acid); 2-乙基酰肼; 丙卡巴肼 (procarbazine); PSK 多糖复合物 (JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); 雷佐生 (razoxane); 根霉素 (rhizoxin); 西佐喃 (sizofuran); 锗螺胺 (spirogermanium); 替奴佐酸 (tenuazonic acid); 三亚胺醌 (triaziquone); 2,2',2''-三氯三乙胺; 单端孢霉烯 (trichothecenes) (例如 T-2 毒素、粘液霉素 A (verracurin A)、杆孢菌素 A (roridin A) 和蛇形菌素 (anguidine)); 乌拉坦 (urethan); 长春地辛 (vindesine); 达卡巴嗪 (dacarbazine); 甘露氮芥 (mannomustine); 二溴甘露醇 (mitobronitol); 二溴卫矛醇 (mitolactol); 哌泊溴烷 (pipobroman); 加西托星 (gacytosine); 阿糖胞苷 (arabinoside) (“Ara-C”); 环磷酰胺; 噻替派; 类紫杉醇 (taxoid), 例如 TAXOL 太平洋紫杉醇 (paclitaxel) (Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)、ABRAXANE 太平洋紫杉醇的不含聚氧乙烯化蓖麻油 (Cremophor) 的经白蛋白工程化的纳米粒子制剂 (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.) 以及 TAXOTERE 多西他赛 (doxetaxel) (Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France); 苯丁酸氮芥; GEMZAR 吉西他滨 (gemcitabine); 6-巯鸟嘌呤; 巯基嘌呤; 甲氨蝶呤; 铂类似物, 诸如顺铂 (cisplatin)、奥沙利铂 (oxaliplatin) 和卡铂 (carboplatin); 长春碱 (vinblastine); 铂; 依托泊苷 (etoposide) (VP-16); 异环磷酰胺; 米托蒽醌; 长春新碱 (vincristine); NAVELBINE. 长春瑞滨 (vinorelbine); 诺消灵 (novantrone); 替尼泊苷 (teniposide); 依达曲沙 (edatrexate); 柔红霉素 (daunomycin); 氨基蝶呤 (aminopterin); 希罗达 (xeloda); 伊班膦酸盐 (ibandronate); 伊立替康 (irinotecan) (Camptosar, CPT-11)

(包括伊立替康与5-FU的治疗方案和亚叶酸(leucovorin));拓扑异构酶抑制剂RFS 2000;二氟甲基鸟氨酸(DMFO);类视黄素(retinoid),诸如视黄酸(retinoic acid);卡培他滨(capecitabine);康普瑞汀(combretastatin);亚叶酸(LV);奥沙利铂(oxaliplatin),包括奥沙利铂治疗方案(FOLFOLX);拉帕替尼(lapatinib)(Tykerb);减少细胞增殖的PKC- α 、Raf、H-Ras、EGFR的抑制剂(例如埃罗替尼(erlotinib)(Tarceva))和VEGF-A的抑制剂;以及以上任一者的药学上可接受的盐、酸或衍生物。另外,所述治疗方法还可以包括使用辐射。另外,所述治疗方法还可以包括使用光动力疗法。

[0582] 在一些实施方案中,包括但不限于感染性疾病应用,本发明涉及抗感染剂作为其他治疗剂。在一些实施方案中,所述抗感染剂是抗病毒剂,包括但不限于阿巴卡韦(Abacavir)、阿昔洛韦(Acyclovir)、阿德福韦(Adefovir)、安普那韦(Amprenavir)、阿扎那韦(Atazanavir)、西多福韦(Cidofovir)、达芦那韦(Darunavir)、地拉韦啉(Delavirdine)、去羟肌苷(Didanosine)、多可沙诺(Docosanol)、依非韦仑(Efavirenz)、埃替格韦(Elvitegravir)、恩曲他滨(Emtricitabine)、恩福韦地(Enfuvirtide)、依曲韦林(Etravirine)、泛昔洛韦(Famciclovir)和膦甲酸盐(Foscarnet)。在一些实施方案中,抗感染剂是抗菌剂,包括但不限于头孢菌素类抗生素(头孢胺苄(cephalexin)、头孢呋辛(cefuroxime)、头孢羟胺苄(cefadroxil)、头孢唑林(cefazolin)、头孢噻吩(cephalothin)、头孢克洛(cefaclor)、头孢孟多(cefamandole)、头孢西丁(cefotaxime)、头孢丙烯(cefprozil)和头孢托罗酯(ceftobiprole));氟喹诺酮类抗生素(fluoroquinolone antibiotics)(环丙沙星(cipro)、左氟沙星(Levaquin)、氧氟沙星(floxin)、加替沙星(tequin)、莫西沙星(avelox)和诺氟沙星(norflox));四环素类抗生素(四环素、米诺环素(minocycline)、羟四环素(oxytetracycline)和去氧环素(doxycycline));青霉素类抗生素(阿莫西林(amoxicillin)、胺苄西林(ampicillin)、青霉素V、双氯西林(dicloxacillin)、羧苄西林(carbenicillin)、万古霉素(vancomycin)和甲氧西林(methicillin));单酰胺环类抗生素(胺曲南(aztreonam));以及碳青霉烯类抗生素(厄他培南(ertapenem)、多尼培南(doripenem)、亚胺培南(imipenem)/西司他丁(cilastatin)和美罗培南(meropenem))。在一些实施方案中,抗感染剂包括抗疟药(例如氯喹(chloroquine)、奎宁(quinine)、甲氟喹(mefloquine)、伯胺喹(primaquine)、去氧环素(doxycycline)、蒿甲醚(artemether)/苯茛醇(lumefantrine)、阿托伐醌(atovaquone)/氯胍(proguanil)和磺胺多辛(sulfadoxine)/乙胺嘧啶(pyrimethamine)、甲硝唑(metronidazole)、替硝唑(tinidazole)、伊维菌素(ivermectin)、双羟萘酸噻嘧啶(pyrantel pamoate)和阿苯达唑(albendazole)。

[0583] 在说明性实施方案中,本发明有关于使用肝炎治疗剂作为额外治疗剂。在各个实施方案中,肝炎治疗剂包括但不限于IFN- α (诸如INTRON A)或聚乙二醇化IFN- α (诸如Pegasys或PEG-INTRON)、利巴韦林(ribavirin)、波普瑞韦(boceprevir)、西美瑞韦(simeprevir)、索非布韦(sofosbuvir)、西美瑞韦、达卡他韦(daclatasvir)、雷迪帕韦(ledipasvir)/索非布韦(Harvoni)、奥比他韦(ombitasvir)/帕利瑞韦(paritaprevir)/利托那韦(ritonavir)(Technivie)、奥比他韦/帕利瑞韦/利托那韦/达萨布韦(dasabuvir)(Viekira Pak)、拉米夫定(lamivudine)、阿德福韦(adefovir)、恩替卡韦(entecavir)、替比夫定(telbivudine)、恩替卡韦、替诺福韦(tenofovir)、维帕他韦(velpatasvir)、艾尔巴

韦(elbasvir)、格佐匹韦(grazoprevir)、达萨布韦以及它们的任何组合。在一个实施方案中,所述额外治疗剂是IFN- α (例如INTRON A) 或聚乙二醇化IFN- α (例如Pegasys或PEG-INTRON)。在另一个实施方案中,所述额外治疗剂是利巴韦林。

[0584] 在一些实施方案中,本发明涉及使用所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物和免疫阻抑剂的组合疗法。在一些实施方案中,本发明涉及对利用免疫阻抑剂进行治疗的患者施用所述C1ec9A结合剂。

[0585] 在一个实施方案中,所述免疫阻抑剂是TNF。在说明性实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物当与TNF共同施用时的协同作用。在说明性实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物当与TNF共同施用以用于治疗肿瘤或癌症时的协同作用。举例来说,共同施用本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物和TNF可以协同作用以减轻或消除所述肿瘤或癌症,或者减缓所述肿瘤或癌症的生长和/或进展和/或转移。在一些实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物与TNF的组合当与单独用在单一疗法的情形下的所述剂相比时可以表现出提高的安全特性。在一些实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物和TNF的施用剂量可以低于当各剂用于单一疗法情形时所采用的剂量。

[0586] 在一些实施方案中,包括但不限于自身免疫应用的一些实施方案中,其他治疗剂是免疫阻抑剂,所述免疫阻抑剂是消炎剂,诸如类固醇类消炎剂或非类固醇类消炎剂(NSAID)。类固醇,特别是肾上腺皮质类固醇及其合成类似物在本领域中是众所周知的。可用于本发明中的皮质类固醇的实例包括但不限于羟基曲安西龙(hydroxyltriamcinolone)、 α -甲基地塞米松(alpha-methyl dexamethasone)、 β -甲基地塞米松、二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)、苯甲酸倍他米松(beta methasone benzoate)、二丙酸倍他米松、戊酸倍他米松、戊酸氯倍他索(clobetasol valerate)、地奈德(desonide)、去羟米松(desoxymethasone)、地塞米松(dexamethasone)、二乙酸二氟拉松(diflorasone diacetate)、戊酸二氟可龙(difluocortolone valerate)、氟氢缩松(fludrenolone)、氟氯奈德(fluclorolone acetonide)、特戊酸氟美松(flumethasone pivalate)、氟轻松(flusinolone acetonide)、醋酸氟轻松(flucinolone)、氟可丁酯(flucortine butylester)、氟可龙(flucortolone)、醋酸氟泼尼定(flupredn idene/fluprednylidene)、氟氢缩松(flurandrenolone)、哈西奈德(halcinonide)、醋酸氢化可的松(hydrocortisone acetate)、丁酸氢化可的松(hydrocortisone butyrate)、甲泼尼龙(methylprednisolone)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、可的松(cortisone)、可托多松(cortodoxone)、醋酸氟轻松、氟氢可的松(fludrocortisone)、二醋酸二氟拉松(difluorosone diacetate)、丙酮化氟雄诺龙(fluradrenolone acetonide)、甲羟松(medrysone)、安西缩松(amcinafel)、安西非特(amcinafide)、倍他米松及其相应酯、氯泼尼松(chloroprednisone)、氯可托龙(clocortelone)、克西诺龙(clescinolone)、二氯松(dichlorisone)、二氟泼尼酯(difluprednate)、氟氯奈德(fluclorolonide)、氟尼缩松(flunisolid)、氟米龙(fluoromethalone)、氟培龙(fluperolone)、氟泼尼龙(fluprednisolone)、氢化可的松(hydrocortisone)、甲泼尼松(meprednisone)、帕拉米松(paramethasone)、泼尼松龙(prednisolone)、泼尼松(prednisone)、二丙酸倍他米松。可以

用于本发明中的(NSAID)包括但不限于水杨酸、乙酰水杨酸、水杨酸甲酯、乙二醇水杨酸酯、水杨酰胺、苯甲基-2,5-二乙酰氧基苯甲酸、布洛芬(ibuprofen)、舒林酸(fulindac)、萘普生(naproxen)、酮洛芬(ketoprofen)、依托芬那酯(etofenamate)、保泰松(phenylbutazone)和吲哚美辛(indomethacin)。在一些实施方案中,所述免疫抑制剂可以是细胞抑制剂,诸如烷化剂、抗代谢物(例如硫唑嘌呤、甲氨蝶呤)、细胞毒性抗生素、抗体(例如巴利昔单抗(basiliximab)、达克珠单抗(daclizumab)和莫罗单抗(muromonab))、抗免疫亲和素(anti-immunophilin)(例如环孢素(cyclosporine)、他克莫司(tacrolimus)、西罗莫司(sirolimus))、干扰素、阿片类、TNF结合蛋白、霉酚酸酯以及小生物剂(例如芬戈莫德、多球壳素(myriocin))。其他消炎剂描述于例如美国专利号4,537,776中,所述文献的完整内容特此以引用方式并入。

[0587] 在一些实施方案中,本发明有关于作为额外治疗剂用于治疗肥胖的各种剂。用于治疗肥胖症的说明性剂包括但不限于奥利司他(orlistat)(例如ALL1、XENICAL)、氯卡色林(lorcaserin)(例如BELVIQ)、苯丁胺(phentermine)-托吡酯(topiramate)(例如QSYMIA)、西布曲明(sibutramine)(例如REDUCTIL或MERJIDIA)、利莫那班(rimonabant)(ACOMPLLA)、艾塞那肽(exenatide)(例如BYETTA)、普兰林肽(pramlintide)(例如SYMLIN)苯丁胺、苄非他明(benzphetamine)、二乙胺苯丙酮(diethylpropion)、苯甲曲秦(phendimetrazine)、安非他酮(bupropion)和二甲双胍(metformin)。干扰身体吸收食物中的特定营养物质的能力的剂在所述额外的剂中,例如奥利司他(例如ALU、XENICAL)、葡甘露聚糖和瓜尔胶。抑制食欲的剂也在所述额外的剂中,例如儿茶酚胺及其衍生物(诸如芬特明(phentermine)和其他基于安非他命的药物)、各种抗抑郁剂和情绪稳定剂(例如安非他酮和托吡酯)、减食欲剂(例如dexedrine、地高辛)。增加身体代谢的剂也在所述额外的剂中。

[0588] 在一些实施方案中,额外治疗剂可以选自食欲抑制剂、神经递质再摄取抑制剂、多巴胺能激动剂、血清素能激动剂、GABA能信号传导调节剂、抗惊厥剂、抗抑郁剂、单胺氧化酶抑制剂、P物质(NK1)受体拮抗剂、黑皮质素受体激动剂和拮抗剂、脂肪酶抑制剂、脂肪吸收抑制剂、能量摄取或代谢调控剂、大麻素受体调节剂、用于治疗成瘾的剂、用于治疗代谢综合征的剂、过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)调节剂;二肽基肽酶4(DPP-4)拮抗剂、用于治疗心血管疾病的剂、用于治疗甘油三酯水平升高的剂、用于治疗低HDL的剂、用于治疗高胆固醇血症的剂和用于治疗高血压的剂。一些用于治疗心血管疾病的剂包括他汀类药物(例如洛伐他汀(lovastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、瑞舒伐他汀(rosuvastatin)、辛伐他汀(simvastatin)和帕伐他汀(pravastatin))和 ω -3剂(例如LOVAZA、EPANQVA、VASCEPA、酯化 ω -3,一般有鱼油、磷虾油、海藻油)。在一些实施方案中,额外的剂可以选自安非他命、苯并二氮平、磺酰脲、美格替奈(meglitinide)、噻唑烷二酮、双胍、 β -阻滞剂、XCE抑制剂、利尿剂、硝酸盐、钙通道阻滞剂、芬特明、西布曲明、氯卡色林、西替利司他(cetilistat)、利莫那班、泰伦那班(taranabant)、托吡酯、加巴喷丁(gabapentin)、丙戊酸(valproate)、维加巴因(vigabatrin)、安非他酮、噻加宾(tiagabine)、舍曲林(sertraline)、氟西汀(flouxetine)、曲唑酮(trazodone)、唑尼沙胺(zonisamide)、哌醋甲酯(methylphenidate)、伐伦克林(varenicline)、纳曲酮(naltrexone)、二乙胺苯丙酮、苯甲曲秦、雷帕格奈德(rcpaglinide)、那格列奈(nateglinide)、格列美脲(glimepiride)、二甲双胍、吡格列酮(pioglitazone)、罗西格列

酮(rosiglitazone)和西他列汀(sitagliptin)。

[0589] 在一些实施方案中,本发明有关于作为额外治疗剂用于治疗糖尿病的剂。说明性抗糖尿病剂包括但不限于磺酰脲(例如DYMELOR(醋磺环己脲)、DIABINESE(氯磺丙脲)、ORINASE(甲磺丁脲)和TOLINASE(甲磺氮卓脲)、GLUCOTROL(格列甲脲)、GLUCOTROLXL(延长释放)、DIABETA(格列本脲)、MICRONASE(格列本脲)、GLYNASE PRESTAB(格列本脲)和AMARYL(格列美脲));双胍(例如二甲双胍(GLUCOPHAGE、GLUCOPHAGE XR、RIOMET、FORTAMET和GLUMETZA));噻唑烷二酮(例如ACTOS(吡格列酮)和AVANDIA(罗格列酮)); α -葡萄糖苷酶抑制剂(例如PRECOSE(阿卡波糖)和GLYSET(米格列酮));美格替奈(例如PRANDIN(瑞格列奈)和STARLIX(那格列奈));二肽基肽酶IV(DPP-IV)抑制剂(例如JANUVIA(西他列汀)、NESINA(阿格列汀)、ONGLYZA(沙格列汀)和TRADJENTA(利格列汀));钠-葡萄糖同转运蛋白2(SGLT2)抑制剂(例如INVOKANA(卡格列净));和组合药丸(例如组合了格列本脲(磺酰脲)和二甲双胍的GLUCOVANCE、组合了格列甲脲(磺酰脲)和二甲双胍的METAGLIP和在一个药丸中使用二甲双胍和罗格列酮(AVANDIA)的AVANDAMET、KAZANO(阿格列汀和二甲双胍)、OSEN(阿格列汀加吡格列酮)、二甲双胍口服剂、ACTOS口服剂、BYETTA皮下剂、JANUVIA口服剂、WELCHOL口服剂、JANUMET口服剂、格列甲脲口服剂、格列美脲口服剂、GLUCOPHAGE口服剂、LANTUS皮下剂、格列本脲口服剂、ONGLYZA口服剂、AMARYL口服剂、LANTUS SOLOSTAR皮下剂、BYDUREON皮下剂、LEVEMIR FLEXPEN皮下剂、ACTOPLUS MET口服剂、GLUMETZA口服剂、TRADJENTA口服剂、溴麦角环肽口服剂、KOMBIGLYZE XR口服剂、INVOKANA口服剂、PRANDIN口服剂、LEVEMIR皮下剂、PARLODEL口服剂、吡格列酮口服剂、NOVOLOG皮下剂、NOVOLOG FLEXPEN皮下剂、VICTOZA 2-PAK皮下剂、HUMALOG皮下剂、STARLIX口服剂、FORTAMET口服剂、GLUCOVANCE口服剂、GLUCOPHAGE XR口服剂、NOVOLOG Mix 70-30FLEXPEN皮下剂、GLYBURIDE-METFORMIN口服剂、阿卡波糖口服剂、SYMLINPEN 60皮下剂、GLUCOTROL XL口服剂、NOVOLIN R注射剂、GLUCOTROL口服剂、DUETACT口服剂、西他列汀口服剂、SYMLINPEN 120皮下剂、HUMALOG KWIKPEN皮下剂、JANUMETXR口服剂、GLIPIZIDE-METFORMIN口服剂、CYCLOSET口服剂、HUMALOG MIX 75-25皮下剂、那格列奈口服剂、HUMALOG Mix 75-25KWIKPEN皮下剂、HUMULIN 70/30皮下剂、PRECOSE口服剂、APIDRA皮下剂、Humulin R注射剂、Jentadueto口服剂、Victoza3-Pak皮下剂、Novolin 70/30皮下剂、NOVOLIN N皮下剂、地特胰岛素皮下剂、微粒化格列本脲口服剂、GLYNASE口服剂、HUMULIN皮下剂、甘精胰岛素皮下剂、RIOMET口服剂、吡格列酮-二甲双胍口服剂、APIDRA SOLOSTAR皮下剂、赖脯胰岛素皮下剂、GLYSET口服剂、HUMULIN 70/30Pen皮下剂、考来维纶口服剂、西他列汀-二甲双胍口服剂、DIABETA口服剂、常规人胰岛素注射剂、HUMULIN Pen皮下剂、艾塞那肽皮下剂、HUMALOG Mix 50-50KWIKPEN皮下剂、利拉鲁肽皮下剂、KAZANO口服剂、瑞格列奈口服剂、氯磺丙脲口服剂、门冬胰岛素皮下剂、NOVOLOG Mix 70-30皮下剂、HUMALOG Mix 50-50皮下剂、沙格列汀口服剂、ACTOPLUS Met XR口服剂、米格列醇口服剂、NPH重组人胰岛素皮下剂、NPH胰岛素和常规人胰岛素皮下剂、甲磺氮卓脲口服剂、米非司酮口服剂、门冬胰岛素鱼精蛋白-门冬胰岛素皮下剂、瑞格列奈-二甲双胍口服剂、沙格列汀-二甲双胍口服剂、利格列汀-二甲双胍口服剂、NESINA口服剂、OSEN(口服剂、甲磺丁脲口服剂、赖脯胰岛素鱼精蛋白和赖脯胰岛素皮下剂、普兰林肽皮下剂、谷赖胰岛素皮下剂、吡格列酮-格列美脲口服剂、PRANDIMET口服剂、NOVOLOG PenFill皮下剂、利格列汀口服剂、艾塞那肽微球体皮下剂、KORLYM口服剂、阿格列汀口服剂、阿格列

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

[0590] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物当与嵌合抗原受体 (CAR) T细胞疗法组合使用时协同作用。在说明性实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物当与CAR T细胞疗法组合用于治疗肿瘤或癌症时协同作用。在一个实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物剂当与CAR T细胞疗法组合用于治疗基于血液的肿瘤时协同作用。在一个实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物当与CAR T细胞疗法组合用于治疗实体肿瘤时协同作用。举例来说,使用所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物和CAR T细胞可以协同作用以减轻或消除所述肿瘤或癌症,或者减缓所述肿瘤或癌症的生长和/或进展和/或转移。在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物诱导CAR T细胞分裂。在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物诱导CAR T细胞增殖。在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物预防CAR T细胞无应答。

[0591] 在各个实施方案中,所述CAR T细胞疗法包含靶向诸多抗原 (例如肿瘤抗原), 诸如但不限于碳酸酐酶IX (CAIX)、5T4、CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD38、CD47、CS1、CD138、Lewis-Y、L1-CAM、MUC16、ROR-1、IL13R α 2、gp100、前列腺干细胞抗原 (PSCA)、前列腺特异性膜抗原 (PSMA)、B细胞成熟抗原 (BCMA)、第16型人乳头状瘤病毒E6 (HPV-16E6)、CD171、叶酸受体 α (FR- α)、GD2、人表皮生长因子受体2 (HER2)、间皮素、EGFRvIII、成纤维细胞激活蛋白 (FAP)、癌胚抗原癌胚抗原 (CEA) 和血管内皮生长因子受体2 (VEGF-R2) 以及本领域中众所周知的其他肿瘤抗原的CAR T细胞。其他说明性肿瘤抗原包括但不限于MART-1/Melan-A、gp100、二肽基肽酶IV (DPPIV)、腺苷脱氨酶结合蛋白 (ADAbp)、亲环蛋白b、结肠直肠相关抗原 (CRC) -0017-1A/GA733、癌胚抗原 (CEA) 及其免疫原性表位CAP-1和CAP-2、etv6、aml1、前列腺特异性抗原 (PSA) 及其免疫原性表位PSA-1、PSA-2和PSA-3、T细胞受体/CD3- ζ 链、MAGE家族肿瘤抗原 (例如MAGE-A1、MAGE-A2、MAGE-A3、MAGE-A4、MAGE-A5、MAGE-A6、MAGE-A7、MAGE-A8、MAGE-A9、MAGE-A10、MAGE-A11、MAGE-A12、MAGE-Xp2 (MAGE-B2)、MAGE-Xp3 (MAGE-B3)、MAGE-Xp4 (MAGE-B4)、MAGE-C1、MAGE-C2、MAGE-C3、MAGE-C4、MAGE-C5)、GAGE家族肿瘤抗原 (例如GAGE-1、GAGE-2、GAGE-3、GAGE-4、GAGE-5、GAGE-6、GAGE-7、GAGE-8、GAGE-9)、BAGE、RAGE、LAGE-1、NAG、GnT-V、MUM-1、CDK4、酪氨酸酶、p53、MUC家族、HER2/neu、p21ras、RCAS1、 α -胎儿球蛋白、E-钙粘蛋白、 α -连锁蛋白、 β -连锁蛋白和 γ -连锁蛋白、p120ctn、gp100 Pmel117、PRAME、NY-ESO-1、cdc27、腺瘤性结肠息肉病蛋白 (APC)、胞衬蛋白、连接蛋白37、Ig独特型、p15、gp75、GM2和GD2神经节苷脂、病毒产物诸如人乳头状瘤病毒蛋白、Smad家族肿瘤抗原、lmp-1、NA、EBV编码的核抗原 (EBNA) -1、脑糖原磷酸化酶、SSX-1、SSX-2 (HOM-MEL-40)、SSX-1、SSX-4、SSX-5、SCP-1CT-7、c-erbB-2、CD19、CD37、CD56、CD70、CD74、CD138、AGS16、MUC1、GPNMB、Ep-CAM、PD-L1和PD-L2。

[0592] 说明性CAR T细胞疗法包括但不限于JCAR014 (Juno Therapeutics)、JCAR015 (Juno Therapeutics)、JCAR017 (Juno Therapeutics)、JCAR018 (Juno Therapeutics)、JCAR020 (Juno Therapeutics)、JCAR023 (Juno Therapeutics)、JCAR024 (Juno Therapeutics)、CTL019 (Novartis)、KTE-C19 (Kite Pharma)、BPX-401 (Bellicum Pharmaceuticals)、BPX-501 (Bellicum Pharmaceuticals)、BPX-601 (Bellicum Pharmaceuticals)、bb2121 (Bluebird Bio)、CD-19睡美人细胞 (Ziopharm Oncology)、UCART19 (Cellestis)、UCART123 (Cellestis)、UCART38 (Cellestis)、UCARTCS1 (Cellestis)、0XB-302 (Oxford BioMedica)、MB-101 (Mustang Bio) 和由Innovative Cellular Therapeutics开发的CAR T细胞。

[0593] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物与一种或多种多发性硬化 (MS) 治疗剂组合用于治疗MS的方法中,所述MS治疗剂包括但不限于3-干扰素、醋酸格拉替雷、T-干扰素、IFN- β -2 (美国专利公布号2002/0025304)、螺旋锩 (例如N-(3-二甲基氨基丙基)-2-氮杂-8,8-二甲基-8-锩螺[4:5]癸烷、N-(3-二甲基氨基丙基)-2-氮杂-8,8-二乙基-8-锩螺[4:5]癸烷、N-(3-二甲基氨基丙基)-2-氮杂-8,8-二丙基-8-锩螺[4:5]癸烷和N-(3-二甲基氨基丙基)-2-氮杂-8,8-二丁基-8-锩螺[4:5]癸烷)、维生素D类似物 (例如1,25(OH)2D3 (参见例如美国专利号5,716,946))、前列腺素 (例如拉坦前列素 (latanoprost)、溴莫尼定 (brimonidine)、PGE1、PGE2和PGE3,参见例如美国专利公布号2002/0004525)、四环素和衍生物 (例如米诺环素 (minocycline) 和多西环素 (doxycycline),参见例如美国专利公布号20020022608)、VLA-4结合抗体 (参见例如美国专利公布号2009/0202527)、促肾上腺皮质激素、皮质类固醇、强的松 (prednisone)、甲基强的松 (methylprednisone)、2-氯脱氧腺苷、米托蒽醌、柳氮磺胺吡啶 (sulphasalazine)、氨甲蝶呤、硫唑嘌呤、环磷酰胺、环孢菌素、富马酸盐、抗CD20抗体 (例如利妥昔单抗 (rituximab)) 和盐酸泰札尼啶 (tizanidine hydrochloride)。

[0594] 在一些实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物与治疗MS的一种或多种症状或副作用的一种或多种治疗剂组合使用。此类剂包括但不限于金刚胺、巴氯芬 (baclofen)、罂粟碱 (papaverine)、美克洛嗪 (meclizine)、羟嗪、磺胺甲恶唑 (sulfamethoxazole)、环丙沙星 (ciprofloxacin)、多库酯 (docusate)、匹莫林 (pemoline)、丹曲林 (dantrolene)、去氨加压素 (desmopressin)、地塞米松 (dexamethasone)、托特罗定 (tolterodine)、苯妥英 (phenytoin)、奥昔布宁 (oxybutynin)、比沙可啶 (bisacodyl)、文拉法辛 (venlafaxine)、阿米替林 (amitriptyline)、六亚甲基四胺 (methenamine)、氯硝西洋 (clonazepam)、异烟肼 (isoniazid)、伐地那非 (vardenafil)、呋喃妥英 (nitrofurantoin)、车前子亲水胶浆 (psyllium hydrophilic mucilloid)、前列地尔 (alprostadil)、加巴喷丁 (gabapentin)、去甲替林 (nortriptyline)、帕罗西汀 (paroxetine)、溴丙胺太林 (propantheline bromide)、莫达非尼 (modafinil)、氟西汀 (fluoxetine)、非那吡啶 (phenazopyridine)、甲基强的松龙 (methylprednisolone)、卡马西平 (carbamazepine)、丙咪嗪 (imipramine)、地西洋 (diazepam)、西地那非 (sildenafil)、安非他酮 (bupropion) 和舍曲林 (sertraline)。

[0595] 在一些实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物与本文所描述的一种或多种疾病修饰疗法 (DMT) (例如,表6的剂) 组合用于治疗多发性硬

化的方法中。在一些实施方案中,本发明提供了与使用本文所描述的一种或多种DMT(例如,下表6中列出的剂)而不使用一种或多种所公开的结合剂相比有所改善的治疗效果。在一个实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物与所述一种或多种DMT的组合产生了协同治疗效果。

[0596] 说明性疾病修饰疗法包括但不限于:

表 6		
通用名称	商标名称/公司	频率/递送途径/常用剂量
特立氟胺	AUBAGIO (GENZYME)	每天;口服丸剂;7 mg 或 14 mg.
干扰素 β -1a	AVONEX (BIOGEN IDEC)	每周一次;肌肉内(向肌肉中)注射;30 mcg
干扰素 β -1b	BETASERON (BAYER HEALTHCARE PHARMACEUTICALS, INC.)	每隔一天;皮下(皮肤下)注射;250 mcg.
醋酸格拉替雷	COPAXONE (TEVA NEUROSCIENCE)	每天;皮下(皮肤下)注射;20 mg (20,000 mcg)或者每周三次;皮下(皮肤下)注射;40 mg (40,000 mcg)
干扰素 β -1b	EXTAVIA (NOVARTIS PHARMACEUTICALS CORP.)	每隔一天;皮下(皮肤下)注射;250 mcg.
芬戈莫德	GILENYA (NOVARTIS PHARMACEUTICALS CORP.)	每天;口服胶囊;0.5 mg.
阿仑单抗(抗 CD52 单克隆抗体)	LEMTRADA (GENZYME)	静脉内输液连续五天,然后在一年后静脉内输液连续三天(12 mg)
米托蒽醌	NOVANTRONE (EMD SERONO)	一年四次在医疗机构中静脉内输液。终生累积剂量界限是 2-3 年内大约 8-12 个剂量(140 mg/m ²)。
聚乙二醇化干扰素 β -1a	PLEGRIDY (BIOGEN IDEC)	每 14 天;皮下(皮肤下)注射;125 mcg
干扰素 β -1a	REBIF (EMD SERONO, INC.)	每周三次;皮下(皮肤下)注射;44 mcg
富马酸二甲酯 (BG-12)	TECFIDERA (BIOGEN IDEC)	每天两次;口服胶囊;120 mg 持续一周,此后 240 mg
那他珠单抗(人源化单克隆抗体 VLA-4 拮抗剂)	TYSABRI (BIOGEN IDEC)	在注册的输液机构中每四周静脉内输液一次;300 mg
开发中的 DMT		

[0597]

表 6

通用名称	商标名称/公司	频率/递送途径/常用剂量
阿米洛利(靶向酸敏感离子通道 1 上皮钠通道 Na ⁺ /H ⁺ 交换剂)	PAR PHARMACEUTICAL , PERRIGO COMPANY, SIGMAPHARM LABORATORIES	口服
ATX-MS-1467 (使 II 类主要组织相容性复合体 T 细胞应答靶向髓鞘碱性蛋白)	APITOPE / MERCK SERONO	皮内皮下
BAF312 (靶向鞘氨醇 1-磷酸盐(S1P)受体亚型 S1P1 和 S1P5 B 细胞分布 T 细胞分布)	NOVARTIS PHARMA	口服
BGC20-0134 (靶向促炎性和抗炎性细胞因子)	BTG PLC	口服
BIIB033 (靶向 LINGO-1 (“含有富亮氨酸重复序列和免疫球蛋白样结构域的 Nogo 受体相互作用蛋白”))	BIOGEN	第 I 期和第 II 期试验使用静脉内输液, 第 I 期试验使用皮下注射
克拉屈滨(靶向 CD4 ⁺ T 细胞 DNA 合成和修复 E-选择素细胞内粘附分子 1 促炎性细胞因子白介素 2 和白介素 2R 促炎性细胞因子白介素 8 和 RANTES 细胞因子分泌单核细胞和淋巴细胞移动)	MERCK SERONO	口服

[0598]

表 6

通用名称	商标名称/公司	频率/递送途径/常用剂量
环磷酸胺(靶向 T 细胞, 特别是 CD4+辅助 T 细胞 B 细胞)	BAXTER HEALTHCARE CORPORATION	口服, 每个月一次静脉内冲击
达克珠单抗(靶向 T 细胞的 CD25 免疫调节剂的人源化单克隆抗体)	BIOGEN IDEC/ABBVIE BIOTHERAPEUTICS	计划每个月一次肌肉内注射
达氟吡啶(靶向电压门控钾通道退化蛋白/含有亚单位 Cav β 3 的上皮钠通道 L 型钙通道)	ACORDA THERAPEUTICS / BIOGEN IDEC	每 12 小时一片(延长释放), 每天两次 10 mg
屈大麻酚(靶向大麻素受体 CB1 大麻素受体 CB2)	ABBVIE INC.	口服
非拉司特(靶向 α 4 β 1 整合素)	GLAXOSMITHKLINE	口服
GNbAC1MSRV-Env (靶向 MS 相关逆转录病毒的包膜蛋白)	GENEURO SA / SERVIER	静脉内输液
艾地苯醌(靶向反应性氧物质)	SANTHERA PHARMACEUTICALS	PPMS 的临床试验中的口服剂量是每天 2250 mg (750 mg 剂量, 每天三次)
Imilecleucel-T (靶向髓磷脂特异性自身反应性 T 细胞)	OPEXA THERAPEUTICS / MERCK SERONO	根据得自制造商的信息, 每年皮下给药 5 次
拉喹莫德	TEVA	预计每天服用 0.6 mg 或 1.2 mg 口服片剂
马赛替尼(靶向 KIT (干细胞因子, 也称为 c-KIT)受体以及选择其他酪氨酸激酶肥大细胞)	AB SCIENCE	口服

[0599]

表 6

通用名称	商标名称/公司	频率/递送途径/常用剂量
MEDI-551 (靶向 CD19, 即 B 细胞特异性抗原, 它是 B 细胞受体复合物的的一部分并且功能在于决定 B 细胞激活的阈值; B 细胞; 浆母细胞; 表达 CD19 (但不表达 CD20) 并且分泌大量抗体的 B 细胞; 浆母细胞的耗竭可用于涉及病原性自身抗体的自身免疫性疾病)	MEDIMMUNE	静脉内皮下
米诺环素(靶向 T 细胞、小胶质细胞、白细胞移动基质金属蛋白酶)	各不相同	可作为微粒填充胶囊和口服悬浮液口服
MIS416 (靶向先天免疫系统, 先天免疫系统的病原体相关分子模式识别受体、先天免疫系统的骨髓细胞, 可能能够重建 SPMS 中发生的失调的免疫系统活性)	INNATE IMMUNOTHERAPEUTICS	静脉内
霉酚酸酯(靶向嘌呤合成)	由 GENENTECH 制造	口服
纳曲酮(靶向阿片受体 Toll 样受体 4)	各不相同	以低剂量(每天 3 至 4.5 mg)呈口服形式“低剂量纳曲酮”(或“LDN”)给药

[0600]

[0601]

表 6		
通用名称	商标名称/公司	频率/递送途径/常用剂量
奥瑞珠单抗和奥法木单抗(靶向 CD20 B 细胞阻抑的人源化单克隆抗体)	ROCHE / GSK	计划静脉内输液
ONO-4641 (靶向鞘氨醇 1-磷酸盐受体)	ONO PHARMACEUTICAL CO.	口服
苯妥英(靶向钠通道)	PFIZER	静脉内肌肉内(不太受欢迎的选项)口服
芬奈莫德 (Ponesimod)	ACTELION	有待确定
雷特格韦(靶向逆转录病毒整合酶疱疹病毒 DNA 包封末端酶)	MERCK	根据得自制造商的信息, 每天两次口服 400 mg 片剂
RHB-104	REDHILL BIOPHARMA LIMITED	95 mg 克拉霉素, 45 mg 利福布丁和 10 mg 氯法齐明
利鲁唑(靶向谷氨酸能神经传递谷氨酸摄取和释放电压门控钠通道蛋白激酶 C)	COVIS PHARMA / SANOFI	口服

[0602] 在一些实施方案中,本发明涉及利用输血的组合疗法。举例来说,本发明的组合物可以作为输血的补充。在一些实施方案中,本发明涉及利用铁补充剂的组合疗法。

[0603] 在一些实施方案中,本发明涉及利用一种或多种基于EPO的剂的组合疗法。举例来说,本发明的组合物可以用作其他基于EPO的剂的佐剂。在一些实施方案中,本发明的组合物用作其他基于EPO的剂的维持疗法。其他基于EPO的剂包括以下:依泊汀 α ,包括但不限于DARBEPOETIN (ARANESP)、EPOCEPT (LUPIN PHARMA)、NANOKINE (NANOGEN PHARMACEUTICAL)、EPOFIT (INTASPHARMA)、EPOGEN (AMGEN)、EPOGIN、EPREX (JANSSEN-CILAG)、BINOCRIT7 (SANDOZ)、PROCRIT;依泊汀 β ,包括但不限于NEORECORMON (HOFFMANN-LA ROCHE)、RECORMON、单甲氧基聚乙二醇-依泊汀 β (MIRCERA, ROCHE);依泊汀 δ ,包括但不限于DYNEPO (红细胞生成刺激蛋白, SHIRE PLC);依泊汀 ω ,包括但不限于EPOMAX;依泊汀 ζ ,包括但不限于SILAPO (STADA) 和RETACRIT (HOSPIRA);以及其他EPO,包括但不限于EPOCEPT (LUPIN PHARMACEUTICALS)、EPOTRUST (PANACEA BIOTEC LTD)、ERYPRO SAFE (BIOCON LTD.)、REPOITIN (SERUM INSTITUTE OF INDIA LIMITED)、VINTOR (EMCURE PHARMACEUTICALS)、EPOFIT (INTAS PHARMA)、ERYKINE (INTAS BIOPHARMACEUTICA)、WEPOX (WOCKHARDT BIOTECH)、ESPOGEN (LG LIFE SCIENCES)、RELIPDIETIN (RELIANCE LIFE SCIENCES)、SHANPOIETIN (SHANTHA BIOTECHNICS LTD)、ZYROP (CADILA HEALTHCARE LTD.)、EPIAO

(RHUEPO) (SHENYANG SUNSHINE PHARMACEUTICAL CO.LTD)、CINNAPOIETIN(CINNAGEN)。

[0604] 在一些实施方案中,本发明涉及利用一种或多种免疫调节剂,例如但不限于调节免疫检查点的剂的组合疗法。在各个实施方案中,所述免疫调节剂靶向PD-1、PD-L1和PD-L2中的一者或多者。在各个实施方案中,所述免疫调节剂是PD-1抑制剂。在各个实施方案中,所述免疫调节剂是对PD-1、PD-L1和PD-L2中的一者或多者具有特异性的抗体。举例来说,在一些实施方案中,所述免疫调节剂是抗体,诸如但不限于,纳武单抗(ONO-4538/BMS-936558,MDX1106,OPDIVO,BRISTOL MYERS SQUIBB)、派姆单抗(KEYTRUDA,MERCK)、皮地利珠单抗(CT-011,CURE TECH)、MK-3475(MERCK)、BMS 936559(BRISTOL MYERS SQUIBB)、MPDL3280A(ROCHE)。在一些实施方案中,所述免疫调节剂靶向CD137或CD137L中的一者或多者。在各个实施方案中,所述免疫调节剂是对CD137或CD137L中的一者或多者具有特异性的抗体。举例来说,在一些实施方案中,所述免疫调节剂是抗体,诸如但不限于乌瑞鲁单抗(urelumab)(又称为BMS-663513和抗4-1BB抗体)。在一些实施方案中,将本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物与乌瑞鲁单抗(任选地与纳武单抗、利利单抗(lirilumab)和乌瑞鲁单抗中的一者或多者)组合以治疗实体肿瘤和/或B细胞非霍奇金氏淋巴瘤和/或头颈癌和/或多发性骨髓瘤。在一些实施方案中,所述免疫调节剂是靶向以下一者或多者的剂:CTLA-4、AP2M1、CD80、CD86、SHP-2和PPP2R5A。在各个实施方案中,所述免疫调节剂是对以下一者或多者具有特异性的抗体:CTLA-4、AP2M1、CD80、CD86、SHP-2和PPP2R5A。举例来说,在一些实施方案中,所述免疫调节剂是抗体,诸如但不限于伊匹单抗(ipilimumab)(MDX-010,MDX-101,Yervoy,BMS)和/或曲美目单抗(tremelimumab)(Pfizer)。在一些实施方案中,将本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物与伊匹单抗(任选地与巴维昔单抗(bavituximab))组合以治疗黑素瘤、前列腺癌和肺癌中的一者或多者。在各个实施方案中,所述免疫调节剂靶向CD20。在各个实施方案中,所述免疫调节剂是对CD20具有特异性的抗体。举例来说,在一些实施方案中,所述免疫调节剂是抗体,诸如但不限于,奥法木单抗(GENMAB)、奥滨尤妥珠单抗(obinutuzumab)(GAZYVA)、AME-133v(APPLIED MOLECULAREVOLUTION)、奥瑞珠单抗(GENENTECH)、TRU-015(TRUBION/EMERGENT)、维妥珠单抗(veltuzumab)(IMMU-106)。

[0605] 在一些实施方案中,本发明涉及利用WO 2013/10779、WO 2015/007536、WO 2015/007520、WO 2015/007542和WO 2015/007903中所描述的一种或多种嵌合剂的组合疗法,所述文献的全部内容特此以引用的方式整体并入。

[0606] 在一些实施方案中,本文所描述的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物包括经过修饰的衍生物,即通过将任何类型的分子共价连接至该组合物以使得共价连接不会妨碍该组合物的活性。举例来说但不限于,衍生物包括通过特别是糖基化、脂化、乙酰化、聚乙二醇化、磷酸化、酰胺化、利用已知的保护基团/阻断基团衍生化、蛋白水解裂解、连接至细胞配体或其他蛋白质等进行修饰的组合物。可以利用已知技术,包括但不限于特异性化学裂解、乙酰化、甲酰化、衣霉素的代谢合成等进行众多化学修饰中的任一种。

[0607] 在其他实施方案中,本文所描述的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物还包含细胞毒性剂,在说明性实施方案中,所述细胞毒性剂包含毒素、化疗剂、放射性同位素以及引起细胞凋亡或细胞死亡的剂。此类剂可以与本文所描述的组合物缀合。

[0608] 因此,本文所描述的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物可以经历翻译后修饰以添加效应子部分,诸如化学接头;可检测部分,诸如荧光染料、酶、底物、生物发光材料、放射性材料和化学发光部分;或功能性部分,诸如链霉素、抗生物素蛋白、生物素、细胞毒素、细胞毒性剂和放射性材料。

[0609] 说明性细胞毒性剂包括但不限于甲氨蝶呤、氨基蝶呤、6-巯基嘌呤、6-硫鸟嘌呤、阿糖胞苷、5-氟尿嘧啶、达卡巴嗪;烷化剂,诸如氮芥、噻替派、苯丁酸氮芥、美法仑、卡莫司汀(BSNU)、丝裂霉素C、洛莫司汀(CCNU)、1-甲基亚硝基脲、环磷酰胺、氮芥、白消安、二溴甘露醇、链佐星、丝裂霉素C、顺-二氯二胺铂(II)(DDP)、顺铂和卡铂(伯尔定);蒽环霉素,包括柔红霉素(先前的道诺霉素)、多柔比星(阿霉素)、地托比星、卡米诺霉素、伊达比星、表柔比星、米托蒽醌和比生群;抗生素,包括放线菌素D(dactinomycin/actinomycin D)、博来霉素、刺孢霉素、光辉霉素和安曲霉素(AMC);以及抗有丝分裂剂,诸如长春生物碱类(vinca alkaloid)、长春新碱(vincristine)和长春花碱(vinblastine)。其他细胞毒性剂包括太平洋紫杉醇(紫杉醇)、蓖麻毒素、假单胞菌外毒素、吉西他滨、细胞松弛素B、短杆菌肽D、溴乙锭、依米丁(emetine)、依托泊苷、替尼泊苷、秋水仙素、二羟基蒽二酮、1-脱氢睾酮、糖皮质激素、普鲁卡因、丁卡因、利多卡因、普萘洛尔、嘌呤霉素、丙卡巴肼、羟基脲、天冬酰胺酶、皮质类固醇、米托坦(0,P'-(DDD))、干扰素,以及这些细胞毒性剂的混合物。

[0610] 其他细胞毒性剂包括但不限于化疗剂,诸如卡铂、顺铂、太平洋紫杉醇、吉西他滨、刺孢霉素、多柔比星、5-氟尿嘧啶、丝裂霉素C、放线菌素D、环磷酰胺、长春新碱、博来霉素、VEGF拮抗剂、EGFR拮抗剂、铂、紫杉醇、伊立替康、5-氟尿嘧啶、吉西他滨、亚叶酸、类固醇、环磷酰胺、美法仑、长春生物碱类(例如长春碱、长春新碱、长春地辛和长春瑞滨)、莫司汀类、酪氨酸激酶抑制剂、放射疗法、性激素拮抗剂、选择性雄激素受体调节剂、选择性雌激素受体调节剂、PDGF拮抗剂、TNF拮抗剂、IL-1拮抗剂、白介素(例如IL-12或IL-2)、IL-12R拮抗剂、毒素缀合的单克隆抗体、肿瘤抗原特异性单克隆抗体、爱必妥(Erbix)、阿瓦斯丁(Avastin)、帕妥珠单抗(Pertuzumab)、抗CD20抗体、美罗华(Rituxan)、奥瑞珠单抗、奥法木单抗、DXL625、HERCEPTIN®或它们的任何组合。来自植物和细菌的有毒酶,诸如蓖麻毒素、白喉毒素和假单胞菌毒素可以与这些治疗剂(例如抗体)缀合以产生细胞类型特异性杀伤试剂(Youle等人,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA 77:5483(1980);Gilliland等人,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA 77:4539(1980);Krolick等人,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA 77:5419(1980))。

[0611] 其他细胞毒性剂包括如Goldenberg在美国专利号6,653,104中所描述的细胞毒性核糖核酸酶。本发明的实施方案还涉及放射免疫缀合物,其中在使用或不使用复合物形成剂的情况下,发射 α 或 β 粒子的放射性核种稳定偶合至嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物。此类放射性核素包括 β -发射体,诸如磷-32、钷-47、铜-67、镓-67、钇-88、钇-90、碘-125、碘-131、钷-153、镱-177、铈-186或铈-188;以及 α 发射体,诸如砒-211、铅-212、铋-212、铋-213或钋-225。

[0612] 说明性可检测部分还包括但不限于辣根过氧化物酶、乙酰胆碱酯酶、碱性磷酸酶、 β -半乳糖苷酶和荧光素酶。其他说明性荧光材料包括但不限于罗丹明、荧光素、异硫氰酸荧光素、伞形酮、二氯三嗪基胺、藻红蛋白和丹磺酰氯。其他说明性化学发光部分包括但不限于鲁米诺。其他说明性生物发光材料包括但不限于荧光素和水母发光蛋白。其他说明性放

射性材料包括但不限于碘-125、碳-14、硫-35、氚和磷-32。

[0613] 治疗方法

[0614] 本文所描述的方法和组合物可应用于治疗各种疾病和病症,包括但不限于癌症、感染、免疫病症、贫血、自身免疫性疾病、心血管疾病、创伤愈合、局部缺血相关疾病、神经退行性疾病、代谢性疾病和许多其他疾病和病症。

[0615] 另外,任何本发明的剂都可以用于治疗各种疾病和病症,或制造用于治疗各种疾病和病症的药物,所述疾病和病症包括但不限于癌症、感染、免疫病症、炎症性疾病或疾患,以及自身免疫性疾病。

[0616] 在一些实施方案中,本发明涉及对以下一种或多种疾病或患有以下一种或多种疾病的患者的治疗:慢性肉芽肿病、骨硬化病、特发性肺纤维化、弗里德希共济失调(Friedreich's ataxia)、特应性皮炎、恰加斯病(Chagas disease)、癌症、心力衰竭、自身免疫性疾病、镰状细胞病、地中海贫血、失血、输血反应、糖尿病、维生素B12缺乏症、胶原血管病、舒瓦克曼综合征(Shwachman syndrome)、血小板减少性紫癜、乳糜泻、内分泌缺乏状态诸如甲状腺功能减退或爱迪生氏病(Addison's disease)、自身免疫性疾病如克罗恩氏病(Crohn's Disease)、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎或青少年类风湿性关节炎、溃疡性结肠炎免疫病症诸如嗜酸性筋膜炎、低免疫球蛋白血症或胸腺瘤/胸腺癌、移植物抗宿主病、白血病前期、非血液综合征(例如唐氏综合征(Down's)、杜波维茨综合征(Dubowitz)、塞克尔综合征(Seckel)、费尔蒂综合征(Felty syndrome)、溶血性尿毒综合征、骨髓增生异常综合征、夜间阵发性血红蛋白尿症、骨髓纤维瘤、全血细胞减少症、纯红细胞再生障碍、舍亨二氏紫癜(Schoenlein-Henoch purpura)、疟疾、蛋白质饥饿、月经过多、系统性硬化、肝硬化、代谢减退状态和充血性心力衰竭。

[0617] 在一些实施方案中,本发明涉及一种用于治疗癌症的方法,所述方法包括i)向有需要的患者施用有效量的嵌合蛋白、嵌合蛋白复合物和/或基于Fc的嵌合蛋白复合物;ii)向有需要的患者施用有效量的编码嵌合蛋白、嵌合蛋白复合物和/或基于Fc的嵌合蛋白复合物的重组核酸;或iii)向有需要的患者施用有效量的包含编码嵌合蛋白、嵌合蛋白复合物和/或基于Fc的嵌合蛋白复合物的重组核酸的宿主细胞。

[0618] 在一些实施方案中,本发明涉及对以下一种或多种疾病或患有以下一种或多种疾病的患者的治疗:慢性肉芽肿病、骨硬化病、特发性肺纤维化、弗里德希共济失调、特应性皮炎、恰加斯病、分枝杆菌感染、癌症、硬皮病、肝炎、丙型肝炎、败血性休克和类风湿性关节炎。

[0619] 在一些实施方案中,本发明涉及治疗癌症或患有癌症的患者。如本文所使用,癌症是指可能干扰身体器官和系统的正常功能的任何不受控制的细胞生长,并且包括原发性和转移性肿瘤两种。原发性肿瘤或癌症从其原始位置迁移并且种在重要器官可以通过受影响器官的功能减退而最终导致受试者死亡。转移是由于癌细胞从原发性肿瘤播散至身体其他部分而在远离原发性肿瘤位置出现的一个癌细胞或一组癌细胞。转移最终可能导致受试者死亡。举例来说,癌症可以包括良性和恶性癌症、息肉、增生以及休眠肿瘤或微转移。

[0620] 可治疗的说明性癌症包括但不限于癌瘤,例如各种亚型,包括例如腺癌、基底细胞癌、鳞状细胞癌和移行细胞癌)、肉瘤(包括例如骨和软组织)、白血病(包括例如急性骨髓性、急性成淋巴细胞性、慢性骨髓性、慢性淋巴细胞性和毛细胞)、淋巴瘤和骨髓瘤(包括例

如霍奇金氏和非霍奇金氏淋巴瘤、轻链、非分泌性、MGUS和浆细胞瘤)和中枢神经系统癌症(包括例如脑(例如神经胶质瘤(例如星形细胞瘤、寡枝神经胶质瘤和室管膜瘤)、脑膜瘤、垂体腺瘤和神经瘤和脊髓肿瘤(例如脑膜瘤和纤维神经瘤)。

[0621] 可以治疗的说明性癌症包括但不限于:基底细胞癌;胆道癌;膀胱癌;骨癌;脑和中枢神经系统癌症;乳腺癌;腹膜癌;宫颈癌;绒毛膜癌;结肠和直肠癌;结缔组织癌;消化系统癌症;子宫内膜癌;食道癌;眼癌;头颈癌;胃癌(包括胃肠癌);成胶质细胞瘤;肝癌;肝细胞瘤;上皮内赘瘤;肾脏癌或肾癌;喉癌;白血病;肝癌;肺癌(例如,小细胞肺癌、非小细胞肺癌、肺腺癌和肺鳞状细胞癌);黑素瘤;骨髓瘤;成神经细胞瘤;口腔癌(唇、舌、口和咽);卵巢癌;胰腺癌;前列腺癌;成视网膜细胞瘤;横纹肌肉瘤;直肠癌;呼吸系统癌症;唾液腺癌;肉瘤(例如卡波西肉瘤);皮肤癌;鳞状细胞癌;胃癌;睾丸癌;甲状腺癌;子宫或子宫内膜癌;泌尿系统癌症;外阴癌;淋巴瘤,包括霍奇金氏淋巴瘤和非霍奇金氏淋巴瘤,以及B细胞淋巴瘤(包括低级/滤泡性非霍奇金氏淋巴瘤(NHL);小淋巴细胞性(SL)NHL;中级/滤泡性NHL;中级弥漫性NHL;高级成免疫细胞性NHL;高级成淋巴细胞性NHL;高级小非核裂细胞NHL;巨大肿块性NHL;套细胞淋巴瘤;AIDS相关淋巴瘤;和瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症;慢性淋巴细胞性白血病(CLL);急性成淋巴细胞性白血病(ALL);毛细胞性白血病;慢性成髓细胞性白血病;以及其他癌瘤和肉瘤;和移植后淋巴组织增生性病症(PTLD),以及与斑痣性错构瘤相关的异常血管增生;水肿(例如与脑肿瘤相关的水肿);和梅格斯氏综合征。在一个实施方案中,本发明涉及治疗白血病包括毛细胞白血病。在另一个实施方案中,本发明涉及治疗黑素瘤包括恶性黑素瘤。在另一个实施方案中,本发明涉及治疗卡波西肉瘤包括AIDS相关性卡波西肉瘤。

[0622] 在一些实施方案中,本发明涉及对微生物感染和/或慢性感染或患有微生物感染和/或慢性感染的患者的治疗。说明性感染包括但不限于恰加斯病、HIV/AIDS、结核病、骨髓炎、乙型肝炎、丙型肝炎、爱波斯坦-巴尔病毒(Epstein-Barr virus)或细小病毒、T细胞白血病病毒、细菌过度生长综合征、真菌或寄生虫感染。

[0623] 在一些实施方案中,本发明涉及治疗肝炎。可以治疗的说明性肝炎包括但不限于甲型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、丁型肝炎、戊型肝炎、自身免疫性肝炎、酒精性肝炎、急性肝炎和慢性肝炎。

[0624] 在说明性实施方案中,本发明涉及治疗慢性丙型肝炎。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物可用于治疗感染任一种丙型肝炎基因型的患者,所述基因型包括基因型1(例如1a、1b)、基因型2(例如2a、2b、2c和2d)、基因型3(例如3a、3b、3c、3d、3e和3f)、基因型4(例如4a、4b、4c、4d、4e、4f、4g、4h、4i和4j)、基因型5a和基因型6a。

[0625] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物可用于治疗对标准护理抗病毒疗法反应不佳或无反应的患者或者另外难以用标准护理丙型肝炎疗法治疗的患者。在一个实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物可用于治疗对伴有或不伴有利巴韦林的IFN- α 疗法(例如IFN- α 2a或IFN- α 2b或聚乙二醇化IFN- α)反应缓慢或无反应的患者。在一个实施方案中,所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物可用于治疗对聚乙二醇化干扰素和利巴韦林的组合疗法反应缓慢或无反应的患者。在一个实施方案中,本发明涉及对感染丙型

肝炎基因型1或任何其他基因型但对先前IFN- α 疗法无反应的患者的治疗。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物可用于治疗具有高基线病毒载量(例如,大于800,000IU/mL)的患者。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物可用于治疗患有严重肝损伤的患者,包括那些患有晚期肝纤维化和/或肝硬化的患者。

[0626] 在一些实施方案中,本发明涉及治疗未接受过抗病毒疗法的患者。在其他实施方案中,本发明涉及治疗对先前抗病毒疗法无反应的患者。在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物可用于治疗复发患者。

[0627] 在一些实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物可有效治疗包括白人、非裔美国人、西班牙裔和亚洲人在内的所有种族的肝炎感染。在一个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物在治疗对伴有或不伴有利巴韦林的IFN- α 疗法反应不佳的非裔美国人时可能特别有效。

[0628] 在各个实施方案中,本发明的靶向嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物与例如非靶向IFN α 1或未经修饰的野生型IFN α 1或经修饰的IFN α 1(例如聚乙二醇化IFN α 1)相比提供提高的安全性。在说明性实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物的施用与最小副作用相关,所述副作用诸如有与使用非靶向IFN α 1或未经修饰的野生型IFN α 或经修饰的IFN α 相关的那些副作用(例如流感样症状、肌痛、白细胞减少、血小板减少、中性粒细胞减少、抑郁和体重减轻)。

[0629] 在一些实施方案中,本发明的靶向嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物与例如非靶向IFN α 1或未经修饰的野生型IFN α 1或经修饰的IFN α 1(例如聚乙二醇化IFN α 1)相比显示出提高的治疗活性。在一些实施方案中,本发明的靶向嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物与例如非靶向IFN α 1或未经修饰的野生型IFN α 1或经修饰的IFN α 1(例如聚乙二醇化IFN α 1)相比显示出改善的药代动力学特征(例如更长的血清半衰期和稳定性)。

[0630] 不希望受理论束缚,据信由于此类有利的安全性和药代动力学和治疗特征,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物可用于以高剂量和/或长时间治疗患者。举例来说,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物可以高剂量用于针对慢性丙型肝炎感染的初始诱导疗法。在另一个实例中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物可用于长期维持疗法以防止疾病复发。

[0631] 在各个实施方案中,使用本发明的组合物来治疗或预防一种或多种炎症性疾病或疾患,诸如炎症、急性炎症、慢性炎症、呼吸道疾病、动脉粥样硬化、再狭窄、哮喘、过敏性鼻炎、特异性皮炎、脓毒性休克、类风湿性关节炎、炎症性肠病、炎症性盆腔病、疼痛、眼部炎症性疾病、乳糜泻、莱氏综合征(Leigh Syndrome)、甘油激酶缺乏症、家族性嗜酸性粒细胞增多症(FE)、常染色体隐性痉挛性共济失调、喉部炎症性疾病;结核病、慢性胆囊炎、支气管扩张、硅肺病和其他尘肺病。

[0632] 在各个实施方案中,使用本发明的组合物来治疗或预防一种或多种自身免疫性疾病或疾患,诸如多发性硬化、糖尿病、狼疮、乳糜泻、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、格林-巴利综合征(Guillain-Barre syndrome)、硬皮病、古德帕斯彻氏综合征(Goodpasture's

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

[0633] 在各个实施方案中,使用本发明的组合物来治疗、控制或预防心血管疾病,诸如影响心脏和血管的疾病或疾患,包括但不限于冠心病(CHD)、脑血管疾病(CVD)、主动脉瓣狭窄、周围性血管病、动脉粥样硬化、动脉硬化、心肌梗塞(心脏病发作)、脑血管疾病(中风)、短暂性脑缺血发作(TIA)、心绞痛(稳定的和不稳定的)、心房纤颤、心律不齐、血管疾病和/或充血性心力衰竭。

[0634] 在各个实施方案中,使用本发明的组合物来治疗或预防一种或多种代谢相关病症。在各个实施方案中,本发明可用于治疗、控制或预防糖尿病,包括1型糖尿病和2型糖尿病以及与肥胖相关的糖尿病。本发明的组合物和方法可用于治疗或预防糖尿病相关病症,包括但不限于糖尿病性肾病、高血糖症、糖耐量受损、胰岛素抗性、肥胖、脂质异常、血脂异常、高脂血症、高甘油三酯血症、高胆固醇血症、低HDL水平、高LDL水平、动脉粥样硬化及其后遗症、血管再狭窄、肠易激综合征、炎症性肠病(包括克罗恩氏病和溃疡性结肠炎)、其他炎症性疾患、胰腺炎、腹部肥胖、神经退化性疾病、视网膜病、赘生性疾患、脂肪细胞肿瘤、脂肪细胞癌(诸如脂肪肉瘤)、前列腺癌和其它癌症(包括胃癌、乳腺癌、膀胱癌和结肠癌)、血管生成、阿尔茨海默氏病、牛皮癣、高血压、代谢综合征(例如,人存在以下病症中的三种或更多种:腹部肥胖、高甘油三酯血症、低HDL胆固醇、高血压和高空腹血浆葡萄糖)、卵巢雄激素过多症(多囊卵巢综合征)和胰岛素抗性是一个组成部分的其他病症,诸如睡眠呼吸暂停。本发明的组合物和方法可用于治疗、控制或预防肥胖(包括遗传性或环境性)和肥胖相关的病症。本文的肥胖相关病症与肥胖相关、由肥胖引起或者是肥胖的结果。肥胖相关病症的实例包括肥胖、糖尿病、过量进食、暴饮暴食和贪食症、高血压、血浆胰岛素浓度升高和胰岛素抗性、血脂异常、高脂血症、子宫内膜癌、乳腺癌、前列腺癌、肾癌和结肠癌、骨关节炎、阻塞性睡眠呼吸暂停、胆结石、心脏病、心律异常和心律不齐、心肌梗塞、充血性心力衰竭、冠心病、猝死、中风、多囊卵巢病、颅咽管瘤、普拉德-威利综合征(Prader-Willi Syndrome)、弗勒利希氏综合征(Frohlich's syndrome)、GH缺乏型受试者、正常变异性身材矮小、特纳氏综合征(Turner's syndrome)和表现出代谢活性降低或静息时能量消耗量(占总不含脂肪物质的百分比)降低的其他病理学疾患,例如患有急性成淋巴细胞性白血病的儿童。肥胖相关病症的其他实例有代谢综合征、胰岛素抗性综合征、生殖激素异常、性功能障碍和生殖功能障碍(诸如生育能力受损、不育症、男性性腺功能减退和女性多毛症)、与母体肥胖相关的胎儿缺陷、胃肠动力障碍(诸如肥胖相关的胃食管回流)、呼吸障碍诸如肥胖性肺换气不足综合征(匹克威克综合征(Pickwickian syndrome))、呼吸急促、心血管病症、炎症(诸如全身性血管炎症)、动脉硬化、高胆固醇血症、下背部疼痛、胆囊疾病、高尿酸血症、痛风和肾癌,以及麻木风险增高。本发明的组合物和方法还可用于治疗阿尔茨海默氏病。

[0635] 在各个实施方案中,使用本发明的组合物来治疗或预防一种或多种呼吸道疾病,诸如特发性肺纤维化(IPF)、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、支气管扩张、过敏性鼻炎、鼻窦炎、肺血管收缩、炎症、过敏、呼吸受阻、呼吸窘迫综合征、囊性纤维化、肺高压、肺血管收缩、肺气肿、汉坦病毒肺综合征(Hantavirus pulmonary syndrome,HPS)、吕弗勒氏综合征(Loeffler's syndrome)、古德帕斯彻氏综合征(Goodpasture's syndrome)、胸膜炎、肺炎、肺水肿、肺纤维化、肉样瘤病、与呼吸道合胞病毒感染相关的并发症和其他呼吸道疾病。

[0636] 在一些实施方案中,本发明用于治疗或预防一种或多种神经退行性疾病。说明性神经变性疾病包括但不限于弗里德希共济失调、多发性硬化(包括但不限于良性多发性硬化;复发-缓解型多发性硬化(RRMS);继发性进行性多发性硬化(SPMS);进行性复发性多发性硬化症(PRMS);和原发性进行性多发性硬化(PPMS))、阿尔茨海默氏病(包括但不限于早期发作阿尔茨海默氏病、晚期发作阿尔茨海默氏病和家族性阿尔茨海默氏病(FAD)、帕金森氏病和帕金森症(包括但不限于特发性帕金森氏病、血管帕金森症、药物诱发的帕金森症、路易体痴呆、遗传性帕金森氏病、青少年帕金森氏病)、亨廷顿氏病、肌萎缩性侧索硬化(ALS,包括但不限于偶发性ALS、家族性ALS、西太平洋ALS、青少年ALS、西拉玛雅病(Hiramaya Disease))。

[0637] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物可用于治疗创伤,例如非愈合性创伤、溃疡、灼伤或冻伤、慢性或急性创伤、开放性或闭合性创伤、内伤或外伤(说明性外伤是穿透性和非穿透性创伤)。

[0638] 在各个实施方案中,本发明的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物可用于治疗局部缺血,作为非限制性实例,与急性冠状动脉综合征相关的局部缺血、急性肺损伤(ALI)、急性心肌梗塞(AMI)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、动脉阻塞性疾病、动脉硬化、关节软骨缺陷、无菌性全身性炎症、动脉粥样硬化性心血管疾病、自身免疫性疾病、骨折、骨折、脑水肿、脑灌注不足、伯格氏病(Buerger's disease)、灼伤、癌症、心血管疾病、软骨损伤、脑梗塞、脑缺血、脑中风、脑血管疾病、化学疗法诱导的神经病、慢性感染、慢性肠系膜缺血、跛行、充血性心力衰竭、结缔组织损伤、挫伤、冠状动脉病(CAD)、严重型肢体缺血(CLI)、克罗恩氏病、深静脉血栓形成、深部创伤、溃疡愈合延迟、创伤愈合延迟、糖尿病(I型和II型)、糖尿病性神经病变、糖尿病诱导的局部缺血、弥漫性血管内凝血(DIC)、栓塞性脑缺血、冻伤、移植物对抗宿主病、遗传性出血性毛细血管扩张缺血性血管病、高氧性损伤、缺氧、炎症、炎症性肠病、炎症性疾病、肌腱损伤、间歇性跛行、肠缺血、局部缺血、缺血性脑病、缺血性心脏病、缺血性末梢血管病、胎盘缺血、缺血性肾病、缺血性血管病、缺血性再灌注损伤、撕裂伤、左冠状动脉疾病、肢体缺血、下肢缺血、心肌梗塞、心肌缺血、器官缺血、骨关节炎、骨质疏松症、骨肉瘤、帕金森氏病、周围动脉病(PAD)、周围动脉病、周围缺血、周围神经病变、周围性血管病、癌前、肺水肿、肺栓塞、重塑障碍、肾缺血、视网膜缺血、视网膜病、败血症、皮肤溃疡、实体器官移植、脊髓损伤、中风、软骨下骨囊肿、血栓形成、血栓形成性脑缺血、组织缺血、短暂性缺血性发作(TIA)、外伤性脑损伤、溃疡性结肠炎、肾血管病、血管炎症性疾病、希佩尔-林道综合征(von Hippel-Lindau syndrome)或者组织或器官创伤。

[0639] 在各个实施方案中,本发明涉及治疗一种或多种贫血,包括由慢性肾病(例如由透析)和/或抗癌剂(例如化学疗法和/或HIV治疗(例如齐多夫定(Zidovudine)(INN)或叠氮胸苷(AZT))、炎症性肠病(例如克罗恩氏病和溃疡性结肠炎)引起的贫血、与炎症性疾病(例如

关节炎、狼疮、IBD)相关的贫血、与糖尿病、精神分裂症、脑型疟相关的贫血、再生障碍性贫血和由癌症治疗(例如化学疗法和/或放射)导致的脊髓发育不良和各种骨髓发育不良综合征病(例如镰状细胞性贫血、血红蛋白SC病、血红蛋白C病、 α 地中海贫血和 β 地中海贫血、早产后新生儿贫血和相应疾患)。

[0640] 在一些实施方案中,本发明涉及治疗贫血或患有贫血的患者,贫血即红细胞中发现的红细胞数目和/或血红蛋白量低于正常值的疾患。在各个实施方案中,贫血可以是急性的或慢性的。举例来说,本发明的贫血包括但不限于缺铁性贫血、肾性贫血、慢性疾病/炎症性贫血、恶性贫血(诸如大红细胞性胃液缺乏性贫血、青少年恶性贫血和先天性恶性贫血)、癌症相关性贫血、抗癌相关性贫血(例如化学疗法相关性贫血、放射疗法相关性贫血)、单纯性红血球发育不良、伴随过量胚细胞的难治性贫血、再生障碍性贫血、X连锁铁粒幼细胞性贫血、溶血性贫血、镰状细胞性贫血、由ESA产生受损引起的贫血、脊髓发育不良综合征、低色性贫血、小红细胞性贫血、铁粒幼细胞性贫血、自身免疫性溶血性贫血、库利氏贫血(Cooley's anemia)、地中海贫血、戴-布二氏贫血(Diamond Blackfan anemia)、范科尼氏贫血(Fanconi's anemia)和药物诱导的免疫性溶血性贫血。贫血可以导致严重的症状,包括缺氧、慢性疲劳、注意力不集中、皮肤苍白、低血压、眩晕和心力衰竭。

[0641] 在一些实施方案中,本发明涉及治疗由慢性肾衰竭引起的贫血。在一些实施方案中,本发明涉及治疗由使用一种或多种肾替代疗法,包括透析、血液透析、腹膜透析、血液过滤、血液透析过滤和肾移植引起的贫血。

[0642] 在一些实施方案中,本发明涉及治疗没有进行透析的慢性肾病患者的贫血。举例来说,本发明涉及处在第1阶段CKD、或第2阶段CKD、或第3阶段CKD、或第4阶段CKD、或第5阶段CKD的患者。在一些实施方案中,本发明的患者是第4阶段CKD或第5阶段CKD。在一些实施方案中,本发明的患者已经进行了肾脏移植。在一些实施方案中,本发明涉及治疗患有急性肾损伤(AKI)的患者的贫血。

[0643] 在一些实施方案中,贫血是由化学疗法诱导的。举例来说,化学疗法可以是任何骨髓抑制性化学疗法。在一些实施方案中,化学疗法是Revlimid、Thalomid、地塞米松、阿霉素(Adriamycin)和Doxil中的一种或多种。在一些实施方案中,化学疗法是一种或多种基于铂的药物,包括顺铂(例如PLATINOL)和卡铂(例如PARAPLATIN)。在一些实施方案中,化学疗法是本文所描述的化学治疗剂中的任一种。在一些实施方案中,化学疗法是Groopman等人J Natl Cancer Inst(1999)91(19):1616-1634中描述的任何剂,所述文献的内容以引用方式整体并入本文。在一些实施方案中,本发明的组合物和方法用于治疗晚期阶段癌症患者(例如第IV阶段或第III阶段或第II阶段癌症)的化学疗法相关性贫血。在一些实施方案中,本发明的组合物和方法用于治疗接受剂量密集性化学疗法或其他侵袭性化学疗法方案的癌症患者的化学疗法相关性贫血。

[0644] 在一些实施方案中,本发明涉及治疗患有一种或多种基于血液的癌症,诸如白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤的患者的贫血。此类癌症可以直接影响骨髓。此外,本发明涉及已经扩散至骨或骨髓的转移性癌症。在一些实施方案中,本发明涉及治疗进行放射疗法的患者的贫血。这种放射疗法可能损伤骨髓,从而降低其制造红细胞的能力。在其他实施方案中,本发明涉及治疗铁、维生素B12和叶酸中有一种或多种减少或缺乏的患者的贫血。在其他实施方案中,本发明涉及治疗失血过多(包括但不限于手术后或者由造成内部出血的肿

瘤导致)的患者的贫血。在其他实施方案中,本发明涉及治疗慢性病贫血患者的贫血。

[0645] 在一些实施方案中,本发明的方法和组合物刺激红细胞产生。在一些实施方案中,本发明的方法和组合物刺激骨髓中的定向红细胞祖细胞的分裂和分化。

[0646] 本发明的某些实施方案尤其可用于治疗癌症患者的化学疗法诱导的贫血。在一些实施方案中,本发明的方法和组合物允许在癌症患者结束化学疗法后继续施用所述嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物。在一些实施方案中,本发明的方法和组合物允许以相对于非癌症患者没有减少的剂量治疗癌症患者。在一些实施方案中,本发明的方法和组合物允许治疗正在接受化学疗法并且被认为可治愈的癌症患者。在各个实施方案中,所述癌症患者存在血栓史、近期手术、长期卧床休养或活动受限和用化学治疗剂进行治疗中的一项或多项。

[0647] 药盒

[0648] 本发明还提供了用于施用本文所描述的任何剂(例如具有或没有各种其他治疗剂的嵌合蛋白或嵌合蛋白复合物诸如基于Fc的嵌合蛋白复合物)的药盒。所述药盒是包括至少一种本文所描述的本发明药物组合物在内的材料或组分的组合体。因此,在一些实施方案中,所述药盒含有至少一种本文所描述的药物组合物。

[0649] 配置在药盒中的组分的确切特性取决于其预定目的。在一个实施方案中,所述药盒被配置用于治疗人受试者的目的。

[0650] 在所述药盒中可以包括使用说明书。使用说明书典型地包括有形表示,其描述了使用所述药盒的组分实现所期望的结果,诸如治疗癌症时将采用的技术。任选地,所述药盒还含有本领域技术人员容易了解的其他有用组分,诸如稀释剂、缓冲剂、药学上可接受的载体、注射器、导管、敷涂器、吸移工具或测量工具、包扎材料或其他有用的附件。

[0651] 装配在药盒中的材料和组分可以提供给从业人员,以保持其可操作性和效用的任何便利且适合的方式储存。举例来说,这些组分可以在室温、冷藏温度或冷冻温度下提供。这些组分典型地包含在合适的包装材料中。在各个实施方案中,包装材料是由众所周知的方法构造,优选地以提供无菌、无污染的环境。包装材料可以具有指示所述药盒和/或其组分的内含物和/或目的的外部标签。

[0652] 定义

[0653] 如本文所使用,“一个/一种(a/an)”或“所述(the)”可以意指一个或多于一个。

[0654] 除非特别说明或从上下文显而易见,否则如本文所使用,术语“或”被理解为包含性的并且涵盖“或”与“和”两者。

[0655] 此外,术语“约”当与引用的数值指示结合使用时意指所引用的数值指示加或减所述引用的数值指示的至多10%,例如在(加或减)所述值的10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%、0.05%或0.01%之内。举例来说,语言“约50”覆盖45至55的范围。

[0656] “有效量”当与医学用途结合使用时是有效提供目标疾病的发病率的可测量治疗、预防或降低的量。

[0657] 如本文所使用,如果活性和/或效应的读出在剂或刺激物存在下相对于不存在此类调节降低了显著量,诸如降低了至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约97%、至少

约98%或更多、多达并且包括至少约100%,那么某性质“降低”。如本领域普通技术人员所理解,在一些实施方案中,活性降低并且一些下游读出将降低但其他下游读出可以增加。

[0658] 相反地,如果活性和/或效应的读出在剂或刺激物存在下相对于不存在此类剂或刺激物增加了显著量,例如增加了至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约97%、至少约98%或更多、多达并且包括至少约100%或更多、至少约2倍、至少约3倍、至少约4倍、至少约5倍、至少约6倍、至少约7倍、至少约8倍、至少约9倍、至少约10倍、至少约50倍、至少约100倍,那么活性“增加”。

[0659] 如本文所提及,除非另外规定,否则全部组成百分比都以总组合物的重量计。如本文所使用,词语“包括”及其变化形式旨在是非限制性的,使得在列表中对项目的列举不应排除也可以用于这项技术的组合物和方法中的其他类似项目。类似地,术语“可以(can/may)”及其变化形式旨在是非限制性的,使得一个实施方案可以包含某些要素或特征的列举不排除本发明技术的不含有那些要素或特征的其他实施方案。

[0660] 尽管开放性的术语“包含”作为术语诸如包括、含有或具有的同义词在本文中用以描述和要求本发明,但本发明或其实施方案可以可选地使用替代性术语如“由……组成”或“基本上由……组成”加以描述。

[0661] 如本文所使用,词语“优选的”和“优选地”是指所述技术的在某些情况下提供某些益处的实施方案。然而,其他实施方案在相同或其他情况下也可以是优选的。此外,列举一个或多个优选实施方案不意指其他实施方案是无用的,并且不打算将其他实施方案从所述技术的范围中排除。

[0662] 用于实现治疗效果所需要的本文所描述的组合物量可以出于特定目的根据常规程序凭经验确定。一般来说,对于出于治疗目的而施用治疗剂而言,治疗剂是以药理学有效剂量给予。“药理学有效量”、“药理学有效剂量”、“治疗有效量”或“有效量”是指足以产生所期望的生理效应的量或能够实现所期望的结果、特别是用于治疗病症或疾病的量。如本文所使用,有效量将包括足以例如延迟病症或疾病的症状的发展、改变病症或疾病的症状的过程(例如,减缓疾病的症状的进展)、减少或消除病症或疾病的一种或多种症状或表现形式,以及逆转病症或疾病的症状的量。治疗益处还包括中断或减缓潜在疾病或病症的进展,无关于是否实现了改善。

[0663] 有效量、毒性和治疗功效可以通过标准药物程序在细胞培养物或实验动物中测定,例如测定LD₅₀(约50%群体的致死剂量)和ED₅₀(在约50%群体中具有治疗有效性的剂量)。剂量可以取决于所用剂型和所用施用途径而变化。毒性与治疗效果之间的剂量比率是治疗指数并且可以表示为比率LD₅₀/ED₅₀。在一些实施方案中,展现较大治疗指数的组合物和方法是优选的。治疗有效剂量最初可以由体外测定(包括例如细胞培养物测定)加以估算。此外,剂量可以在动物模型中配制以实现包括如在细胞培养物中或在适当动物模型中测定的IC₅₀的循环血浆浓度范围。所描述的组合物在血浆中的含量可以例如通过高效液相色谱法加以测量。任何特定剂量的效应都可以通过合适的生物测定来监测。剂量可以由医师确定并且根据需要调整以适应观察到的治疗效果。

[0664] 在某些实施方案中,效应将引起至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约50%、至少约70%或至少约90%的可定量变化。在一些实施方案中,效应将引起约10%、约

的对预期靶标 (CD20阳性细胞) 的倾向性低约10倍。此外,值得注意的是,靶向IFN α 1嵌合融合蛋白在激活靶细胞 (CD20阳性) 中的IFNAR信号传导方面比野生型IFN α 1本身更有效。事实上,并且值得注意的是,IFN α 1嵌合蛋白对靶细胞 (取决于细胞类型) 的效力是野生型IFN α 1的30-150倍。同样令人惊讶的是,CD20 VHH-IFN α 1和CD20 VHH-IFN α 2嵌合蛋白对CD20阳性靶细胞具有相似的效力,而未融合的IFN α 1的效力明显低于IFN α 2。换句话说,野生型IFN α 1的效力远不如IFN α 2;然而,出乎意料的是,当与靶向部分 (诸如VHH) 偶联时,其中靶活性与靶向IFN α 2的中靶活性相似,而靶向IFN α 2的脱靶活性更高。因此,可以通过将野生型IFN α 1并入靶向嵌合融合蛋白中来从头产生结合了高效力和高选择性的IFNAR激活剂—以无法通过使用野生型IFN α 2实现的方式和效力/选择性指数。

[0689] 表7:表达 (阳性) 或不表达 (阴性) CD20的PBMC和HL116细胞中的IFN α 1、IFN α 2和变体信号传导。需注意,在对PBMC进行的第一个实验中,IFN α 2的曲线没有达到底部,因此需要外推EC50。

实验 1	生物活性 IFN α 1 AFN					
	PBMC 中的 EC50 pSTAT1 (ng/ml)		比率	EC50 6-16 报告基因活性 (ng/ml)		比率
	CD20 阴性	CD20 阳性	CD20 阴性/阳性	HL116	HL116-huCD20	CD20 阴性/阳性
IFN α 2	0.103	± 0.019	± 5	0.1756	0.4598	0.4
CD20-IFN α 2	3.019	0.149	20	0.9641	0.01567	62
IFN α 1	7.515	3.966	2	2.375	3.249	0.7
CD20-IFN α 1	24.57	0.1144	215	14.12	0.02408	586
实验 2	PBMC 中的 EC50 pSTAT1 (ng/ml)		比率			
	CD20 阴性	CD20 阳性	CD20 阴性/阳性			
IFN α 2	0.106	0.039	3			
CD20-IFN α 2	2.786	0.109	26			
IFN α 1	6.774	2.723	2.5			
CD20-IFN α 1	27.67	0.085	325			

[0691] 图22A-图22D和表7中的HL116细胞中荧光素酶活性诱导的数据与图21A-图21D中的PBMC中pSTAT1诱导的数据定性相当。即与野生型IFN α 2的靶向CD20相比,IFN α 1的CD20靶向导致IFNAR信号传导的相对增加更明显 (在HL116细胞中分别为586倍与62倍,在PBMC中分别为215倍与20倍)。值得注意的是,CD20-IFN α 1和CD20-IFN α 2对各自的CD20阳性PBMC和HL116靶细胞具有相似的效力,而未融合的IFN α 1在CD20阳性细胞 (以及CD20阴性细胞) 中的效力明显低于IFN α 2。

[0692] 令人惊讶的是,非限制地,数据显示基于IFN α 1的融合/嵌合蛋白与基于WT IFN α 2的相当融合/嵌合蛋白效力一致,尽管与未融合的非嵌合蛋白环境中的IFN α 2相比,IFN α 1的活性降低。此外,非限制地,数据显示,就对预期靶细胞相对于非靶细胞的选择性程度而言,IFN α 1融合物优于IFN α 2融合物。

[0693] 实施例4:突变IFN α 1 AcTaFeron (AFN) 的产生、生产、纯化和表征

[0694] 使用以下方案产生基于突变IFN α 1的嵌合蛋白。在pHEN6C载体(在Pe1B信号肽的控制下)中将编码突变IFN α 1的核酸序列经由编码柔性20*GGG柔性接头的核酸序列融合/连接至编码靶向人CD20的VHH抗体的核酸序列用于细菌表达。最后添加编码His标签的序列进行纯化。

[0695] 用1mM IPTG过夜诱导AFN表达,使细胞沉淀,并且使用TES(0.2M Tris pH 8.0、0.5mM EDTA、0.5M蔗糖)和TES/4缓冲液制备周质提取物。根据制造商的指南使用TALON金属亲和树脂(TALON Metal affinity resin)从提取物中纯化蛋白质,并使用PD10柱(GE HEALTHCARE)从样品中除去咪唑。

[0696] 所制备的IFN α 1的突变体显示在下表8中:

[0697]	基于减少的半胱氨酸的聚集突变体	C86S、C88Y 或 C86A(敲除未配对的半胱氨酸)
	具有单一突变的IFN α 1的减毒突变体(或变体)	L15A、A19W、R23A、S25A、L30A、L30V、D32A、R33K、R33A、R33Q、H34A、Q40A、D115R、L118A、K121A、K121E、R126A、R126E、E133A、K134A、K135A、R145A、R145D、R145E、R145G、R145H、R145I、R145K、R145L、R145N、R145Q、R145S、R145T、R145V、R145Y、A146D、A146E、
[0698]		A146G、A146H、A146I、A146K、A146L、A146M、A146N、A146Q、A146R、A146S、A146T、A146V、A146Y、M149A、R150A、S153A、L154A、N157A
	具有多个突变的IFN α 1的减弱突变体(或变体)	L30A/H58Y/E59N/Q62S、R33A/H58Y/E59N/Q62S、M149A/H58Y/E59N/Q62S、L154A/H58Y/E59N/Q62S、R145A/H58Y/E59N/Q62S、D115A/R121A、L118A/R121A、L118A/R121A/K122A、R121A/K122A、R121E/K122E

[0699] 在表8中鉴定的嵌合体的情形下,使用实施例2中指定的方案评定这些突变体中的每一个突变体在PBMC中的STAT1磷酸化。类似地,使用实施例2中确定的方案针对表8中鉴定的每个突变体表征HL116孔中的报告基因活性。

[0700] 实施例5:其他突变IFN α 1 AFN的产生、生产、纯化和表征

[0701] 在该实施例中,我们评估了与非抗体类型的靶向部分-具体是FLT3L,它是FLT3(FLT3L的受体)的已知配体融合的IFN α 1的活性。因此,所得嵌合分子也是双功能IFN α 1嵌合融合蛋白的一个实例,从某种意义上说它包含两个效应结构域(IFN α 1和FLT3L),其中一个(FLT3L)也用作靶向部分。FLT3在人树突状细胞诸如cDC1树突状细胞上表达。cDC1细胞是T细胞的有效激活因子,对促进免疫系统介导的抗肿瘤应答很重要。为了评估靶向F1t3的IFN α 1在人源化小鼠(具有人免疫系统的小鼠)中的体内功效,在HEK293T细胞中表达F1t3L_接头_人IFN α 1_GGS_his9融合蛋白,并通过金属亲和色谱法纯化。

[0702] 融合蛋白的序列含有F1t3L细胞外结构域的序列(下文粗体;粗体残基的最后21个残基是细胞外区域的一部分,而不是受体结合域的一部分):

[0703] 成熟序列F1t3L(粗体)_接头_(下划线)人IFN α 1_(粗体和下划线)LEGGS_his9

TQDCSFQHSPISDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVASNLDQDE
ELCGGLWRLVLAQRWMERLKTVAGSKMQGLLERVNTTEIHFV
TKCAFQPPPSCLRFRVQTNISRLQETSEQLVALKPWITRQNFSR
CLELQCQPDSSTLPPPWSRPLEATAPTAVDGGSGGSGGSGGSGG
GSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGG
[0704] **AAACDLPETHSLDNRRTLMLLAQMSRISPSSCLMDRHDFGFP**
QEEFDGNQFQKAPASVLHELIQQIFNLFTTKDSSAAWDEDLL
DKFCTELYQQLNDEACVMQEERVGETPLMNADSILAVKKYF
RRITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSLSLSTNLQERLRRKEL
EGGSHHHHHHHHHH (SEQ ID NO: 289)。

[0705] 随后在人源化小鼠的肿瘤模型中评估纯化的蛋白质。简单来说,对新生NSG小鼠(1-2天大)进行100cGy亚致死照射,然后肝内递送 1×10^5 个CD34+人干细胞(来自HLA-A2阳性脐带血)。在干细胞转移后第13周,给小鼠皮下接种 25×10^5 个人RL滤泡性淋巴瘤细胞(ATCC CRL-2261;对IFN的直接抗增殖效应不敏感)。从肿瘤接种后的第8天至第18天,每天用30 μ g的人F1t3L蛋白腹膜内治疗小鼠。在肿瘤接种后第10天,当可见可触知的肿瘤时,开始每天病灶周注射缓冲液或F1t3L-IFN α 1(30 μ g)(n=5或6只小鼠/组)。每天评定肿瘤大小(卡尺测量)、体重和温度。

[0706] 图23中的数据示出直至最后一次治疗后2天的肿瘤生长,并证明靶向IFN α 1强烈抑制肿瘤生长。体重和温度的数据未显示缓冲液治疗与IFN α 1治疗之间有任何重大差异,这确证IFN α 1治疗具有良好的耐受性。

[0707] 实施例6:具有干扰素 α 1的基于Fc的嵌合蛋白复合物

[0708] 该实施例评估并产生了基于野生型干扰素 α 1(IFN α 1)并经由人C1ec9A特异性VHH(克隆R1CHCL50)靶向的嵌合蛋白复合物。为此,设计了一种基于旋钮入孔洞技术的异源二聚体Fc蛋白。

[0709] 构建体:

[0710] oR1CHCL50-20*GGG-人IgG1 Fc(具有孔洞突变和效应子敲除突变)(P-1451)

[0711] **QVQLVESGGGLVHPGGSRLSCLASGFSFSSINVMGWYRQAPGKERELVARITNLGLPNYADSVTGRFT**
ISRDNKNTVYQLQMNSLKPEDTAVYYCYLVALKAEYWGQGTQVTVSSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGG
SGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSDKTHHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVD
VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG
QPREPQVCTLPSPRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 290)

[0712] o人IgG1 Fc(具有旋钮突变和效应子敲除突变)-20*GGG-IFN α 1(P-1852)

QEEFDGNQFQKAPAI SVLHELIQQIFNLFTTKDSSAAWDEDLLDKFYTELYQQLNLEACVMQEERVGETPLMNAD
SILAVKKYFRRITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSLSLSTNLQERLRRKE (SEQ. ID NO:297)

[0742] (v) 所有Fc-IFN α 1构建体对靶细胞表现出显著的选择性(这在非融合的未经修饰的野生型IFN α 1或IFN α 2中没有观察到)。

[0743] (vi) 具有游离C86至S或Y突变(一个氨基酸变化是保守的,另一个是非保守的)的IFN α 1构建体具有相似的生物活性,并且与没有C86突变的等效构建体的生物活性相似(参见图20)。

[0744] (vii) 在IFN α 1中具有A146G或M149V突变的IFN α 1构建体的活性,虽然与没有这些突变的融合物相比IFNAR激活进一步减弱,但在靶细胞(Clec9阳性细胞)处得以诱导和/或恢复。值得注意的是,IFNAR激活的效力与野生型IFN α 1在靶细胞处的效力相比相似或更强。

[0745] (viii) 并入游离C86至S或Y突变的IFN α 1嵌合构建体,包括含有额外突变A146G或M149V的构建体,在靶细胞处具有高度诱导性和活性。

[0746] 表8:HL116细胞中的IFNAR信号传导的EC50(pM)。如果报告基因活性在最高浓度下可检测到但未达到EC50水平,则用“>”表示。

[0747] 如果在最高浓度下未检测到报告基因活性,则用“>>”表示。

[0748]

	EC50 6-16 报告基因活性(pM)		
	HL116	HL116-CLEC9A	比率
IFN α 1 (实施例 6)	105	84	1.2
R1CHCL50-Fc3 + Fc-hIFN α 1 (实施例 6)	>1000	3	>330
IFN α 2	8	6	1.3
R1CHCL50-Fc3 + Fc-hIFN α 1(C86S)	>1000	曲线不允许 EC50 计算	
R1CHCL50-Fc3 + Fc-hIFN α 1(C86Y)	>1000	1	>1000
R1CHCL50-Fc3 + Fc-hIFN α 1(C86S-A146G)	>>1000	19	>>50
R1CHCL50-Fc3 + Fc-hIFN α 1(C86Y-A146G)	>>1000	7	>>140
R1CHCL50-Fc3 + Fc-hIFN α 1(C86S-M149V)	>>1000	60	>>15
R1CHCL50-Fc3 + Fc-hIFN α 1(C86Y-M149V)	>>1000	15	>>65

[0749] 在第二系列实验中,测试了与其他PBMC群体(Clec9A阴性细胞)相比,IFN α 1 AFN在原代人cDC1细胞(天然表达Clec9A,和IFN α 1嵌合构建体的靶标)中促进STAT1磷酸化的能力。简单来说,使用Lymphoprep(StemCell technologies)进行密度梯度离心,从健康供体的血沉棕黄层中分离出PBMC。将细胞用FACS缓冲液(2%FBS,1mM EDTA的PBS)洗涤两次,并在4℃下用抗Clec9A和抗CD141 Ab(均来自Miltenyi)染色20分钟以鉴定cDC1群体。洗涤两

次后,将细胞用连续稀释的野生型IFN α 2或IFN α 1 AFN在37℃下刺激15分钟。在固定(10分钟,37℃,固定缓冲液I;BD Biosciences)、透化(30分钟,在冰上,Perm III缓冲液I;BD Biosciences)以及洗涤后,将细胞用抗STAT1 pY701 Ab(BD Biosciences)染色。使用MACSQuant X仪器(Miltenyi Biotec)采集样品,并使用FlowLogic软件(Miltenyi Biotec)进行分析。图25A-图25E中的数据与使用HL-116/HL-116-hClec9A报告细胞系获得的结果定性相当(参见图24A-图24G),从这些数据可以得出相似的总体结论。举例来说,但不限于,数据显示(i) Clec9A⁻/CD141⁻和Clec9A⁺/CD141⁺细胞对野生型IFN的响应性/敏感性相当;(ii) 所测试的所有靶向IFN α 1变体对靶向Clec9A⁺/CD141⁺细胞的活性明显高于对非靶向(Clec9A⁻/CD141⁻)细胞的活性,即观察到高靶向和选择性指数;(iii) 含有游离C86(C至S,或C至Y)突变的IFN α 1蛋白以及IFN α 1的其他野生型形式在靶细胞中的IFNAR激活诱导作用远远优于用野生型的非融合的未经修饰的IFN α 2获得的诱导作用。更令人惊讶的是,对靶细胞的活性与对IFN α 2观察到的对靶细胞的活性相似,IFN α 2是最有效的I型干扰素之一;(iv) 含有A146G突变的IFN1a嵌合构建体的IFN α 1活性,虽然固有地减弱,但在靶细胞中得以诱导和/或恢复。v) 并入游离C86至S或Y突变的IFN α 1嵌合构建体,包括含有额外突变(诸如A146G)的构建体,在靶细胞处具有高度诱导性和活性。

[0750] 总之,这两个数据集尤其表明,有可能将IFN α 1活性选择性地靶向表达Clec9A的靶细胞(包括原代人细胞)并实现高效的IFNAR激活,而在同等剂量/浓度下在非靶细胞中没有可检测的IFNAR激活和信号传导。C86S和C86Y突变两者均允许去除IFN α 1序列中的游离半胱氨酸残基,从而去除不需要的二硫键配对,并仍然实现最大程度的信号传导恢复。令人惊讶的是,在作为靶向CLEC9A的构建体的关键靶细胞的原代cDC1上,C86Y IFN α 1变体构建体的效力与野生型IFN α 2的效力相匹配(P-1479/P-2216的EC50为350pM,而IFN α 2的EC50为240pM),同时C86Y IFN α 1构建体相对于非cDC1细胞的选择性窗口为>100倍。

[0751] 更令人惊讶的是,发现在原代cDC1上,C86S IFN α 1变体构建体的效力超过了野生型IFN α 2的效力(P-1479/P-2213的EC50为20pM,而IFN α 2的EC50为240pM),同时C86S IFN α 1构建体相对于非cDC1细胞的选择性窗口约>300倍。

[0752] 概括地说,结果表明使用IFN α 1嵌合蛋白和蛋白复合物组合物及其变体可以实现对IFNAR信号传导激活的高效力和高细胞靶标选择性的独特组合。

[0753] 实施例8:靶向PD-L1的IFN α 1及其变体

[0754] 在该实施例中,评估了基于Fc的IFN α 1及其变体的构建体,以及它们对表达PD-L1的细胞的靶向。这包括并入具有C86S突变的野生型IFN α 1的构建体(如在前面实施例7中的一些构建体中)和针对PD-L1的VHH抗体。将两种PD-L1特异性VHH,称为2LIG99和2LIG189,用于不同的构建体中。还包括基于使用活性减弱和靶标特异性的可恢复突变IFN α 2的可比构建体,以进行比较。产生了基于异源二聚体的基于“旋钮入孔洞”Fc的AFN形式的说明性嵌合蛋白和蛋白复合物。在pcDNA3.4表达载体中,将编码一个或两个PD-L1 VHH的序列经由柔性5*GGG接头融合/连接至含有L234A_L235A_K322Q效应子突变和“孔洞”修饰Y349C_T366S_L368A_Y407V的人IgG1 Fc序列(参见下文序列)。作为基于Fc的嵌合蛋白复合物的一部分并且并入基于Fc的嵌合蛋白复合物中的第二多肽也克隆到pcDNA3.4载体中,并且由包含L234A_L235A_K322Q效应子突变和“旋钮”修饰S354C_T366W的人IgG1 Fc序列与IFN α 1的C86S变体之间的融合/连接组成。

[0755] 为了产生基于异源二聚体的基于“旋钮入孔洞”Fc的嵌合蛋白和蛋白复合物,根据制造商的说明,将“孔洞”和“旋钮”质粒的以下组合转染到ExpiCHO细胞(ThermoFisher)中:

[0756] • P-1542:Fc3+P-2213:Fc4-10*GGs-hIFN α 1_C86S;

[0757] • P-2204:2LIG99-5*GGs-Fc3+P-2213:Fc4-10*GGs-hIFN α 1_C86S;

[0758] • P-2206:2LIG189-5*GGs-Fc3+P-2213:Fc4-10*GGs-hIFN α 1_C86S;

[0759] • P-2399:2LIG99-20*GGs-2LIG99-5*GGs-Fc3+P-2213:Fc4-10*GGs-hIFN α 1_C86S;(注意:在此构建体中,PD-L1 VHH 2LIG 99以串联方式重复)

[0760] 此外,产生了IFN α 2突变体的等效构建体:

[0761] • P-1542:Fc3+Fc4-10*GGs-hIFN α 2_mut;

[0762] • P-2204:2LIG99-5*GGs-Fc3+Fc4-10*GGs-hIFN α 2_mut;

[0763] • P-2206:2LIG189-5*GGs-Fc3+Fc4-10*GGs-hIFN α 2_mut;

[0764] • P-2399:2LIG99-20*GGs-2LIG99-5*GGs-Fc3++Fc4-10*GGs-hIFN α 2_mut;

[0765] (注意:在此构建体中,PD-L1 VHH 2LIG99以串联方式重复)

[0766] 转染后7天,将重组蛋白复合物在ÄKTA pure仪器(GE Healthcare)上在蛋白A柱和Superdex 200Increase 10/300柱(均来自GE Healthcare)上依次纯化。在SDS-PAGE上对蛋白进行定量和纯度检查。在表达PD-L1的HL116细胞(用IFN诱导型p6-16荧光素酶报告基因稳定转染的IFN应答细胞系)上测试基于Fc的构建体的生物活性。将细胞接种过夜,并用连续稀释的不同蛋白构建体制剂刺激6小时。在EnSight多模式酶标仪(Perkin Elmer)上测量荧光素酶活性。

[0767] 图26A中的数据清楚地表明,基于Fc的靶向PD-L1的IFN α 1构建体远比非靶向变体更具活性,非靶向变体基本上无活性,与野生型IFN α 1(未融合的,未经修饰的,如表7和表8以及图20和图22C中所示的)相比也更具活性。因此,PD-L1靶向诱导和/或恢复IFN α 1介导的IFNAR激活。这种行为与从并入嵌合蛋白或蛋白复合物中的IFN α 1及其变体靶向其他靶抗原(例如C1ec9A和CD20:参见实施例2、3、7以及表7和表8)所观察到的行为相似,表明靶向是一种以选择性方式在靶细胞处诱导猝灭或减弱的IFN α 1活性的通用方法。最令人惊讶的是,活性诱导可以达到或大大超过野生型IFN α 1的活性诱导。有趣的是,活性可以通过产生包含多于一个靶向部分的拷贝的构建体来进一步增强,如(2LIG99)2-Fc3+Fc4-IFN α 1构建体(包含PD-L1VHH 2LIG99的两个拷贝)所示的,该构建体能够达到野生型人IFN α 2激活IFNAR的效力(而非靶向Fc-IFN α 1构建体在大浓度范围内没有显著可检测的活性)。

[0768] 图26B示出了对并入IFN α 2而非IFN α 1的突变形式的构建体的类似分析结果。突变IFN α 2是IFN α 2的变体,其IFNAR结合和活性显著减弱,如基于Fc的非靶向IFN α 2突变体的IFNAR激活和信号传导活性的损失所指示的(例如,与野生型IFN α 2或其他构建体相比)。当靶向PD-L1时,IFN α 2活性得以诱导和/或恢复。这通过在构建体中整合PD-L1 VHH的两个拷贝而得到增强。令人惊讶的是,所有可比较的基于Fc的IFN α 1构建体都比并入突变IFN α 2的相应构建体更具效力:相比相应IFN α 2_mut构建体,EC50平均低6倍。

[0769] 这些发现与对各种IFN α 1嵌合蛋白和嵌合蛋白复合物构建体及其变体的相似发现相结合,进一步证明了当在嵌合蛋白和蛋白复合物中并入IFN α 1及其变体时,可以在靶细胞上实现IFNAR激活的效力和选择性的非凡的、出乎意料的且独特的组合。

[0770] 序列:

[0783] 本领域技术人员仅仅使用常规实验就将认识到或者能够确定本文具体描述的具

体实施方案的众多等效方案。此类等效方案意图涵盖在以下权利要求书的范围内。

[0784] 以引用的方式并入

[0785] 本文引用的所有专利和出版物特此都以引用方式整体并入。

[0786] 本文讨论的出版物只提供其在本申请提交日期之前的公开内容。在本文中不应被解释为承认本发明由于在先发明而无权先于此类出版物。

[0787] 如本文所使用,所有标题都只用于组织,而非意在以任何方式限制本公开。任何个别部分的内容都可以同样适用于所有部分。

[0001]	序列表
[0002]	<110> 奥里尼斯生物科学股份有限公司(Orionis Biosciences, Inc.)
[0003]	奥里尼斯生物科学私人有限公司(Orionis Biosciences BV)
[0004]	N • 克雷 (Kley, Nikolai)
[0005]	E • 德普拉 (Depla, Erik)
[0006]	L • 扎比奥 (Zabeau, Lennart)
[0007]	J • 塔威尼尔 (Tavernier, Jan)
[0008]	<120> 治疗性干扰素 α 1蛋白
[0009]	<130> ORN-057PC/114384-5057
[0010]	<150> US 62/825,569
[0011]	<151> 2019-03-28
[0012]	<150> US 62/906,431
[0013]	<151> 2019-09-26
[0014]	<160> 303
[0015]	<170> PatentIn version 3.5
[0016]	<210> 1
[0017]	<211> 166
[0018]	<212> PRT
[0019]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0020]	<220>
[0021]	<223> 合成序列(野生型IFN- α 1)
[0022]	<400> 1
[0023]	Cys Asp Leu Pro Glu Thr His Ser Leu Asp Asn Arg Arg Thr Leu Met
[0024]	1 5 10 15
[0025]	Leu Leu Ala Gln Met Ser Arg Ile Ser Pro Ser Ser Cys Leu Met Asp
[0026]	20 25 30
[0027]	Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
[0028]	35 40 45
[0029]	Gln Lys Ala Pro Ala Ile Ser Val Leu His Glu Leu Ile Gln Gln Ile
[0030]	50 55 60
[0031]	Phe Asn Leu Phe Thr Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Asp
[0032]	65 70 75 80
[0033]	Leu Leu Asp Lys Phe Cys Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu
[0034]	85 90 95
[0035]	Glu Ala Cys Val Met Gln Glu Glu Arg Val Gly Glu Thr Pro Leu Met
[0036]	100 105 110
[0037]	Asn Ala Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr
[0038]	115 120 125

[0039]	Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
[0040]	130 135 140
[0041]	Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Leu Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu
[0042]	145 150 155 160
[0043]	Arg Leu Arg Arg Lys Glu
[0044]	165
[0045]	<210> 2
[0046]	<400> 2
[0047]	000
[0048]	<210> 3
[0049]	<400> 3
[0050]	000
[0051]	<210> 4
[0052]	<400> 4
[0053]	000
[0054]	<210> 5
[0055]	<400> 5
[0056]	000
[0057]	<210> 6
[0058]	<400> 6
[0059]	000
[0060]	<210> 7
[0061]	<211> 447
[0062]	<212> PRT
[0063]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0064]	<220>
[0065]	<223> 合成序列
[0066]	<400> 7
[0067]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[0068]	1 5 10 15
[0069]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
[0070]	20 25 30
[0071]	Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[0072]	35 40 45
[0073]	Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe
[0074]	50 55 60
[0075]	Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
[0076]	65 70 75 80
[0077]	Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[0078]					85					90						95
[0079]	Ala	Arg	Arg	Asp	Tyr	Arg	Phe	Asp	Met	Gly	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
[0080]					100					105						110
[0081]	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val
[0082]					115					120						125
[0083]	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala
[0084]					130					135						140
[0085]	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser
[0086]					145					150						160
[0087]	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val
[0088]					165					170						175
[0089]	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro
[0090]					180					185						190
[0091]	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys
[0092]					195					200						205
[0093]	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro
[0094]					210					215						220
[0095]	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val
[0096]					225					230						240
[0097]	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr
[0098]					245					250						255
[0099]	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu
[0100]					260					265						270
[0101]	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys
[0102]					275					280						285
[0103]	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser
[0104]					290					295						300
[0105]	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys
[0106]					305					310						320
[0107]	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile
[0108]					325					330						335
[0109]	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro
[0110]					340					345						350
[0111]	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu
[0112]					355					360						365
[0113]	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn
[0114]					370					375						380
[0115]	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser
[0116]					385					390						400

[0117]	Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[0118]	405 410 415
[0119]	Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[0120]	420 425 430
[0121]	His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
[0122]	435 440 445
[0123]	<210> 8
[0124]	<211> 218
[0125]	<212> PRT
[0126]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0127]	<220>
[0128]	<223> 合成序列
[0129]	<400> 8
[0130]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[0131]	1 5 10 15
[0132]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser
[0133]	20 25 30
[0134]	Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
[0135]	35 40 45
[0136]	Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
[0137]	50 55 60
[0138]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
[0139]	65 70 75 80
[0140]	Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
[0141]	85 90 95
[0142]	Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
[0143]	100 105 110
[0144]	Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
[0145]	115 120 125
[0146]	Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
[0147]	130 135 140
[0148]	Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
[0149]	145 150 155 160
[0150]	Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
[0151]	165 170 175
[0152]	Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
[0153]	180 185 190
[0154]	His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
[0155]	195 200 205

[0156]	Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[0157]	210 215
[0158]	<210> 9
[0159]	<211> 440
[0160]	<212> PRT
[0161]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0162]	<220>
[0163]	<223> 合成序列
[0164]	<400> 9
[0165]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[0166]	1 5 10 15
[0167]	Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser
[0168]	20 25 30
[0169]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[0170]	35 40 45
[0171]	Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[0172]	50 55 60
[0173]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
[0174]	65 70 75 80
[0175]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0176]	85 90 95
[0177]	Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
[0178]	100 105 110
[0179]	Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser
[0180]	115 120 125
[0181]	Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
[0182]	130 135 140
[0183]	Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
[0184]	145 150 155 160
[0185]	Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
[0186]	165 170 175
[0187]	Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys
[0188]	180 185 190
[0189]	Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
[0190]	195 200 205
[0191]	Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
[0192]	210 215 220
[0193]	Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
[0194]	225 230 235 240

[0195]	Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val		
[0196]		245	250 255
[0197]	Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val		
[0198]		260	265 270
[0199]	Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln		
[0200]		275	280 285
[0201]	Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln		
[0202]		290	295 300
[0203]	Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly		
[0204]	305	310	315 320
[0205]	Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro		
[0206]		325	330 335
[0207]	Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr		
[0208]		340	345 350
[0209]	Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser		
[0210]		355	360 365
[0211]	Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr		
[0212]		370	375 380
[0213]	Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr		
[0214]	385	390	395 400
[0215]	Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe		
[0216]		405	410 415
[0217]	Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys		
[0218]		420	425 430
[0219]	Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys		
[0220]		435	440
[0221]	<210> 10		
[0222]	<211> 214		
[0223]	<212> PRT		
[0224]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[0225]	<220>		
[0226]	<223> 合成序列		
[0227]	<400> 10		
[0228]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
[0229]	1	5	10 15
[0230]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr		
[0231]		20	25 30
[0232]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile		
[0233]		35	40 45

[0234]	Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[0235]	50 55 60
[0236]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
[0237]	65 70 75 80
[0238]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg
[0239]	85 90 95
[0240]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[0241]	100 105 110
[0242]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[0243]	115 120 125
[0244]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[0245]	130 135 140
[0246]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[0247]	145 150 155 160
[0248]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[0249]	165 170 175
[0250]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[0251]	180 185 190
[0252]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[0253]	195 200 205
[0254]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[0255]	210
[0256]	<210> 11
[0257]	<211> 106
[0258]	<212> PRT
[0259]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0260]	<220>
[0261]	<223> 合成序列
[0262]	<400> 11
[0263]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[0264]	1 5 10 15
[0265]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Arg Ser Ser Val Ser Tyr Met
[0266]	20 25 30
[0267]	His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
[0268]	35 40 45
[0269]	Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
[0270]	50 55 60
[0271]	Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu
[0272]	65 70 75 80

[0273]	Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Phe Pro Leu Thr
[0274]	85 90 95
[0275]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[0276]	100 105
[0277]	<210> 12
[0278]	<211> 106
[0279]	<212> PRT
[0280]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0281]	<220>
[0282]	<223> 合成序列
[0283]	<400> 12
[0284]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[0285]	1 5 10 15
[0286]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Arg Ser Ser Val Ser Tyr Met
[0287]	20 25 30
[0288]	His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
[0289]	35 40 45
[0290]	Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
[0291]	50 55 60
[0292]	Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu
[0293]	65 70 75 80
[0294]	Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Phe Pro Leu Thr
[0295]	85 90 95
[0296]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[0297]	100 105
[0298]	<210> 13
[0299]	<211> 106
[0300]	<212> PRT
[0301]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0302]	<220>
[0303]	<223> 合成序列
[0304]	<400> 13
[0305]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[0306]	1 5 10 15
[0307]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Arg Ser Ser Val Ser Tyr Met
[0308]	20 25 30
[0309]	His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
[0310]	35 40 45
[0311]	Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

[0312]	50	55	60
[0313]	Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Cys Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu		
[0314]	65	70	75
[0315]	Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Phe Pro Leu Thr		
[0316]	85	90	95
[0317]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
[0318]	100	105	
[0319]	<210> 14		
[0320]	<211> 106		
[0321]	<212> PRT		
[0322]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[0323]	<220>		
[0324]	<223> 合成序列		
[0325]	<400> 14		
[0326]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
[0327]	1	5	10
[0328]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Arg Ser Ser Val Ser Tyr Met		
[0329]	20	25	30
[0330]	His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr		
[0331]	35	40	45
[0332]	Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser		
[0333]	50	55	60
[0334]	Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Cys Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu		
[0335]	65	70	75
[0336]	Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Phe Pro Leu Thr		
[0337]	85	90	95
[0338]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
[0339]	100	105	
[0340]	<210> 15		
[0341]	<211> 117		
[0342]	<212> PRT		
[0343]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[0344]	<220>		
[0345]	<223> 合成序列		
[0346]	<400> 15		
[0347]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala		
[0348]	1	5	10
[0349]	Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr		
[0350]	20	25	30

[0351]	Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Gln Trp Met
[0352]	35 40 45
[0353]	Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
[0354]	50 55 60
[0355]	Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
[0356]	65 70 75 80
[0357]	Leu Gln Ile Thr Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys
[0358]	85 90 95
[0359]	Ala Lys Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[0360]	100 105 110
[0361]	Val Thr Val Ser Ser
[0362]	115
[0363]	<210> 16
[0364]	<211> 117
[0365]	<212> PRT
[0366]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0367]	<220>
[0368]	<223> 合成序列
[0369]	<400> 16
[0370]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
[0371]	1 5 10 15
[0372]	Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
[0373]	20 25 30
[0374]	Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Gln Trp Met
[0375]	35 40 45
[0376]	Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
[0377]	50 55 60
[0378]	Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
[0379]	65 70 75 80
[0380]	Leu Gln Ile Thr Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys
[0381]	85 90 95
[0382]	Ala Lys Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[0383]	100 105 110
[0384]	Val Thr Val Ser Ser
[0385]	115
[0386]	<210> 17
[0387]	<211> 117
[0388]	<212> PRT
[0389]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)

150

[0429]	100	105	110
[0430]	Val Thr Val Ser Ser		
[0431]	115		
[0432]	<210> 19		
[0433]	<211> 117		
[0434]	<212> PRT		
[0435]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[0436]	<220>		
[0437]	<223> 合成序列		
[0438]	<400> 19		
[0439]	Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala		
[0440]	1 5 10 15		
[0441]	Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr		
[0442]	20 25 30		
[0443]	Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met		
[0444]	35 40 45		
[0445]	Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe		
[0446]	50 55 60		
[0447]	Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Asn Thr Ala Tyr		
[0448]	65 70 75 80		
[0449]	Leu Gln Ile Thr Ser Leu Asn Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys		
[0450]	85 90 95		
[0451]	Val Arg Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu		
[0452]	100 105 110		
[0453]	Val Thr Val Ser Ser		
[0454]	115		
[0455]	<210> 20		
[0456]	<211> 254		
[0457]	<212> PRT		
[0458]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[0459]	<220>		
[0460]	<223> 合成序列		
[0461]	<400> 20		
[0462]	Leu Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Glu Leu Tyr Ile Ile Glu His Gly		
[0463]	1 5 10 15		
[0464]	Ser Asn Val Thr Leu Glu Cys Asn Phe Asp Thr Gly Ser His Val Asn		
[0465]	20 25 30		
[0466]	Leu Gly Ala Ile Thr Ala Ser Leu Gln Lys Val Glu Asn Asp Thr Ser		
[0467]	35 40 45		

[0468]	Pro His Arg Glu Arg Ala Thr Leu Leu Glu Glu Gln Leu Pro Leu Gly
[0469]	50 55 60
[0470]	Lys Ala Ser Phe His Ile Pro Gln Val Gln Val Arg Asp Glu Gly Gln
[0471]	65 70 75 80
[0472]	Tyr Gln Cys Ile Ile Ile Tyr Gly Val Ala Trp Asp Tyr Lys Tyr Leu
[0473]	85 90 95
[0474]	Thr Leu Lys Val Lys Ala Ser Tyr Arg Lys Ile Asn Thr His Ile Leu
[0475]	100 105 110
[0476]	Lys Val Pro Glu Thr Asp Glu Val Glu Leu Thr Cys Gln Ala Thr Gly
[0477]	115 120 125
[0478]	Tyr Pro Leu Ala Glu Val Ser Trp Pro Asn Val Ser Val Pro Ala Asn
[0479]	130 135 140
[0480]	Thr Ser His Ser Arg Thr Pro Glu Gly Leu Tyr Gln Val Thr Ser Val
[0481]	145 150 155 160
[0482]	Leu Arg Leu Lys Pro Pro Pro Gly Arg Asn Phe Ser Cys Val Phe Trp
[0483]	165 170 175
[0484]	Asn Thr His Val Arg Glu Leu Thr Leu Ala Ser Ile Asp Leu Gln Ser
[0485]	180 185 190
[0486]	Gln Met Glu Pro Arg Thr His Pro Thr Trp Leu Leu His Ile Phe Ile
[0487]	195 200 205
[0488]	Pro Phe Cys Ile Ile Ala Phe Ile Phe Ile Ala Thr Val Ile Ala Leu
[0489]	210 215 220
[0490]	Arg Lys Gln Leu Cys Gln Lys Leu Tyr Ser Ser Lys Asp Thr Thr Lys
[0491]	225 230 235 240
[0492]	Arg Pro Val Thr Thr Thr Lys Arg Glu Val Asn Ser Ala Ile
[0493]	245 250
[0494]	<210> 21
[0495]	<211> 453
[0496]	<212> PRT
[0497]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0498]	<220>
[0499]	<223> 合成序列
[0500]	<400> 21
[0501]	Met Ile Phe Leu Leu Leu Met Leu Ser Leu Glu Leu Gln Leu His Gln
[0502]	1 5 10 15
[0503]	Ile Ala Ala Leu Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Glu Leu Tyr Ile Ile
[0504]	20 25 30
[0505]	Glu His Gly Ser Asn Val Thr Leu Glu Cys Asn Phe Asp Thr Gly Ser
[0506]	35 40 45

[0507]	His Val Asn Leu Gly Ala Ile Thr Ala Ser Leu Gln Lys Val Glu Asn
[0508]	50 55 60
[0509]	Asp Thr Ser Pro His Arg Glu Arg Ala Thr Leu Leu Glu Glu Gln Leu
[0510]	65 70 75 80
[0511]	Pro Leu Gly Lys Ala Ser Phe His Ile Pro Gln Val Gln Val Arg Asp
[0512]	85 90 95
[0513]	Glu Gly Gln Tyr Gln Cys Ile Ile Ile Tyr Gly Val Ala Trp Asp Tyr
[0514]	100 105 110
[0515]	Lys Tyr Leu Thr Leu Lys Val Lys Ala Ser Tyr Arg Lys Ile Asn Thr
[0516]	115 120 125
[0517]	His Ile Leu Lys Val Pro Glu Thr Asp Glu Val Glu Leu Thr Cys Gln
[0518]	130 135 140
[0519]	Ala Thr Gly Tyr Pro Leu Ala Glu Val Ser Trp Pro Asn Val Ser Val
[0520]	145 150 155 160
[0521]	Pro Ala Asn Thr Ser His Ser Arg Thr Pro Glu Gly Leu Tyr Gln Val
[0522]	165 170 175
[0523]	Thr Ser Val Leu Arg Leu Lys Pro Pro Pro Gly Arg Asn Phe Ser Cys
[0524]	180 185 190
[0525]	Val Phe Trp Asn Thr His Val Arg Glu Leu Thr Leu Ala Ser Ile Asp
[0526]	195 200 205
[0527]	Leu Gln Ser Gln Met Glu Pro Arg Thr His Pro Thr Trp Glu Pro Lys
[0528]	210 215 220
[0529]	Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
[0530]	225 230 235 240
[0531]	Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
[0532]	245 250 255
[0533]	Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
[0534]	260 265 270
[0535]	Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
[0536]	275 280 285
[0537]	Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
[0538]	290 295 300
[0539]	Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
[0540]	305 310 315 320
[0541]	Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
[0542]	325 330 335
[0543]	Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
[0544]	340 345 350
[0545]	Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln

[0546]	355	360	365
[0547]	Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala		
[0548]	370	375	380
[0549]	Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr		
[0550]	385	390	395
[0551]	Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu		
[0552]	405	410	415
[0553]	Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser		
[0554]	420	425	430
[0555]	Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser		
[0556]	435	440	445
[0557]	Leu Ser Pro Gly Lys		
[0558]	450		
[0559]	<210> 22		
[0560]	<211> 22		
[0561]	<212> PRT		
[0562]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[0563]	<220>		
[0564]	<223> 合成序列		
[0565]	<220>		
[0566]	<221> MISC_FEATURE		
[0567]	<222> (8) .. (8)		
[0568]	<223> 具有序列SNTSESF的分支		
[0569]	<400> 22		
[0570]	Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Lys Phe Arg Val Thr Gln Leu Ala Pro		
[0571]	1	5	10
[0572]	Lys Ala Gln Ile Lys Glu		
[0573]	20		
[0574]	<210> 23		
[0575]	<211> 119		
[0576]	<212> PRT		
[0577]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[0578]	<220>		
[0579]	<223> 合成序列		
[0580]	<400> 23		
[0581]	Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Gly Ala		
[0582]	1	5	10
[0583]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr		
[0584]	20	25	30

[0585]	Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
[0586]	35 40 45
[0587]	Gly Asn Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
[0588]	50 55 60
[0589]	Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Arg Thr Ala Tyr
[0590]	65 70 75 80
[0591]	Met Glu Ile Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
[0592]	85 90 95
[0593]	Ala Arg Gly Arg Ile Tyr Asp Gly Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[0594]	100 105 110
[0595]	Thr Ala Leu Thr Val Ser Ser
[0596]	115
[0597]	<210> 24
[0598]	<211> 106
[0599]	<212> PRT
[0600]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0601]	<220>
[0602]	<223> 合成序列
[0603]	<400> 24
[0604]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Phe Pro Ser Ser Leu Cys Ala Ser Gln Gly
[0605]	1 5 10 15
[0606]	Gly Lys Val Thr Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Tyr
[0607]	20 25 30
[0608]	Met Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Gly Pro Arg Leu Leu Ile
[0609]	35 40 45
[0610]	His Tyr Thr Ser Thr Leu Leu Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[0611]	50 55 60
[0612]	Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser Asn Leu Glu Pro
[0613]	65 70 75 80
[0614]	Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Trp Thr
[0615]	85 90 95
[0616]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[0617]	100 105
[0618]	<210> 25
[0619]	<211> 116
[0620]	<212> PRT
[0621]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0622]	<220>
[0623]	<223> 合成序列

[0624]	<400> 25															
[0625]	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Leu	Ala	Lys	Pro	Gly	Ala
[0626]	1			5					10						15	
[0627]	Ser	Val	Arg	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr
[0628]				20					25					30		
[0629]	Trp	Met	His	Trp	Val	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
[0630]			35					40					45			
[0631]	Gly	His	Ile	Asn	Pro	Ser	Ser	Gly	Phe	Thr	Thr	Tyr	Asn	Gln	Asn	Phe
[0632]		50					55					60				
[0633]	Lys	Asp	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Ser	Asn	Thr	Ala	Tyr
[0634]	65					70					75					80
[0635]	Met	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Tyr	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys
[0636]					85					90					95	
[0637]	Ala	Arg	Glu	Asp	Tyr	Asp	Val	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Leu
[0638]				100					105					110		
[0639]	Thr	Val	Ser	Ser												
[0640]			115													
[0641]	<210> 26															
[0642]	<211> 107															
[0643]	<212> PRT															
[0644]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)															
[0645]	<220>															
[0646]	<223> 合成序列															
[0647]	<400> 26															
[0648]	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Gln	Lys	Phe	Met	Ser	Thr	Ser	Val	Gly
[0649]	1			5					10						15	
[0650]	Asp	Arg	Val	Ser	Val	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Asp	Thr	Asn
[0651]				20					25					30		
[0652]	Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Lys	Ala	Leu	Ile
[0653]			35						40					45		
[0654]	Phe	Ser	Ala	Ser	Tyr	Arg	Tyr	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Thr	Gly
[0655]		50					55					60				
[0656]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Asn	Ser	Val	Gln	Ser
[0657]	65					70					75					80
[0658]	Glu	Asp	Leu	Ala	Glu	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Tyr	Asn	Ser	Tyr	Pro	Tyr
[0659]					85					90					95	
[0660]	Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys					
[0661]				100					105							
[0662]	<210> 27															

[0663]	<211> 122
[0664]	<212> PRT
[0665]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0666]	<220>
[0667]	<223> 合成序列
[0668]	<400> 27
[0669]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
[0670]	1 5 10 15
[0671]	Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
[0672]	20 25 30
[0673]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
[0674]	35 40 45
[0675]	Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Tyr Thr Ile Tyr Tyr Thr Asp Thr Val
[0676]	50 55 60
[0677]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Phe
[0678]	65 70 75 80
[0679]	Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
[0680]	85 90 95
[0681]	Ala Arg Arg Gly Tyr Gly Ser Phe Tyr Glu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp
[0682]	100 105 110
[0683]	Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
[0684]	115 120
[0685]	<210> 28
[0686]	<211> 106
[0687]	<212> PRT
[0688]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0689]	<220>
[0690]	<223> 合成序列
[0691]	<400> 28
[0692]	Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu Met Ser Ala Ser Pro Gly
[0693]	1 5 10 15
[0694]	Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
[0695]	20 25 30
[0696]	Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
[0697]	35 40 45
[0698]	Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
[0699]	50 55 60
[0700]	Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
[0701]	65 70 75 80

[0702]	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Ser	Asn	Pro	Phe	Thr
[0703]					85					90					95	
[0704]	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys						
[0705]					100					105						
[0706]	<210> 29															
[0707]	<211> 119															
[0708]	<212> PRT															
[0709]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)															
[0710]	<220>															
[0711]	<223> 合成序列															
[0712]	<400> 29															
[0713]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Ala	Gly	Lys
[0714]	1				5					10					15	
[0715]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Ser	Ile	Phe	Ser	Ile	His
[0716]					20					25				30		
[0717]	Ala	Met	Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Glu	Arg	Glu	Phe	Val
[0718]					35					40				45		
[0719]	Ala	Ala	Ile	Thr	Trp	Ser	Gly	Gly	Ile	Thr	Tyr	Tyr	Glu	Asp	Ser	Val
[0720]		50						55					60			
[0721]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Val	Tyr
[0722]	65					70					75				80	
[0723]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys
[0724]					85					90				95		
[0725]	Ala	Ala	Asp	Arg	Ala	Glu	Ser	Ser	Trp	Tyr	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
[0726]					100					105				110		
[0727]	Thr	Gln	Val	Thr	Val	Ser	Ser									
[0728]					115											
[0729]	<210> 30															
[0730]	<211> 119															
[0731]	<212> PRT															
[0732]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)															
[0733]	<220>															
[0734]	<223> 合成序列															
[0735]	<400> 30															
[0736]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Ala	Gly	Gly
[0737]	1				5					10					15	
[0738]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Ser	Ile	Ala	Ser	Ile	His
[0739]					20					25				30		
[0740]	Ala	Met	Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Glu	Arg	Glu	Phe	Val

[0741]	35	40	45
[0742]	Ala Val Ile Thr Trp Ser Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
[0743]	50	55	60
[0744]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr		
[0745]	65	70	75
[0746]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys		
[0747]	85	90	95
[0748]	Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly		
[0749]	100	105	110
[0750]	Thr Gln Val Thr Val Ser Ser		
[0751]	115		
[0752]	<210> 31		
[0753]	<211> 119		
[0754]	<212> PRT		
[0755]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[0756]	<220>		
[0757]	<223> 合成序列		
[0758]	<400> 31		
[0759]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly		
[0760]	1	5	10
[0761]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ser Ser Ile His		
[0762]	20	25	30
[0763]	Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val		
[0764]	35	40	45
[0765]	Ala Ala Ile Thr Trp Ser Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Leu		
[0766]	50	55	60
[0767]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Gly Tyr		
[0768]	65	70	75
[0769]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys		
[0770]	85	90	95
[0771]	Ala Ala Asp Arg Ala Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly		
[0772]	100	105	110
[0773]	Thr Gln Val Thr Val Ser Ser		
[0774]	115		
[0775]	<210> 32		
[0776]	<211> 119		
[0777]	<212> PRT		
[0778]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[0779]	<220>		

[0780]	<223> 合成序列															
[0781]	<400> 32															
[0782]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Ala	Gly	Gly
[0783]	1				5					10					15	
[0784]	Ser	Leu	Gly	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Ser	Ile	Phe	Ser	Ile	Asn
[0785]					20					25					30	
[0786]	Ala	Met	Ala	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Glu	Arg	Glu	Phe	Val
[0787]					35					40					45	
[0788]	Ala	Leu	Ile	Ser	Trp	Ser	Gly	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Glu	Asp	Ser	Val
[0789]					50					55					60	
[0790]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Val	Tyr
[0791]	65									70						80
[0792]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys
[0793]																
[0794]	Ala	Ala	Asp	Arg	Val	Asp	Ser	Asn	Trp	Tyr	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
[0795]																
[0796]	Thr	Gln	Val	Thr	Val	Ser	Ser									
[0797]																
[0798]	<210> 33															
[0799]	<211> 120															
[0800]	<212> PRT															
[0801]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)															
[0802]	<220>															
[0803]	<223> 合成序列															
[0804]	<400> 33															
[0805]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Ala	Gly	Gly
[0806]	1				5					10					15	
[0807]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Arg	Ala	Phe	Ser	Ser	Gly
[0808]																
[0809]	Thr	Met	Gly	Trp	Phe	Arg	Arg	Ala	Pro	Gly	Lys	Glu	Arg	Glu	Phe	Val
[0810]																
[0811]	Ala	Ser	Ile	Pro	Trp	Ser	Gly	Gly	Arg	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
[0812]																
[0813]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Gln	Asn	Thr	Val	Tyr
[0814]	65															80
[0815]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[0816]																
[0817]	Ala	Val	Lys	Glu	Arg	Ser	Thr	Gly	Trp	Asp	Phe	Ala	Ser	Trp	Gly	Gln
[0818]																

[0819]	Cys Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[0820]	115 120
[0821]	<210> 34
[0822]	<211> 121
[0823]	<212> PRT
[0824]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0825]	<220>
[0826]	<223> 合成序列
[0827]	<400> 34
[0828]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Leu Lys Gln Pro Gly Ala
[0829]	1 5 10 15
[0830]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Ser
[0831]	20 25 30
[0832]	Trp Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[0833]	35 40 45
[0834]	Gly Tyr Ile Tyr Pro Ser Thr Gly Phe Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
[0835]	50 55 60
[0836]	Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[0837]	65 70 75 80
[0838]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
[0839]	85 90 95
[0840]	Ala Arg Trp Arg Asp Ser Ser Gly Tyr His Ala Met Asp Tyr Trp Gly
[0841]	100 105 110
[0842]	Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
[0843]	115 120
[0844]	<210> 35
[0845]	<211> 121
[0846]	<212> PRT
[0847]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0848]	<220>
[0849]	<223> 合成序列
[0850]	<400> 35
[0851]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Gln Pro Gly Ala
[0852]	1 5 10 15
[0853]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Ser
[0854]	20 25 30
[0855]	Trp Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[0856]	35 40 45
[0857]	Gly Tyr Ile Tyr Pro Ser Thr Gly Phe Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

[0858]	50	55	60
[0859]	Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
[0860]	65	70	75
[0861]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		80
[0862]		85	90
[0863]	Ala Arg Trp Arg Asp Ser Ser Gly Tyr His Ala Met Asp Tyr Trp Gly		95
[0864]		100	105
[0865]	Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser		110
[0866]		115	120
[0867]	<210> 36		
[0868]	<211> 121		
[0869]	<212> PRT		
[0870]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[0871]	<220>		
[0872]	<223> 合成序列		
[0873]	<400> 36		
[0874]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly His Glu Val Lys Gln Pro Gly Ala		
[0875]	1	5	10
[0876]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Ser		15
[0877]		20	25
[0878]	Trp Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile		30
[0879]		35	40
[0880]	Gly Tyr Ile Tyr Pro Ser Thr Gly Phe Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe		45
[0881]	50	55	60
[0882]	Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
[0883]	65	70	75
[0884]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		80
[0885]		85	90
[0886]	Ala Arg Trp Arg Asp Ser Ser Gly Tyr His Ala Met Asp Tyr Trp Gly		95
[0887]		100	105
[0888]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		110
[0889]		115	120
[0890]	<210> 37		
[0891]	<211> 121		
[0892]	<212> PRT		
[0893]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[0894]	<220>		
[0895]	<223> 合成序列		
[0896]	<400> 37		

[0897]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly His Glu Val Lys Gln Pro Gly Ala
[0898]	1 5 10 15
[0899]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Ser
[0900]	20 25 30
[0901]	Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[0902]	35 40 45
[0903]	Gly Tyr Ile Tyr Pro Ser Thr Gly Phe Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
[0904]	50 55 60
[0905]	Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[0906]	65 70 75 80
[0907]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0908]	85 90 95
[0909]	Ala Arg Trp Arg Asp Ser Ser Gly Tyr His Ala Met Asp Tyr Trp Gly
[0910]	100 105 110
[0911]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[0912]	115 120
[0913]	<210> 38
[0914]	<211> 121
[0915]	<212> PRT
[0916]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0917]	<220>
[0918]	<223> 合成序列
[0919]	<400> 38
[0920]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly His Glu Val Lys Gln Pro Gly Ala
[0921]	1 5 10 15
[0922]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Ser
[0923]	20 25 30
[0924]	Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[0925]	35 40 45
[0926]	Gly Tyr Ile Tyr Pro Ser Thr Gly Phe Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
[0927]	50 55 60
[0928]	Lys Asp Arg Ala Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[0929]	65 70 75 80
[0930]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0931]	85 90 95
[0932]	Ala Arg Trp Arg Asp Ser Ser Gly Tyr His Ala Met Asp Tyr Trp Gly
[0933]	100 105 110
[0934]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[0935]	115 120

164

[0975]		85		90		95
[0976]	Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys					
[0977]		100		105		110
[0978]	<210> 41					
[0979]	<211> 111					
[0980]	<212> PRT					
[0981]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)					
[0982]	<220>					
[0983]	<223> 合成序列					
[0984]	<400> 41					
[0985]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly					
[0986]	1	5		10		15
[0987]	Gln Arg Leu Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser					
[0988]		20		25		30
[0989]	Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro					
[0990]		35		40		45
[0991]	Lys Leu Leu Ile Lys Phe Gly Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala					
[0992]		50		55		60
[0993]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser					
[0994]	65	70		75		80
[0995]	Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp					
[0996]		85		90		95
[0997]	Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys					
[0998]		100		105		110
[0999]	<210> 42					
[1000]	<211> 111					
[1001]	<212> PRT					
[1002]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)					
[1003]	<220>					
[1004]	<223> 合成序列					
[1005]	<400> 42					
[1006]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly					
[1007]	1	5		10		15
[1008]	Gln Arg Leu Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser					
[1009]		20		25		30
[1010]	Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro					
[1011]		35		40		45
[1012]	Lys Leu Leu Ile Lys Phe Gly Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala					
[1013]		50		55		60

[1014]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
[1015]	65 70 75 80
[1016]	Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp
[1017]	85 90 95
[1018]	Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[1019]	100 105 110
[1020]	<210> 43
[1021]	<211> 451
[1022]	<212> PRT
[1023]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1024]	<220>
[1025]	<223> 合成序列
[1026]	<400> 43
[1027]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1028]	1 5 10 15
[1029]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
[1030]	20 25 30
[1031]	Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1032]	35 40 45
[1033]	Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
[1034]	50 55 60
[1035]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
[1036]	65 70 75 80
[1037]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1038]	85 90 95
[1039]	Ala Arg Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
[1040]	100 105 110
[1041]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
[1042]	115 120 125
[1043]	Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
[1044]	130 135 140
[1045]	Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
[1046]	145 150 155 160
[1047]	Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
[1048]	165 170 175
[1049]	Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
[1050]	180 185 190
[1051]	Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
[1052]	195 200 205

[1053]	Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
[1054]	210 215 220
[1055]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly
[1056]	225 230 235 240
[1057]	Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
[1058]	245 250 255
[1059]	Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
[1060]	260 265 270
[1061]	Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
[1062]	275 280 285
[1063]	His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
[1064]	290 295 300
[1065]	Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
[1066]	305 310 315 320
[1067]	Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile
[1068]	325 330 335
[1069]	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
[1070]	340 345 350
[1071]	Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
[1072]	355 360 365
[1073]	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
[1074]	370 375 380
[1075]	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
[1076]	385 390 395 400
[1077]	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
[1078]	405 410 415
[1079]	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
[1080]	420 425 430
[1081]	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
[1082]	435 440 445
[1083]	Pro Gly Lys
[1084]	450
[1085]	<210> 44
[1086]	<211> 215
[1087]	<212> PRT
[1088]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1089]	<220>
[1090]	<223> 合成序列
[1091]	<400> 44

[1092]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[1093]	1 5 10 15
[1094]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser
[1095]	20 25 30
[1096]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
[1097]	35 40 45
[1098]	Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
[1099]	50 55 60
[1100]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
[1101]	65 70 75 80
[1102]	Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro
[1103]	85 90 95
[1104]	Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
[1105]	100 105 110
[1106]	Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
[1107]	115 120 125
[1108]	Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
[1109]	130 135 140
[1110]	Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
[1111]	145 150 155 160
[1112]	Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
[1113]	165 170 175
[1114]	Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
[1115]	180 185 190
[1116]	Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
[1117]	195 200 205
[1118]	Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[1119]	210 215
[1120]	<210> 45
[1121]	<211> 121
[1122]	<212> PRT
[1123]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1124]	<220>
[1125]	<223> 合成序列
[1126]	<400> 45
[1127]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1128]	1 5 10 15
[1129]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
[1130]	20 25 30

[1131]	Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1132]	35 40 45
[1133]	Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
[1134]	50 55 60
[1135]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
[1136]	65 70 75 80
[1137]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1138]	85 90 95
[1139]	Ala Arg Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
[1140]	100 105 110
[1141]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1142]	115 120
[1143]	<210> 46
[1144]	<211> 108
[1145]	<212> PRT
[1146]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1147]	<220>
[1148]	<223> 合成序列
[1149]	<400> 46
[1150]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[1151]	1 5 10 15
[1152]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser
[1153]	20 25 30
[1154]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
[1155]	35 40 45
[1156]	Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
[1157]	50 55 60
[1158]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
[1159]	65 70 75 80
[1160]	Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro
[1161]	85 90 95
[1162]	Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[1163]	100 105
[1164]	<210> 47
[1165]	<211> 448
[1166]	<212> PRT
[1167]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1168]	<220>
[1169]	<223> 合成序列

[1170]	<400> 47
[1171]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1172]	1 5 10 15
[1173]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser
[1174]	20 25 30
[1175]	Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1176]	35 40 45
[1177]	Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[1178]	50 55 60
[1179]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
[1180]	65 70 75 80
[1181]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1182]	85 90 95
[1183]	Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[1184]	100 105 110
[1185]	Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
[1186]	115 120 125
[1187]	Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
[1188]	130 135 140
[1189]	Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
[1190]	145 150 155 160
[1191]	Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
[1192]	165 170 175
[1193]	Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
[1194]	180 185 190
[1195]	Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
[1196]	195 200 205
[1197]	Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
[1198]	210 215 220
[1199]	His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
[1200]	225 230 235 240
[1201]	Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
[1202]	245 250 255
[1203]	Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
[1204]	260 265 270
[1205]	Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
[1206]	275 280 285
[1207]	Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val
[1208]	290 295 300

[1209]	Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
[1210]	305 310 315 320
[1211]	Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
[1212]	325 330 335
[1213]	Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
[1214]	340 345 350
[1215]	Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
[1216]	355 360 365
[1217]	Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
[1218]	370 375 380
[1219]	Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
[1220]	385 390 395 400
[1221]	Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
[1222]	405 410 415
[1223]	Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
[1224]	420 425 430
[1225]	Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[1226]	435 440 445
[1227]	<210> 48
[1228]	<211> 214
[1229]	<212> PRT
[1230]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1231]	<220>
[1232]	<223> 合成序列
[1233]	<400> 48
[1234]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[1235]	1 5 10 15
[1236]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
[1237]	20 25 30
[1238]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[1239]	35 40 45
[1240]	Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[1241]	50 55 60
[1242]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[1243]	65 70 75 80
[1244]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala
[1245]	85 90 95
[1246]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[1247]	100 105 110

[1248]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[1249]	115 120 125
[1250]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[1251]	130 135 140
[1252]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[1253]	145 150 155 160
[1254]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[1255]	165 170 175
[1256]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[1257]	180 185 190
[1258]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[1259]	195 200 205
[1260]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[1261]	210
[1262]	<210> 49
[1263]	<211> 450
[1264]	<212> PRT
[1265]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1266]	<220>
[1267]	<223> 合成序列
[1268]	<400> 49
[1269]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1270]	1 5 10 15
[1271]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[1272]	20 25 30
[1273]	Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1274]	35 40 45
[1275]	Ser Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ile Thr Phe Tyr Ala Asp Thr Val
[1276]	50 55 60
[1277]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[1278]	65 70 75 80
[1279]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1280]	85 90 95
[1281]	Ala Arg Ile Lys Leu Gly Thr Val Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln
[1282]	100 105 110
[1283]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[1284]	115 120 125
[1285]	Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[1286]	130 135 140

[1287]	Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[1288]	145 150 155 160
[1289]	Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[1290]	165 170 175
[1291]	Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[1292]	180 185 190
[1293]	Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
[1294]	195 200 205
[1295]	Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
[1296]	210 215 220
[1297]	Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
[1298]	225 230 235 240
[1299]	Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
[1300]	245 250 255
[1301]	Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
[1302]	260 265 270
[1303]	Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
[1304]	275 280 285
[1305]	Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
[1306]	290 295 300
[1307]	Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
[1308]	305 310 315 320
[1309]	Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
[1310]	325 330 335
[1311]	Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[1312]	340 345 350
[1313]	Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
[1314]	355 360 365
[1315]	Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[1316]	370 375 380
[1317]	Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[1318]	385 390 395 400
[1319]	Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[1320]	405 410 415
[1321]	Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[1322]	420 425 430
[1323]	Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[1324]	435 440 445
[1325]	Gly Lys

[1326]	450
[1327]	<210> 50
[1328]	<211> 216
[1329]	<212> PRT
[1330]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1331]	<220>
[1332]	<223> 合成序列
[1333]	<400> 50
[1334]	Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
[1335]	1 5 10 15
[1336]	Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
[1337]	20 25 30
[1338]	Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
[1339]	35 40 45
[1340]	Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
[1341]	50 55 60
[1342]	Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
[1343]	65 70 75 80
[1344]	Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
[1345]	85 90 95
[1346]	Ser Thr Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln
[1347]	100 105 110
[1348]	Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
[1349]	115 120 125
[1350]	Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
[1351]	130 135 140
[1352]	Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys
[1353]	145 150 155 160
[1354]	Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
[1355]	165 170 175
[1356]	Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
[1357]	180 185 190
[1358]	Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
[1359]	195 200 205
[1360]	Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
[1361]	210 215
[1362]	<210> 51
[1363]	<211> 123
[1364]	<212> PRT

[1365]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)															
[1366]	<220>															
[1367]	<223> 合成序列															
[1368]	<400> 51															
[1369]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser
[1370]	1				5					10					15	
[1371]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Thr	Ser	Gly	Asp	Thr	Phe	Ser	Thr	Tyr
[1372]				20					25					30		
[1373]	Ala	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
[1374]			35					40					45			
[1375]	Gly	Gly	Ile	Ile	Pro	Ile	Phe	Gly	Lys	Ala	His	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
[1376]		50					55					60				
[1377]	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
[1378]	65					70				75					80	
[1379]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys
[1380]					85					90					95	
[1381]	Ala	Arg	Lys	Phe	His	Phe	Val	Ser	Gly	Ser	Pro	Phe	Gly	Met	Asp	Val
[1382]				100					105					110		
[1383]	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
[1384]			115						120							
[1385]	<210> 52															
[1386]	<211> 106															
[1387]	<212> PRT															
[1388]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)															
[1389]	<220>															
[1390]	<223> 合成序列															
[1391]	<400> 52															
[1392]	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
[1393]	1				5					10					15	
[1394]	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Tyr
[1395]				20					25					30		
[1396]	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
[1397]			35					40					45			
[1398]	Tyr	Asp	Ala	Ser	Asn	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
[1399]		50					55					60				
[1400]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro
[1401]	65					70				75					80	
[1402]	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Arg	Ser	Asn	Trp	Pro	Thr
[1403]					85					90					95	

[1404]	Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[1405]	100 105
[1406]	<210> 53
[1407]	<211> 117
[1408]	<212> PRT
[1409]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1410]	<220>
[1411]	<223> 合成序列
[1412]	<400> 53
[1413]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[1414]	1 5 10 15
[1415]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
[1416]	20 25 30
[1417]	Gly Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[1418]	35 40 45
[1419]	Gly Trp Ile Thr Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
[1420]	50 55 60
[1421]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
[1422]	65 70 75 80
[1423]	Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1424]	85 90 95
[1425]	Ala Arg Asp Tyr Phe Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
[1426]	100 105 110
[1427]	Val Thr Val Ser Ser
[1428]	115
[1429]	<210> 54
[1430]	<211> 107
[1431]	<212> PRT
[1432]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1433]	<220>
[1434]	<223> 合成序列
[1435]	<400> 54
[1436]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[1437]	1 5 10 15
[1438]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
[1439]	20 25 30
[1440]	Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[1441]	35 40 45
[1442]	Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

[1443]	50	55	60
[1444]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro		
[1445]	65	70	75
[1446]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Arg		80
[1447]		85	90
[1448]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		95
[1449]		100	105
[1450]	<210> 55		
[1451]	<211> 118		
[1452]	<212> PRT		
[1453]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[1454]	<220>		
[1455]	<223> 合成序列		
[1456]	<400> 55		
[1457]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
[1458]	1	5	10
[1459]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr		15
[1460]		20	25
[1461]	Asp Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met		30
[1462]		35	40
[1463]	Gly Trp Leu His Ala Asp Thr Gly Ile Thr Lys Phe Ser Gln Lys Phe		45
[1464]	50	55	60
[1465]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr		
[1466]	65	70	75
[1467]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		80
[1468]		85	90
[1469]	Ala Arg Glu Arg Ile Gln Leu Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr		95
[1470]		100	105
[1471]	Leu Val Thr Val Ser Ser		110
[1472]		115	
[1473]	<210> 56		
[1474]	<211> 107		
[1475]	<212> PRT		
[1476]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[1477]	<220>		
[1478]	<223> 合成序列		
[1479]	<400> 56		
[1480]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
[1481]	1	5	10
			15

[1482]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
[1483]	20 25 30
[1484]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
[1485]	35 40 45
[1486]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[1487]	50 55 60
[1488]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[1489]	65 70 75 80
[1490]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr
[1491]	85 90 95
[1492]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[1493]	100 105
[1494]	<210> 57
[1495]	<211> 120
[1496]	<212> PRT
[1497]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1498]	<220>
[1499]	<223> 合成序列
[1500]	<400> 57
[1501]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[1502]	1 5 10 15
[1503]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Gly Ile Phe Ser Thr Tyr
[1504]	20 25 30
[1505]	Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[1506]	35 40 45
[1507]	Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn His Ala Gln Lys Phe
[1508]	50 55 60
[1509]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[1510]	65 70 75 80
[1511]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1512]	85 90 95
[1513]	Ala Arg Asp Gln Gly Ile Ala Ala Ala Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[1514]	100 105 110
[1515]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1516]	115 120
[1517]	<210> 58
[1518]	<211> 108
[1519]	<212> PRT
[1520]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1521]	<220>
[1522]	<223> 合成序列
[1523]	<400> 58
[1524]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[1525]	1 5 10 15
[1526]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
[1527]	20 25 30
[1528]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
[1529]	35 40 45
[1530]	Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
[1531]	50 55 60
[1532]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
[1533]	65 70 75 80
[1534]	Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
[1535]	85 90 95
[1536]	Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[1537]	100 105
[1538]	<210> 59
[1539]	<211> 113
[1540]	<212> PRT
[1541]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1542]	<220>
[1543]	<223> 合成序列
[1544]	<400> 59
[1545]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
[1546]	1 5 10 15
[1547]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
[1548]	20 25 30
[1549]	Val Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1550]	35 40 45
[1551]	Ser Gly Ile Ser Gly Asn Ser Gly Asn Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
[1552]	50 55 60
[1553]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
[1554]	65 70 75 80
[1555]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
[1556]	85 90 95
[1557]	Ala Val Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
[1558]	100 105 110
[1559]	Ser

[1599]		85		90		95
[1600]	Ala Arg Lys Phe His Phe Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val					
[1601]		100		105		110
[1602]	Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser					
[1603]		115		120		
[1604]	<210> 62					
[1605]	<211> 106					
[1606]	<212> PRT					
[1607]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)					
[1608]	<220>					
[1609]	<223> 合成序列					
[1610]	<400> 62					
[1611]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly					
[1612]	1	5		10		15
[1613]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr					
[1614]		20		25		30
[1615]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile					
[1616]		35		40		45
[1617]	Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly					
[1618]		50		55		60
[1619]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro					
[1620]	65	70		75		80
[1621]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Thr					
[1622]		85		90		95
[1623]	Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys					
[1624]		100		105		
[1625]	<210> 63					
[1626]	<211> 123					
[1627]	<212> PRT					
[1628]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)					
[1629]	<220>					
[1630]	<223> 合成序列					
[1631]	<400> 63					
[1632]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser					
[1633]	1	5		10		15
[1634]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr					
[1635]		20		25		30
[1636]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met					
[1637]		35		40		45

[1638]	Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Lys Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe
[1639]	50 55 60
[1640]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
[1641]	65 70 75 80
[1642]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1643]	85 90 95
[1644]	Ala Arg Lys Tyr Asp Tyr Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val
[1645]	100 105 110
[1646]	Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[1647]	115 120
[1648]	<210> 64
[1649]	<211> 106
[1650]	<212> PRT
[1651]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1652]	<220>
[1653]	<223> 合成序列
[1654]	<400> 64
[1655]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[1656]	1 5 10 15
[1657]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
[1658]	20 25 30
[1659]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[1660]	35 40 45
[1661]	Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[1662]	50 55 60
[1663]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
[1664]	65 70 75 80
[1665]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Thr
[1666]	85 90 95
[1667]	Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[1668]	100 105
[1669]	<210> 65
[1670]	<211> 121
[1671]	<212> PRT
[1672]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1673]	<220>
[1674]	<223> 合成序列
[1675]	<400> 65
[1676]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

[1677]	1	5	10	15
[1678]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr			
[1679]	20	25	30	
[1680]	Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
[1681]	35	40	45	
[1682]	Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Ser Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe			
[1683]	50	55	60	
[1684]	Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Ala Ala Tyr			
[1685]	65	70	75	80
[1686]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[1687]	85	90	95	
[1688]	Ala Arg Asp Ser Ser Gly Trp Ser Arg Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly			
[1689]	100	105	110	
[1690]	Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser			
[1691]	115	120		
[1692]	<210> 66			
[1693]	<211> 106			
[1694]	<212> PRT			
[1695]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[1696]	<220>			
[1697]	<223> 合成序列			
[1698]	<400> 66			
[1699]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
[1700]	1	5	10	15
[1701]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser			
[1702]	20	25	30	
[1703]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu			
[1704]	35	40	45	
[1705]	Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser			
[1706]	50	55	60	
[1707]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu			
[1708]	65	70	75	80
[1709]	Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro			
[1710]	85	90	95	
[1711]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
[1712]	100	105		
[1713]	<210> 67			
[1714]	<211> 123			
[1715]	<212> PRT			

[1716]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)															
[1717]	<220>															
[1718]	<223> 合成序列															
[1719]	<400> 67															
[1720]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Glu	Pro	Gly	Ser
[1721]	1				5					10					15	
[1722]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Gly	Thr	Phe	Asn	Ser	Tyr
[1723]				20					25					30		
[1724]	Ala	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
[1725]			35					40					45			
[1726]	Gly	Gly	Ile	Ile	Pro	Leu	Phe	Gly	Ile	Ala	His	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
[1727]		50					55					60				
[1728]	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	Asn	Thr	Ala	Tyr
[1729]	65					70				75					80	
[1730]	Met	Asp	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[1731]				85					90					95		
[1732]	Ala	Arg	Lys	Tyr	Ser	Tyr	Val	Ser	Gly	Ser	Pro	Phe	Gly	Met	Asp	Val
[1733]			100						105					110		
[1734]	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
[1735]			115						120							
[1736]	<210> 68															
[1737]	<211> 106															
[1738]	<212> PRT															
[1739]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)															
[1740]	<220>															
[1741]	<223> 合成序列															
[1742]	<400> 68															
[1743]	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
[1744]	1				5					10					15	
[1745]	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Tyr
[1746]				20					25					30		
[1747]	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
[1748]			35					40					45			
[1749]	Tyr	Asp	Ala	Ser	Asn	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
[1750]		50					55					60				
[1751]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro
[1752]	65					70				75					80	
[1753]	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Arg	Ser	Asn	Trp	Pro	Thr
[1754]				85					90					95		

[1755]	Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
[1756]	100 105
[1757]	<210> 69
[1758]	<211> 121
[1759]	<212> PRT
[1760]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1761]	<220>
[1762]	<223> 合成序列
[1763]	<400> 69
[1764]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
[1765]	1 5 10 15
[1766]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Asp Asp Tyr
[1767]	20 25 30
[1768]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1769]	35 40 45
[1770]	Ser Gly Ile Ser Trp Asn Arg Gly Arg Ile Glu Tyr Ala Asp Ser Val
[1771]	50 55 60
[1772]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
[1773]	65 70 75 80
[1774]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
[1775]	85 90 95
[1776]	Ala Lys Gly Arg Phe Arg Tyr Phe Asp Trp Phe Leu Asp Tyr Trp Gly
[1777]	100 105 110
[1778]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1779]	115 120
[1780]	<210> 70
[1781]	<211> 107
[1782]	<212> PRT
[1783]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1784]	<220>
[1785]	<223> 合成序列
[1786]	<400> 70
[1787]	Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[1788]	1 5 10 15
[1789]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala
[1790]	20 25 30
[1791]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[1792]	35 40 45
[1793]	Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

[1794]	50	55	60
[1795]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
[1796]	65	70	75
[1797]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Phe		
[1798]	85	90	95
[1799]	Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys		
[1800]	100	105	
[1801]	<210> 71		
[1802]	<211> 118		
[1803]	<212> PRT		
[1804]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[1805]	<220>		
[1806]	<223> 合成序列		
[1807]	<400> 71		
[1808]	Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln		
[1809]	1	5	10
[1810]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp		
[1811]	20	25	30
[1812]	Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Val		
[1813]	35	40	45
[1814]	Gly Tyr Ile Ser Tyr Thr Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys		
[1815]	50	55	60
[1816]	Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Tyr Leu		
[1817]	65	70	75
[1818]	Gln Leu Asn Ser Val Thr Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala		
[1819]	85	90	95
[1820]	Arg Tyr Gly Gly Trp Leu Ser Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr		
[1821]	100	105	110
[1822]	Thr Leu Thr Val Ser Ser		
[1823]	115		
[1824]	<210> 72		
[1825]	<211> 107		
[1826]	<212> PRT		
[1827]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[1828]	<220>		
[1829]	<223> 合成序列		
[1830]	<400> 72		
[1831]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Leu Met Ser Thr Ser Val Gly		
[1832]	1	5	10
			15

[1833]	Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
[1834]	20 25 30
[1835]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
[1836]	35 40 45
[1837]	Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
[1838]	50 55 60
[1839]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
[1840]	65 70 75 80
[1841]	Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Ser Ser Tyr Pro Leu
[1842]	85 90 95
[1843]	Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val Glu Leu Lys
[1844]	100 105
[1845]	<210> 73
[1846]	<211> 120
[1847]	<212> PRT
[1848]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1849]	<220>
[1850]	<223> 合成序列
[1851]	<400> 73
[1852]	Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
[1853]	1 5 10 15
[1854]	Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
[1855]	20 25 30
[1856]	Ser Ile Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
[1857]	35 40 45
[1858]	Gly Val Met Trp Ala Gly Gly Gly Thr Asn Ser Asn Ser Val Leu Lys
[1859]	50 55 60
[1860]	Ser Arg Leu Ile Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
[1861]	65 70 75 80
[1862]	Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala
[1863]	85 90 95
[1864]	Arg Tyr Tyr Gly Asn Ser Pro Tyr Tyr Ala Ile Asp Tyr Trp Gly Gln
[1865]	100 105 110
[1866]	Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
[1867]	115 120
[1868]	<210> 74
[1869]	<211> 107
[1870]	<212> PRT
[1871]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1872]	<220>
[1873]	<223> 合成序列
[1874]	<400> 74
[1875]	Asp Ile Val Thr Thr Gln Ser His Lys Leu Met Ser Thr Ser Val Gly
[1876]	1 5 10 15
[1877]	Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
[1878]	20 25 30
[1879]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
[1880]	35 40 45
[1881]	Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
[1882]	50 55 60
[1883]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
[1884]	65 70 75 80
[1885]	Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Ser Ser Tyr Pro Leu
[1886]	85 90 95
[1887]	Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val Glu Leu Lys
[1888]	100 105
[1889]	<210> 75
[1890]	<211> 118
[1891]	<212> PRT
[1892]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1893]	<220>
[1894]	<223> 合成序列
[1895]	<400> 75
[1896]	Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
[1897]	1 5 10 15
[1898]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr Ser Ile Ile Ser Asp
[1899]	20 25 30
[1900]	Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Leu
[1901]	35 40 45
[1902]	Gly Tyr Ile Ser Tyr Thr Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
[1903]	50 55 60
[1904]	Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Tyr Leu
[1905]	65 70 75 80
[1906]	Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
[1907]	85 90 95
[1908]	Arg Arg Gly Gly Trp Leu Leu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[1909]	100 105 110
[1910]	Thr Leu Thr Val Ser Ser

[1911]	115
[1912]	<210> 76
[1913]	<211> 113
[1914]	<212> PRT
[1915]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1916]	<220>
[1917]	<223> 合成序列
[1918]	<400> 76
[1919]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly
[1920]	1 5 10 15
[1921]	Glu Lys Val Ser Met Gly Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
[1922]	20 25 30
[1923]	Ser Asn Gln Lys Asn Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[1924]	35 40 45
[1925]	Ser Pro Lys Leu Leu Ile Asp Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
[1926]	50 55 60
[1927]	Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[1928]	65 70 75 80
[1929]	Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
[1930]	85 90 95
[1931]	Tyr Tyr Gly Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
[1932]	100 105 110
[1933]	Lys
[1934]	<210> 77
[1935]	<211> 118
[1936]	<212> PRT
[1937]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1938]	<220>
[1939]	<223> 合成序列
[1940]	<400> 77
[1941]	Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Gly Ala
[1942]	1 5 10 15
[1943]	Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[1944]	20 25 30
[1945]	Asp Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[1946]	35 40 45
[1947]	Gly Trp Ile Phe Pro Arg Asp Asn Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
[1948]	50 55 60
[1949]	Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr

[1950]	65	70	75	80
[1951]	Met Glu Leu His Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys			
[1952]	85	90	95	
[1953]	Thr Lys Glu Asn Trp Val Gly Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr			
[1954]	100	105	110	
[1955]	Thr Leu Thr Leu Ser Ser			
[1956]	115			
[1957]	<210> 78			
[1958]	<211> 106			
[1959]	<212> PRT			
[1960]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[1961]	<220>			
[1962]	<223> 合成序列			
[1963]	<400> 78			
[1964]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly			
[1965]	1	5	10	15
[1966]	Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Arg Tyr Met			
[1967]	20	25	30	
[1968]	His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Ser			
[1969]	35	40	45	
[1970]	Asp Thr Ser Lys Leu Thr Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser			
[1971]	50	55	60	
[1972]	Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ala Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu			
[1973]	65	70	75	80
[1974]	Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Trp Thr			
[1975]	85	90	95	
[1976]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
[1977]	100	105		
[1978]	<210> 79			
[1979]	<211> 114			
[1980]	<212> PRT			
[1981]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[1982]	<220>			
[1983]	<223> 合成序列			
[1984]	<400> 79			
[1985]	Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Asp Leu Val Thr Pro Gly Ala			
[1986]	1	5	10	15
[1987]	Ser Val Arg Ile Ser Cys Gln Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Pro Asp Tyr			
[1988]	20	25	30	

[1989]	Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
[1990]	35 40 45
[1991]	Gly Asp Ile Asp Pro Asn Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
[1992]	50 55 60
[1993]	Lys Gly Lys Ala Ile Leu Thr Val Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
[1994]	65 70 75 80
[1995]	Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
[1996]	85 90 95
[1997]	Ala Arg Gly Ala Leu Thr Asp Trp Gly Gln Gly Thr Ser Leu Thr Val
[1998]	100 105 110
[1999]	Ser Ser
[2000]	<210> 80
[2001]	<211> 106
[2002]	<212> PRT
[2003]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2004]	<220>
[2005]	<223> 合成序列
[2006]	<400> 80
[2007]	Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
[2008]	1 5 10 15
[2009]	Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile
[2010]	20 25 30
[2011]	Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
[2012]	35 40 45
[2013]	Ala Thr Phe Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
[2014]	50 55 60
[2015]	Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Thr Glu
[2016]	65 70 75 80
[2017]	Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Asn Asn Pro Leu Thr
[2018]	85 90 95
[2019]	Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
[2020]	100 105
[2021]	<210> 81
[2022]	<211> 115
[2023]	<212> PRT
[2024]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2025]	<220>
[2026]	<223> 合成序列
[2027]	<400> 81

[2028]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
[2029]	1 5 10 15
[2030]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[2031]	20 25 30
[2032]	Val Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
[2033]	35 40 45
[2034]	Gly Tyr Val Asn Pro Phe Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe
[2035]	50 55 60
[2036]	Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[2037]	65 70 75 80
[2038]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
[2039]	85 90 95
[2040]	Ala Arg Gln Ala Trp Gly Tyr Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
[2041]	100 105 110
[2042]	Val Ser Ser
[2043]	115
[2044]	<210> 82
[2045]	<211> 115
[2046]	<212> PRT
[2047]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2048]	<220>
[2049]	<223> 合成序列
[2050]	<400> 82
[2051]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[2052]	1 5 10 15
[2053]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[2054]	20 25 30
[2055]	Val Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
[2056]	35 40 45
[2057]	Gly Tyr Val Asn Pro Phe Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe
[2058]	50 55 60
[2059]	Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[2060]	65 70 75 80
[2061]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2062]	85 90 95
[2063]	Ala Arg Gln Ala Trp Gly Tyr Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
[2064]	100 105 110
[2065]	Val Ser Ser
[2066]	115

[2067]	<210> 83
[2068]	<211> 115
[2069]	<212> PRT
[2070]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2071]	<220>
[2072]	<223> 合成序列
[2073]	<400> 83
[2074]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[2075]	1 5 10 15
[2076]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[2077]	20 25 30
[2078]	Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
[2079]	35 40 45
[2080]	Gly Tyr Val Asn Pro Phe Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe
[2081]	50 55 60
[2082]	Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[2083]	65 70 75 80
[2084]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2085]	85 90 95
[2086]	Ala Arg Gln Ala Trp Gly Tyr Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
[2087]	100 105 110
[2088]	Val Ser Ser
[2089]	115
[2090]	<210> 84
[2091]	<211> 115
[2092]	<212> PRT
[2093]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2094]	<220>
[2095]	<223> 合成序列
[2096]	<400> 84
[2097]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[2098]	1 5 10 15
[2099]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[2100]	20 25 30
[2101]	Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
[2102]	35 40 45
[2103]	Gly Tyr Val Asn Pro Phe Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe
[2104]	50 55 60
[2105]	Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

[2106]	65	70	75	80
[2107]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[2108]	85	90	95	
[2109]	Ala Arg Gln Ala Trp Gly Tyr Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr			
[2110]	100	105	110	
[2111]	Val Ser Ser			
[2112]	115			
[2113]	<210> 85			
[2114]	<211> 115			
[2115]	<212> PRT			
[2116]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[2117]	<220>			
[2118]	<223> 合成序列			
[2119]	<400> 85			
[2120]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala			
[2121]	1	5	10	15
[2122]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr			
[2123]	20	25	30	
[2124]	Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile			
[2125]	35	40	45	
[2126]	Gly Tyr Val Asn Pro Phe Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe			
[2127]	50	55	60	
[2128]	Lys Gly Arg Ala Thr Ile Thr Ser Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr			
[2129]	65	70	75	80
[2130]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[2131]	85	90	95	
[2132]	Ala Arg Gln Ala Trp Gly Tyr Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr			
[2133]	100	105	110	
[2134]	Val Ser Ser			
[2135]	115			
[2136]	<210> 86			
[2137]	<211> 111			
[2138]	<212> PRT			
[2139]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[2140]	<220>			
[2141]	<223> 合成序列			
[2142]	<400> 86			
[2143]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Leu Ser Pro Gly			
[2144]	1	5	10	15

[2145]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
[2146]	20 25 30
[2147]	Gly Thr Ser Leu Val Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
[2148]	35 40 45
[2149]	Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Val Asp Ser Gly Val Pro Ser
[2150]	50 55 60
[2151]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
[2152]	65 70 75 80
[2153]	Ser Leu Glu Glu Glu Asp Ala Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg
[2154]	85 90 95
[2155]	Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[2156]	100 105 110
[2157]	<210> 87
[2158]	<211> 111
[2159]	<212> PRT
[2160]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2161]	<220>
[2162]	<223> 合成序列
[2163]	<400> 87
[2164]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[2165]	1 5 10 15
[2166]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
[2167]	20 25 30
[2168]	Gly Thr Ser Leu Val Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
[2169]	35 40 45
[2170]	Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Val Asp Ser Gly Val Pro Ser
[2171]	50 55 60
[2172]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
[2173]	65 70 75 80
[2174]	Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg
[2175]	85 90 95
[2176]	Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[2177]	100 105 110
[2178]	<210> 88
[2179]	<211> 111
[2180]	<212> PRT
[2181]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2182]	<220>
[2183]	<223> 合成序列

[2184]	<400> 88
[2185]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[2186]	1 5 10 15
[2187]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
[2188]	20 25 30
[2189]	Gly Thr Ser Leu Val Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
[2190]	35 40 45
[2191]	Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Val Asp Ser Gly Val Pro Ser
[2192]	50 55 60
[2193]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
[2194]	65 70 75 80
[2195]	Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg
[2196]	85 90 95
[2197]	Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[2198]	100 105 110
[2199]	<210> 89
[2200]	<211> 111
[2201]	<212> PRT
[2202]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2203]	<220>
[2204]	<223> 合成序列
[2205]	<400> 89
[2206]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[2207]	1 5 10 15
[2208]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
[2209]	20 25 30
[2210]	Gly Thr Ser Leu Val Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
[2211]	35 40 45
[2212]	Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Val Asp Ser Gly Val Pro Ser
[2213]	50 55 60
[2214]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
[2215]	65 70 75 80
[2216]	Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg
[2217]	85 90 95
[2218]	Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[2219]	100 105 110
[2220]	<210> 90
[2221]	<211> 120
[2222]	<212> PRT

[2223]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)															
[2224]	<220>															
[2225]	<223> 合成序列															
[2226]	<400> 90															
[2227]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Gly
[2228]	1				5					10					15	
[2229]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Thr	Tyr
[2230]				20					25					30		
[2231]	Ser	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[2232]			35					40					45			
[2233]	Ser	Ser	Ile	Ser	Ser	Ser	Gly	Asp	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
[2234]		50					55					60				
[2235]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Phe
[2236]	65					70					75				80	
[2237]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[2238]				85						90				95		
[2239]	Ala	Arg	Asp	Leu	Val	Thr	Ser	Met	Val	Ala	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
[2240]				100					105					110		
[2241]	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
[2242]				115					120							
[2243]	<210> 91															
[2244]	<211> 108															
[2245]	<212> PRT															
[2246]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)															
[2247]	<220>															
[2248]	<223> 合成序列															
[2249]	<400> 91															
[2250]	Ser	Tyr	Glu	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Val	Ser	Pro	Gly	Gln
[2251]	1				5					10					15	
[2252]	Ala	Ala	Arg	Ile	Thr	Cys	Ser	Gly	Asp	Ala	Leu	Pro	Gln	Lys	Tyr	Val
[2253]				20					25					30		
[2254]	Phe	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Ser	Gly	Gln	Ala	Pro	Val	Leu	Val	Ile	Tyr
[2255]			35					40					45			
[2256]	Glu	Asp	Ser	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Glu	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
[2257]		50					55					60				
[2258]	Ser	Ser	Gly	Thr	Met	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Ala	Gln	Val	Glu
[2259]	65					70					75				80	
[2260]	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Tyr	Ser	Thr	Asp	Arg	Ser	Gly	Asn	His
[2261]				85						90				95		

[2262]	Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu
[2263]	100 105
[2264]	<210> 92
[2265]	<211> 120
[2266]	<212> PRT
[2267]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2268]	<220>
[2269]	<223> 合成序列
[2270]	<400> 92
[2271]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2272]	1 5 10 15
[2273]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[2274]	20 25 30
[2275]	Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2276]	35 40 45
[2277]	Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Gly Glu Gln Tyr Tyr Val Asp Ser Val
[2278]	50 55 60
[2279]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
[2280]	65 70 75 80
[2281]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2282]	85 90 95
[2283]	Ala Arg Asp Trp Asn Tyr Gly Tyr Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln
[2284]	100 105 110
[2285]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[2286]	115 120
[2287]	<210> 93
[2288]	<211> 108
[2289]	<212> PRT
[2290]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2291]	<220>
[2292]	<223> 合成序列
[2293]	<400> 93
[2294]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[2295]	1 5 10 15
[2296]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
[2297]	20 25 30
[2298]	Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
[2299]	35 40 45
[2300]	Ile Phe Gly Thr Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

[2301]	50	55	60
[2302]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu		
[2303]	65	70	75
[2304]	Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Ile		
[2305]	85	90	95
[2306]	Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys		
[2307]	100	105	
[2308]	<210> 94		
[2309]	<211> 121		
[2310]	<212> PRT		
[2311]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[2312]	<220>		
[2313]	<223> 合成序列		
[2314]	<400> 94		
[2315]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
[2316]	1	5	10
[2317]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr		
[2318]	20	25	30
[2319]	Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[2320]	35	40	45
[2321]	Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val		
[2322]	50	55	60
[2323]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr		
[2324]	65	70	75
[2325]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[2326]	85	90	95
[2327]	Ala Arg Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly		
[2328]	100	105	110
[2329]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[2330]	115	120	
[2331]	<210> 95		
[2332]	<211> 108		
[2333]	<212> PRT		
[2334]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[2335]	<220>		
[2336]	<223> 合成序列		
[2337]	<400> 95		
[2338]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
[2339]	1	5	10

[2340]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser
[2341]	20 25 30
[2342]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
[2343]	35 40 45
[2344]	Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
[2345]	50 55 60
[2346]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
[2347]	65 70 75 80
[2348]	Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro
[2349]	85 90 95
[2350]	Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Glu Val Glu Ile Lys
[2351]	100 105
[2352]	<210> 96
[2353]	<211> 121
[2354]	<212> PRT
[2355]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2356]	<220>
[2357]	<223> 合成序列
[2358]	<400> 96
[2359]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2360]	1 5 10 15
[2361]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
[2362]	20 25 30
[2363]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2364]	35 40 45
[2365]	Ser Ala Ile Arg Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[2366]	50 55 60
[2367]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[2368]	65 70 75 80
[2369]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2370]	85 90 95
[2371]	Ala Lys Asp Leu His Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Leu Asp Tyr Trp Gly
[2372]	100 105 110
[2373]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[2374]	115 120
[2375]	<210> 97
[2376]	<211> 107
[2377]	<212> PRT
[2378]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2379]	<220>
[2380]	<223> 合成序列
[2381]	<400> 97
[2382]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
[2383]	1 5 10 15
[2384]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Ser Trp
[2385]	20 25 30
[2386]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[2387]	35 40 45
[2388]	Tyr Ala Ile Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[2389]	50 55 60
[2390]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[2391]	65 70 75 80
[2392]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu
[2393]	85 90 95
[2394]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[2395]	100 105
[2396]	<210> 98
[2397]	<211> 119
[2398]	<212> PRT
[2399]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2400]	<220>
[2401]	<223> 合成序列
[2402]	<400> 98
[2403]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2404]	1 5 10 15
[2405]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[2406]	20 25 30
[2407]	Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2408]	35 40 45
[2409]	Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Gly Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
[2410]	50 55 60
[2411]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
[2412]	65 70 75 80
[2413]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2414]	85 90 95
[2415]	Ala Arg Val Gln Leu Tyr Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[2416]	100 105 110
[2417]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[2418]	115
[2419]	<210> 99
[2420]	<211> 107
[2421]	<212> PRT
[2422]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2423]	<220>
[2424]	<223> 合成序列
[2425]	<400> 99
[2426]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
[2427]	1 5 10 15
[2428]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
[2429]	20 25 30
[2430]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[2431]	35 40 45
[2432]	Tyr Ala Ala Ser Gly Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[2433]	50 55 60
[2434]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[2435]	65 70 75 80
[2436]	Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His Ser Leu Pro Pro
[2437]	85 90 95
[2438]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[2439]	100 105
[2440]	<210> 100
[2441]	<211> 121
[2442]	<212> PRT
[2443]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2444]	<220>
[2445]	<223> 合成序列
[2446]	<400> 100
[2447]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2448]	1 5 10 15
[2449]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr
[2450]	20 25 30
[2451]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2452]	35 40 45
[2453]	Ser Thr Ile Ser Gly Ser Gly Gly Phe Thr Phe Ser Ala Asp Ser Val
[2454]	50 55 60
[2455]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
[2456]	65 70 75 80

[2457]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Val	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Ser	Cys
[2458]				85					90						95	
[2459]	Ala	Lys	Val	Leu	Val	Gly	Phe	Asn	Asn	Gly	Cys	Trp	Asp	Tyr	Trp	Gly
[2460]				100					105						110	
[2461]	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
[2462]				115					120							
[2463]	<210>	101														
[2464]	<211>	108														
[2465]	<212>	PRT														
[2466]	<213>	人工序列 (Artificial Sequence)														
[2467]	<220>															
[2468]	<223>	合成序列														
[2469]	<400>	101														
[2470]	Ser	Tyr	Val	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Val	Ala	Pro	Gly	Gln
[2471]	1			5					10						15	
[2472]	Thr	Ala	Arg	Ile	Thr	Cys	Gly	Gly	Asn	Asn	Ile	Gly	Ser	Lys	Ser	Val
[2473]				20					25						30	
[2474]	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Val	Leu	Val	Val	Tyr
[2475]				35					40						45	
[2476]	Asp	Asp	Ser	Asp	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Glu	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
[2477]				50					55						60	
[2478]	Asn	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Gly
[2479]	65								70						75	
[2480]	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Val	Trp	Asp	Ser	Ser	Asn	Asp	His
[2481]				85					90						95	
[2482]	Val	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu				
[2483]				100					105							
[2484]	<210>	102														
[2485]	<211>	120														
[2486]	<212>	PRT														
[2487]	<213>	人工序列 (Artificial Sequence)														
[2488]	<220>															
[2489]	<223>	合成序列														
[2490]	<400>	102														
[2491]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Gly
[2492]	1			5					10						15	
[2493]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Thr	Tyr
[2494]				20					25						30	
[2495]	Ser	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val

[2496]	35	40	45
[2497]	Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Asp Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
[2498]	50	55	60
[2499]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr		
[2500]	65	70	75
[2501]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[2502]	85	90	95
[2503]	Ala Arg Asp Leu Val Thr Ser Met Val Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln		
[2504]	100	105	110
[2505]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[2506]	115	120	
[2507]	<210> 103		
[2508]	<211> 108		
[2509]	<212> PRT		
[2510]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[2511]	<220>		
[2512]	<223> 合成序列		
[2513]	<400> 103		
[2514]	Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln		
[2515]	1	5	10
[2516]	Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Ala Leu Pro Gln Lys Tyr Val		
[2517]	20	25	30
[2518]	Phe Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr		
[2519]	35	40	45
[2520]	Glu Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser		
[2521]	50	55	60
[2522]	Ser Ser Gly Thr Met Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Val Glu		
[2523]	65	70	75
[2524]	Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Tyr Ser Thr Asp Arg Ser Gly Asn His		
[2525]	85	90	95
[2526]	Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu		
[2527]	100	105	
[2528]	<210> 104		
[2529]	<211> 121		
[2530]	<212> PRT		
[2531]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[2532]	<220>		
[2533]	<223> 合成序列		
[2534]	<400> 104		

[2535]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2536]	1 5 10 15
[2537]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
[2538]	20 25 30
[2539]	Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2540]	35 40 45
[2541]	Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
[2542]	50 55 60
[2543]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
[2544]	65 70 75 80
[2545]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2546]	85 90 95
[2547]	Ala Arg Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
[2548]	100 105 110
[2549]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[2550]	115 120
[2551]	<210> 105
[2552]	<211> 108
[2553]	<212> PRT
[2554]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2555]	<220>
[2556]	<223> 合成序列
[2557]	<400> 105
[2558]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[2559]	1 5 10 15
[2560]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser
[2561]	20 25 30
[2562]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
[2563]	35 40 45
[2564]	Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
[2565]	50 55 60
[2566]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
[2567]	65 70 75 80
[2568]	Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro
[2569]	85 90 95
[2570]	Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[2571]	100 105
[2572]	<210> 106
[2573]	<211> 120

[2574]	<212>	PRT
[2575]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2576]	<220>	
[2577]	<223>	合成序列
[2578]	<400>	106
[2579]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[2580]	1 5 10 15	
[2581]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	
[2582]	20 25 30	
[2583]	Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
[2584]	35 40 45	
[2585]	Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe	
[2586]	50 55 60	
[2587]	Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr	
[2588]	65 70 75 80	
[2589]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[2590]	85 90 95	
[2591]	Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln	
[2592]	100 105 110	
[2593]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser	
[2594]	115 120	
[2595]	<210>	107
[2596]	<211>	120
[2597]	<212>	PRT
[2598]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2599]	<220>	
[2600]	<223>	合成序列
[2601]	<400>	107
[2602]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[2603]	1 5 10 15	
[2604]	Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	
[2605]	20 25 30	
[2606]	Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
[2607]	35 40 45	
[2608]	Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe	
[2609]	50 55 60	
[2610]	Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr	
[2611]	65 70 75 80	
[2612]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	

[2613]		85		90		95
[2614]	Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln					
[2615]		100		105		110
[2616]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser					
[2617]		115		120		
[2618]	<210> 108					
[2619]	<211> 120					
[2620]	<212> PRT					
[2621]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)					
[2622]	<220>					
[2623]	<223> 合成序列					
[2624]	<400> 108					
[2625]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu					
[2626]	1	5		10		15
[2627]	Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr					
[2628]		20		25		30
[2629]	Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met					
[2630]		35		40		45
[2631]	Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe					
[2632]		50		55		60
[2633]	Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser					
[2634]	65	70		75		80
[2635]	Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys					
[2636]		85		90		95
[2637]	Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln					
[2638]		100		105		110
[2639]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser					
[2640]		115		120		
[2641]	<210> 109					
[2642]	<211> 120					
[2643]	<212> PRT					
[2644]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)					
[2645]	<220>					
[2646]	<223> 合成序列					
[2647]	<400> 109					
[2648]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala					
[2649]	1	5		10		15
[2650]	Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr					
[2651]		20		25		30

[2652]	Trp Met Tyr Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu
[2653]	35 40 45
[2654]	Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
[2655]	50 55 60
[2656]	Lys Asn Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val
[2657]	65 70 75 80
[2658]	Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
[2659]	85 90 95
[2660]	Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[2661]	100 105 110
[2662]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[2663]	115 120
[2664]	<210> 110
[2665]	<211> 120
[2666]	<212> PRT
[2667]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2668]	<220>
[2669]	<223> 合成序列
[2670]	<400> 110
[2671]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
[2672]	1 5 10 15
[2673]	Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[2674]	20 25 30
[2675]	Trp Met Tyr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
[2676]	35 40 45
[2677]	Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
[2678]	50 55 60
[2679]	Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[2680]	65 70 75 80
[2681]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2682]	85 90 95
[2683]	Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[2684]	100 105 110
[2685]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[2686]	115 120
[2687]	<210> 111
[2688]	<211> 120
[2689]	<212> PRT
[2690]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2691]	<220>
[2692]	<223> 合成序列
[2693]	<400> 111
[2694]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[2695]	1 5 10 15
[2696]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[2697]	20 25 30
[2698]	Trp Met Tyr Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu
[2699]	35 40 45
[2700]	Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
[2701]	50 55 60
[2702]	Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
[2703]	65 70 75 80
[2704]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2705]	85 90 95
[2706]	Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[2707]	100 105 110
[2708]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[2709]	115 120
[2710]	<210> 112
[2711]	<211> 120
[2712]	<212> PRT
[2713]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2714]	<220>
[2715]	<223> 合成序列
[2716]	<400> 112
[2717]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
[2718]	1 5 10 15
[2719]	Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[2720]	20 25 30
[2721]	Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
[2722]	35 40 45
[2723]	Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
[2724]	50 55 60
[2725]	Lys Asn Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val
[2726]	65 70 75 80
[2727]	Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
[2728]	85 90 95
[2729]	Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

[2730]		100		105		110
[2731]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser					
[2732]		115		120		
[2733]	<210>	113				
[2734]	<211>	120				
[2735]	<212>	PRT				
[2736]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)				
[2737]	<220>					
[2738]	<223>	合成序列				
[2739]	<400>	113				
[2740]	Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln					
[2741]	1	5		10		15
[2742]	Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr					
[2743]		20		25		30
[2744]	Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val					
[2745]		35		40		45
[2746]	Ser Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe					
[2747]		50		55		60
[2748]	Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr					
[2749]	65	70		75		80
[2750]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys					
[2751]		85		90		95
[2752]	Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln					
[2753]		100		105		110
[2754]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser					
[2755]		115		120		
[2756]	<210>	114				
[2757]	<211>	120				
[2758]	<212>	PRT				
[2759]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)				
[2760]	<220>					
[2761]	<223>	合成序列				
[2762]	<400>	114				
[2763]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala					
[2764]	1	5		10		15
[2765]	Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr					
[2766]		20		25		30
[2767]	Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile					
[2768]		35		40		45

[2769]	Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
[2770]	50 55 60
[2771]	Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[2772]	65 70 75 80
[2773]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2774]	85 90 95
[2775]	Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[2776]	100 105 110
[2777]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[2778]	115 120
[2779]	<210> 115
[2780]	<211> 107
[2781]	<212> PRT
[2782]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2783]	<220>
[2784]	<223> 合成序列
[2785]	<400> 115
[2786]	Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
[2787]	1 5 10 15
[2788]	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
[2789]	20 25 30
[2790]	Val Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile
[2791]	35 40 45
[2792]	Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[2793]	50 55 60
[2794]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
[2795]	65 70 75 80
[2796]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
[2797]	85 90 95
[2798]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[2799]	100 105
[2800]	<210> 116
[2801]	<211> 107
[2802]	<212> PRT
[2803]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2804]	<220>
[2805]	<223> 合成序列
[2806]	<400> 116
[2807]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

[2808]	1	5	10	15
[2809]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala			
[2810]	20	25	30	
[2811]	Val Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile			
[2812]	35	40	45	
[2813]	Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
[2814]	50	55	60	
[2815]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
[2816]	65	70	75	80
[2817]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu			
[2818]	85	90	95	
[2819]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
[2820]	100	105		
[2821]	<210> 117			
[2822]	<211> 107			
[2823]	<212> PRT			
[2824]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[2825]	<220>			
[2826]	<223> 合成序列			
[2827]	<400> 117			
[2828]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys			
[2829]	1	5	10	15
[2830]	Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala			
[2831]	20	25	30	
[2832]	Val Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile			
[2833]	35	40	45	
[2834]	Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly			
[2835]	50	55	60	
[2836]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala			
[2837]	65	70	75	80
[2838]	Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu			
[2839]	85	90	95	
[2840]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
[2841]	100	105		
[2842]	<210> 118			
[2843]	<211> 107			
[2844]	<212> PRT			
[2845]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[2846]	<220>			

[2847]	<223> 合成序列																			
[2848]	<400> 118																			
[2849]	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Phe	Gln	Ser	Val	Thr	Pro	Lys				
[2850]	1				5					10					15					
[2851]	Glu	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	Asp	Val	Gly	Thr	Ala				
[2852]					20					25					30					
[2853]	Val	Ala	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Gln	Leu	Leu	Ile				
[2854]					35					40					45					
[2855]	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	His	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly				
[2856]					50					55					60					
[2857]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Phe	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro				
[2858]	65					70					75					80				
[2859]	Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Asn	Ser	Tyr	Pro	Leu				
[2860]						85					90					95				
[2861]	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys									
[2862]						100					105									
[2863]	<210> 119																			
[2864]	<211> 107																			
[2865]	<212> PRT																			
[2866]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)																			
[2867]	<220>																			
[2868]	<223> 合成序列																			
[2869]	<400> 119																			
[2870]	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly				
[2871]	1				5					10					15					
[2872]	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	Asp	Val	Gly	Thr	Ala				
[2873]					20					25					30					
[2874]	Val	Ala	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Gln	Leu	Leu	Ile				
[2875]					35					40					45					
[2876]	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	His	Thr	Gly	Ile	Pro	Pro	Arg	Phe	Ser	Gly				
[2877]					50					55					60					
[2878]	Ser	Gly	Tyr	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Asn	Asn	Ile	Glu	Ser				
[2879]	65					70					75					80				
[2880]	Glu	Asp	Ala	Ala	Tyr	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Tyr	Asn	Ser	Tyr	Pro	Leu				
[2881]						85					90					95				
[2882]	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys									
[2883]						100					105									
[2884]	<210> 120																			
[2885]	<211> 107																			

[2886]	<212>	PRT
[2887]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2888]	<220>	
[2889]	<223>	合成序列
[2890]	<400>	120
[2891]	Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly	
[2892]	1 5 10 15	
[2893]	Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala	
[2894]	20 25 30	
[2895]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile	
[2896]	35 40 45	
[2897]	Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[2898]	50 55 60	
[2899]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[2900]	65 70 75 80	
[2901]	Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu	
[2902]	85 90 95	
[2903]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[2904]	100 105	
[2905]	<210>	121
[2906]	<211>	107
[2907]	<212>	PRT
[2908]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2909]	<220>	
[2910]	<223>	合成序列
[2911]	<400>	121
[2912]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[2913]	1 5 10 15	
[2914]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala	
[2915]	20 25 30	
[2916]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile	
[2917]	35 40 45	
[2918]	Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[2919]	50 55 60	
[2920]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[2921]	65 70 75 80	
[2922]	Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu	
[2923]	85 90 95	
[2924]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	

[2925]	100	105
[2926]	<210> 122	
[2927]	<211> 107	
[2928]	<212> PRT	
[2929]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
[2930]	<220>	
[2931]	<223> 合成序列	
[2932]	<400> 122	
[2933]	Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[2934]	1 5 10 15	
[2935]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala	
[2936]	20 25 30	
[2937]	Val Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile	
[2938]	35 40 45	
[2939]	Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[2940]	50 55 60	
[2941]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala	
[2942]	65 70 75 80	
[2943]	Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu	
[2944]	85 90 95	
[2945]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[2946]	100 105	
[2947]	<210> 123	
[2948]	<211> 107	
[2949]	<212> PRT	
[2950]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
[2951]	<220>	
[2952]	<223> 合成序列	
[2953]	<400> 123	
[2954]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys	
[2955]	1 5 10 15	
[2956]	Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala	
[2957]	20 25 30	
[2958]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile	
[2959]	35 40 45	
[2960]	Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[2961]	50 55 60	
[2962]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[2963]	65 70 75 80	

[2964]	Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
[2965]	85 90 95
[2966]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[2967]	100 105
[2968]	<210> 124
[2969]	<211> 116
[2970]	<212> PRT
[2971]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2972]	<220>
[2973]	<223> 合成序列
[2974]	<400> 124
[2975]	Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
[2976]	1 5 10 15
[2977]	Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Arg Ser Tyr
[2978]	20 25 30
[2979]	Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
[2980]	35 40 45
[2981]	Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
[2982]	50 55 60
[2983]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ile Leu Tyr Leu
[2984]	65 70 75 80
[2985]	Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Asp Cys Ala
[2986]	85 90 95
[2987]	Arg Gly Tyr Asp Ser Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[2988]	100 105 110
[2989]	Thr Val Ser Glu
[2990]	115
[2991]	<210> 125
[2992]	<211> 116
[2993]	<212> PRT
[2994]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2995]	<220>
[2996]	<223> 合成序列
[2997]	<400> 125
[2998]	Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
[2999]	1 5 10 15
[3000]	Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
[3001]	20 25 30
[3002]	Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val

[3003]	35	40	45
[3004]	Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys		
[3005]	50	55	60
[3006]	Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ile Leu Tyr Leu		
[3007]	65	70	75
[3008]	Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala		
[3009]	85	90	95
[3010]	Lys Gly Tyr Asp Ser Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val		
[3011]	100	105	110
[3012]	Ile Val Ser Ala		
[3013]	115		
[3014]	<210> 126		
[3015]	<211> 116		
[3016]	<212> PRT		
[3017]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[3018]	<220>		
[3019]	<223> 合成序列		
[3020]	<400> 126		
[3021]	Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln		
[3022]	1	5	10
[3023]	Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr		
[3024]	20	25	30
[3025]	Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu		
[3026]	35	40	45
[3027]	Gly Val Ile Trp Arg Gly Val Thr Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met		
[3028]	50	55	60
[3029]	Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe		
[3030]	65	70	75
[3031]	Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala		
[3032]	85	90	95
[3033]	Arg Leu Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val		
[3034]	100	105	110
[3035]	Thr Val Ser Ser		
[3036]	115		
[3037]	<210> 127		
[3038]	<211> 116		
[3039]	<212> PRT		
[3040]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[3041]	<220>		

[3042]	<223> 合成序列															
[3043]	<400> 127															
[3044]	Gln	Val	Gln	Leu	Lys	Gln	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Ser	Gln
[3045]	1				5					10					15	
[3046]	Ser	Leu	Ser	Ile	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Thr	Ser	Tyr
[3047]					20					25					30	
[3048]	Gly	Val	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ser	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Leu
[3049]					35					40					45	
[3050]	Gly	Val	Ile	Trp	Ser	Gly	Gly	Val	Thr	Asp	Tyr	Asn	Ala	Ala	Phe	Ile
[3051]					50					55					60	
[3052]	Ser	Arg	Leu	Ser	Ile	Ser	Lys	Asp	Asn	Ser	Lys	Ser	Gln	Val	Phe	Phe
[3053]	65						70				75					80
[3054]	Lys	Met	Asn	Ser	Leu	Gln	Ala	Asn	Asp	Thr	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys	Ala
[3055]						85					90					95
[3056]	Arg	Leu	Gly	Phe	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val
[3057]						100					105					110
[3058]	Thr	Val	Ser	Ser												
[3059]																115
[3060]	<210> 128															
[3061]	<211> 119															
[3062]	<212> PRT															
[3063]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)															
[3064]	<220>															
[3065]	<223> 合成序列															
[3066]	<400> 128															
[3067]	Glu	Val	Lys	Leu	Phe	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
[3068]	1					5					10				15	
[3069]	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Val	Ala	Ser	Gly	Phe	Asp	Phe	Ser	Thr	Tyr
[3070]						20					25				30	
[3071]	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
[3072]						35					40				45	
[3073]	Gly	Gln	Ile	Asn	Pro	Asp	Ser	Thr	Thr	Ile	Asn	Tyr	Ala	Pro	Ser	Leu
[3074]						50					55				60	
[3075]	Lys	Asp	Arg	Phe	Ile	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Leu	Phe
[3076]	65						70				75					80
[3077]	Leu	Gln	Met	Ser	Lys	Val	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys
[3078]						85					90					95
[3079]	Ala	Lys	Pro	Gly	Asp	Tyr	Gly	Tyr	Asp	Phe	Asp	Cys	Trp	Gly	Gln	Gly
[3080]						100					105					110

[3081]	Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
[3082]	115
[3083]	<210> 129
[3084]	<211> 119
[3085]	<212> PRT
[3086]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3087]	<220>
[3088]	<223> 合成序列
[3089]	<400> 129
[3090]	Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
[3091]	1 5 10 15
[3092]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asp Ser Ile Thr Ser Gly
[3093]	20 25 30
[3094]	Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Met
[3095]	35 40 45
[3096]	Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
[3097]	50 55 60
[3098]	Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Tyr Leu
[3099]	65 70 75 80
[3100]	Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
[3101]	85 90 95
[3102]	Arg Ser Leu Leu Trp Phe Ser Thr Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
[3103]	100 105 110
[3104]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
[3105]	115
[3106]	<210> 130
[3107]	<211> 116
[3108]	<212> PRT
[3109]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3110]	<220>
[3111]	<223> 合成序列
[3112]	<400> 130
[3113]	Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
[3114]	1 5 10 15
[3115]	Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
[3116]	20 25 30
[3117]	Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
[3118]	35 40 45
[3119]	Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Lys

[3120]	50	55	60
[3121]	Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe		
[3122]	65	70	75 80
[3123]	Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys Ala		
[3124]	85	90	95
[3125]	Arg Leu Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val		
[3126]	100	105	110
[3127]	Thr Val Ser Ser		
[3128]	115		
[3129]	<210> 131		
[3130]	<211> 116		
[3131]	<212> PRT		
[3132]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[3133]	<220>		
[3134]	<223> 合成序列		
[3135]	<400> 131		
[3136]	Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly		
[3137]	1	5	10 15
[3138]	Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr		
[3139]	20	25	30
[3140]	Gly Met Ser Trp Ala Arg Gln Ile Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val		
[3141]	35	40	45
[3142]	Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Leu Gly Ser Val Gln		
[3143]	50	55	60
[3144]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ile Leu Tyr Leu		
[3145]	65	70	75 80
[3146]	Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala		
[3147]	85	90	95
[3148]	Arg Gly Tyr Asp Ala Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val		
[3149]	100	105	110
[3150]	Ser Val Ser Glu		
[3151]	115		
[3152]	<210> 132		
[3153]	<211> 117		
[3154]	<212> PRT		
[3155]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[3156]	<220>		
[3157]	<223> 合成序列		
[3158]	<400> 132		

[3159]	Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
[3160]	1 5 10 15
[3161]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asp Ser Ile Thr Ser Gly
[3162]	20 25 30
[3163]	Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Met
[3164]	35 40 45
[3165]	Gly Tyr Ile Ser Tyr Thr Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
[3166]	50 55 60
[3167]	Ser Arg Ile Ser Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Ser Gln Tyr Tyr Leu
[3168]	65 70 75 80
[3169]	Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
[3170]	85 90 95
[3171]	Arg Gln Arg Asp Trp Leu Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[3172]	100 105 110
[3173]	Val Thr Val Ser Ala
[3174]	115
[3175]	<210> 133
[3176]	<211> 116
[3177]	<212> PRT
[3178]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3179]	<220>
[3180]	<223> 合成序列
[3181]	<400> 133
[3182]	Glu Glu Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
[3183]	1 5 10 15
[3184]	Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr
[3185]	20 25 30
[3186]	Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
[3187]	35 40 45
[3188]	Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
[3189]	50 55 60
[3190]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ile Leu Tyr Leu
[3191]	65 70 75 80
[3192]	Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
[3193]	85 90 95
[3194]	Arg Gly Tyr Asp Ala Gly Phe Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[3195]	100 105 110
[3196]	Thr Ala Ser Ala
[3197]	115

[3198]	<210>	134
[3199]	<211>	116
[3200]	<212>	PRT
[3201]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3202]	<220>	
[3203]	<223>	合成序列
[3204]	<400>	134
[3205]	Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln	
[3206]	1	5 10 15
[3207]	Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr	
[3208]	20	25 30
[3209]	Gly Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu	
[3210]	35	40 45
[3211]	Gly Val Ile Trp Arg Gly Val Thr Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met	
[3212]	50	55 60
[3213]	Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Val Leu	
[3214]	65	70 75 80
[3215]	Thr Met Asn Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala	
[3216]	85	90 95
[3217]	Arg Leu Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val	
[3218]	100	105 110
[3219]	Thr Val Ser Ser	
[3220]	115	
[3221]	<210>	135
[3222]	<211>	116
[3223]	<212>	PRT
[3224]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3225]	<220>	
[3226]	<223>	合成序列
[3227]	<400>	135
[3228]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly	
[3229]	1	5 10 15
[3230]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Arg Ser Tyr	
[3231]	20	25 30
[3232]	Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[3233]	35	40 45
[3234]	Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys	
[3235]	50	55 60
[3236]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu	

[3237]	65	70	75	80
[3238]	Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Asp Cys Ala			
[3239]	85	90	95	
[3240]	Arg Gly Tyr Asp Ser Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val			
[3241]	100	105	110	
[3242]	Thr Val Ser Ser			
[3243]	115			
[3244]	<210> 136			
[3245]	<211> 112			
[3246]	<212> PRT			
[3247]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[3248]	<220>			
[3249]	<223> 合成序列			
[3250]	<400> 136			
[3251]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly			
[3252]	1	5	10	15
[3253]	Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser			
[3254]	20	25	30	
[3255]	Ser Ser Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro			
[3256]	35	40	45	
[3257]	Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala			
[3258]	50	55	60	
[3259]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His			
[3260]	65	70	75	80
[3261]	Pro Val Glu Glu Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp			
[3262]	85	90	95	
[3263]	Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg			
[3264]	100	105	110	
[3265]	<210> 137			
[3266]	<211> 111			
[3267]	<212> PRT			
[3268]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[3269]	<220>			
[3270]	<223> 合成序列			
[3271]	<400> 137			
[3272]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly			
[3273]	1	5	10	15
[3274]	Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser			
[3275]	20	25	30	

[3276]	Ser Ser Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
[3277]	35 40 45
[3278]	Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
[3279]	50 55 60
[3280]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
[3281]	65 70 75 80
[3282]	Pro Val Glu Glu Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp
[3283]	85 90 95
[3284]	Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[3285]	100 105 110
[3286]	<210> 138
[3287]	<211> 107
[3288]	<212> PRT
[3289]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3290]	<220>
[3291]	<223> 合成序列
[3292]	<400> 138
[3293]	Ser Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly
[3294]	1 5 10 15
[3295]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp
[3296]	20 25 30
[3297]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
[3298]	35 40 45
[3299]	Tyr Tyr Ala Ala Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
[3300]	50 55 60
[3301]	Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ile Val Gln Ala
[3302]	65 70 75 80
[3303]	Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Thr Ser Pro Tyr
[3304]	85 90 95
[3305]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[3306]	100 105
[3307]	<210> 139
[3308]	<211> 107
[3309]	<212> PRT
[3310]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3311]	<220>
[3312]	<223> 合成序列
[3313]	<400> 139
[3314]	Ser Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly

[3315]	1	5	10	15
[3316]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp			
[3317]	20	25	30	
[3318]	Val Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile			
[3319]	35	40	45	
[3320]	Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly			
[3321]	50	55	60	
[3322]	Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala			
[3323]	65	70	75	80
[3324]	Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Thr Ser Pro Tyr			
[3325]	85	90	95	
[3326]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
[3327]	100	105		
[3328]	<210> 140			
[3329]	<211> 112			
[3330]	<212> PRT			
[3331]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[3332]	<220>			
[3333]	<223> 合成序列			
[3334]	<400> 140			
[3335]	Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Tyr Leu Pro Val Ser Leu Gly			
[3336]	1	5	10	15
[3337]	Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ile Ile Val His Ser			
[3338]	20	25	30	
[3339]	Asn Ala Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser			
[3340]	35	40	45	
[3341]	Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro			
[3342]	50	55	60	
[3343]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			
[3344]	65	70	75	80
[3345]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly			
[3346]	85	90	95	
[3347]	Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
[3348]	100	105	110	
[3349]	<210> 141			
[3350]	<211> 108			
[3351]	<212> PRT			
[3352]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[3353]	<220>			

[3354]	<223> 合成序列															
[3355]	<400> 141															
[3356]	Gln	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Ile	Met	Ser	Ala	Ser	Pro	Gly
[3357]	1				5					10					15	
[3358]	Glu	Lys	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Ser	Ser
[3359]					20					25					30	
[3360]	Tyr	Leu	Tyr	Trp	Asn	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Ser	Ser	Pro	Lys	Val	Trp
[3361]					35					40					45	
[3362]	Ile	Tyr	Asn	Thr	Ser	Asn	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser
[3363]			50					55					60			
[3364]	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Ser	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Met	Glu
[3365]	65						70					75				80
[3366]	Ala	Glu	Asp	Ala	Ala	Ser	Tyr	Phe	Cys	His	Gln	Trp	Arg	Ser	Tyr	Pro
[3367]						85				90					95	
[3368]	Pro	Thr	Leu	Gly	Ala	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys				
[3369]					100					105						
[3370]	<210> 142															
[3371]	<211> 106															
[3372]	<212> PRT															
[3373]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)															
[3374]	<220>															
[3375]	<223> 合成序列															
[3376]	<400> 142															
[3377]	Gln	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Ile	Met	Ser	Ala	Ser	Pro	Gly
[3378]	1				5					10					15	
[3379]	Glu	Lys	Val	Thr	Met	Thr	Cys	Ser	Ala	Asn	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met
[3380]					20					25					30	
[3381]	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Pro	Lys	Arg	Trp	Ile	Tyr
[3382]					35					40				45		
[3383]	Asp	Thr	Ser	Lys	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
[3384]			50					55				60				
[3385]	Gly	Ser	Gly	Thr	Ser	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Met	Gly	Ala	Glu
[3386]	65						70					75				80
[3387]	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Ser	Asn	Pro	Trp	Thr
[3388]					85					90					95	
[3389]	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys						
[3390]					100					105						
[3391]	<210> 143															
[3392]	<211> 111															

[3393]	<212>	PRT
[3394]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3395]	<220>	
[3396]	<223>	合成序列
[3397]	<400>	143
[3398]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly	
[3399]	1 5 10 15	
[3400]	Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser	
[3401]	20 25 30	
[3402]	Ser Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro	
[3403]	35 40 45	
[3404]	Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala	
[3405]	50 55 60	
[3406]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His	
[3407]	65 70 75 80	
[3408]	Pro Val Glu Glu Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Ser Trp	
[3409]	85 90 95	
[3410]	Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys	
[3411]	100 105 110	
[3412]	<210>	144
[3413]	<211>	113
[3414]	<212>	PRT
[3415]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3416]	<220>	
[3417]	<223>	合成序列
[3418]	<400>	144
[3419]	Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly	
[3420]	1 5 10 15	
[3421]	Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser	
[3422]	20 25 30	
[3423]	Ser Asn Gln Lys Asn Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln	
[3424]	35 40 45	
[3425]	Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val	
[3426]	50 55 60	
[3427]	Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Ser Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr	
[3428]	65 70 75 80	
[3429]	Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln	
[3430]	85 90 95	
[3431]	Tyr Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu	

[3432]	100	105	110
[3433]	Lys		
[3434]	<210> 145		
[3435]	<211> 111		
[3436]	<212> PRT		
[3437]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[3438]	<220>		
[3439]	<223> 合成序列		
[3440]	<400> 145		
[3441]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly		
[3442]	1 5 10 15		
[3443]	Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser		
[3444]	20 25 30		
[3445]	Ser Tyr Ser Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro		
[3446]	35 40 45		
[3447]	Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala		
[3448]	50 55 60		
[3449]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His		
[3450]	65 70 75 80		
[3451]	Pro Val Glu Glu Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp		
[3452]	85 90 95		
[3453]	Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
[3454]	100 105 110		
[3455]	<210> 146		
[3456]	<211> 107		
[3457]	<212> PRT		
[3458]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[3459]	<220>		
[3460]	<223> 合成序列		
[3461]	<400> 146		
[3462]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
[3463]	1 5 10 15		
[3464]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp		
[3465]	20 25 30		
[3466]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile		
[3467]	35 40 45		
[3468]	Tyr Tyr Ala Ala Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly		
[3469]	50 55 60		
[3470]	Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		

[3471]	65	70	75	80
[3472]	Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Thr Ser Pro Tyr			
[3473]	85	90	95	
[3474]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
[3475]	100	105		
[3476]	<210> 147			
[3477]	<211> 111			
[3478]	<212> PRT			
[3479]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[3480]	<220>			
[3481]	<223> 合成序列			
[3482]	<400> 147			
[3483]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Pro Gly			
[3484]	1 5 10 15			
[3485]	Gln Arg Ala Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser			
[3486]	20 25 30			
[3487]	Ser Ser Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro			
[3488]	35 40 45			
[3489]	Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala			
[3490]	50 55 60			
[3491]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn			
[3492]	65 70 75 80			
[3493]	Pro Val Glu Ala Asn Asp Thr Ala Asn Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp			
[3494]	85 90 95			
[3495]	Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
[3496]	100 105 110			
[3497]	<210> 148			
[3498]	<211> 117			
[3499]	<212> PRT			
[3500]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[3501]	<220>			
[3502]	<223> 合成序列			
[3503]	<400> 148			
[3504]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu			
[3505]	1 5 10 15			
[3506]	Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr			
[3507]	20 25 30			
[3508]	Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
[3509]	35 40 45			

[3510]	Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
[3511]	50 55 60
[3512]	Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[3513]	65 70 75 80
[3514]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3515]	85 90 95
[3516]	Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
[3517]	100 105 110
[3518]	Val Thr Val Ser Ser
[3519]	115
[3520]	<210> 149
[3521]	<211> 117
[3522]	<212> PRT
[3523]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3524]	<220>
[3525]	<223> 合成序列
[3526]	<400> 149
[3527]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
[3528]	1 5 10 15
[3529]	Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
[3530]	20 25 30
[3531]	Trp Met His Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu
[3532]	35 40 45
[3533]	Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
[3534]	50 55 60
[3535]	Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[3536]	65 70 75 80
[3537]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3538]	85 90 95
[3539]	Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
[3540]	100 105 110
[3541]	Val Thr Val Ser Ser
[3542]	115
[3543]	<210> 150
[3544]	<211> 117
[3545]	<212> PRT
[3546]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3547]	<220>
[3548]	<223> 合成序列

[3549]	<400>	150
[3550]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[3551]	1	5 10 15
[3552]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr	
[3553]		20 25 30
[3554]	Trp Met His Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu	
[3555]		35 40 45
[3556]	Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe	
[3557]		50 55 60
[3558]	Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[3559]	65	70 75 80
[3560]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[3561]		85 90 95
[3562]	Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr	
[3563]		100 105 110
[3564]	Val Thr Val Ser Ser	
[3565]		115
[3566]	<210>	151
[3567]	<211>	117
[3568]	<212>	PRT
[3569]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3570]	<220>	
[3571]	<223>	合成序列
[3572]	<400>	151
[3573]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu	
[3574]	1	5 10 15
[3575]	Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr	
[3576]		20 25 30
[3577]	Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
[3578]		35 40 45
[3579]	Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe	
[3580]		50 55 60
[3581]	Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[3582]	65	70 75 80
[3583]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[3584]		85 90 95
[3585]	Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr	
[3586]		100 105 110
[3587]	Val Thr Val Ser Ser	

[3588]	115
[3589]	<210> 152
[3590]	<211> 113
[3591]	<212> PRT
[3592]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3593]	<220>
[3594]	<223> 合成序列
[3595]	<400> 152
[3596]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[3597]	1 5 10 15
[3598]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
[3599]	20 25 30
[3600]	Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[3601]	35 40 45
[3602]	Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
[3603]	50 55 60
[3604]	Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
[3605]	65 70 75 80
[3606]	Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
[3607]	85 90 95
[3608]	Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
[3609]	100 105 110
[3610]	Lys
[3611]	<210> 153
[3612]	<211> 113
[3613]	<212> PRT
[3614]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3615]	<220>
[3616]	<223> 合成序列
[3617]	<400> 153
[3618]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[3619]	1 5 10 15
[3620]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
[3621]	20 25 30
[3622]	Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[3623]	35 40 45
[3624]	Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile
[3625]	50 55 60
[3626]	Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

[3627]	65	70	75	80
[3628]	Ile Asn Asn Ile Glu Ser Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys Gln Asn			
[3629]		85	90	95
[3630]	Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile			
[3631]		100	105	110
[3632]	Lys			
[3633]	<210> 154			
[3634]	<211> 113			
[3635]	<212> PRT			
[3636]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[3637]	<220>			
[3638]	<223> 合成序列			
[3639]	<400> 154			
[3640]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
[3641]	1	5	10	15
[3642]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser			
[3643]		20	25	30
[3644]	Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys			
[3645]		35	40	45
[3646]	Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val			
[3647]		50	55	60
[3648]	Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr			
[3649]	65	70	75	80
[3650]	Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn			
[3651]		85	90	95
[3652]	Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile			
[3653]		100	105	110
[3654]	Lys			
[3655]	<210> 155			
[3656]	<211> 113			
[3657]	<212> PRT			
[3658]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[3659]	<220>			
[3660]	<223> 合成序列			
[3661]	<400> 155			
[3662]	Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly			
[3663]	1	5	10	15
[3664]	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser			
[3665]		20	25	30

[3666]	Gly	Asn	Gln	Lys	Asn	Phe	Leu	Thr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln
[3667]			35					40					45			
[3668]	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val
[3669]			50					55					60			
[3670]	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Phe	Thr
[3671]	65					70					75					80
[3672]	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Ala	Glu	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Asn
[3673]					85					90					95	
[3674]	Asp	Tyr	Ser	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile
[3675]				100					105					110		
[3676]	Lys															
[3677]	<210>	156														
[3678]	<211>	113														
[3679]	<212>	PRT														
[3680]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)														
[3681]	<220>															
[3682]	<223>	合成序列														
[3683]	<400>	156														
[3684]	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
[3685]	1				5					10					15	
[3686]	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Asp	Ser
[3687]				20					25					30		
[3688]	Gly	Asn	Gln	Lys	Asn	Phe	Leu	Thr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys
[3689]			35					40					45			
[3690]	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val
[3691]		50					55					60				
[3692]	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Phe	Thr
[3693]	65					70					75					80
[3694]	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Ala	Glu	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Asn
[3695]					85					90					95	
[3696]	Asp	Tyr	Ser	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile
[3697]				100					105					110		
[3698]	Lys															
[3699]	<210>	157														
[3700]	<211>	113														
[3701]	<212>	PRT														
[3702]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)														
[3703]	<220>															
[3704]	<223>	合成序列														

[3705]	<400> 157
[3706]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
[3707]	1 5 10 15
[3708]	Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
[3709]	20 25 30
[3710]	Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[3711]	35 40 45
[3712]	Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
[3713]	50 55 60
[3714]	Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
[3715]	65 70 75 80
[3716]	Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
[3717]	85 90 95
[3718]	Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
[3719]	100 105 110
[3720]	Lys
[3721]	<210> 158
[3722]	<211> 113
[3723]	<212> PRT
[3724]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3725]	<220>
[3726]	<223> 合成序列
[3727]	<400> 158
[3728]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[3729]	1 5 10 15
[3730]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
[3731]	20 25 30
[3732]	Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[3733]	35 40 45
[3734]	Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
[3735]	50 55 60
[3736]	Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
[3737]	65 70 75 80
[3738]	Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
[3739]	85 90 95
[3740]	Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
[3741]	100 105 110
[3742]	Lys
[3743]	<210> 159

[3744]	<211>	113
[3745]	<212>	PRT
[3746]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3747]	<220>	
[3748]	<223>	合成序列
[3749]	<400>	159
[3750]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[3751]	1	5 10 15
[3752]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser	
[3753]	20	25 30
[3754]	Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln	
[3755]	35	40 45
[3756]	Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val	
[3757]	50	55 60
[3758]	Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr	
[3759]	65	70 75 80
[3760]	Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn	
[3761]	85	90 95
[3762]	Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile	
[3763]	100	105 110
[3764]	Lys	
[3765]	<210>	160
[3766]	<211>	113
[3767]	<212>	PRT
[3768]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3769]	<220>	
[3770]	<223>	合成序列
[3771]	<400>	160
[3772]	Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly	
[3773]	1	5 10 15
[3774]	Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser	
[3775]	20	25 30
[3776]	Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys	
[3777]	35	40 45
[3778]	Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val	
[3779]	50	55 60
[3780]	Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr	
[3781]	65	70 75 80
[3782]	Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn	

[3783]		85		90		95
[3784]	Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile					
[3785]		100		105		110
[3786]	Lys					
[3787]	<210> 161					
[3788]	<211> 118					
[3789]	<212> PRT					
[3790]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)					
[3791]	<220>					
[3792]	<223> 合成序列					
[3793]	<400> 161					
[3794]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly					
[3795]	1	5		10		15
[3796]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser					
[3797]		20		25		30
[3798]	Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val					
[3799]		35		40		45
[3800]	Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val					
[3801]		50		55		60
[3802]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr					
[3803]	65	70		75		80
[3804]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys					
[3805]		85		90		95
[3806]	Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr					
[3807]		100		105		110
[3808]	Leu Val Thr Val Ser Ala					
[3809]		115				
[3810]	<210> 162					
[3811]	<211> 108					
[3812]	<212> PRT					
[3813]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)					
[3814]	<220>					
[3815]	<223> 合成序列					
[3816]	<400> 162					
[3817]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly					
[3818]	1	5		10		15
[3819]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala					
[3820]		20		25		30
[3821]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile					

[3822]	35	40	45
[3823]	Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
[3824]	50	55	60
[3825]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
[3826]	65	70	75
[3827]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala		
[3828]	85	90	95
[3829]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg		
[3830]	100	105	
[3831]	<210> 163		
[3832]	<211> 126		
[3833]	<212> PRT		
[3834]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[3835]	<220>		
[3836]	<223> 合成序列		
[3837]	<400> 163		
[3838]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
[3839]	1	5	10
[3840]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Asp Tyr Tyr		
[3841]	20	25	30
[3842]	Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Trp Ala		
[3843]	35	40	45
[3844]	Ser Ser Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
[3845]	50	55	60
[3846]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Phe		
[3847]	65	70	75
[3848]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Ser Cys		
[3849]	85	90	95
[3850]	Ala Ala Ser Gln Ala Pro Ile Thr Ile Ala Thr Met Met Lys Pro Phe		
[3851]	100	105	110
[3852]	Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser		
[3853]	115	120	125
[3854]	<210> 164		
[3855]	<211> 123		
[3856]	<212> PRT		
[3857]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[3858]	<220>		
[3859]	<223> 合成序列		
[3860]	<400> 164		

[3861]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[3862]	1 5 10 15
[3863]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Asp Tyr Tyr
[3864]	20 25 30
[3865]	Ala Lys Cys Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Trp Val
[3866]	35 40 45
[3867]	Ser Cys Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[3868]	50 55 60
[3869]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
[3870]	65 70 75 80
[3871]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
[3872]	85 90 95
[3873]	Ala Ala Arg His Gly Gly Pro Leu Thr Val Glu Tyr Phe Phe Asp Tyr
[3874]	100 105 110
[3875]	Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[3876]	115 120
[3877]	<210> 165
[3878]	<211> 124
[3879]	<212> PRT
[3880]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3881]	<220>
[3882]	<223> 合成序列
[3883]	<400> 165
[3884]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[3885]	1 5 10 15
[3886]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Tyr Tyr
[3887]	20 25 30
[3888]	Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Arg Glu Gly Val
[3889]	35 40 45
[3890]	Ser Cys Ile Ser Gly Gly Asp Asn Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[3891]	50 55 60
[3892]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
[3893]	65 70 75 80
[3894]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3895]	85 90 95
[3896]	Ala Thr Gly Gly Trp Lys Tyr Cys Ser Gly Tyr Asp Pro Glu Tyr Ile
[3897]	100 105 110
[3898]	Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[3899]	115 120

[3900]	<210>	166
[3901]	<211>	115
[3902]	<212>	PRT
[3903]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3904]	<220>	
[3905]	<223>	合成序列
[3906]	<400>	166
[3907]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly	
[3908]	1	5 10 15
[3909]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Gln Tyr	
[3910]	20 25 30	
[3911]	Asp Val Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val	
[3912]	35 40 45	
[3913]	Ala Phe Ser Ser Ser Gly Gly Arg Thr Ile Tyr Pro Asp Ser Val Lys	
[3914]	50 55 60	
[3915]	Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Thr Lys Asn Thr Val Tyr Leu	
[3916]	65 70 75 80	
[3917]	Gln Met Thr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys	
[3918]	85 90 95	
[3919]	Ile Asp Trp Tyr Leu Asn Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr	
[3920]	100 105 110	
[3921]	Val Ser Ser	
[3922]	115	
[3923]	<210>	167
[3924]	<211>	114
[3925]	<212>	PRT
[3926]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3927]	<220>	
[3928]	<223>	合成序列
[3929]	<400>	167
[3930]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly	
[3931]	1	5 10 15
[3932]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Asp Ala Ser Asn Ser	
[3933]	20 25 30	
[3934]	Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Trp Val	
[3935]	35 40 45	
[3936]	Ala Arg Ile Thr Gly Gly Gly Leu Ile Ala Tyr Thr Asp Ser Val Lys	
[3937]	50 55 60	
[3938]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Val Tyr Leu	

[3939]	65	70	75	80
[3940]	Gln Met Asn Ser Leu Glu Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn			
[3941]	85	90	95	
[3942]	Thr Ile Asn Ser Arg Asp Gly Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val			
[3943]	100	105	110	
[3944]	Ser Ser			
[3945]	<210> 168			
[3946]	<211> 111			
[3947]	<212> PRT			
[3948]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[3949]	<220>			
[3950]	<223> 合成序列			
[3951]	<400> 168			
[3952]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly			
[3953]	1	5	10	15
[3954]	Ser Leu Thr Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asp Ser			
[3955]	20	25	30	
[3956]	Ile Val Ser Trp Tyr Arg Arg Ala Arg Gly Lys Gln Arg Glu Trp Val			
[3957]	35	40	45	
[3958]	Ala Gly Ile Ser Asn Gly Gly Thr Thr Lys Tyr Ala Glu Ser Val Leu			
[3959]	50	55	60	
[3960]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Asn Val Tyr Leu			
[3961]	65	70	75	80
[3962]	Gln Met Asn Gly Leu Asn Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys Lys			
[3963]	85	90	95	
[3964]	Val Arg Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser			
[3965]	100	105	110	
[3966]	<210> 169			
[3967]	<211> 130			
[3968]	<212> PRT			
[3969]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[3970]	<220>			
[3971]	<223> 合成序列			
[3972]	<400> 169			
[3973]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly			
[3974]	1	5	10	15
[3975]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Ser Thr Val Leu Ile Asn			
[3976]	20	25	30	
[3977]	Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val			

[3978]	35	40	45
[3979]	Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys		
[3980]	50	55	60
[3981]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu		
[3982]	65	70	75
[3983]	Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn		
[3984]	85	90	95
[3985]	Ala Asp Val Tyr Pro Gln Asp Tyr Gly Leu Gly Tyr Val Glu Gly Lys		
[3986]	100	105	110
[3987]	Val Tyr Tyr Gly His Asp Tyr Trp Gly Thr Gly Thr Leu Val Thr Val		
[3988]	115	120	125
[3989]	Ser Ser		
[3990]	130		
[3991]	<210> 170		
[3992]	<211> 119		
[3993]	<212> PRT		
[3994]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[3995]	<220>		
[3996]	<223> 合成序列		
[3997]	<400> 170		
[3998]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly		
[3999]	1	5	10
[4000]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Asn Tyr		
[4001]	20	25	30
[4002]	Val Ser Asn Tyr Ala Met Gly Trp Gly Arg Gln Ala Pro Gly Thr Gln		
[4003]	35	40	45
[4004]	Arg Glu Leu Val Ala Ser Ile Ser Asn Gly Asp Thr Thr Asn Tyr Ala		
[4005]	50	55	60
[4006]	Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn		
[4007]	65	70	75
[4008]	Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val		
[4009]	85	90	95
[4010]	Tyr Tyr Cys Phe Glu His Gln Val Ala Gly Leu Thr Trp Gly Gln Gly		
[4011]	100	105	110
[4012]	Thr Gln Val Thr Val Ser Ser		
[4013]	115		
[4014]	<210> 171		
[4015]	<211> 118		
[4016]	<212> PRT		

[4017]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4018]	<220>
[4019]	<223> 合成序列
[4020]	<220>
[4021]	<221> misc_feature
[4022]	<222> (27) .. (27)
[4023]	<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
[4024]	<220>
[4025]	<221> misc_feature
[4026]	<222> (32) .. (32)
[4027]	<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
[4028]	<220>
[4029]	<221> misc_feature
[4030]	<222> (75) .. (75)
[4031]	<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
[4032]	<400> 171
[4033]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[4034]	1 5 10 15
[4035]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Xaa Ala Leu Lys Ile Xaa
[4036]	20 25 30
[4037]	Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
[4038]	35 40 45
[4039]	Ala Ala Ile Thr Ser Gly Gly Arg Thr Asn Tyr Ser Asp Ser Val Lys
[4040]	50 55 60
[4041]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gly Asp Asn Ala Xaa Asn Thr Val Tyr Leu
[4042]	65 70 75 80
[4043]	Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Arg
[4044]	85 90 95
[4045]	Glu Trp Asn Ser Gly Tyr Pro Pro Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[4046]	100 105 110
[4047]	Gln Val Thr Val Ser Ser
[4048]	115
[4049]	<210> 172
[4050]	<211> 120
[4051]	<212> PRT
[4052]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4053]	<220>
[4054]	<223> 合成序列
[4055]	<400> 172

[4056]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[4057]	1 5 10 15
[4058]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Gly
[4059]	20 25 30
[4060]	Thr Met Gly Trp Phe Arg Arg Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[4061]	35 40 45
[4062]	Ala Ser Ile Pro Trp Ser Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[4063]	50 55 60
[4064]	Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gln Asn Thr Val Phe
[4065]	65 70 75 80
[4066]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4067]	85 90 95
[4068]	Ala Phe Lys Glu Arg Ser Thr Gly Trp Asp Phe Ala Ser Trp Gly Gln
[4069]	100 105 110
[4070]	Gly Ile Gln Val Thr Val Ser Ser
[4071]	115 120
[4072]	<210> 173
[4073]	<211> 127
[4074]	<212> PRT
[4075]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4076]	<220>
[4077]	<223> 合成序列
[4078]	<400> 173
[4079]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Gly
[4080]	1 5 10 15
[4081]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Asp Tyr Tyr
[4082]	20 25 30
[4083]	Gly Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
[4084]	35 40 45
[4085]	Ser Phe Ile Ser Gly Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
[4086]	50 55 60
[4087]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Lys Ala Lys Asn Thr Val Tyr
[4088]	65 70 75 80
[4089]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4090]	85 90 95
[4091]	Ala Ala Asp Pro Trp Gly Pro Pro Ser Ile Ala Thr Met Thr Ser Tyr
[4092]	100 105 110
[4093]	Glu Tyr Lys His Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[4094]	115 120 125

[4095]	<210>	174
[4096]	<211>	113
[4097]	<212>	PRT
[4098]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4099]	<220>	
[4100]	<223>	合成序列
[4101]	<400>	174
[4102]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[4103]	1 5 10 15	
[4104]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr	
[4105]	20 25 30	
[4106]	Thr Met Ile Trp Leu Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Phe Glu Trp Val	
[4107]	35 40 45	
[4108]	Ser Thr Ile Asp Lys Asp Gly Asn Thr Asn Tyr Val Asp Ser Val Lys	
[4109]	50 55 60	
[4110]	Gly Arg Phe Ala Val Ser Arg Asp Asn Thr Lys Asn Thr Leu Tyr Leu	
[4111]	65 70 75 80	
[4112]	Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Thr	
[4113]	85 90 95	
[4114]	Lys His Gly Ser Ser Ala Arg Gly Gln Gly Thr Arg Val Thr Val Ser	
[4115]	100 105 110	
[4116]	Ser	
[4117]	<210>	175
[4118]	<211>	114
[4119]	<212>	PRT
[4120]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4121]	<220>	
[4122]	<223>	合成序列
[4123]	<400>	175
[4124]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Glu Pro Gly Gly	
[4125]	1 5 10 15	
[4126]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
[4127]	20 25 30	
[4128]	Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[4129]	35 40 45	
[4130]	Ser Thr Ile Asn Ser Gly Gly Gly Ile Thr Tyr Arg Gly Ser Val Lys	
[4131]	50 55 60	
[4132]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu	
[4133]	65 70 75 80	

[4134]	Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Glu
[4135]	85 90 95
[4136]	Asn Gly Gly Ser Ser Tyr Arg Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val
[4137]	100 105 110
[4138]	Ser Ser
[4139]	<210> 176
[4140]	<211> 114
[4141]	<212> PRT
[4142]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4143]	<220>
[4144]	<223> 合成序列
[4145]	<400> 176
[4146]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
[4147]	1 5 10 15
[4148]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
[4149]	20 25 30
[4150]	Thr Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[4151]	35 40 45
[4152]	Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
[4153]	50 55 60
[4154]	Lys Asp Arg Thr Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[4155]	65 70 75 80
[4156]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
[4157]	85 90 95
[4158]	Ala Arg Pro Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
[4159]	100 105 110
[4160]	Ser Ser
[4161]	<210> 177
[4162]	<211> 114
[4163]	<212> PRT
[4164]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4165]	<220>
[4166]	<223> 合成序列
[4167]	<400> 177
[4168]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[4169]	1 5 10 15
[4170]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
[4171]	20 25 30
[4172]	Thr Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

[4173]	35	40	45
[4174]	Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe		
[4175]	50	55	60
[4176]	Lys Asp Arg Thr Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
[4177]	65	70	75
[4178]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[4179]	85	90	95
[4180]	Ala Arg Pro Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val		
[4181]	100	105	110
[4182]	Ser Ser		
[4183]	<210> 178		
[4184]	<211> 114		
[4185]	<212> PRT		
[4186]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[4187]	<220>		
[4188]	<223> 合成序列		
[4189]	<400> 178		
[4190]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
[4191]	1	5	10
[4192]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr		
[4193]	20	25	30
[4194]	Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile		
[4195]	35	40	45
[4196]	Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe		
[4197]	50	55	60
[4198]	Lys Asp Arg Thr Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
[4199]	65	70	75
[4200]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[4201]	85	90	95
[4202]	Ala Arg Pro Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val		
[4203]	100	105	110
[4204]	Ser Ser		
[4205]	<210> 179		
[4206]	<211> 114		
[4207]	<212> PRT		
[4208]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[4209]	<220>		
[4210]	<223> 合成序列		
[4211]	<400> 179		

[4212]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[4213]	1 5 10 15
[4214]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
[4215]	20 25 30
[4216]	Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[4217]	35 40 45
[4218]	Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
[4219]	50 55 60
[4220]	Lys Asp Arg Thr Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[4221]	65 70 75 80
[4222]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4223]	85 90 95
[4224]	Ala Arg Pro Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
[4225]	100 105 110
[4226]	Ser Ser
[4227]	<210> 180
[4228]	<211> 114
[4229]	<212> PRT
[4230]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4231]	<220>
[4232]	<223> 合成序列
[4233]	<400> 180
[4234]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[4235]	1 5 10 15
[4236]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
[4237]	20 25 30
[4238]	Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[4239]	35 40 45
[4240]	Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
[4241]	50 55 60
[4242]	Lys Asp Arg Thr Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[4243]	65 70 75 80
[4244]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4245]	85 90 95
[4246]	Ala Arg Pro Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
[4247]	100 105 110
[4248]	Ser Ser
[4249]	<210> 181
[4250]	<211> 113

[4251]	<212>	PRT
[4252]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4253]	<220>	
[4254]	<223>	合成序列
[4255]	<400>	181
[4256]	Asp	Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Thr Val Thr Pro Gly
[4257]	1	5 10 15
[4258]	Glu	Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
[4259]		20 25 30
[4260]	Gly	Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[4261]		35 40 45
[4262]	Pro	Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
[4263]		50 55 60
[4264]	Pro	Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[4265]	65	70 75 80
[4266]	Ile	Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
[4267]		85 90 95
[4268]	Asp	Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
[4269]		100 105 110
[4270]	Lys	
[4271]	<210>	182
[4272]	<211>	113
[4273]	<212>	PRT
[4274]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4275]	<220>	
[4276]	<223>	合成序列
[4277]	<400>	182
[4278]	Asp	Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
[4279]	1	5 10 15
[4280]	Glu	Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
[4281]		20 25 30
[4282]	Gly	Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[4283]		35 40 45
[4284]	Pro	Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
[4285]		50 55 60
[4286]	Pro	Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[4287]	65	70 75 80
[4288]	Ile	Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
[4289]		85 90 95

[4290]	Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
[4291]	100 105 110
[4292]	Lys
[4293]	<210> 183
[4294]	<211> 113
[4295]	<212> PRT
[4296]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4297]	<220>
[4298]	<223> 合成序列
[4299]	<400> 183
[4300]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly
[4301]	1 5 10 15
[4302]	Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
[4303]	20 25 30
[4304]	Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[4305]	35 40 45
[4306]	Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
[4307]	50 55 60
[4308]	Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[4309]	65 70 75 80
[4310]	Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
[4311]	85 90 95
[4312]	Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
[4313]	100 105 110
[4314]	Lys
[4315]	<210> 184
[4316]	<211> 113
[4317]	<212> PRT
[4318]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4319]	<220>
[4320]	<223> 合成序列
[4321]	<400> 184
[4322]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly
[4323]	1 5 10 15
[4324]	Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
[4325]	20 25 30
[4326]	Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[4327]	35 40 45
[4328]	Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

[4329]	50	55	60
[4330]	Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr		
[4331]	65	70	75
[4332]	Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn		80
[4333]	85	90	95
[4334]	Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile		
[4335]	100	105	110
[4336]	Lys		
[4337]	<210> 185		
[4338]	<211> 450		
[4339]	<212> PRT		
[4340]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[4341]	<220>		
[4342]	<223> 合成序列		
[4343]	<400> 185		
[4344]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala		
[4345]	1	5	10
[4346]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr		15
[4347]	20	25	30
[4348]	Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile		
[4349]	35	40	45
[4350]	Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe		
[4351]	50	55	60
[4352]	Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr		
[4353]	65	70	75
[4354]	Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys		80
[4355]	85	90	95
[4356]	Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly		
[4357]	100	105	110
[4358]	Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr		
[4359]	115	120	125
[4360]	Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Gly Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu		
[4361]	130	135	140
[4362]	Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp		
[4363]	145	150	155
[4364]	Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu		160
[4365]	165	170	175
[4366]	Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser		
[4367]	180	185	190

[4368]	Thr	Trp	Pro	Ser	Gln	Ser	Ile	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro	Ala	Ser
[4369]			195					200						205		
[4370]	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Glu	Pro	Arg	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp
[4371]			210					215						220		
[4372]	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly
[4373]			225					230				235				240
[4374]	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile
[4375]					245					250						255
[4376]	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu
[4377]					260					265					270	
[4378]	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His
[4379]					275					280				285		
[4380]	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg
[4381]			290					295						300		
[4382]	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys
[4383]			305					310				315				320
[4384]	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu
[4385]					325					330						335
[4386]	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr
[4387]					340					345					350	
[4388]	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu
[4389]					355					360					365	
[4390]	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp
[4391]					370					375					380	
[4392]	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val
[4393]					385					390				395		400
[4394]	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp
[4395]					405					410						415
[4396]	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His
[4397]					420					425					430	
[4398]	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro
[4399]					435					440					445	
[4400]	Gly	Lys														
[4401]					450											
[4402]	<210>	186														
[4403]	<211>	213														
[4404]	<212>	PRT														
[4405]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)														
[4406]	<220>															

[4407]	<223> 合成序列															
[4408]	<400> 186															
[4409]	Gln	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Ile	Met	Ser	Ala	Ser	Pro	Gly
[4410]	1				5					10					15	
[4411]	Glu	Lys	Val	Thr	Met	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met
[4412]					20					25					30	
[4413]	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Pro	Lys	Arg	Trp	Ile	Tyr
[4414]					35					40					45	
[4415]	Asp	Thr	Ser	Lys	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ala	His	Phe	Arg	Gly	Ser
[4416]					50					55					60	
[4417]	Gly	Ser	Gly	Thr	Ser	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Met	Glu	Ala	Glu
[4418]	65									70					75	
[4419]	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Ser	Asn	Pro	Phe	Thr
[4420]										85					90	
[4421]	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Asn	Arg	Ala	Asp	Thr	Ala	Pro
[4422]										100					105	
[4423]	Thr	Val	Ser	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Ser	Glu	Gln	Leu	Thr	Ser	Gly	Gly
[4424]										115					120	
[4425]	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Phe	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Lys	Asp	Ile	Asn
[4426]										130					135	
[4427]	Val	Lys	Trp	Lys	Ile	Asp	Gly	Ser	Glu	Arg	Gln	Asn	Gly	Val	Leu	Asn
[4428]	145									150					155	
[4429]	Ser	Trp	Thr	Asp	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Met	Ser	Ser
[4430]										165					170	
[4431]	Thr	Leu	Thr	Leu	Thr	Lys	Asp	Glu	Tyr	Glu	Arg	His	Asn	Ser	Tyr	Thr
[4432]										180					185	
[4433]	Cys	Glu	Ala	Thr	His	Lys	Thr	Ser	Thr	Ser	Pro	Ile	Val	Lys	Ser	Phe
[4434]										195					200	
[4435]	Asn	Arg	Asn	Glu	Cys										205	
[4436]										210						
[4437]	<210> 187															
[4438]	<211> 449															
[4439]	<212> PRT															
[4440]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)															
[4441]	<220>															
[4442]	<223> 合成序列															
[4443]	<400> 187															
[4444]	Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
[4445]	1					5					10					15

[4446]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Phe
[4447]				20					25					30		
[4448]	Pro	Met	Ala	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[4449]			35					40					45			
[4450]	Ser	Thr	Ile	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Arg	Thr	Tyr	Tyr	Arg	Asp	Ser	Val
[4451]		50					55					60				
[4452]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
[4453]	65					70					75				80	
[4454]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[4455]				85					90					95		
[4456]	Ala	Lys	Phe	Arg	Gln	Tyr	Ser	Gly	Gly	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
[4457]				100					105					110		
[4458]	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
[4459]			115					120					125			
[4460]	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu
[4461]		130					135					140				
[4462]	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp
[4463]	145					150				155					160	
[4464]	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu
[4465]				165					170					175		
[4466]	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser
[4467]			180					185					190			
[4468]	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro
[4469]		195					200					205				
[4470]	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys
[4471]		210					215					220				
[4472]	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro
[4473]	225					230					235				240	
[4474]	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser
[4475]				245					250					255		
[4476]	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp
[4477]			260						265				270			
[4478]	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn
[4479]			275					280					285			
[4480]	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val
[4481]		290					295					300				
[4482]	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu
[4483]	305					310				315				320		
[4484]	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys

[4485]					325					330					335		
[4486]	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	
[4487]					340					345					350		
[4488]	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	
[4489]					355					360					365		
[4490]	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	
[4491]					370					375					380		
[4492]	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	
[4493]	385									390					395		400
[4494]	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	
[4495]										405					410		415
[4496]	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	
[4497]										420					425		430
[4498]	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	
[4499]										435					440		445
[4500]	Lys																
[4501]	<210>	188															
[4502]	<211>	216															
[4503]	<212>	PRT															
[4504]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)															
[4505]	<220>																
[4506]	<223>	合成序列															
[4507]	<400>	188															
[4508]	Asp	Ile	Gln	Leu	Thr	Gln	Pro	Asn	Ser	Val	Ser	Thr	Ser	Leu	Gly	Ser	
[4509]	1					5				10					15		
[4510]	Thr	Val	Lys	Leu	Ser	Cys	Thr	Leu	Ser	Ser	Gly	Asn	Ile	Glu	Asn	Asn	
[4511]						20				25					30		
[4512]	Tyr	Val	His	Trp	Tyr	Gln	Leu	Tyr	Glu	Gly	Arg	Ser	Pro	Thr	Thr	Met	
[4513]						35				40					45		
[4514]	Ile	Tyr	Asp	Asp	Asp	Lys	Arg	Pro	Asp	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	
[4515]						50				55					60		
[4516]	Gly	Ser	Ile	Asp	Arg	Ser	Ser	Asn	Ser	Ala	Phe	Leu	Thr	Ile	His	Asn	
[4517]	65									70					75		80
[4518]	Val	Ala	Ile	Glu	Asp	Glu	Ala	Ile	Tyr	Phe	Cys	His	Ser	Tyr	Val	Ser	
[4519]						85				90					95		
[4520]	Ser	Phe	Asn	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Arg	Gln	
[4521]						100				105					110		
[4522]	Pro	Lys	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Thr	Leu	Phe	Pro	Pro	Ser	Ser	Glu	Glu	
[4523]						115				120					125		

[4524]	Leu	Gln	Ala	Asn	Lys	Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu	Ile	Ser	Asp	Phe	Tyr
[4525]	130						135					140				
[4526]	Pro	Gly	Ala	Val	Thr	Val	Ala	Trp	Lys	Ala	Asp	Ser	Ser	Pro	Val	Lys
[4527]	145					150					155					160
[4528]	Ala	Gly	Val	Glu	Thr	Thr	Thr	Pro	Ser	Lys	Gln	Ser	Asn	Asn	Lys	Tyr
[4529]					165					170					175	
[4530]	Ala	Ala	Ser	Ser	Tyr	Leu	Ser	Leu	Thr	Pro	Glu	Gln	Trp	Lys	Ser	His
[4531]				180					185					190		
[4532]	Arg	Ser	Tyr	Ser	Cys	Gln	Val	Thr	His	Glu	Gly	Ser	Thr	Val	Glu	Lys
[4533]			195					200					205			
[4534]	Thr	Val	Ala	Pro	Thr	Glu	Cys	Ser								
[4535]	210							215								
[4536]	<210>	189														
[4537]	<211>	449														
[4538]	<212>	PRT														
[4539]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)														
[4540]	<220>															
[4541]	<223>	合成序列														
[4542]	<400>	189														
[4543]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
[4544]	1			5					10					15		
[4545]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Arg	Tyr
[4546]			20					25					30			
[4547]	Thr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
[4548]		35					40					45				
[4549]	Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Ser	Arg	Gly	Tyr	Thr	Asn	Tyr	Asn	Gln	Lys	Val
[4550]	50					55					60					
[4551]	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Ala	Phe
[4552]	65				70					75					80	
[4553]	Leu	Gln	Met	Asp	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Asp	Thr	Gly	Val	Tyr	Phe	Cys
[4554]				85						90				95		
[4555]	Ala	Arg	Tyr	Tyr	Asp	Asp	His	Tyr	Cys	Leu	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
[4556]			100						105				110			
[4557]	Thr	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
[4558]			115					120					125			
[4559]	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu
[4560]	130						135					140				
[4561]	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp
[4562]	145					150					155					160

[4563]	Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
[4564]	165 170 175
[4565]	Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
[4566]	180 185 190
[4567]	Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
[4568]	195 200 205
[4569]	Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
[4570]	210 215 220
[4571]	Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
[4572]	225 230 235 240
[4573]	Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
[4574]	245 250 255
[4575]	Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
[4576]	260 265 270
[4577]	Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
[4578]	275 280 285
[4579]	Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
[4580]	290 295 300
[4581]	Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
[4582]	305 310 315 320
[4583]	Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
[4584]	325 330 335
[4585]	Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
[4586]	340 345 350
[4587]	Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
[4588]	355 360 365
[4589]	Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
[4590]	370 375 380
[4591]	Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
[4592]	385 390 395 400
[4593]	Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
[4594]	405 410 415
[4595]	Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
[4596]	420 425 430
[4597]	Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[4598]	435 440 445
[4599]	Lys
[4600]	<210> 190
[4601]	<211> 213

[4602]	<212>	PRT
[4603]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4604]	<220>	
[4605]	<223>	合成序列
[4606]	<400>	190
[4607]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[4608]	1 5 10 15	
[4609]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met	
[4610]	20 25 30	
[4611]	Asn Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr	
[4612]	35 40 45	
[4613]	Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser	
[4614]	50 55 60	
[4615]	Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu	
[4616]	65 70 75 80	
[4617]	Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr	
[4618]	85 90 95	
[4619]	Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Arg Thr Val Ala Ala Pro	
[4620]	100 105 110	
[4621]	Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr	
[4622]	115 120 125	
[4623]	Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys	
[4624]	130 135 140	
[4625]	Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu	
[4626]	145 150 155 160	
[4627]	Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser	
[4628]	165 170 175	
[4629]	Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala	
[4630]	180 185 190	
[4631]	Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe	
[4632]	195 200 205	
[4633]	Asn Arg Gly Glu Cys	
[4634]	210	
[4635]	<210>	191
[4636]	<211>	120
[4637]	<212>	PRT
[4638]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4639]	<220>	
[4640]	<223>	合成序列

[4641]	<400> 191
[4642]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[4643]	1 5 10 15
[4644]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile Ser Tyr
[4645]	20 25 30
[4646]	Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[4647]	35 40 45
[4648]	Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Thr His Tyr Asn Gln Lys Leu
[4649]	50 55 60
[4650]	Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
[4651]	65 70 75 80
[4652]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4653]	85 90 95
[4654]	Ala Arg Ser Ala Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
[4655]	100 105 110
[4656]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[4657]	115 120
[4658]	<210> 192
[4659]	<211> 106
[4660]	<212> PRT
[4661]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4662]	<220>
[4663]	<223> 合成序列
[4664]	<400> 192
[4665]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[4666]	1 5 10 15
[4667]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
[4668]	20 25 30
[4669]	Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr
[4670]	35 40 45
[4671]	Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
[4672]	50 55 60
[4673]	Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
[4674]	65 70 75 80
[4675]	Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr
[4676]	85 90 95
[4677]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[4678]	100 105
[4679]	<210> 193

[4680]	<211>	118
[4681]	<212>	PRT
[4682]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4683]	<220>	
[4684]	<223>	合成序列
[4685]	<400>	193
[4686]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg	
[4687]	1	5 10 15
[4688]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Lys Phe Ser Gly Tyr	
[4689]	20	25 30
[4690]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[4691]	35	40 45
[4692]	Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val	
[4693]	50	55 60
[4694]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[4695]	65	70 75 80
[4696]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[4697]	85	90 95
[4698]	Ala Arg Gln Met Gly Tyr Trp His Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr	
[4699]	100	105 110
[4700]	Leu Val Thr Val Ser Ser	
[4701]	115	
[4702]	<210>	194
[4703]	<211>	118
[4704]	<212>	PRT
[4705]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4706]	<220>	
[4707]	<223>	合成序列
[4708]	<400>	194
[4709]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ser Gly Arg	
[4710]	1	5 10 15
[4711]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Lys Phe Ser Gly Tyr	
[4712]	20	25 30
[4713]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[4714]	35	40 45
[4715]	Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val	
[4716]	50	55 60
[4717]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[4718]	65	70 75 80

[4719]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Gly	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[4720]				85					90						95	
[4721]	Ala	Arg	Gln	Met	Gly	Tyr	Trp	His	Phe	Asp	Leu	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr
[4722]				100					105					110		
[4723]	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser										
[4724]				115												
[4725]	<210>	195														
[4726]	<211>	108														
[4727]	<212>	PRT														
[4728]	<213>	人工序列 (Artificial Sequence)														
[4729]	<220>															
[4730]	<223>	合成序列														
[4731]	<400>	195														
[4732]	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
[4733]	1			5					10					15		
[4734]	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Tyr
[4735]				20					25					30		
[4736]	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
[4737]				35					40					45		
[4738]	Tyr	Asp	Ala	Ser	Asn	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
[4739]		50				55					60					
[4740]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro
[4741]	65					70					75				80	
[4742]	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Arg	Ser	Asn	Trp	Pro	Pro
[4743]				85					90					95		
[4744]	Leu	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys				
[4745]				100					105							
[4746]	<210>	196														
[4747]	<211>	108														
[4748]	<212>	PRT														
[4749]	<213>	人工序列 (Artificial Sequence)														
[4750]	<220>															
[4751]	<223>	合成序列														
[4752]	<400>	196														
[4753]	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
[4754]	1			5					10					15		
[4755]	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Tyr
[4756]				20					25					30		
[4757]	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile

[4758]	35	40	45
[4759]	Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly		
[4760]	50	55	60
[4761]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro		
[4762]	65	70	75
[4763]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro		
[4764]	85	90	95
[4765]	Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
[4766]	100	105	
[4767]	<210> 197		
[4768]	<211> 125		
[4769]	<212> PRT		
[4770]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[4771]	<220>		
[4772]	<223> 合成序列		
[4773]	<400> 197		
[4774]	Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
[4775]	1	5	10
[4776]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr		
[4777]	20	25	30
[4778]	Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[4779]	35	40	45
[4780]	Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp		
[4781]	50	55	60
[4782]	Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser		
[4783]	65	70	75
[4784]	Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr		
[4785]	85	90	95
[4786]	Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe		
[4787]	100	105	110
[4788]	Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[4789]	115	120	125
[4790]	<210> 198		
[4791]	<211> 125		
[4792]	<212> PRT		
[4793]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[4794]	<220>		
[4795]	<223> 合成序列		
[4796]	<400> 198		

[4797]	Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Arg
[4798]	1 5 10 15
[4799]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
[4800]	20 25 30
[4801]	Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[4802]	35 40 45
[4803]	Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
[4804]	50 55 60
[4805]	Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile
[4806]	65 70 75 80
[4807]	Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr
[4808]	85 90 95
[4809]	Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
[4810]	100 105 110
[4811]	Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[4812]	115 120 125
[4813]	<210> 199
[4814]	<211> 125
[4815]	<212> PRT
[4816]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4817]	<220>
[4818]	<223> 合成序列
[4819]	<400> 199
[4820]	Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Arg
[4821]	1 5 10 15
[4822]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
[4823]	20 25 30
[4824]	Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[4825]	35 40 45
[4826]	Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
[4827]	50 55 60
[4828]	Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile
[4829]	65 70 75 80
[4830]	Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr
[4831]	85 90 95
[4832]	Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
[4833]	100 105 110
[4834]	Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[4835]	115 120 125

[4836]	<210>	200																
[4837]	<211>	125																
[4838]	<212>	PRT																
[4839]	<213>	人工序列 (Artificial Sequence)																
[4840]	<220>																	
[4841]	<223>	合成序列																
[4842]	<400>	200																
[4843]			Glu	Val	Lys	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Arg
[4844]			1			5						10					15	
[4845]			Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Thr	Tyr
[4846]						20					25					30		
[4847]			Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[4848]					35					40					45			
[4849]			Ala	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp
[4850]				50					55					60				
[4851]			Ser	Val	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Ser	Ile
[4852]			65					70					75					80
[4853]			Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr
[4854]						85						90					95	
[4855]			Tyr	Cys	Val	Arg	His	Gly	Asn	Phe	Gly	Asn	Ser	Tyr	Val	Ser	Trp	Phe
[4856]						100					105					110		
[4857]			Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser			
[4858]						115				120					125			
[4859]	<210>	201																
[4860]	<211>	109																
[4861]	<212>	PRT																
[4862]	<213>	人工序列 (Artificial Sequence)																
[4863]	<220>																	
[4864]	<223>	合成序列																
[4865]	<400>	201																
[4866]			Gln	Ala	Val	Val	Thr	Gln	Glu	Pro	Ser	Phe	Ser	Val	Ser	Pro	Gly	Gly
[4867]			1			5						10					15	
[4868]			Thr	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Arg	Ser	Ser	Thr	Gly	Ala	Val	Thr	Thr	Ser
[4869]						20					25					30		
[4870]			Asn	Tyr	Ala	Asn	Trp	Val	Gln	Gln	Thr	Pro	Gly	Gln	Ala	Phe	Arg	Gly
[4871]					35					40					45			
[4872]			Leu	Ile	Gly	Gly	Thr	Asn	Lys	Arg	Ala	Pro	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe
[4873]				50					55					60				
[4874]			Ser	Gly	Ser	Leu	Ile	Gly	Asp	Lys	Ala	Ala	Leu	Thr	Ile	Thr	Gly	Ala

[4875]	65	70	75	80
[4876]	Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn			
[4877]	85	90	95	
[4878]	Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu			
[4879]	100	105		
[4880]	<210> 202			
[4881]	<211> 109			
[4882]	<212> PRT			
[4883]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[4884]	<220>			
[4885]	<223> 合成序列			
[4886]	<400> 202			
[4887]	Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly			
[4888]	1	5	10	15
[4889]	Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser			
[4890]	20	25	30	
[4891]	Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly			
[4892]	35	40	45	
[4893]	Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe			
[4894]	50	55	60	
[4895]	Ser Gly Ser Ile Leu Gly Asn Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala			
[4896]	65	70	75	80
[4897]	Gln Ala Asp Asp Glu Ser Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn			
[4898]	85	90	95	
[4899]	Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu			
[4900]	100	105		
[4901]	<210> 203			
[4902]	<211> 109			
[4903]	<212> PRT			
[4904]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[4905]	<220>			
[4906]	<223> 合成序列			
[4907]	<400> 203			
[4908]	Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly			
[4909]	1	5	10	15
[4910]	Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser			
[4911]	20	25	30	
[4912]	Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly			
[4913]	35	40	45	

[4914]	Leu	Ile	Gly	Gly	Thr	Asn	Lys	Arg	Ala	Pro	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe
[4915]	50						55					60				
[4916]	Ser	Gly	Ser	Ile	Leu	Gly	Asn	Lys	Ala	Ala	Leu	Thr	Ile	Thr	Gly	Ala
[4917]	65					70					75					80
[4918]	Gln	Ala	Asp	Asp	Glu	Ser	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Leu	Trp	Tyr	Ser	Asn
[4919]					85					90					95	
[4920]	Leu	Trp	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu			
[4921]					100					105						
[4922]	<210>	204														
[4923]	<211>	119														
[4924]	<212>	PRT														
[4925]	<213>	人工序列 (Artificial Sequence)														
[4926]	<220>															
[4927]	<223>	合成序列														
[4928]	<400>	204														
[4929]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ser	Glu	Leu	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
[4930]	1				5					10					15	
[4931]	Ser	Val	Lys	Met	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Arg	Tyr
[4932]					20					25					30	
[4933]	Thr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
[4934]					35					40					45	
[4935]	Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Ser	Arg	Gly	Tyr	Thr	Asn	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
[4936]	50									55					60	
[4937]	Lys	Asp	Arg	Ala	Thr	Leu	Thr	Thr	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
[4938]	65									70					75	80
[4939]	Met	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[4940]						85				90					95	
[4941]	Ala	Arg	Tyr	Tyr	Asp	Asp	His	Tyr	Ser	Leu	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
[4942]						100				105					110	
[4943]	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser									
[4944]						115										
[4945]	<210>	205														
[4946]	<211>	106														
[4947]	<212>	PRT														
[4948]	<213>	人工序列 (Artificial Sequence)														
[4949]	<220>															
[4950]	<223>	合成序列														
[4951]	<400>	205														
[4952]	Gln	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly

[4953]	1	5	10	15
[4954]	Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met			
[4955]	20	25	30	
[4956]	Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr			
[4957]	35	40	45	
[4958]	Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Arg Gly Ser			
[4959]	50	55	60	
[4960]	Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu			
[4961]	65	70	75	80
[4962]	Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr			
[4963]	85	90	95	
[4964]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
[4965]	100	105		
[4966]	<210> 206			
[4967]	<211> 125			
[4968]	<212> PRT			
[4969]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[4970]	<220>			
[4971]	<223> 合成序列			
[4972]	<400> 206			
[4973]	Glu Leu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg			
[4974]	1	5	10	15
[4975]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr			
[4976]	20	25	30	
[4977]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[4978]	35	40	45	
[4979]	Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val			
[4980]	50	55	60	
[4981]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr			
[4982]	65	70	75	80
[4983]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[4984]	85	90	95	
[4985]	Ala Arg Leu Ser Pro Tyr Cys Thr Asn Gly Val Cys Trp Asp Ala Phe			
[4986]	100	105	110	
[4987]	Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser			
[4988]	115	120	125	
[4989]	<210> 207			
[4990]	<211> 122			
[4991]	<212> PRT			

[4992]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)															
[4993]	<220>															
[4994]	<223> 合成序列															
[4995]	<400> 207															
[4996]	Glu	Leu	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Arg
[4997]	1				5					10					15	
[4998]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Thr	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Gly	Asp	Tyr
[4999]				20					25					30		
[5000]	Ala	Met	Ser	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[5001]			35					40					45			
[5002]	Gly	Phe	Ile	Arg	Ser	Lys	Ala	Tyr	Gly	Gly	Thr	Thr	Glu	Tyr	Ala	Ala
[5003]		50					55					60				
[5004]	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Ser	Ile
[5005]	65					70				75					80	
[5006]	Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
[5007]					85					90					95	
[5008]	Tyr	Cys	Thr	Pro	Gln	Leu	Trp	Leu	Leu	Gln	Asp	Ala	Phe	Asp	Ile	Trp
[5009]				100					105					110		
[5010]	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
[5011]				115					120							
[5012]	<210> 208															
[5013]	<211> 120															
[5014]	<212> PRT															
[5015]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)															
[5016]	<220>															
[5017]	<223> 合成序列															
[5018]	<400> 208															
[5019]	Glu	Leu	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Gly
[5020]	1				5					10					15	
[5021]	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ala	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Ser	Arg
[5022]				20						25				30		
[5023]	Asn	Trp	Trp	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp
[5024]			35					40					45			
[5025]	Ile	Gly	Asp	Ile	Tyr	His	Ser	Gly	Ser	Thr	Asn	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu
[5026]		50					55					60				
[5027]	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Lys	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser
[5028]	65					70				75					80	
[5029]	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[5030]					85					90				95		

[5031]	Ala Ser Gly Tyr Thr Ser Cys Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
[5032]	100 105 110
[5033]	Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
[5034]	115 120
[5035]	<210> 209
[5036]	<211> 126
[5037]	<212> PRT
[5038]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5039]	<220>
[5040]	<223> 合成序列
[5041]	<400> 209
[5042]	Glu Leu Gln Leu Val Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
[5043]	1 5 10 15
[5044]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
[5045]	20 25 30
[5046]	Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
[5047]	35 40 45
[5048]	Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
[5049]	50 55 60
[5050]	Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
[5051]	65 70 75 80
[5052]	Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[5053]	85 90 95
[5054]	Arg Gly Arg Gly Arg Phe Leu Gly Trp Leu Leu Gly Gly Ser Asn Trp
[5055]	100 105 110
[5056]	Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[5057]	115 120 125
[5058]	<210> 210
[5059]	<211> 119
[5060]	<212> PRT
[5061]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5062]	<220>
[5063]	<223> 合成序列
[5064]	<400> 210
[5065]	Glu Leu Gln Leu Val Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
[5066]	1 5 10 15
[5067]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
[5068]	20 25 30
[5069]	Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

[5070]	35	40	45
[5071]	Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys		
[5072]	50	55	60
[5073]	Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu		
[5074]	65	70	75
[5075]	Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala		
[5076]	85	90	95
[5077]	Arg Gly Pro Asp Arg Met Gly His Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly		
[5078]	100	105	110
[5079]	Thr Met Val Thr Val Ser Ser		
[5080]	115		
[5081]	<210> 211		
[5082]	<211> 127		
[5083]	<212> PRT		
[5084]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[5085]	<220>		
[5086]	<223> 合成序列		
[5087]	<400> 211		
[5088]	Glu Leu Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln		
[5089]	1	5	10
[5090]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn		
[5091]	20	25	30
[5092]	Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu		
[5093]	35	40	45
[5094]	Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala		
[5095]	50	55	60
[5096]	Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn		
[5097]	65	70	75
[5098]	Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val		
[5099]	85	90	95
[5100]	Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Arg Arg Ile Ala Ala Arg Gln Tyr Tyr		
[5101]	100	105	110
[5102]	Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser		
[5103]	115	120	125
[5104]	<210> 212		
[5105]	<211> 121		
[5106]	<212> PRT		
[5107]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[5108]	<220>		

[5109]	<223> 合成序列															
[5110]	<400> 212															
[5111]	Glu	Leu	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
[5112]	1				5					10					15	
[5113]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
[5114]					20					25					30	
[5115]	Ala	Met	Gly	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[5116]					35					40					45	
[5117]	Ser	Ala	Val	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
[5118]					50					55					60	
[5119]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
[5120]	65					70						75				80
[5121]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[5122]						85						90				95
[5123]	Ala	Lys	Ala	Lys	Phe	Leu	Gly	His	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	Val	Trp	Gly
[5124]						100						105				110
[5125]	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
[5126]						115										120
[5127]	<210> 213															
[5128]	<211> 123															
[5129]	<212> PRT															
[5130]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)															
[5131]	<220>															
[5132]	<223> 合成序列															
[5133]	<400> 213															
[5134]	Glu	Leu	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Pro	Val	Leu	Val	Lys	Pro	Thr	Asp
[5135]	1				5					10					15	
[5136]	Thr	Leu	Thr	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Asn	Asn	Pro
[5137]					20					25					30	
[5138]	Arg	Met	Gly	Val	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Thr	Leu	Glu
[5139]					35					40					45	
[5140]	Trp	Leu	Ala	His	Ile	Phe	Pro	Ser	Asp	Ala	Lys	Ala	His	Ser	Ala	Ser
[5141]					50					55					60	
[5142]	Leu	Lys	Ser	Arg	Leu	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Thr	Ser	Lys	Ser	Gln	Val
[5143]	65					70						75				80
[5144]	Val	Pro	Thr	Met	Thr	Asn	Met	Asp	Pro	Val	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Tyr
[5145]						85						90				95
[5146]	Cys	Ala	Arg	Ile	Leu	Gly	Glu	Tyr	Tyr	Pro	Pro	Ala	Trp	Phe	Asp	Pro
[5147]						100						105				110

[5148]	Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[5149]	115 120
[5150]	<210> 214
[5151]	<211> 107
[5152]	<212> PRT
[5153]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5154]	<220>
[5155]	<223> 合成序列
[5156]	<400> 214
[5157]	Glu Leu Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[5158]	1 5 10 15
[5159]	Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ser Asn Tyr
[5160]	20 25 30
[5161]	Leu Asn Trp Tyr Gln Leu Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[5162]	35 40 45
[5163]	Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Glu Val Pro Thr Arg Phe Ser Gly
[5164]	50 55 60
[5165]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu His Pro
[5166]	65 70 75 80
[5167]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Arg
[5168]	85 90 95
[5169]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[5170]	100 105
[5171]	<210> 215
[5172]	<211> 107
[5173]	<212> PRT
[5174]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5175]	<220>
[5176]	<223> 合成序列
[5177]	<400> 215
[5178]	Glu Leu Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[5179]	1 5 10 15
[5180]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
[5181]	20 25 30
[5182]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
[5183]	35 40 45
[5184]	Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[5185]	50 55 60
[5186]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

[5187]	65	70	75	80
[5188]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro			
[5189]	85	90	95	
[5190]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
[5191]	100	105		
[5192]	<210> 216			
[5193]	<211> 107			
[5194]	<212> PRT			
[5195]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[5196]	<220>			
[5197]	<223> 合成序列			
[5198]	<400> 216			
[5199]	Glu Leu Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly			
[5200]	1	5	10	15
[5201]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Gly Asn Tyr			
[5202]	20	25	30	
[5203]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Met Leu Ile			
[5204]	35	40	45	
[5205]	Tyr Trp Ala Ser Ile Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly			
[5206]	50	55	60	
[5207]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala			
[5208]	65	70	75	80
[5209]	Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Asn Pro Gln			
[5210]	85	90	95	
[5211]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
[5212]	100	105		
[5213]	<210> 217			
[5214]	<211> 107			
[5215]	<212> PRT			
[5216]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[5217]	<220>			
[5218]	<223> 合成序列			
[5219]	<400> 217			
[5220]	Glu Leu Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly			
[5221]	1	5	10	15
[5222]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr			
[5223]	20	25	30	
[5224]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile			
[5225]	35	40	45	

[5226]	Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[5227]	50 55 60
[5228]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[5229]	65 70 75 80
[5230]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr
[5231]	85 90 95
[5232]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
[5233]	100 105
[5234]	<210> 218
[5235]	<211> 107
[5236]	<212> PRT
[5237]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5238]	<220>
[5239]	<223> 合成序列
[5240]	<400> 218
[5241]	Glu Leu Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[5242]	1 5 10 15
[5243]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[5244]	20 25 30
[5245]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[5246]	35 40 45
[5247]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[5248]	50 55 60
[5249]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[5250]	65 70 75 80
[5251]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Trp
[5252]	85 90 95
[5253]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[5254]	100 105
[5255]	<210> 219
[5256]	<211> 108
[5257]	<212> PRT
[5258]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5259]	<220>
[5260]	<223> 合成序列
[5261]	<400> 219
[5262]	Glu Leu Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[5263]	1 5 10 15
[5264]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn

[5265]	20	25	30
[5266]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu		
[5267]	35	40	45
[5268]	Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser		
[5269]	50	55	60
[5270]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln		
[5271]	65	70	75
[5272]	Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro		
[5273]	85	90	95
[5274]	Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
[5275]	100	105	
[5276]	<210> 220		
[5277]	<211> 107		
[5278]	<212> PRT		
[5279]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[5280]	<220>		
[5281]	<223> 合成序列		
[5282]	<400> 220		
[5283]	Glu Leu Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
[5284]	1	5	10
[5285]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr		
[5286]	20	25	30
[5287]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile		
[5288]	35	40	45
[5289]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
[5290]	50	55	60
[5291]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
[5292]	65	70	75
[5293]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ala Tyr Pro Tyr		
[5294]	85	90	95
[5295]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
[5296]	100	105	
[5297]	<210> 221		
[5298]	<211> 113		
[5299]	<212> PRT		
[5300]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[5301]	<220>		
[5302]	<223> 合成序列		
[5303]	<400> 221		

[5304]	Glu	Leu	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly
[5305]	1				5					10					15	
[5306]	Glu	Arg	Ala	Thr	Ile	Asn	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Tyr	Ser
[5307]				20					25					30		
[5308]	Ser	Asn	Asn	Lys	Asn	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln
[5309]			35					40					45			
[5310]	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val
[5311]		50					55					60				
[5312]	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr
[5313]	65					70					75				80	
[5314]	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln
[5315]				85						90				95		
[5316]	Tyr	Leu	Lys	Ile	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile
[5317]			100						105					110		
[5318]	Lys															
[5319]	<210>	222														
[5320]	<211>	119														
[5321]	<212>	PRT														
[5322]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)														
[5323]	<220>															
[5324]	<223>	合成序列														
[5325]	<400>	222														
[5326]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
[5327]	1			5					10					15		
[5328]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Arg	Tyr
[5329]			20					25					30			
[5330]	Thr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
[5331]		35				40						45				
[5332]	Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Ser	Arg	Gly	Tyr	Thr	Asn	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
[5333]	50					55					60					
[5334]	Lys	Asp	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr
[5335]	65					70				75				80		
[5336]	Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[5337]			85					90				95				
[5338]	Ala	Arg	Tyr	Tyr	Asp	Asp	His	Tyr	Cys	Leu	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
[5339]			100					105				110				
[5340]	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser									
[5341]		115														
[5342]	<210>	223														

[5343]	<211>	119
[5344]	<212>	PRT
[5345]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5346]	<220>	
[5347]	<223>	合成序列
[5348]	<400>	223
[5349]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[5350]	1 5 10 15	
[5351]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr	
[5352]	20 25 30	
[5353]	Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
[5354]	35 40 45	
[5355]	Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe	
[5356]	50 55 60	
[5357]	Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr	
[5358]	65 70 75 80	
[5359]	Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[5360]	85 90 95	
[5361]	Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly	
[5362]	100 105 110	
[5363]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
[5364]	115	
[5365]	<210>	224
[5366]	<211>	106
[5367]	<212>	PRT
[5368]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5369]	<220>	
[5370]	<223>	合成序列
[5371]	<400>	224
[5372]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[5373]	1 5 10 15	
[5374]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met	
[5375]	20 25 30	
[5376]	Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr	
[5377]	35 40 45	
[5378]	Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser	
[5379]	50 55 60	
[5380]	Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu	
[5381]	65 70 75 80	

[5382]	Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr
[5383]	85 90 95
[5384]	Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[5385]	100 105
[5386]	<210> 225
[5387]	<211> 125
[5388]	<212> PRT
[5389]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5390]	<220>
[5391]	<223> 合成序列
[5392]	<400> 225
[5393]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[5394]	1 5 10 15
[5395]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
[5396]	20 25 30
[5397]	Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[5398]	35 40 45
[5399]	Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
[5400]	50 55 60
[5401]	Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
[5402]	65 70 75 80
[5403]	Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
[5404]	85 90 95
[5405]	Tyr Cys Ala Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
[5406]	100 105 110
[5407]	Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[5408]	115 120 125
[5409]	<210> 226
[5410]	<211> 125
[5411]	<212> PRT
[5412]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5413]	<220>
[5414]	<223> 合成序列
[5415]	<400> 226
[5416]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[5417]	1 5 10 15
[5418]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
[5419]	20 25 30
[5420]	Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

[5421]	35	40	45
[5422]	Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp		
[5423]	50	55	60
[5424]	Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser		
[5425]	65	70	75
[5426]	Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr		
[5427]	85	90	95
[5428]	Tyr Cys Ala Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe		
[5429]	100	105	110
[5430]	Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[5431]	115	120	125
[5432]	<210> 227		
[5433]	<211> 125		
[5434]	<212> PRT		
[5435]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[5436]	<220>		
[5437]	<223> 合成序列		
[5438]	<400> 227		
[5439]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
[5440]	1	5	10
[5441]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr		
[5442]	20	25	30
[5443]	Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[5444]	35	40	45
[5445]	Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp		
[5446]	50	55	60
[5447]	Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser		
[5448]	65	70	75
[5449]	Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr		
[5450]	85	90	95
[5451]	Tyr Cys Ala Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Tyr Phe		
[5452]	100	105	110
[5453]	Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[5454]	115	120	125
[5455]	<210> 228		
[5456]	<211> 125		
[5457]	<212> PRT		
[5458]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[5459]	<220>		

[5460]	<223> 合成序列																		
[5461]	<400> 228																		
[5462]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly			
[5463]	1				5						10					15			
[5464]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Thr	Tyr			
[5465]					20					25					30				
[5466]	Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val			
[5467]					35					40					45				
[5468]	Gly	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp			
[5469]		50					55					60							
[5470]	Ser	Val	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Ser			
[5471]	65					70					75					80			
[5472]	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr			
[5473]					85					90						95			
[5474]	Tyr	Cys	Ala	Arg	His	Gly	Asn	Phe	Gly	Asn	Ser	Tyr	Val	Ser	His	Phe			
[5475]					100					105						110			
[5476]	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
[5477]					115					120						125			
[5478]	<210> 229																		
[5479]	<211> 110																		
[5480]	<212> PRT																		
[5481]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)																		
[5482]	<220>																		
[5483]	<223> 合成序列																		
[5484]	<400> 229																		
[5485]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly			
[5486]	1				5						10					15			
[5487]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ser	Ser	Thr	Gly	Ala	Val	Thr	Thr			
[5488]					20					25					30				
[5489]	Ser	Asn	Tyr	Ala	Asn	Trp	Val	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys			
[5490]					35					40					45				
[5491]	Gly	Leu	Ile	Gly	Gly	Thr	Asn	Lys	Arg	Ala	Pro	Gly	Val	Pro	Ser	Arg			
[5492]		50					55					60							
[5493]	Phe	Ser	Gly	Ser	Leu	Ile	Gly	Asp	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser			
[5494]	65					70					75					80			
[5495]	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Leu	Trp	Tyr	Ser			
[5496]					85					90						95			
[5497]	Asn	Leu	Trp	Val	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys					
[5498]					100					105						110			

[5499]	<210>	230
[5500]	<211>	110
[5501]	<212>	PRT
[5502]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5503]	<220>	
[5504]	<223>	合成序列
[5505]	<400>	230
[5506]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[5507]	1 5 10 15	
[5508]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr	
[5509]	20 25 30	
[5510]	Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys	
[5511]	35 40 45	
[5512]	Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg	
[5513]	50 55 60	
[5514]	Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser	
[5515]	65 70 75 80	
[5516]	Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser	
[5517]	85 90 95	
[5518]	Asn Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[5519]	100 105 110	
[5520]	<210>	231
[5521]	<211>	110
[5522]	<212>	PRT
[5523]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5524]	<220>	
[5525]	<223>	合成序列
[5526]	<400>	231
[5527]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[5528]	1 5 10 15	
[5529]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr	
[5530]	20 25 30	
[5531]	Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys	
[5532]	35 40 45	
[5533]	Ala Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ser Arg	
[5534]	50 55 60	
[5535]	Phe Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser	
[5536]	65 70 75 80	
[5537]	Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser	

[5538]	85	90	95
[5539]	Asn Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
[5540]	100	105	110
[5541]	<210> 232		
[5542]	<211> 110		
[5543]	<212> PRT		
[5544]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[5545]	<220>		
[5546]	<223> 合成序列		
[5547]	<400> 232		
[5548]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
[5549]	1 5 10 15		
[5550]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr		
[5551]	20 25 30		
[5552]	Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys		
[5553]	35 40 45		
[5554]	Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ser Arg		
[5555]	50 55 60		
[5556]	Phe Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser		
[5557]	65 70 75 80		
[5558]	Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser		
[5559]	85 90 95		
[5560]	Asn Leu Trp Val Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
[5561]	100 105 110		
[5562]	<210> 233		
[5563]	<211> 165		
[5564]	<212> PRT		
[5565]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[5566]	<220>		
[5567]	<223> 合成序列		
[5568]	<400> 233		
[5569]	Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met		
[5570]	1 5 10 15		
[5571]	Leu Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp		
[5572]	20 25 30		
[5573]	Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln		
[5574]	35 40 45		
[5575]	Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe		
[5576]	50 55 60		

[5577]	Asn	Leu	Phe	Ser	Thr	Lys	Asp	Ser	Ser	Ala	Ala	Trp	Asp	Glu	Thr	Leu
[5578]	65					70				75						80
[5579]	Leu	Asp	Lys	Phe	Tyr	Thr	Glu	Leu	Tyr	Gln	Gln	Leu	Asn	Asp	Leu	Glu
[5580]					85					90						95
[5581]	Ala	Cys	Val	Ile	Gln	Gly	Val	Gly	Val	Thr	Glu	Thr	Pro	Leu	Met	Lys
[5582]					100					105						110
[5583]	Glu	Asp	Ser	Ile	Leu	Ala	Val	Arg	Lys	Tyr	Phe	Gln	Arg	Ile	Thr	Leu
[5584]					115					120						125
[5585]	Tyr	Leu	Lys	Glu	Lys	Lys	Tyr	Ser	Pro	Cys	Ala	Trp	Glu	Val	Val	Arg
[5586]					130					135						140
[5587]	Ala	Glu	Ile	Met	Arg	Ser	Phe	Ser	Leu	Ser	Thr	Asn	Leu	Gln	Glu	Ser
[5588]	145					150						155				160
[5589]	Leu	Arg	Ser	Lys	Glu											
[5590]						165										
[5591]	<210> 234															
[5592]	<211> 165															
[5593]	<212> PRT															
[5594]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)															
[5595]	<220>															
[5596]	<223> 合成序列															
[5597]	<400> 234															
[5598]	Cys	Asp	Leu	Pro	Gln	Thr	His	Ser	Leu	Gly	Ser	Arg	Arg	Thr	Leu	Met
[5599]	1				5					10					15	
[5600]	Leu	Leu	Ala	Gln	Met	Arg	Arg	Ile	Ser	Leu	Phe	Ser	Cys	Leu	Lys	Asp
[5601]					20					25					30	
[5602]	Arg	His	Asp	Phe	Gly	Phe	Pro	Gln	Glu	Glu	Phe	Gly	Asn	Gln	Phe	Gln
[5603]					35					40					45	
[5604]	Lys	Ala	Glu	Thr	Ile	Pro	Val	Leu	His	Glu	Met	Ile	Gln	Gln	Ile	Phe
[5605]					50					55					60	
[5606]	Asn	Leu	Phe	Ser	Thr	Lys	Asp	Ser	Ser	Ala	Ala	Trp	Asp	Glu	Thr	Leu
[5607]	65					70					75					80
[5608]	Leu	Asp	Lys	Phe	Tyr	Thr	Glu	Leu	Tyr	Gln	Gln	Leu	Asn	Asp	Leu	Glu
[5609]					85					90						95
[5610]	Ala	Cys	Val	Ile	Gln	Gly	Val	Gly	Val	Thr	Glu	Thr	Pro	Leu	Met	Lys
[5611]					100					105						110
[5612]	Glu	Asp	Ser	Ile	Leu	Ala	Val	Arg	Lys	Tyr	Phe	Gln	Arg	Ile	Thr	Leu
[5613]					115					120						125
[5614]	Tyr	Leu	Lys	Glu	Lys	Lys	Tyr	Ser	Pro	Cys	Ala	Trp	Glu	Val	Val	Arg
[5615]					130					135						140

[5616]	Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser
[5617]	145 150 155 160
[5618]	Leu Arg Ser Lys Glu
[5619]	165
[5620]	<210> 235
[5621]	<211> 165
[5622]	<212> PRT
[5623]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5624]	<220>
[5625]	<223> 合成序列
[5626]	<400> 235
[5627]	Ala Pro Met Ala Glu Gly Gly Gly Gln Asn His His Glu Val Val Lys
[5628]	1 5 10 15
[5629]	Phe Met Asp Val Tyr Gln Arg Ser Tyr Cys His Pro Ile Glu Thr Leu
[5630]	20 25 30
[5631]	Val Asp Ile Phe Gln Glu Tyr Pro Asp Glu Ile Glu Tyr Ile Phe Lys
[5632]	35 40 45
[5633]	Pro Ser Cys Val Pro Leu Met Arg Cys Gly Gly Cys Cys Asn Asp Glu
[5634]	50 55 60
[5635]	Gly Leu Glu Cys Val Pro Thr Glu Glu Ser Asn Ile Thr Met Gln Ile
[5636]	65 70 75 80
[5637]	Met Arg Ile Lys Pro His Gln Gly Gln His Ile Gly Glu Met Ser Phe
[5638]	85 90 95
[5639]	Leu Gln His Asn Lys Cys Glu Cys Arg Pro Lys Lys Asp Arg Ala Arg
[5640]	100 105 110
[5641]	Gln Glu Asn Pro Cys Gly Pro Cys Ser Glu Arg Arg Lys His Leu Phe
[5642]	115 120 125
[5643]	Val Gln Asp Pro Gln Thr Cys Lys Cys Ser Cys Lys Asn Thr Asp Ser
[5644]	130 135 140
[5645]	Arg Cys Lys Ala Arg Gln Leu Glu Leu Asn Glu Arg Thr Cys Arg Cys
[5646]	145 150 155 160
[5647]	Asp Lys Pro Arg Arg
[5648]	165
[5649]	<210> 236
[5650]	<211> 165
[5651]	<212> PRT
[5652]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5653]	<220>
[5654]	<223> 合成序列

[5655]	<400> 236
[5656]	Ala Pro Met Ala Glu Gly Gly Gly Gln Asn His His Glu Val Val Lys
[5657]	1 5 10 15
[5658]	Phe Met Asp Val Tyr Gln Arg Ser Tyr Cys His Pro Ile Glu Thr Leu
[5659]	20 25 30
[5660]	Val Asp Ile Phe Gln Glu Tyr Pro Asp Glu Ile Glu Tyr Ile Phe Lys
[5661]	35 40 45
[5662]	Pro Ser Cys Val Pro Leu Met Arg Cys Gly Gly Cys Cys Asn Asp Glu
[5663]	50 55 60
[5664]	Gly Leu Glu Cys Val Pro Thr Glu Glu Ser Asn Ile Thr Met Gln Ile
[5665]	65 70 75 80
[5666]	Met Arg Ile Lys Pro His Gln Gly Gln His Ile Gly Glu Met Ser Phe
[5667]	85 90 95
[5668]	Leu Gln His Asn Lys Cys Glu Cys Arg Pro Lys Lys Asp Arg Ala Arg
[5669]	100 105 110
[5670]	Gln Glu Asn Pro Cys Gly Pro Cys Ser Glu Arg Arg Lys His Leu Phe
[5671]	115 120 125
[5672]	Val Gln Asp Pro Gln Thr Cys Lys Cys Ser Cys Lys Asn Thr Asp Ser
[5673]	130 135 140
[5674]	Arg Cys Lys Ala Arg Gln Leu Glu Leu Asn Glu Arg Thr Cys Arg Ser
[5675]	145 150 155 160
[5676]	Leu Thr Arg Lys Asp
[5677]	165
[5678]	<210> 237
[5679]	<211> 157
[5680]	<212> PRT
[5681]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5682]	<220>
[5683]	<223> 合成序列
[5684]	<400> 237
[5685]	Val Arg Ser Ser Ser Arg Thr Pro Ser Asp Lys Pro Val Ala His Val
[5686]	1 5 10 15
[5687]	Val Ala Asn Pro Gln Ala Glu Gly Gln Leu Gln Trp Leu Asn Arg Arg
[5688]	20 25 30
[5689]	Ala Asn Ala Leu Leu Ala Asn Gly Val Glu Leu Arg Asp Asn Gln Leu
[5690]	35 40 45
[5691]	Val Val Pro Ser Glu Gly Leu Tyr Leu Ile Tyr Ser Gln Val Leu Phe
[5692]	50 55 60
[5693]	Lys Gly Gln Gly Cys Pro Ser Thr His Val Leu Leu Thr His Thr Ile

[5694]	65	70	75	80
[5695]	Ser Arg Ile Ala Val Ser Tyr Gln Thr Lys Val Asn Leu Leu Ser Ala			
[5696]	85	90	95	
[5697]	Ile Lys Ser Pro Cys Gln Arg Glu Thr Pro Glu Gly Ala Glu Ala Lys			
[5698]	100	105	110	
[5699]	Pro Trp Tyr Glu Pro Ile Tyr Leu Gly Gly Val Phe Gln Leu Glu Lys			
[5700]	115	120	125	
[5701]	Gly Asp Arg Leu Ser Ala Glu Ile Asn Arg Pro Asp Tyr Leu Asp Phe			
[5702]	130	135	140	
[5703]	Ala Glu Ser Gly Gln Val Tyr Phe Gly Ile Ile Ala Leu			
[5704]	145	150	155	
[5705]	<210> 238			
[5706]	<211> 171			
[5707]	<212> PRT			
[5708]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[5709]	<220>			
[5710]	<223> 合成序列			
[5711]	<400> 238			
[5712]	Leu Pro Gly Val Gly Leu Thr Pro Ser Ala Ala Gln Thr Ala Arg Gln			
[5713]	1	5	10	15
[5714]	His Pro Lys Met His Leu Ala His Ser Asn Leu Lys Pro Ala Ala His			
[5715]	20	25	30	
[5716]	Leu Ile Gly Asp Pro Ser Lys Gln Asn Ser Leu Leu Trp Arg Ala Asn			
[5717]	35	40	45	
[5718]	Thr Asp Arg Ala Phe Leu Gln Asp Gly Phe Ser Leu Ser Asn Asn Ser			
[5719]	50	55	60	
[5720]	Leu Leu Val Pro Thr Ser Gly Ile Tyr Phe Val Tyr Ser Gln Val Val			
[5721]	65	70	75	80
[5722]	Phe Ser Gly Lys Ala Tyr Ser Pro Lys Ala Thr Ser Ser Pro Leu Tyr			
[5723]	85	90	95	
[5724]	Leu Ala His Glu Val Gln Leu Phe Ser Ser Gln Tyr Pro Phe His Val			
[5725]	100	105	110	
[5726]	Pro Leu Leu Ser Ser Gln Lys Met Val Tyr Pro Gly Leu Gln Glu Pro			
[5727]	115	120	125	
[5728]	Trp Leu His Ser Met Tyr His Gly Ala Ala Phe Gln Leu Thr Gln Gly			
[5729]	130	135	140	
[5730]	Asp Gln Leu Ser Thr His Thr Asp Gly Ile Pro His Leu Val Leu Ser			
[5731]	145	150	155	160
[5732]	Pro Ser Thr Val Phe Phe Gly Ala Phe Ala Leu			

[5733]		165		170
[5734]	<210>	239		
[5735]	<211>	281		
[5736]	<212>	PRT		
[5737]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)		
[5738]	<220>			
[5739]	<223>	合成序列		
[5740]	<400>	239		
[5741]	Met Ala Met Met Glu Val Gln Gly Gly Pro Ser Leu Gly Gln Thr Cys			
[5742]	1	5	10	15
[5743]	Val Leu Ile Val Ile Phe Thr Val Leu Leu Gln Ser Leu Cys Val Ala			
[5744]		20	25	30
[5745]	Val Thr Tyr Val Tyr Phe Thr Asn Glu Leu Lys Gln Met Gln Asp Lys			
[5746]		35	40	45
[5747]	Tyr Ser Lys Ser Gly Ile Ala Cys Phe Leu Lys Glu Asp Asp Ser Tyr			
[5748]		50	55	60
[5749]	Trp Asp Pro Asn Asp Glu Glu Ser Met Asn Ser Pro Cys Trp Gln Val			
[5750]	65	70	75	80
[5751]	Lys Trp Gln Leu Arg Gln Leu Val Arg Lys Met Ile Leu Arg Thr Ser			
[5752]		85	90	95
[5753]	Glu Glu Thr Ile Ser Thr Val Gln Glu Lys Gln Gln Asn Ile Ser Pro			
[5754]		100	105	110
[5755]	Leu Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly			
[5756]		115	120	125
[5757]	Thr Arg Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu			
[5758]		130	135	140
[5759]	Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly			
[5760]	145	150	155	160
[5761]	His Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile			
[5762]		165	170	175
[5763]	His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe			
[5764]		180	185	190
[5765]	Gln Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln			
[5766]		195	200	205
[5767]	Tyr Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys			
[5768]		210	215	220
[5769]	Ser Ala Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr			
[5770]	225	230	235	240
[5771]	Ser Ile Tyr Gln Gly Gly Ile Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile			

[5772]		245		250		255
[5773]	Phe Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala					
[5774]		260		265		270
[5775]	Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly					
[5776]		275		280		
[5777]	<210>	240				
[5778]	<211>	153				
[5779]	<212>	PRT				
[5780]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)				
[5781]	<220>					
[5782]	<223>	合成序列				
[5783]	<400>	240				
[5784]	Ala Pro Val Arg Ser Leu Asn Cys Thr Leu Arg Asp Ser Gln Gln Lys					
[5785]	1	5		10		15
[5786]	Ser Leu Val Met Ser Gly Pro Tyr Glu Leu Lys Ala Leu His Leu Gln					
[5787]		20		25		30
[5788]	Gly Gln Asp Met Glu Gln Gln Val Val Phe Ser Met Ser Phe Val Gln					
[5789]		35		40		45
[5790]	Gly Glu Glu Ser Asn Asp Lys Ile Pro Val Ala Leu Gly Leu Lys Glu					
[5791]	50		55		60	
[5792]	Lys Asn Leu Tyr Leu Ser Cys Val Leu Lys Asp Asp Lys Pro Thr Leu					
[5793]	65		70		75	80
[5794]	Gln Leu Glu Ser Val Asp Pro Lys Asn Tyr Pro Lys Lys Lys Met Glu					
[5795]		85		90		95
[5796]	Lys Arg Phe Val Phe Asn Lys Ile Glu Ile Asn Asn Lys Leu Glu Phe					
[5797]		100		105		110
[5798]	Glu Ser Ala Gln Phe Pro Asn Trp Tyr Ile Ser Thr Ser Gln Ala Glu					
[5799]		115		120		125
[5800]	Asn Met Pro Val Phe Leu Gly Gly Thr Lys Gly Gly Gln Asp Ile Thr					
[5801]		130		135		140
[5802]	Asp Phe Thr Met Gln Phe Val Ser Ser					
[5803]	145		150			
[5804]	<210>	241				
[5805]	<211>	133				
[5806]	<212>	PRT				
[5807]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)				
[5808]	<220>					
[5809]	<223>	合成序列				
[5810]	<400>	241				

[5811]	Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
[5812]	1 5 10 15
[5813]	Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
[5814]	20 25 30
[5815]	Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
[5816]	35 40 45
[5817]	Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
[5818]	50 55 60
[5819]	Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
[5820]	65 70 75 80
[5821]	Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
[5822]	85 90 95
[5823]	Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
[5824]	100 105 110
[5825]	Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
[5826]	115 120 125
[5827]	Ile Ser Thr Leu Thr
[5828]	130
[5829]	<210> 242
[5830]	<211> 129
[5831]	<212> PRT
[5832]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5833]	<220>
[5834]	<223> 合成序列
[5835]	<400> 242
[5836]	His Lys Cys Asp Ile Thr Leu Gln Glu Ile Ile Lys Thr Leu Asn Ser
[5837]	1 5 10 15
[5838]	Leu Thr Glu Gln Lys Thr Leu Cys Thr Glu Leu Thr Val Thr Asp Ile
[5839]	20 25 30
[5840]	Phe Ala Ala Ser Lys Asn Thr Thr Glu Lys Glu Thr Phe Cys Arg Ala
[5841]	35 40 45
[5842]	Ala Thr Val Leu Arg Gln Phe Tyr Ser His His Glu Lys Asp Thr Arg
[5843]	50 55 60
[5844]	Cys Leu Gly Ala Thr Ala Gln Gln Phe His Arg His Lys Gln Leu Ile
[5845]	65 70 75 80
[5846]	Arg Phe Leu Lys Arg Leu Asp Arg Asn Leu Trp Gly Leu Ala Gly Leu
[5847]	85 90 95
[5848]	Asn Ser Cys Pro Val Lys Glu Ala Asn Gln Ser Thr Leu Glu Asn Phe
[5849]	100 105 110

[5850]	Leu Glu Arg Leu Lys Thr Ile Met Arg Glu Lys Tyr Ser Lys Cys Ser
[5851]	115 120 125
[5852]	Ser
[5853]	<210> 243
[5854]	<211> 185
[5855]	<212> PRT
[5856]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5857]	<220>
[5858]	<223> 合成序列
[5859]	<400> 243
[5860]	Ala Pro Val Pro Pro Gly Glu Asp Ser Lys Asp Val Ala Ala Pro His
[5861]	1 5 10 15
[5862]	Arg Gln Pro Leu Thr Ser Ser Glu Arg Ile Asp Lys Gln Ile Arg Tyr
[5863]	20 25 30
[5864]	Ile Leu Asp Gly Ile Ser Ala Leu Arg Lys Glu Thr Cys Asn Lys Ser
[5865]	35 40 45
[5866]	Asn Met Cys Glu Ser Ser Lys Glu Ala Leu Ala Glu Asn Asn Leu Asn
[5867]	50 55 60
[5868]	Leu Pro Lys Met Ala Glu Lys Asp Gly Cys Phe Gln Ser Gly Phe Asn
[5869]	65 70 75 80
[5870]	Glu Glu Thr Cys Leu Val Lys Ile Ile Thr Gly Leu Leu Glu Phe Glu
[5871]	85 90 95
[5872]	Val Tyr Leu Glu Tyr Leu Gln Asn Arg Phe Glu Ser Ser Glu Glu Gln
[5873]	100 105 110
[5874]	Ala Arg Ala Val Gln Met Ser Thr Lys Val Leu Ile Gln Phe Leu Gln
[5875]	115 120 125
[5876]	Lys Lys Ala Lys Asn Leu Asp Ala Ile Thr Thr Pro Asp Pro Thr Thr
[5877]	130 135 140
[5878]	Asn Ala Ser Leu Thr Thr Lys Leu Gln Ala Gln Asn Gln Trp Leu Gln
[5879]	145 150 155 160
[5880]	Asp Met Thr Thr His Leu Ile Leu Arg Ser Phe Lys Glu Phe Leu Gln
[5881]	165 170 175
[5882]	Ser Ser Leu Arg Ala Leu Arg Gln Met
[5883]	180 185
[5884]	<210> 244
[5885]	<211> 114
[5886]	<212> PRT
[5887]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5888]	<220>

[5889]	<223> 合成序列															
[5890]	<400> 244															
[5891]	Ser	Pro	Gly	Pro	Val	Pro	Pro	Ser	Thr	Ala	Leu	Arg	Glu	Leu	Ile	Glu
[5892]	1				5					10					15	
[5893]	Glu	Leu	Val	Asn	Ile	Thr	Gln	Asn	Gln	Lys	Ala	Pro	Leu	Cys	Asn	Gly
[5894]					20					25					30	
[5895]	Ser	Met	Val	Trp	Ser	Ile	Asn	Leu	Thr	Ala	Gly	Met	Tyr	Cys	Ala	Ala
[5896]					35					40					45	
[5897]	Leu	Glu	Ser	Leu	Ile	Asn	Val	Ser	Gly	Cys	Ser	Ala	Ile	Glu	Lys	Thr
[5898]					50					55					60	
[5899]	Gln	Arg	Met	Leu	Ser	Gly	Phe	Cys	Pro	His	Lys	Val	Ser	Ala	Gly	Gln
[5900]	65															80
[5901]	Phe	Ser	Ser	Leu	His	Val	Arg	Asp	Thr	Lys	Ile	Glu	Val	Ala	Gln	Phe
[5902]						85					90					95
[5903]	Val	Lys	Asp	Leu	Leu	Leu	His	Leu	Lys	Lys	Leu	Phe	Arg	Glu	Gly	Arg
[5904]						100					105					110
[5905]	Phe Asn															
[5906]	<210> 245															
[5907]	<211> 194															
[5908]	<212> PRT															
[5909]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)															
[5910]	<220>															
[5911]	<223> 合成序列															
[5912]	<400> 245															
[5913]	Met	Ala	Ala	Glu	Pro	Val	Glu	Asp	Asn	Cys	Ile	Asn	Phe	Val	Ala	Met
[5914]	1					5					10					15
[5915]	Lys	Phe	Ile	Asp	Asn	Thr	Leu	Tyr	Phe	Ile	Ala	Glu	Asp	Asp	Glu	Asn
[5916]						20					25					30
[5917]	Leu	Glu	Ser	Asp	Tyr	Phe	Gly	Lys	Leu	Glu	Ser	Lys	Leu	Ser	Val	Ile
[5918]						35					40					45
[5919]	Arg	Asn	Leu	Asn	Asp	Gln	Val	Leu	Phe	Ile	Asp	Gln	Gly	Asn	Arg	Pro
[5920]						50					55					60
[5921]	Leu	Phe	Glu	Asp	Met	Thr	Asp	Ser	Asp	Cys	Arg	Asp	Asn	Ala	Pro	Arg
[5922]	65															80
[5923]	Thr	Ile	Phe	Ile	Ile	Ser	Met	Tyr	Lys	Asp	Ser	Gln	Pro	Arg	Gly	Met
[5924]																
[5925]	Ala	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Lys	Cys	Glu	Lys	Ile	Ser	Thr	Leu	Ser	Cys
[5926]																
[5927]	Glu	Asn	Lys	Ile	Ile	Ser	Phe	Lys	Glu	Met	Asn	Pro	Pro	Asp	Asn	Ile

[5928]	115	120	125
[5929]	Lys Asp Thr Lys Ser Asp Ile Ile Phe Phe Gln Arg Ser Val Pro Gly		
[5930]	130	135	140
[5931]	His Asp Asn Lys Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe		
[5932]	145	150	155
[5933]	Leu Ala Cys Glu Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys		
[5934]	165	170	175
[5935]	Glu Asp Glu Leu Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu		
[5936]	180	185	190
[5937]	Asp Leu		
[5938]	<210> 246		
[5939]	<211> 270		
[5940]	<212> PRT		
[5941]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[5942]	<220>		
[5943]	<223> 合成序列		
[5944]	<400> 246		
[5945]	Met Lys Pro Lys Met Lys Tyr Ser Thr Asn Lys Ile Ser Thr Ala Lys		
[5946]	1	5	10
[5947]	Trp Lys Asn Thr Ala Ser Lys Ala Leu Cys Phe Lys Leu Gly Lys Ser		
[5948]	20	25	30
[5949]	Gln Gln Lys Ala Lys Glu Val Cys Pro Met Tyr Phe Met Lys Leu Arg		
[5950]	35	40	45
[5951]	Ser Gly Leu Met Ile Lys Lys Glu Ala Cys Tyr Phe Arg Arg Glu Thr		
[5952]	50	55	60
[5953]	Thr Lys Arg Pro Ser Leu Lys Thr Gly Arg Lys His Lys Arg His Leu		
[5954]	65	70	75
[5955]	Val Leu Ala Ala Cys Gln Gln Gln Ser Thr Val Glu Cys Phe Ala Phe		
[5956]	85	90	95
[5957]	Gly Ile Ser Gly Val Gln Lys Tyr Thr Arg Ala Leu His Asp Ser Ser		
[5958]	100	105	110
[5959]	Ile Thr Gly Ile Ser Pro Ile Thr Glu Tyr Leu Ala Ser Leu Ser Thr		
[5960]	115	120	125
[5961]	Tyr Asn Asp Gln Ser Ile Thr Phe Ala Leu Glu Asp Glu Ser Tyr Glu		
[5962]	130	135	140
[5963]	Ile Tyr Val Glu Asp Leu Lys Lys Asp Glu Lys Lys Asp Lys Val Leu		
[5964]	145	150	155
[5965]	Leu Ser Tyr Tyr Glu Ser Gln His Pro Ser Asn Glu Ser Gly Asp Gly		
[5966]	165	170	175

[5967]	Val Asp Gly Lys Met Leu Met Val Thr Leu Ser Pro Thr Lys Asp Phe		
[5968]		180	185
[5969]	Trp Leu His Ala Asn Asn Lys Glu His Ser Val Glu Leu His Lys Cys		
[5970]		195	200
[5971]	Glu Lys Pro Leu Pro Asp Gln Ala Phe Phe Val Leu His Asn Met His		
[5972]		210	215
[5973]	Ser Asn Cys Val Ser Phe Glu Cys Lys Thr Asp Pro Gly Val Phe Ile		
[5974]		225	230
[5975]	Gly Val Lys Asp Asn His Leu Ala Leu Ile Lys Val Asp Ser Ser Glu		
[5976]		245	250
[5977]	Asn Leu Cys Thr Glu Asn Ile Leu Phe Lys Leu Ser Glu Thr		
[5978]		260	265
[5979]	<210>	247	
[5980]	<211>	193	
[5981]	<212>	PRT	
[5982]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
[5983]	<220>		
[5984]	<223>	合成序列	
[5985]	<400>	247	
[5986]	Met Gly Val His Glu Cys Pro Ala Trp Leu Trp Leu Leu Leu Ser Leu		
[5987]		1	5
[5988]	Leu Ser Leu Pro Leu Gly Leu Pro Val Leu Gly Ala Pro Pro Arg Leu		
[5989]		20	25
[5990]	Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu Leu Glu Ala Lys Glu		
[5991]		35	40
[5992]	Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His Cys Ser Leu Asn Glu		
[5993]		50	55
[5994]	Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe Tyr Ala Trp Lys Arg		
[5995]		65	70
[5996]	Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp Gln Gly Leu Ala Leu		
[5997]		85	90
[5998]	Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu Leu Val Asn Ser Ser		
[5999]		100	105
[6000]	Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp Lys Ala Val Ser Gly		
[6001]		115	120
[6002]	Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu Gly Ala Gln Lys Glu		
[6003]		130	135
[6004]	Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala Pro Leu Arg Thr Ile		
[6005]		145	150

[6006]	Thr	Ala	Asp	Thr	Phe	Arg	Lys	Leu	Phe	Arg	Val	Tyr	Ser	Asn	Phe	Leu
[6007]							165				170					175
[6008]	Arg	Gly	Lys	Leu	Lys	Leu	Tyr	Thr	Gly	Glu	Ala	Cys	Arg	Thr	Gly	Asp
[6009]							180				185					190
[6010]	Arg															
[6011]	<210>	248														
[6012]	<211>	166														
[6013]	<212>	PRT														
[6014]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)														
[6015]	<220>															
[6016]	<223>	合成序列														
[6017]	<400>	248														
[6018]	Ala	Pro	Pro	Arg	Leu	Ile	Cys	Asp	Ser	Arg	Val	Leu	Glu	Arg	Tyr	Leu
[6019]	1				5					10					15	
[6020]	Leu	Glu	Ala	Lys	Glu	Ala	Glu	Asn	Ile	Thr	Thr	Gly	Cys	Ala	Glu	His
[6021]					20				25					30		
[6022]	Cys	Ser	Leu	Asn	Glu	Asn	Ile	Thr	Val	Pro	Asp	Thr	Lys	Val	Asn	Phe
[6023]					35				40					45		
[6024]	Tyr	Ala	Trp	Lys	Arg	Met	Glu	Val	Gly	Gln	Gln	Ala	Val	Glu	Val	Trp
[6025]		50					55					60				
[6026]	Gln	Gly	Leu	Ala	Leu	Leu	Ser	Glu	Ala	Val	Leu	Arg	Gly	Gln	Ala	Leu
[6027]	65					70					75					80
[6028]	Leu	Val	Asn	Ser	Ser	Gln	Pro	Trp	Glu	Pro	Leu	Gln	Leu	His	Val	Asp
[6029]					85				90					95		
[6030]	Lys	Ala	Val	Ser	Gly	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Thr	Leu	Leu	Arg	Ala	Leu
[6031]					100				105					110		
[6032]	Gly	Ala	Gln	Lys	Glu	Ala	Ile	Ser	Pro	Pro	Asp	Ala	Ala	Ser	Ala	Ala
[6033]					115				120					125		
[6034]	Pro	Leu	Arg	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Thr	Phe	Arg	Lys	Leu	Phe	Arg	Val
[6035]		130					135					140				
[6036]	Tyr	Ser	Asn	Phe	Leu	Arg	Gly	Lys	Leu	Lys	Leu	Tyr	Thr	Gly	Glu	Ala
[6037]	145					150					155					160
[6038]	Cys	Arg	Thr	Gly	Asp	Arg										
[6039]					165											
[6040]	<210>	249														
[6041]	<211>	5														
[6042]	<212>	PRT														
[6043]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)														
[6044]	<220>															

[6045]	<223>	合成序列
[6046]	<400>	249
[6047]	Gly Gly Gly Gly Ser	
[6048]	1	5
[6049]	<210>	250
[6050]	<211>	10
[6051]	<212>	PRT
[6052]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[6053]	<220>	
[6054]	<223>	合成序列
[6055]	<400>	250
[6056]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser	
[6057]	1	5 10
[6058]	<210>	251
[6059]	<211>	15
[6060]	<212>	PRT
[6061]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[6062]	<220>	
[6063]	<223>	合成序列
[6064]	<400>	251
[6065]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser	
[6066]	1	5 10 15
[6067]	<210>	252
[6068]	<211>	20
[6069]	<212>	PRT
[6070]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[6071]	<220>	
[6072]	<223>	合成序列
[6073]	<400>	252
[6074]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly	
[6075]	1	5 10 15
[6076]	Gly Gly Gly Ser	
[6077]		20
[6078]	<210>	253
[6079]	<211>	25
[6080]	<212>	PRT
[6081]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[6082]	<220>	
[6083]	<223>	合成序列

[6084]	<400> 253
[6085]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[6086]	1 5 10 15
[6087]	Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[6088]	20 25
[6089]	<210> 254
[6090]	<211> 30
[6091]	<212> PRT
[6092]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6093]	<220>
[6094]	<223> 合成序列
[6095]	<400> 254
[6096]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[6097]	1 5 10 15
[6098]	Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[6099]	20 25 30
[6100]	<210> 255
[6101]	<211> 35
[6102]	<212> PRT
[6103]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6104]	<220>
[6105]	<223> 合成序列
[6106]	<400> 255
[6107]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[6108]	1 5 10 15
[6109]	Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[6110]	20 25 30
[6111]	Gly Gly Ser
[6112]	35
[6113]	<210> 256
[6114]	<211> 40
[6115]	<212> PRT
[6116]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6117]	<220>
[6118]	<223> 合成序列
[6119]	<400> 256
[6120]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[6121]	1 5 10 15
[6122]	Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

[6123]	20	25	30
[6124]	Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser		
[6125]	35	40	
[6126]	<210> 257		
[6127]	<211> 16		
[6128]	<212> PRT		
[6129]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[6130]	<220>		
[6131]	<223> 合成序列		
[6132]	<400> 257		
[6133]	Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser		
[6134]	1	5	10 15
[6135]	<210> 258		
[6136]	<211> 8		
[6137]	<212> PRT		
[6138]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[6139]	<220>		
[6140]	<223> 合成序列		
[6141]	<400> 258		
[6142]	Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly		
[6143]	1	5	
[6144]	<210> 259		
[6145]	<211> 6		
[6146]	<212> PRT		
[6147]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[6148]	<220>		
[6149]	<223> 合成序列		
[6150]	<400> 259		
[6151]	Gly Gly Gly Gly Gly Gly		
[6152]	1	5	
[6153]	<210> 260		
[6154]	<211> 5		
[6155]	<212> PRT		
[6156]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[6157]	<220>		
[6158]	<223> 合成序列		
[6159]	<400> 260		
[6160]	Glu Ala Ala Ala Lys		
[6161]	1	5	

[6162]	<210>	261		
[6163]	<211>	10		
[6164]	<212>	PRT		
[6165]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)		
[6166]	<220>			
[6167]	<223>	合成序列		
[6168]	<400>	261		
[6169]		Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys		
[6170]	1	5	10	
[6171]	<210>	262		
[6172]	<211>	15		
[6173]	<212>	PRT		
[6174]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)		
[6175]	<220>			
[6176]	<223>	合成序列		
[6177]	<400>	262		
[6178]		Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys		
[6179]	1	5	10	15
[6180]	<210>	263		
[6181]	<211>	12		
[6182]	<212>	PRT		
[6183]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)		
[6184]	<220>			
[6185]	<223>	合成序列		
[6186]	<400>	263		
[6187]		Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala		
[6188]	1	5	10	
[6189]	<210>	264		
[6190]	<211>	17		
[6191]	<212>	PRT		
[6192]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)		
[6193]	<220>			
[6194]	<223>	合成序列		
[6195]	<400>	264		
[6196]		Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys		
[6197]	1	5	10	15
[6198]		Ala		
[6199]	<210>	265		
[6200]	<211>	22		

[6201]	<212>	PRT
[6202]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[6203]	<220>	
[6204]	<223>	合成序列
[6205]	<400>	265
[6206]	Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys	
[6207]	1	5 10 15
[6208]	Glu Ala Ala Ala Lys Ala	
[6209]	20	
[6210]	<210>	266
[6211]	<211>	27
[6212]	<212>	PRT
[6213]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[6214]	<220>	
[6215]	<223>	合成序列
[6216]	<400>	266
[6217]	Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys	
[6218]	1	5 10 15
[6219]	Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala	
[6220]	20	25
[6221]	<210>	267
[6222]	<211>	46
[6223]	<212>	PRT
[6224]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[6225]	<220>	
[6226]	<223>	合成序列
[6227]	<400>	267
[6228]	Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys	
[6229]	1	5 10 15
[6230]	Glu Ala Ala Ala Lys Ala Leu Glu Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala	
[6231]	20	25 30
[6232]	Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala	
[6233]	35	40 45
[6234]	<210>	268
[6235]	<211>	5
[6236]	<212>	PRT
[6237]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[6238]	<220>	
[6239]	<223>	合成序列

[6240]	<400> 268
[6241]	Pro Ala Pro Ala Pro
[6242]	1 5
[6243]	<210> 269
[6244]	<211> 18
[6245]	<212> PRT
[6246]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6247]	<220>
[6248]	<223> 合成序列
[6249]	<400> 269
[6250]	Lys Glu Ser Gly Ser Val Ser Ser Glu Gln Leu Ala Gln Phe Arg Ser
[6251]	1 5 10 15
[6252]	Leu Asp
[6253]	<210> 270
[6254]	<211> 14
[6255]	<212> PRT
[6256]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6257]	<220>
[6258]	<223> 合成序列
[6259]	<400> 270
[6260]	Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
[6261]	1 5 10
[6262]	<210> 271
[6263]	<211> 12
[6264]	<212> PRT
[6265]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6266]	<220>
[6267]	<223> 合成序列
[6268]	<400> 271
[6269]	Gly Ser Ala Gly Ser Ala Ala Gly Ser Gly Glu Phe
[6270]	1 5 10
[6271]	<210> 272
[6272]	<211> 5
[6273]	<212> PRT
[6274]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6275]	<220>
[6276]	<223> 合成序列
[6277]	<400> 272
[6278]	Gly Gly Gly Ser Glu

[6279]	1	5
[6280]	<210>	273
[6281]	<211>	5
[6282]	<212>	PRT
[6283]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[6284]	<220>	
[6285]	<223>	合成序列
[6286]	<400>	273
[6287]	Gly Ser Glu Ser Gly	
[6288]	1	5
[6289]	<210>	274
[6290]	<211>	5
[6291]	<212>	PRT
[6292]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[6293]	<220>	
[6294]	<223>	合成序列
[6295]	<400>	274
[6296]	Gly Ser Glu Gly Ser	
[6297]	1	5
[6298]	<210>	275
[6299]	<211>	35
[6300]	<212>	PRT
[6301]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[6302]	<220>	
[6303]	<223>	合成序列
[6304]	<400>	275
[6305]	Gly Glu Gly Gly Ser Gly Glu Gly Ser Ser Gly Glu Gly Ser Ser Ser	
[6306]	1	5 10 15
[6307]	Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu	
[6308]	20	25 30
[6309]	Gly Gly Ser	
[6310]	35	
[6311]	<210>	276
[6312]	<211>	4
[6313]	<212>	PRT
[6314]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[6315]	<220>	
[6316]	<223>	合成序列
[6317]	<400>	276

[6318]	Cys Pro Pro Cys
[6319]	1
[6320]	<210> 277
[6321]	<211> 166
[6322]	<212> PRT
[6323]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6324]	<220>
[6325]	<223> 合成序列(人IFN-β)
[6326]	<400> 277
[6327]	Met Ser Tyr Asn Leu Leu Gly Phe Leu Gln Arg Ser Ser Asn Phe Gln
[6328]	1 5 10 15
[6329]	Cys Gln Lys Leu Leu Trp Gln Leu Asn Gly Arg Leu Glu Tyr Cys Leu
[6330]	20 25 30
[6331]	Lys Asp Arg Met Asn Phe Asp Ile Pro Glu Glu Ile Lys Gln Leu Gln
[6332]	35 40 45
[6333]	Gln Phe Gln Lys Glu Asp Ala Ala Leu Thr Ile Tyr Glu Met Leu Gln
[6334]	50 55 60
[6335]	Asn Ile Phe Ala Ile Phe Arg Gln Asp Ser Ser Ser Thr Gly Trp Asn
[6336]	65 70 75 80
[6337]	Glu Thr Ile Val Glu Asn Leu Leu Ala Asn Val Tyr His Gln Ile Asn
[6338]	85 90 95
[6339]	His Leu Lys Thr Val Leu Glu Glu Lys Leu Glu Lys Glu Asp Phe Thr
[6340]	100 105 110
[6341]	Arg Gly Lys Leu Met Ser Ser Leu His Leu Lys Arg Tyr Tyr Gly Arg
[6342]	115 120 125
[6343]	Ile Leu His Tyr Leu Lys Ala Lys Glu Tyr Ser His Cys Ala Trp Thr
[6344]	130 135 140
[6345]	Ile Val Arg Val Glu Ile Leu Arg Asn Phe Tyr Phe Ile Asn Arg Leu
[6346]	145 150 155 160
[6347]	Thr Gly Tyr Leu Arg Asn
[6348]	165
[6349]	<210> 278
[6350]	<211> 167
[6351]	<212> PRT
[6352]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6353]	<220>
[6354]	<223> 合成序列(共有干扰素)
[6355]	<400> 278
[6356]	Met Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu

[6357]	1				5					10					15		
[6358]	Ile	Leu	Leu	Ala	Gln	Met	Arg	Arg	Ile	Ser	Pro	Phe	Ser	Cys	Leu	Lys	
[6359]				20					25					30			
[6360]	Asp	Arg	His	Asp	Phe	Gly	Phe	Pro	Gln	Glu	Glu	Phe	Asp	Gly	Asn	Gln	
[6361]			35					40					45				
[6362]	Phe	Gln	Lys	Ala	Gln	Ala	Ile	Ser	Val	Leu	His	Glu	Met	Ile	Gln	Gln	
[6363]		50					55					60					
[6364]	Thr	Phe	Asn	Leu	Phe	Ser	Thr	Lys	Asp	Ser	Ser	Ala	Ala	Trp	Asp	Glu	
[6365]	65					70				75						80	
[6366]	Ser	Leu	Leu	Glu	Lys	Phe	Tyr	Thr	Glu	Leu	Tyr	Gln	Gln	Leu	Asn	Asp	
[6367]				85					90					95			
[6368]	Leu	Glu	Ala	Cys	Val	Ile	Gln	Glu	Val	Gly	Val	Glu	Glu	Thr	Pro	Leu	
[6369]			100					105					110				
[6370]	Met	Asn	Val	Asp	Ser	Ile	Leu	Ala	Val	Lys	Lys	Tyr	Phe	Gln	Arg	Ile	
[6371]		115					120					125					
[6372]	Thr	Leu	Tyr	Leu	Thr	Glu	Lys	Lys	Tyr	Ser	Pro	Cys	Ala	Trp	Glu	Val	
[6373]		130				135					140						
[6374]	Val	Arg	Ala	Glu	Ile	Met	Arg	Ser	Phe	Ser	Leu	Ser	Thr	Asn	Leu	Gln	
[6375]	145					150				155						160	
[6376]	Glu	Arg	Leu	Arg	Arg	Lys	Glu										
[6377]				165													
[6378]	<210> 279																
[6379]	<211> 166																
[6380]	<212> PRT																
[6381]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)																
[6382]	<220>																
[6383]	<223> 合成序列(起始处无甲硫氨酸的共有干扰素)																
[6384]	<400> 279																
[6385]	Cys	Asp	Leu	Pro	Gln	Thr	His	Ser	Leu	Gly	Asn	Arg	Arg	Ala	Leu	Ile	
[6386]	1			5					10					15			
[6387]	Leu	Leu	Ala	Gln	Met	Arg	Arg	Ile	Ser	Pro	Phe	Ser	Cys	Leu	Lys	Asp	
[6388]			20					25					30				
[6389]	Arg	His	Asp	Phe	Gly	Phe	Pro	Gln	Glu	Glu	Phe	Asp	Gly	Asn	Gln	Phe	
[6390]		35					40					45					
[6391]	Gln	Lys	Ala	Gln	Ala	Ile	Ser	Val	Leu	His	Glu	Met	Ile	Gln	Gln	Thr	
[6392]		50				55					60						
[6393]	Phe	Asn	Leu	Phe	Ser	Thr	Lys	Asp	Ser	Ser	Ala	Ala	Trp	Asp	Glu	Ser	
[6394]	65					70				75						80	
[6395]	Leu	Leu	Glu	Lys	Phe	Tyr	Thr	Glu	Leu	Tyr	Gln	Gln	Leu	Asn	Asp	Leu	

[6396]					85				90				95				
[6397]	Glu	Ala	Cys	Val	Ile	Gln	Glu	Val	Gly	Val	Glu	Glu	Thr	Pro	Leu	Met	
[6398]	100								105				110				
[6399]	Asn	Val	Asp	Ser	Ile	Leu	Ala	Val	Lys	Lys	Tyr	Phe	Gln	Arg	Ile	Thr	
[6400]	115								120				125				
[6401]	Leu	Tyr	Leu	Thr	Glu	Lys	Lys	Tyr	Ser	Pro	Cys	Ala	Trp	Glu	Val	Val	
[6402]	130								135				140				
[6403]	Arg	Ala	Glu	Ile	Met	Arg	Ser	Phe	Ser	Leu	Ser	Thr	Asn	Leu	Gln	Glu	
[6404]	145								150				155				
[6405]	Arg	Leu	Arg	Arg	Lys	Glu											
[6406]	165																
[6407]	<210> 280																
[6408]	<211> 166																
[6409]	<212> PRT																
[6410]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)																
[6411]	<220>																
[6412]	<223> 合成序列(IFN-Con2 (共有干扰素变体2))																
[6413]	<400> 280																
[6414]	Cys	Asp	Leu	Pro	Gln	Thr	His	Ser	Leu	Gly	Asn	Arg	Arg	Thr	Leu	Met	
[6415]	1				5				10				15				
[6416]	Leu	Leu	Ala	Gln	Met	Arg	Arg	Ile	Ser	Pro	Phe	Ser	Cys	Leu	Lys	Asp	
[6417]	20								25				30				
[6418]	Arg	His	Asp	Phe	Gly	Phe	Pro	Gln	Glu	Glu	Phe	Asp	Gly	Asn	Gln	Phe	
[6419]	35								40				45				
[6420]	Gln	Lys	Ala	Gln	Ala	Ile	Ser	Val	Leu	His	Glu	Met	Ile	Gln	Gln	Thr	
[6421]	50								55				60				
[6422]	Phe	Asn	Leu	Phe	Ser	Thr	Lys	Asp	Ser	Ser	Ala	Ala	Trp	Asp	Glu	Ser	
[6423]	65								70				75				
[6424]	Leu	Leu	Glu	Lys	Phe	Tyr	Thr	Glu	Leu	Tyr	Gln	Gln	Leu	Asn	Asp	Leu	
[6425]	85								90				95				
[6426]	Glu	Ala	Cys	Val	Ile	Gln	Glu	Val	Gly	Val	Glu	Glu	Thr	Pro	Leu	Met	
[6427]	100								105				110				
[6428]	Asn	Val	Asp	Ser	Ile	Leu	Ala	Val	Lys	Lys	Tyr	Phe	Gln	Arg	Ile	Thr	
[6429]	115								120				125				
[6430]	Leu	Tyr	Leu	Thr	Glu	Lys	Lys	Tyr	Ser	Pro	Cys	Ala	Trp	Glu	Val	Val	
[6431]	130								135				140				
[6432]	Arg	Ala	Glu	Ile	Met	Arg	Ser	Phe	Ser	Leu	Ser	Thr	Asn	Leu	Gln	Glu	
[6433]	145								150				155				
[6434]	Arg	Leu	Arg	Arg	Lys	Glu											

[6435]	165
[6436]	<210> 281
[6437]	<211> 166
[6438]	<212> PRT
[6439]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6440]	<220>
[6441]	<223> 合成序列(IFN-Con3 (共有干扰素变体3))
[6442]	<400> 281
[6443]	Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile
[6444]	1 5 10 15
[6445]	Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp
[6446]	20 25 30
[6447]	Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
[6448]	35 40 45
[6449]	Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr
[6450]	50 55 60
[6451]	Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Ser
[6452]	65 70 75 80
[6453]	Leu Leu Glu Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu
[6454]	85 90 95
[6455]	Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met
[6456]	100 105 110
[6457]	Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
[6458]	115 120 125
[6459]	Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
[6460]	130 135 140
[6461]	Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu
[6462]	145 150 155 160
[6463]	Arg Leu Arg Arg Lys Glu
[6464]	165
[6465]	<210> 282
[6466]	<211> 167
[6467]	<212> PRT
[6468]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6469]	<220>
[6470]	<223> 合成序列(共有干扰素变体)
[6471]	<400> 282
[6472]	Met Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu
[6473]	1 5 10 15

[6474]	Ile Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys
[6475]	20 25 30
[6476]	Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln
[6477]	35 40 45
[6478]	Phe Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln
[6479]	50 55 60
[6480]	Thr Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu
[6481]	65 70 75 80
[6482]	Ser Leu Leu Glu Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp
[6483]	85 90 95
[6484]	Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu
[6485]	100 105 110
[6486]	Met Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile
[6487]	115 120 125
[6488]	Thr Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val
[6489]	130 135 140
[6490]	Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln
[6491]	145 150 155 160
[6492]	Glu Arg Leu Arg Arg Lys Glu
[6493]	165
[6494]	<210> 283
[6495]	<211> 167
[6496]	<212> PRT
[6497]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6498]	<220>
[6499]	<223> 合成序列(共有干扰素变体)
[6500]	<400> 283
[6501]	Met Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu
[6502]	1 5 10 15
[6503]	Ile Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys
[6504]	20 25 30
[6505]	Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln
[6506]	35 40 45
[6507]	Phe Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln
[6508]	50 55 60
[6509]	Thr Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu
[6510]	65 70 75 80
[6511]	Ser Leu Leu Glu Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp
[6512]	85 90 95

[6513]	Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu
[6514]	100 105 110
[6515]	Met Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile
[6516]	115 120 125
[6517]	Thr Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val
[6518]	130 135 140
[6519]	Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Cys Thr Asn Leu Gln
[6520]	145 150 155 160
[6521]	Glu Arg Leu Arg Arg Lys Glu
[6522]	165
[6523]	<210> 284
[6524]	<211> 6
[6525]	<212> PRT
[6526]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6527]	<220>
[6528]	<223> 合成序列(人IFN- α 2a)
[6529]	<400> 284
[6530]	Glu Glu Phe Gly Asn Gln
[6531]	1 5
[6532]	<210> 285
[6533]	<211> 7
[6534]	<212> PRT
[6535]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6536]	<220>
[6537]	<223> 合成序列(人IFN- α 2a)
[6538]	<400> 285
[6539]	Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln
[6540]	1 5
[6541]	<210> 286
[6542]	<211> 356
[6543]	<212> PRT
[6544]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6545]	<220>
[6546]	<223> 合成序列(IFN- α 1 AFN)
[6547]	<400> 286
[6548]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Gln Ala Gly Gly
[6549]	1 5 10 15
[6550]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Met Gly
[6551]	20 25 30

[6552]	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Glu	Arg	Glu	Phe	Val	Ala	Ala	Ile
[6553]			35					40					45			
[6554]	Thr	Tyr	Ser	Gly	Gly	Ser	Pro	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Ser	Val	Arg	Gly	Arg
[6555]			50					55					60			
[6556]	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Val	Tyr	Leu	Gln	Met
[6557]	65					70					75					80
[6558]	Asn	Ser	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ala	Asn
[6559]					85					90					95	
[6560]	Pro	Thr	Tyr	Gly	Ser	Asp	Trp	Asn	Ala	Glu	Asn	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr
[6561]				100					105					110		
[6562]	Gln	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Val	Asp	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly
[6563]				115					120					125		
[6564]	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Arg	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly
[6565]				130					135					140		
[6566]	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly
[6567]	145					150					155					160
[6568]	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser
[6569]					165					170						175
[6570]	Gly	Gly	Ser	Ala	Ala	Ala	Cys	Asp	Leu	Pro	Glu	Thr	His	Ser	Leu	Asp
[6571]				180						185					190	
[6572]	Asn	Arg	Arg	Thr	Leu	Met	Leu	Leu	Ala	Gln	Met	Ser	Arg	Ile	Ser	Pro
[6573]				195						200					205	
[6574]	Ser	Ser	Cys	Leu	Met	Asp	Arg	His	Asp	Phe	Gly	Phe	Pro	Gln	Glu	Glu
[6575]				210						215					220	
[6576]	Phe	Asp	Gly	Asn	Gln	Phe	Gln	Lys	Ala	Pro	Ala	Ile	Ser	Val	Leu	His
[6577]	225					230					235					240
[6578]	Glu	Leu	Ile	Gln	Gln	Ile	Phe	Asn	Leu	Phe	Thr	Thr	Lys	Asp	Ser	Ser
[6579]					245						250					255
[6580]	Ala	Ala	Trp	Asp	Glu	Asp	Leu	Leu	Asp	Lys	Phe	Cys	Thr	Glu	Leu	Tyr
[6581]				260						265					270	
[6582]	Gln	Gln	Leu	Asn	Asp	Leu	Glu	Ala	Cys	Val	Met	Gln	Glu	Glu	Arg	Val
[6583]				275						280					285	
[6584]	Gly	Glu	Thr	Pro	Leu	Met	Asn	Ala	Asp	Ser	Ile	Leu	Ala	Val	Lys	Lys
[6585]				290						295					300	
[6586]	Tyr	Phe	Arg	Arg	Ile	Thr	Leu	Tyr	Leu	Thr	Glu	Lys	Lys	Tyr	Ser	Pro
[6587]	305					310					315					320
[6588]	Cys	Ala	Trp	Glu	Val	Val	Arg	Ala	Glu	Ile	Met	Arg	Ser	Leu	Ser	Leu
[6589]					325						330					335
[6590]	Ser	Thr	Asn	Leu	Gln	Glu	Arg	Leu	Arg	Arg	Lys	Glu	Leu	Glu	His	His

[6591]	340	345	350
[6592]	His His His His		
[6593]	355		
[6594]	<210> 287		
[6595]	<211> 356		
[6596]	<212> PRT		
[6597]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[6598]	<220>		
[6599]	<223> 合成序列(IFN- α 2 AFN)		
[6600]	<400> 287		
[6601]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Gln Ala Gly Gly		
[6602]	1 5 10 15		
[6603]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Met Gly		
[6604]	20 25 30		
[6605]	Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile		
[6606]	35 40 45		
[6607]	Thr Tyr Ser Gly Gly Ser Pro Tyr Tyr Ala Ser Ser Val Arg Gly Arg		
[6608]	50 55 60		
[6609]	Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met		
[6610]	65 70 75 80		
[6611]	Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Asn		
[6612]	85 90 95		
[6613]	Pro Thr Tyr Gly Ser Asp Trp Asn Ala Glu Asn Trp Gly Gln Gly Thr		
[6614]	100 105 110		
[6615]	Gln Val Thr Val Ser Ser Val Asp Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly		
[6616]	115 120 125		
[6617]	Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Arg Ser Gly Gly Ser Gly		
[6618]	130 135 140		
[6619]	Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly		
[6620]	145 150 155 160		
[6621]	Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser		
[6622]	165 170 175		
[6623]	Gly Gly Ser Ala Ala Ala Met Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu		
[6624]	180 185 190		
[6625]	Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser		
[6626]	195 200 205		
[6627]	Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu		
[6628]	210 215 220		
[6629]	Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His		

[6630]	225	230	235	240
[6631]	Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser			
[6632]		245	250	255
[6633]	Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr			
[6634]		260	265	270
[6635]	Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val			
[6636]		275	280	285
[6637]	Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys			
[6638]		290	295	300
[6639]	Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro			
[6640]	305	310	315	320
[6641]	Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu			
[6642]		325	330	335
[6643]	Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu Leu Glu His His			
[6644]		340	345	350
[6645]	His His His His			
[6646]		355		
[6647]	<210> 288			
[6648]	<211> 118			
[6649]	<212> PRT			
[6650]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[6651]	<220>			
[6652]	<223> 合成序列			
[6653]	<400> 288			
[6654]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Gln Ala Gly Gly			
[6655]	1	5	10	15
[6656]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Met Gly			
[6657]		20	25	30
[6658]	Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile			
[6659]		35	40	45
[6660]	Thr Tyr Ser Gly Gly Ser Pro Tyr Tyr Ala Ser Ser Val Arg Gly Arg			
[6661]		50	55	60
[6662]	Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met			
[6663]	65	70	75	80
[6664]	Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Asn			
[6665]		85	90	95
[6666]	Pro Thr Tyr Gly Ser Asp Trp Asn Ala Glu Asn Trp Gly Gln Gly Thr			
[6667]		100	105	110
[6668]	Gln Val Thr Val Ser Ser			

[6669]	115	
[6670]	<210>	289
[6671]	<211>	397
[6672]	<212>	PRT
[6673]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[6674]	<220>	
[6675]	<223>	合成序列
[6676]	<220>	
[6677]	<221>	MISC_FEATURE
[6678]	<223>	成熟F1t3-L_接头_人IFNa1
[6679]	<400>	289
[6680]	Thr Gln Asp Cys Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala	
[6681]	1 5 10 15	
[6682]	Val Lys Ile Arg Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val	
[6683]	20 25 30	
[6684]	Thr Val Ala Ser Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp	
[6685]	35 40 45	
[6686]	Arg Leu Val Leu Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala	
[6687]	50 55 60	
[6688]	Gly Ser Lys Met Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His	
[6689]	65 70 75 80	
[6690]	Phe Val Thr Lys Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe	
[6691]	85 90 95	
[6692]	Val Gln Thr Asn Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu	
[6693]	100 105 110	
[6694]	Val Ala Leu Lys Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu	
[6695]	115 120 125	
[6696]	Glu Leu Gln Cys Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser	
[6697]	130 135 140	
[6698]	Pro Arg Pro Leu Glu Ala Thr Ala Pro Thr Ala Val Asp Gly Gly Ser	
[6699]	145 150 155 160	
[6700]	Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly	
[6701]	165 170 175	
[6702]	Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly	
[6703]	180 185 190	
[6704]	Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser	
[6705]	195 200 205	
[6706]	Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ala Ala Ala Cys Asp Leu Pro Glu Thr His	
[6707]	210 215 220	

[6708]	Ser Leu Asp Asn Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Ser Arg
[6709]	225 230 235 240
[6710]	Ile Ser Pro Ser Ser Cys Leu Met Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro
[6711]	245 250 255
[6712]	Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Pro Ala Ile Ser
[6713]	260 265 270
[6714]	Val Leu His Glu Leu Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Thr Thr Lys
[6715]	275 280 285
[6716]	Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Asp Leu Leu Asp Lys Phe Cys Thr
[6717]	290 295 300
[6718]	Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Met Gln Glu
[6719]	305 310 315 320
[6720]	Glu Arg Val Gly Glu Thr Pro Leu Met Asn Ala Asp Ser Ile Leu Ala
[6721]	325 330 335
[6722]	Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys
[6723]	340 345 350
[6724]	Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser
[6725]	355 360 365
[6726]	Leu Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Arg Leu Arg Arg Lys Glu Leu
[6727]	370 375 380
[6728]	Glu Gly Gly Ser His His His His His His His His His
[6729]	385 390 395
[6730]	<210> 290
[6731]	<211> 402
[6732]	<212> PRT
[6733]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6734]	<220>
[6735]	<223> 合成序列
[6736]	<220>
[6737]	<221> MISC_FEATURE
[6738]	<223> R1CHCL50-20*GGS-人IgG1 Fc
[6739]	<400> 290
[6740]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly
[6741]	1 5 10 15
[6742]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Phe Ser Ser Ile Asn
[6743]	20 25 30
[6744]	Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
[6745]	35 40 45
[6746]	Ala Arg Ile Thr Asn Leu Gly Leu Pro Asn Tyr Ala Asp Ser Val Thr

[6747]	50	55	60
[6748]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu		
[6749]	65	70	75
[6750]	Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr		
[6751]	85	90	95
[6752]	Leu Val Ala Leu Lys Ala Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr		
[6753]	100	105	110
[6754]	Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly		
[6755]	115	120	125
[6756]	Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly		
[6757]	130	135	140
[6758]	Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser		
[6759]	145	150	155
[6760]	Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp		
[6761]	165	170	175
[6762]	Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly		
[6763]	180	185	190
[6764]	Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile		
[6765]	195	200	205
[6766]	Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu		
[6767]	210	215	220
[6768]	Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His		
[6769]	225	230	235
[6770]	Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg		
[6771]	245	250	255
[6772]	Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys		
[6773]	260	265	270
[6774]	Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu		
[6775]	275	280	285
[6776]	Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys		
[6777]	290	295	300
[6778]	Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu		
[6779]	305	310	315
[6780]	Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp		
[6781]	325	330	335
[6782]	Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val		
[6783]	340	345	350
[6784]	Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp		
[6785]	355	360	365

[6786]	Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[6787]	370 375 380
[6788]	Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[6789]	385 390 395 400
[6790]	Gly Lys
[6791]	<210> 291
[6792]	<211> 453
[6793]	<212> PRT
[6794]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6795]	<220>
[6796]	<223> 合成序列
[6797]	<220>
[6798]	<221> MISC_FEATURE
[6799]	<223> 人IgG1 Fc
[6800]	<400> 291
[6801]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
[6802]	1 5 10 15
[6803]	Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
[6804]	20 25 30
[6805]	Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
[6806]	35 40 45
[6807]	Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
[6808]	50 55 60
[6809]	His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
[6810]	65 70 75 80
[6811]	Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
[6812]	85 90 95
[6813]	Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
[6814]	100 105 110
[6815]	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
[6816]	115 120 125
[6817]	Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
[6818]	130 135 140
[6819]	Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
[6820]	145 150 155 160
[6821]	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
[6822]	165 170 175
[6823]	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
[6824]	180 185 190

[6825]	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
[6826]	195 200 205
[6827]	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
[6828]	210 215 220
[6829]	Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
[6830]	225 230 235 240
[6831]	Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
[6832]	245 250 255
[6833]	Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
[6834]	260 265 270
[6835]	Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Cys
[6836]	275 280 285
[6837]	Asp Leu Pro Glu Thr His Ser Leu Asp Asn Arg Arg Thr Leu Met Leu
[6838]	290 295 300
[6839]	Leu Ala Gln Met Ser Arg Ile Ser Pro Ser Ser Cys Leu Met Asp Arg
[6840]	305 310 315 320
[6841]	His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe Gln
[6842]	325 330 335
[6843]	Lys Ala Pro Ala Ile Ser Val Leu His Glu Leu Ile Gln Gln Ile Phe
[6844]	340 345 350
[6845]	Asn Leu Phe Thr Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Asp Leu
[6846]	355 360 365
[6847]	Leu Asp Lys Phe Cys Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu
[6848]	370 375 380
[6849]	Ala Cys Val Met Gln Glu Glu Arg Val Gly Glu Thr Pro Leu Met Asn
[6850]	385 390 395 400
[6851]	Ala Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr Leu
[6852]	405 410 415
[6853]	Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg
[6854]	420 425 430
[6855]	Ala Glu Ile Met Arg Ser Leu Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Arg
[6856]	435 440 445
[6857]	Leu Arg Arg Lys Glu
[6858]	450
[6859]	<210> 292
[6860]	<211> 114
[6861]	<212> PRT
[6862]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6863]	<220>

[6864]	<223> 合成序列(野生型IL-15)															
[6865]	<400> 292															
[6866]	Asn	Trp	Val	Asn	Val	Ile	Ser	Asp	Leu	Lys	Lys	Ile	Glu	Asp	Leu	Ile
[6867]	1			5						10					15	
[6868]	Gln	Ser	Met	His	Ile	Asp	Ala	Thr	Leu	Tyr	Thr	Glu	Ser	Asp	Val	His
[6869]				20					25					30		
[6870]	Pro	Ser	Cys	Lys	Val	Thr	Ala	Met	Lys	Cys	Phe	Leu	Leu	Glu	Leu	Gln
[6871]			35					40					45			
[6872]	Val	Ile	Ser	His	Glu	Ser	Gly	Asp	Thr	Asp	Ile	His	Asp	Thr	Val	Glu
[6873]		50					55					60				
[6874]	Asn	Leu	Ile	Ile	Leu	Ala	Asn	Asn	Ile	Leu	Ser	Ser	Asn	Gly	Asn	Ile
[6875]	65					70					75				80	
[6876]	Thr	Glu	Ser	Gly	Cys	Lys	Glu	Cys	Glu	Glu	Leu	Glu	Glu	Lys	Asn	Ile
[6877]					85				90					95		
[6878]	Lys	Glu	Phe	Leu	Gln	Ser	Phe	Val	His	Ile	Val	Gln	Met	Phe	Ile	Asn
[6879]				100					105					110		
[6880]	Thr	Ser														
[6881]	<210> 293															
[6882]	<211> 357															
[6883]	<212> PRT															
[6884]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)															
[6885]	<220>															
[6886]	<223> 合成序列															
[6887]	<400> 293															
[6888]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	His	Pro	Gly	Gly
[6889]	1			5						10					15	
[6890]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Ser	Phe	Ser	Ser	Ile	Asn
[6891]				20					25					30		
[6892]	Val	Met	Gly	Trp	Tyr	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Glu	Arg	Glu	Leu	Val
[6893]		35						40					45			
[6894]	Ala	Arg	Ile	Thr	Asn	Leu	Gly	Leu	Pro	Asn	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Thr
[6895]		50					55						60			
[6896]	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Val	Tyr	Leu
[6897]	65					70					75				80	
[6898]	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Tyr
[6899]					85				90					95		
[6900]	Leu	Val	Ala	Leu	Lys	Ala	Glu	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Gln	Val	Thr
[6901]				100					105					110		
[6902]	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly

[6903]	115	120	125
[6904]	Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala		
[6905]	130	135	140
[6906]	Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr		
[6907]	145	150	155
[6908]	Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val		
[6909]	165	170	175
[6910]	Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val		
[6911]	180	185	190
[6912]	Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser		
[6913]	195	200	205
[6914]	Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu		
[6915]	210	215	220
[6916]	Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala		
[6917]	225	230	235
[6918]	Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro		
[6919]	245	250	255
[6920]	Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln		
[6921]	260	265	270
[6922]	Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala		
[6923]	275	280	285
[6924]	Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr		
[6925]	290	295	300
[6926]	Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu		
[6927]	305	310	315
[6928]	Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser		
[6929]	325	330	335
[6930]	Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser		
[6931]	340	345	350
[6932]	Leu Ser Pro Gly Lys		
[6933]	355		
[6934]	<210> 294		
[6935]	<211> 423		
[6936]	<212> PRT		
[6937]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[6938]	<220>		
[6939]	<223> 合成序列		
[6940]	<400> 294		
[6941]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly		

[6942]	1			5			10			15						
[6943]	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met
[6944]	20			25			30									
[6945]	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His
[6946]	35			40			45									
[6947]	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val
[6948]	50			55			60									
[6949]	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr
[6950]	65			70			75			80						
[6951]	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
[6952]	85			90			95									
[6953]	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Gln	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile
[6954]	100			105			110									
[6955]	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val
[6956]	115			120			125									
[6957]	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Cys	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser
[6958]	130			135			140									
[6959]	Leu	Trp	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu
[6960]	145			150			155			160						
[6961]	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro
[6962]	165			170			175									
[6963]	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val
[6964]	180			185			190									
[6965]	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met
[6966]	195			200			205									
[6967]	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser
[6968]	210			215			220									
[6969]	Pro	Gly	Lys	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly
[6970]	225			230			235			240						
[6971]	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly
[6972]	245			250			255									
[6973]	Ser	Cys	Asp	Leu	Pro	Glu	Thr	His	Ser	Leu	Asp	Asn	Arg	Arg	Thr	Leu
[6974]	260			265			270									
[6975]	Met	Leu	Leu	Ala	Gln	Met	Ser	Arg	Ile	Ser	Pro	Ser	Ser	Cys	Leu	Met
[6976]	275			280			285									
[6977]	Asp	Arg	His	Asp	Phe	Gly	Phe	Pro	Gln	Glu	Glu	Phe	Asp	Gly	Asn	Gln
[6978]	290			295			300									
[6979]	Phe	Gln	Lys	Ala	Pro	Ala	Ile	Ser	Val	Leu	His	Glu	Leu	Ile	Gln	Gln
[6980]	305			310			315			320						

[6981]	Ile Phe Asn Leu Phe Thr Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu
[6982]	325 330 335
[6983]	Asp Leu Leu Asp Lys Phe Ser Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp
[6984]	340 345 350
[6985]	Leu Glu Ala Cys Val Met Gln Glu Glu Arg Val Gly Glu Thr Pro Leu
[6986]	355 360 365
[6987]	Met Asn Ala Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile
[6988]	370 375 380
[6989]	Thr Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val
[6990]	385 390 395 400
[6991]	Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Leu Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln
[6992]	405 410 415
[6993]	Glu Arg Leu Arg Arg Lys Glu
[6994]	420
[6995]	<210> 295
[6996]	<211> 423
[6997]	<212> PRT
[6998]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6999]	<220>
[7000]	<223> 合成序列
[7001]	<400> 295
[7002]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
[7003]	1 5 10 15
[7004]	Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
[7005]	20 25 30
[7006]	Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
[7007]	35 40 45
[7008]	Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
[7009]	50 55 60
[7010]	His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
[7011]	65 70 75 80
[7012]	Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
[7013]	85 90 95
[7014]	Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
[7015]	100 105 110
[7016]	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
[7017]	115 120 125
[7018]	Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
[7019]	130 135 140

[7020]	Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
[7021]	145	150	155 160
[7022]	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
[7023]		165	170 175
[7024]	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		
[7025]		180	185 190
[7026]	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		
[7027]		195	200 205
[7028]	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		
[7029]	210	215	220
[7030]	Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly		
[7031]	225	230	235 240
[7032]	Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly		
[7033]		245	250 255
[7034]	Ser Cys Asp Leu Pro Glu Thr His Ser Leu Asp Asn Arg Arg Thr Leu		
[7035]		260	265 270
[7036]	Met Leu Leu Ala Gln Met Ser Arg Ile Ser Pro Ser Ser Cys Leu Met		
[7037]		275	280 285
[7038]	Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln		
[7039]	290	295	300
[7040]	Phe Gln Lys Ala Pro Ala Ile Ser Val Leu His Glu Leu Ile Gln Gln		
[7041]	305	310	315 320
[7042]	Ile Phe Asn Leu Phe Thr Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu		
[7043]		325	330 335
[7044]	Asp Leu Leu Asp Lys Phe Ser Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp		
[7045]		340	345 350
[7046]	Leu Glu Ala Cys Val Met Gln Glu Glu Arg Val Gly Glu Thr Pro Leu		
[7047]		355	360 365
[7048]	Met Asn Ala Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile		
[7049]	370	375	380
[7050]	Thr Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val		
[7051]	385	390	395 400
[7052]	Val Arg Gly Glu Ile Met Arg Ser Leu Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln		
[7053]		405	410 415
[7054]	Glu Arg Leu Arg Arg Lys Glu		
[7055]		420	
[7056]	<210> 296		
[7057]	<211> 423		
[7058]	<212> PRT		

[7059]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)															
[7060]	<220>															
[7061]	<223> 合成序列															
[7062]	<400> 296															
[7063]	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly
[7064]	1				5					10					15	
[7065]	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met
[7066]					20					25					30	
[7067]	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His
[7068]					35					40					45	
[7069]	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val
[7070]					50					55					60	
[7071]	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr
[7072]	65					70						75				80
[7073]	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
[7074]					85					90						95
[7075]	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Gln	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile
[7076]					100					105					110	
[7077]	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val
[7078]					115					120					125	
[7079]	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Cys	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser
[7080]					130					135					140	
[7081]	Leu	Trp	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu
[7082]	145					150						155				160
[7083]	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro
[7084]					165					170						175
[7085]	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val
[7086]					180					185						190
[7087]	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met
[7088]					195					200					205	
[7089]	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser
[7090]					210					215					220	
[7091]	Pro	Gly	Lys	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly
[7092]	225					230						235				240
[7093]	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly
[7094]					245					250						255
[7095]	Ser	Cys	Asp	Leu	Pro	Glu	Thr	His	Ser	Leu	Asp	Asn	Arg	Arg	Thr	Leu
[7096]					260					265					270	
[7097]	Met	Leu	Leu	Ala	Gln	Met	Ser	Arg	Ile	Ser	Pro	Ser	Ser	Cys	Leu	Met

[7098]	275	280	285
[7099]	Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln		
[7100]	290	295	300
[7101]	Phe Gln Lys Ala Pro Ala Ile Ser Val Leu His Glu Leu Ile Gln Gln		
[7102]	305	310	315
[7103]	Ile Phe Asn Leu Phe Thr Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu		
[7104]	325	330	335
[7105]	Asp Leu Leu Asp Lys Phe Ser Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp		
[7106]	340	345	350
[7107]	Leu Glu Ala Cys Val Met Gln Glu Glu Arg Val Gly Glu Thr Pro Leu		
[7108]	355	360	365
[7109]	Met Asn Ala Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile		
[7110]	370	375	380
[7111]	Thr Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val		
[7112]	385	390	395
[7113]	Val Arg Ala Glu Ile Val Arg Ser Leu Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln		
[7114]	405	410	415
[7115]	Glu Arg Leu Arg Arg Lys Glu		
[7116]	420		
[7117]	<210> 297		
[7118]	<211> 423		
[7119]	<212> PRT		
[7120]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[7121]	<220>		
[7122]	<223> 合成序列		
[7123]	<400> 297		
[7124]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly		
[7125]	1	5	10
[7126]	Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		
[7127]	20	25	30
[7128]	Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		
[7129]	35	40	45
[7130]	Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		
[7131]	50	55	60
[7132]	His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr		
[7133]	65	70	75
[7134]	Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
[7135]	85	90	95
[7136]	Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile		

[7137]	100							105							110						
[7138]	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val					
[7139]	115							120							125						
[7140]	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Cys	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser					
[7141]	130							135							140						
[7142]	Leu	Trp	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu					
[7143]	145							150							155						
[7144]	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro					
[7145]	165							170							175						
[7146]	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val					
[7147]	180							185							190						
[7148]	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met					
[7149]	195							200							205						
[7150]	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser					
[7151]	210							215							220						
[7152]	Pro	Gly	Lys	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly					
[7153]	225							230							235						
[7154]	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly					
[7155]	245							250							255						
[7156]	Ser	Cys	Asp	Leu	Pro	Glu	Thr	His	Ser	Leu	Asp	Asn	Arg	Arg	Thr	Leu					
[7157]	260							265							270						
[7158]	Met	Leu	Leu	Ala	Gln	Met	Ser	Arg	Ile	Ser	Pro	Ser	Ser	Cys	Leu	Met					
[7159]	275							280							285						
[7160]	Asp	Arg	His	Asp	Phe	Gly	Phe	Pro	Gln	Glu	Glu	Phe	Asp	Gly	Asn	Gln					
[7161]	290							295							300						
[7162]	Phe	Gln	Lys	Ala	Pro	Ala	Ile	Ser	Val	Leu	His	Glu	Leu	Ile	Gln	Gln					
[7163]	305							310							315						
[7164]	Ile	Phe	Asn	Leu	Phe	Thr	Thr	Lys	Asp	Ser	Ser	Ala	Ala	Trp	Asp	Glu					
[7165]	325							330							335						
[7166]	Asp	Leu	Leu	Asp	Lys	Phe	Tyr	Thr	Glu	Leu	Tyr	Gln	Gln	Leu	Asn	Asp					
[7167]	340							345							350						
[7168]	Leu	Glu	Ala	Cys	Val	Met	Gln	Glu	Glu	Arg	Val	Gly	Glu	Thr	Pro	Leu					
[7169]	355							360							365						
[7170]	Met	Asn	Ala	Asp	Ser	Ile	Leu	Ala	Val	Lys	Lys	Tyr	Phe	Arg	Arg	Ile					
[7171]	370							375							380						
[7172]	Thr	Leu	Tyr	Leu	Thr	Glu	Lys	Lys	Tyr	Ser	Pro	Cys	Ala	Trp	Glu	Val					
[7173]	385							390							395						
[7174]	Val	Arg	Ala	Glu	Ile	Met	Arg	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Thr	Asn	Leu	Gln					
[7175]	405							410							415						

[7176]	Glu Arg Leu Arg Arg Lys Glu
[7177]	420
[7178]	<210> 298
[7179]	<211> 423
[7180]	<212> PRT
[7181]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[7182]	<220>
[7183]	<223> 合成序列
[7184]	<400> 298
[7185]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
[7186]	1 5 10 15
[7187]	Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
[7188]	20 25 30
[7189]	Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
[7190]	35 40 45
[7191]	Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
[7192]	50 55 60
[7193]	His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
[7194]	65 70 75 80
[7195]	Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
[7196]	85 90 95
[7197]	Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
[7198]	100 105 110
[7199]	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
[7200]	115 120 125
[7201]	Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
[7202]	130 135 140
[7203]	Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
[7204]	145 150 155 160
[7205]	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
[7206]	165 170 175
[7207]	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
[7208]	180 185 190
[7209]	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
[7210]	195 200 205
[7211]	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
[7212]	210 215 220
[7213]	Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
[7214]	225 230 235 240

[7215]	Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
[7216]	245 250 255
[7217]	Ser Cys Asp Leu Pro Glu Thr His Ser Leu Asp Asn Arg Arg Thr Leu
[7218]	260 265 270
[7219]	Met Leu Leu Ala Gln Met Ser Arg Ile Ser Pro Ser Ser Cys Leu Met
[7220]	275 280 285
[7221]	Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln
[7222]	290 295 300
[7223]	Phe Gln Lys Ala Pro Ala Ile Ser Val Leu His Glu Leu Ile Gln Gln
[7224]	305 310 315 320
[7225]	Ile Phe Asn Leu Phe Thr Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu
[7226]	325 330 335
[7227]	Asp Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp
[7228]	340 345 350
[7229]	Leu Glu Ala Cys Val Met Gln Glu Glu Arg Val Gly Glu Thr Pro Leu
[7230]	355 360 365
[7231]	Met Asn Ala Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile
[7232]	370 375 380
[7233]	Thr Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val
[7234]	385 390 395 400
[7235]	Val Arg Gly Glu Ile Met Arg Ser Leu Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln
[7236]	405 410 415
[7237]	Glu Arg Leu Arg Arg Lys Glu
[7238]	420
[7239]	<210> 299
[7240]	<211> 423
[7241]	<212> PRT
[7242]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[7243]	<220>
[7244]	<223> 合成序列
[7245]	<400> 299
[7246]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
[7247]	1 5 10 15
[7248]	Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
[7249]	20 25 30
[7250]	Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
[7251]	35 40 45
[7252]	Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
[7253]	50 55 60

[7254]	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr
[7255]	65					70					75					80
[7256]	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
[7257]					85					90					95	
[7258]	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Gln	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile
[7259]				100					105					110		
[7260]	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val
[7261]			115					120					125			
[7262]	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Cys	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser
[7263]		130					135					140				
[7264]	Leu	Trp	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu
[7265]	145					150					155					160
[7266]	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro
[7267]				165					170						175	
[7268]	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val
[7269]				180					185					190		
[7270]	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met
[7271]			195					200					205			
[7272]	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser
[7273]		210					215					220				
[7274]	Pro	Gly	Lys	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly
[7275]	225					230					235					240
[7276]	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly
[7277]				245					250					255		
[7278]	Ser	Cys	Asp	Leu	Pro	Glu	Thr	His	Ser	Leu	Asp	Asn	Arg	Arg	Thr	Leu
[7279]				260					265					270		
[7280]	Met	Leu	Leu	Ala	Gln	Met	Ser	Arg	Ile	Ser	Pro	Ser	Ser	Cys	Leu	Met
[7281]		275						280					285			
[7282]	Asp	Arg	His	Asp	Phe	Gly	Phe	Pro	Gln	Glu	Glu	Phe	Asp	Gly	Asn	Gln
[7283]		290					295					300				
[7284]	Phe	Gln	Lys	Ala	Pro	Ala	Ile	Ser	Val	Leu	His	Glu	Leu	Ile	Gln	Gln
[7285]	305					310					315					320
[7286]	Ile	Phe	Asn	Leu	Phe	Thr	Thr	Lys	Asp	Ser	Ser	Ala	Ala	Trp	Asp	Glu
[7287]				325					330					335		
[7288]	Asp	Leu	Leu	Asp	Lys	Phe	Tyr	Thr	Glu	Leu	Tyr	Gln	Gln	Leu	Asn	Asp
[7289]				340					345					350		
[7290]	Leu	Glu	Ala	Cys	Val	Met	Gln	Glu	Glu	Arg	Val	Gly	Glu	Thr	Pro	Leu
[7291]			355					360					365			
[7292]	Met	Asn	Ala	Asp	Ser	Ile	Leu	Ala	Val	Lys	Lys	Tyr	Phe	Arg	Arg	Ile

[7293]	370	375	380
[7294]	Thr Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val		
[7295]	385	390	395 400
[7296]	Val Arg Ala Glu Ile Val Arg Ser Leu Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln		
[7297]	405	410	415
[7298]	Glu Arg Leu Arg Arg Lys Glu		
[7299]	420		
[7300]	<210> 300		
[7301]	<211> 227		
[7302]	<212> PRT		
[7303]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[7304]	<220>		
[7305]	<223> 合成序列		
[7306]	<400> 300		
[7307]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly		
[7308]	1 5 10 15		
[7309]	Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		
[7310]	20 25 30		
[7311]	Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		
[7312]	35 40 45		
[7313]	Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		
[7314]	50 55 60		
[7315]	His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr		
[7316]	65 70 75 80		
[7317]	Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
[7318]	85 90 95		
[7319]	Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile		
[7320]	100 105 110		
[7321]	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		
[7322]	115 120 125		
[7323]	Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser		
[7324]	130 135 140		
[7325]	Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
[7326]	145 150 155 160		
[7327]	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
[7328]	165 170 175		
[7329]	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val		
[7330]	180 185 190		
[7331]	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		

[7332]	195	200	205
[7333]	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		
[7334]	210	215	220
[7335]	Pro Gly Lys		
[7336]	225		
[7337]	<210> 301		
[7338]	<211> 357		
[7339]	<212> PRT		
[7340]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[7341]	<220>		
[7342]	<223> 合成序列		
[7343]	<400> 301		
[7344]	Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
[7345]	1 5 10 15		
[7346]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Thr Ile Phe Ser Ile Asn		
[7347]	20 25 30		
[7348]	Arg Met Asp Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val		
[7349]	35 40 45		
[7350]	Ala Leu Ile Thr Ser Gly Gly Thr Pro Ala Tyr Ala Asp Ser Ala Lys		
[7351]	50 55 60		
[7352]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu		
[7353]	65 70 75 80		
[7354]	Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His		
[7355]	85 90 95		
[7356]	Val Ser Ser Gly Val Tyr Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr		
[7357]	100 105 110		
[7358]	Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly		
[7359]	115 120 125		
[7360]	Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala		
[7361]	130 135 140		
[7362]	Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr		
[7363]	145 150 155 160		
[7364]	Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val		
[7365]	165 170 175		
[7366]	Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val		
[7367]	180 185 190		
[7368]	Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser		
[7369]	195 200 205		
[7370]	Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu		

[7371]	210	215	220
[7372]	Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Gln Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala		
[7373]	225	230	235 240
[7374]	Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro		
[7375]	245	250	255
[7376]	Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln		
[7377]	260	265	270
[7378]	Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala		
[7379]	275	280	285
[7380]	Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr		
[7381]	290	295	300
[7382]	Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu		
[7383]	305	310	315 320
[7384]	Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser		
[7385]	325	330	335
[7386]	Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser		
[7387]	340	345	350
[7388]	Leu Ser Pro Gly Lys		
[7389]	355		
[7390]	<210> 302		
[7391]	<211> 356		
[7392]	<212> PRT		
[7393]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[7394]	<220>		
[7395]	<223> 合成序列		
[7396]	<400> 302		
[7397]	Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
[7398]	1 5 10 15		
[7399]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Lys Ile Phe Ser Gly Asn		
[7400]	20 25 30		
[7401]	His Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val		
[7402]	35 40 45		
[7403]	Gly Ile Ile Thr Ser Gly Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys		
[7404]	50 55 60		
[7405]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu		
[7406]	65 70 75 80		
[7407]	Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn		
[7408]	85 90 95		
[7409]	Val Arg Asp Arg Thr Ile Trp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val		

[7410]		100		105		110											
[7411]	Ser	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	
[7412]			115					120						125			
[7413]	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	
[7414]			130					135						140			
[7415]	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	
[7416]			145					150						155			160
[7417]	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	
[7418]					165					170						175	
[7419]	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	
[7420]				180						185						190	
[7421]	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	
[7422]				195						200						205	
[7423]	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	
[7424]				210						215						220	
[7425]	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Gln	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	
[7426]				225						230						235	240
[7427]	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	
[7428]					245						250					255	
[7429]	Val	Cys	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	
[7430]				260						265						270	
[7431]	Ser	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	
[7432]				275						280						285	
[7433]	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	
[7434]				290						295						300	
[7435]	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Val	Ser	Lys	Leu	Thr	
[7436]				305						310						315	320
[7437]	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	
[7438]					325						330					335	
[7439]	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	
[7440]				340						345						350	
[7441]	Ser	Pro	Gly	Lys													
[7442]					355												
[7443]	<210>	303															
[7444]	<211>	532															
[7445]	<212>	PRT															
[7446]	<213>	人工序列 (Artificial Sequence)															
[7447]	<220>																
[7448]	<223>	合成序列															

[7449]	<400> 303																
[7450]	Asp	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	
[7451]	1			5					10					15			
[7452]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Thr	Ala	Ser	Gly	Thr	Ile	Phe	Ser	Ile	Asn	
[7453]				20					25					30			
[7454]	Arg	Met	Asp	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gln	Arg	Glu	Leu	Val	
[7455]			35					40					45				
[7456]	Ala	Leu	Ile	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Pro	Ala	Tyr	Ala	Asp	Ser	Ala	Lys	
[7457]		50					55					60					
[7458]	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Val	Tyr	Leu	
[7459]	65					70				75					80		
[7460]	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	His	
[7461]				85					90					95			
[7462]	Val	Ser	Ser	Gly	Val	Tyr	Asn	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	
[7463]				100					105					110			
[7464]	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	
[7465]			115					120					125				
[7466]	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	
[7467]		130					135					140					
[7468]	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	
[7469]	145					150					155				160		
[7470]	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Asp	
[7471]				165					170						175		
[7472]	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	
[7473]				180					185					190			
[7474]	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Thr	Ala	Ser	Gly	Thr	Ile	Phe	Ser	Ile	Asn	Arg	
[7475]			195					200					205				
[7476]	Met	Asp	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gln	Arg	Glu	Leu	Val	Ala	
[7477]		210					215					220					
[7478]	Leu	Ile	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Pro	Ala	Tyr	Ala	Asp	Ser	Ala	Lys	Gly	
[7479]	225					230					235				240		
[7480]	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Val	Tyr	Leu	Gln	
[7481]				245					250						255		
[7482]	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	His	Val	
[7483]				260					265					270			
[7484]	Ser	Ser	Gly	Val	Tyr	Asn	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	
[7485]			275					280					285				
[7486]	Ser	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	
[7487]	290						295					300					

[7488]	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala
[7489]	305						310				315					320
[7490]	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu
[7491]							325				330					335
[7492]	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser
[7493]							340				345				350	
[7494]	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu
[7495]							355				360				365	
[7496]	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr
[7497]							370							380		
[7498]	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn
[7499]	385						390					395				400
[7500]	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Gln	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro
[7501]							405					410				415
[7502]	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln
[7503]							420					425				430
[7504]	Val	Cys	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val
[7505]							435					440				445
[7506]	Ser	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val
[7507]							450					455				460
[7508]	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro
[7509]	465						470					475				480
[7510]	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Val	Ser	Lys	Leu	Thr
[7511]							485					490				495
[7512]	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val
[7513]							500					505				510
[7514]	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu
[7515]							515					520				525
[7516]	Ser	Pro	Gly	Lys												
[7517]							530									

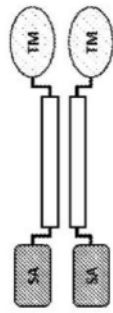


图1A

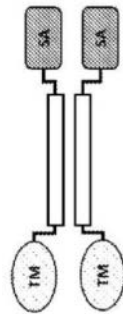


图1B

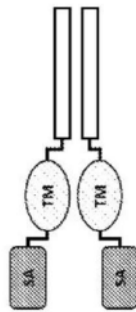


图1C

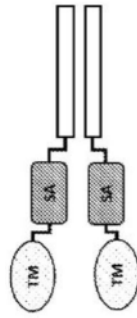


图1D

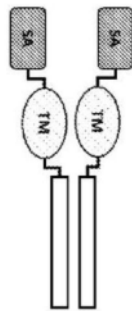


图1E

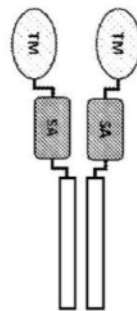


图1F

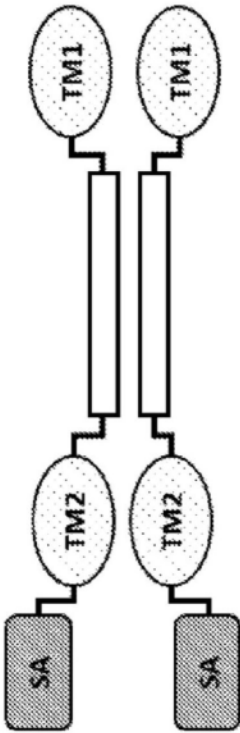


图2A

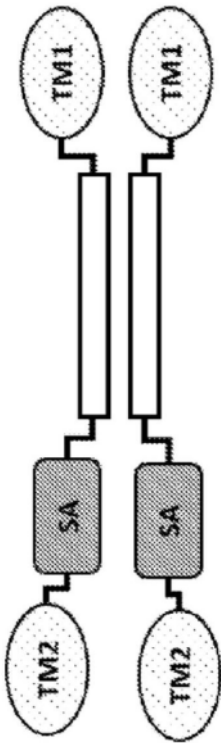


图2B

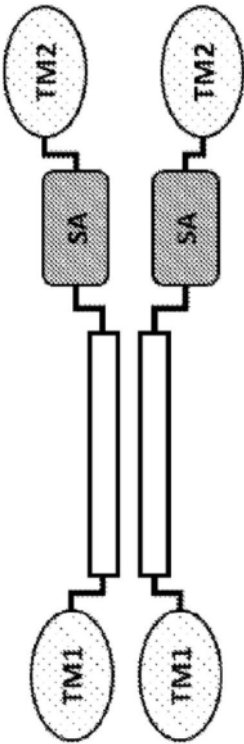


图2C

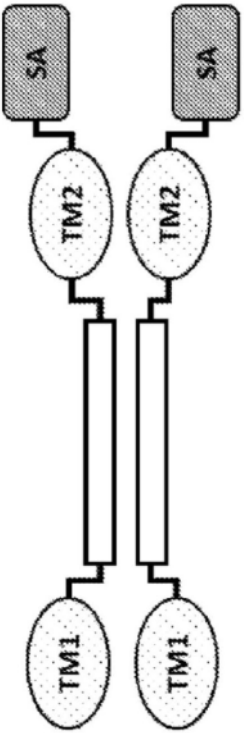


图2D

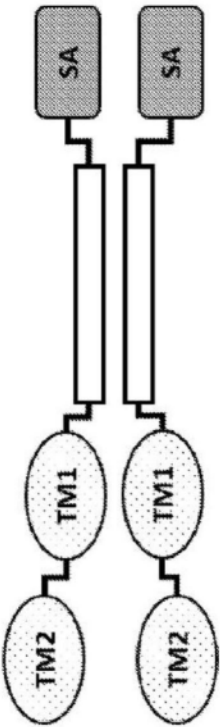


图2E

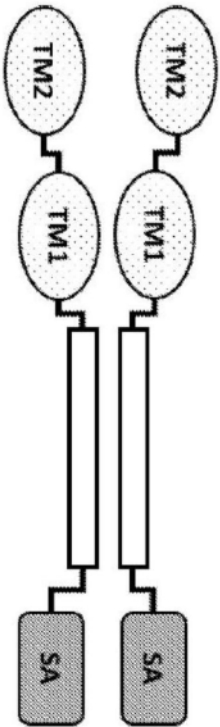


图2F

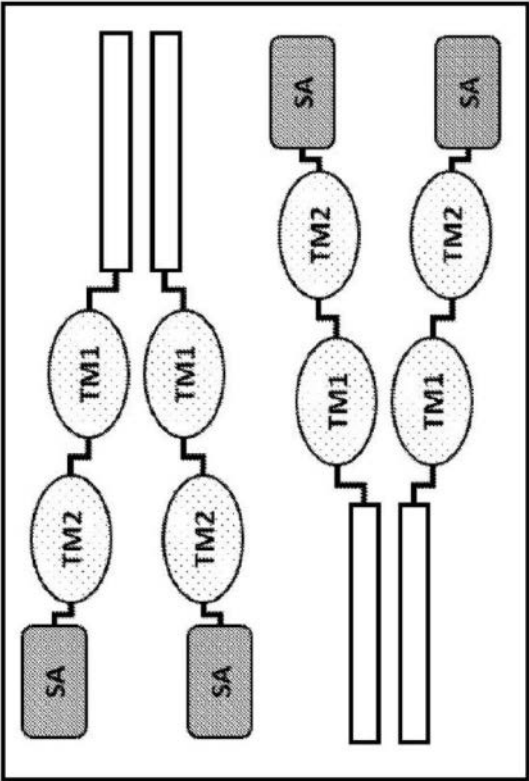


图 2G

图 2H

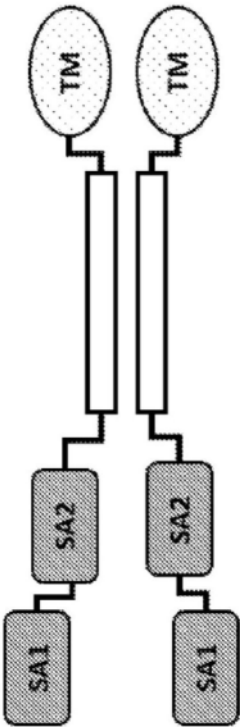


图3A

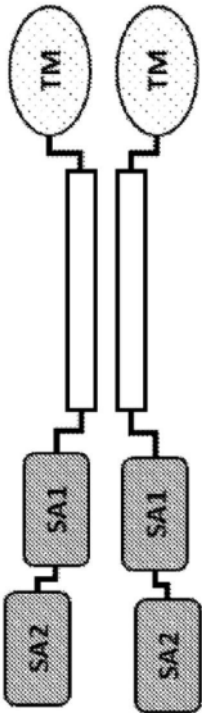


图3B

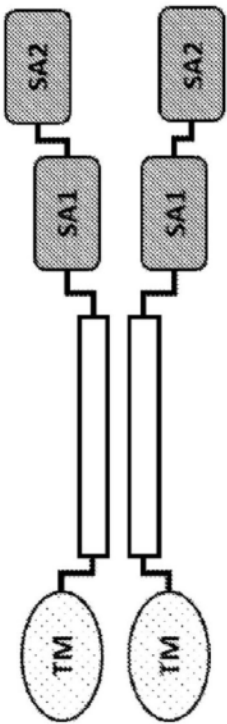


图3C

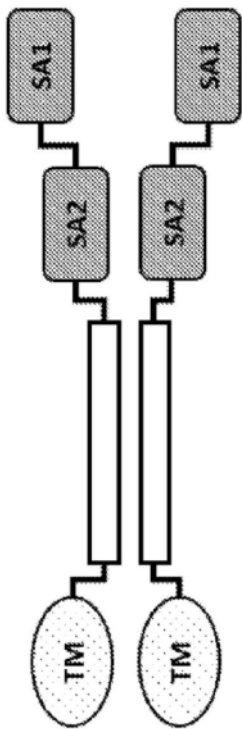


图3D

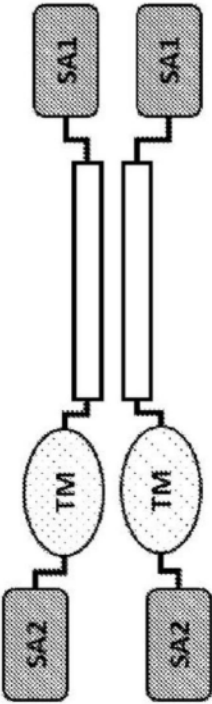


图3E

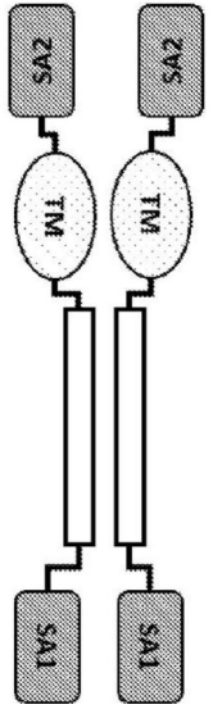


图3F

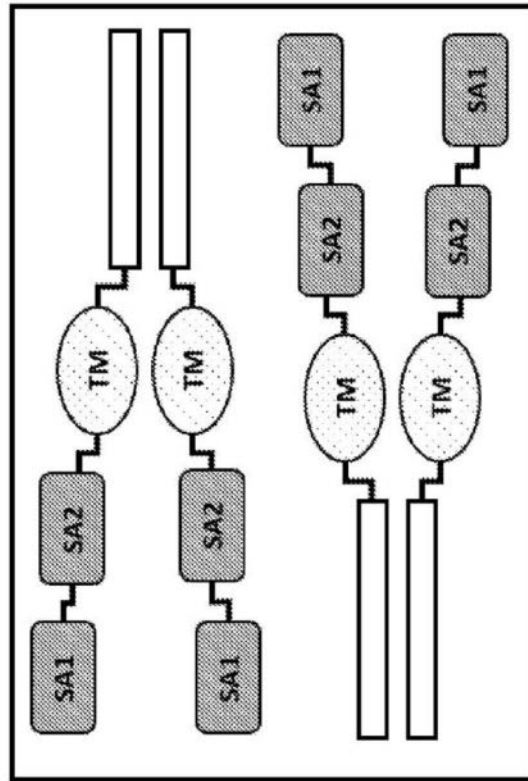


图 3G

图 3H

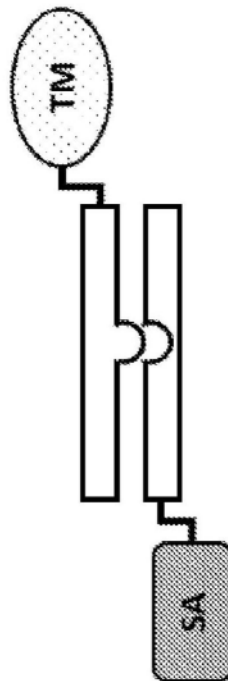


图4A

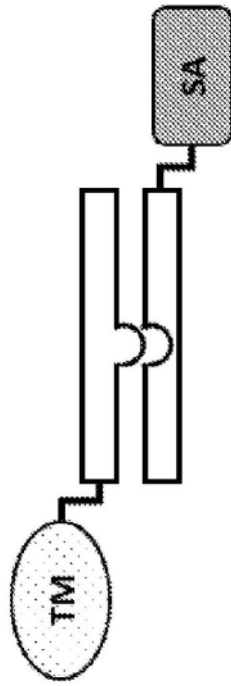


图4B

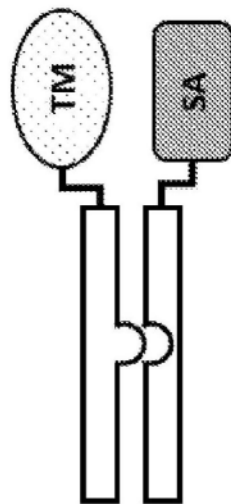


图4C

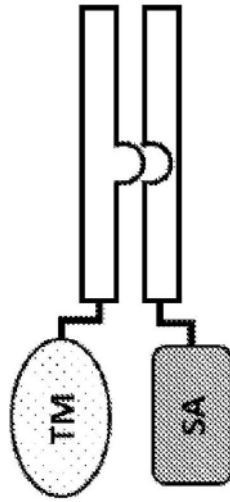


图4D

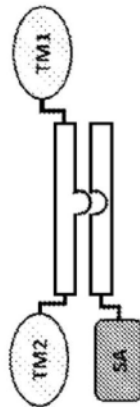


图5A

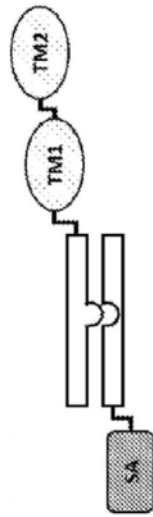


图5B

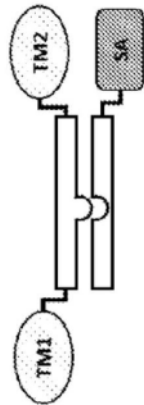


图5C

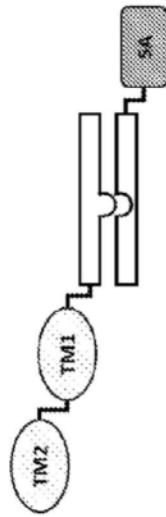


图5D

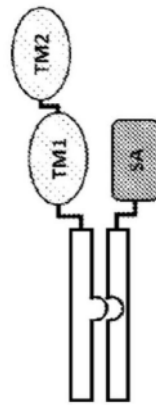


图5E

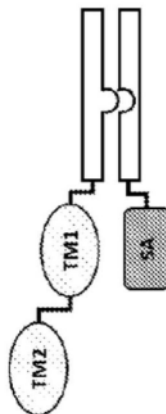


图5F

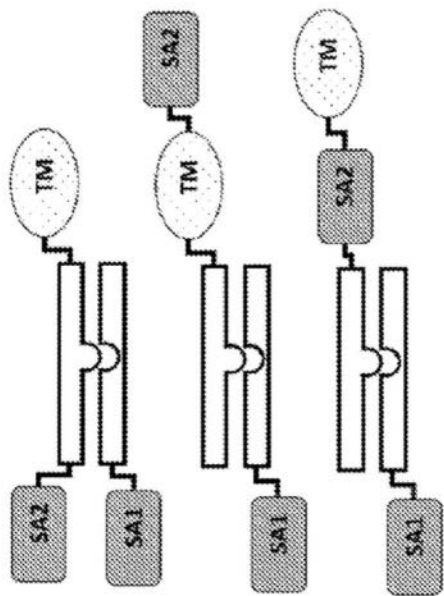


图 6A 图 6B 图 6C

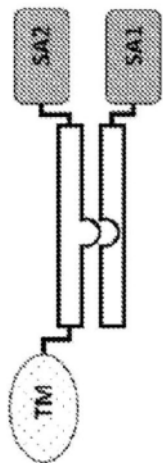


图6D

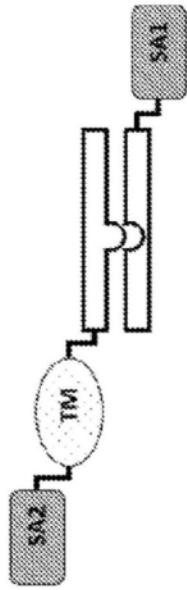


图6E

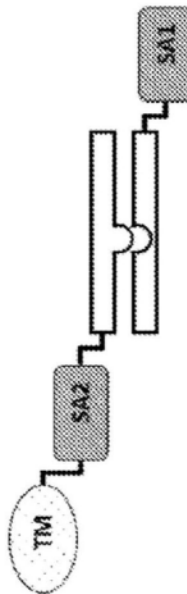


图6F

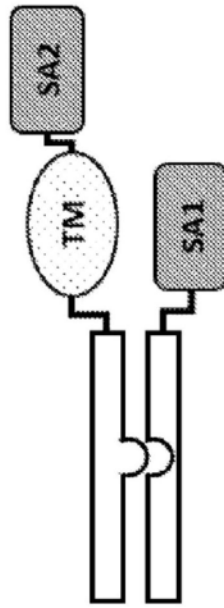


图6G

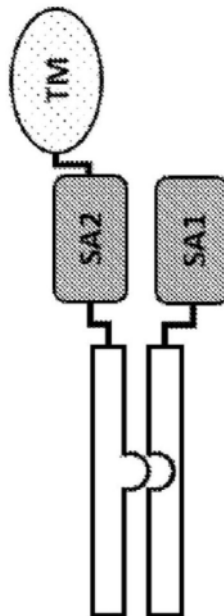


图6H

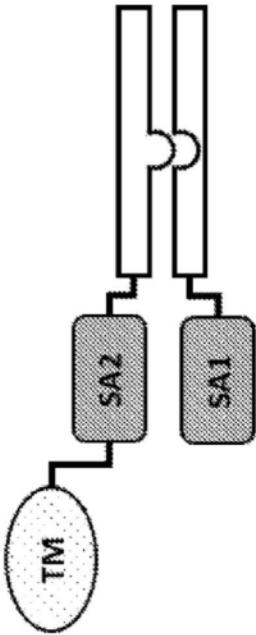


图6I

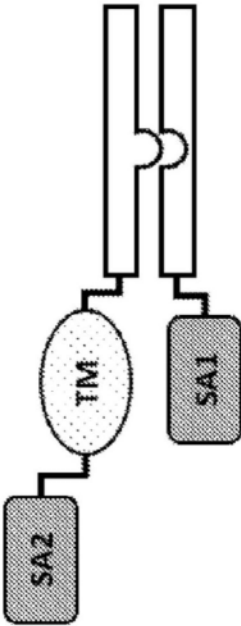


图6J

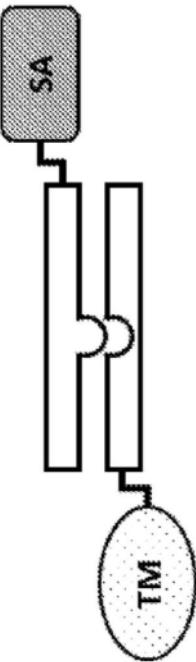


图7A

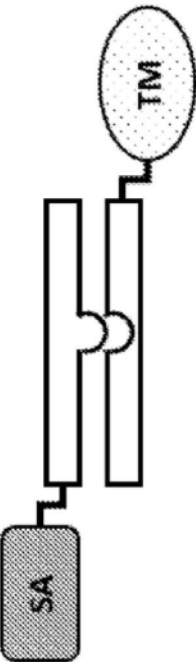


图7B

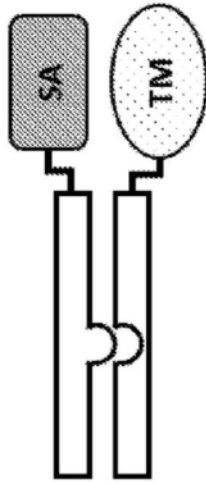


图7C

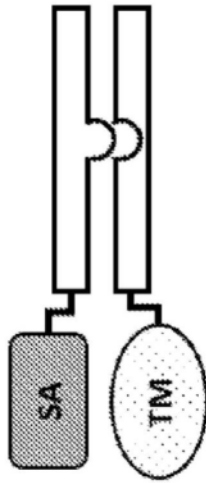


图7D

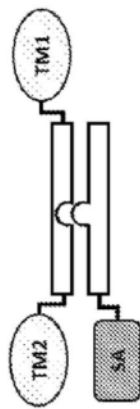


图8A

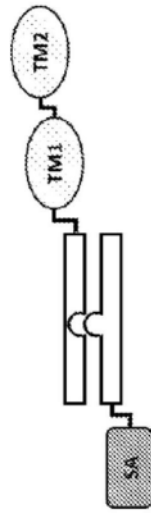


图8B

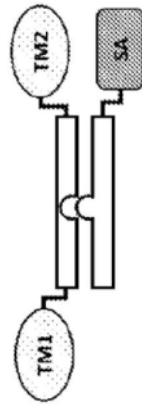


图8C

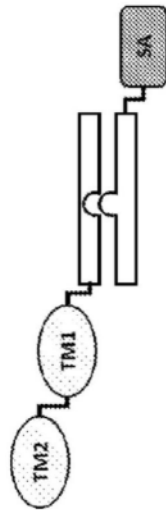


图8D

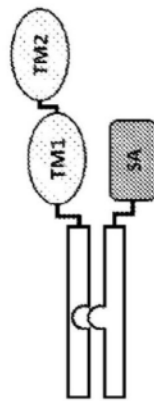


图8E

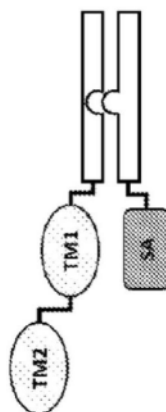


图8F

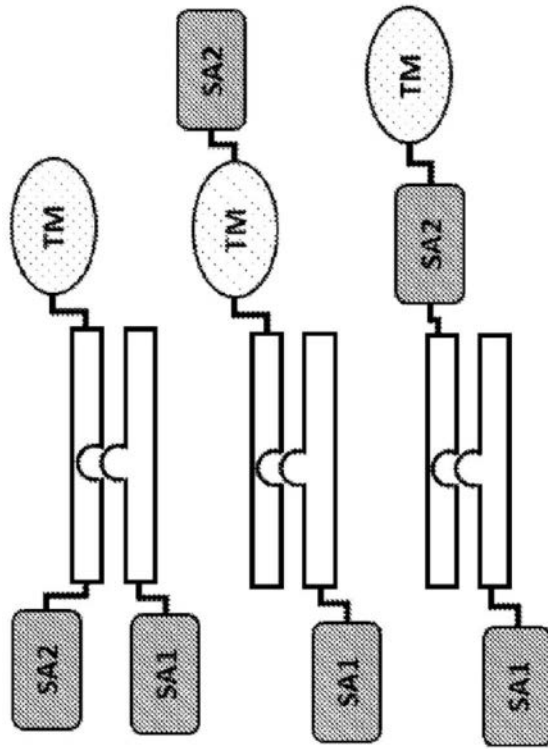


图 9A 图 9B 图 9C

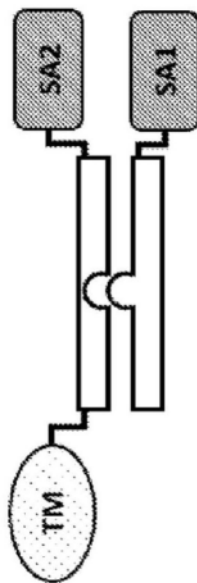


图9D

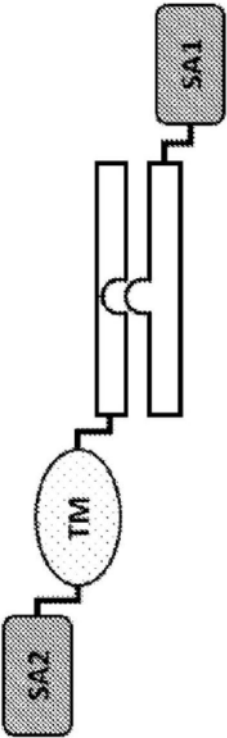


图9E

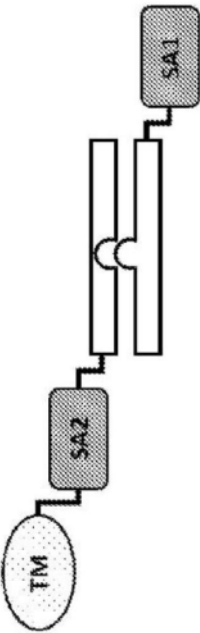


图9F

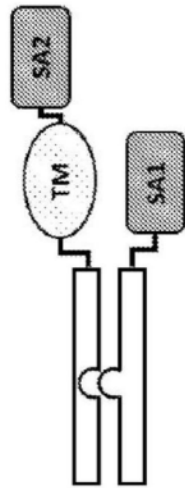


图9G

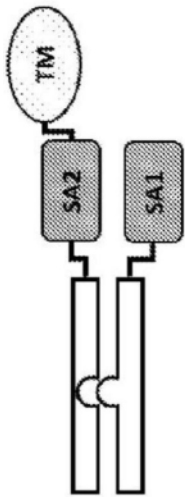


图9H

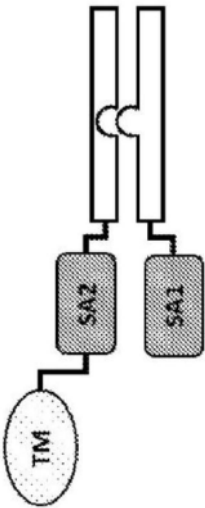


图9I

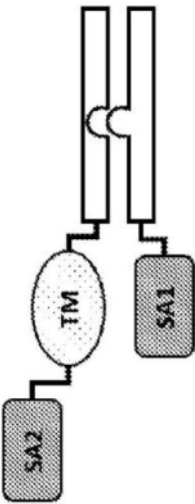


图9J

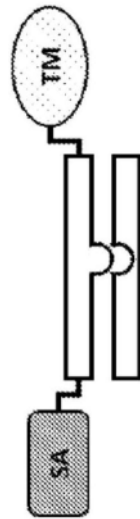


图10A

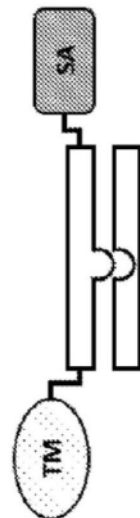


图10B

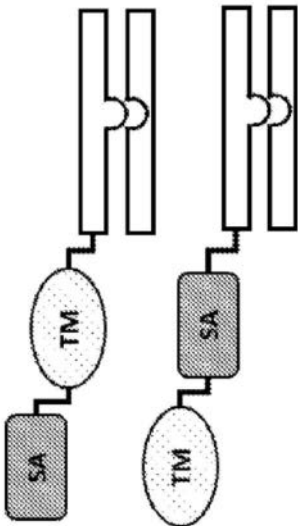


图 10C 图 10D

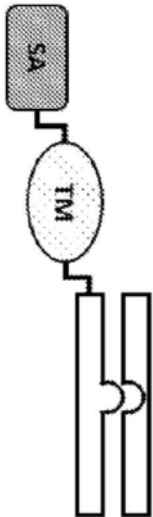


图10E

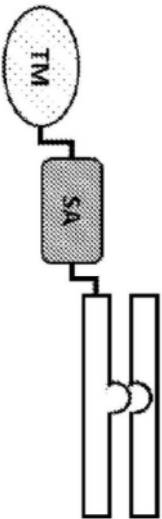


图10F

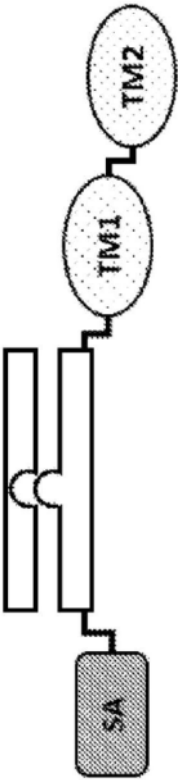


图11A

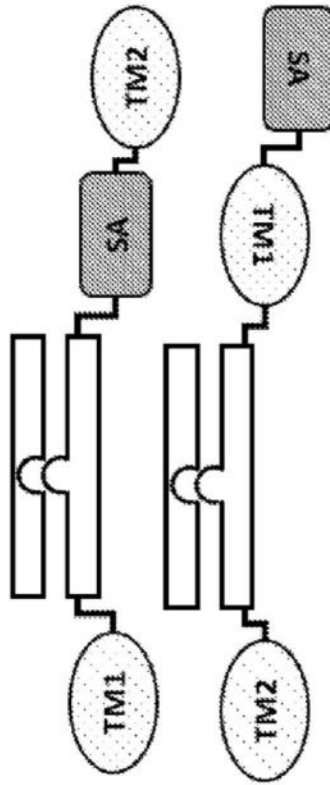


图 11B图 11C

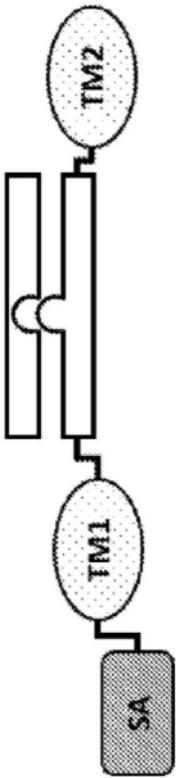


图11D

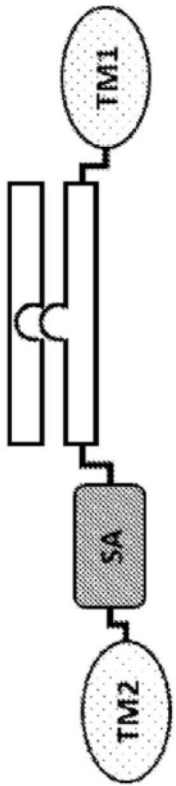


图11E

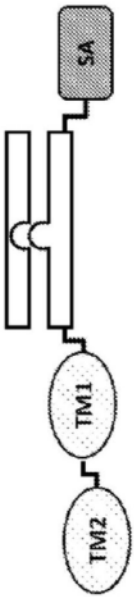


图11F

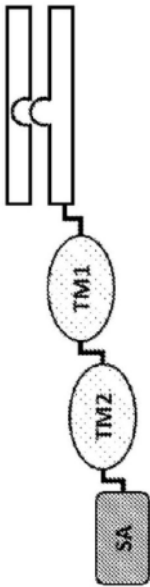


图11G

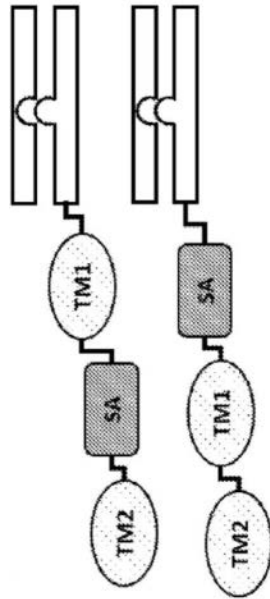


图 11H 图 11I

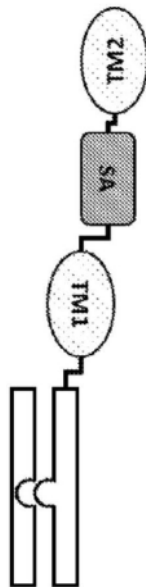


图11J

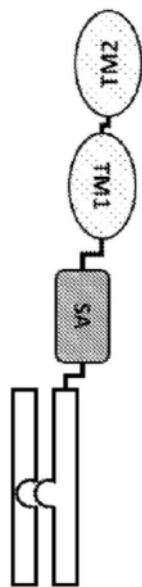


图11K

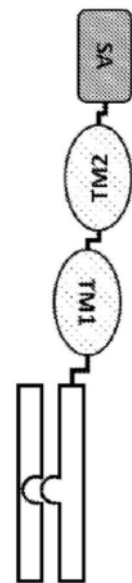


图11L



图12A

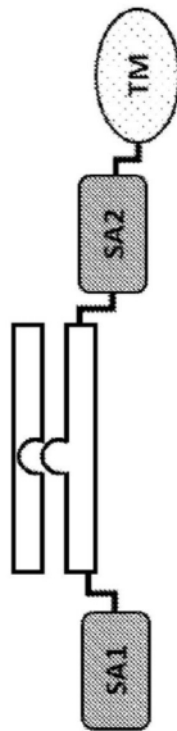


图12B

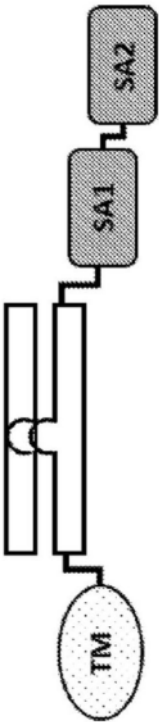


图12C

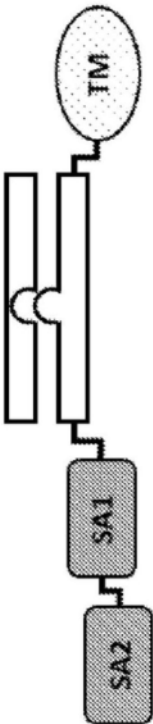


图12D

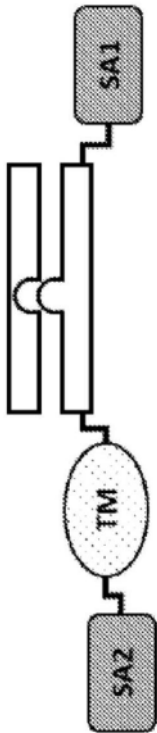


图12E

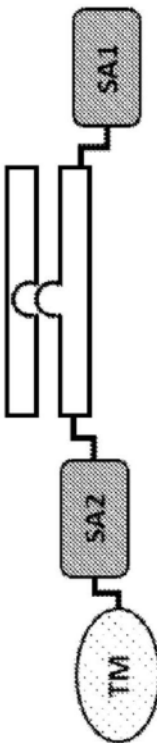


图12F

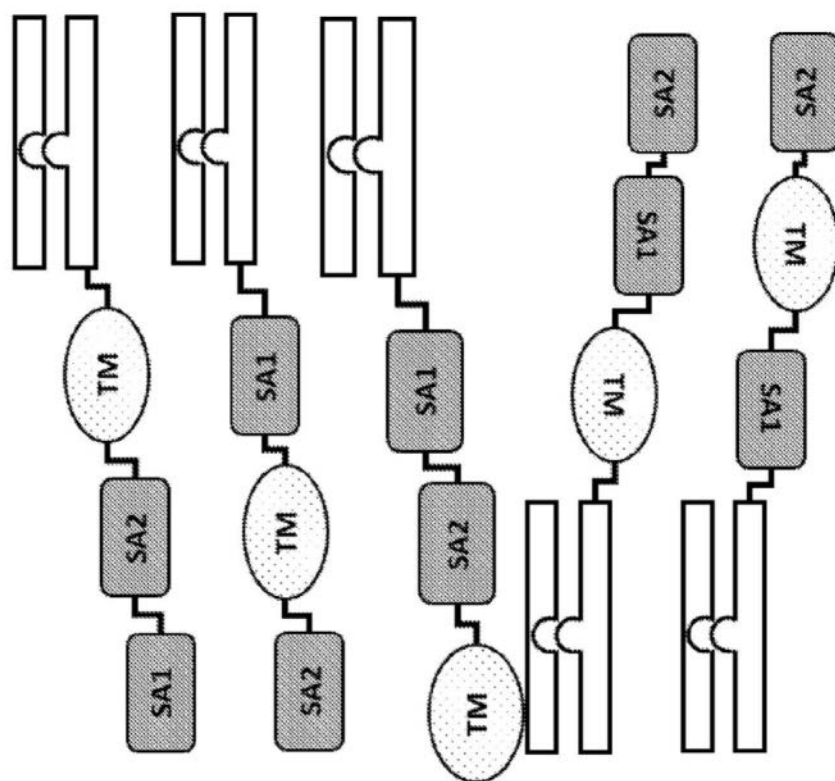


图 12G 图 12H 图 12I 图 12J 图 12K

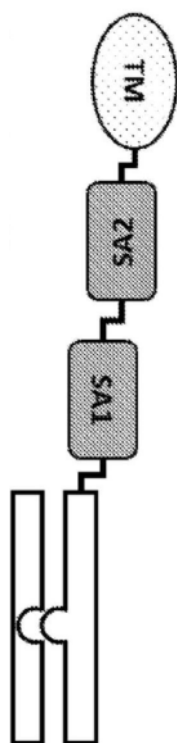


图12L

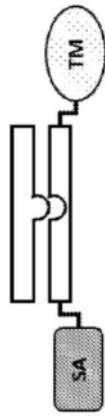


图13A

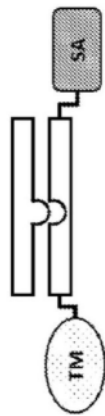


图13B

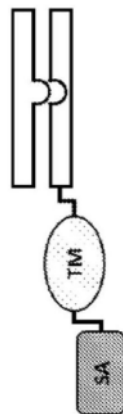


图13C

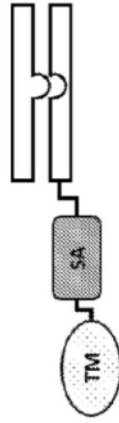


图13D

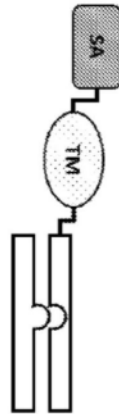


图13E

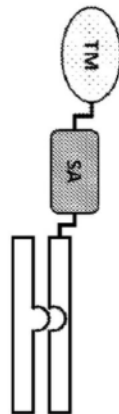


图13F

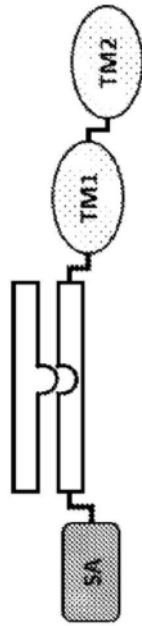


图14A

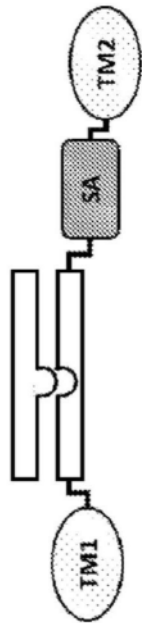


图14B



图14C



图14D

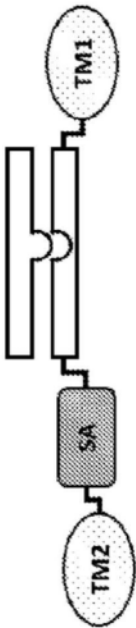


图14E

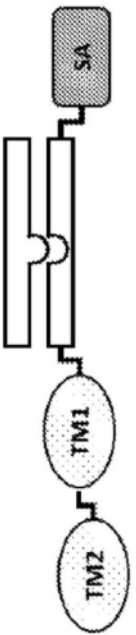


图14F

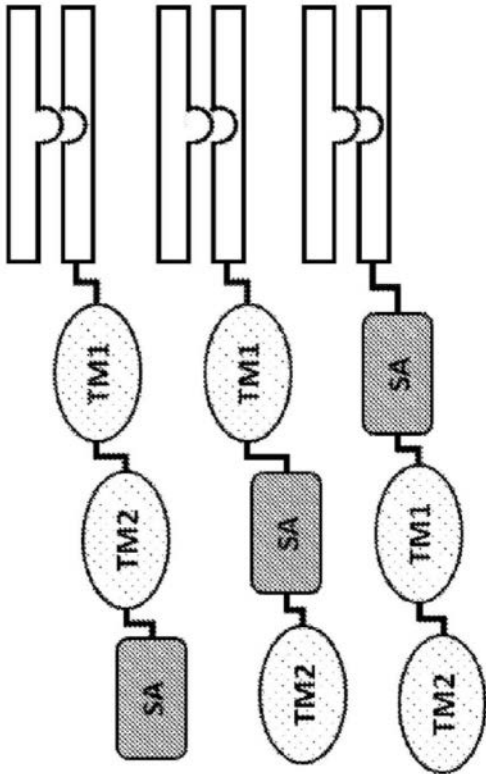


图 14G 图 14H 图 14I

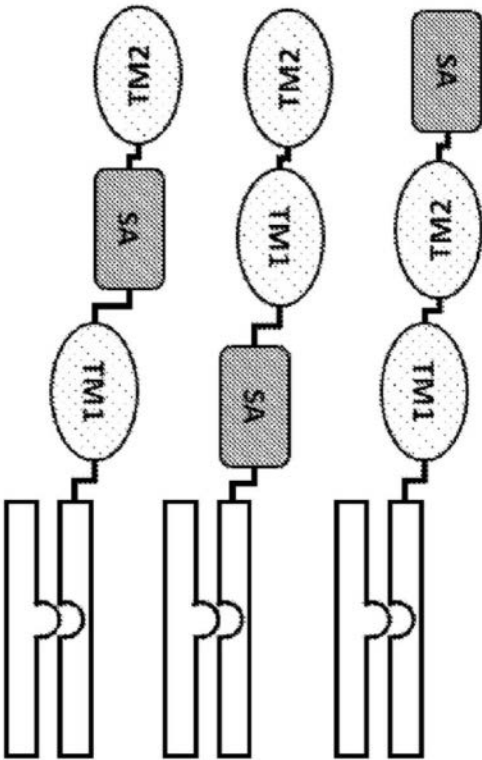


图 14J 图 14K 图 14L

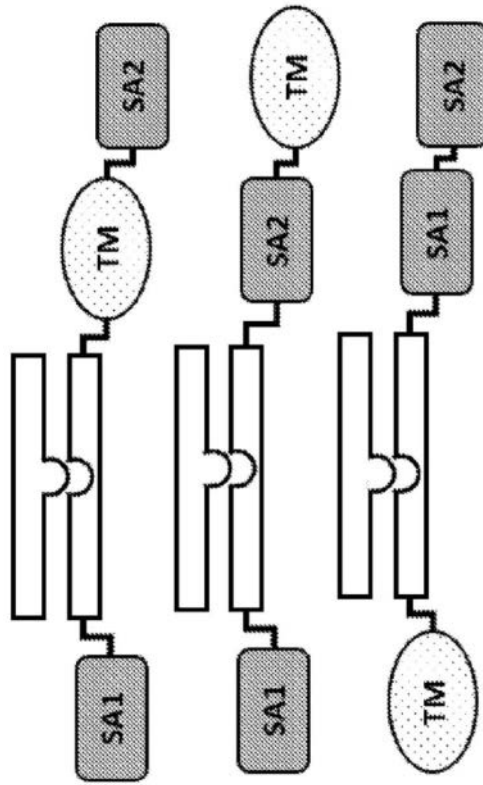


图 15A 图 15B 图 15C

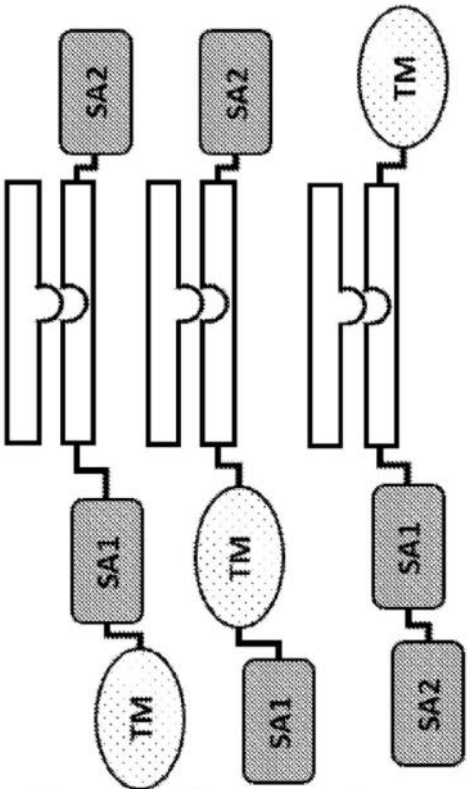


图 15D图 15E 图 15F

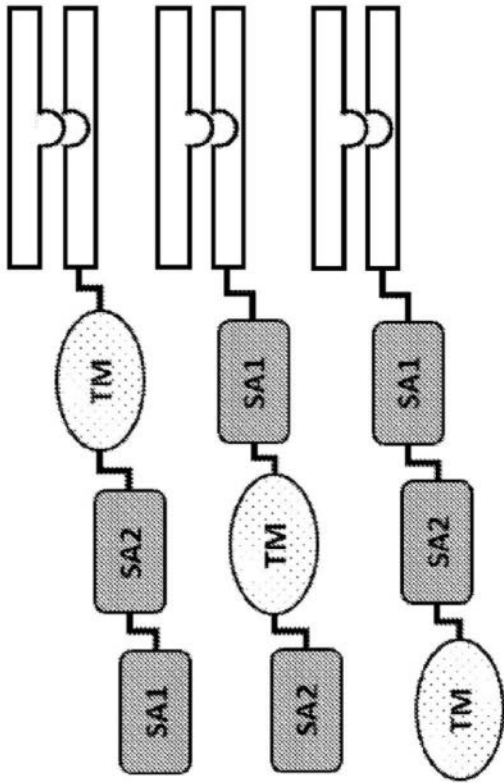


图 15G 图 15H 图 15I

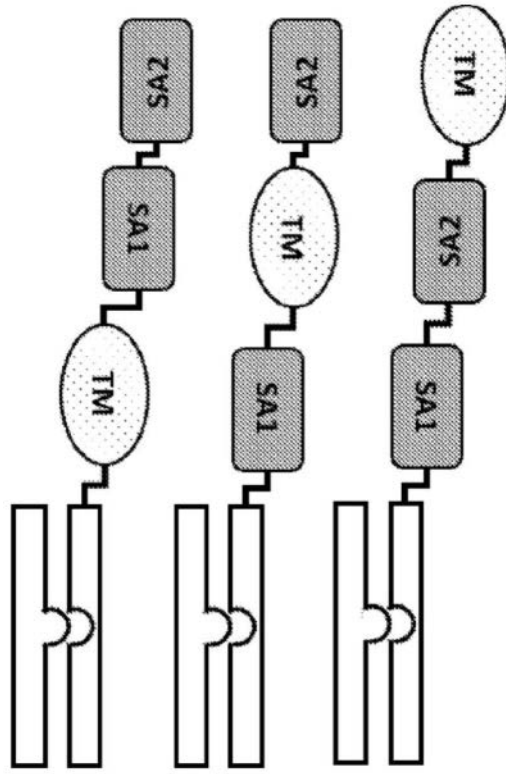


图 15J 图 15K 图 15L

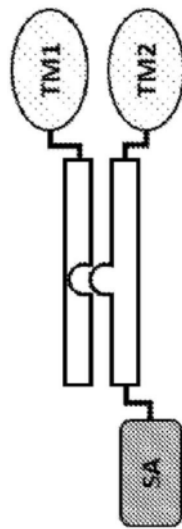


图16A

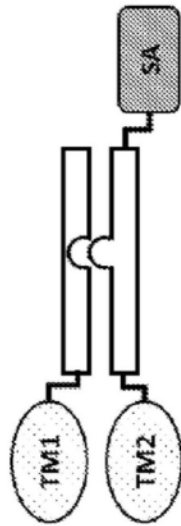


图16B

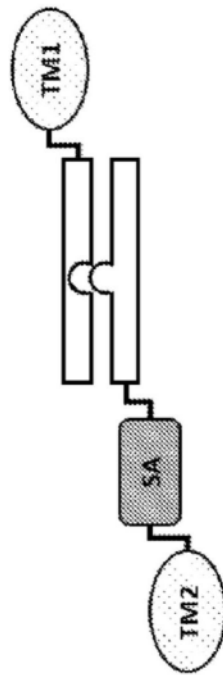


图16C

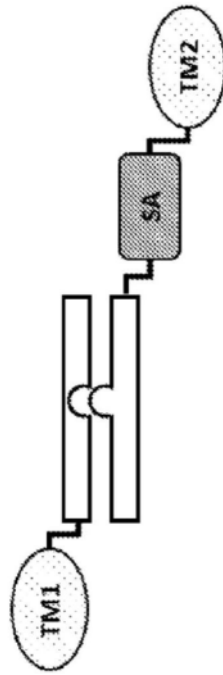


图16D

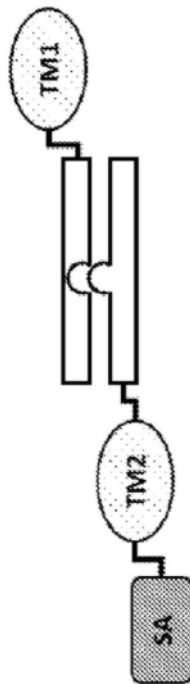


图16E

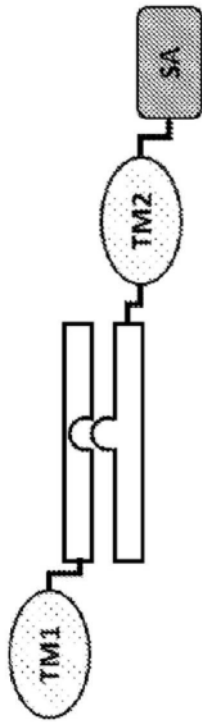


图16F

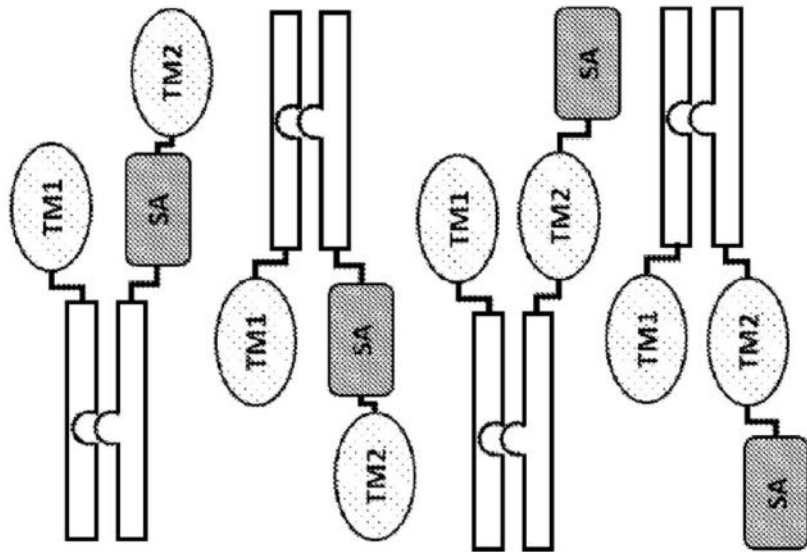


图 16G 图 16H 图 16I 图 16J

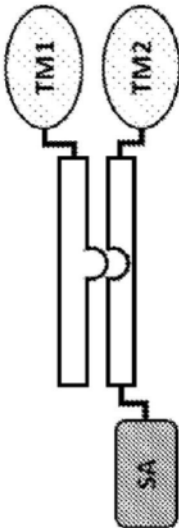


图17A

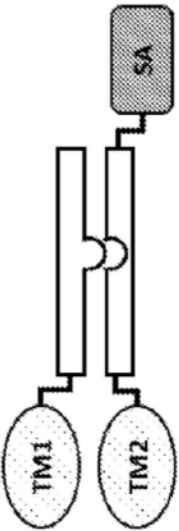


图17B

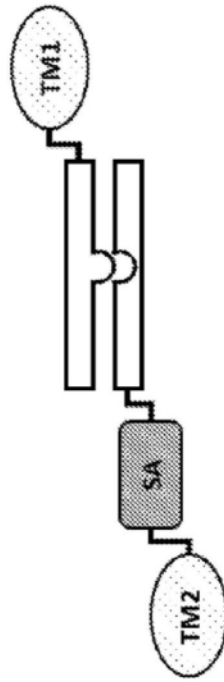


图17C

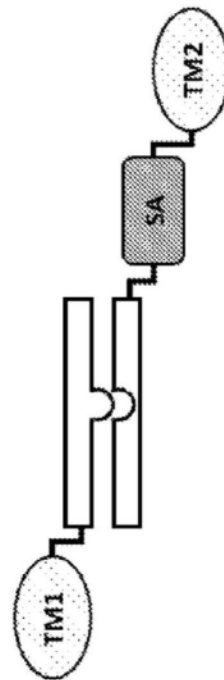


图17D

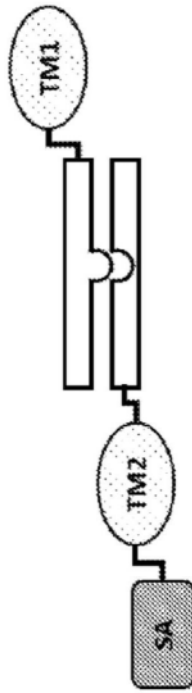


图17E

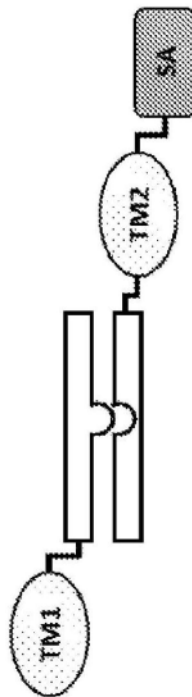


图17F

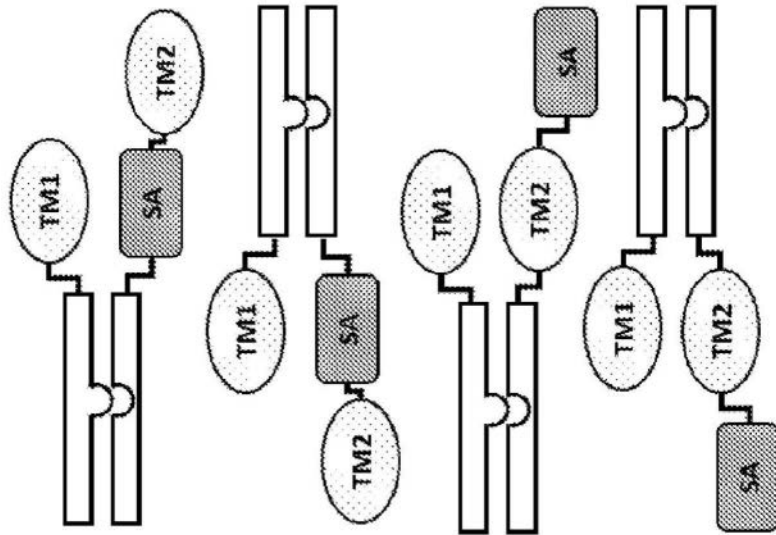


图 17G 图 17H 图 17I 图 17J

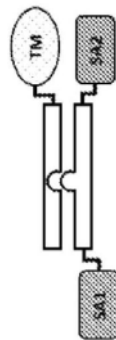


图18A

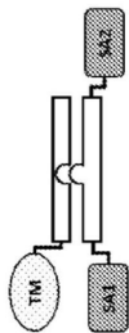


图18B

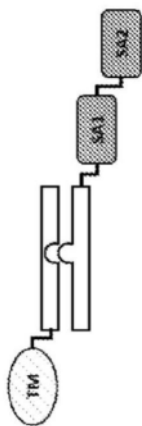


图18C

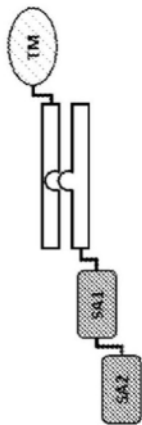


图18D

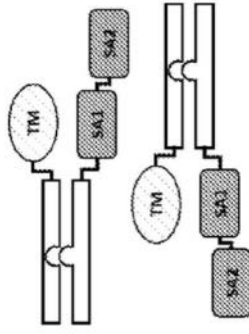


图 18E图 18F

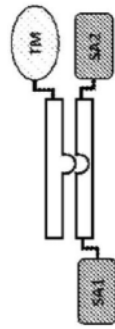


图19A

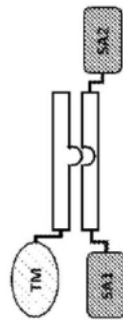


图19B

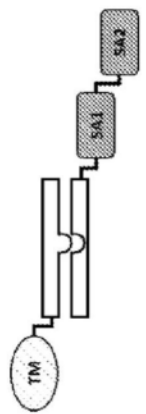


图19C

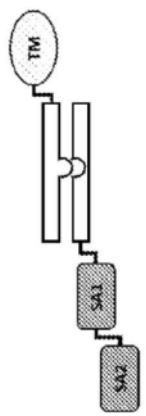


图19D

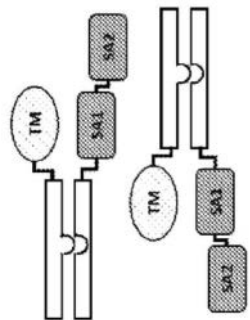


图 19E图 19F

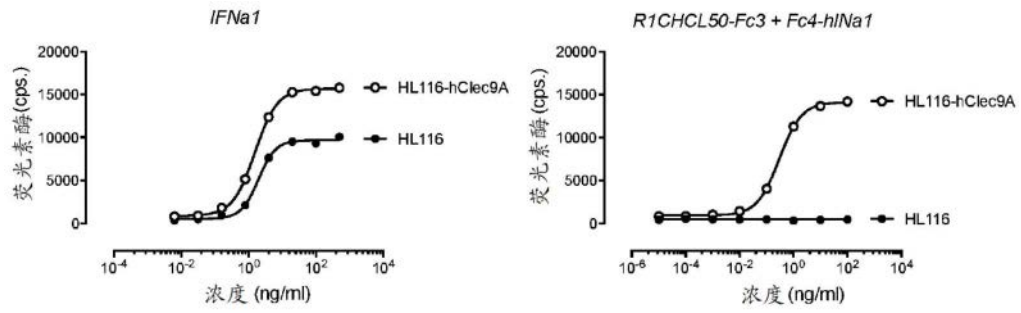


图20

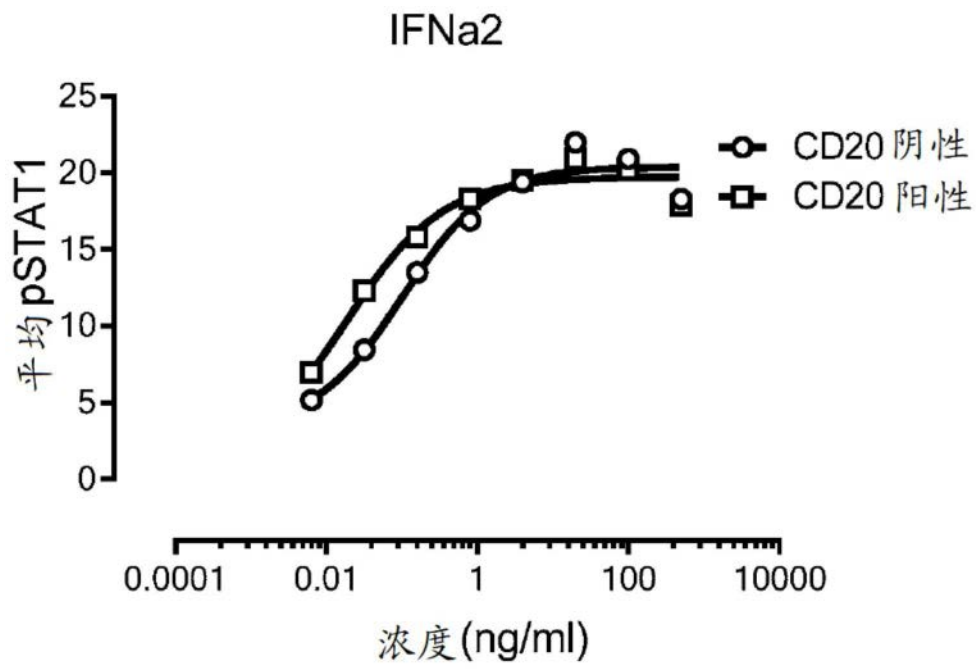


图21A

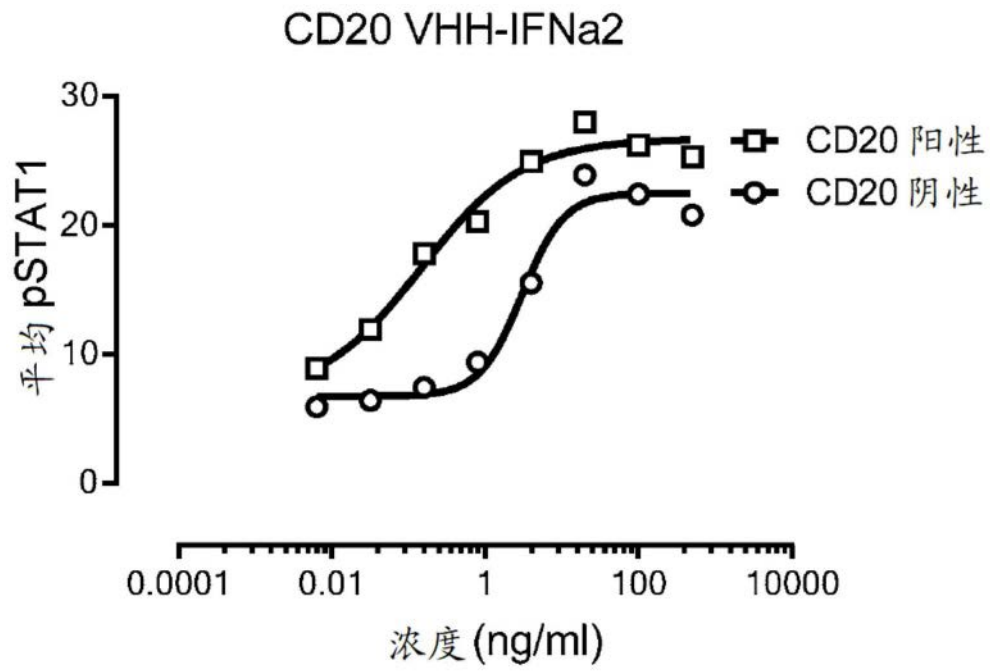


图21B

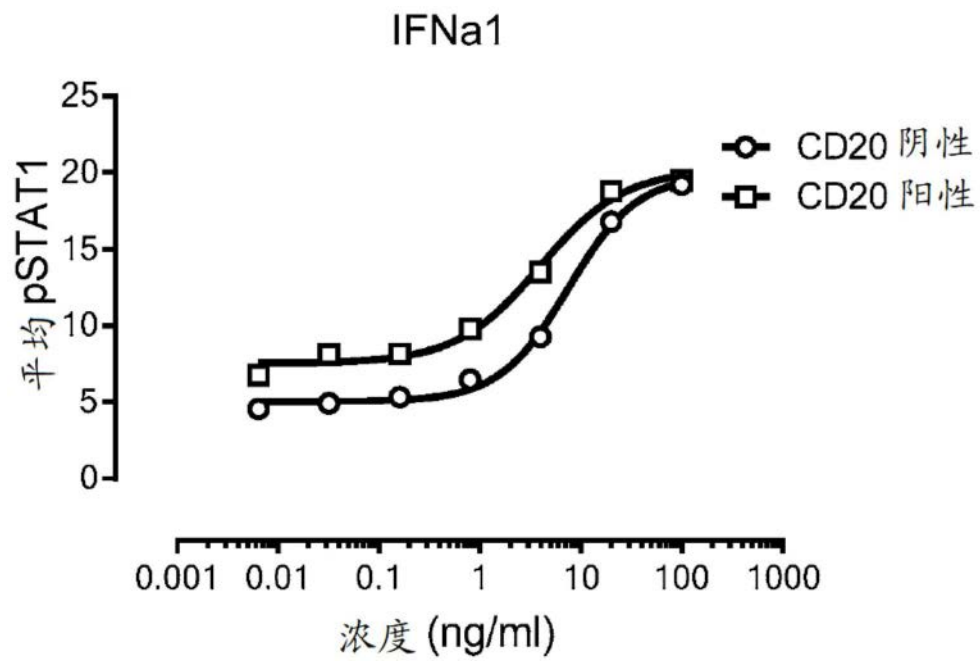


图21C

CD20 VHH-IFNa1

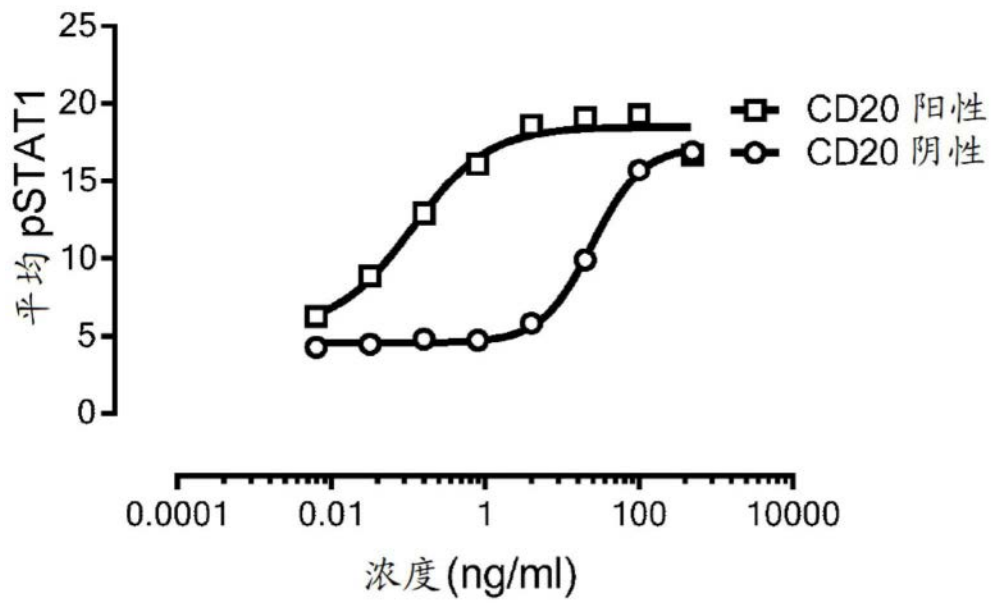


图21D

IFNa2

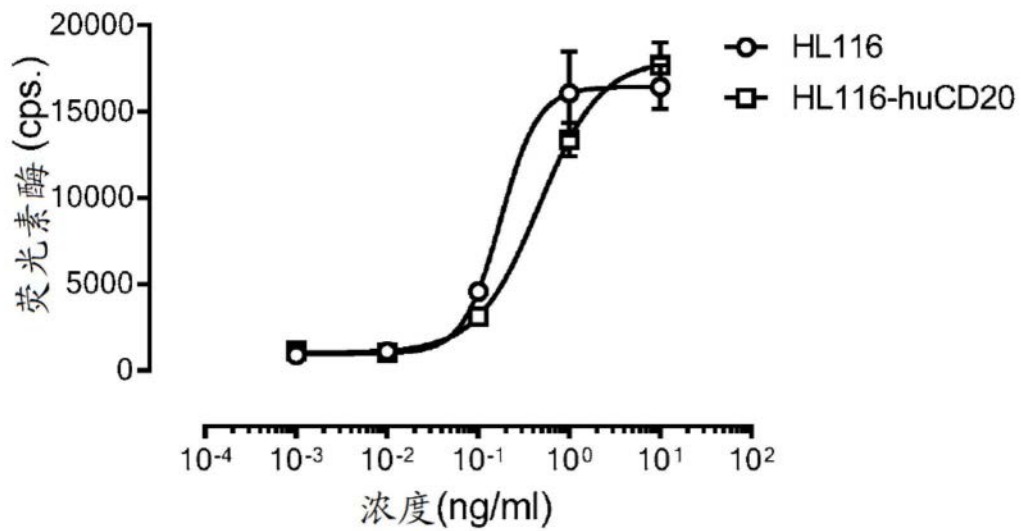


图22A

CD20 VHH-IFNa2

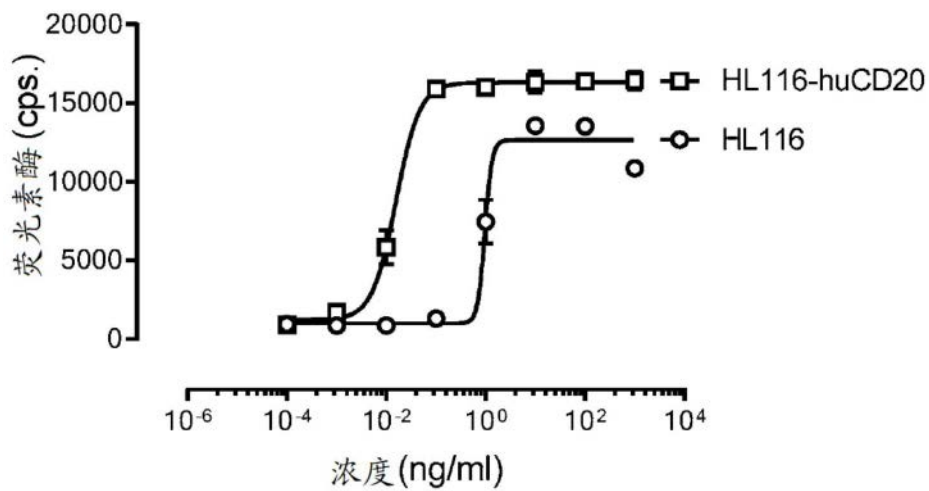


图22B

IFNa1

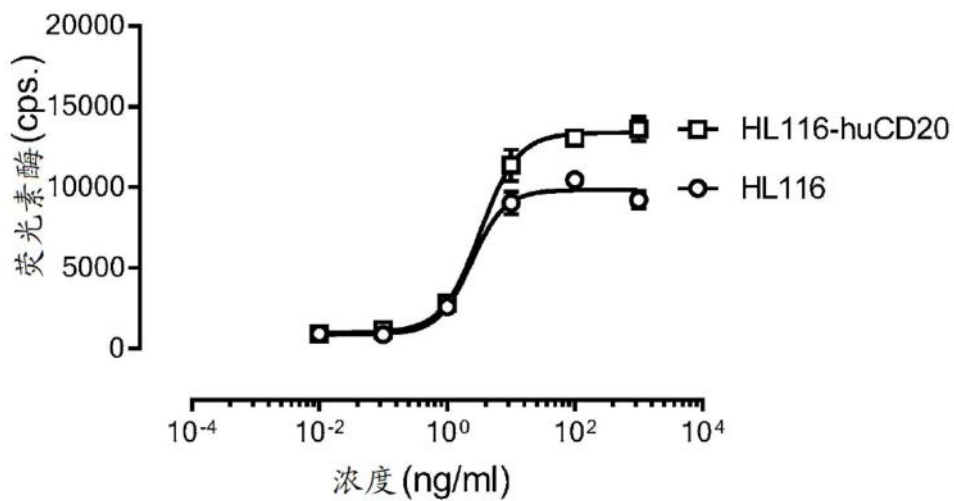


图22C

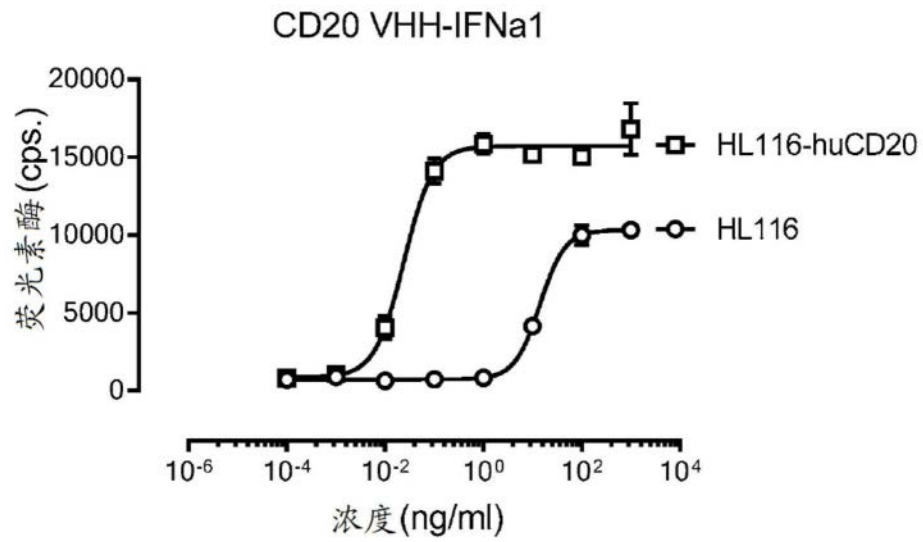


图22D

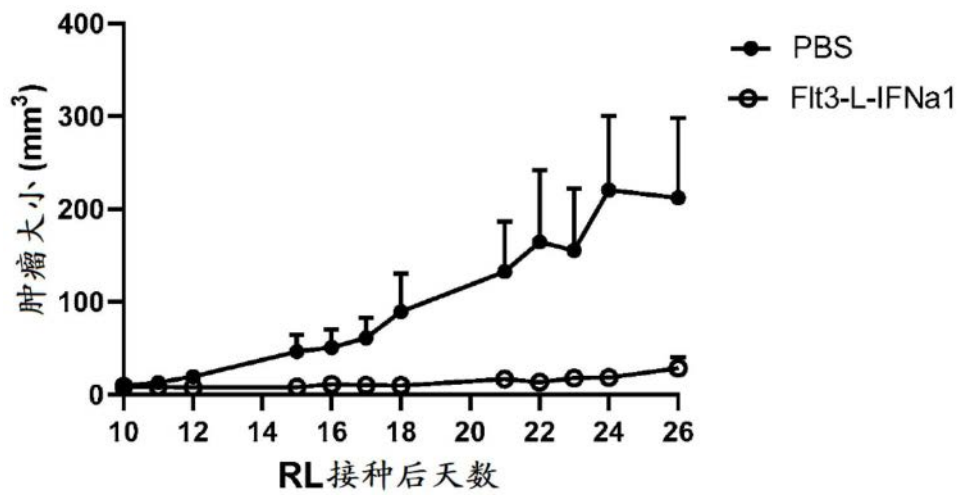


图23

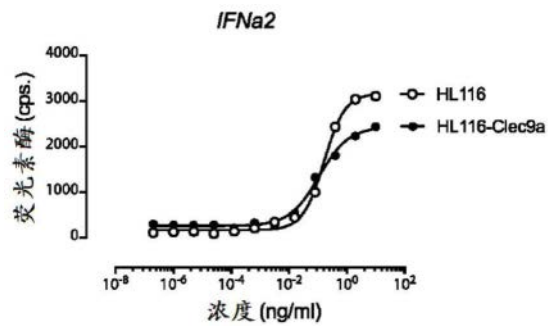


图24A

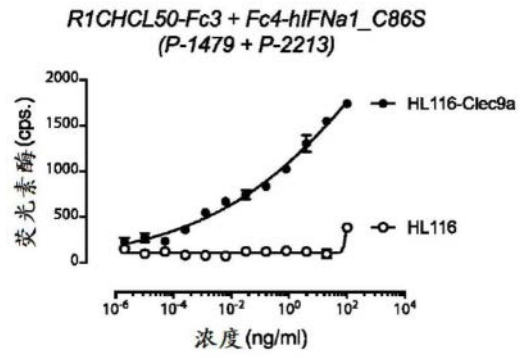


图24B

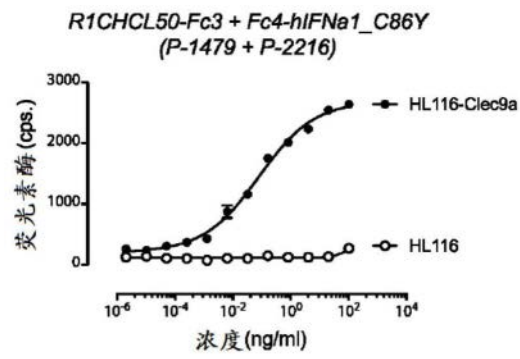


图24C

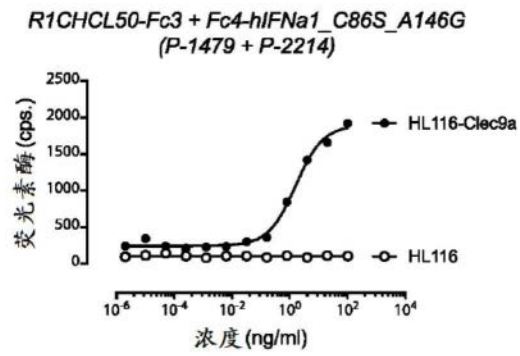


图24D

R1CHCL50-Fc3 + Fc4-hIFN α 1_C86Y_A146G
(P-1479 + P-2217)

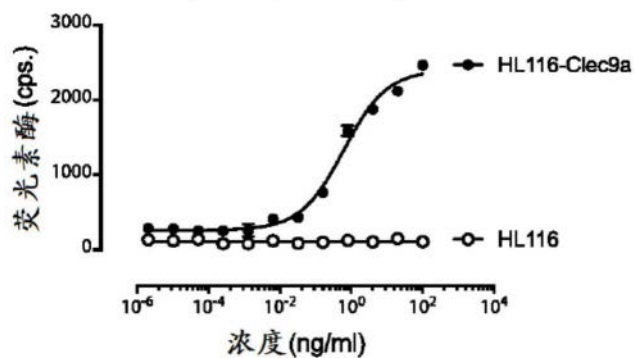


图24E

R1CHCL50-Fc3 + Fc4-hIFN α 1_C86S_M149V
(P-1479 + P-2215)

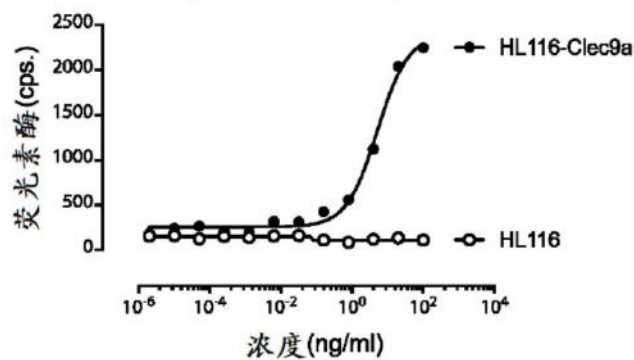


图24F

R1CHCL50-Fc3 + Fc4-hIFN α 1_C86Y_M149V
(P-1479 + P-2218)

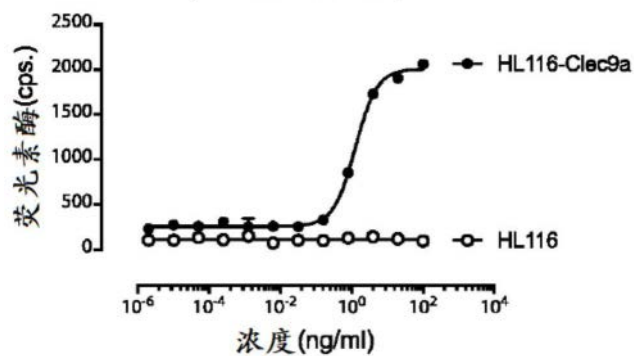


图24G

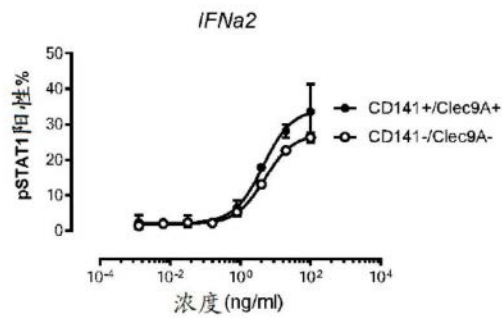


图25A

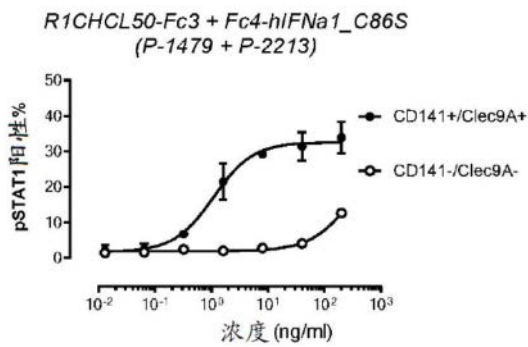


图25B

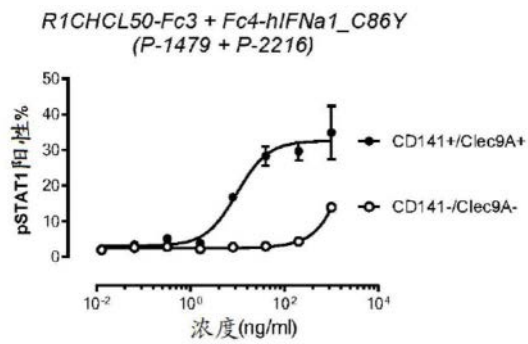


图25C

R1CHCL50-Fc3 + Fc4-hIFNa1_C86S_A146G
(P-1479 + P-2214)

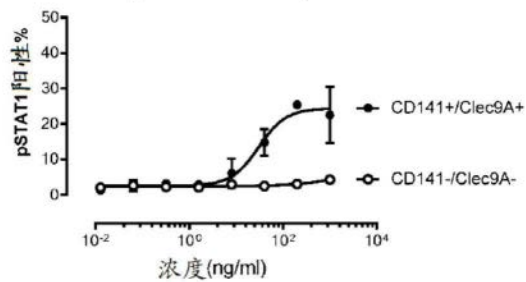


图25D

R1CHCL50-Fc3 + Fc4-hIFNa1_C86Y_A146G
(P-1479 + P-2217)

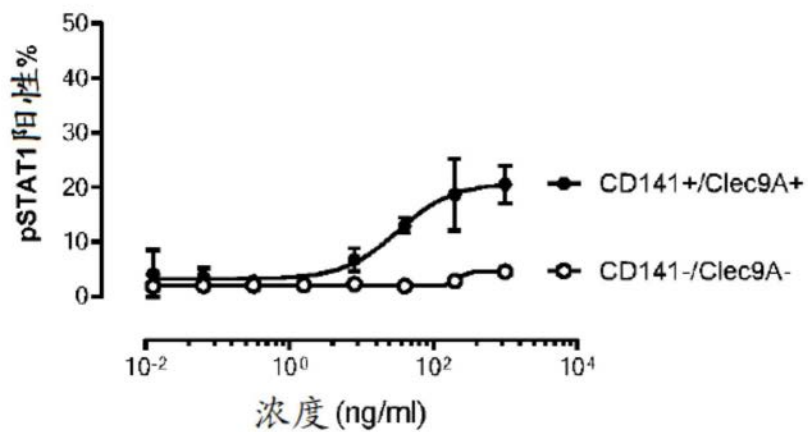


图25E

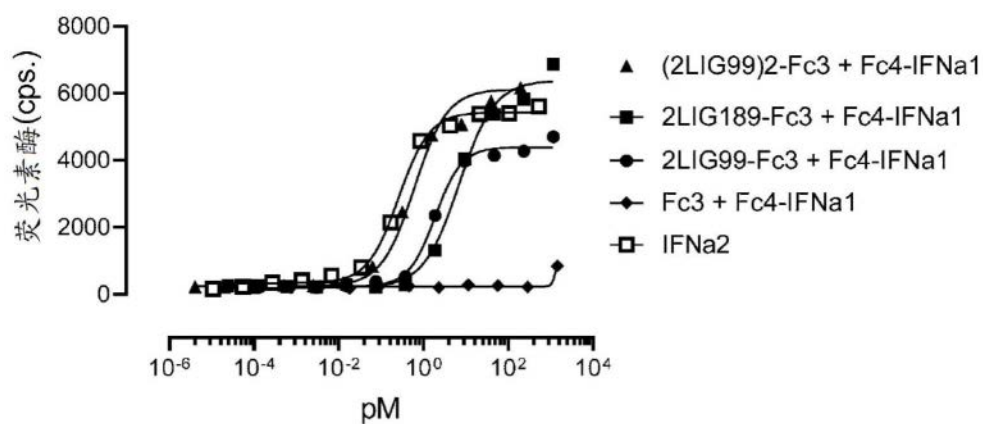


图26A

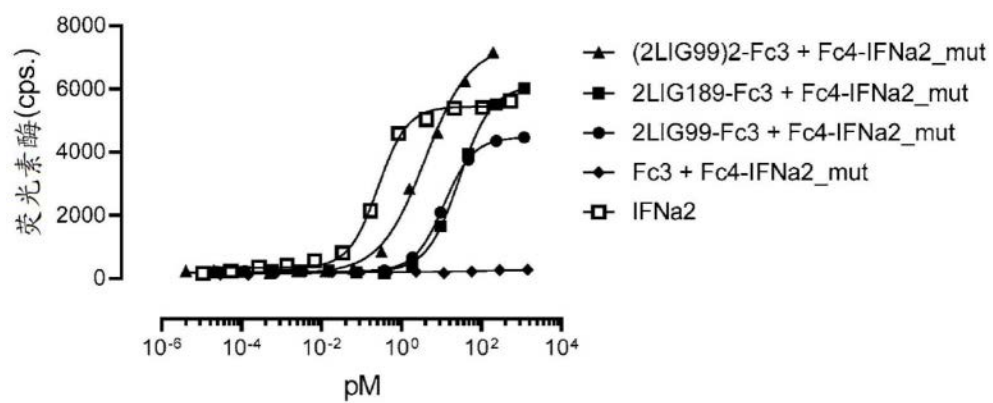


图26B